

**LA ALQUILACION INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS Y LA  
OXIDACIÓN DE AMINAS AROMATICAS SECUNDARIAS  
N-SUSTITUIDAS- DOS METODOLOGÍAS POTENCIALMENTE UTILES EN  
LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DE LA  
BENZO[e]NAFTO[1,2-*b*] AZEPINA Y LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA**

**ANDRES FELIPE YEPES**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA  
BUCARAMANGA, 2004**

**LA ALQUILACION INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS Y LA  
OXIDACIÓN DE AMINAS AROMATICAS SECUNDARIAS  
N-SUSTITUIDAS- DOS METODOLOGÍAS POTENCIALMENTE UTILES EN  
LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DE LA  
BENZO[e]NAFTO[1,2-*b*] AZEPINA Y LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA**

**ANDRES FELIPE YEPES**

**Trabajo para optar al titulo de Químico**

**Director**

**Dr. Alirio Palma Rodríguez, Ph.D**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA  
BUCARAMANGA, 2004**

A Dios, por ser mi guía en la búsqueda del verdadero y completo conocimiento

A mi madre Esther Pérez y Patricia Pérez Mira “mi tía”, por inculcarme los principios necesarios para ser un científico, por su confianza, paciencia, y amor brindado desde mi nacimiento hasta el día de hoy

A mi novia Yuri L. Hernández, por su apoyo, motivación y cariño a lo largo de nuestro tiempo juntos

A mi amigo Jorge R. Quintero por creer en mí.

## ABREVIATURAS

SNC	Sistema nervioso central
NA	Noradrenalina
5-HT	5-Hidroxitriptamina
UV	Ultravioleta
CCF	cromatografía en capa fina
IR	infrarrojo
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
TMS	Tetrametilsilano
PPA	Acido polifosforico
N-BOC	N-(terc-butiloxicarbonilo)
HMPA	Hexametilfosfotriamida
m/z	Relación masa sobre carga
eV	Electronvoltio
g/mol	Gramos por mol
t <sub>R</sub> .	Tiempo de retención
mL.	Mililitro
min.	Minutos
T.	Tensión
A.	Asimétrica
S.	Simétrica
F.	Flexión
M <sup>+</sup> .	Ion molecular
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

H,H-COSY	Correlation Spectroscopy
Atm.	Atmósferas
h.	Horas
°C	Grados centígrados
T.f.	Temperatura de fusión
g.	Gramos
J.	Constante de acoplamiento
Hz.	Hertzios
H <sub>eq</sub>	Hidrógeno ecuatorial
H <sub>ax</sub>	Hidrógeno axial
HMBC	Heteronuclear Múltiple-Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Múltiple-Bond Correlation
DEPT	Distortion Enhancement Proton Test

## TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	1
1. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA	4
1.1. GENERALIDADES	4
1.2. RUTAS SINTETICAS UTILIZADAS PARA LA CONSTRUCCION DE NUCLEOS DIBENZO[b,e]AZEPINICOS Y NAFTOAZEPINICOS	10
1.2.1. Síntesis de dibenzo[b,e]azepinas vía reacción de Schmidt	11
1.2.2. Síntesis de 11-oxodibenzo[b,e]azepinas a partir de la <i>orto</i> -acetamidobenzofenona <i>orto</i> -formil sustituida	11
1.2.3. Obtención de 11-fenildibenzo[b,e]azepinas a partir de 2-amino benzofenonas	13
1.2.4. Síntesis de dibenzo[b,e]azepinas a partir de anilinas <i>orto</i> -bencilo sustituidas	14
1.2.5. Síntesis del metoximianserin a partir del óxido de estireno	16
1.2.6. Síntesis de análogos parcialmente reducidos de naftobenzoazepinas	16
1.2.7. Síntesis de dioxobenzo[e]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas por acilación intramolecular de Friedel-Crafts de monoamidas N-naftilo sustituidas del ácido ftálico	17
1.2.8. Síntesis de epoxinaftoazepinas mediante ciclación térmica de N-alilosustituido 2,4-bis(trifluoroacetilo)-1-naftilaminas	18
1.2.9. Síntesis de hexahidrociclopropa[ <i>c</i> ]nafto[2,1- <i>b</i> ]azepinas	18
1.3. Síntesis y propiedades fármaco-biológicas de ciclos dibenzoazocínicos	19
1.3.1. Métodos de ciclación. Reglas de Baldwin	20

1.3.2. Actividad y síntesis de derivados dibenzoazocínicos	22
1.3.3. Síntesis de derivados piperazino-dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocínicos con propiedades antiserotoninérgicas.	23
1.3.4. Síntesis de un novedoso sistema dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocínico con propiedades hipoténivas	24
<hr/>	
1.3.5. Obtención de dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas mediante un acople C-C intramolecular de Heck	25
1.4. Aspectos teóricos adicionales que soportan la presente investigación	27
1.4.1 Transposiciones sigmatrópicas-[3,3]	27
1.4.2. Reordenamiento Claisen	29
1.4.3. Reordenamiento aza-Cope	30
1.4.4 Reordenamiento amino–Claisen	32
1.5 Reacciones de cicloadición	34
1.5.1 Cicloadición dipolar-[3+2]	35
1.5.2 Consideraciones mecanísticas en la cicloadición dipolar-[3+2]	37
1.5.3. Cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina en la síntesis de productos naturales biológicamente activos	38
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	40
OBJETIVOS	44
2.1. OBJETIVO GENERAL	44
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	44
3. PARTE EXPERIMENTAL	46
3.1. Obtención de las N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>1a-c</u> .	47

3.2. Obtención de las N-alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u> .	48
3.3. Reordenamiento amino- <i>Claisen</i> de las N-alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u> .	50
3.4. Ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de las $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>3a,b</u> .	51
3.5. Preparación de las N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>7a-c</u> mediante N-acetilación de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas <u>3a-c</u> .	53
3.6. Ciclación electrofílica intramolecular de los N-acetilderivados <u>7a-c</u> .	55
3.7. Oxidación de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas <u>3a,b</u> y posterior cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de los cicloaductos <u>10a,b</u> .	57
3.8. Escisión reductiva de las 2-fenilo(4-clorofenilo)-1,4-oxanafto-[1,2-b]azepinas <u>10a,b</u> .	59
4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	61
4.1. Obtención de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>1a-c</u>	64
4.2. Obtención de las N-alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>2<sup>a</sup>-c</u>	66
4.3. Obtención de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas <u>3a-c</u> mediante el reordenamiento amino- <i>Claisen</i> de las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u> .	70
4.4. Ciclación electrofílica intramolecular de las $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>3a,b</u> .	78
4.5. Obtención de las N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>7a-c</u> .	89
4.6. Ciclación intramolecular de los compuestos acetilados <u>7a-c</u> catalizada por PPA.	93
4.7. Oxidación de las $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>3a-c</u> - síntesis de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-b]azepinas <u>10a-c</u>	109

4.8. Obtención de las 2-fenilo(4-clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>11a,b</u> mediante la escisión reductiva de las 2-fenilo(4-cloro- fenilo)-1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a,b</u> .	118
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	126
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	129
ANEXOS	135

## LISTA DE ANEXOS

	Pag
<b>Anexo 1.1</b> Espectro de infrarrojo de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>1a</u>	136
<b>Anexo 1.2</b> Espectro de masas de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>1a</u>	136
<b>Anexo 2.1</b> Espectro de infrarrojo de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>1b</u>	137
<b>Anexo 2.2</b> Espectro de masas de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>1b</u>	137
<b>Anexo 3.1</b> Espectro de infrarrojo de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2a</u>	138
<b>Anexo 3.2</b> Espectro de masas de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2a</u>	138
<b>Anexo 3.3</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2a</u>	139
<b>Anexo 4.1</b> Espectro de infrarrojo de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2b</u>	139
<b>Anexo 4.2</b> Espectro de masas de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2b</u>	140
<b>Anexo 4.3</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>2b</u>	140
<b>Anexo 5.1</b> Espectro de infrarrojo de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u>	141
<b>Anexo 5.2</b> Espectro de masas de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u>	141

<b>Anexo 5.3</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u>	142
<b>Anexo 5.4</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ , DEPT - 135 de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u>	
<b>Anexo 5.5</b>	Espectros bidimensionales COSY y HMQC de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u>	142
<b>Anexo 6.1</b>	Espectro de infrarrojo de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3b</u>	143
<b>Anexo 6.2</b>	Espectro de masas de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3b</u>	144
<b>Anexo 6.3</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3b</u>	144
<b>Anexo 6.4</b>	Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ , DEPT - 135 de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3b</u>	145
<b>Anexo 6.5</b>	Espectros bidimensionales COSY y HMQC de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3b</u>	145
<b>Anexo 7.1</b>	Espectro de infrarrojo de las mezclas que contienen a <u>4a</u> , <u>5a</u>	146
<b>Anexo 7.2</b>	Espectros de masas de los productos de ciclacion <u>4a</u> , <u>5a</u> , <u>6a</u>	147

<b>Anexo 7.3</b>	Espectros de RMN $^1\text{H}$ de los productos de ciclación <u>4a</u> y <u>5a</u>	147
<b>Anexo 7.4</b>	Espectros bidimensionales de $^{13}\text{C}$ , DEPT-135 de la mezcla que contiene los productos de ciclación <u>4a</u> y <u>5a</u>	149
<b>Anexo 7.5</b>	Espectro de correlación homonuclear H,H- COSY de la mezcla que contiene los productos de ciclación <u>4a</u> y <u>5a</u>	149
<b>Anexo 7.6</b>	Espectro de correlación heteronuclear HMQC de los productos de ciclación <u>4a</u> y <u>5a</u>	150
<b>Anexo 8.1</b>	Espectro de infrarrojo de tetrahidrobenzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocina <u>6b</u>	150
<b>Anexo 8.2</b>	Espectro de masas de la tetrahidrobenzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocina <u>6b</u>	151
<b>Anexo 10.1</b>	Espectro infrarrojo de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina <u>7b</u>	152
<b>Anexo 10.2</b>	Espectro de masas de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina <u>7b</u>	153
<b>Anexo 11.1</b>	Espectro infrarrojo de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> y <u>9a</u>	153

<b>Anexo 11.2</b>	Espectros de masas de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> y <u>9a</u> respectivamente	154
<b>Anexo 11.3</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> , <u>8a</u> <sup>*</sup> y <u>9a</u> respectivamente	155
<b>Anexo 11.4</b>	Espectro <sup>13</sup> C y DEPT- 135 de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> , <u>8a</u> <sup>*</sup> y <u>9a</u>	157
<b>Anexo 11.5</b>	Espectro de correlación homonuclear COSY H,H de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> , <u>8a</u> <sup>*</sup> y <u>9a</u>	158
<b>Anexo 11.6</b>	Espectro de correlación heteronuclear HMQC de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> , <u>8a</u> <sup>*</sup> y <u>9a</u>	159
<b>Anexo 12.1</b>	Espectro infrarrojo del producto de ciclación intramolecular <u>8b</u>	160
<b>Anexo 12.2</b>	Espectros de masas del producto de ciclación intramolecular <u>8b</u>	161
<b>Anexo 13.1</b>	Espectro infrarrojo de los productos de ciclación intramolecular <u>8c</u> y <u>9b</u>	161
<b>Anexo 13.2</b>	Espectros de masas de los productos de ciclación intramolecular <u>8a</u> y <u>9a</u>	162
<b>Anexo 14.1</b>	Espectro de infrarrojo de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina <u>10a</u>	163
<b>Anexo 14.2</b>	Espectro de masas (incluye cromatograma) de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina <u>10a</u>	163

<b>Anexo 14.3</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	165
	<u>10a</u>	
<b>Anexo 14.4</b>	Espectro <sup>13</sup> C y DEPT -135 de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	165
	<u>10a</u>	
<b>Anexo 14.5</b>	Espectro de correlación homonuclear H,H- COSY de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	166
	<u>10a</u>	
<b>Anexo 14.6</b>	Espectro de correlación heteronuclear HMQC de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	166
	<u>10a</u>	
<b>Anexo 15.1</b>	Espectro de infrarrojo de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	167
	10b	
<b>Anexo 15.2</b>	Espectro de masas (incluye cromatograma) de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	167
	10b	
<b>Anexo 16.1</b>	Espectro de infrarrojo de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	16
	11a	
<b>Anexo 16.2</b>	Espectro de masas de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	169
	11a	
<b>Anexo 16.3</b>	Espectro de RMN <sup>1</sup> H de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	170
	11a	
<b>Anexo 16.4</b>	Espectro <sup>13</sup> C de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	170
	11a	
<b>Anexo 17.1</b>	Espectro de infrarrojo de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	171
	11b	
<b>Anexo 17.2</b>	Espectro de masas de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	171
	11b	

<b>Anexo 17.3</b>	Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	172
	<u>11b</u>	
<b>Anexo 17.4</b>	Espectro $^{13}\text{C}$ y DEPT- 135 de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	172
	<u>11b</u>	
<b>Anexo 17.5</b>	Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ - COSY de la 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	174
	<u>11b</u>	

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
<b>Esquema 1.</b> Obtención de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinonas por transposición de Beckmann de fenantroximas	10
<b>Esquema 2.</b> Obtención de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas vía reacción de <i>Schmidt</i>	11
<b>Esquema 3.</b> Síntesis de dibenzoazepinonas por ciclocondensación de la <i>orto</i> -acetamidobenzofenona <i>orto</i> -formil sustituida	12
<b>Esquema 4.</b> Síntesis de 11-fenildibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas a partir de <i>orto</i> -aminobenzofenonas	14
<b>Esquema 5.</b> Síntesis de análogos de la perlapina	15
<b>Esquema 6.</b> Síntesis de <i>Van Der Burg</i> del mianserin	15
<b>Esquema 7.</b> Síntesis del metoximianserin a partir del óxido de estireno	16
<b>Esquema 8.</b> Síntesis de análogos parcialmente reducidos de naftobenzoazepinas	17
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de la 7,12-dioxobenzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	18
<b>Esquema 10.</b> Síntesis de 2,5-epoxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas	18
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de nafto[2,1- <i>b</i> ] mediante el acople C-C intramolecular de <i>Heck</i>	19
<b>Esquema 12.</b> Síntesis de la piperazino-dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocina <b><u>57</u></b>	24

<b>Esquema 13.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinonas mediante el uso de complejos de paladio	25
<b>Esquema 14.</b> Síntesis de dibenzo[ <i>b,f</i> ]azocinas mediante el uso de la reacción de ciclación intramolecular de Heck	26
<b>Esquema 15.</b> Transposición sigmatrópica-[3,3] del éster etílico del ácido 4-aliloxi-2-pentenílico	28
<b>Esquema 16.</b> Reordenamiento de Claisen del alil-fenil éter	30
<b>Esquema 17.</b> Reordenamiento aza- <i>Cope</i>	30
<b>Esquema 18.</b> Transposición aza- <i>Cope</i> de enaminas cíclicas en presencia de diferentes catalizadores ácidos	31
<b>Esquema 19.</b> Transposición aza- <i>Cope</i> en la síntesis de productos naturales	31
<b>Esquema 20.</b> Transposición amino-Claisen catalizada por BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	33
<b>Esquema 21.</b> Transposición amino- <i>Claisen</i> catalizada por el ácido de Lewis ZnCl <sub>2</sub>	33
<b>Esquema 22.</b> Reordenamiento amino- <i>Claisen</i> de sales de anilinio con un sustituyente alilo	34
<b>Esquema 23.</b> Reordenamiento amino- <i>Claisen</i> catalizado por <i>p</i> -TsOH	34
<b>Esquema 24.</b> Obtención de isoxazolidinas por cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina	36
<b>Esquema 25.</b> Cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] de LeBel	37
<b>Esquema 26.</b> Síntesis del alcaloide (+)-criptopleurina	38

<b>Esquema 27.</b> Síntesis del ergot-alcaloide (+)-chanoclavina	39
<b>Esquema 28.</b> Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina	41
<b>Esquema 29.</b> Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la benzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	41
<b>Esquema 30.</b> Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la nafto[1,2- <i>b</i> ]azepina	43
<b>Esquema 31.</b> Ruta sintética diseñada para obtener nuevas benzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas y benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocinas a partir de N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas	62
<b>Esquema 32.</b> Síntesis de N-acetil derivados de las benzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepina y benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocina	62
<b>Esquema 33.</b> Nueva ruta sintética para acceder a 2-aril-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas a partir de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas	63
<b>Esquema 34.</b> Obtención de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>1a-c</u>	64
<b>Esquema 35.</b> Obtención de las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u> .	67
<b>Esquema 36.</b> Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los N-alil-derivados <u>2a-c</u> .	69
<b>Esquema 37.</b> Reordenamiento amino- <i>Claisen</i> de las N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u> .	71
<b>Esquema 38.</b> Posibles rutas de fragmentación del ión molecular de la $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina <u>3a</u> .	75

<b>Esquema 39.</b> Obtención de las benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas 4a, 5a y benzo[f]nafto[1,2-b]azocinas 6a,b productos de la ciclación electrofílica de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas 3a,b.	79
<b>Esquema 40.</b> Obtención de las N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas 7a-c.	89
<b>Esquema 41.</b> Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 7a.	92
<b>Esquema 42.</b> Ciclacion electrofílica intramolecular de los productos N-acetilderivados 7a-c	93
<b>Esquema 43.</b> Posible patrón de fragmentación para la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina 8a	98
<b>Esquema 44.</b> Posible patrón de fragmentación para la benzo[f]nafto[1,2-b]azocina 9a	99
<b>Esquema 45.</b> Obtención de las 1,4-epoxinafto[1,2-b]azepinas 10a,b.	110
<b>Esquema 46.</b> Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2- (p-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-b]azepina 10b.	111
<b>Esquema 47.</b> Escisión reductiva de las 2-fenilo(p-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-b]azepinas 10a,b.	118
<b>Esquema 48.</b> Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-(p-clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2-b]azepina 11b.	121

## LISTA DE FIGURAS

	Pag.
<b>Figura 1.</b> La nortriptilina, un antidepresivo de uso clínico	1
<b>Figura 2.</b> Dibenzazepinas isómeras	5
<b>Figura 3.</b> Benzonafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas isómeras	5
<b>Figura 4.</b> Derivados dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepínicos con potencial farmacológico	6
<b>Figura 5.</b> Amitriptilina e imipramina-dos antidepresivos clásicos	7
<b>Figura 6.</b> Fármacos tetracíclicos de la dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepina	7
<b>Figura 7.</b> Fármacos derivados de la perlapina, el mianserin y la epinastina	8
<b>Figura 8.</b> Dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas tetracíclicas estimulantes de los receptores 5-HT	8
<b>Figura 9.</b> Naftobenzazepinas parcialmente reducidas antagonistas de los receptores D <sub>1</sub> de la dopamina	9
<b>Figura 10.</b> β-Lactama Sch 48461, un fármaco utilizado para tratar la hipercolesterolemia	13
<b>Figura 11.</b> Diferentes modos de ciclación para construir anillos	21
<b>Figura 12.</b> Estructura de la propazocina	23

<b>Figura 13.</b> Cicloheptadina, un derivado de la piperidina con propiedades antiserotoninérgicas	24
<b>Figura 14.</b> Estructura de alcaloides dibenzo[ <i>c,e</i> ]azocínicos	26
<b>Figura 15.</b> Esquema general de la transposición sigmatrópica-[3,3]	27
Figura 16. Esquema general de la cicloadición dipolar-[3+2]	35
Figura 17. Posibles estado de transición e intermediarios en la cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina	37
<b>Figura 18.</b> Estructura de las N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>1a-c</u>	46
Figura 19. Estructura de las N-alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>2a-c</u>	48
<b>Figura 20.</b> Estructura de las $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>3a-c</u> .	50
<b>Figura 21.</b> Estructura de las benzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>4a</u> , <u>5a</u> y benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocinas <u>6a,b</u> obtenidas	51
<b>Figura 22.</b> Estructura de las N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas <u>7a-c</u>	53
<b>Figura 23.</b> Estructura de las N-acetil benzo[ <i>e</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>8a-c</u> y N-acetil benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocinas <u>9a,b</u> obtenidas durante la reacción	55
<b>Figura 24.</b> Estructura de las 2-fenilo( <i>p</i> -clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a,b</u>	57

<b>Figura 25.</b> Estructura de las 2-fenilo(2-(4-cloro)fenilo)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>11a,b</u>	59
<b>Figura 26.</b> Espectro de RMN 1H de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 2a.	70
<b>Figura 27.</b> Espectro de RMN 1H de la $\beta$ -alil-N-( <i>p</i> -clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina 3b.	76
<b>Figura 28.</b> Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la $\beta$ -alil-N-( <i>p</i> -clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina 3b	77
<b>Figura 29.</b> Espectro de RMN 1H de la mezcla de las benzo[e]nafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas 4a y 5a.	86
<b>Figura 30.</b> Espectro NOESY de los estereoisómeros 8a y 8a*	101
Figura 31. Estructuras de los estereoisómeros endo y exo de los cicloaductos 10a,b.	110
<b>Figura 32.</b> Espectro de RMN 1H de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina 10a.	114
<b>Figura 33.</b> Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepina 10a.	115
<b>Figura 34.</b> Espectro de RMN 1H de la 2-( <i>p</i> -clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepina 11b.	123

## LISTA DE TABLAS

	Pag.
<b>Tabla 1.</b> Rendimientos y bandas de absorción en el infrarrojo de las N-bencilnaftilaminas <u>1a-c</u>	65
<b>Tabla 2.</b> Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masa de las correspondientes N-bencilnaftilaminas <u>1a-c</u>	66
<b>Tabla 3.</b> Rendimientos y bandas de absorción en el infrarrojo de las N-alil-N-bencilnaftilaminas <u>2a-c</u>	68
<b>Tabla 4.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-alil-N-bencilnaftilaminas <u>2a-c</u>	68
<b>Tabla 5.</b> Rendimientos y bandas de absorción característica en los espectros de IR de los productos transpuestos <u>3a-c</u>	71
<b>Tabla 6.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las N-alilnaftilaminas <u>2 a, b</u>	72
<b>Tabla 7.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las N-alil-N-bencilnaftilaminas <u>2 a, b</u>	73
<b>Tabla 8.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las $\beta$ -alil-N-bencilnaftilaminas <u>3a-c</u>	74
<b>Tabla 9.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las $\beta$ -alilnaftilaminas <u>3a,b</u>	81

<b>Tabla 10.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las $\beta$ -alil-N-bencilnaftilaminas 3a,b	82
<b>Tabla 11.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos de la ciclación de 3a,b.	84
<b>Tabla 12.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de los productos ciclados 4a y 5a.	87
<b>Tabla 13.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de los productos ciclados 4a y 5a.	88
<b>Tabla 14.</b> Rendimientos y bandas de absorción característica en los espectros de IR de los productos acetilados 7a-c	90
<b>Tabla 15.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las $\beta$ -alil-N-acetil-N-bencilnaftilaminas 7a-c	91
<b>Tabla 16.</b> Rendimientos y bandas de absorción característica en los espectros de IR de los productos de ciclación 8a-c, 9a,b	94
<b>Tabla 17.</b> Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos ciclados 8a-c, 9a,b	97
<b>Tabla 18.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las N-acetil benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas 8a y 8a*	105
<b>Tabla 20.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las N-acetil-benzo[e]nafto[1,2-b]azepina <u>8a</u> y <u>8a</u> *	107

<b>Tabla 21.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de la N-acetil-benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocina <u>9a</u>	108
<b>Tabla 22.</b> Iones mas característicos y sus intensidades en los espectros de masas de los compuestos <u>10a,b</u>	111
<b>Tabla 23.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN $^1\text{H}$ de las 2-fenilo( <i>p</i> -clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a,b</u>	116
<b>Tabla 24.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las 2-fenilo( <i>p</i> -clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a,b</u>	117
<b>Tabla 25.</b> Rendimientos y bandas de absorción en el infrarrojo la 2-fenilo ( <i>p</i> -clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>11a,b</u>	119
<b>Tabla 26.</b> Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las correspondientes 4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>11a,b</u>	120
<b>Tabla 27.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de las 2-fenilo( <i>p</i> -clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a,b</u>	124
<b>Tabla 28.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN $^{13}\text{C}$ de las 2-fenilo( <i>p</i> -clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2- <i>b</i> ]azepinas <u>10a, b</u>	125
<b>Tabla 19.</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en el espectro de RMN $^1\text{H}$ de la N-acetil benzo[ <i>f</i> ]nafto[1,2- <i>b</i> ]azocina <u>9a</u>	106

## TITULO: LA ALQUILACION INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS Y LA OXIDACION DE 2-ALILO- $\alpha$ -NAFTILAMINA N-SUSTITUIDAS- DOS METODOLOGIAS UTILES EN LA CONSTRUCCION DE LOS SISTEMAS HETEROCICLICOS DE LA BENZO[e]NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA Y LA NAFTO[1,2-*b*]AZEPINA

**Autor:** Andrés Felipe Yépez Perez\*

**Palabras Claves:** Dibenzob[e]azepinas, transposición amino-Claisen, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, nitronas, cicloadición intramolecular dipolar-[3+2].

### Descripción:

Aunque se ha descrito en detalle un gran número de derivados de la dibenzob[e]azepina, la información disponible en las bases de datos especializadas sobre la síntesis y propiedades biológicas de las benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepinas y nafto[1,2-*b*]azepinas es verdaderamente escasa.

Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la UIS se implementó una nueva ruta de síntesis mediante la cual se puede acceder en dos etapas a los precursores claves (2-alilo- $\alpha$ -naftilamina N-bencilo sustituidas) de los dos sistemas naftaleno-fusionados de la (benzo)azepina, dianas de interés en la presente investigación.

Nuestro enfoque sintético tiene como fundamentos teórico y experimental la transposición amino- Claisen de N-alilo- $\alpha$ -naftilamina N-sustituidas catalizada por el ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  y la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de los productos transpuestos 2-alilo- $\alpha$ -naftilamina N-bencilo sustituidas en condiciones de catálisis ácida.

La realización de las anteriores reacciones condujo a derivados de la benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina, no reportados aun en la literatura. Con el propósito de evaluar el potencial sintético de las 2-alilo- $\alpha$ -naftilamina N-bencilo sustituidas y demostrar que también pueden ser precursores versátiles de nafto[1,2-*b*]azepinas, decidimos oxidarlas con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en presencia de  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  para convertirlas en las respectivas nitronas, las cuales *in situ* o por calentamiento en tolueno sufren una cicloadición intramolecular dipolar-1,3 nitrona-olefina, generando los correspondientes cicloadductos; estos últimos son sometidos a una escisión reductiva del enlace N-O con Zn en AcOH, para finalmente obtener nuevos hidroxiderivados de la nafto[1,2-*b*]azepina.

**TITLE: INTRAMOLECULAR FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATION AND OXIDATION OF *N*-SUBSTITUTED 2-ALLYL- $\alpha$ -NAPHTHYLAMINE. TWO USEFUL METHODOLOGIES IN THE CONSTRUCTION OF THE BENZO[*e*]NAPHTHO[1,2-*b*]AZEPINE AND NAPHTHO[1,2-*b*]AZEPINE HETEROCYCLIC SYSTEMS**

**Autor:** Andrés Felipe Yépez Pérez\*

**Keywords:** Dibenz[*b,e*]azepines, amino-Claisen rearrangement, intramolecular cyclization Friedel-Crafts, nitrones, intramolecular dipolar-[3+2] cycloaddition.

Although it has described in detail a great number of derivatives of dibenz[*b,e*]azepine, the information available in the data bases specialized on the synthesis and biological properties of the benzo[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepines and naphtho[1,2-*b*]azepines she is truly little.

Therefore, in the Laboratory of Fine Organic Synthesis of the UIS implemented a new route of synthesis by means of which it is possible to be acceded in two stages to the precursory keys (2-allyl- $\alpha$ -naphthylamine *N*-benzil replaced) of both systems naphthalene-fused of (benzo)azepine one, morning calls of interest in the present investigation.

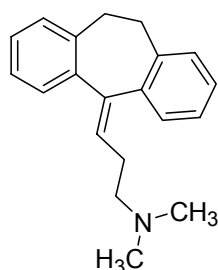
Our synthetic approach has like foundations theoretical and experimental the amino-Claisen rearrangement *N*-replaced de *N*-allyl- $\alpha$ -naphthylamine catalyzed by acid of Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  and the intramolecular alquilation of Friedel-Crafts of replaced the transposed products 2-allyl- $\alpha$ -naphthylamine *N*-benzil in conditions of acid catalysis.

The accomplishment of the previous reactions led to derivatives of the benzo[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepine, not even reported in literature. In order to evaluate the synthetic potential of the 2-allyl- $\alpha$ -naphthylamine *N*-benzil replaced and to demonstrate that also they can be precursory versatile of naphtho[1,2-*b*]azepines, we decided to oxidize them with  $\text{H}_2\text{O}_2$  in the presence of  $\text{Na}_2\text{WO}_4$  to turn them respective nitrones, which in situ or by heating in toluene undergoes a intramolecular cycloaddition dipole-1,3 nitronolefin, generating the corresponding cycloadducts; these last ones are put under a reductive split of the connection Not with Zn in AcOH, finally to obtain new hydroxiderivated of the naphtho[1,2-*b*]azepine.

## INTRODUCCIÓN

Las drogas antidepresivas más importantes, de origen sintético y de mayor historial clínico, son los compuestos tricíclicos derivados principalmente de las dibenzoazepinas. Este reconocido hecho ha permitido a los químicos sintéticos que trabajan en el diseño de nuevos fármacos con acción sobre el SNC asumir, con un alto grado de certeza, que aquellos compuestos que poseen una dibenzoestructura fusionada de diferentes maneras a un anillo central heterocíclico de siete miembros, pueden ejercer algún tipo de efecto sobre dicho sistema. Sin embargo, otros trabajos realizados han demostrado que la presencia de un heteroátomo en el anillo central de siete miembros de los sistemas tricíclicos, no necesariamente es indispensable para que se revelen las propiedades antidepresivas; el heteroátomo puede ser reemplazado por un carbono con hibridación  $sp^3$  y/o  $sp^2$ , obteniéndose así un sistema del tipo dibenzocicloheptano, del cual se sintetizó la nortriptilina **1**, un potente antidepresivo de uso terapéutico<sup>1, 2, 3</sup> (Figura 1).

Figura 1. La nortriptilina, un antidepresivo de uso clínico



De otra parte, a pesar del mejoramiento de las condiciones de vida del hombre moderno, es un hecho real que una de las mayores calamidades que afronta la sociedad actual es justamente el progresivo incremento del deterioro de la salud mental. Ante esta situación, los químicos orgánicos que trabajan mancomunadamente con otros especialistas de las áreas de la medicina y la farmacología en la creación de fármacos, asumieron el reto de sintetizar nuevas moléculas que fuesen útiles para el restablecimiento de la salud de las personas afectadas por dichas enfermedades degenerativas. El resultado de este esfuerzo multidisciplinario fue la aparición de un vasto arsenal de derivados dibenzoazepínicos, especialmente de la serie de la dibenzo[*b,e*]azepina.<sup>4-7</sup> Muchos de los compuestos de esta serie que fueron estudiados pasaron todas las pruebas clínicas de rigor, y es común que en la actualidad las prescriban a la hora de iniciar un tratamiento específico en personas con desordenes mentales o, en general, del SNC. Pero las bondades farmacológicas de las dibenzo[*b,e*]azepinas no están restringidas solamente al tratamiento de problemas del SNC, pues se sabe que muchos de sus derivados han sido utilizados como antialérgicos y antihistamínicos,<sup>8,9</sup> antiinflamatorios y analgésicos,<sup>10-12</sup> también como agentes sedantes<sup>3</sup> y ansiolíticos.<sup>13</sup>

El estudio fármaco-biológico de las dibenzo[*b,e*]azepinas ha sido una tarea que de manera permanentemente, sistemática y dirigida se ha venido desarrollando desde los años sesenta,<sup>14-17</sup> paralelamente con el desarrollo e implementación de métodos de síntesis.<sup>14,16,17,18-21</sup>

A pesar de que se han descrito en detalle un inmenso número de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, la información disponible en las bases de datos especializadas y en el Chemical Abstracts sobre benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepinas y nafto[1,2-*b*]azepinas es verdaderamente escasa. La exhaustiva búsqueda bibliográfica realizada por nosotros, reveló que solamente se han reportado tres trabajos de síntesis de estos inusuales y, por ende, poco estudiados hetero-sistemas,<sup>20,22,23</sup> además de otros trabajos relacionados

donde se describen las maneras como construyen el anillo de la azepina fusionado con un benceno y un naftaleno parcialmente reducido, pero de manera diferente a la fusión por las caras *e* y *b*.<sup>24,25</sup>

En general, el estudio sistemático tanto sintético como biológico, de los sistemas de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y la nafto[1,2-*b*]azepina no se ha realizado debido principalmente a la casi inexistencia de métodos apropiados de construcción de esas unidades estructurales tetra(tri)heterocíclicas. Es por eso, que el diseño de nuevas rutas de síntesis que permitan acceder con relativa facilidad a dichos hetero sistemas es una tarea actual, pertinente y, a nuestro juicio, verdaderamente promisoría, desde el punto de vista de su potencial farmacológico, si partimos del hecho que las moléculas que se obtengan tendrán rasgos estructurales de dibenzo[*b,e*]azepinas que están siendo utilizadas actualmente en el ámbito clínico.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la Universidad Industrial de Santander, recientemente se diseñó una ruta sintética alterna que busca explotar, de manera dirigida, los alcances sintéticos de las reacciones clásicas de transposición amino-Claisen de *N*-alilnilinas *N*-bencilosustituidas, la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts y la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefina de *orto*-alilnilinas *N*-bencilosustituidas, para acceder a derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina y tetrahidro-1-benzoazepina, contando ya con resultados preliminares bastante satisfactorios, especialmente en lo concerniente a la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas. Esta misma ruta de síntesis fue empleada en el presente trabajo de grado para preparar derivados de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina y nafto[1,2-*b*]azepina, con lo cual logramos ampliar los alcances de la ruta y sentar las bases experimentales necesarias para iniciar un estudio más detallado de sus propiedades, y así intentar llenar ese vacío de información que todavía existe sobre estos interesantes sistemas.

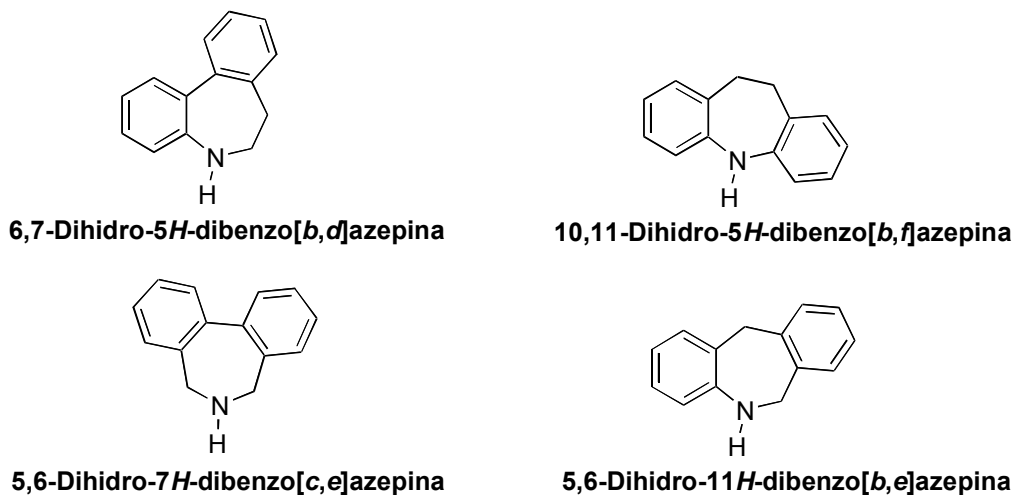
## **2. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA**

Como indicamos en la parte introductoria, la información que se tiene sobre los sistemas heterocíclicos que nos proponemos sintetizar en el presente trabajo de grado es muy escasa, motivo por el cual la revisión bibliográfica versará principalmente sobre la preparación y propiedades biológicas de las dibenzo[*b,e*]azepinas, pero, al mismo tiempo, incluirá aquella información que logramos encontrar sobre nuestros sistemas a estudiar y sobre algunos compuestos relacionados. También presentamos algunos ejemplos de síntesis de dibenzoazocinas, ya que este sistema tricíclico nitrogenado resulto ser parte integral de nuestro trabajo de investigación.

### **1.2. GENERALIDADES**

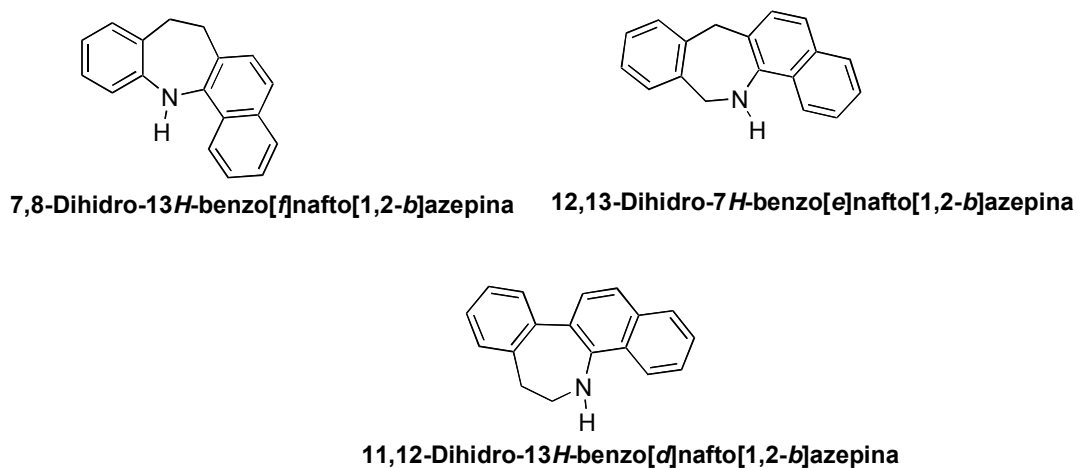
Formalmente, las dibenzoazepinas resultan de la fusión de dos anillos de benceno a dos caras (lados) diferentes del anillo central de la azepina. Según la manera como se encuentren fusionados estos tres anillos, se distinguen las siguientes cuatro dibenzoazepinas isómeras parcialmente reducidas (Figura 2).<sup>26</sup>

**Figura 2. Dibenzoazepinas isómeras**



Por analogía, si se reemplaza un anillo de benceno por uno de naftaleno, y dependiendo de por cual cara del anillo central de la azepina está fusionado el otro núcleo de benceno, se obtendrán las siguientes benzonafto [1,2-*b*]azepinas isómeras (Figura 3).

**Figura 3. Benzonafto[1,2-*b*]azepinas isómeras**



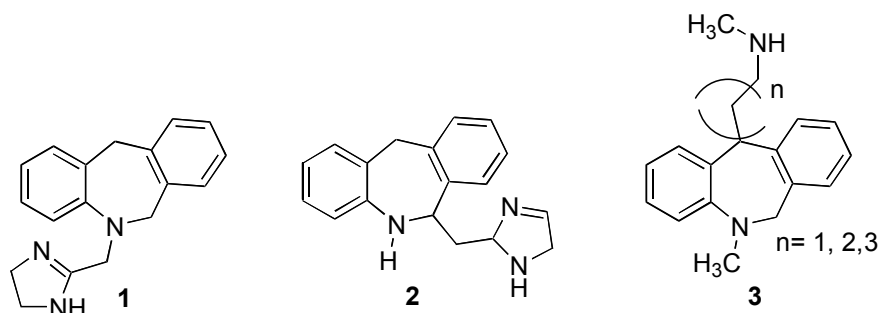
Los sistemas tricíclicos que poseen una dibenzo estructura fusionada con un anillo central heterocíclico de siete miembros ocupan un lugar de relevancia en el arsenal de fármacos utilizados en el tratamiento sistemático de la depresión.<sup>7</sup> Junto con los derivados dibenzocicloheptadiénicos, son llamados, con frecuencia, antidepresivos tricíclicos.<sup>7</sup> En niveles variables, este tipo de compuestos también tiene la capacidad de inhibir la captación neuronal de noradrenalina.<sup>27</sup>

Un considerable número de medicamentos que usualmente se prescriben para tratar la depresión, pertenece a la clase de los antidepresivos tricíclicos. Además de elevar el estado de ánimo de los pacientes (porque potencian la liberación de neurotransmisores), estas drogas, por su composición química y acción farmacológica, son dianas promisorias en el tratamiento del mal de Parkinson. Este efecto lateral benéfico es conocido como *respuesta anticolinérgica*.<sup>3</sup>

Muchos intentos se llevaron a cabo en la síntesis de derivados dibenzoazepínicos farmacológicamente activos que pudieran actuar como antialérgicos, antiarrítmicos, pero especialmente como potenciales agentes psicoterapéuticos. De estos esfuerzos resultaron las dibenzo[*b,e*]azepinas imidazolina sustituidas **1**, **2** y los derivados 11-alkilamino sustituidos **3**.<sup>14</sup>

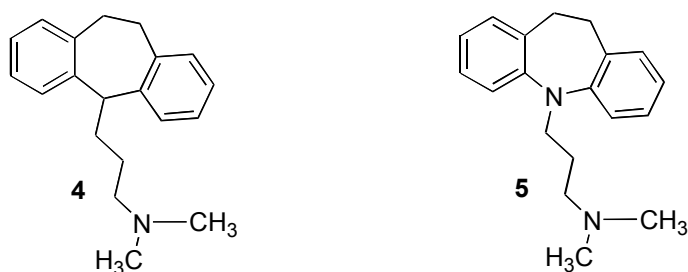
28-30

**Figura 4. Derivados dibenzo[*b,e*]azepínicos con potencial farmacológico**



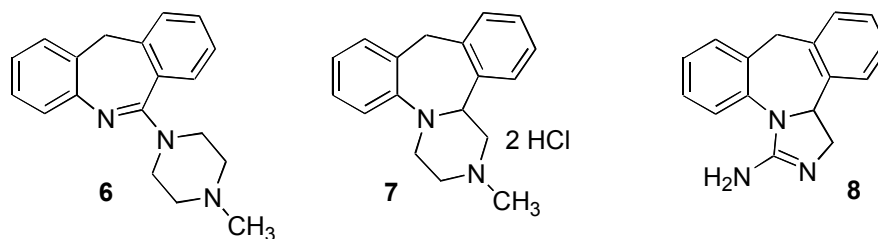
Sin embargo, los primeros compuestos tricíclicos que revelaron verdadera actividad antidepresiva fueron la amitriptilina **4**, un dibenzocicloheptano, y su aza-análogo, la imipramina **5**, una dibenzo[*b,f*]azepina (Figura 5), además de otros compuestos relacionados que desde principios de los años 60<sub>s</sub> se han utilizado en el tratamiento de la depresión aguda, y también como antialérgicos, antieméticos, antiepilépticos y antiinflamatorios.<sup>27</sup>

**Figura 5. Amitriptilina e imipramina-dos antidepresivos clásicos**



Asimismo, otros derivados tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina tales como la perlapina **6**, el mianserin **7** y la epinastina **8** (Figura 6), son también utilizados en la práctica clínica como anticonvulsivos, antialérgicos, antipsicóticos, agentes hipnóticos, analgésicos, antiinflamatorios y antihistamínicos, entre otras aplicaciones.<sup>5, 31-33</sup>

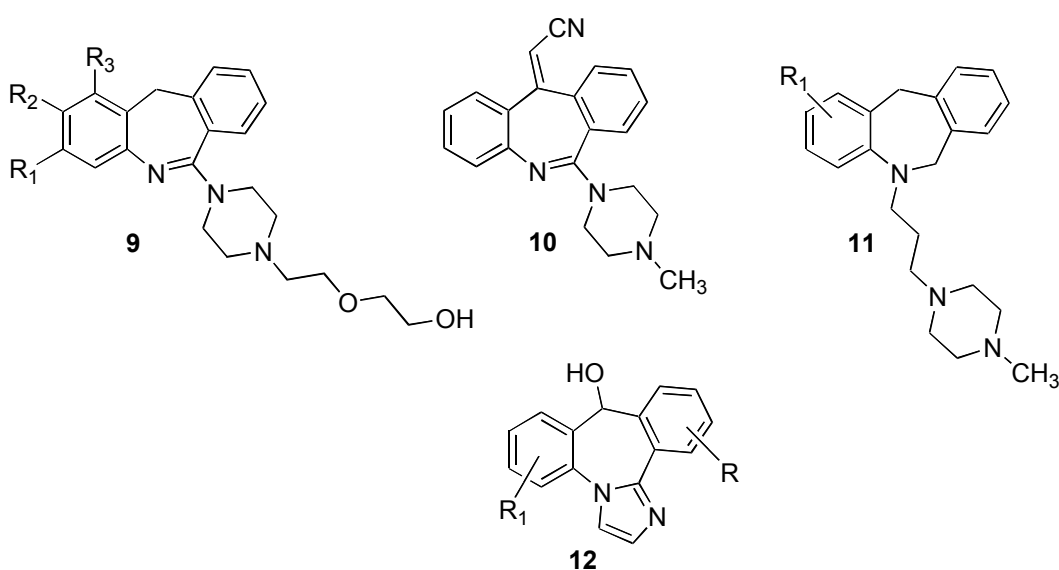
**Figura 6. Fármacos tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina**



El estudio detallado de las dibenzo[*b,e*]azepinas, incluido el estudio de la relación estructura-actividad, tendiente al descubrimiento de nuevas

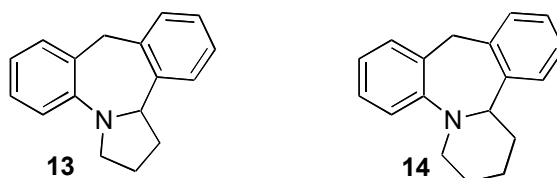
moléculas con mejor y más selectiva actividad sobre el sistema nervioso central permitió la síntesis, mediante ciertas modificaciones estructurales a las moléculas **6** y **7**, de los derivados de la perlapina **9** y **10**,<sup>3,34,35</sup> y de los derivados N-propiliden-piperazínicos **11** (Figura 7). Con este mismo enfoque fue que se crearon los anti-convulsivos dibenzo[*c,f*]imidazo[1,2-*a*]zepínicos **12**,<sup>33</sup> moléculas tetracíclicas estrechamente relacionadas con la epinastina.

**Figura 7. Fármacos derivados de la perlapina, el mianserin y la epinastina**



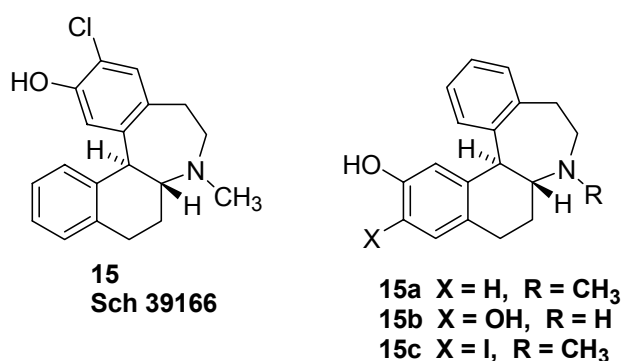
De igual forma, en estudios recientes sobre compuestos estimulantes de los receptores 5-HT (receptor 5-hidroxitriptamina),<sup>37</sup> se prepararon las azepinas tetracíclicas **13** y **14** (Figura 8), las cuales además de actuar efectivamente sobre dichos receptores, también revelaron buena actividad antidepresiva.

**Figura 8. Dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas estimulantes de los receptores 5-HT**



La búsqueda dirigida de nuevos agonistas y antagonistas de la dopamina que potencialmente puedan ser utilizados en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas y neurológicas, condujo a la síntesis estereoselectiva del antagonista de los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina **15**, identificado con el código Sch 39166, y sus análogos **15a-c** (Figura 9).<sup>24,25</sup> Este tipo de compuestos, por su modo de acción sobre los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina, son considerados como análogos rígidos de la β-fenildopamina; son también los primeros ejemplos que reportamos donde el anillo de naftaleno, pero parcialmente reducido, y el anillo de benceno están fusionados al anillo central de la azepina por las caras *b* y *d*, respectivamente.

**Figura 9. Naftobenzazepinas parcialmente reducidas antagonistas de los receptores D<sub>1</sub> de la dopamina**

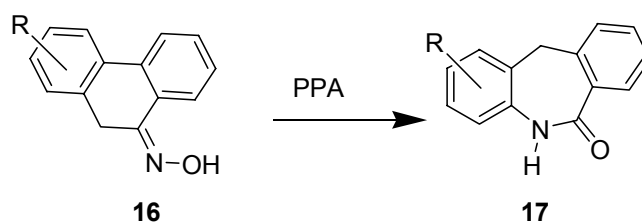


## 1.2 RUTAS SINTETICAS UTILIZADAS PARA LA CONSTRUCCION DE NUCLEOS DIBENZO[b,e]AZEPINICOS Y NAFTOAZEPINICOS

Los métodos más generales que se conocen para la obtención de dibenzo[b,e]azepinas hacen uso de reacciones sencillas y bien estudiadas como la ciclación de Beckmann de fenantroximas es, quizás, una de las metodologías que más utilizan los químicos orgánicos para preparar diferentes derivados de la dibenzo[b,e]azepina con propiedades farmacológicas útiles.

En general, la transposición de *Beckmann* se inicia con la conversión de una fenantrona a su correspondiente oxima y la posterior inserción del nitrógeno oxímico electrodeficiente al sistema anular de la fenantrona; lo anterior resulta en una expansión del anillo central con generación de un anillo azepínico.<sup>21,38</sup> Este proceso de expansión anular de la fenantroxima se realiza en presencia de ácidos minerales fuertes, siendo el PPA uno de los más efectivos catalizadores de esta transposición. Como ejemplo, en el esquema 1 presentamos la conversión de la fenantroxima **16** a la dibenzo[b,e]azepin-6-ona **17**.

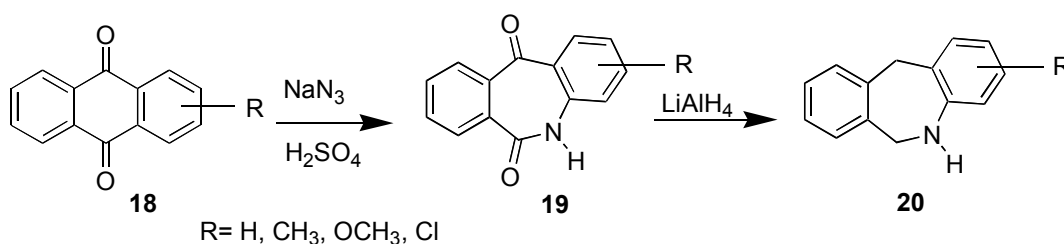
**Esquema 1. Obtención de dibenzo[b,e]azepinonas por transposición de Beckmann de fenantroximas**



### 1.2.1. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas vía reacción de Schmidt

La reacción de *Schmidt* aplicada a la obtención de dibenzoheterociclos biológicamente activos, involucra la adición nucleofílica del ion azida  $\text{N}_3^-$  a uno de los carbonos carbonílicos de antraquinonas sustituidas, y el posterior tratamiento de la azida formada con ácido sulfúrico concentrado, dando como resultado la inserción de un átomo de nitrógeno al anillo central que se expande así a uno de siete miembros.<sup>14</sup> Esta reacción es similar a la transposición de *Beckmann*. El esquema 2 muestra la obtención de las 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas **20** mediante la reducción final de las dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas **19**, que son los verdaderos compuestos que se obtienen directamente de las antraquinonas **18** por reacción de *Schmidt*.

Esquema 2. Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas vía reacción de *Schmidt*

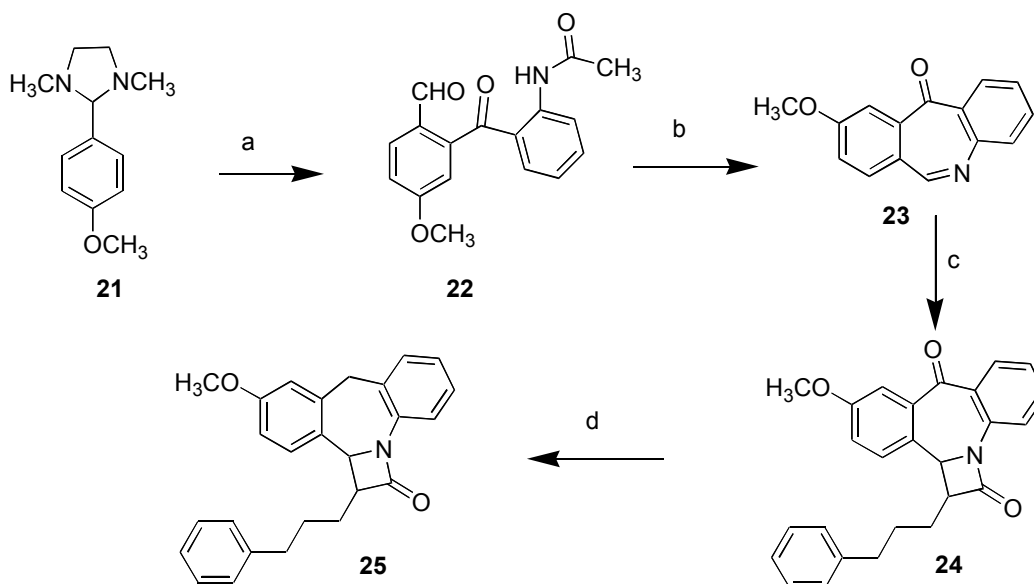


### 1.2.2. Síntesis de 11-oxodibenzo[*b,e*]azepinas a partir de la orto-acetamidobenzofenona orto-formil sustituida

Recientemente se publicó la síntesis del derivado  $\beta$ -lactámico de la dibenzo[*b,e*]azepina **25** a partir de la *o*-acetamido benzofenona **22**.<sup>39</sup> La síntesis se inicia con la *orto*-litiación directa de la imidazolidina aril sustituida **21** con *tert*-butil litio para generar una especie carbaniónica que se adiciona a la 2-metil-3,1-benzoxazina-4-ona presente en el medio de la reacción, con formación de la *o*-acetamido benzofenona **22**, la cual al hidrolizarse con una

solución de HCl 2N libera el grupo NH<sub>2</sub> y se ciclocondensa con el grupo formilo produciendo la dibenzoazepinona **23** (generación de un nuevo enlace C-N, Esquema 3). Posteriormente, en las condiciones de la reacción de *Staudinger* la estructura **23** se hace reaccionar con el cloruro del ácido fenilvalérico en presencia de tributilamina para producir la β-lactama **24**, que por una reducción catalítica selectiva del grupo carbonilo se convierte en el derivado **25**.

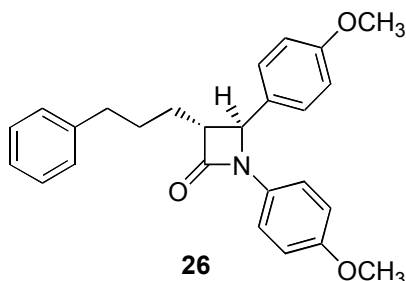
**Esquema 3. Síntesis de dibenzoazepinonas por ciclocondensación intramolecular de la orto-acetamidobenzofenona orto-formil sustituida**



(a) i. 1.7M *t*-BuLi / pentano (2eq) - 78 °C, Et<sub>2</sub>O, 5h. ii. 2-metil-3,1-benzoxazina-4-ona (1.7 eq), Et<sub>2</sub>O, -78 °C, ta, 1h. iii. 0.5N HCl, ta. (b) 2N HCl, MeOH, 100 °C, 40min  
(c) Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COCl, Bu<sub>3</sub>N / PhCH<sub>3</sub> / 110 °C. (d) H<sub>2</sub>/10% Pd/C, EtOH

El derivado **25** fue preparado con el fin de ser utilizado como inhibidor de la absorción del colesterol, ya que se le considera como análogo rígido de la β-lactama Sch 48461 **26**, un potente fármaco usado en el tratamiento de la hipercolesterolemia (Figura 10).

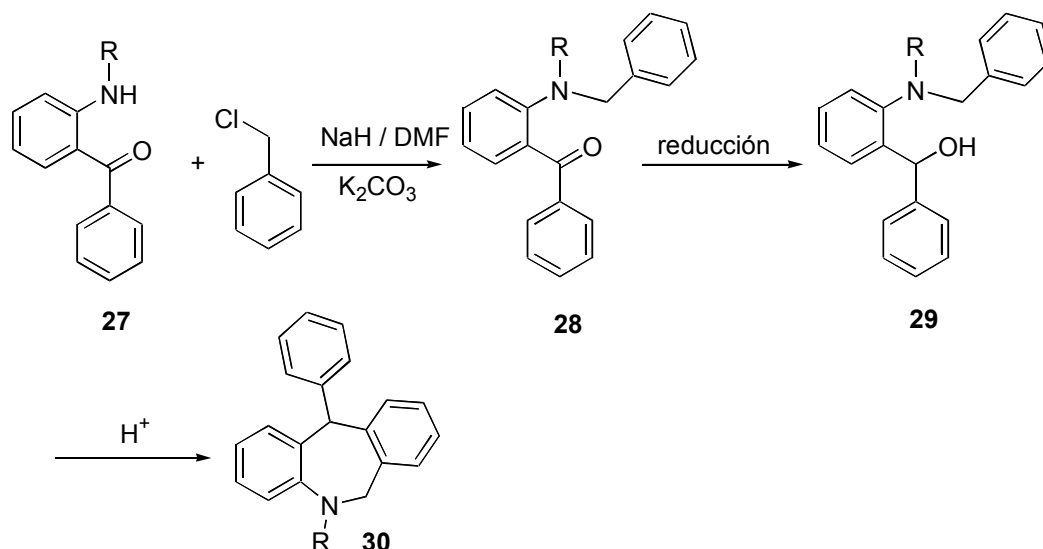
Figura 10.  $\beta$ -Lactama Sch 48461, un fármaco utilizado para tratar la hipercolesterolemia



### 1.2.3. Obtención de 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas a partir de 2-amino benzofenonas

Por esta metodología, las *orto*-aminoacetofenonas **27**, que comúnmente están sustituidas en el nitrógeno, son tratadas inicialmente con una base fuerte como el hidruro de sodio para promover la N-bencilación con cloruro de bencilo, mediante una sustitución nucleofílica  $S_N2$ , y así obtener las *orto*-N-bencilobenzofenonas intermediarias **28**, las cuales inmediatamente son reducidas a los alcoholes *orto*-aminobencílicos **29**. Estos, a su vez, en el último paso de la síntesis son ciclados en condiciones de catálisis ácida a las correspondientes 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas **30** (Esquema 4).<sup>40-42</sup>

**Esquema 4. Síntesis de 11-fenildibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *orto*-aminobenzofenonas**

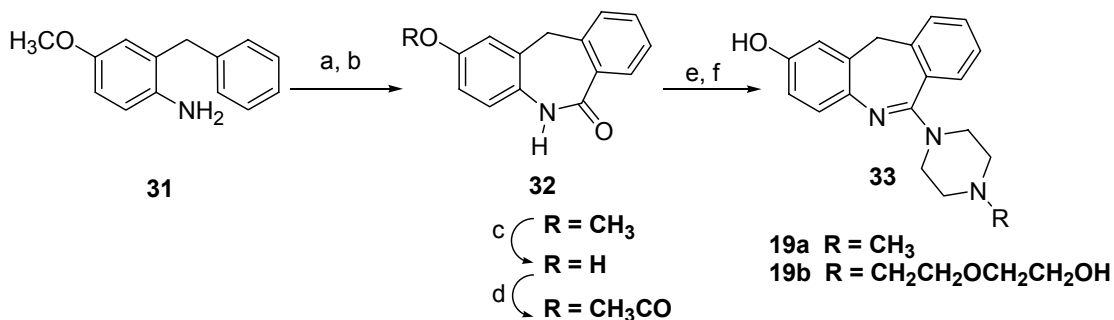


Este tipo de compuestos encontró aplicación en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de las células.<sup>41,42</sup>

#### 1.2.4. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de anilinas *orto*-bencilo sustituidas

La preparación de derivados dibenzo[*b,e*]azepínicos a partir de las anilinas *orto*-bencilo sustituidas **31**, es otro de los métodos que comúnmente se utilizan para preparar sustancias de interés farmacológico como los derivados de la perlapina **33**. La síntesis de estos derivados comienza con la N-acilación de las *orto*-bencilanilinas **31** y la subsiguiente acilación intramolecular de *Friedel-Crafts*, para dar las correspondientes lactamas **32**, las cuales al ser tratadas con cloruro de fosforilo se convierten en imino-cloruros intermediarios que, a su vez, son transformados fácilmente en las 2-piperazinildibenzoazepinas **33**, al reaccionar con piperazinas N-monosustituidas apropiadas (Esquema 5).<sup>35</sup>

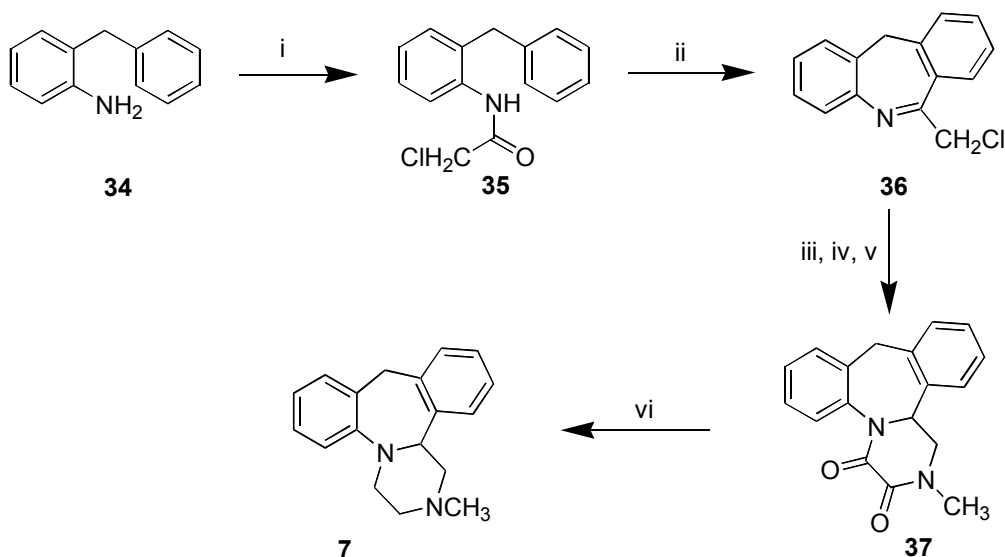
**Esquema 5. Síntesis de análogos de la perlapina**



(a)  $\text{Cl}_3\text{COCOCl}$ ; (b)  $\text{AlCl}_3$ ; (c)  $\text{BBr}_3$ ; (d)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ; (e)  $\text{POCl}_3$ ; (f)  $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{NR}$

*Van Der Burg*<sup>17</sup> también reportó la síntesis del mianserin **7** a partir de la *orto*-benciloanilina **34**. Esta anilina es cloroacetilada para obtener la cloroacetanilida **35** que, a su vez, se somete a una ciclación intramolecular en condiciones ácidas para convertirla en la clorometildibenzoazepina **36**; posteriormente, en una secuencia de reacciones de alquilación, reducción y condensación de diaminas con oxalato de dietilo, el compuesto **36** es transformado en la 2,3-dioxopiperazina **37**, y finalmente por reducción de este último se obtiene el mianserin **7** (Esquema 6).

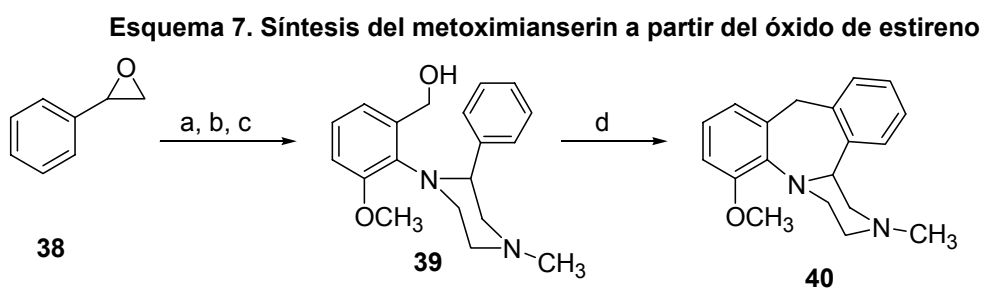
**Esquema 6. Síntesis de Van Der Burg del mianserin**



i.  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$  ii.  $\text{PPA} / \text{POCl}_3$  iii.  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  iv.  $\text{NaBH}_4$  v.  $(\text{COOEt})_2$  vi.  $\text{B}_2\text{H}_6 / \text{THF}$

### 1.2.5. Síntesis del metoximianserin a partir del óxido de estireno

Durante la preparación de compuestos fusionados de tres o más anillos, análogos estructurales de agentes medicinales reconocidos, se crearon sustancias cuya actividad biológica se vió considerablemente incrementada, tal es el caso del metoximianserin **40**. Este compuesto se prepara a partir del óxido de estireno **38**, el cual mediante una secuencia de tres reacciones lo convierten en el alcohol 2-piperazinil bencílico **39**; en la etapa final, este alcohol es sometido a una ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* con PPA a 100 °C para ser transformado en el producto de interés **40** (Esquema 7).<sup>43</sup>



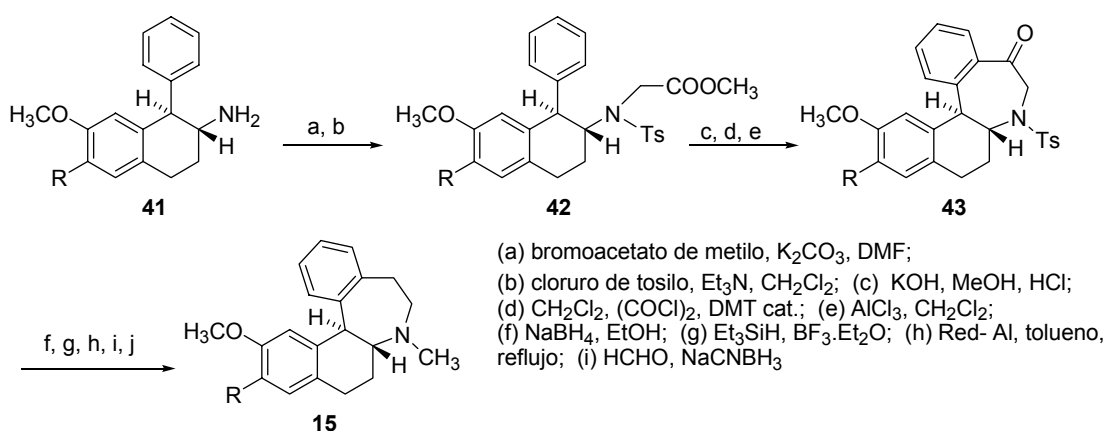
(a) 2-metilaminoetanol, 130 °C, 17 h; (b) SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo; (c) alcohol 2-amino-3-metoxibencílico, CH<sub>3</sub>CN, reflujo; (d) PPA, 100 °C, 2 h.

### 1.2.6. Síntesis de análogos parcialmente reducidos de naftobenzazepinas

Los métodos de preparación de derivados benzonaftoazepínicos en donde el anillo de naftaleno se encuentra parcialmente reducido, como en el caso de los compuestos **15**, son muy escasos debido principalmente a que los materiales de partida no son sustancias sintéticamente accesibles y, además, porque involucran muchos pasos. Solamente se han reportado dos síntesis de estos derivados, la reportada por *Nichols* y colaboradores, en 1997,<sup>24</sup> y la reportada por *Hou* y colaboradores un año después, en 1998.<sup>25</sup> Ambas síntesis utilizan los 1-fenilo-2-aminosustituido tetra-naftalenos **41** como los

intermediarios apropiados para ser transformados en los derivados benzonaftoazepínicos que, como ya me mencionó, son considerados como análogos rígidos de la  $\beta$ -fenildopamina. En el esquema 8 se ilustra la síntesis estereoselectiva de *Nichols* del compuesto **15**, en donde se puede observar la cantidad de pasos que se deben realizar para llegar al producto deseado.

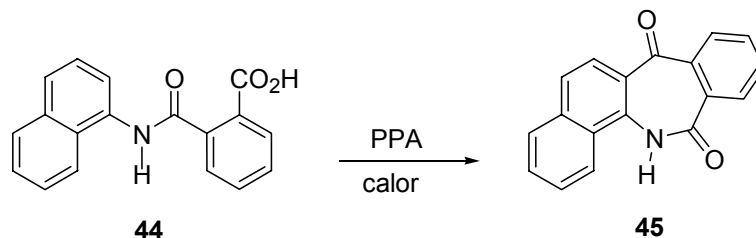
**Esquema 8. Síntesis de análogos parcialmente reducidos de naftobenzoazepinas**



### 1.2.7. Síntesis de dioxobenzo[e]nafto[1,2-b]azepinas por acilación intramolecular de *Friedel-Crafts* de monoamidas N-naftilo sustituidas del ácido ftálico

Solamente hay un trabajo reportado en 1984<sup>20</sup> en el que se describe la síntesis de este tipo de compuestos. Infortunadamente, el alcance de este método, al igual que en el caso anterior, está severamente limitado por la dificultad que se tiene para acceder al producto de partida que es la monoamida del ácido ftálico N- $\alpha$ -naftilosustituida **44**, la cual al ser calentada con PPA se cicla dando como resultado la correspondiente 7,12-dioxobenzo[e]nafto[1,2-b]azepina **45** (Esquema 9).

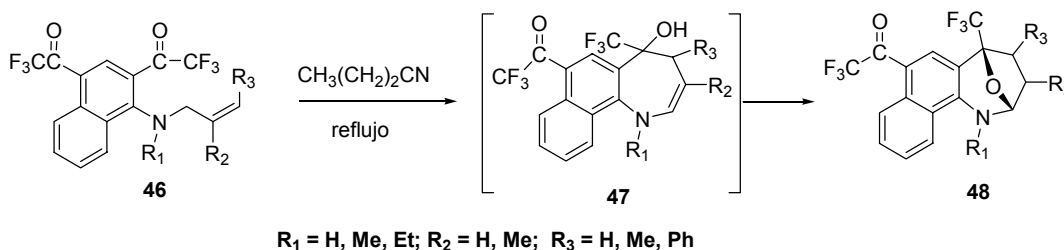
### Esquema 9. Síntesis de la 7,12-dioxobenzo[e]nafto[1,2-b]azepina



### 1.2.8. Síntesis de epoxinaftoazepinas mediante ciclación térmica de N-alilosustituido 2,4-bis(trifluoroacetilo)-1-naftilaminas

Los métodos de preparación del sistema tricíclico de la nafto[1,2-*b*]azepina también son muy escasos. *Okada* y colaboradores,<sup>22</sup> en 1998, reportaron la síntesis de las 7-trifluoroacetil-5-trifluorometil-2,5-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **48**, mediante la ciclación térmica de las N-alilo-2,4-bis(trifluoroacetilo)-1-naftilaminas **46** en butironitrilo a reflujo. Según los autores, esta ciclación transcurre fácilmente y con excelentes rendimientos, presumiblemente a través de los intermediarios **47**, productos de una adición electrofílica del electrodeficiente carbono carbonílico del grupo trifluoroacetilo al carbono terminal alílico (Esquema 10).

### Esquema 10. Síntesis de 2,5-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas

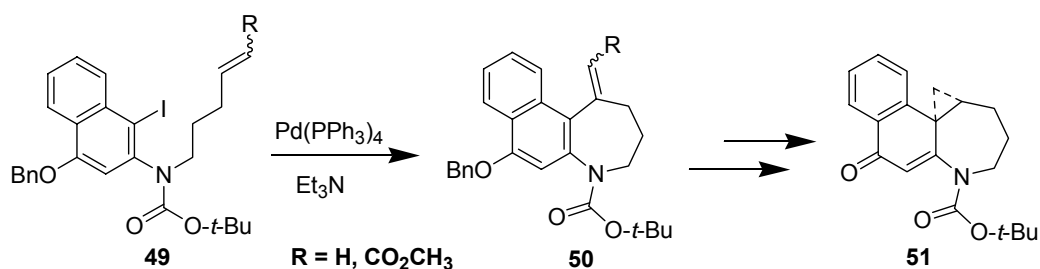


### 1.2.9. Síntesis de hexahidrociclopropa[*c*]nafto[2,1-*b*]azepinas

En 1997, *Boger y Turnbull*<sup>23</sup> reportaron la síntesis de la 1,2,3,4,11,11a-hexahidrociclopropa[*c*]nafto[2,1-*b*]azepin-10-ona **51**, un nuevo derivado

análogo de agentes alquilantes del ADN. La síntesis multietapas de este nuevo compuesto involucra la preparación de la nafto[1,2-*b*]azepina N-BOC sustituida **50** mediante la reacción intramolecular de *Heck* de la N-(*terc*-butiloxicarbonilo)-4-(benciloxi)-1-yodo-2-naftilamina **49** promovida con 3 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en condiciones de transferencia de fases. Posteriormente, el compuesto **50** es sometido a una serie de transformaciones que lo convierten finalmente en el agente **51** (Esquema 11).

**Esquema 11. Síntesis de nafto[2,1-*b*]azepinas mediante el acople C-C intramolecular de *Heck***



### 1.3 Síntesis y propiedades fármaco-biológicas de ciclos dibenzoazocínicos

El presente trabajo de investigación está orientado fundamentalmente hacia la construcción de anillos heterocíclicos utilizando como herramienta sintética las reacciones de ciclación intramolecular como paso clave. La metodología que utilizamos fue diseñada originalmente para construir el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina, pero los resultados obtenidos revelaron que también puede ser una metodología apropiada para construir el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,f*]azocina, producto de una ciclación intramolecular del tipo 8-*exo-trig*, modo de ciclación que no aparece descrito en las reglas de ciclación de Baldwin.

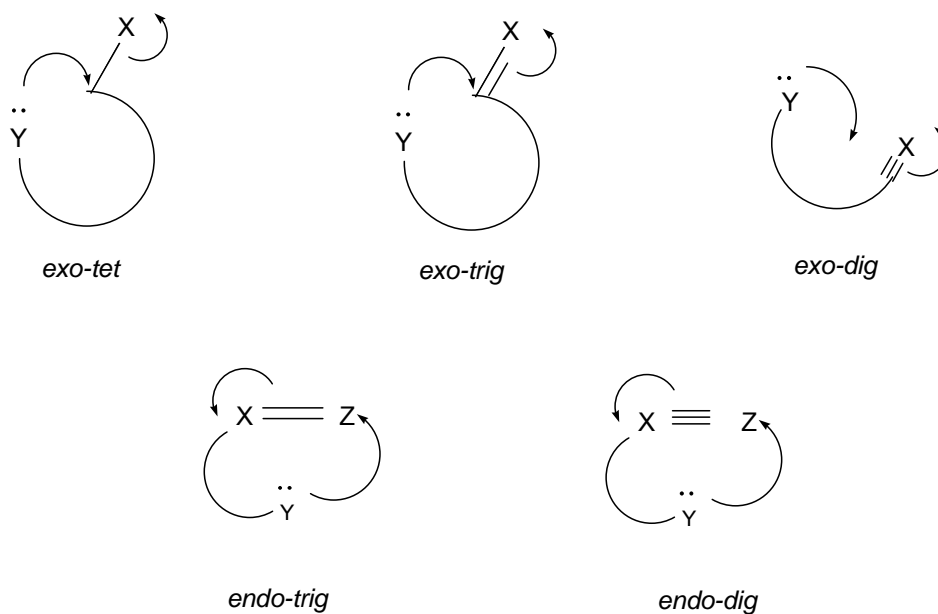
Por eso, en este apartado, antes de tratar algunos aspectos de síntesis y propiedades biológicas de las dibenzoazocinas y sus productos relacionados,

creemos oportuno hacer una breve descripción de los conceptos básicos sobre la construcción de sistemas anulares contemplados en las famosas y prácticas reglas de ciclación de Baldwin, todo con el fin de resaltar más los alcances sintéticos de nuestra metodología ya que es la primera vez que se reporta la síntesis de un sistema tricíclico dibenzoazocínico, haciendo uso de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

### 1.3.3. Métodos de ciclación. Reglas de Baldwin

En un proceso de ciclación el anillo es construido por la formación de un nuevo enlace en una reacción intramolecular, por ejemplo, por el ataque nucleofílico sobre un átomo electrofílico. Las posibles rutas para llevar a cabo estos procesos se ilustran a continuación ( Figura 11):

**Figura 11. Diferentes modos de ciclación para construir anillos**



Muchas consideraciones están implicadas en la construcción de ciclos, entre ellas están las diversas hibridaciones que puede tener el átomo terminal X y la forma de ciclación (Figura 11). De acuerdo con esto y con un inmenso número de evidencias experimentales, J. E. Baldwin (1976) postuló ciertas reglas, basadas en el hecho de que las reacciones de este tipo están severamente influenciadas (gobernadas) por los factores cinéticos y termodinámicos; <sup>44</sup> estas implicaciones son específicas para las ciclaciones que conducen a ciclos de 3 a 7 miembros.

Las reglas de Baldwin distinguen dos tipos de ciclación, denominadas *exo* y *endo*, y tres grupos de átomos X: *Tet* para  $sp^3$ , *Trig* para  $sp^2$ , y *Dig* para  $sp$ .

Las siguientes son las reglas en la construcción de ciclos de 3-7 miembros especificadas bajo estas denominaciones:

Regla 1. Sistemas tetraedrales

- a) 3 a 7 *Exo-Tet* están totalmente favorecidos
- b) 5 a 6 *Endo-Tet* son favorecidos

Regla 2. Sistemas trigonales

- a) 3 a 7 *Exo-Trig* son favorecidos
- b) 3 a 5 *Endo-Trig* son desfavorecidos con algunas excepciones<sup>45</sup>

Regla 3. Sistemas digonales

- a) 3 a 4 *Exo-Dig* son desfavorecidos
- b) 5 a 7 *Exo-Dig* están favorecidos
- c) 3 a 7 *Endo-Dig* están favorecidos

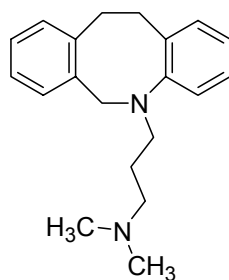
Modos de ciclación desfavorecidos no implica que estos procesos no puedan ser llevados a cabo, sólo significa que su realización es más difícil que en los casos favorecidos, ya que se requiere una severa distorsión de las distancias y los ángulos de enlace. Estas reglas, aunque empíricas, se fundamentan en los principios de la estereoquímica.

#### 1.3.4. Actividad y síntesis de derivados dibenzoazocínicos

Teniendo como base los resultados, un tanto inesperados, obtenidos en el curso de la investigación, en este numeral se incluirá información sobre los aspectos biológicos y sintéticos de azocinas dibenzofusionadas, pero haciendo énfasis en el sistema de la dibenzo[*b,f*]azocina, interesante hetero sistema cuya construcción por el modo de ciclación *8-exo-trig* aún no se ha reportado en la literatura.

Estructuralmente, las dibenzoazocinas están constituidas por dos anillos de benceno fusionados a un anillo heterocíclico nitrogenado de ocho miembros. Una rica gama de compuestos que contienen esta unidad estructural básica se caracteriza porque revelan un rango amplio de actividad biológica, destacándose aquellos que actúan como antidepresivos,  $\alpha$ -adrenérgicos, hipotensivos y como anti-VIH.<sup>45</sup> La N-3-(dimetilamino)dibenzo[*b,f*]azocina **52**, conocida comercialmente con el nombre de propazocina,<sup>30</sup> es un fármaco utilizado en el tratamiento de desordenes del

Figura 12. Estructura de la propazocina

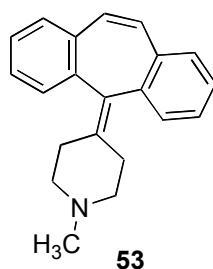


**52**

### 1.3.3. Síntesis de derivados piperazino-dibenzo[*b,f*]azocínicos con propiedades antiserotonérgicas.

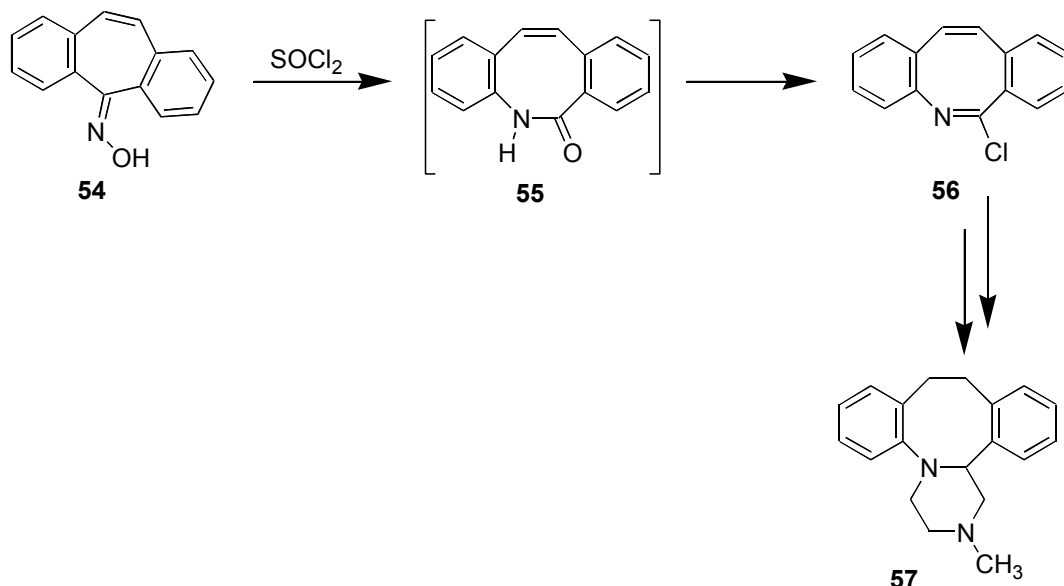
Tomando como modelo la cicloheptadina **53** (Figura 13), en la que el sistema tricíclico del dibenzocicloheptatrieno está unido a un anillo piperidínico a través de un enlace doble C=C, *Van Der Burg* desarrolló la síntesis de nuevos agentes antiserotonérgicos derivados de la dibenzo[*b,f*]azocina, considerados como isómeros de la cicloheptadina.

Figura 13. Cicloheptadina, un derivado de la piperidina con propiedades antiserotonérgicas



Uno de los agentes antiserotonérgicos creado por *Van Der Burg* fue la piperazino-dibenzo[*b,f*]azocina **57**.<sup>17</sup> La síntesis de este compuesto involucra la transposición de Beckmann de la oxima **54** con cloruro de tionilo que produce la expansión del anillo central con formación de la dibenzo[*b,f*]azocinona **55**, lactama que al ser tratada con cloruro de fosforilo es transformada en el correspondiente iminocloruro **56**; a partir de este intermediario y utilizando las mismas reacciones que conducen al mianserin, se obtiene el sistema tetracíclico **57** (Esquema 12).

### Esquema 12. Síntesis de la piperazino-dibenzo[*b,f*]azocina **57**

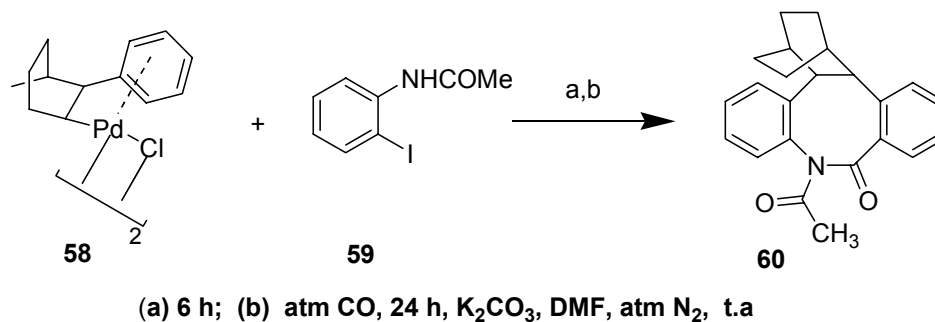


Esta síntesis representa un ejemplo de construcción del sistema de la dibenzo[*b,f*]azocina por una ruta de expansión de un anillo carbocíclico central con formación de un nuevo enlace N-C.

#### 1.3.4. Síntesis de un novedoso sistema dibenzo[*b,f*]azocínico con propiedades hipotensivas

Recientemente,<sup>46</sup> se reportó la síntesis del novedoso sistema dibenzo[*b,f*]azocínico **60**, utilizando como estrategia de síntesis el acople C-C entre el complejo dimérico de paladio (cloruro de fenilnorbornilpaladio) **58** y la *o*-iodoacetanilida **59**; el intermediario que resulta de este acople es posteriormente tratado con monóxido de carbono, el cual se acopla simultáneamente al anillo de benceno y al átomo de nitrógeno amídico originando la N-acetil dibenzoazocina **60** con muy buenos rendimientos (Esquema 13).

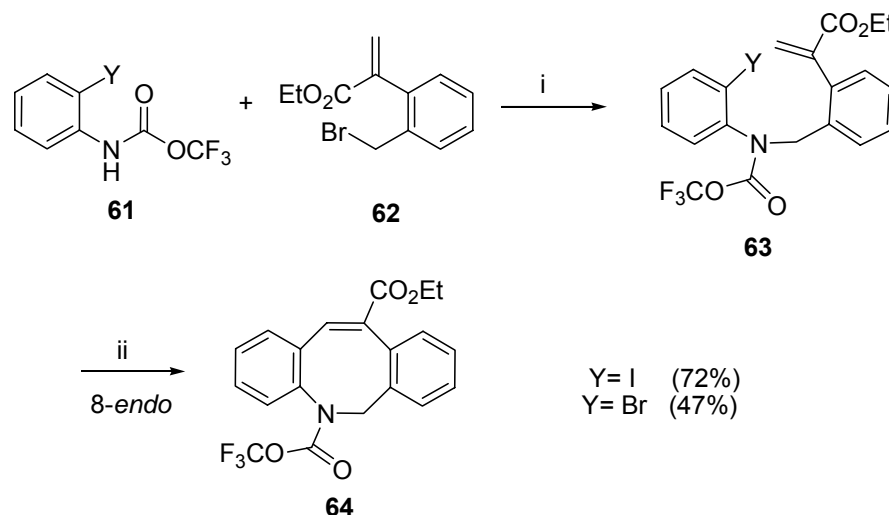
**Esquema 13. Síntesis de dibenzo[*b,f*]azocinonas mediante el uso de complejos de paladio**



### 1.3.5. Obtención de dibenzo[*b,f*]azocinas mediante un acople C-C intramolecular de Heck

la reacción intramolecular de Heck también se emplea en la construcción del sistema anular de la dibenzo[*b,f*]azocina, de manera análoga a la construcción del sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina **51** del esquema 11. Así, por ejemplo, Guy y colaboradores<sup>47</sup> recientemente reportaron la síntesis de la N-trifluorometiloxycarbonilo-11-carboetoxidibenzo[*b,f*]azocina **64**, producto de un acople intramolecular C-C de Heck de la *orto*-yodo(bromo)-N-(*orto*-2'-etilacrilato)benzilo **63** catalizado por acetato de paladio; el precursor **63** previamente se sintetiza mediante la N-alquilación de las *orto*-yodo(bromo)-N-trifluorometiloxycarbonilo anilinas **61** con el bromuro de benzilo *orto*-sustituido **62** (Esquema 14)

**Esquema 14. Síntesis de dibenzo[*b,f*]azocinas mediante el uso de la reacción de ciclación intramolecular de Heck**

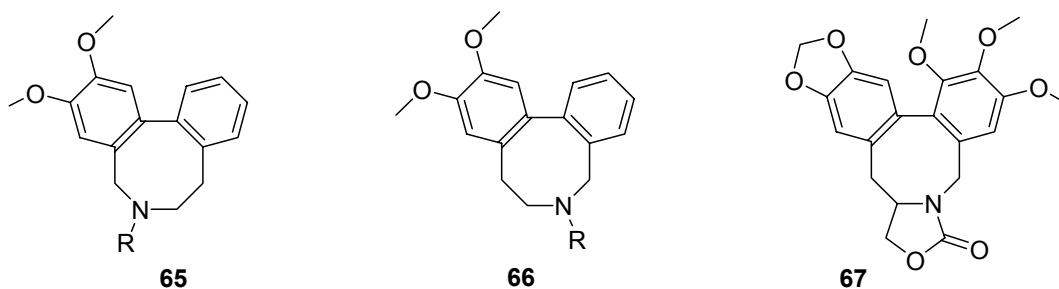


Reactivos y condiciones: (i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetona, 12h,  $50^\circ\text{C}$ ; (ii)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.03 equiv),  $\text{Et}_4\text{NCl}$ ,  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ ,  $\text{N,N}$ -dimetilacetamida, 4-12 h,  $95^\circ\text{C}$ .

En posteriores estudios de bioactividad, este derivado reveló promisoría actividad como agente hipotensivo.

Por último, es pertinente mencionar que las dibenzoazocinas hacen parte también del inmenso arsenal de sustancias que la naturaleza fabrica. Así, de plantas de la familia *Amarillidaceae* se han aislado alcaloides azocínicos dibenzofusionados como la buflavina **65**, la apogalantamina **66** y el 7- azaisopicrostegano **67** (Figura 14); todos ellos comparten un esqueleto único dibenzo[*c,e*]azocínico que, al parecer, es el que les confiere interesantes propiedades biológicas.<sup>48-51</sup>

**Figura 14. Estructura de alcaloides dibenzo[*c,e*]azocínicos**



## 1.4 Aspectos teóricos adicionales que soportan la presente investigación

La metodología que hemos utilizado en el presente trabajo de grado también está fundamentada en la transposición amino-Claisen de *N*-aliloanilinas y en la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] de nitronas, dos tipos de reacciones consideradas como procesos concertados y que se realizan a través de un estado de transición cíclico. Por eso, en este apartado se hará una breve descripción de las transposiciones sigmatrópicas a las cuales pertenece la transposición amino-Claisen, y de la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefinas.

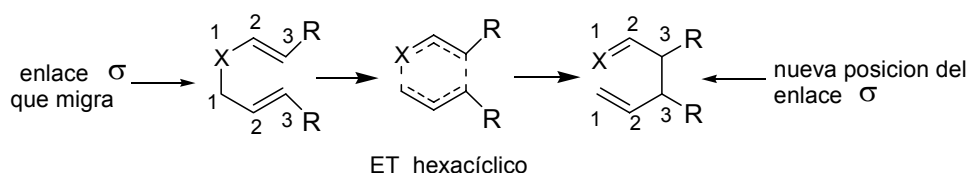
### 1.4.2 Transposiciones sigmatrópicas-[3,3]

Las transposiciones sigmatrópicas son reacciones concertadas, donde de modo intramolecular migra un grupo con su enlace  $\sigma$  dentro de un sistema  $\pi$ , que bien puede ser de un eno o de un polieno; simultáneamente, la reacción también involucra un desplazamiento de enlaces  $\pi$ , en otras palabras, son procesos concertados en los que simultáneamente se rompen y se forman enlaces  $\sigma$  y  $\pi$ . Estas reacciones se encuentran clasificadas dentro de un tipo general de reacciones denominadas reacciones pericíclicas, que generalmente se describen por medio de un mecanismo concertado vía un estado de transición cíclico.

La manera como ocurre la transposición en una reacción sigmatrópica-[3,3] se ilustra en la figura 15. Se puede apreciar que el enlace  $\sigma$  entre el átomo X y el C-1 se rompe, pero nuevamente se genera entre los átomos terminales C<sub>3</sub>-C<sub>3</sub>, que ahora son átomos con hibridación sp<sup>3</sup>; simultáneamente ocurre el desplazamiento de los electrones  $\pi$  desde el enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> al enlace C<sub>2</sub>-X de

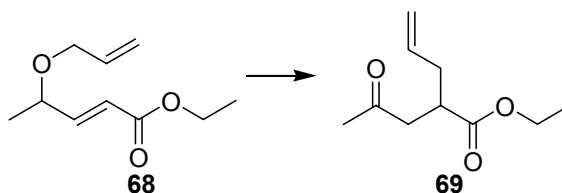
un lado, y desde el enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> al enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, del otro lado; este rearrreglo tiene lugar a través del estado de transición hexacíclico.

**Figura 15. Esquema general de la transposición sigmatrópica-[3,3]**



Este importante tipo de procesos fue observado inicialmente por Claisen en 1912, cuando comprobó que el éster etílico del ácido 4-aliloxi-2-pentenílico **68** que estaba siendo destilado a presión atmosférica en presencia de cloruro de amonio, inesperadamente se transformaba en el éster etílico del ácido 2-alilo-4-oxopentanoico **69** (Esquema 15).<sup>52</sup>

**Esquema 15. Transposición sigmatrópica-[3,3] del éster etílico del ácido 4-aliloxi-2-pentenílico**



Este descubrimiento proporcionó una importante herramienta sintética a los químicos orgánicos, quienes visualizaron la posibilidad de generar nuevos enlaces C-C dentro de la misma molécula, transformando simultáneamente un centro sp<sup>2</sup> a un centro sp<sup>3</sup> y viceversa.

Dependiendo de la naturaleza del átomo X que está enlazado a los fragmentos alilo y alqueno (Figura 15), se reconocen las siguientes transposiciones sigmatrópicas: cuando X es un carbono con hibridación sp<sup>3</sup> se habla de un reordenamiento tipo *Cope*; si X es un átomo de oxígeno,

entonces el reordenamiento se conoce como transposición de *Claisen*, y si X es un átomo de nitrógeno o de azufre, el reordenamiento es de tipo aza-*Cope* o aza-*Claisen* y tio-*Claisen*, respectivamente.

#### 1.4.2 Reordenamiento Claisen

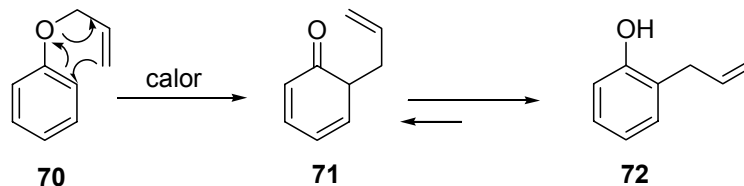
La transposición de Claisen es un rearrreglo sigmatrópico-[3,3] que presentan los éteres alílicos aromáticos y los vinil-alil éteres, cuando éstos son sometidos a calentamiento. Esta reacción ha sido ampliamente estudiada y utilizada en síntesis orgánica como un método versátil para realizar acoples carbono-carbono<sup>53-55</sup>.

Los aspectos teóricos de esta reacción están plenamente establecidos y conciernen principalmente a su mecanismo. Gracias a los trabajos de *Hurd* y *Pollack*<sup>56</sup>, *Kincaid* y *Tarbell*<sup>57</sup>, *Rhoads* y colaboradores,<sup>58</sup> *Conroy* y *Firestone*<sup>59</sup>, y *Curtin* y *Johnson*,<sup>60</sup> es ahora claro que este reordenamiento ocurre de manera intramolecular y es de primer orden, y que el mecanismo que mejor explica dicha transformación involucra un complejo activado cíclico y un intermediario dienónico.

Inicialmente, este tipo de reordenamiento lo inducían térmicamente a temperaturas superiores a los 170°C, pero posteriormente el uso de catalizadores como ciertos ácidos de *Brønsted* y *Lewis*, representó una mejora considerable, ya que éstos permitieron reducir las temperaturas de reacción y mejorar los rendimientos de los productos de interés, evitando la formación de productos colaterales no deseados que se forman por descomposición del sustrato que se está calentando.<sup>61</sup>

En general, la transposición de *Claisen* comienza con el tratamiento del anión fenóxido con bromuro de alilo, lo que produce el alil fenil éter **70**, que por calentamiento se transpone al *orto*-alilfenol **72** vía la alilcetona **71**. Esta es la mejor estrategia para introducir un fragmento alilo en la posición *orto* al OH fenólico (Esquema 16).

Esquema 16. Reordenamiento de Claisen del alil-fenil éter

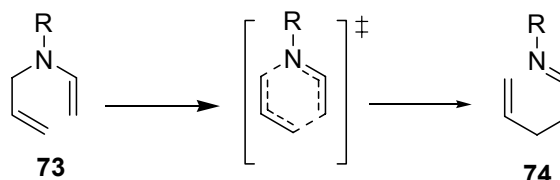


### 1.4.3. Reordenamiento aza-Cope

Básicamente, el reordenamiento aza-Cope<sup>62-65</sup> también es una reacción sigmatrópica-[3,3], y desde el punto de vista estructural es una forma aza-análoga de la transposición de *Claisen*.

En los reordenamientos aza-Cope se usan principalmente enaminas del tipo N-vinilo-N-alilo aminas **73**, las cuales al ser calentadas a altas temperaturas se transponen produciendo las correspondientes iminas **74** (Esquema 17).

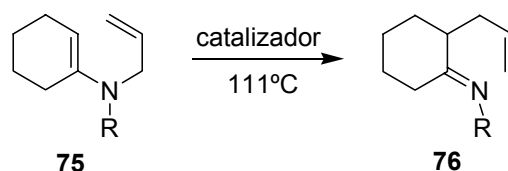
Esquema 17. Reordenamiento aza-Cope



El uso práctico de esta transposición en la síntesis orgánica estaba severamente restringido debido fundamentalmente a las altas temperaturas a las que debía someterse el sustrato en estudio (180-250 °C).<sup>62</sup> Sin embargo, esta situación cambió drásticamente con la incorporación de catalizadores de naturaleza ácida como los ácidos de Lewis<sup>65</sup> (TiCl<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>) y algunos compuestos organometálicos de aluminio<sup>62</sup>, gracias a los cuales se logró disminuir considerablemente las temperaturas (inclusive por debajo de los 80 °C<sup>62</sup>) y los tiempos de reacción, y al mismo tiempo mejorar los rendimientos.

Se cree que estos catalizadores interactúan con el átomo de nitrógeno haciéndolo electrónicamente deficiente, lo cual acelera el proceso de reordenamiento en el estado de transición hexacíclico; en otras palabras, la función de los catalizadores es disminuir la energía potencial del estado de transición para que el proceso se realice a mayor velocidad y a menor temperatura. En el esquema 18 se presenta la transposición de las enaminas cíclicas **75** en presencia de diversos catalizadores.

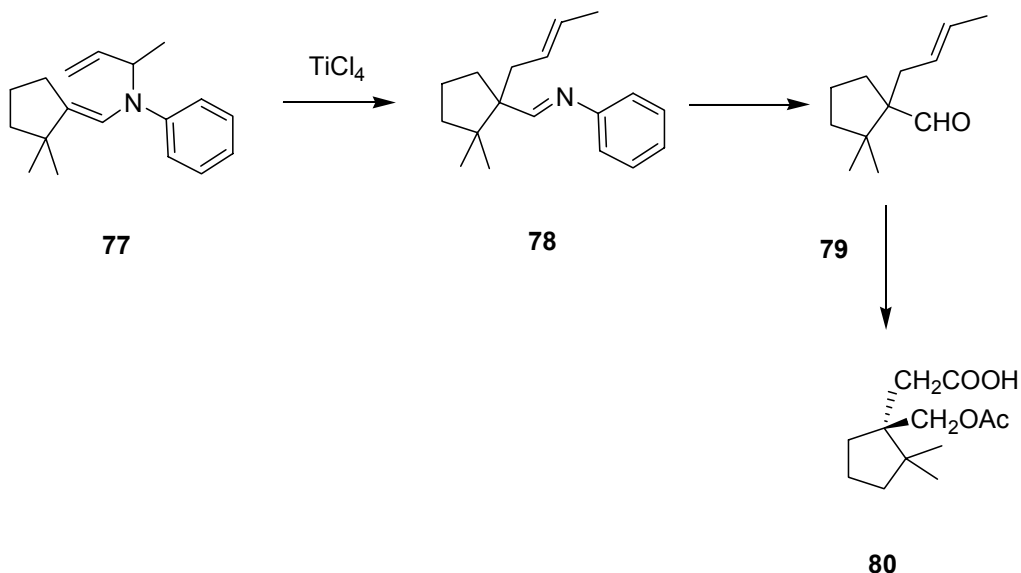
**Esquema 18. Transposición aza-Cope de enaminas cíclicas en presencia de diferentes catalizadores ácidos**



Reactivo	Tiempo Reacción (h)	Rendimiento %
HCl	24	69
TiCl <sub>4</sub>	48	72
AlMe <sub>3</sub>	24	94
(ArO) <sub>2</sub> AlMe	24	73

La versatilidad de los reordenamientos sigmatrópicos ha brindado la posibilidad de obtener diversos compuestos heterocíclicos, entre ellos productos naturales de interés biológico. Haciendo uso de esta herramienta de síntesis, *Hill* y colaboradores<sup>64,65</sup> reportaron la síntesis estereoselectiva del derivado del ácido acético **80**, un interesante precursor de feromonas de miriapodos, mediante el reordenamiento aza-Cope de la enamina **77** catalizado por el ácido de *Lewis* TiCl<sub>4</sub>; la posterior hidrólisis ácida del producto transpuesto **78** genera el aldehído **79** que, a su vez, es convertido en el ácido **80** mediante reacciones de reducción, acetilación y oxidación del fragmento olefínico con KMnO<sub>4</sub> (Esquema 19).

Esquema 19. Transposición aza-Cope en la síntesis de productos naturales



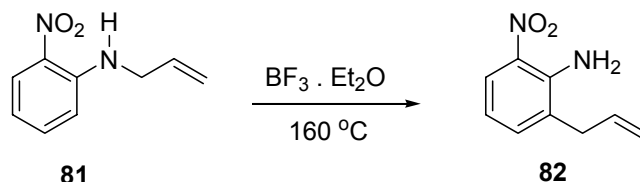
#### 1.5.4 Reordenamiento amino-Claisen

En contraste con el reordenamiento de Claisen, la transposición amino-Claisen (aza-análogo) o reordenamiento 3-aza-Cope, ha recibido menos atención debido principalmente a que se deben utilizar temperaturas mucho más altas (200-350°C), los rendimientos son pobres y, además, se forman muchos productos colaterales, lo que la convierte en una metodología poco atractiva para la síntesis orgánica.<sup>66-68</sup>

Tal como ocurrió con la transposición de aza-Cope, para promover mejor esta transposición, de un tiempo hacia acá se ha venido implementando el uso de catalizadores ácidos, fundamentalmente ácidos de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ ),<sup>65,68,69</sup> ácidos próticos<sup>70,71</sup> y zeolitas.<sup>72</sup> Los efectos positivos que presentan estos catalizadores sobre el curso de la transposición tienen la misma causa que en el caso de la transposición aza-Cope.<sup>62-65</sup> Por ejemplo, la N-alilo-orto-nitroanilina **81** en presencia del ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  requiere de un calentamiento de 160-170 °C durante 1 hora para

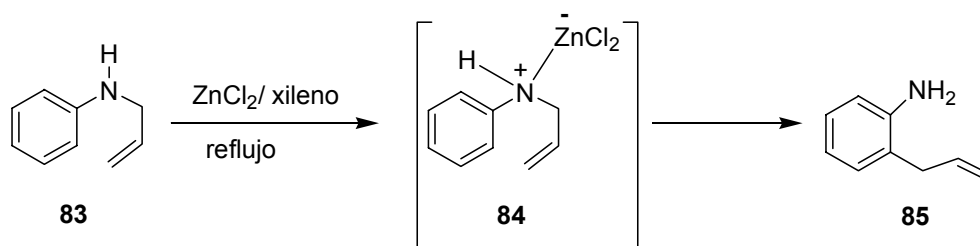
transponerse en la *orto*-aliloanilina **82** con un rendimiento del 52% (Esquema 20).<sup>50</sup>

**Esquema 20. Transposición amino-Claisen catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$**



La ventaja de utilizar catalizadores para promover la transposición amino-Claisen la podemos ver claramente cuando comparamos los trabajos de *Carnahan*<sup>66</sup> con los de *Hurd* y *Jenkins*.<sup>73</sup> El primero, intentó promover térmicamente la transposición de la N-aliloanilina **83**, pero sólo obtuvo productos de descomposición; los segundos, realizaron la transposición en xileno a reflujo y en presencia de  $\text{ZnCl}_2$ , obteniendo el producto transpuesto **85** con un rendimiento del 42%. Estos autores propusieron que la transposición ocurre a través de la sal de anilinio intermediaria **84**, en la que el átomo electrodeficiente de Zn al coordinar con el par de electrones del átomo de nitrógeno le resta densidad electrónica, favoreciendo así el reordenamiento (Esquema 21).

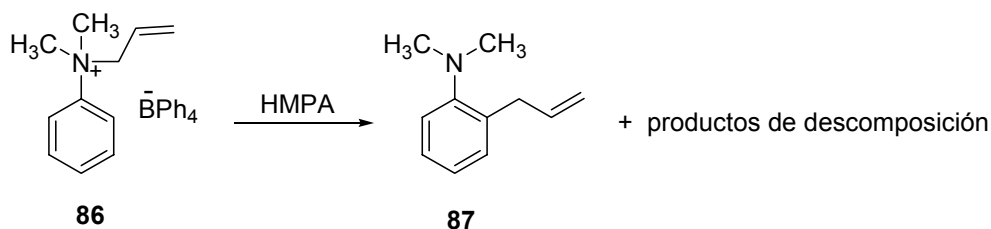
**Esquema 21. Transposición amino-Claisen catalizada por el ácido de Lewis  $\text{ZnCl}_2$**



*Schmid* y colaboradores<sup>74</sup> reportaron la transposición amino-Claisen de sales cuaternarias de anilinio tales como los tetrafenilboratos de N-alilo-N,N-dimetilanoilinio **86**, las cuales después de 18 horas de calentamiento en

HMPA dan el producto transpuesto **87** con un rendimiento del 42% (Esquema 22).

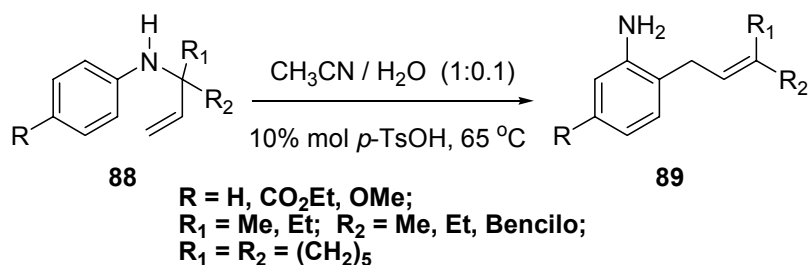
**Esquema 22. Reordenamiento amino-Claisen de sales de anilinio con un sustituyente aliilo**



Esta misma metodología fue utilizada por *Shin* y colaboradores<sup>75</sup> en el año 2000, cuando reportaron la transposición de hexafluoroantimonatos de N-aliilo-N,N-dimetiloanilinio .

Más recientemente, *Ward* y colaboradores<sup>76</sup> reportaron la transposición amino-Claisen de las anilinas N-(alilo-1,1-disustituido) **88**, usando 10% mol de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado como catalizador, en acetonitrilo y a 65 °C; en estas condiciones suaves de reacción obtuvieron los productos transpuestos **89** con rendimientos del 53-95% (Esquema 23).

**Esquema 23. Reordenamiento amino-Claisen catalizado por *p*-TsOH**



## 1.6 Reacciones de cicloadición

Una reacción de cicloadición es definida como aquella en la cual se construye un ciclo por la formación de dos nuevos enlaces cuando interactúan dos moléculas insaturadas (dieno y dienófilo), sin que se produzca la eliminación de elementos estructurales de dichas moléculas. Las reacciones de cicloadición, generalmente, son consideradas como procesos concertados gobernados por la simetría orbital, aunque tampoco se descarta la participación de especies intermediarias cargadas o radicalarias que pueden llevar la reacción a través de una o más etapas.

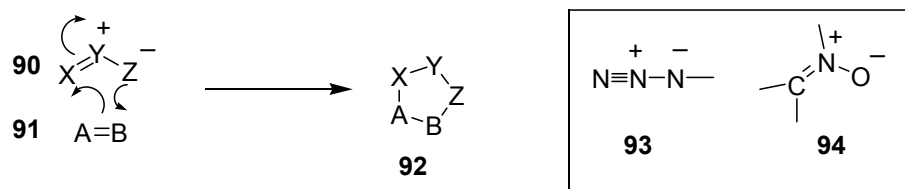
A continuación haremos una breve descripción de la cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina, un tipo particular de reacción de cicloadición utilizada en nuestro trabajo de investigación para obtener nuevos derivados de la nafto[1,2-*b*]azepina, compuestos aún no reportados en la literatura.

### 1.5.3 Cicloadición dipolar-[3+2]

Este tipo de cicloadiciones se utiliza ampliamente en la síntesis orgánica para construir, por lo general, anillos de cinco miembros; comprende la reacción entre compuestos con características de dipolo como la estructura **90** y dipolarófilos como la estructura **91**, ya sea de forma intermolecular o intramolecular.

Los 1,3-dipolos son llamados así porque no es posible escribir la valencia de las estructuras sin incluir una carga negativa y otra positiva. Por sus características estructurales, los 1,3-dipolos son compuestos reactivos que participan en reacciones de cicloadición con estructuras que tienen dobles o triples enlaces. Estas reacciones se constituyeron en un importante método de síntesis de una amplia variedad de heterociclos de cinco miembros del tipo **92** (Figura 16).

Figura 16. Esquema general de la cicloadición dipolar-[3+2]

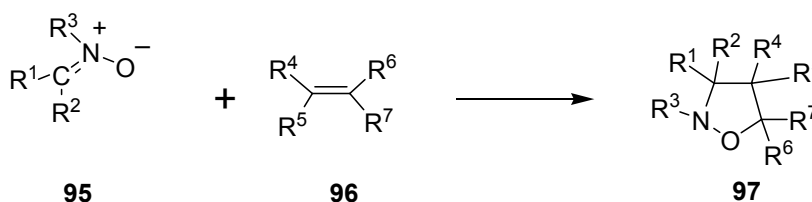


Algunos 1,3-dipolos, tales como las azidas **93** y las nitronas **94**, son especies bastante estables que se pueden aislar y estudiar en detalle, pero la mayoría de los dipolos son generados *in situ*, previo al proceso de cicloadición.

Las nitronas son compuestos que encontraron aplicaciones útiles en la química orgánica como precursores de moléculas bioactivas. Su condición de sistemas 1,3-dipolares las hace extraordinariamente versátiles al ser altamente reactivas frente a una gran variedad de dipolarófilos, con los que pueden reaccionar de manera inter- e intramolecular.<sup>77-80</sup> De otro lado, la alta selectividad diastereofacial que revelan las nitronas con sustituyentes quirales en el átomo de carbono, se ha explotado con éxito en la síntesis de heterociclos con un buen control estereoquímico.

En el esquema 24 se muestra la síntesis de las isoxazolidinas **97** como productos de la cicloadición intermolecular de las nitronas **95** y las olefinas **96**.

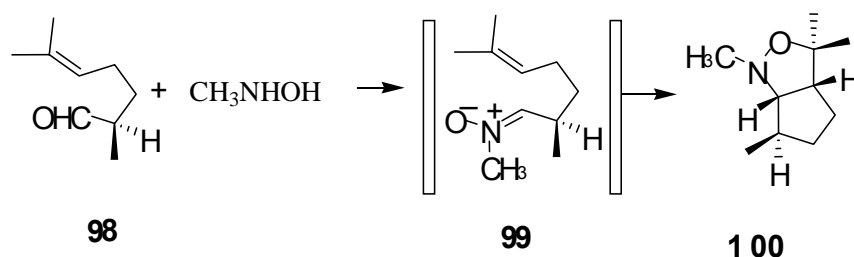
Esquema 24. Obtención de isoxazolidinas por cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina



Gracias a los trabajos pioneros de Huisgen,<sup>81,82</sup> a partir de 1960 se implementaron las cicloadiciones dipolares como métodos generales de síntesis de una gran variedad de heterociclos. Ese mismo año, LeBel<sup>83</sup>

describió la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] entre el aldehído melonal **98** y la N-metilhidroxilamina. La reacción genera la nitrona **99** que contiene los elementos estructurales necesarios para que ocurra la cicloadición dipolar intramolecular que conduce al cicloaducto isoxazolidínico del ciclopentano **100**, con completo control estereoquímico (Esquema 25).

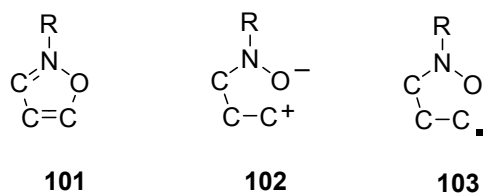
**Esquema 25. Cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] de LeBel**



#### 1.5.4 Consideraciones mecanísticas en la cicloadición dipolar-[3+2]

Como se dijo anteriormente, este tipo de reacciones puede transcurrir como un proceso concertado que se realiza en una sola etapa, en la que simultáneamente se están generando dos nuevos enlaces  $\sigma$  en un estado de transición cíclico **101**,<sup>83</sup> pero otros trabajos indican la posible participación de especies intermediarias cargadas tipo zwitter-ión **102**,<sup>84</sup> y también de especies birradicales tipo **103** (Figura 17).<sup>85-87</sup> De los tres mecanismos propuestos el mas ampliamente aceptado es el primero, ya que concuerda plenamente con las características cinéticas del proceso observadas (energía de activación relativamente baja y entropía de activación negativa), y también con la alta estereo- y regioespecificidad.<sup>83</sup>

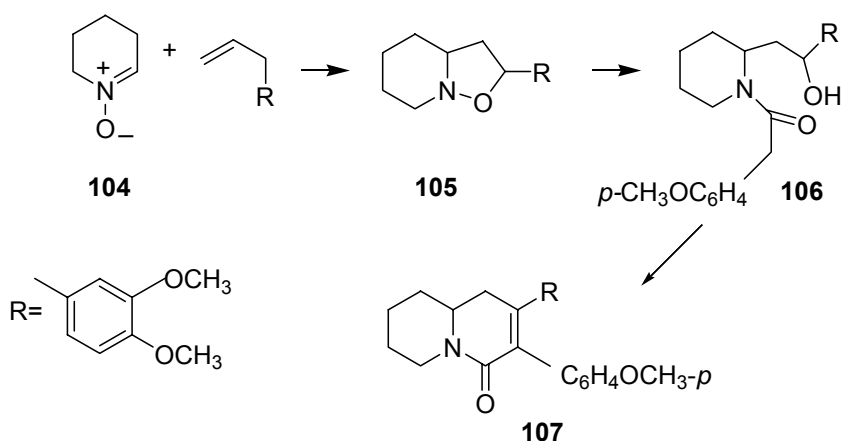
**Figura 17. Posibles estado de transición e intermediarios en la cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina**



### 1.5.3 Cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina en la síntesis de productos naturales biológicamente activos

Con ayuda de la cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina se ha preparado una rica variedad de productos naturales de elevado interés biológico.<sup>88,89</sup> Por ejemplo, *Kibayashi*<sup>88</sup> reportó la síntesis estereoselectiva del alcaloide (+)-criptopleurina **107**, un potente anticancerígeno derivado de la quinolizidina, mediante la reducción del enlace N-O de la isoxazolidina **105**, cicloaducto de la cicloadición dipolar del N-óxido de la piperidina **104** y alquenos sustituidos (Esquema 26).

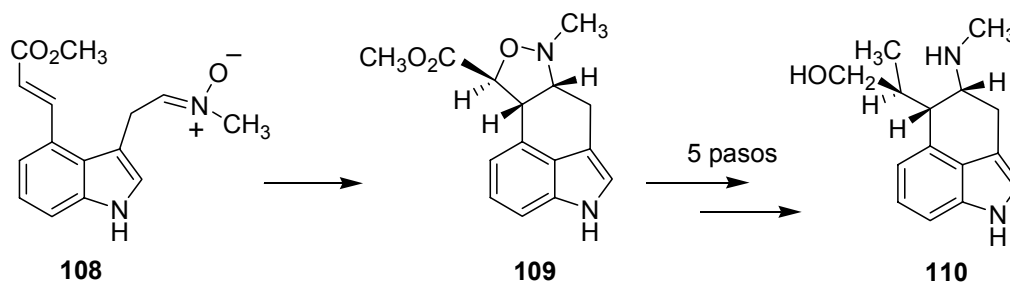
Esquema 26. Síntesis del alcaloide (+)-criptopleurina



La cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina en su versión intramolecular también se ha utilizado para construir sistemas heterocíclicos presentes en moléculas de productos naturales, tal es el caso del alcaloide (+)-chanoclavina **110**, un ergot-alcaloide indólico, cuya síntesis fue reportada por *Grayson* y *Oppolzer*.<sup>90</sup> Como se puede apreciar en el esquema 27, la síntesis tiene como etapa clave la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] de la nitrona **108** en benceno-metanol que conlleva a la isoxazolidina tetracíclica

*cis*-fusionada **109**, a partir de la cual se accede al mencionado alcaloide en 5 pasos adicionales.

**Esquema 27. Síntesis del ergot-alcaloide (+)-chanoclavina**



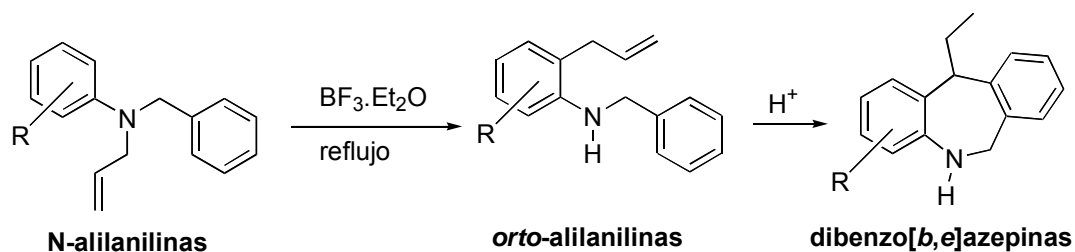
## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde su creación, en 1995, el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina (LSOF) de la Escuela de Química de la UIS, dentro del marco de sus actividades acordes con la misión y visión de la universidad, ha venido desarrollando investigaciones relacionadas con el diseño de nuevas rutas de síntesis que permitan obtener de manera rápida y efectiva una variedad de derivados de sistemas benzoheterocíclicos nitrogenados de seis y siete miembros, utilizando para dicho propósito materia prima económicamente viable y de fácil consecución.

Una de las rutas de síntesis que mayor impacto ha logrado por sus alcances sintéticos, se fundamenta en la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de las homoalilaminas, productos de la C-alilación de las bases de Schiff de anilinas y cetonas cíclicas o aldehídos aromáticos, y también de bencilaminas y cetonas cíclicas o aldehídos aromáticos. Mediante esta metodología se lograron sintetizar más de 70 derivados de la tetrahydroquinolina<sup>96-98</sup> y la tetrahydro-2-benzoazepina.<sup>99-101</sup>

Teniendo como referencia dicha metodología, en años más recientes, se diseñó y se comenzó a implementar otra ruta alterna propia de síntesis, con el fin de construir el núcleo de la dibenzo[*b,e*]azepina utilizando también, como etapa final, la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, pero esta vez no de homoalilaminas sino de *orto*-alilanilinas N-bencilo sustituidas, las cuales resultan de una transposición amino-Claisen catalizada por el ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  de las correspondientes N-alilanilinas N-bencilo sustituidas, tal como se ilustra en el esquema 28.

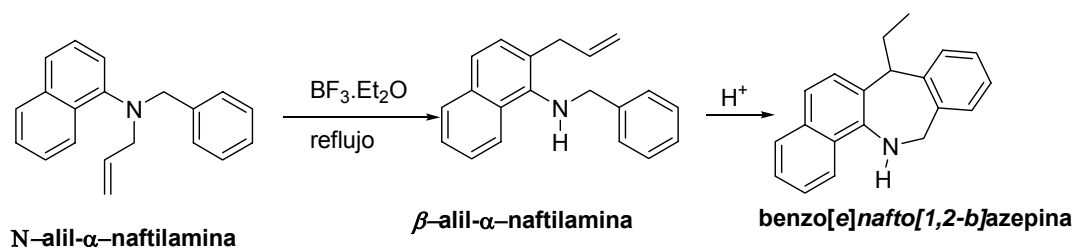
**Esquema 28. Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina**



Sin embargo, los resultados preliminares obtenidos<sup>91</sup> indican que la ciclación intramolecular de las *orto*-alil-anilinas, en las condiciones de reacción utilizadas, transcurre como un proceso de ciclación *7-exo-trig* que conduce a las dibenzo[*b,e*]azepinas esperadas, y también como un proceso de ciclación *8-exo-trig* con formación, en menor cantidad, de dibenzo[*b,f*]azocinas, productos nuevos en este tipo de procesos.

A la luz de estos resultados, y con el firme propósito de continuar con nuestro estudio del sistema de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, surgió la idea de implementar esta misma ruta de síntesis para acceder al sistema objeto de estudio en el presente trabajo de grado; es decir, a derivados de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina no reportados en la literatura, para lo cual sólo se requería cambiar el componente amínico: las anilinas por la  $\alpha$ -naftilamina (Esquema 29).

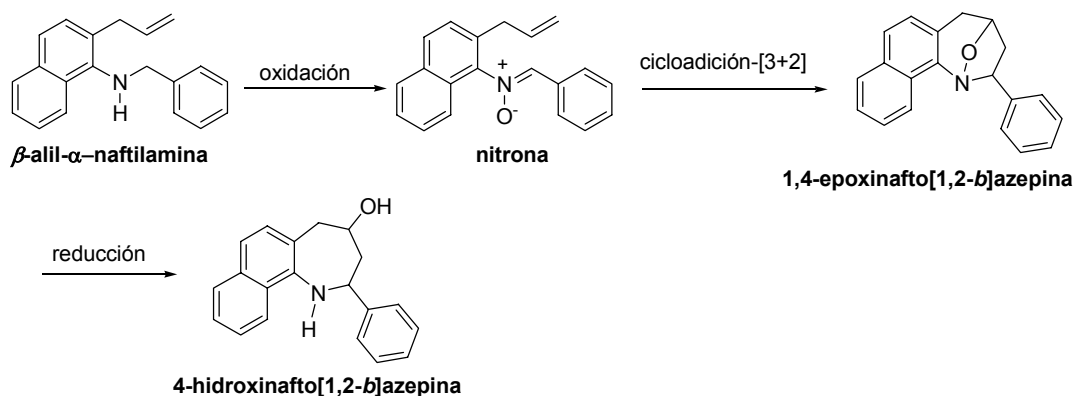
**Esquema 29. Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina**



Es importante resaltar que en la etapa final de la ruta se debe tener cuidado con la escogencia del agente de ciclación, pero especialmente con la elección de la temperatura a la cual se va a realizar dicha ciclación, ya que el anillo de la naftilamina es muy susceptible a la acción de los ácidos, para así evitar que la sulfonación (cuando se utilice  $H_2SO_4$  como agente de ciclación) del anillo de naftaleno sea el proceso que predomine. También debemos tener en cuenta que la ciclación, al igual que en la ruta anterior (Esquema 28) puede transcurrir con formación de un anillo de ocho eslabones; es decir, con formación de una benzonaftoazocina. De lo anterior queda claro que uno de los retos de la presente investigación consistía en la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción que condujeran a la formación preferencial de las benzonaftoazepinas deseadas.

La siguiente idea que surgió cuando hicimos el cambio de la anilina y sus derivados por la  $\alpha$ -naftilamina tenía que ver con la posibilidad de realizar la oxidación de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina con el fin de transformarla en su correspondiente nitrona, molécula que contiene, al mismo tiempo, los elementos estructurales necesarios para someterla a una cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefina que, según nuestras suposiciones, resultaría en la formación de un cicloaducto, a partir del cual por reducción del enlace N-O se accedería, de un modo diferente a los ya descritos, al sistema de la nafto[1,2-*b*]azepina, tal como se puede ver en el esquema 30. El diseño de este esquema estuvo inspirado en trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación, mediante los cuales se logró la síntesis estereoselectiva de 4-piperidoles a partir de homoalilaminas.<sup>102</sup>

**Esquema 30. Esquema general de la ruta alterna diseñada para construir el anillo de la nafto[1,2-*b*]azepina**



Resumiendo, la principal hipótesis de trabajo consiste en comprobar que a partir de un precursor común ( $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina-*N*-bencilo sustituido) podemos construir los dos sistemas heterocíclicos antes mencionados, con lo cual estaríamos ofreciendo una nueva opción para iniciar el estudio detallado de los mismos y, al mismo tiempo, estaríamos dando continuidad a las investigaciones que se adelantan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina, relacionadas con la síntesis y estudio de heterociclos nitrogenados de seis y siete eslabones.

Así pues, para corroborar las anteriores suposiciones y demostrar la validez de nuestra ruta de síntesis nos planteamos los siguientes objetivos:

## OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el potencial sintético de las  $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas como bloques estructurales apropiados para ser explotados en las reacciones de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts y de cicloadición dipolar-[3+2] intramolecular nitrona-olefina que conduzcan a los sistemas tetra(tri)cíclicos de la benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina y la nafto[1,2-*b*]azepina 2-fenilo(arilo)sustituida.

### 2.3 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1 Obtener las aminas aromáticas secundarias de partida **1a-c**, mediante el proceso de amino-reducción de la  $\alpha$ -naftilamina con el benzaldehído, *p*-clorobenzaldehído y *p*-metilbenzaldehído.

2.2.2 Preparar las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**, productos de la N-alilación de las aminas secundarias **1a-c** con el agente alquilante bromuro de alilo.

2.2.3 Realizar la transposición amino-Claisen de las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**, en la presencia del complejo  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como catalizador de la transposición.

2.2.4 Realizar la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de los productos transpuestos  $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c**, utilizando diferentes agentes de ciclación.

2.2.5 Realizar la conversión de los productos transpuestos  $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido- $\alpha$ -naftilaminas **3a,b** en las correspondientes 2-fenilo(2-(4-cloro)-fenilo)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas **11a,b**, mediante la secuencia de las reacciones de oxidación, cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] y reducción de los cicloaductos isoxazolidínicos **10a,b**.

2.2.6 Realizar la elucidación estructural de todos los productos sintetizados, mediante las técnicas convencionales de análisis estructural (IR, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , y GC-MS).

2.2.7 Preparar algunas muestras representativas de los productos sintetizados para su evaluación biológica (actividad antifúngica).

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de las sustancias sintetizadas y el avance de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatoplasacas de alufol 60 y silufol UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor.

La separación y la purificación de los productos intermedios y finales se realizó, principalmente, por cromatografía en columna sobre sílica gel (60-230 Mesh), utilizando como eluyente mezclas de heptano:acetato de etilo con un aumento gradual de la polaridad: 1:30, 1:20, 1:15, 1:10, 1:5.

La elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados se llevó a cabo con ayuda de los métodos instrumentales de análisis. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron tomados en un espectrófotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en pastillas de KBr para las sustancias sólidas y en ventanas de cloruro de cesio para las sustancias líquidas.

Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, al igual que los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (H,H-COSY) y heteronuclear (HMQC, HMBC) se registraron en el espectrómetro BRUKER AM-400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como solvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

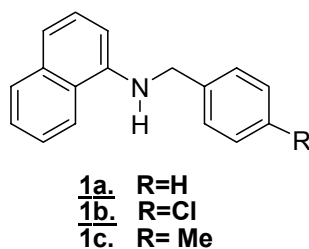
Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado con el detector selectivo de masas HP 5972.

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

Los reactivos y solventes utilizados en todas las reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Aldrich y J. T. Baker.

### 3.1 Obtención de las N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas 1a-c.

Figura 18. Estructura de las N-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas 1a-c



#### Metodología General. Obtención por amino-reducción directa

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad, se depositaron 1.0 mol de  $\alpha$ -naftilamina, 1.0 mol del respectivo aldehído, 0.2 moles de yodo ( $I_2$ ) y 50 mL de metanol anhidro. La solución se agitó vigorosamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 2.0 moles de  $NaBH_4$ , en pequeñas porciones cada 10 minutos. Completada la adición del agente reductor, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 8 horas más a temperatura ambiente. Cumplido el tiempo, a la mezcla se le adicionaron 100 mL de agua y se calentó a reflujo durante 8 horas. Luego se dejó enfriar y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL); la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente quedando un residuo orgánico que fue purificado por cromatografía en columna (heptano-acetato de etilo, 40:1), obteniéndose los productos esperados como cristales blancos o aceites amarillos de poca viscosidad.

3.1.1 *N*-Bencil- $\alpha$ -naftilamina 1a. De 3.0 g (20.9 mmoles) de  $\alpha$ -naftilamina, 2.12 mL (2.21 g, 20.9 mmoles) de benzaldehído, 0.88 g (4.18 mmol) de  $I_2$  y 1.58 g (41.8 mmoles) de  $NaBH_4$  en 50 ml de metanol anhidro, se obtuvieron 2.44 g (10.5 mmoles, 60%) del producto 1a.  $C_{17}H_{15}N$  (233.30 g/mol);

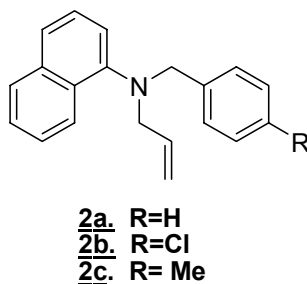
**Pf.** 67°C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 32.28 min, m/z 233 ( $M^+$ , 91%), 91[M-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N, 100%]<sup>+</sup>.

3.1.2 *N*-(*p*-Clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina **1b**. De 4.0 g (28.0 mmoles) de  $\alpha$ -naftilamina, 3.92 g (28.0 mmoles) de *p*-clorobenzaldehído, 0.70 g (5.51 mmoles) de I<sub>2</sub> y 2.11 g (56.0 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 50 ml de metanol anhidro, se obtuvieron 5.6 g (20.9 mmoles, 77%) del producto **1b**. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>ClN (267.75 g/mol); **Pf.** 75°C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 36.08 min, m/z 267 ( $M^+$ , <sup>35</sup>Cl, 66%), 125 [M-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N, 100%]<sup>+</sup>.

3.1.3 *N*-(*p*-Metilbencil)- $\alpha$ -naftilamina **1c**. De 2.43 g (17.0 mmoles) de  $\alpha$ -naftilamina, 2 mL (2.04 g, 17.0 mmoles) de *p*-tolualdehído, 1.28 g (34.0 mmoles) de NaBH<sub>4</sub> en 50 ml de metanol anhidro, se obtuvieron 3.68 g (14.8 mmoles, 73%) del producto **1c**. C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N (247.33 g/mol); **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 33.64 min, m/z 247 ( $M^+$ , 98%), 115 [M-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N, 100%]<sup>+</sup>.

### 3.2 Obtención de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**.

Figura 19. Estructura de las *N*-alil-*N*-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**



### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 11.5 mmoles de la respectiva  $\alpha$ -naftilamina **1a-c**, 23.0 mmoles de carbonato de potasio y 20 mL de acetona anhidra. A la solución en agitación vigorosa se le adicionó, gota a gota, 28.75 mmoles de bromuro de alilo disueltos en 5 mL de acetona. Al terminar la adición del bromuro de alilo, la mezcla de reacción se

calentó a reflujo durante 24 horas, luego se enfrió, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando heptano como eluyente. Las N-alil-N-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas **2a-c** se obtuvieron como aceites incoloros de poca viscosidad y/o como cristales blancos.

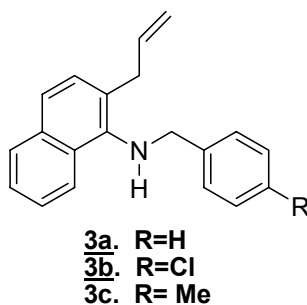
3.2.1 *N-Alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina* **2a**. De 2.60 g (11.15 mmoles) de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **1a**, 2.41 mL (3.37 g, 27.8 mmoles) de bromuro de alilo y 3.0 g (22.3 mmoles) de carbonato de potasio en 20 mL de acetona, se obtuvieron 2.04 g (7.47 mmoles, 68%) del producto **2a**.  $C_{20}H_{19}N$  (273.37 g/mol); **CG-EM** (70eV)  $t_R = 30.18$  min,  $m/z$  273 ( $M^+$ , 90%), 91 [ $M-C_{13}H_{12}N$ , 100%] $^+$ .

3.2.2 *N-Alil-N-(p-clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina* **2b**. De 1.20 g (5.10 mmoles) de la N-(p-clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina **1b**, 0.98 mL (1.36 g, 11.25 mmoles) de bromuro de alilo y 1.20 g (9.0 mmoles) de carbonato de potasio en 12 mL de acetona, se obtuvieron 0.96 g (3.50 mmoles, 70%) del producto **2b**.  $C_{20}H_{18}NCl$  (307.81 g/mol); **Pf.** 99°C; **CG-EM** (70eV)  $t_R = 33.68$  min,  $m/z$  307 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 40%), 127 [ $M-C_{13}H_{12}N$ , 100%] $^+$ .

3.2.3 *N-Alil-N-(p-metilbencil)- $\alpha$ -naftilamina* **2c**. De 4.0 g (16 mmoles) de la N-(p-metilbencil)- $\alpha$ -naftilamina **1c**, 3.46 mL (4.84 g, 40 mmoles) de bromuro de alilo y 4.42 g (32 mmoles) de carbonato de potasio en 20 mL de acetona, se obtuvieron 3.3 g (11.5 mmoles, 72%) del producto **2c**.  $C_{21}H_{21}N$  (287.39 g/mol); **Pf.** 101°C; **CG-EM** (70eV)  $t_R = 31.49$  min,  $m/z$  287 ( $M^+$ , 32%), 105 [ $M-C_{13}H_{12}N$ , 100%] $^+$ .

### 3.3 Reordenamiento amino-Claisen de las N-alil-N-bencil sustituido $\alpha$ -naftilaminas 2a-c.

Figura 20. Estructura de las  $\beta$ -alil-N-bencil sustituido  $\alpha$ -naftilaminas 3a-c.



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 5.5 mmoles de la correspondiente N-alil- $\alpha$ -naftilamina 2a-c, 5.5 mmol del complejo trifluoruro de boro dietil éter. La masa de reacción se calentó entre 115-120°C durante una a dos horas. Después de este tiempo, la masa de reacción se vertió sobre un vaso con hielo y se trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico (pH  $\approx$  8-9); se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se evaporó el solvente y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 20:1). Las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas 3a-c se aislaron como aceites poco viscosos y de color marrón.

3.3.1 2-Alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 3a. De 1.0 g (3.60 mmoles) de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 2a, 0.45 mL (0.51 g, 3.60 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter, se obtuvieron 0.61 g (2.23 mmoles, 61%) del producto transpuesto 3a. C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N (273.37 g/mol); **CG-EM** (70 eV) t<sub>R</sub>= 32.79 min, m/z 273 (M<sup>+</sup>, 47%), 182 [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>, 100%]<sup>+</sup>.



gota, una determinada cantidad de ácido sulfúrico concentrado. La relación de los reactivos utilizada fue: por gramo de amina, 3 mL de ácido. Después de que fue adicionado el ácido, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente y/o a 0 °C durante cuatro a siete horas, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, fue neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y llevada a un pH básico (pH ≈ 7-8), después de lo cual se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se evaporó y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1). A continuación se dan los resultados obtenidos en cada una de las condiciones de temperatura utilizadas.

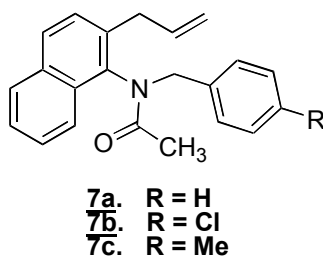
3.4.1 *7,12-Dihidro-7-etil-13H-benzo[e]nafto[1,2-b]azepina **4a**, 7-Etilbenzo[e]nafto[1,2-b]azepina **5a** y 7,8,13,14-Tetrahidro-8-metilbenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6a***. De 0.80 g (2.93 mmoles) de la β-alil-α-naftilamina **3a** y 2.4 mL de ácido sulfúrico concentrado, en condiciones de agitación durante cuatro horas y a temperatura ambiente (25°C), se obtuvieron 0.3 g (1.1 mmoles, 40%) de un aceite viscoso de color marrón, cuyo análisis por CG-MS indicó que se trataba de una mezcla de tres productos: la dihidrobenzo[e]nafto[1,2-b]azepina **4a**: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N (273.37 g/mol); **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 38.68 min, m/z 273 (M<sup>+</sup>, 12%), 244 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100%]<sup>+</sup>, 228, 215, 122, 89, 77, 63; la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina **5a**: C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N (271.35 g/mol); **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 36.25 min, m/z 271 (M<sup>+</sup>, 16%), 242 [M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 100%]<sup>+</sup>, 215, 121, 94; y la tetrahidrobenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6a**: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N (273.37 g/mol); **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 35.66 min, m/z 273 (M<sup>+</sup>, 58%), 258 [M-CH<sub>3</sub>, 100%]<sup>+</sup>, 243, 230, 117, 91, 77, 63.

3.4.2 7-Etilbenzo[e]nafto[1,2-b]azepina **5a** y 7,8,13,14-Tetrahidro-8-metilbenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6a**. De 0.18 g (0.65 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3a** y 0.54 mL de ácido sulfúrico concentrado, en condiciones de agitación durante cuatro horas y a 0–5 °C, se obtuvieron 0.1 g (0.36 mmoles, 55 %) de un aceite viscoso de color marrón, cuyo análisis por CG-MS indicó que se trataba de una mezcla de dos productos: la benzo[e]nafto[1,2-b]azepina **5a** y la tetrahidrobenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6a**. Los tiempos de retención y las fragmentaciones de los iones moleculares de estos compuestos son exactamente los mismos que los reportados en el numeral 3.4.1.

3.4.3 7,8,13,14-Tetrahidro-10-cloro-8-metilbenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6b**. De 0.22 g (0.71 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3b** y 0.66 mL de ácido sulfúrico y después de siete horas de agitación a 25°C, se obtuvieron 0.06 g (0.2 mmoles, 27 %) de la tetrahidrobenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **6b**. C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClN (307.81 g/mol); IR (KBr) 3364, 1593, 1089; CG-EM (70eV) t<sub>R</sub>= 37.38 min, m/z 307 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 89%), 292, 278, 243, 196, 167, 141, 115 [M-C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN, 100%), 89, 77, 63.

### 3.5 Preparación de las N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas **7a-c** mediante N-acetilación de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c**.

Figura 22. Estructura de las N-acetil- $\beta$ -alil-N-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas **7a-c**



## Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 3.30 mmoles de la correspondiente  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3a-c** y 13.2 mmol de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos a tres horas; posteriormente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se rotaevaporó, quedando como residuo un aceite marrón claro bastante viscoso, que fue purificado en una columna pequeña con sílica gel.

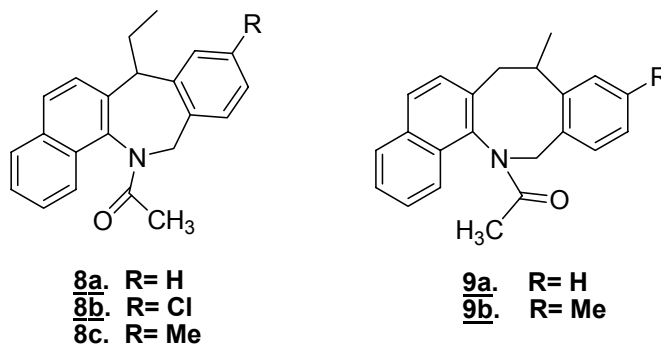
3.5.1 *N-Acetil- $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina* **7a**. De 0.9 g (3.30 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3a** y 1.26 mL (1.35 g, 13.2 mmoles) de anhídrido acético, se obtuvieron 0.97 g (3.07 mmoles, 95 %) del producto N-acetilado **7a**.  $C_{22}H_{21}NO$  (315.408 g/mol); **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 35.85 min, m/z 315 ( $M^+$ , 26%), 91 [ $M-C_{15}H_{14}NO$ , 100 %]<sup>+</sup>.

3.5.2 *N-Acetil- $\beta$ -alil-N-(p-clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina* **7b**. De 0.3 g (0.97 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3b** y 0.37 mL (0.40 g, 3.9 mmol) de anhídrido acético, se obtuvieron 0.32 g (0.93 mmoles, 96 %) del producto N-acetilado **7b**.  $C_{22}H_{20}ClNO$  (349.85 g/mol); **Pf.** 109 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 39.29 min, m/z 349 ( $M^+$ , <sup>35</sup>Cl, 14%), 125 [ $M-C_{15}H_{14}NO$ , 100 %]<sup>+</sup>.

3.5.3 *N-Acetil- $\beta$ -alil-N-(p-metilbencil)- $\alpha$ -naftilamina* **7c**. De 0.65 g (2.2 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3c** y 0.85 mL (0.92 g, 9.0 mmoles) de anhídrido acético, se obtuvieron 0.7 g (2.12 mmoles, 92 %) del producto N-acetilado **7c**.  $C_{23}H_{23}NO$  (329.43 g/mol); **Pf.** 71 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 36.32 min, m/z 329 ( $M^+$ , 12%), 105 [ $M-C_{15}H_{14}NO$ , 100 %]<sup>+</sup>.

### 3.6 Ciclación electrofílica intramolecular de los N-acetilderivados **7a-c**.

Figura 23. Estructura de las N-acetil benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas **8a-c** y N-acetil benzo[f]nafto[1,2-b]azocinas **9a,b** obtenidas durante la ciclación



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 2.5 mmoles del correspondiente N-acetilderivado **7a-c** y 6.0 g de ácido polifosfórico (PPA). La masa de reacción se calentó a 90-140 °C durante dos a cuatro horas. Posteriormente fue neutralizada con una solución saturada de carbonato de potasio hasta un pH  $\approx$  8 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (15:1, 10:1, 5:1, 3:1).

3.6.1 13-Acetil-7,12-dihidro-7-etilbenzo[e]nafto[1,2-b]azepina **8a** y 14-Acetil-8-metil-7,8,13,14-tetrahydrobenzo[f]nafto[1,2-b]azocina **9a**. De 0.8 g (2.5 mmoles) de la N-acetil- $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **7a** y 6.0 g de ácido polifosfórico, después de 2 horas de calentamiento a 90 °C, se obtuvieron 0.51 g (1.62 mmoles, 64%) de la N-acetil benzo[e]nafto[1,2-b]azepina **8a**: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO (315.40 g/mol); **Pf.** 134 °C; **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 42.16 min, m/z 315

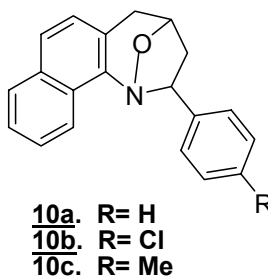
( $M^+$ , 21 %), 244 [ $M-C_4H_7O$ , 100 %] $^+$ ; y 0.2 g (0.63 mmoles, 25 %) de la N-acetil benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9a**:  $C_{22}H_{21}NO$  (315.40 g/mol); **Pf.** 139 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 37.75 min,  $m/z$  315 ( $M^+$ , 67 %), 256 [ $M-C_3H_7O$ , 100 %] $^+$ .

3.6.2 13-Acetil-9-cloro- 7,12-dihidro-7-etilbenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **8b**. De 0.9 g (2.57 mmol) de la N-acetil- $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **7b** y 6.3 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron 0.31 g (0.88 mmol, 34 %) de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **8b**.  $C_{22}H_{20}ClNO$  (349.85 g/mol); **GC-EM** (70eV)  $t_R$ = 49.97 min,  $m/z$  349 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 31%), 278 [ $M-C_4H_7O$ , 100 %] $^+$ .

3.6.3 13-Acetil-7,12-dihidro-7-etil-9-metilbenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **8c** y 14-Acetil-8,10-dimetil-7,8,13,14-tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9b**. De 0.6 g (1.82 mmoles) de la N-acetil- $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **7c** y 3.4 g de ácido polifosfórico, se obtuvieron 0.30 g (0.91 mmoles, 50%) de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina como mezcla de estereoisómeros **8c**:  $C_{23}H_{23}NO$  (329.18 g/mol); **Pf.** 143 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 44.95 (isómero mayoritario), 45.37 (isómero minoritario) min,  $m/z$  329 ( $M^+$ , 28 %), 300, 286, 271, 258 [ $M-C_4H_7O$ , 100 %] $^+$ , 228, 215; y 0.23 g (0.7 mmoles, 39 %) de la N-acetil benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9b**:  $C_{23}H_{23}NO$  (329.18 g/mol); **Pf.** 179 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R$ = 39.06 min (isómero mayoritario), 38.49 min (isómero minoritario)  $m/z$  329 ( $M^+$ , 72%), 270 [ $M-C_3H_7O$ , 100 %] $^+$ .

### 3.7 Oxidación de las $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c**. Obtención de los cicloaductos **10a-c**.

Figura 24. Estructura de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo, *p*-metilfenilo)-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c**



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se depositaron 3.2 mmoles de la respectiva  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3a-c**, 0.128 mmoles de tungstanato de sodio dihidratado y 15 mL de metanol (10 mL de acetona:agua en una relación de 9:1 v/v). A esta solución, enfriada a 0°C y con agitación vigorosa, se le adicionaron, gota a gota, 9.6 mmoles de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. El solvente fue rotaevaporado y el residuo lavado con una solución saturada de cloruro de sodio, luego se extrajo con éter etílico (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo se disolvió en 25 mL de tolueno, después de lo cual se calentó a reflujo durante diez a quince horas. Se evaporó el solvente a presión reducida y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1, 10:1, 5:1). Los cicloaductos esperados **10a-c** se aislaron como sustancias cristalinas de color amarillo.

3.7.1 2-Fenilo-1,4-oxa-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina **10a**. De 0.87 g (3.2 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3a**, 0.98 mL (1.088 g, 9.6 mmoles) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.043 g (0.128 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado en 15 mL de metanol, se obtuvieron 0.25 g (0.87 mmoles, 30%) del cicloaducto **10a**, cuyo análisis por CG-MS indica que éste representa una mezcla de los estereoisómeros *endo* y *exo* en una relación 1:1. C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>NO (287.35 g/mol); **Pf.** 173-74°C; **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 35.25 y 36.60 min, m/z 287 (M<sup>+</sup>, 14 %), 142 [M-C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>O, 100%]<sup>+</sup> (los iones moleculares de los dos isómeros presentan exactamente el mismo patrón de fragmentación).

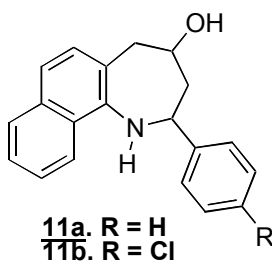
3.7.2 2-(4-Clorofenilo)-1,4-oxa-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina **10b**. De 1.30 g (4.23 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3b**, 1.29 ml (1.43 g, 12.69 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.055 g (0.169 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 10 mL acetona:agua (9:1 v/v), se obtuvieron 0.46 g (1.43 mmoles, 38%) del cicloaducto **10b**, cuyo análisis por CG-MS indica que este compuesto también representa una mezcla de sus formas *endo* y *exo* en una relación 1.2:1. C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>ClNO (321.80 g/mol); **Pf.** 134°C; **CG-EM** (70eV) t<sub>R</sub>= 39.45 y 40.78 min, m/z 321 (M<sup>+</sup>, <sup>35</sup>Cl, 18 %), 142 [M-C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClO, 100%]<sup>+</sup>, (los iones moleculares de los dos isómeros presentan exactamente el mismo patrón de fragmentación).

3.7.3 2-(4-metilfenilo)-1,4-oxa-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina **10c**. De 1.00 g (3.48 mmoles) de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3c**, 1.16 ml (1.28 g, 11.41 mmol) de peróxido de hidrógeno al 30% y 0.057 g (0.174 mmol) de tungstanato de sodio dihidratado en 10 mL acetona:agua (9:1 v/v), se obtuvieron 0.49 g (1.43 mmoles, 66%) del cicloaducto **10c** (recuperándose 0.28 g, 0.97 mmol de la  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilamina **3c**), cuyo análisis por CG-MS indica que este compuesto representa un único estereoisómero. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO

(301.14 g/mol); **Pf.** 144°C; **CG-EM** (70eV)  $t_R = 37.36$  min,  $m/z$  301 ( $M^+$ , 23 %), 142 [ $M-C_{11}H_{11}O$ , 100%]<sup>+</sup>.

### 3.8. Escisión reductiva de las 2-fenilo(4-clorofenilo)-1,4-oxanafto-[1,2-*b*]azepinas 10a,b.

Figura 25. Estructura de las 2-fenilo(2-(4-cloro)fenilo)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas 11a,b



#### Metodología General

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositaron 0.52 mmoles de la respectiva 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a,b, 4.16 mmoles de cinc en polvo y 12 mL de ácido acético al 80%. La masa de reacción se calentó a 80-82°C durante diez a quince horas. Posteriormente, se trató con una solución de hidróxido de amonio al 30% hasta un pH básico (pH  $\approx$  8-9), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, el solvente se rotaevaporó y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (15:1, 10:1, 5:1, 1:1).

3.8.1 2-Fenilo-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepina 11a. De 0.25 g (0.87 mmoles) de la 2-fenilo-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina recristalizada 10a, 0.45 g (6.96 mmoles) de cinc en polvo y 15 mL de ácido acético al 80%,

se obtuvieron 0.16 g (0.52 mmoles, 64 %) del producto **11a**.  $C_{20}H_{19}NO$  (289.37 g/mol); **Pf.** 49 °C; **CG-EM** (70eV)  $t_R=$  42.92 min, m/z 289 ( $M^+$ , 73 %), 156 [ $M-C_9H_9O$ , 100%]<sup>+</sup>.

3.8.2 *2-(4-Clorofenilo)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-nafto[1,2-b]azepina* **11b**. De 0.35 g (1.1 mmoles) de la 2-(4-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-b]azepina recristalizada **10b**, 0.57 g (8.72 mmoles) de cinc en polvo y 20 mL ácido acético al 80 %, se obtuvieron 0.27 g (0.83 mmoles, 78%) del compuesto **11b**.  $C_{20}H_{18}ClNO$  (323.81 g/mol); **Pf.** 146 °C; **CG-EM** (70eV), m/z 323 ( $M^+$ ,  $^{35}Cl$ , 41%), 156 [ $M-C_9H_8ClO$ , 100%]<sup>+</sup>.

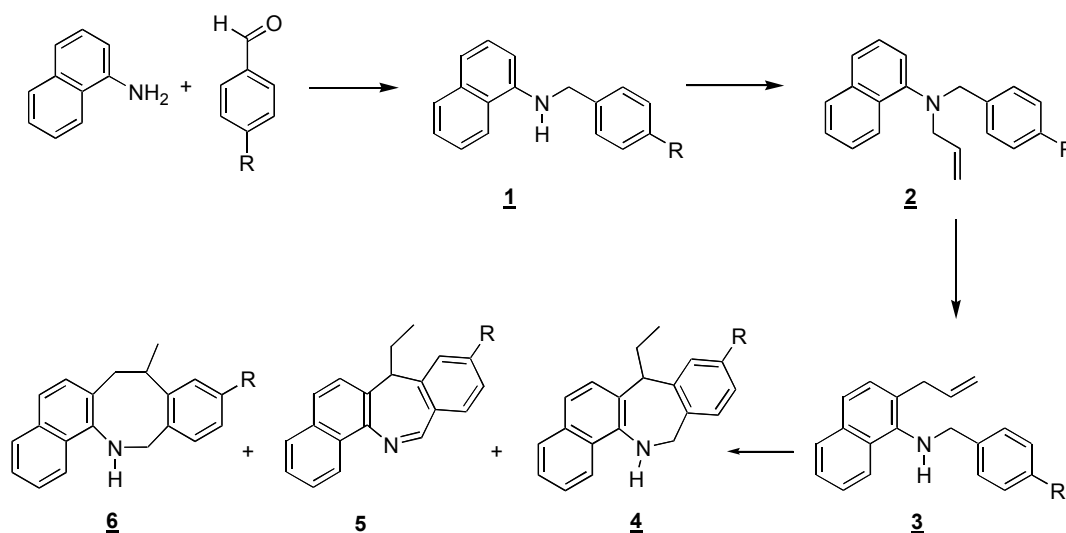
#### 4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La revisión bibliográfica que soporta nuestra investigación resalta el gran número de trabajos dedicados a la síntesis de compuestos heterocíclicos en la serie de la dibenzo[*b,e*]azepina, sustancias éstas con un marcado valor fármaco-biológico, explotado especialmente en el tratamiento de diversas enfermedades del SNC. Debido a estas valiosas propiedades, los químicos orgánicos continúan trabajando en el diseño de nuevas rutas para acceder a derivados no estudiados de este interesante sistema. En el marco teórico también pudimos resaltar los pocos trabajos que se han realizado en la síntesis de benzo[*e*]azepinas naftofusionadas, así como el hecho, no menos relevante, pero sí inesperado, de que las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas N-bencilo sustituidas aún no han sido utilizadas como sustratos adecuados en la síntesis de dicho sistema, esto debido, quizás, a la dificultad de alilar directamente la posición 2 de la  $\alpha$ -naftilamina. Sin embargo, en trabajos recientes llevados a cabo en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la UIS, se sintetizaron anilinas *orto*-alil sustituidas las cuales mostraron ser precursores bastante efectivos en la síntesis de novedosos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina.<sup>91</sup>

Con base en estos recientes resultados, planteamos una ruta sintética análoga para acceder a novedosas benzo[*e*]azepinas y benzo[*f*]azocinas nafto[1,2-*b*]fusionadas, a partir de N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas, y cuya etapa clave y final es la ciclación intramolecular de  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas, productos del reordenamiento amino-*Claisen* de N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas.

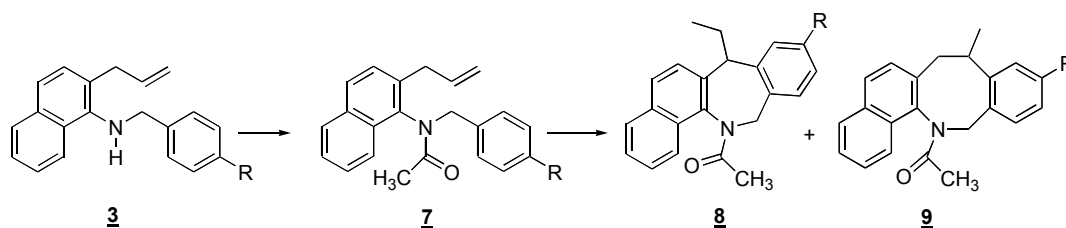
En la ruta que presentamos en el esquema 31, se ve claramente la secuencia de reacciones que nos permitieron cumplir con una buena parte de los objetivos propuestos, y al mismo tiempo validar el alcance sintético de la ruta diseñada.

**Esquema 31. Ruta sintética diseñada para obtener nuevas benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepinas y benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocinas a partir de N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas**



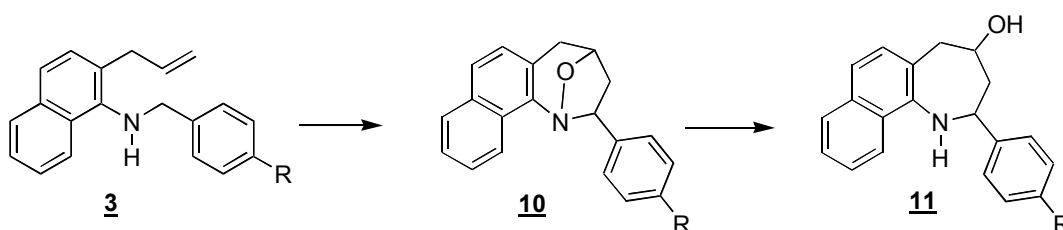
Una modificación muy sencilla en esta ruta permite obtener derivados N-acetilados de la benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina de una manera mas selectiva y con mejores rendimientos. Estos últimos se sintetizaron a partir de  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas N-acetiladas, que son los productos de la acetilación de las correspondientes  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas. El esquema 32 muestra los productos obtenidos en esta modificación.

**Esquema 32. Síntesis de N-acetil derivados de las benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina y benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina**



Así mismo, en el planteamiento del problema quedó registrada la hipótesis sobre la viabilidad de extender el potencial sintético de las  $\beta$ -alil-N-bencil sustituido  $\alpha$ -naftilaminas a la síntesis de nuevos hidroxilados de la nafto[1,2-*b*]azepina mediante un enfoque completamente nuevo, basado en la reconocida reactividad que presentan las nitronas derivadas de aminas aromáticas secundarias frente a sistemas olefinicos. En el esquema 33 mostramos cómo en dos pasos, que involucran la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina y la escisión reductiva del enlace N-O de cicloaductos isoxazolidínicos, logramos acceder a las 2-fenil(aril)-4-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-nafto[1,2-*b*]azepinas propuestas.

**Esquema 33. Nueva ruta sintética para acceder a 2-aril-4-hidroxi-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas a partir de las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas**

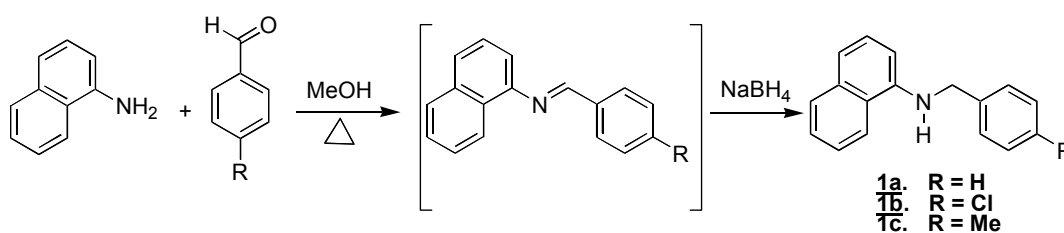


De esta manera, en este capítulo centraremos nuestra atención en la discusión de los resultados obtenidos en la presente investigación, los cuales están compendiados en los esquemas 31-33, y gracias a los cuales demostraremos que la hipótesis de trabajo planteada al inicio de nuestro trabajo estaba bien fundamentada.

#### 4.1 Obtención de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **1a-c**

Las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **1a-c** de partida resultaron de la reducción *in situ* de las iminas formadas en la condensación de la  $\alpha$ -naftilamina y el benzaldehído y sus *p*-cloro(metil)derivados, con el agente reductor borohidruro de sodio en metanol; <sup>103</sup> estas aminas secundarias se aislaron como sólidos blancos o aceites amarillos de poca viscosidad de la masa de reacción mediante purificación por cromatografía de columna, usando sílica gel como soporte sólido y una mezcla de heptano:acetato de etilo como eluyente, con rendimientos del 60 -77% (esquema 34).

Esquema 34. Obtención de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **1a-c**



La estructura de estos compuestos se corroboró únicamente por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. Los espectros de infrarrojo revelan cuatro bandas características (tabla 1); así, en la región entre 3454-3431  $\text{cm}^{-1}$  aparece una banda aguda que representa la vibración de tensión asimétrica del grupo N-H, también en la región entre 3050-3028  $\text{cm}^{-1}$  se observa la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-H aromático. Entre 1494-1479  $\text{cm}^{-1}$  se observa la vibración de tensión del enlace C=C aromático, mientras que la banda de absorción de la vibración de tensión del enlace C-N aparece entre 1286-1279  $\text{cm}^{-1}$  (anexos 1.1 y 2.1).

**Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas 1a-c.**

Compuesto	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )				Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	
<u>1a</u>	3431	3028	1494	1284	60
<u>1b</u>	3454	3050	1488	1286	77
<u>1c</u>	3443	3049	1479	1279	73

La formación de las aminas quedó plenamente confirmada con los espectros de masas (anexos 1.2 y 2.2). En éstos se registran los picos de los iones moleculares de gran intensidad que corresponden a sus fórmulas condensadas (tabla 2). El pico de base corresponde al ión bencilo (*p*-clorobencilo, *p*-metilbencilo), que se genera por una ruptura  $\alpha$  que sufre el ión molecular.

Tabla 2. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **1a-c**.

**IONES (I, %)**

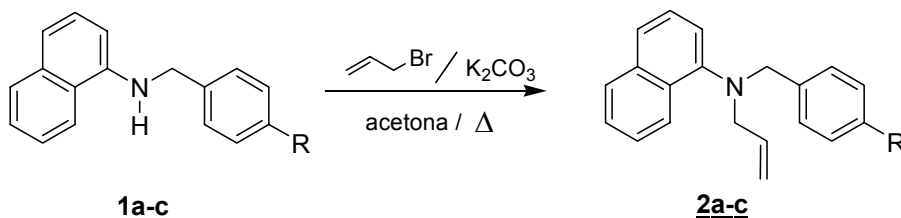
Compuesto	M <sup>+</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\phi_4$	$\phi_5$
<b>1a</b>	233 (91)	91 (100) M <sup>+</sup> - 142	142 (23) M <sup>+</sup> - 91	127 (13) M <sup>+</sup> - 106	65 (9) $\phi_1$ - 26	115 (44) $\phi_2$ - 27
<b>1b</b>	267 (66)	125 (100) M <sup>+</sup> - 142	142 (33) M <sup>+</sup> - 125	127 (45) M <sup>+</sup> - 140	65 (1) $\phi_1$ - 60	115 (50) $\phi_2$ - 27
<b>1c</b>	247 (99)	105 (100) M <sup>+</sup> - 142	142 (6) M <sup>+</sup> - 105	127 (11) M <sup>+</sup> - 120	65 (4) $\phi_1$ - 40	115 (26) $\phi_2$ - 27

\* relativo al isótopo <sup>35</sup>Cl

#### 4.2 Obtención de las N-alil-N-bencilo sustituido $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**

Después de su identificación estructural, las N-bencil  $\alpha$ -naftilaminas **1a-c** se sometieron a una N-alilación con exceso de bromuro de alilo en acetona anhidra, calentando a reflujo y en presencia de carbonato de potasio (Esquema 35). En estas condiciones, se obtuvieron las N-alil-N-bencilo sustituido  $\alpha$ -naftilaminas **2a-c** las cuales se purificaron por cromatografía en columna, utilizando sílica gel como fase estacionaria y heptano como eluyente; estas N-alil- $\alpha$ -naftilaminas fueron aisladas como aceites incoloros de poca viscosidad o como sólidos blancos, y con rendimientos del 68-72%.

Esquema 35. Obtención de las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**.



La caracterización estructural de estos compuestos se realizó por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución. El análisis de los espectros de IR (anexos 3.1 y 4.1) evidencia la desaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H, característica en los espectros de las aminas precursoras, y la aparición de dos nuevas bandas de considerable intensidad correspondientes al fragmento alílico: en  $1640-1637\text{ cm}^{-1}$  la vibración de tensión del enlace C=C, y en  $919-918\text{ cm}^{-1}$  la banda de vibración por flexión fuera del plano del enlace =C-H.

Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 3.

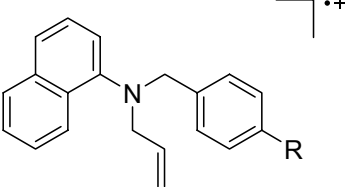
Los espectros de masas (anexos 3.2 y 4.2) registran los picos de mediana y alta intensidades de los iones moleculares que corroboran los pesos moleculares de las fórmulas condensadas de las estructuras esperadas. La principal fragmentación que experimentan los iones moleculares de estos compuestos es la ruptura bencílica, ruptura que condiciona la generación de los iones bencilo (tropilio,  $m/z$  91), *p*-clorobencilo ( $m/z$  125) y *p*-metilbencilo ( $m/z$  105) como picos de base. La escisión del fragmento alilo también es característica en la fragmentación de los iones moleculares. En el esquema 36 se presentan las posibles rutas de fragmentación que experimentan los iones moleculares de los N-alilderivados, y en la tabla 4 se relacionan los iones más característicos y sus intensidades relativas que se registran en sus espectros de masas.

Tabla 3. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de infrarrojo de las N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**.

Compuesto	Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )					Rendimientos %
	Vib. T.	Vib. T.	Vib. T.	Vib. T.	Vib. F.	
	C-H	C=C alílico	C=C	C-N	=C-H alílico	
<b>2a</b>	3060	1640	1494	1284	918	68
<b>2b</b>	3051	1636	1488	1286	919	70
<b>2c</b>	3050	1637	1460	1295	919	72

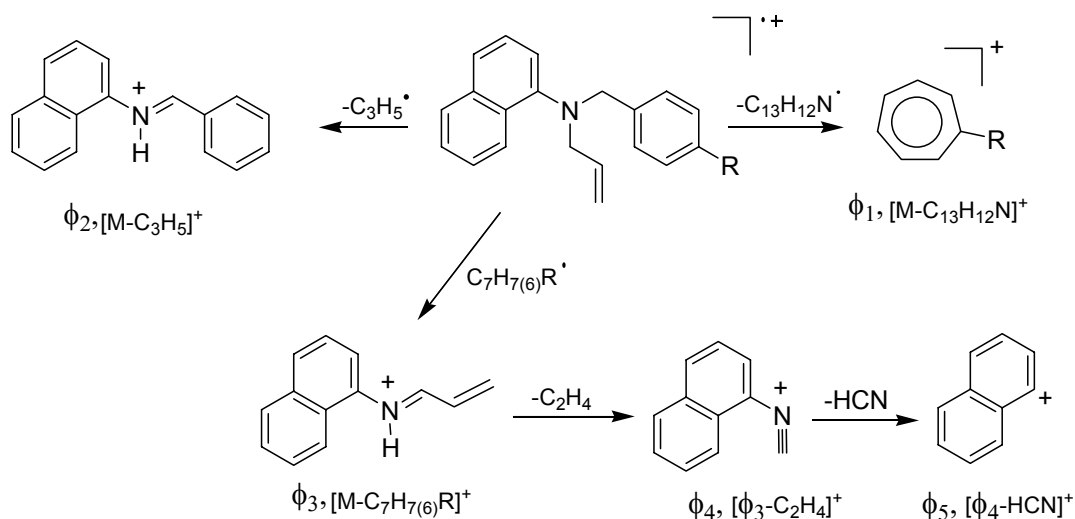
Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**.

**IONES (I, %)**



Compuesto	M <sup>+</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\phi_4$	$\phi_5$
<b>2a</b>	273 (90)	91 (100) M <sup>+</sup> - 182	232 (18) M <sup>+</sup> - 41	182 (45) M <sup>+</sup> - 91	154 (39) $\phi_3$ - 28	127 (56) $\phi_4$ - 27
<b>2b</b>	307 (40)	125 (100) M <sup>+</sup> - 182	266 (10) M <sup>+</sup> - 41	182 (63) M <sup>+</sup> - 125	154 (52) $\phi_3$ - 28	127 (86) $\phi_4$ - 27
<b>2c</b>	287 (32)	105 (100) M <sup>+</sup> - 182	246 (7) M <sup>+</sup> - 41	182 (14) M <sup>+</sup> - 105	154 (15) $\phi_3$ - 28	127 (21) $\phi_4$ - 27

**Esquema 36. Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los N-alilderivados 2a-c.**

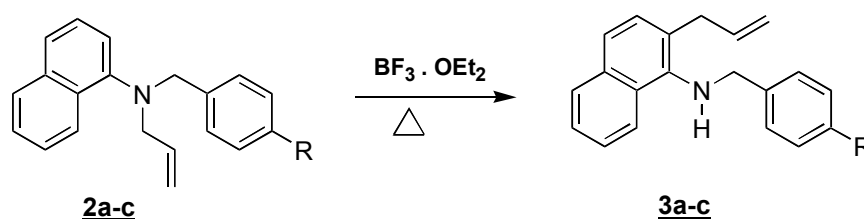


La estructura de estos compuestos se corroboró de manera inequívoca con el análisis de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Así, en la región de campo intermedio de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexos 3.3 y 4.3) se observan las señales características de los protones del fragmento alílico: un doblete en 3.86-3.78 ppm perteneciente a los protones metilénicos ( $\text{N}-\text{CH}_2-$ ), y dos multipletes localizados en 5.34-5.22 y 6.06-5.92 ppm generados por los protones terminales  $=\text{CH}_2$  y metínicos  $-\text{CH}=\text{}$ , respectivamente. Los protones bencílicos generan una señal en forma de singulete, localizada en 4.48-4.39 ppm. Las señales de los protones H-2, H-5 y H-8 del anillo de naftaleno son fáciles de identificar, ya que aparecen como dobletes centrados en 7.23-7.08, 7.94-7.91 y 8.55-8.46 ppm, respectivamente, mientras que la asignación de los desplazamientos químicos de los otros protones aromáticos fue necesario realizarla con ayuda de los espectros bidimensionales COSY H-H, ya que sus señales se solapan. En la figura 26 se puede apreciar el espectro del compuesto 2a, y en la tabla 6 se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones presentes en las moléculas analizadas.



boro dietil éter, el cual actúa como catalizador de la transposición (Esquema 37). Después de 1-2 horas de calentamiento y del correspondiente tratamiento de la masa de reacción, y posterior purificación por cromatografía en columna del residuo orgánico, se aislaron los productos transpuestos **3a-c** como aceites de color marrón de poca viscosidad y con rendimientos del 88-61%.

**Esquema 37. Reordenamiento amino-Claisen de las N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **2a-c**.**



Los espectros de infrarrojo de estos compuestos (anexos 5.1 y 6.1 ) son la primera prueba analítica de que la transposición tuvo lugar, ya que ellos registran claramente la reaparición de la banda de absorción del grupo N-H en la región  $3364\text{-}3360\text{ cm}^{-1}$ , y la conservación de las bandas de vibración del fragmento alilo: en  $1636\text{ cm}^{-1}$  la vibración de tensión del enlace C=C y en  $916\text{-}914\text{ cm}^{-1}$  la banda de flexión fuera del plano del enlace =C-H (tabla 5).

**Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos transpuestos **3a-c**.**

Bandas de absorción ( $\text{cm}^{-1}$ )							
Comp.	Vib. T.A N-H	Vib. T.			Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H alílico	Rendimientos %
		Vib. T. C-H	C=C alílico	C=C			
<b>3a</b>	3364	3057	1636	1494	1262	915	61
<b>3b</b>	3360	3053	1636	1466	1262	916	79
<b>3c</b>	3361	3051	1636	1465	1262	914	88

Tabla 6. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las N-alil- $\alpha$ -naftilaminas 2a,b.

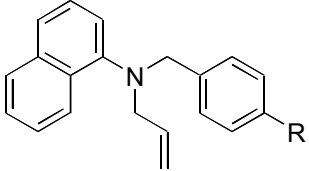
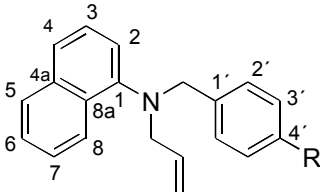
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)										
 <p style="text-align: center;"><u>2a,b</u></p>										
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos		Protones naftaleno				
	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> =	-CH=	-CH <sub>2</sub>	H <sub>arom.</sub>	H-2	H-3, H-4	H-5	H-6, H-7	H-8
<u>2a</u>	3.86; d, (J=6.1)	5.34- 5.25; m	6.06-5.96; m	4.48; s	7.53-7.36; m	7.17; d, (J=7.4)	7.71-7.51; m	7.94; d, (J=8.5)	7.71-7.51; m	8.55; d, (J=8.3)
<u>2b</u>	3.78; d, (J=5.0)	5.30- 5.22; m	6.0-5.92; m	4.39; s	7.40-7.30; m	7.08; d, (J=7.0)	7.42-7.38; m	7.91; d, (J=8.5)	7.42-7.38; m	8.46; d, (J=8.0)

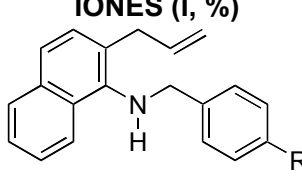
Tabla 7. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas 2a,b.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
 <p style="text-align: center;"><u>2a,b</u></p>																		
No.	Carbonos alílicos			Carbonos bencílicos					Carbonos naftaleno									
	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> =	-CH=	-CH <sub>2</sub>	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
<u>2a</u>	55.9	117.2	134.4	56.5	138.0	128.2	128.9	126.8	147	118	125.4	123.4	134.9	128.4	125.7	125.7	123	129.9
<u>2b</u>	55.9	117.6	134.5	56.6	137.0	128.4	128.7	128.3	147	118	125.3	123.6	134.9	129.7	125.8	125.8	123	132.5

Los espectros de masas (anexos 5.2 y 6.2) presentan los picos de mediana intensidad (68-47%) de los iones moleculares que confirman los pesos moleculares de los productos esperados (tabla 8).

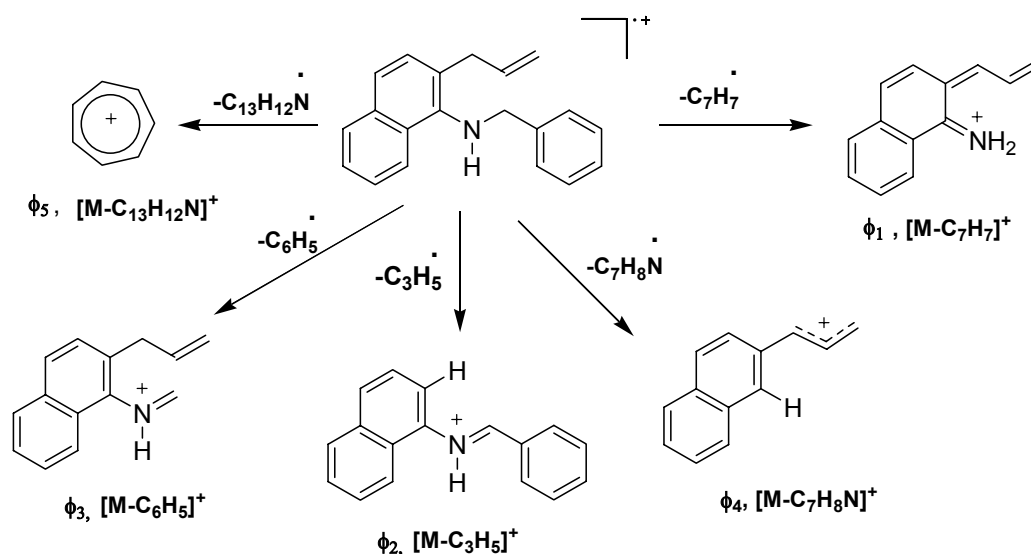
La fragmentación de los iones moleculares de **3a** y **3b** que conduce a la generación del ión pico base difiere de la fragmentación del ion molecular de **3c**, aún tratándose del ión que se genera de una ruptura  $\alpha$ , fragmentación que, a su vez, es diferente de la que presentan los iones moleculares de los N-alilderivados precursores. Así, mientras que la pérdida de los radicales bencilo y *p*-clorobencilo es la principal ruta de fragmentación de los iones moleculares de los derivados **3a,b**, para el ión molecular del derivado **3c** la generación del catión *p*-metilbencilo (pico base) es la ruta preferida. En el esquema 38 se presentan las posibles rutas de fragmentación del ión molecular del producto transpuesto **3a**.

Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c**.

IONES (I, %)						
						
<b>3a-c</b>						
Compuesto	M <sup>+</sup>	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\phi_4$	$\phi_5$
<b>3a</b>	273 (47)	182 (100)	232 (5)	196 (6)	167 (52)	91 (90)
		M <sup>+</sup> - 91	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 77	M <sup>+</sup> - 106	M <sup>+</sup> - 105
<b>3b</b>	307 (56)	182 (100)	266 (4)	196 (5)	167 (45)	125 (48)
		M <sup>+</sup> - 125	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 111	M <sup>+</sup> - 140	M <sup>+</sup> - 182
<b>3c</b>	287 (68)	182 (51)	246 (3)	196 (2)	167 (18)	105 (100)
		M <sup>+</sup> - 105	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 91	M <sup>+</sup> - 120	M <sup>+</sup> - 182

Para corroborar la estructura de los productos obtenidos, se hicieron experimentos de resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional que incluían: RMN  $^1\text{H}$  (anexos 5.3 y 6.3), RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT-135 (anexos 5.4 y 6.4), COSY, HMQC (anexos 5.5 y 6.5) y HMBC, los tres últimos de correlación homonuclear y heteronuclear. La interpretación de estos espectros confirmó inequívocamente que la transposición amino-Claisen ocurrió y, además, que el fragmento alílico migró al carbono dos del anillo del naftaleno. Lo anterior se confirma por la desaparición en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (tabla 9) del doblete que generaba el protón H-2, y por la aparición de un carbono aromático cuaternario adicional (127.7-127.6 ppm) en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (tabla 10).

**Esquema 38. Posibles rutas de fragmentación del ión molecular de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 3a.**

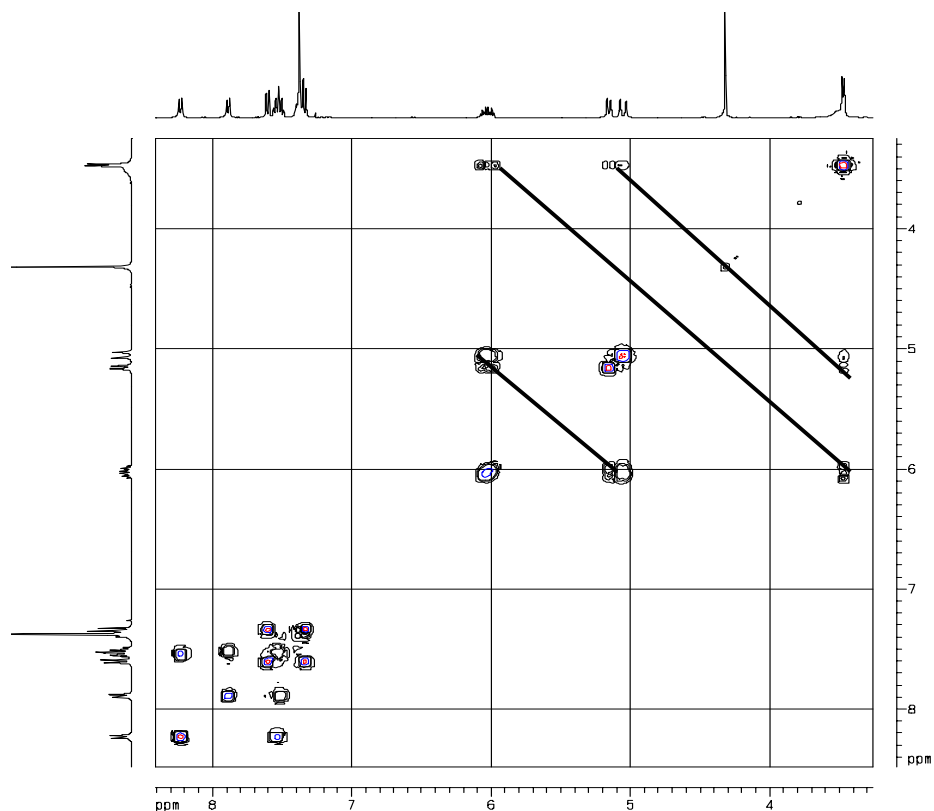


El doblete generado por los protones metilénicos del fragmento alílico aparece a campo más alto (3.57 ppm), comparado con el de los precursores (3.86-3.78 ppm), debido, quizás, a que ya no se encuentran bajo la influencia del efecto anisotrópico de desprotección que ejerce el átomo de nitrógeno.



Como ya se mencionó, las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los protones fueron confirmadas con ayuda de experimentos de resonancia bidimensional de correlación heteronuclear y homonuclear. Por ejemplo, en el espectro de **H,H-COSY** (figura 28) de **3b** se pueden apreciar claramente las mutuas correlaciones que presentan los protones alílicos; al igual que las correlaciones entre los protones aromáticos H-8 / H-7, y H-5 / H-4.

**Figura 28. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la  $\beta$ -alil-N-(*p*-clorobencil)- $\alpha$ -naftilamina **3b**.**

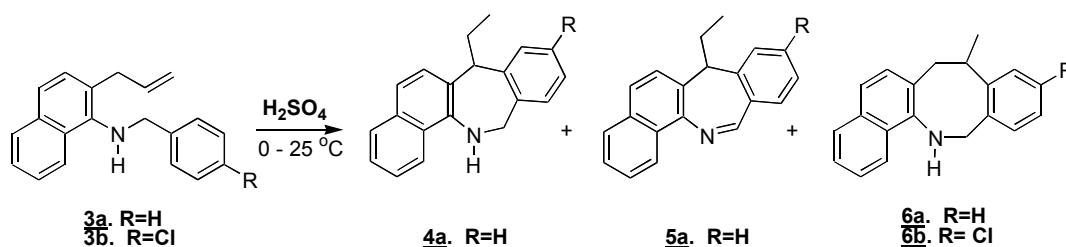


#### 4.4 Ciclación electrofílica intramolecular de las $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **3a,b**.

El paso clave y último en la síntesis de los nuevos derivados de la 7,12-dihidrobenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina, primer gran objetivo de nuestro trabajo, es precisamente la ciclación electrofílica intramolecular de los productos transpuestos **3a-c**. Para tal fin, las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas **3a,b** se disolvieron en cloroformo y luego se hicieron reaccionar con ácido sulfúrico concentrado a 0 °C, cuidando que la mezcla de reacción estuviera en agitación vigorosa y que la temperatura después de adicionado el ácido, no sobrepasara de los 25 °C (Esquema 39). El curso de la reacción fue monitoreado periódicamente por cromatografía de capa fina, hasta verificar el consumo total de los productos transpuestos **3a,b**. Durante estos controles, se observó que la ciclación de **3a** generaba tres productos, mientras que la ciclación de **3b** generaba dos productos. Aunque por cromatografía de columna se intentó aislar individualmente los productos de la ciclación, sólo obtuvimos fracciones en las que estaban presentes los mismos componentes que habíamos observado por capa fina. Los rendimientos de las ciclaciones fueron moderados (55-27%), debido, quizás, a que la sulfonación del anillo de naftaleno es una posible reacción competitiva, que genera productos polares que al ser tratados con la solución de bicarbonato pudieron haber quedado como sales en la fase acuosa que desechamos.

**Esquema 39. Obtención de las benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepinas 4a, 5a y benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocinas 6a,b, productos de la ciclación electrofílica de las β-alil-α-naftilaminas**

**3a,b.**



Las fracciones obtenidas fueron analizadas inicialmente por espectroscopía de infrarrojo y por CG-MS. La información que obtuvimos de los espectros de IR (anexos 7.1 y 8.1), sólo confirmaron la desaparición de las bandas de absorción características del fragmento alilo; también registraron la banda de absorción del grupo N-H que se encuentra en la región de 3364-3433  $\text{cm}^{-1}$ . Pero con esta información nos resultaba difícil especular sobre las características estructurales de los productos formados, sólo nos sirvió como un primer indicio de que la ciclación transcurrió.



Tabla 9. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas 3a,b.

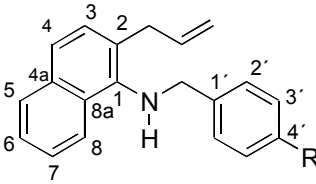
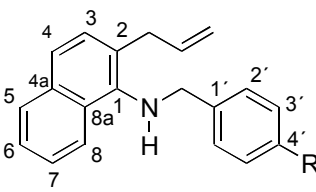
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)										
 <p style="text-align: center;"><u>3a,b</u></p>										
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos		Protones naftaleno				
	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> =	-CH=	-CH <sub>2</sub>	H <sub>arom.</sub>	H-2	H-3, H-4	H-5	H-6, H-7	H-8
<u>3a</u>	3.57; d, (J=6.1)	5.25- 5.13; m	6.16- 6.06; m	4.46; s	7.56-7.50; m	.....	7.75-7.58; m	7.96; d, (J=8.3)	7.75-7.58; m	8.39; d, (J=8.3)
<u>3b</u>	3.46; d, (J=6.1)	5.17- 5.02; m	6.07- 5.97; m	4.31; s	7.39-7.32; m	.....	7.61-7.48 m	7.88; d, (J=8.3)	7.61-7.48; m	8.22; d, (J=8.3)

Tabla 10. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas 3a,b.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
 <p style="text-align: center;"><u>3a,b</u></p>																		
No.	carbonos alílicos			carbonos bencílicos					carbonos naftaleno									
	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> =	-CH=	-CH <sub>2</sub>	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a
<u>3a</u>	36.3	115.9	136.7	54.8	140.2	127.8	128.3	127.7	142.7	127.6	127.2	123.2	133.9	128.5	125.2-125.4		123.3	129.1
<u>3b</u>	36.4	116	136.6	54.0	138.7	128.6	129.0	128.5	142.3	127.7	128.4	123.1	133.9	129.1	125.3-125.5		123.4	133.0

El análisis por GC-EM (anexos 7.2 y 8,2) de las fracciones aisladas es mucho más informativo. Así, el cromatograma de la fracción que contiene los productos de ciclación de **3a** registra efectivamente tres picos, cada uno de los cuales con su correspondiente tiempo de retención. El producto con  $t_R = 38.68$  min, presenta en el espectro de masas el pico de ión molecular con una relación  $m/z$  de 273 y por su patrón de fragmentación característico (pérdida del radical etilo para generar el pico base) fue asignado como la 7,12-dihidrobenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **4a**; el espectro de masas del producto con  $t_R = 36.25$  min, registra el pico del ión molecular con una relación en  $m/z$  de 271 que también se caracteriza porque pierde un radical etilo para generar el pico de base, este producto fue asignado como la 7-etilbenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **5a**; el producto con  $t_R = 35.66$  min, también registra en el espectro de masas el ión molecular con una relación  $m/z$  de 273, pero a diferencia del ión molecular de **4a** éste presenta como fragmentación principal la pérdida de un radical metilo para generar el pico base, por lo que dicho isómero fue asignado como la 8-metil-7,8,12,13-tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **6a**.

La relación de las áreas cromatográficas relativas de los isómeros formados se ve afectada por las condiciones de reacción. Así, por ejemplo, cuando la ciclación de **3a** se realizó a  $0-5^\circ\text{C}$ , sólo se detectaron dos productos, siendo preferencial la formación de la benzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **5a** y en pequeña relación la tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **6a**, producto de una ciclación del tipo 8-*exo-trig*. Así mismo, cuando la ciclación se realizó a temperatura ambiente, en el cromatograma de la mezcla se observó que el producto mayoritario correspondía a la dihidrobenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **4a**, mientras que **5a** y **6a** se formaban en menor proporción.

La ciclación del cloroderivado **3b** condujo a la formación preferencial de la tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **6b**, junto con pequeñas cantidades de la inesperada amina de partida **1b**. Aunque la fragmentación del ión molecular de este compuesto es similar a la del ión molecular de **6a**, se diferencia en que el ión

del pico base no se genera por la pérdida de un radical metilo, sino por la pérdida de 182 unidades de masa.

Los iones más característicos en los espectros de masas de los productos de la ciclación de **3a,b** se reportan en la tabla 11.

**Tabla 11. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos de la ciclación de 3a,b.**

Compuesto	IONES (I, %)			
	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>
<b>4a</b>	273 (16)	244 (100) M <sup>+</sup> - 29	245 (21) M <sup>+</sup> - 28	215 (6) φ <sub>2</sub> - 29
<b>5a</b>	271 (16)	242 (100) M <sup>+</sup> - 29	243 (19) M <sup>+</sup> - 28	215 (13) φ <sub>2</sub> - 27
<b>6a</b>	273 (58)	258 (100) M <sup>+</sup> - 15	243 (19) M <sup>+</sup> - 28	215 (5) φ <sub>2</sub> - 29
<b>6b</b>	307(88)	292 (5) M <sup>+</sup> - 15	278 (87) M <sup>+</sup> - 29	115 (100) M <sup>+</sup> - 182

Para corroborar las estructuras de los compuestos presentes en las fracciones aisladas, acudimos al análisis de las mismas por resonancia magnética nuclear de alta resolución de protones RMN <sup>1</sup>H (anexo 7.3) y carbonos RMN <sup>13</sup>C y DEPT-135 (anexo 7.4), así como a los experimentos bidimensionales de correlación homonuclear H-H COSY (anexo 7.5) y de correlación heteronuclear HMQC (anexo 10.6). El resultado de este análisis confirmó que la ciclación de los productos transpuestos **3a,b** efectivamente tuvo lugar, y que los productos presentes en las fracciones analizadas correspondían a las estructuras propuestas después del análisis de los cromatogramas y espectros de masas.

La desaparición de las señales que generan los protones del fragmento alílico y la aparición en la región de campo alto de los espectros de RMN <sup>1</sup>H de un triplete

(1.06 ppm) y de un multiplete (2.49 - 2.29 ppm ), señales características de un grupo etilo, son las mejores evidencias que confirman la formación del anillo azepínico.

En la figura 29 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de los productos **4a** y **5a** presentes en una relación de 2:1 en la fracción que se aisló de la ciclación de **3a**, cuando ésta fue realizada en el intervalo de temperatura ambiente. Como acabamos de consignar, en la región de campo alto del espectro se observan dos tripletes correspondientes a los desdoblamientos de los protones metílicos del fragmento etilo, el primero de ellos, centrado en 0.85 ppm, es generado por los protones de la estructura **5a**, mientras que el segundo que está centrado en 1.06 ppm es generado por los protones de la estructura **4a**. Entre 1.94-1.83 y 2.49-2.29 ppm se observan dos multipletes correspondientes a los desdoblamientos de los protones metilénicos del fragmento etilo de **5a** y **4a**, respectivamente. La señal del protón metínico 7-H para cada uno de los componentes aparece como triplete y se observa en 3.89 y 3.98 ppm.

Para el compuesto ciclado **4a** los protones geminales 12-H son magnéticamente diferentes por lo que resuenan por separado, generando cada uno un doblete en 4.32 y 5.10 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 12.0 Hz; la deshidrogenación de **5a** se evidencia por la presencia de un singulete en 9.18 ppm generado por el protón azometínico 12-CH=N. Las señales de los protones aromáticos de ambos compuestos se solapan mutuamente por lo que su asignación se dificulta.

Figura 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla de las benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas **4a** y **5a**.

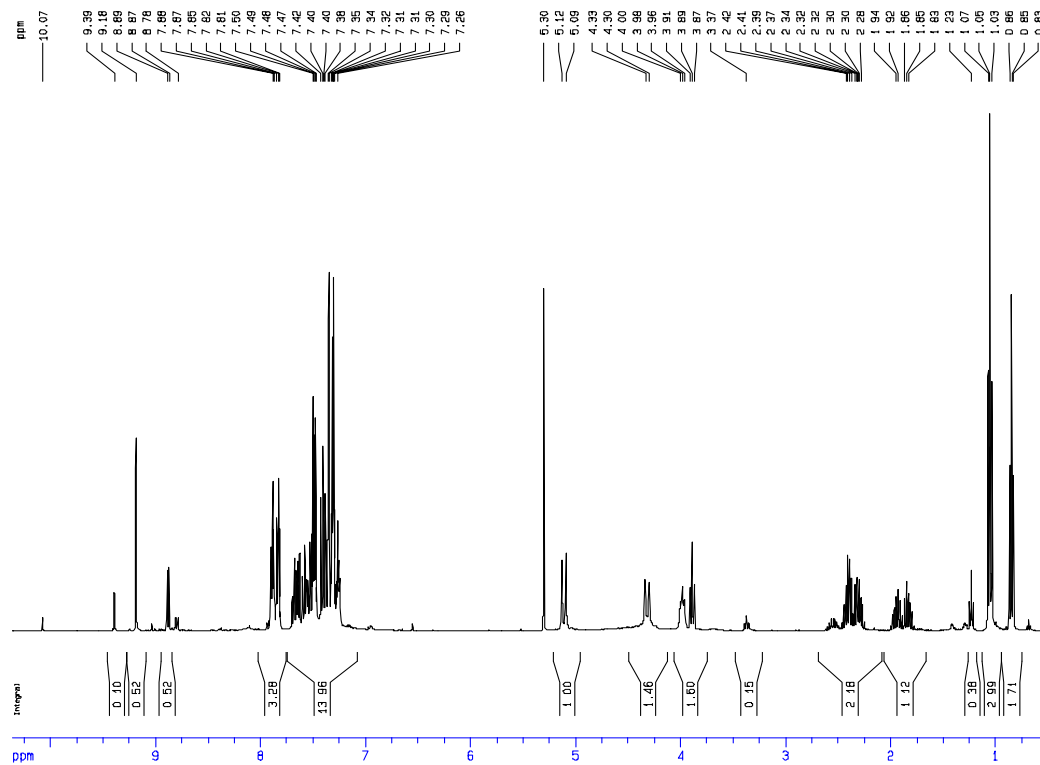


Tabla 12. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los productos ciclados 4a y 5a.

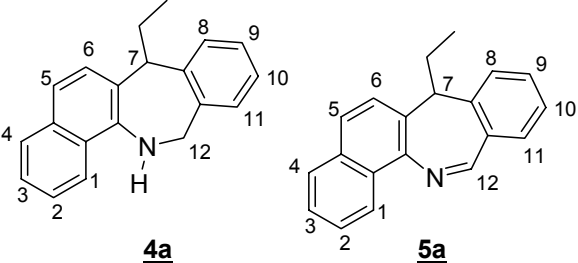
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)							
							
No.	Protones alifáticos						Protones aromáticos
	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7-H	12-H <sub>A</sub>	12-CH <sub>B</sub>	12-CH=N-	1-H - 6H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H
<u>4a</u>	1.06 t J= 7.4 Hz	2.49 – 2.29 m	3.98 t J= 8.0 Hz	5.10 d J= 12.0 Hz	4.32 d J= 12.0 Hz	.....	8.89-7.26 m
<u>5a</u>	0.85 t J= 7.4 Hz	1.94-1.83 m	3.89 t J= 7.0 Hz	.....	.....	9.18 s	8.89-7.26 m

Tabla 13. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los productos ciclados 4a y 5a.

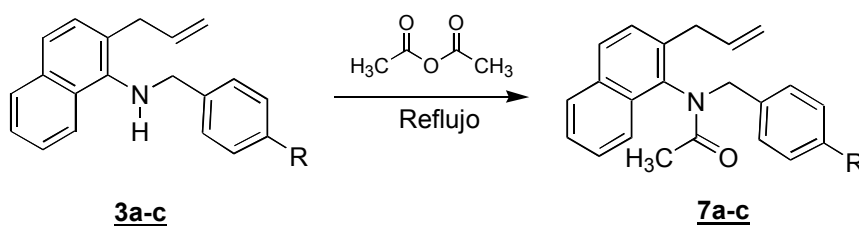
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS ( $\delta$ , ppm)					
No.	Carbonos presentes en las estructuras				
	1-C – 6c-C, 7a-C – 11a-C	C-7	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	12-CH=N-
<u>4a</u>	140.3-118.5	54.6	23.3	13.1	.....
<u>5a</u>	140.3-118.5	43.8	20.7	12.4	159.9

#### 4.5 Obtención de las N-acetil-β-alil-N-bencil-α-naftilaminas **7a-c**.

El hecho de que la ciclación intramolecular de los productos transpuestos transcurriera con rendimientos moderados y con poca selectividad, y de que fuera imposible aislar individualmente los productos ciclados que se formaron, nos llevó a introducir una pequeña variación a la ruta original que consistió en acetilar previamente los productos transpuestos y luego sí realizar la ciclación intramolecular, usando como agente de ciclación el ácido polifosfórico (PPA). Pensábamos que con estas modificaciones podríamos evitar la sulfonación del anillo de naftaleno y la deshidrogenación del anillo azepínico, lo que supondría mayores rendimientos y mayor selectividad en la ciclación.

Con estas ideas en mente, hicimos reaccionar los productos transpuestos **3a-c** con exceso de anhídrido acético a reflujo durante 3-4 horas (Esquema 40). En estas condiciones, se obtuvieron con rendimientos cuantitativos los N-acetilderivados **7a** (aceite marrón bastante viscoso) y **7b,c** (sustancias cristalinas de color marrón)

Esquema 40. Obtención de las N-acetil-β-alil-N-bencil-α-naftilaminas **7a-c**.



El seguimiento estructural de estas sustancias se realizó únicamente por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. Los espectro de IR (anexos 9.1 y 10.1) confirman la desaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H y la aparición, entre 1660 – 1653  $\text{cm}^{-1}$ , de una nueva banda ancha de absorción que corresponde a la

vibración de tensión del enlace C=O del grupo amido. Las vibraciones correspondientes al fragmento alílico aparecen, otra vez, entre 922-918 cm<sup>-1</sup> para la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H. Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 14.

**Tabla 14. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos acetilados 7a-c.**

Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )						
Comp.	Vib.	Vib. T.	Vib.T	Vib. T.	Vib. F.	Rendimientos %
	T.A N-H	C-H	-C=O	C-N	=C-H alílico	
<u>7a</u>	.....	3061	1660	1258	918	95
<u>7b</u>	.....	3059	1656	1259	921	96
<u>7c</u>	.....	3054	1653	1260	922	92

Los espectros de masas confirman la formación de los acetilderivados (anexos 9.2 y 10.2 ). Éstos registran los picos de baja intensidad (26-12%) de los iones moleculares que corresponden a sus respectivas fórmulas condensadas.

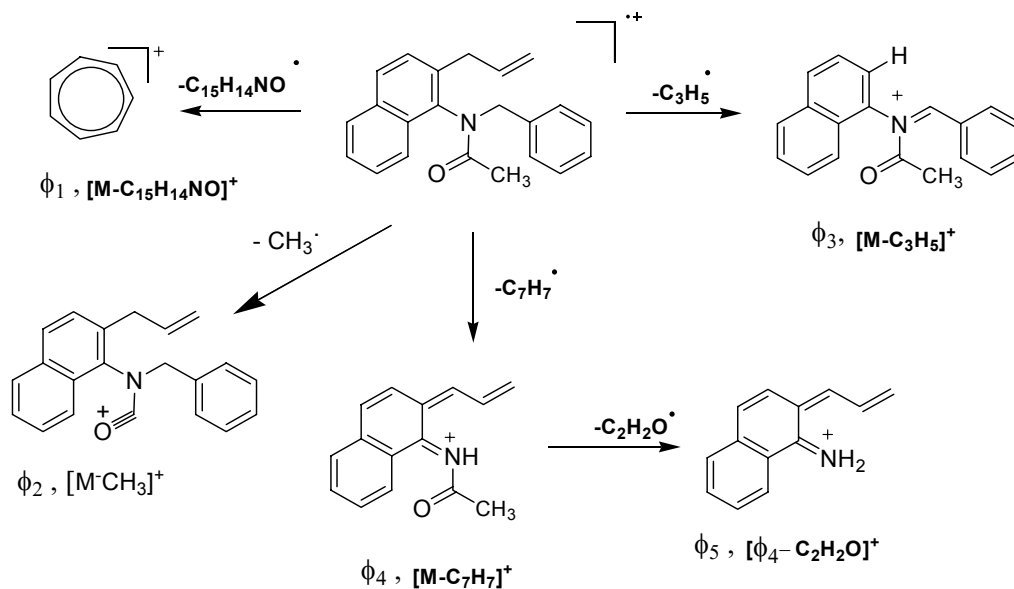
La característica principal de los espectros de masas es que los iones de los picos base se generan como resultado de una ruptura  $\alpha$ , siendo sus estructuras mas probables las del ión tropilio (m/z 91), *p*-clorobencilo (m/z 125) y *p*-metilbencilo (m/z 105). La pérdida del radical bencilo (*p*-clorobencilo, *p*-metilbencilo) desde el ión molecular es un proceso que también tiene lugar y condiciona la generación de los iones fragmento de baja intensidad  $\phi_4$ , a partir de los cuales se produce la eliminación de una molécula de ceteno que conduce a la generación del ión fragmento  $\phi_5$  con una relación m/z de 182

unidades de masa atómica. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos tres N-acetilderivados se reportan en la tabla 15, mientras que una posible ruta de fragmentación del ión molecular del derivado **7a** se ilustra en el esquema 41.

**Tabla 15. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos acetilados **7a-c**.**

IONES (I, %)						
<b>7a-c</b>						
comp.	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>
<b>7a</b>	315 (26)	91 (100)	300 (<1)	274 (7)	224 (27)	182 (41)
		M <sup>+</sup> - 224	M <sup>+</sup> - 15	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 91	φ <sub>4</sub> - 42
<b>7b</b>	349 (14)	125 (100)	334 (<1)	308 (6)	224 (36)	182 (48)
		M <sup>+</sup> - 224	M <sup>+</sup> - 15	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 125	φ <sub>4</sub> - 42
<b>7c</b>	329 (12)	105 (100)	314 (<1)	288 (2)	224 (20)	182 (25)
		M <sup>+</sup> - 224	M <sup>+</sup> - 15	M <sup>+</sup> - 41	M <sup>+</sup> - 105	φ <sub>4</sub> - 42

Esquema 41. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-acetil-β-alil-N-bencil-α-naftilamina **7a**.

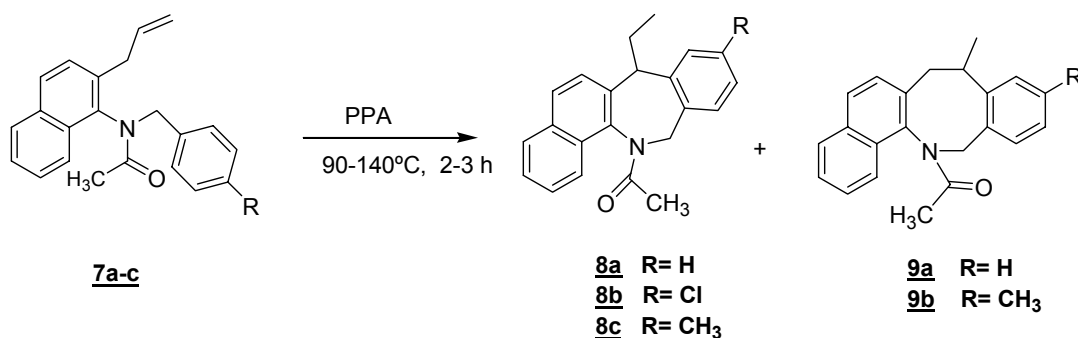


#### 4.6 Ciclación intramolecular de los compuestos acetilados **7a-c** catalizada por PPA.

Con el fin de promover la ciclación intramolecular de los N-acetil derivados **7a-c**, éstos se hicieron reaccionar con exceso de ácido polifosfórico a 90-140 °C (Esquema 42), controlando periódicamente el avance de la reacción por cromatografía de capa fina, hasta que los productos de partida se consumieron completamente. Gracias a estos controles, se observó que a medida que los derivados **7a,c** se consumían, iban apareciendo dos nuevos productos, pero, esta vez, con formación preferencial de uno de ellos, mientras que la ciclación de **7b** estaba acompañada de la formación de un solo producto. Después de que la masa de reacción fue neutralizada con una solución saturada de carbonato de potasio y de que el residuo orgánico que quedó fue purificado por cromatografía en columna, se logró aislar individualmente los productos formados.

El análisis detallado de las especies aisladas permitió concluir que las estructuras de los productos mayoritarios (64-34%) correspondían a los N-acetil derivados de la 7,12-dihidrobenzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina **8a-c**, y que los productos minoritarios (25-39 %) correspondían a los N-acetil derivados de la 7,8,12,13-tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9a,b**, productos de una ciclación 8-*exo-trig*.

Esquema 42. Ciclación electrofílica intramolecular de los N-acetil derivados **7a-c**



Los espectros de IR de estos compuestos (anexos 11.1, 12.1 y 13.1), al igual que los de sus precursores, muestran una banda entre 1661-1642  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de tensión del grupo amido. Las vibraciones correspondientes al fragmento alílico entre 918-921  $\text{cm}^{-1}$  para la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H desaparecen como consecuencia de la reacción de ciclación intramolecular. Los rendimientos y las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 16.

**Tabla 16. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos de ciclación 8a-c y 9a,b.**

Comp.	Vib. T.	Vib.	Vib. T.	Vib. F.	Rendimientos %
	C-H	T. -C=O	C-N	=C-H alílico	
<u>8a</u>	3057	1655	1269	.....	64
<u>8b</u>	3058	1661	1261	.....	34
<u>8c</u>	....	1652	1261	.....	50
<u>9a</u>	3057	1655	1269	.....	25
<u>9b</u>	3013	1642	1264	.....	39

Los espectros de masas confirman la formación de los productos esperados (anexos 11.2, 12.2 y 13.2). Éstos registran los picos de los iones moleculares que aunque tienen los mismos valores de  $m/z$  que los de sus precursores, los patrones de fragmentación se diferencian considerablemente. La característica principal de los espectros de masas de los compuestos **8a-c**, está en la pérdida de un radical etilo de 29 unidades desde el ión molecular, que condiciona la generación de los iones fragmento  $\phi_1$  de baja

intensidad, a partir de los cuales se produce la eliminación de una molécula de ceteno que conduce a la generación del ión del pico base  $\phi_4$ .

La pérdida de una molécula de ceteno, directamente desde el ión molecular, genera el catión-radical  $\phi_2$  quién, a su vez, por la pérdida de una molécula de metano genera el catión radical  $\phi_5$ . La generación del ión fragmento  $\phi_3$  desde el ión molecular por la pérdida de 43 unidades de masa atómica, es otra ruta de fragmentación característica en los espectros de los compuestos **8a-c**.

Como se mencionó anteriormente, la ciclación de **7a** y **7c** también estuvo acompañada de la formación colateral de las benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocinas **9a** y **9b**; los espectros de masas (anexo 14.1) de estos dos derivados, aunque registran los mismos iones moleculares de los compuestos **8a** y **8c**, presentan un patrón de fragmentación bastante diferente. La pérdida de un radical metilo de quince unidades de masa atómica desde el ión molecular, genera el ión fragmento  $\phi_1$ , del cual se elimina una molécula de CO y se transforma en el ión fragmento  $\phi_3$  quién, a su vez, por la pérdida de una molécula de metano genera el ión del pico base ( $\phi_5$ ); el ión fragmento  $\phi_3$  también se puede generar por la pérdida del radical acetilo desde el ión molecular. Otra ruta de fragmentación característica de estos iones moleculares, es la pérdida de una molécula de ceteno para generar el radical catión  $\phi_2$ , del cual se elimina una molécula de metano y se convierte en el radical catión  $\phi_4$ .

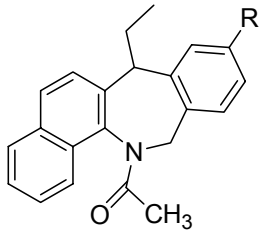
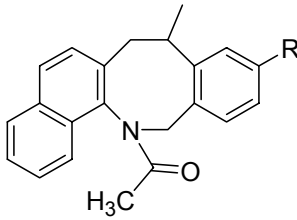
Es importante resaltar, que el análisis por GC-EM revela la existencia de dos estereoisómeros para cada uno de los compuestos **8a** y **9b**, con tiempos de retención bastante cercanos: 44.95 min (isómero mayoritario), 45.37 min (isómero minoritario) en el caso del compuesto **8a**, y 38.95 min (isómero mayoritario), 38.49 min (isómero minoritario) para el compuesto **9b** y, además, con una fragmentación de los iones moleculares idéntica. Según las

áreas que aparecen en los cromatogramas, uno de los isómeros se forma en muchísima más cantidad que el otro.

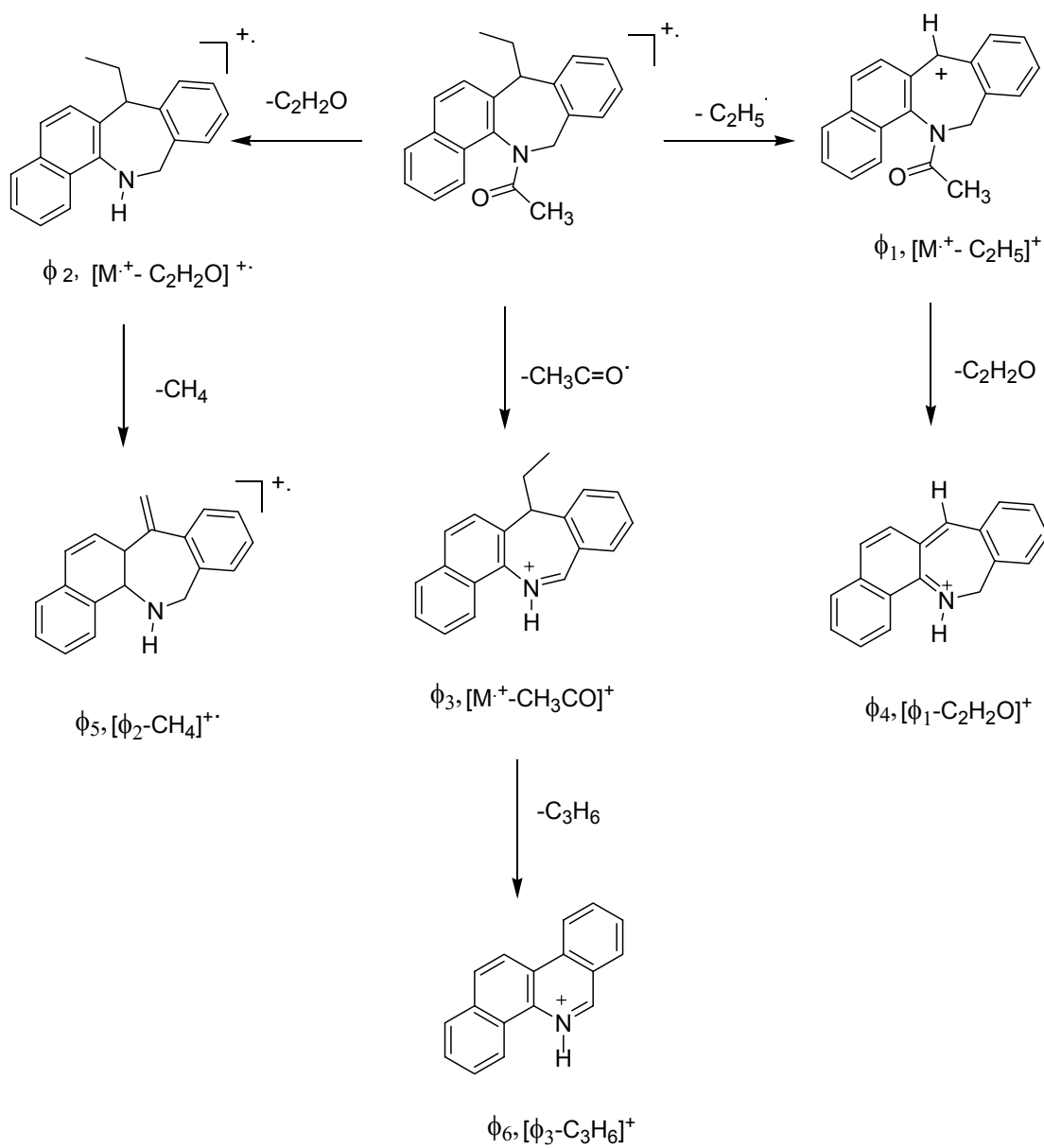
Este interesante resultado demuestra, una vez más, que la ciclación transcurre a través de la formación de un carbocatión naftilmetílico, que al atacar el anillo de benceno lo hace con un alto grado de estereoselectividad, promoviendo la formación del anillo azepínico central en el que la mutua orientación de los sustituyentes en C-7 y N-13 le debe conferir la mayor estabilidad conformacional posible, lo que, a su vez, lo convierte en el estereoisómero predominante.

Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los productos de ciclación **8a-c** y **9a,b** se presentan en la tabla 17, mientras que las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los compuestos **8a** y **9a** se proponen en los esquemas 43 y 44.

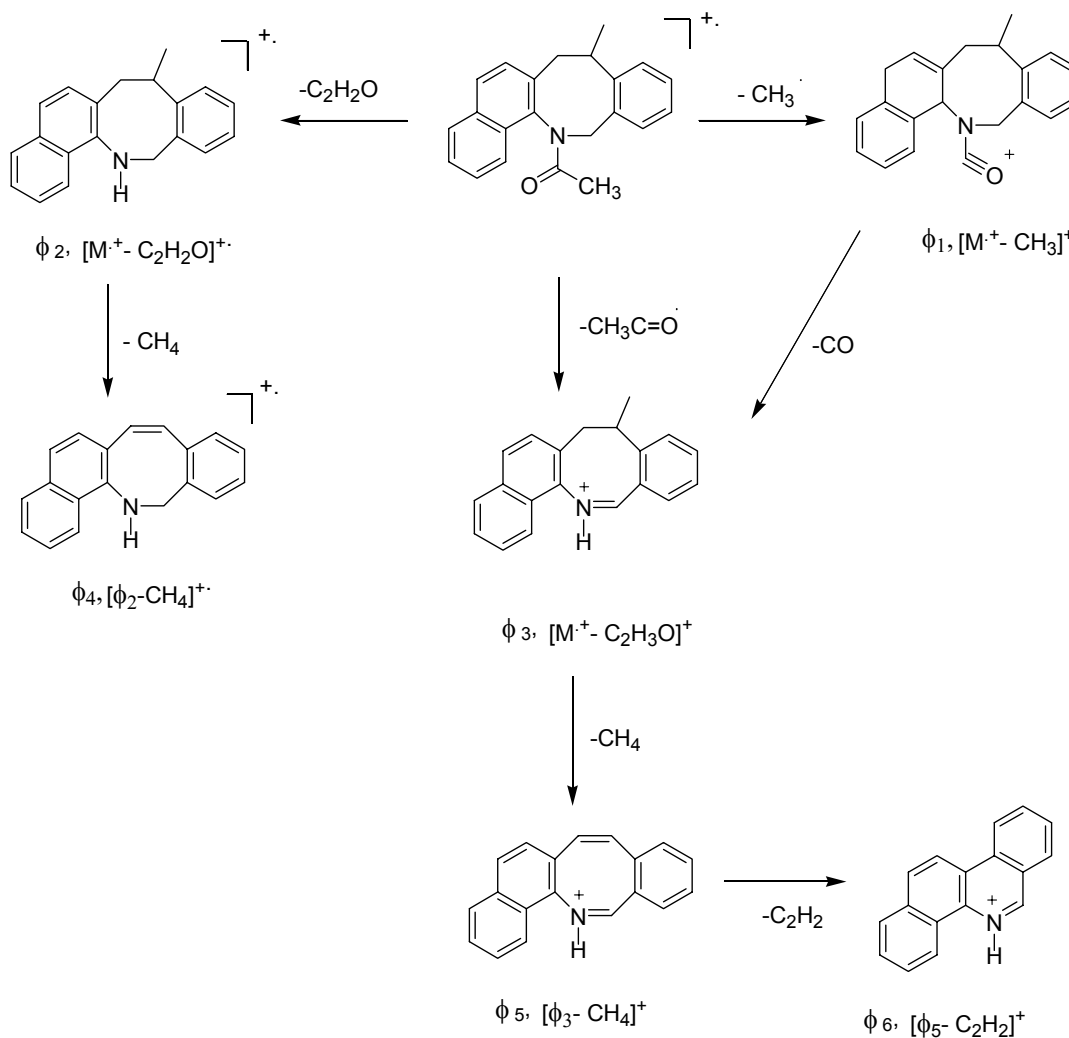
Tabla 17. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos ciclados **8a-c**, y **9a, b**

		IONES (I, %)						
								
		<b>8a-c</b>			<b>9a,b</b>			
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>	φ <sub>5</sub>	φ <sub>6</sub>	
<b>8a</b>	315 (26)	286 (20) M <sup>+</sup> - 29	273 (2) M <sup>+</sup> - 42	272 (8) M <sup>+</sup> - 43	244 (100) φ <sub>1</sub> - 42	257 (38) φ <sub>2</sub> -16	244 (3) φ <sub>3</sub> -42	
<b>8b</b>	349 (30)	320 (17) M <sup>+</sup> - 29	307 (3) M <sup>+</sup> - 42	306 (18) M <sup>+</sup> - 43	278 (100) φ <sub>1</sub> -42	291 (59) φ <sub>2</sub> -16	264 (12) φ <sub>3</sub> -42	
<b>8c</b>	329 (28)	300 (22) M <sup>+</sup> - 29	287 (3) M <sup>+</sup> - 42	286 (20) M <sup>+</sup> - 43	258 (100) φ <sub>1</sub> -42	271 (46) φ <sub>2</sub> -16	244 (8) φ <sub>3</sub> -42	
<b>9a</b>	315 (64)	300 (12) M <sup>+</sup> -15	273 (12) M <sup>+</sup> -42	272 (22) M <sup>+</sup> -43	257 (32) φ <sub>2</sub> - 16	256 (100) φ <sub>3</sub> - 16	230 (12) φ <sub>5</sub> - 26	
<b>9b</b>	329 (72)	314 (11) M <sup>+</sup> -15	287 (15) M <sup>+</sup> -42	286 (27) M <sup>+</sup> -43	271 (32) φ <sub>2</sub> - 16	270 (100) φ <sub>3</sub> - 16	244 (14) φ <sub>5</sub> - 26	

Esquema 43. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-acetil benzo[e]nafto[1,2-b]azepina **8a**



**Esquema 44. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-acetil benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9a****



El análisis estructural detallado de los productos aislados se realizó específicamente para la N-acetil-7,12-dihidrobenzo[*e*]nafto[1,2-*b*]azepina **8a** y la N-acetil-7,8,12,13-tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9a**, cuyas estructuras fueron plenamente confirmadas con los espectros de RMN  $^1H$  (anexo 11.3 y 14.2) y  $^{13}C$  (anexos 11.4 y 14.3). Gracias a este minucioso análisis, se logró corroborar lo que ya habíamos observado cuando dicho compuesto fue analizado por CG-MS, es decir que el derivado **8a** en realidad

representa una mezcla de dos estereoisómeros en una relación de 1:0.2, que se diferencian por la mutua orientación de los sustituyentes etilo y acetilo, siendo el isómero *cis* el mayoritario, y *trans* el minoritario.

La existencia de los isómeros se dedujo del espectro de RMN  $^1\text{H}$  en el que las señales de los protones del recién generado anillo azepínico 7-H, 12-H<sub>A</sub> y 12-H<sub>B</sub>, al igual que las señales de los protones del fragmento 7-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, se encuentran duplicadas y bien diferenciadas en los valores de sus desplazamientos químicos. Así, para el isómero mayoritario **8a**, la señal del protón 7-H que aparece como un doblete con una constante de acoplamiento de 8.0 Hz, está desplazada 0.71 ppm hacia campo bajo con respecto al doblete (también con una constante de acoplamiento de 8.0 Hz) generado por el protón 7-H del isómero minoritario **8a\*** que resuena en 3.85 ppm. La gran diferencia en los desplazamientos químicos de estos protones se debe probablemente a que tienen diferentes entornos electrónicos, siendo el protón del isómero mayoritario el que presenta las mayores interacciones repulsivas de van der Waals con los protones aromáticos cercanos.

La presencia del grupo carbonilo también ejerce un gran efecto de desprotección sobre uno de los dos protones estereotópicos del carbono 12-C. Estos protones resuenan en 6.33 y 4.18 ppm (para el isómero mayoritario), y 6.20 y 4.28 ppm (para el isómero minoritario), sus dobletes presentan una constante de acoplamiento geminal de 17 Hz.

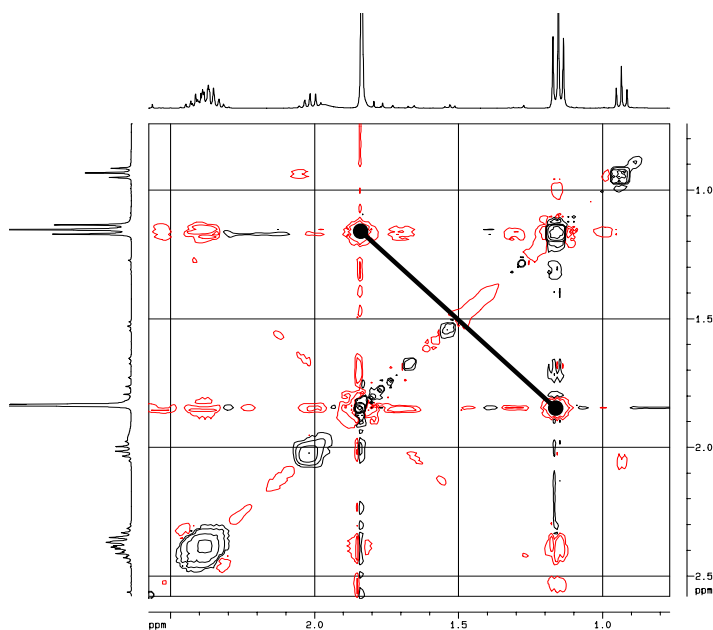
La formación del anillo azepínico también queda confirmada con la presencia, en la región de campo alto del espectro de RMN  $^1\text{H}$ , de un triplete ( $J = 7.3$  Hz) en 1.15 ppm (para el isómero mayoritario) y 0.93 ppm (para el isómero minoritario) generado por los protones metílicos del fragmento etilo sobre el carbono 7-C, y de un multiplete en 2.41-2.34 ppm (para el isómero mayoritario) y 2.01-1.99 ppm (para el isómero minoritario) generado por los protones metilénicos del mismo fragmento etilo.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  también se observa que las señales de los carbonos del anillo azepínico 7-CH y del fragmento etilo 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> se

duplican. Así, el carbono terciario 7-C del isómero mayoritario resuena a 42.6 ppm y el del isómero minoritario a 56.2 ppm; la señal del carbono secundario 12-C del isómero mayoritario aparece en 47.7 ppm y la del isómero minoritario en 47.1 ppm; los carbonos metilénico y metílico del fragmento etilo del isómero mayoritario resuenan a 20.7 y 12.6 ppm y los del isómero minoritario resuenan a 31.1 y 13.6 ppm, respectivamente. Las señales correspondientes a los carbonos carbonílico y metílico del grupo acetilo, que no aparecen duplicadas en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , resuenan a 171.2 y 22.6 ppm para ambos estereoisómeros.

Todas las anteriores asignaciones, al igual que las asignaciones de las señales de los protones y carbonos aromáticos fueron corroboradas con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY (anexo 15.5) y de correlación heteronuclear HMBC (anexo 15.6) y HMQC (anexo 15.7), se reportan en las tablas 18 y 20. La estereoquímica *cis*- para el isómero mayoritario y, por consiguiente, *trans*- para el isómero minoritario, se asignó con base en la interacción espacial que se observa en el espectro NOESY (figura 30) entre los protones metílicos del grupo etilo en C-7 con los protones metílicos del grupo acetilo sobre el átomo de nitrógeno.

**Figura 30. Espectro NOESY de los estereoisómeros 8a y 8a\***



De otro lado, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto de la ciclación 8-exo-*trig* **9a**, a diferencia del espectro del compuesto **8a**, no se observan señales duplicadas de los protones alifáticos del recién formado anillo tetraazocínico, lo cual es un claro indicativo de que se trata de un único estereoisómero. La característica principal del espectro de RMN  $^1\text{H}$  de este compuesto y que confirma la formación del anillo azocínico, es la presencia en la región de campo alto e intermedio de un doblete (1.51 ppm,  $J=6.8$  Hz), dos dobletes de dobletes centrados en 2.53 ppm ( $J=15$  y 11 Hz) y 3.56 (= $J=15$  y 7 Hz) y de un multiplete centrado en 3.77 ppm. Estas señales fueron asignadas a los protones exocíclicos 8- $\text{CH}_3$ , a los protones metilénicos diastereotópicos 7- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$  y al protón metínico 8-H, respectivamente. También es característico la presencia de dos dobletes en 4.28 ppm ( $J= 15.0$  Hz) y 6.1 ppm ( $J= 15.0$  Hz) generados por los protones diastereotópicos 12- $\text{H}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ . La presencia del grupo acetilo se corroboró por la señal en forma de singulete que generan los protones metílicos y que se encuentra en 1.76 ppm, y por la señal que genera el carbono carbonílico (170.5 ppm) en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ .

Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos de esta molécula se relacionan en las tablas 19 y 21.

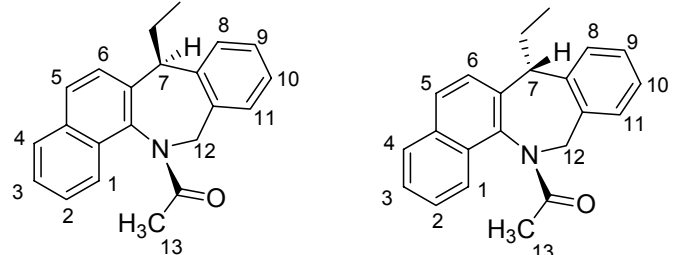
La formación de este nuevo compuesto, posiblemente, está gobernada por el control cinético de la reacción, ya que proviene del carbocación original que resulta de la protonación del fragmento alilo con PPA, mientras que la formación de los estereoisómeros **8a** y **8a\***, posiblemente, está gobernada por el control termodinámico, ya que provienen del carbocación transpuesto, tipo naftilmetílico, más estable.

Los resultados obtenidos en las condiciones de reacción recién descritas indican claramente que las modificaciones que le hicimos a nuestra ruta son completamente válidas. De un lado, además de que inhibimos la posible deshidrogenación del anillo azepínico, incrementamos la selectividad de la ciclación, lo que redundó en mayores rendimientos de los derivados dihidrobenzo-naftoazepínicos, que era lo que buscábamos; de otro lado,

omitimos el uso del ácido sulfúrico que, como ya se discutió, disminuye considerablemente los rendimientos de la ciclación.



Tabla 18. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las N-acetil benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas **8a** y **8a\***

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)												
												
<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <span><b><u>cis-8a</u></b></span> <span><b><u>trans-8a*</u></b></span> </div>												
No.	Protones azepínicos			Protones aromáticos								
	7-H	12-H <sub>A</sub>	12-H <sub>B</sub>	5-H	6-H	4-H / 1-H	3-H	2-H	8-H	9-H	10-H	11-H
<b><u>8a</u></b>	4.56 t J= 8 Hz	6.33 d J= 17 Hz	4.18 d J= 17 Hz	7.80 d J = 9 Hz	7.42 d J =9 Hz	7.84 / 7.86 m	7.47 t J =8 Hz	7.56 t J =8 Hz	7.26 d J= 8 Hz	7.10 t J= 8 Hz	7.05 t J= 8 Hz	6.97 d J= 8 Hz
<b><u>8a*</u></b>	3.85 t J= 8 Hz	6.20 d J= 17 Hz	4.28 d J = 17 Hz	7.91-7.40 m				7.27 - 6.97 m				

**8a** / **8a\*** : 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 1.15 (t) , J= 7.3 Hz / 0.93 (t), J= 7.3 Hz

**8a** / **8a\*** : CH<sub>3</sub>-C=O 1.84 (s) / 1.84 (s)

**8a** / **8a\*** : 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 2.41- 2.34 (m) / 2.01- 1.99 (m)

Tabla 19. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la N-acetil benzo[f]nafto[1,2-b]azocina **9a**

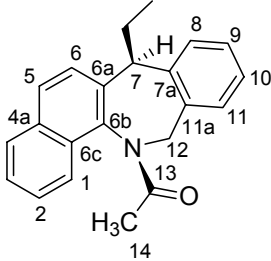
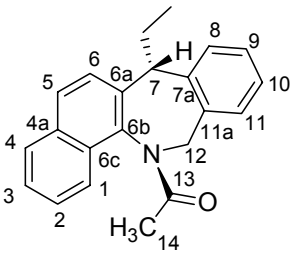
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)													
No.	Protones azocínicos			Protones aromáticos									
	7-H <sub>A</sub>	7-H <sub>B</sub>	8-H	9-H	10-H	11-H	12-H	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	6-H
<b>9a</b>	2.53 dd J=(15, 11 Hz)	3.56 dd J=(15, 7 Hz)	3.77 m	7.01 d J= 7 Hz	6.99 t J= 7 Hz	6.96 t J= 8 Hz	6.98 d J= 8 Hz	7.76 d J= 8 Hz	7.55 t J= 7 Hz	7.42 t J= 7 Hz	7.71 d J=8 Hz	7.52 d J= 8 Hz	6.99 d J= 8 Hz

13-H<sub>A</sub> / 13-H<sub>B</sub> : 4.28 (d), J= 15 Hz / 6.1 (d), J = 15 Hz

8- CH<sub>3</sub> : 1.51 (d), J= 6.8 Hz

CH<sub>3</sub> – C=O : 1.76 (s)

Tabla 20. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las N-acetil-benzo[e]nafto[1,2-b]azepinas **8a** y **8a\***

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																			
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p><b><i>cis- 8a</i></b></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b><i>trans- 8a*</i></b></p> </div> </div>																			
No	Carbonos presentes en las estructuras																		
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	4b-C	6a-C	6b-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	12-C	(-C=O)	14-C	
<b>8a</b>	121.8	127.5	125.8	128.5	133	128.6	121.8	130.5	134.4	141.3	123.9	126	126.4	128.3	134.8	47.7	171.2	22.6	
<b>8a*</b>	136 -121.6 m							.....	138.4	138.3	136-121.6 m						47.1	171.2	22.6

**8a / 8a\*** : 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 20.7 / 31.1

- 7a-C: 140.3

**8a / 8a\*** : 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 12.6 / 13.6

**8a / 8a\*** : C - 7 42.6 / 56.2

Tabla 21. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de la N-acetil-benzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina **9a**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
No	Carbonos presentes en la estructura																	
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	6a-C	6b-C	4b-C	8b-C	9-C	10-C	11-C	12-C	12a-C	14-C	15-C
<b>9a</b>	121.4	127	125.6	128.3	133	128.4	129.1	134	137	131	143	124.1	129.0	125.9	129.0	134	170.5	20

**9a** : C - 7 45.5

**9a** : C - 8 32.4

**9a** : C - 8a 19.9

**9a** : C - 13 51.6

#### 4.7. Oxidación de las $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c** - síntesis de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c**

Esta sección está dedicada a la preparación de los cicloaductos **10a-c**, con lo cual pretendemos resaltar el valor sintético que poseen las  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilaminas como precursores idóneos en la síntesis de 2-aril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas no descritas en la literatura.

La síntesis de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c** involucra dos tipos de reacción completamente diferentes: la oxidación selectiva de aminas aromáticas secundarias<sup>92,93</sup> y la cicloadición dipolar-[3+2] nitrona-olefina en su versión intramolecular.

Inicialmente, las  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas **3a-c**, previamente disueltas en metanol o acetona, se hicieron reaccionar con peróxido de hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de tungstato de sodio durante 1-2 días y a temperatura ambiente. En estas condiciones de oxidación moderada, y después de que fueron eliminados el solvente y el catalizador, quedó una masa negra resinosa amorfa que debería corresponder al producto de la conversión de las aminas **3a-c** en sus correspondientes nitronas; esta masa amorfa posteriormente se disolvió en tolueno y se calentó a reflujo durante 10-15 horas. Es en estas condiciones de inducción térmica que tiene lugar la cicloadición intramolecular del dipolo-1,3 de la nitrona al doble enlace del fragmento alílico, cicloadición que conlleva a la formación de las 1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c** (Esquema 45). Estos cicloaductos se aislaron de la masa de reacción por cromatografía en columna, con rendimientos del 66 - 30%, y representan sustancias cristalinas de color amarillo.

Esquema 45. Obtención de las 1,4-epoxinafto[1,2-*b*]azepinas **10a-c**.



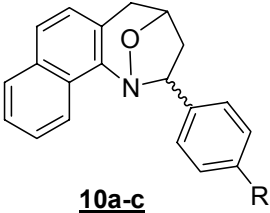
Como es de rutina, para la caracterización estructural de estos compuestos se emplearon las técnicas de la espectroscopía de infrarrojo, de la espectrometría de masas y de la resonancia magnética nuclear de alta resolución unidimensional y bidimensional. La primera evidencia de la formación de los cicloaductos la encontramos en los espectros de **IR** (anexos 14.1 y 15.1), ya que en éstos no se observa la banda de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico, ni la banda de tensión asimétrica del grupo N-H, características en los espectros de los precursores, pero si se observa en  $1022\text{ cm}^{-1}$  una banda nueva de mediana intensidad, asignada a la vibración de tensión del enlace -C-O.

El hecho de que estos compuestos presentaran puntos de fusión muy bien definidos ( $173\text{-}174\text{ }^\circ\text{C}$  para **10a**,  $134\text{ }^\circ\text{C}$  para **10b** y  $144\text{ }^\circ\text{C}$  para **10c**) y de que revelaran una sola mancha en las placas cromatográficas, nos hizo pensar que cada uno de ellos representaba un único estereoisómero; sin embargo, cuando se analizaron por CG-MS (anexos 14.2 y 15.2), en sus cromatogramas se registraron dos picos con iguales áreas, pero con tiempos de retención diferentes:  $35.25$  y  $36.60$  min para **10a**, y  $39.45$  y  $40.78$  min para **10b**. Las especies con tiempos de retención  $35.25$  y  $36.60$  min al pasar a la cámara de ionización del detector de masas generan dos espectros en los que se registra el mismo ión molecular con una relación  $m/z$  287 de igual intensidad (14%) y con un patrón de fragmentación idéntico; el pico de base en ambos espectros corresponde al ión con una relación  $m/z$  142. Para las especies con tiempos de retención  $39.45$  y  $40.78$  min ocurre exactamente lo

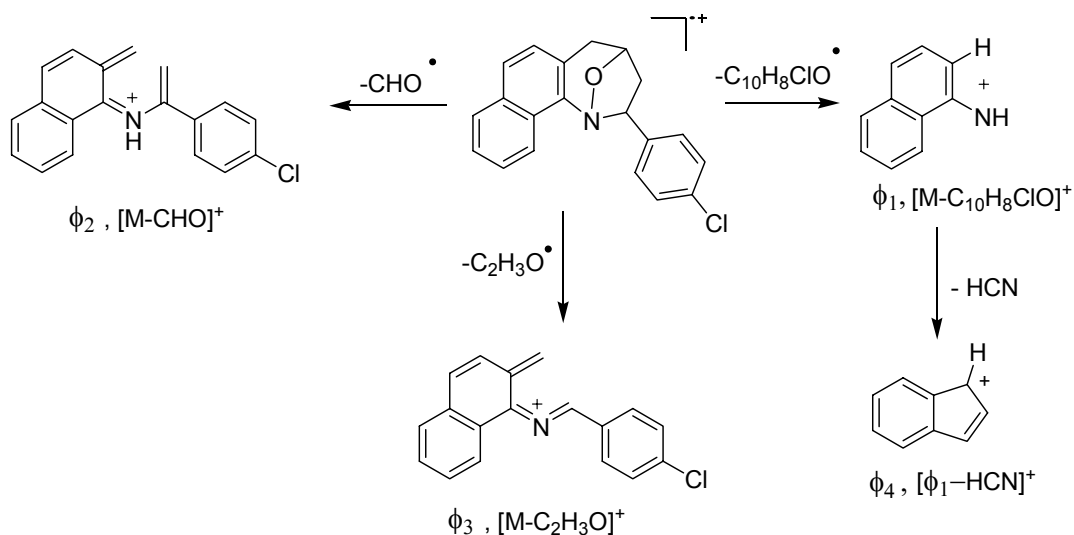
mismo, en ambos espectros el pico del ión molecular tiene una relación m/z 321 de igual intensidad (12%) y el mismo pico base con una relación m/z 142. El análisis por GC-MS del compuesto **10c** reveló que éste representa un único estereoisómero; su espectro de masas registra el pico del ion molecular con una relación en m/z de 301 y el mismo pico base que los anteriores estereoisómeros .

En el esquema 46 se presentan las posibles rutas de fragmentación del ión molecular de una de las formas isómeras del compuesto **10b**, mientras que en la tabla 22 se reportan algunos de los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de **10a-c**

**Tabla 22. Iones mas característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los compuestos 10a-c.**

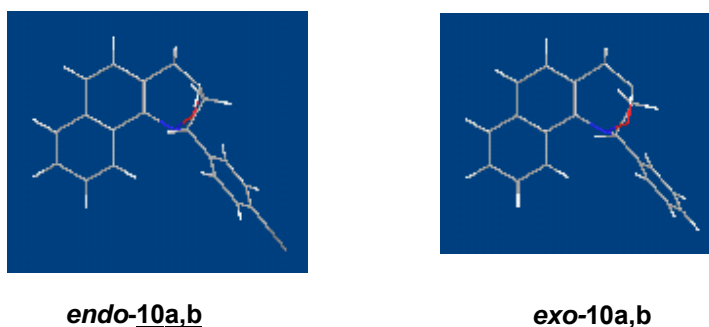
<b>IONES (I, %)</b>					
 <b>10a-c</b>					
<b>Compuesto</b>	<b>M<sup>+</sup></b>	<b>φ<sub>1</sub></b>	<b>φ<sub>2</sub></b>	<b>φ<sub>3</sub></b>	<b>φ<sub>4</sub></b>
<b><u>10a</u></b>	287 (14)	142 (100) M <sup>+</sup> - 145	258 (7) M <sup>+</sup> - 29	244 (17) M <sup>+</sup> - 43	115 (16) φ <sub>1</sub> - 27
<b><u>10b</u></b>	321 (12)	142 (100) M <sup>+</sup> - 179	292 (4) M <sup>+</sup> - 29	278 (12) M <sup>+</sup> - 43	115 (20) φ <sub>1</sub> - 27
<b><u>10c</u></b>	301 (23)	142 (100) M <sup>+</sup> - 159	272 (12) M <sup>+</sup> - 29	258 (26) M <sup>+</sup> - 43	115 (20) φ <sub>1</sub> - 27

**Esquema 46. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-(*p*-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10b**.**



De esta manera, el análisis por CG-MS además de corroborar los pesos moleculares de los productos esperados, nos permitió concluir que **10a** y **10b** se formaron como mezclas de estereoisómeros endo y exo, cuyas estructuras se representan en la figura 31.

**Figura 31. Estructuras de los estereoisómero endo y exo de los cicloaductos **10a,b**.**



La formación de los cicloaductos endo y exo se puede explicar de dos maneras: la primera, que la estereoselectividad de la cicloadición fue muy pobre, y la segunda, que las nitronas intermediarias, que no fueron aisladas, también representaban mezclas de isómeros cis y trans. La segunda

explicación parece ser la mas razonable, ya que se sabe que la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefina transcurre con un alto grado de estereoespecificidad.

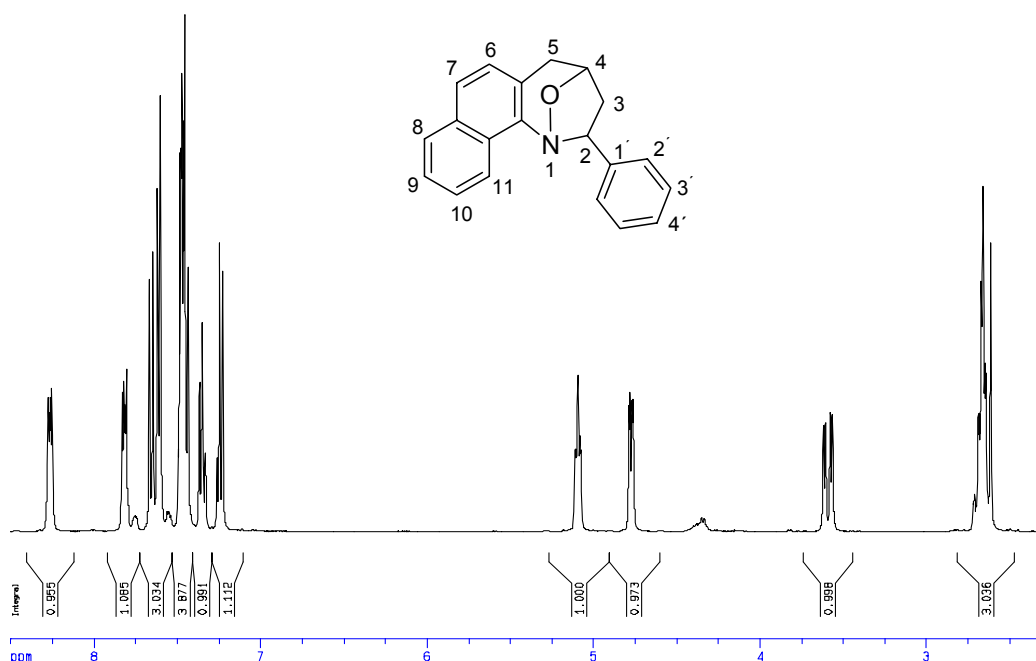
A pesar de que las áreas cromatográficas indicaban que cada par de estereoisómeros se formó en igual proporción (excepto para **10c**), infortunadamente no fue posible correlacionar la estereoquímica de éstos con sus tiempos de retención, pues en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexos 14.3 y 15.3), aunque parezca extraño, no se observan señales duplicadas de los protones alifáticos del anillo azepínico (las multiplicidades y constantes de acoplamiento de estos protones son la clave para la asignación de la estereoquímica de cada uno de los isómeros); en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (anexos 14.4 y 15.3) tampoco se observan señales duplicadas de los carbonos alifáticos.

No obstante, con la información de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  quedó plenamente establecida la formación de los cicloaductos isoxazolidínicos. Así, en las regiones de campo alto e intermedio de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (tabla 23) aparecen cuatro tipos de señales que integran para 6 protones: el multiplete que aparece entre 2.76-2.68 ppm (para **10a**) y 2.61-2.52 ppm (para **10b**) corresponde a las señales solapadas de los protones metilénicos 3- $\text{H}_{\text{ec}}\text{H}_{\text{ax}}$  y 5- $\text{H}_{\text{ec}}$ ; el doblete de dobletes ubicado entre 3.67-3.61 ppm (para **10a**) y 3.55-3.49 ppm (para **10b**) es generado por el protón 5- $\text{H}_{\text{ax}}$ ; la señal del protón 2-H también es un doblete de dobletes, pero aparece entre 4.89-4.81 ppm (para **10a**) y 4.67-4.64 ppm (para **10b**); por último, desplazado a campo más bajo aparece otro multiplete que fue asignado al protón 4-H. Los protones aromáticos resuenan en el intervalo de 8.30-7.17 ppm. Las señales anteriores se pueden apreciar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del cicloaducto **10a** de la figura 32.

Lo más significativo en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (tabla 24), además de las 14 señales de los carbonos aromáticos, son las 4 señales de los carbonos alifáticos del anillo azepínico con desplazamientos químicos de 35.2(35.0),

43.0, 74.4(73.7) y 75.4(75.46) ppm; las dos primeras señales son generadas por los carbonos secundarios metilénicos 5-C y 3-C, mientras que las dos restantes son generadas por los carbonos terciarios metínicos 2-C y 4-C.

Figura 32. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10a**.



Todas las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones y carbonos se corroboraron con los espectros de correlación homonuclear H,H-COSY (anexo 14.5) y de correlación heteronuclear HMQC (anexo 14.6). En el espectro de correlación homonuclear COSY del cicloaducto **10a** que aparece en la figura 33, se pueden apreciar sin dificultad las mutuas correlaciones existentes entre los protones metilénicos y metínicos, correlaciones que corroboraron de manera inequívoca la formación del anillo azepínico del cicloaducto.

Figura 33. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a.

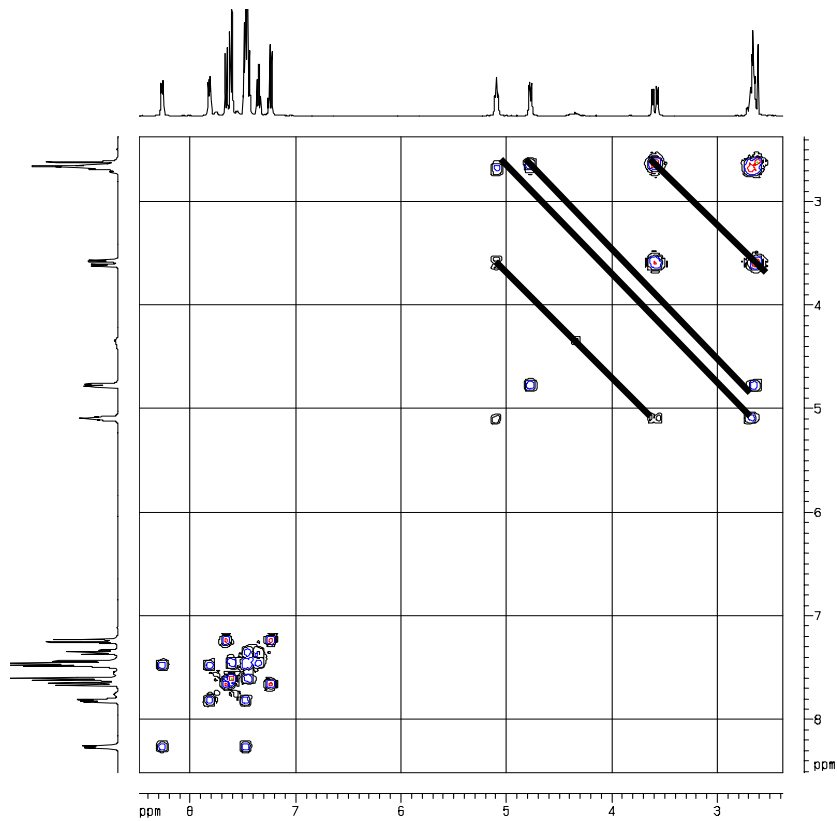


Tabla 23. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepinas 10a,b.

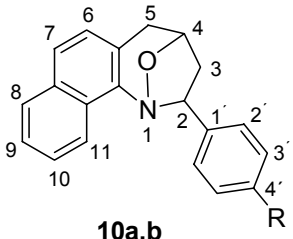
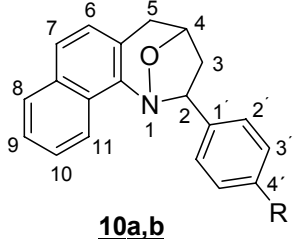
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)												
 <p style="text-align: center;"><u>10a,b</u></p>												
N°	Protones azepínicos				Protones naftaleno					Protones fenilo		
	2-H	3-H <sub>ax</sub> , 3-H <sub>ec</sub> , 5-H <sub>ec</sub>	4-H	5-H <sub>ax</sub>	6-H	7-H	8-H	9-H, 10-H	11-H	2'-H	3'-H	4'-H
<u>10a</u>	4.89-4.81 dd J= (8.11, 3.06 Hz)	2.76-2.68 m	5.14-5.12 m	3.67-3.61 dd J= (16.62, 5.37 Hz)	7.29 d J= 8.33	7.71 d J=8.33	7.89-7.85 dd J= (6.14, 3.5 Hz)	7.54-7.50 m	8.3-8.29 dd J= (6.14, 3.5 Hz)	7.66 d J= 7.45	7.50 t J= 7.45	7.40 t J= 7.45
<u>10b</u>	4.67-4.64 dd J=(7.6, 3.65 Hz)	2.61-2.52 m	5.04-5.0 m	3.55-3.49 J= (16.8, 5.40 Hz)	7.17 d J=8.33	7.6 d J= 8.33	7.78-7.74 m	7.48-7.46 m	8.15-8.12 m	7.42 – 7.33 m		.....

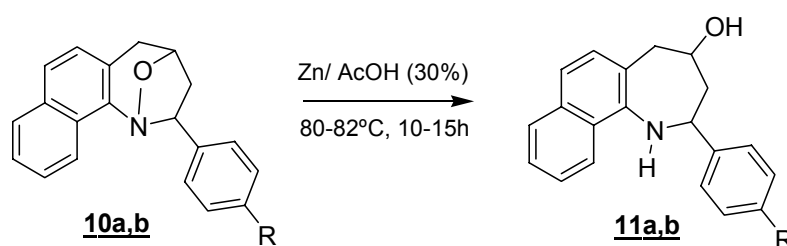
Tabla 24. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepinas 10a,b.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
 <p style="text-align: center;"><u>10a,b</u></p>																		
N°	Carbonos azepínicos				Carbonos fenilo				Carbonos naftaleno									
	2-C	3-C	4-C	5-C	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C
<u>10a</u>	74.40	43.0	75.40	35.2	132.5	126.2	128.6	127.0	120.9	125.4	127.3	143.8	127.7	125.7	126.4	122.0	127.5	145.5
<u>10b</u>	73.70	43.0	75.46	35.0	132.5	126.3	128.6	132.7	120.8	125.6	127.8	142.3	127.8	125.8	127.2	121.8	127.4	145.17

#### 4.8 Obtención de las 2-fenilo(4-clorofenilo)-4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepinas **11a,b**, mediante la escisión reductiva de las 2-fenilo(4-clorofenilo)-1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepinas **10a,b**.

Esta es la etapa final para llegar al segundo objetivo principal de nuestra investigación, que consistía en la síntesis de las nuevas 2-aril-4-hidroxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas **11a,b**. Estos nuevos compuestos se obtuvieron como resultado de una escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los cicloaductos isoxazolidínicos **10a,b** recristalizados. La reducción se realizó calentando los cicloaductos en ácido acético y en presencia de cinc (Esquema 47). Los nuevos derivados de la tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina **11a,b** se obtuvieron como sólidos de color marrón, después de que la masa de reacción fuera neutralizada con una solución de hidróxido de amonio (30%) y llevada hasta un pH básico, y de que el residuo orgánico fuera purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.

Esquema 47. Escisión reductiva de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-1,4-oxa-nafto[1,2-*b*]azepinas **10a,b**.



La escisión del enlace N-O se pudo verificar, inicialmente, con ayuda de los espectros de IR de los productos aislados (anexos 16.1 y 17.1), en los que se observan, entre 3400-3200  $\text{cm}^{-1}$ , dos bandas de absorción anchas que se solapan y que sólo pueden corresponder a las vibraciones de tensión de los

recién formados grupos -OH y -NH. Los rendimientos y las principales bandas de absorción que se observan en los espectros de IR de los compuestos **11a,b** se resumen en la tabla 25.

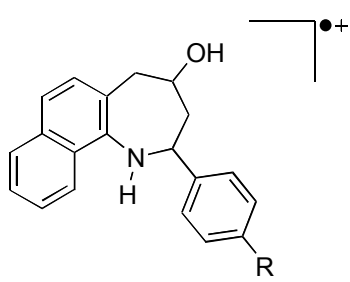
**Tabla 25. Rendimientos y bandas de absorción en los espectros de IR de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-4-hidroxinafto[1,2-*b*]azepinas **11a,b**.**

Bandas de absorción (cm <sup>-1</sup> )						
Comp.	Vib. T.A N-H / Vib. T -OH	Vib. T. C-N	Vib. F. C-H	Vib. T. C-O	Vib. F. N-H	Rendimientos %
<b>10a</b>	3200 / 3400	1273	3054	1028	1572	64
<b>10b</b>	3200 / 3400	1275	3052	1014	1571	78

Los espectros de masas (anexos 16.2 y 17.2) registran los picos de los iones moleculares con relaciones  $m/z$  289 (41%) y  $m/z$  323 (73%) que corroboran los pesos moleculares de las tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas esperadas. La fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos está determinada, básicamente, por las rupturas que conllevan a la pérdida del radical C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClO de 167 unidades y de una molécula de acetaldehído que condicionan la generación del ión pico base ( $\theta_1$ ) con una relación  $m/z$  156 y del ión radical ( $\theta_2$ ) con una relación  $m/z$  245 ( $m/z$  279); de este último, en una segunda fragmentación, se pierde el radical fenilo (4-clorofenilo) y se genera el ión fragmento  $\theta_3$  con una relación  $m/z$  168. Los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se encuentran tabulados en la tabla 26, y las posibles rutas de

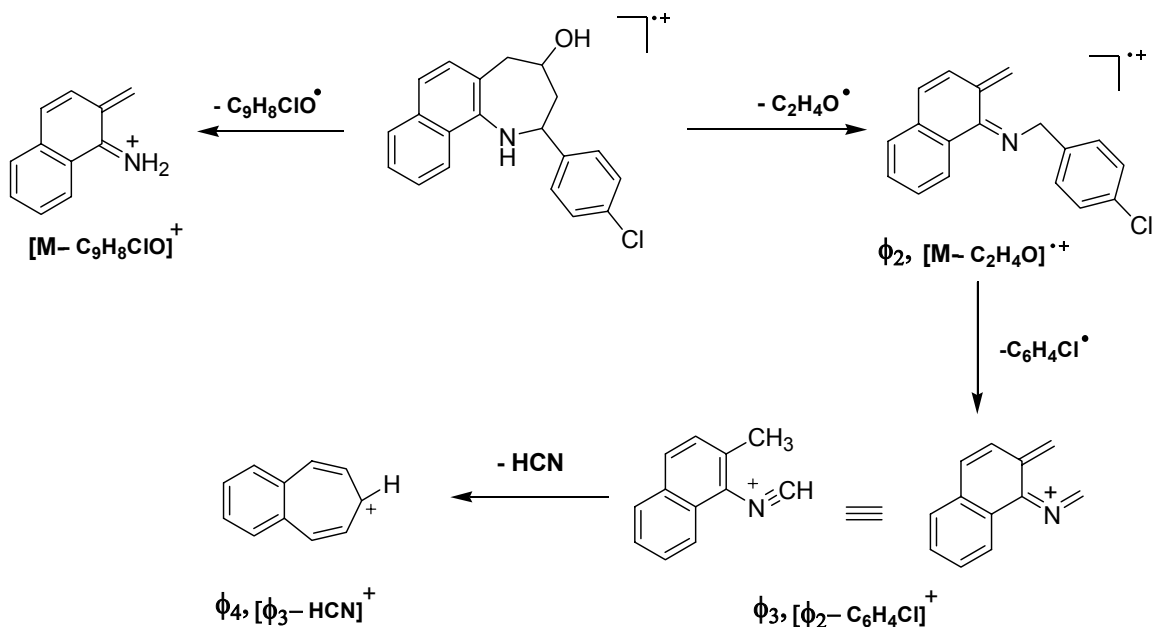
fragmentación del ión molecular del derivado **11b** se ilustran en el esquema 48.

Tabla 26. Iones característicos y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-aryl-4-hidroxinafto[1,2-*b*]azepinas **11a,b**.

IONES (I, %)					
					
Compuesto	M <sup>+</sup>	φ <sub>1</sub>	φ <sub>2</sub>	φ <sub>3</sub>	φ <sub>4</sub>
<b>11a</b>	289 (41)	156 (100)	245 (38)	168 (44)	141 (11)
		M <sup>+</sup> - 133	M <sup>+</sup> - 44	φ <sub>2</sub> - 77	φ <sub>3</sub> - 27
<b>11b</b>	323 (73)*	156 (100)	279 (20)	168 (28)	141 (12)
		M <sup>+</sup> - 167	M <sup>+</sup> - 44	φ <sub>2</sub> - 111	φ <sub>3</sub> - 27

\* relativo al isótopo <sup>35</sup>Cl

Esquema 48. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-(*p*-clorofenilo)-4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11b**.



La escisión del enlace isoxazolidínico con la consiguiente formación del anillo tetrahydroazepínico se corroboró inequívocamente, comparando los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los productos aislados con los de los precursores. Así, mientras que en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los precursores se observan cuatro tipos de señales pertenecientes a protones alifáticos, en los espectros de los compuestos **11a,b** (anexos 16.3 y 17.3) aparecen 5 tipos de señales que integran para 8 protones: dos multipletes, dos dobletes de dobletes y un singulete ancho. Si comparamos los desplazamientos químicos de los dos multipletes y de los dos dobletes de dobletes con los de las mismas señales en los espectros de los precursores, notamos que las cuatro primeras se encuentran desplazadas considerablemente hacia campo más alto, desplazamientos que se pueden explicar por el hecho de que al romperse el enlace N-O isoxazolidínico el sistema pierde energía torsional (causante de los desplazamientos hacia campo bajo de los protones isoxalodínicos), lo cual conlleva a una mayor estabilidad conformacional del

anillo tetrahydroazepínico que surge de dicha ruptura, y en el que las interacciones de repulsión entre los protones es menor.

Veamos como están ubicadas en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  las anteriores cinco señales. El multiplete que aparece a campo más alto, entre 2.28-2.20 ppm (para **11a**) y 2.19-2.15 ppm (para **11b**) fue asignado a los protones 3- $\text{H}_{\text{ax}}$ , 3- $\text{H}_{\text{ec}}$  y 5- $\text{H}_{\text{ax}}$ . En el intervalo de 3.16-3.12 ppm (para **11a**) y 3.14-3.11 ppm (para **11b**) se encuentra el doblete de doblete que fue asignado al protón 5- $\text{H}_{\text{ec}}$ , esta señal presenta una constante de acoplamiento grande de 13.6-13.2 Hz ( $^2\text{J}_{5\text{-Hec}, 5\text{-Hax}}$ ) y otra pequeña de 1.7-1.6 Hz ( $^3\text{J}_{5\text{-Hec}, 4\text{-Hec}}$ ); esta última constante de acoplamiento es un indicativo de que el protón 4-H tiene una disposición ecuatorial. El otro doblete de doblete que aparece entre 3.32-3.20 ppm (para **11a**) y 3.31-3.25 ppm (para **11b**) fue asignado al protón 2-H, las constantes de acoplamiento de 13.44-13.10 Hz y 10.0-9.7 Hz sugieren que dicho protón tiene una disposición axial y, por consiguiente, el sustituyente en 2-Ph(Ar) una disposición ecuatorial, que lo ubica *cis* con respecto al sustituyente 4-OH. El segundo multiplete que está ubicado entre 4.01-3.88 ppm (para **11a**) y 3.96-3.89 ppm (para **11b**) se le asignó al protón 4-H, que como ya dijimos debe tener una orientación ecuatorial. Por último, en 4.36 ppm (para **11a**) y 4.37 ppm (para **11b**) se observa el singulete ancho que fue asignado como perteneciente al protón del grupo OH.

Las señales de los protones aromáticos son muy similares a las generadas por los protones de los cicloaductos precursores y se encuentran en el intervalo de 7.87-7.29 ppm. Las anteriores asignaciones se corroboraron con ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY H-H (anexo 17.5) y de correlación heteronuclear HMBC. En la figura 34 se presenta el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del derivado **11b**.

Al igual que en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los cicloaductos precursores, en los espectros de los derivados **11a,b** (anexos 16.4 y 17.4) se observan señales para 14 carbonos aromáticos y 4 carbonos alifáticos (dos metilénicos y dos metínicos). Los carbonos alifáticos presentan la misma tendencia de

los protones alifáticos que recién describimos; es decir, sus desplazamientos químicos, por las mismas causas explicadas anteriormente, están corridos hacia campo más alto. Los desplazamientos químicos de los protones y carbonos en los espectros de los compuestos **11a,b** se encuentran tabulados en las tablas 27 y 28.

**Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 2-(*p*-clorofenilo)-4-hidroxi-nafto [1,2-*b*]azepina **11b**.**

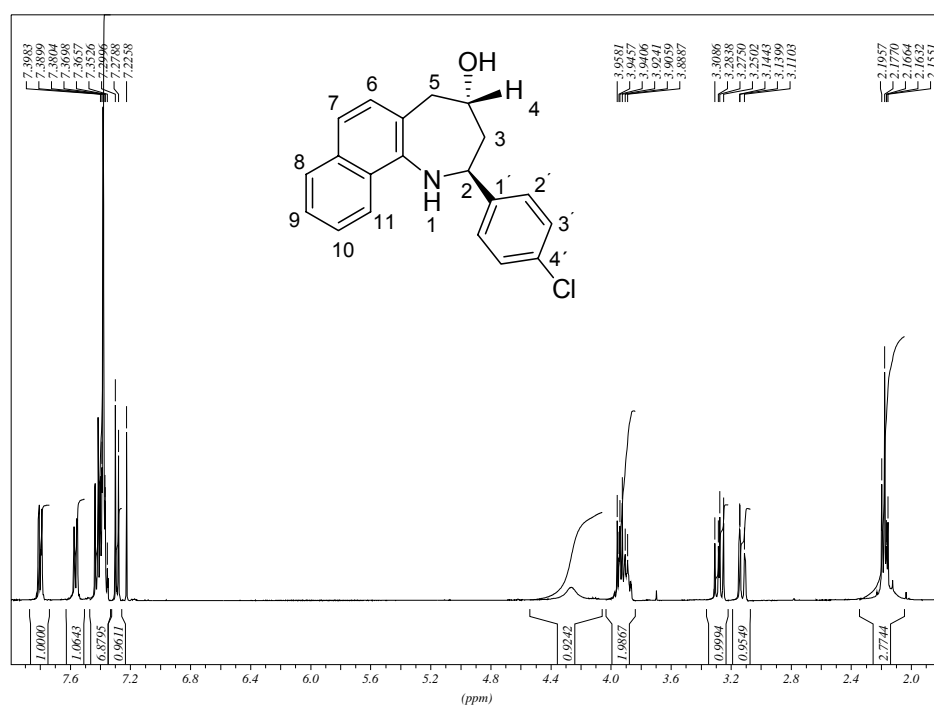


Tabla 27. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepinas **10a,b**.

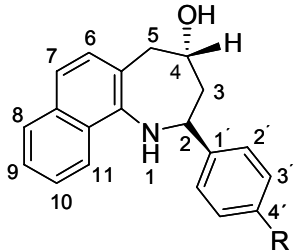
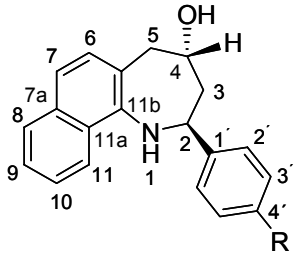
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES ( $\delta$ , ppm)										
										
No.	Protones azepínicos					Protones aromáticos				
	2-H	3-H <sub>ax</sub> , 3-H <sub>ec</sub> , 5-H <sub>ax</sub>	4-H	5-H <sub>ec</sub>	-OH	6-H	7-H	8-H	9-H, 10-H, 4'-H, 2'-H, 3'-H	11-H
<b>10a</b>	3.32-3.20 dd J= 13.10, 10.0	2.28-2.20 m	4.01-3.88 m	3.16-3.12 dd J= 13.2, 1.6	4.36	7.29 d J= 8.4	7.47-7.45 m	7.59 d J= 8.0	7.87-7.33 m	7.79 d J= 7.6
<b>10b</b>	3.31-3.25 dd J=13.44, 9.7	2.19-2.15 m	3.96-3.89 m	3.14-3.11 dd J= 13.6, 1.7	4.37	7.34 d J=8.3	7.48 d J= 8.3	7.63-7.61 m	7.87-7.33 m	7.87-7.86 m

Tabla 28. Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de las 2-fenilo(*p*-clorofenilo)-4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepinas 10a,b.

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS ( $\delta$ , ppm)																		
																		
No	Carbonos azepínicos				Carbonos fenilo				Carbonos naftaleno									
	2-C	3-C	4-C	5-C	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	5a-C	6-C	7-C	7a-C	8-C	9-C	10-C	11-C	11a-C	11b-C
<u>10a</u>	61.10	47.43	69.85	44.49	133.4	124.2	129.9	127.9	.....	119.8	128.6	144.1	129.1	121.5	125.1	126.5	126.2	144.5
<u>10b</u>	60.47	47.43	69.73	44.53	133.4	124.3	129.8	133.7	.....	119.7	128.8	143	129.3	121.8	125.3	128	126.3	143.8

## CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación demuestran claramente que mediante el uso de reacciones clásicas como la transposición amino–Claisen, la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts y la cicloadición dipolar-[3+2], es posible acceder a novedosos sistemas heterocíclicos.

La ruta diseñada en nuestro laboratorio es de carácter general y puede ser empleada con éxito en la preparación de derivados de la benzo[e]nafto[1,2-*b*]azepina y nafto[1,2-*b*]azepina, lo que permitió cumplir con los objetivos planteados en el presente trabajo de investigación.

Como primero, se logró la obtención de los respectivos productos transpuestos desde las correspondientes N-alilnaftilaminas N-bencilo sustituidas. Los resultados en esta parte de la investigación son bastante satisfactorios, ya que se obtuvieron los productos transpuestos utilizando condiciones relativamente suaves, comprobando una vez más lo efectivo del  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , como catalizador en reordenamientos de este tipo.

Se llevó a cabo la ciclación electrofílica intramolecular de las correspondientes  $\beta$ -alil- $\alpha$ -naftilaminas N-bencilo sustituidas usando como catalizador el ácido sulfúrico. En estas condiciones se obtuvieron los correspondientes productos ciclados como mezclas que contenían el producto esperado, junto con el producto aromatzado y una naftobenzoazocina obtenida como producto de una ciclación 8-*exo-trig*. Los rendimientos tan bajos en la obtención de estos compuestos, se deben a una posible sulfonación del anillo del naftaleno.

Una modificación a la ruta original permitió obtener los derivados naftobenzoazepínicos con una mejor selectividad, consistió en acetilar los

productos obtenidos en la transposición y luego ser ciclados en condiciones ácidas bastante suaves. La obtención única de dos productos que incluía la N-acetil naftobenzoazepina esperada, hace de esta modificación una buena opción, en la obtención selectiva y simultánea de N-acetilderivados de compuestos que en su estructura contienen el sistema tricíclico de la dibenz[*b,e*]azepina, compuestos novedosos y por primera vez se reportan sus datos espectroscópicos, y aún más novedoso es la obtención de naftobenzoazocinas por un mecanismo de difícil ciclación 8- *exo-trig*.

Con el fin de extender el potencial sintético de los correspondientes productos obtenidos en la transposición amino-*Claisen*, éstos se utilizaron en la síntesis de cicloaductos isoxazolidínicos en rendimientos moderados, los cuales representan mezclas equivalentes de los isómeros endo y exo.

La excitación reductiva de los cicloaductos isoxazolidínicos se realizó con el fin de obtener novedosos hidroxiderivados de la nafto[1,2-*b*]azepina. La reacción transcurrió de manera estereoespecífica obteniéndose los productos esperados en rendimientos superiores al 65 %.

Como sugerencias, proponemos ampliar los alcances de la ruta diseñada en la síntesis y estudio detallado de más derivados, tanto naftobenzoazepínicos como nafto[1,2-*b*]azepínicos, aplicando el mismo esquema de síntesis y partiendo de benzaldehídos disustituídos e inclusive de  $\alpha$ -naftilaminas sustituidas.

También recomendamos realizar un estudio basado en la estereoquímica de algunos de los compuestos obtenidos con el fin de explicar muchos de los hechos encontrados a lo largo del trabajo realizado. Para llevar a cabo este estudio se podrían preparar muestras representativas recristalizadas para su posterior análisis por difracción de rayos X, y un estudio conformacional teórico que me permita diagnosticar la estabilidad de los posibles isómeros.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gringaus, A. Introduction to Medicinal Chemistry: How drugs Act and Why. New York: WILEY – VCH. p. 593-618.
2. Litter, M. Farmacología. Cuarta Edición. El Ateneo. Argentina. p. 397 - 399
3. Steiner, G.; Franke, A.; Haedicke, E.; Lenke, D.; Teschendorf, H.-J.; Hofmann, H.-P.; Kreiskott, H. and Worstmann, W. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1877.
4. Eichenberger, E. *Arzneim.-Forsch.*, **1984**, *34*, 110.
5. Katsuhiko, Hino; Yasutaka, Nagai; Uno, Hitoshi; Masuda, Yoshinobu; Oka, Makoto and Karasawa, Tadahiko. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 107.
6. Ogawa, A. Jpn. Kokai Tokio Koho JP 07,242,669 (1995). Chem. Abstr. **1996**, *124*, 87041q.
7. Lednicer, D. and Mitscher, L. *The Organic Chemistry of Drugs Synthesis*. New York: Willey-Interscience Publication, 1978, Vol. 2, pp. 418-429.
8. Fukumi, H.; Sakamoto, T.; Sugiyama, M. and Iizuka, Y. U.S. US 5,476,848 (1995). Chem. Abstr. 1996, **1996**, *124*, 261063k.
9. Dach, R. USA Patent, US 6,403,790B1 (2002).
10. Freedman, J. USA Patent, US 3,993,757 (1976).
11. Joergensen, T.K.; Andersen, K.E.; Andersen, M.S.; Hohlweg, R.; Madsen, P. and Olsen, U.B. PCT Int. Appl. WO 96 31,497 (1996). Chem. Abstr. **1997**, *126*, 8146t.

12. Andersen, K.E.; Olsen, U.B.; Andersen, M.S.; Hohlweg, R.; Joergensen, T.K. and Madsen, P. PCT Int. Appl. WO 96 31,482 (1996). Chem. Abstr. **1997**, 126, 8148v.
13. Andres, I. J.; Alcazar, A. M. J.; Diaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, F. T.; Megens, A. and Sipido, V. *Bioorg Med. Chem. Lett.*, **2002**, 12, 243.
14. Werner, L.H.; Ricca, S.; Mobacsi, E.; Rossi, A. and Arya, V.P. *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 74.
15. Hunziker, V.F.; Kunzle, F. and Schmutze, J. *Helv. Chim. Acta*, **1966**, 49, 1433.
16. Werner, L.H.; Ricca, S.; Rossi, A. and DeStevens, G. *J. Chem. Soc.*, **1967**, 10, 575.
17. Van Der Burg, W.J.; Bonta, I.L.; Delobelle, J.; Ramon, C. and Vargaftig, B. *J. Med. Chem.*, **1970**, 13, 35.
18. Sasakura, K. and Sugasawa, T. *Heterocycles*, **1981**, 15, 421.
19. Sinha, K. A. and Nizamuddin, S. *Ind. J. Chem.*, **1984**, 23B, 83.
20. Sinha, K. A. and Nizamuddin, S. *Ind. J. Chem.*, **1984**, 23B, 85.
21. Sinha, K. A. and Nizamuddin, S. *Ind. J. Chem.*, **1984**, 23B, 165.
22. Okada, E.; Tomifuji, T.; Tone, H.; Takeuchi, H. and Hojo, M. *Heterocycles*, **1998**, 47, 143.
23. Boger, D.L. and Turnbull, P. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5849.
24. Negash, K.; Nichols, D.E.; Watts, V.J. and Mailman, B. *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 2140.
25. Draper, R.W.; Hou, D.; Iyer, R.; Lee, G.M.; Liang, J.T.; Mas, J.L. and Vater, E.J. *Org. Proc. Develop.*, **1998**, 2, 186.
26. Barton, D. and Ollis, D. *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds*. Oxford. Pergamon Press, 1979, Vol. 4, pp. 592-595.
27. Jørgensen, K.; Andersen, E.; Lau, J.; Madsen, P. and Huusfeldt, O. *J. heterocyclic Chem.* **1999**, 36, 57

28. Shimamura, H.; Terashima, K. and Yamashita, T. P. PCT Int. Appl. JP 1999-3170708 (1999). Patent CA Section: 28 (Heterocyclic Compounds (More Than one Hetero Atom)).

29. Freedman, J. PCT Int. Appl. 255, 826 (1979). Chem. Abstr. **1980**, 92, 181035h.

30. Burger, A. Medicinal Chemistry. Wiley-Interscience. Third Edition. Part II. New York, 1970. pp. 1019-1051, 1478- 1483.

31. Heinig, R. and Blaschle, G. *Arzneim.-Forsch.*, **1993**, 43, 10.

32. Lypacewicz, M.K.; Poslinska-bucewka, H.; Smolinska, J.; Wasiak, T.; Sosinska, D.; Mostrak, M.; Trzpil, B. and Paszkowski, S. Pol. PL 175,287 (1998). Chem. Abstr. **1999**, 130, 296698x.

33. Jung, B. USA Patent, US 5,942,503 (1999)

34. Stille, G.; et al. *Psychopharmacology*, **1973**, 28, 325.

35. Warawa, E.J.; Migler, B.M.; Ohnmacht, C.J.; Needles, A.L.; Gatos, G.C.; McLaren, F.M.; Nelson, C.L. and Kirkland, K.M. *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 372.

36. Houlihan, W.J. U.S. 4,180,671 (1979). Chem. Abstr. **1980**, 92, 163971f.

37. Lee, Y.; Bang, H.; Lee, J.; Song, S.; Jin, C.; Park, H. and Lee S. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, 23, 1623

38. Karl, T. Belgique Patent, BE 652,938 (1965). Chem. Abstr. **1966**, 64, 19575h.

39. Moussa, A.M.; Lombardy, R.; Haider, R.M. and Sun, M. PCT Int. Appl. WO 99 26,928 (1999). Chem. Abstr. **1999**, 131, 18934r.

40. Brugnara, C.; Halperin, J.; Kluckiger, R.; Bellot, E.M., Jr.; Lombardy, R.J.; Clifford, J.J.; Gao, Y.-D.; Haider, R.M.; Kelleher, E.W.; Moussa, A.M.

- et al. PCT Int. Appl. WO 99 26,929 (1999). Chem. Abstr. **1999**, 131, 18935s.
41. Brugnara, C.; Halperin, J.; Bellot, E.M., Jr.; Froimoowitz, M.; Lombardy, R.J.; Clifford, J.J.; Gao, Y.-D.; Haidar, R.M.; Kelleher, E.W.; Kher, F.M.; Moussa, A.M. et al. PCT Int. Appl. WO 99 26,628 (1999). Chem. Abstr. **1999**, 131, 18936t.
42. Alfonso, A.; Rosenblum, S.; Puar, M. and McPhail, A.. *Tetrahedron Letters*. **1998**, 39, 7431.
43. Wikström, H.V.; Mensonides-Harsema, M.M.; Cremers, T.I.F.H.; Moltzen, E.K. and Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 3280.
44. March, J. *Advanced Organic Chemistry*. Fourth edition. John Wiley. Vol. I. New York, p. 205 – 215.
45. Bonk, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1778
46. Bocelli, G.; Catellani, M.; Cugini, F. and Ferraceli, R.. *ARKIVOC.*, **2002**, (V), 120.
47. Arnold, A.; Luo, W. and Guy, K. *Organic Letters*, **2004**, 6, 3005.
48. Sevignon, M.; Gozzi, C. L.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359.
49. Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Tomioka, K. and Koga, K. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3081.
50. Patil, P. and Snieckus, V. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 1325
51. Hoarau, C.; Couture, A.; Eric, D. and Pierre G. *J. Org. Chem*, **2002**, 67, 5847
52. Adams, R. The Claisen Rearrangement. *Organic Reactions*, John Wiley 1949, Vol. II, New York. Cuarta edición. p. 2 – 8.
53. Bennett, G.B. *Synthesis*, **1977**, 589.
54. Bartlett, P.A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2.
55. Blechert, S. *Synthesis*, **1989**, 71.
56. Hurd, D. and Pollack, M. A. *J. Org. Chem.*, **1939**, 3, 550.
57. Kincaid, J. F. and Tarbell, D. S. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3085.

58. Rhoads, S. J. Raulins, R. and Reynolds. R. D. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 3456.
59. Conroy, H. and Firestone, R. A. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 2530.
60. Curtin, D. Y. and Johnson, H. W. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 2276.
61. Borgulya, U. *et al. Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 75.
62. Barta, N.; Cook, G.; Landis, M.; and Stille, J. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7188.
63. Barta, N.; Cook, G.; and Stille, J. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 461.
64. Hill, R. and Gilman, N. *Tetrahedron Letters*, **1967**, 15, 1421.
65. Hill, R. and Katri, H. *Tetrahedron Letters*, **1978**, 45, 4337.
66. Carnahan, F.L. and Hurd, C.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, 52, 4586.
67. Marcinkiewicz, S; Green, J. and Mamalis, P. *Tetrahedron*. **1961**, 14, 208.
68. Anderson, W.K. and Lai, G. *Synthesis*, **1995**, 1287.
69. Takamatsu, N.; Inoue, S. and Kishi, Y. *Tetrahedron Letters.*, **1971**, 4661.
70. Krowicki, K.; Paillous, N.; Riviere, M. and Lattes, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1976**, 13, 555.
71. Jolidon, S. and Hansen, H.J. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 978.
72. Sreekumar, R. and Padmakumar, R. *Tetrahedron Letters.*, **1996**, 37, 5281.
73. Hurd, Charles and Jenkins, Willian. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1418.
74. Schmid, M.; Hansen, H. J. and Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, **1973**, 56, 105.
75. Shin, J. H.; Park, J.; Lee, Y. and Lee, C. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2000**, 21, 157.
76. Cooper, M.A.; Lucas, M.A.; Taylor, J.M.; Ward, A.D. and Williamson, N.M. *Synthesis*, **2001**, 621.

77. Isono, K.; Asahi, K. and Susuki, S. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7490.
78. Isono, K.; Asahi, K. and Susuki, S. *Heterocycles*. **1979**, *13*, 337.
79. Shenbagamurty, P.; Smith, H.A.; Becker, J.; Naider, F. and Steinfeld, A. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1518.
80. Shenbagamurty, P.; Smith, H.A.; Becker, J. and Naider, F. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 802.
81. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. (Engl)*, **1968**, *23*, 331.
82. Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2291.
83. LeBel, N.; Post, M. and Whang, J. *J. Amer. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3759.
84. Chang, M.; Sims, J. and Houk, N. *Tetrahedron Letters.*, **1975**, 4445.
85. Firestone, A. *Tetrahedron.*, **1977**, *33*, 3009.
86. Firestone, A. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2285.
87. Firestone, A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2181
88. Lida, H. and Kibayashi, C. *Tetrahedron Letters.*, **1981**, *22*, 1913.
89. Mukaiyama, T.; Susuki, K.; Yamada, T. and Tabusa, F. *Tetrahedron.*, **1990**, *46*, 265
90. Oppolzer, W. and Grayson, J. *Helv. Chim. Acta.*, **1980**, *63*, 1706
91. Jaimes B, J. Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6-11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina. Bucaramanga, 2004., 150p. Trabajo de investigación. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.
92. Murahashi, Sh.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T. and Watanabe, Sh. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1736.
93. Murahashi, Sh.-I.; Imada, Y. and Ohtake, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6170.
94. Hoffmann, W.R.; Eichler, G. and Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1983**, 2000.
95. Hoffmann, R. and Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1823.

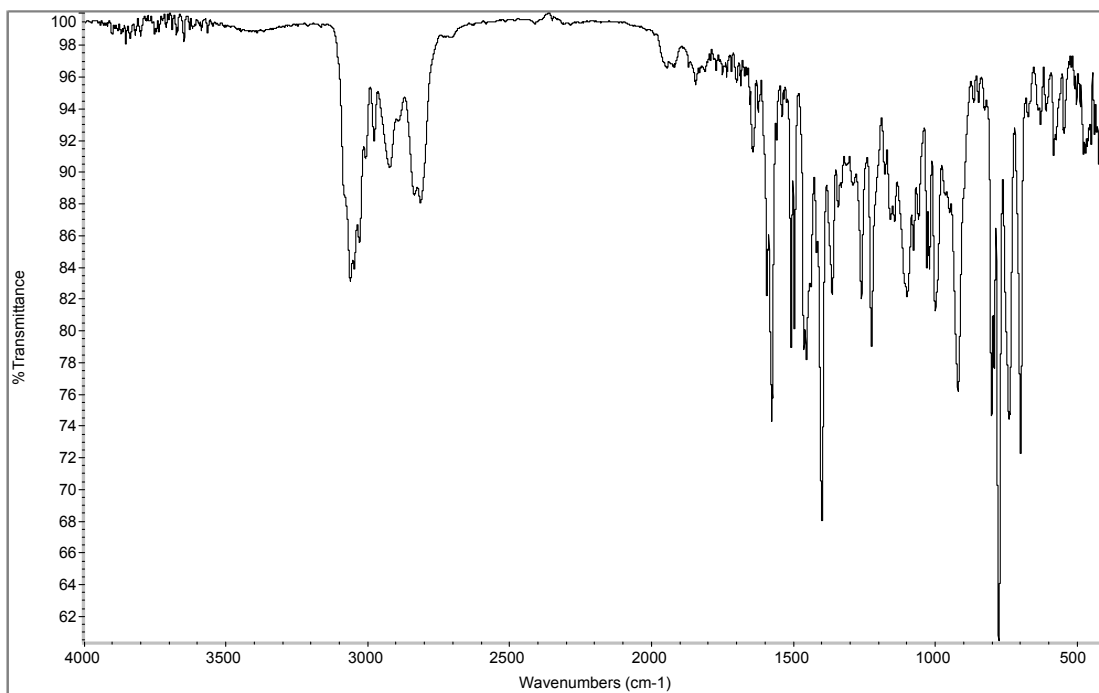
96. Palma, A.R.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Molina, D. and Kouznetsov, V. *J. Heterocyclic Chem.*, **1998**, *35*, 183.
97. Palma, R.A.; Vargas, L.Y.; Silva, J. and Kouznetsov, V. *Heterocyclic Commun.*, **1998**, *4*, 455.
98. Urbina, J.M.; Cortés, J.C.G.; Palma, A.; López, S.N.; Zacchino, S.A.; Enriz, R.D.; Ribas, J.C. and Kouznetsov, V.V. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, *8*, 691.
99. Kouznetsov, V.; Palma, A.R.; Salas, S.; Vargas, L.Y.; Zubkov, F.I.; Varlamov, A.V. and Martínez, J.R. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, *34*, 1591.
100. Kouznetsov, V.V.; Palma, A.R. and Aliev, A.E. *Anales de Química. Int. Ed.*, **1998**, *94*, 132.
101. Palma, A.; Salas, S.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Montenegro, N.G. and Angel-Fontela, G. *J. Heterocyclic Chem.*, **2001**, *38*, 837.
102. Varlamov, A.; Kouznetsov, V.; Zubkov, F.; Chernyshev, A.; Shurupova, O.; Vargas, L.; Palma, A.; Rivero, J. and Rosas, A. *Synthesis*, **2002**, 771.
103. Saxena, I.; Borah, R. and Sarma, C. *Ind. J. Chem.*, **2002**, *41B*, 3849.

## **ANEXOS**

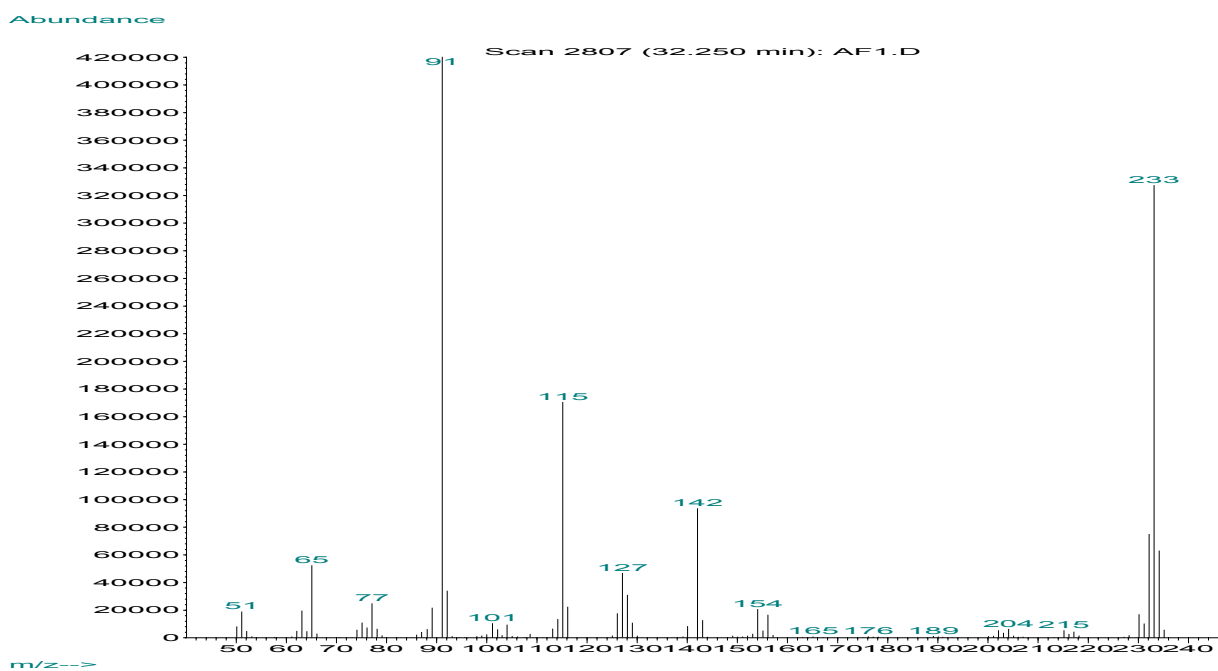
**(Espectros de IR, espectrometría de masas, RMN  $^1\text{H}$  , RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT- 135, H,H-COSY y HMQC)**

## Anexos 1 y 2 Espectros IR , GC-EM de los compuestos 1a,b

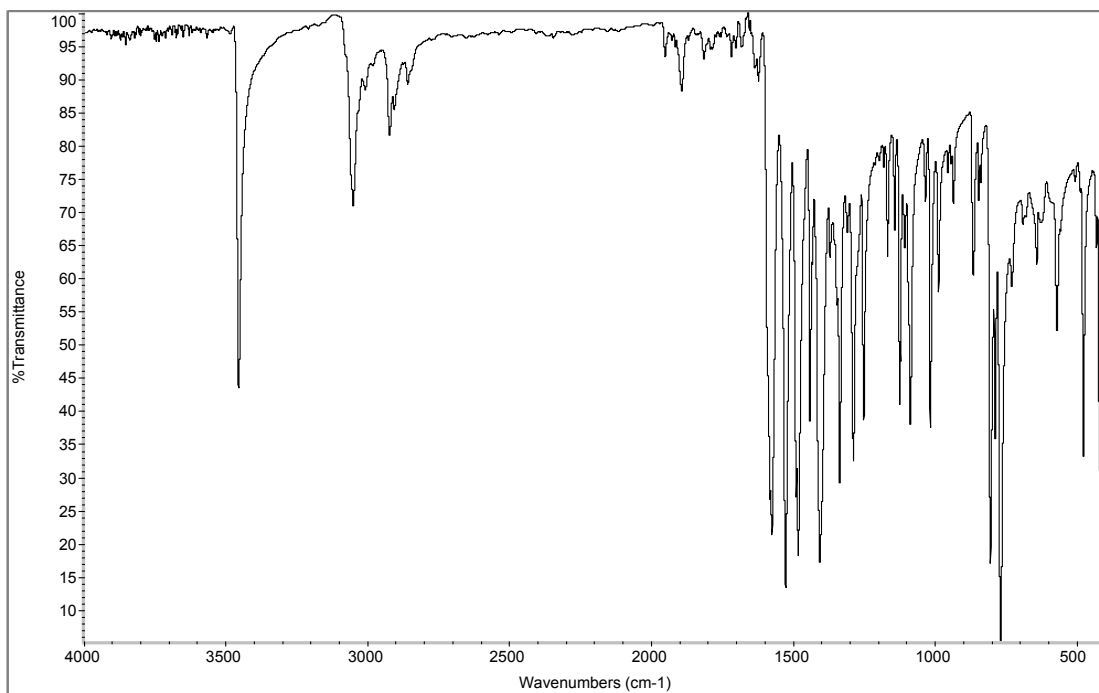
### Anexo 1.1 Espectro de infrarrojo de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 1a



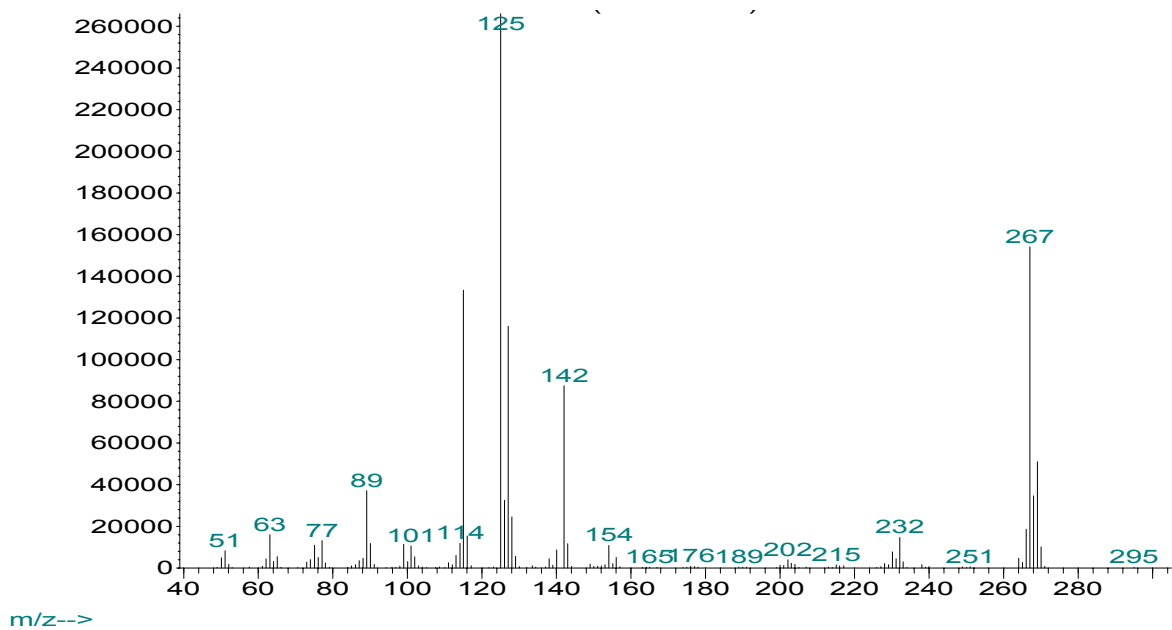
### Anexo 1.2 Espectro de masas de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 1a



## Anexo 2.1 Espectro de infrarrojo de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **1b**

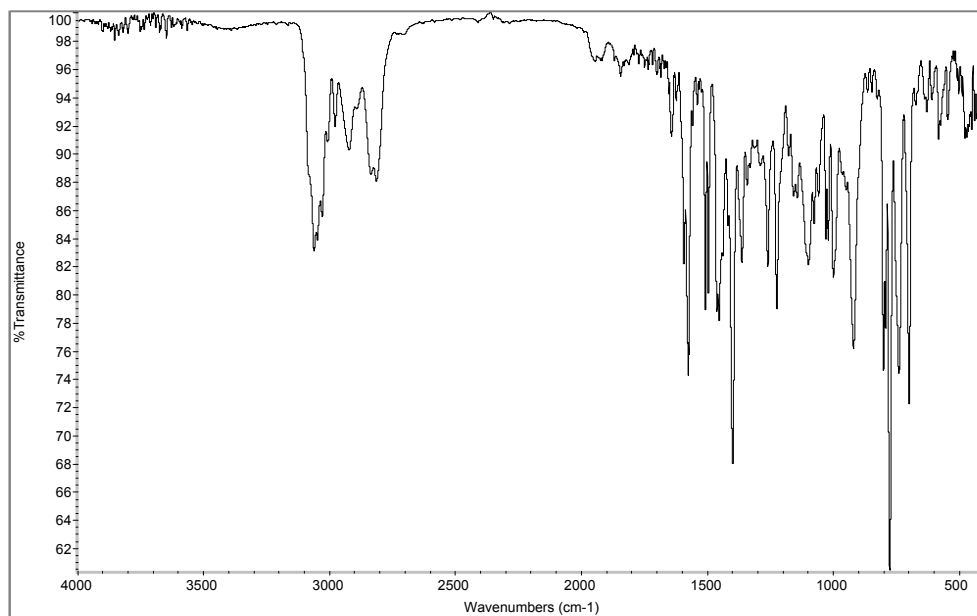


## Anexo 2.2 Espectro de masas de la N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **1b**

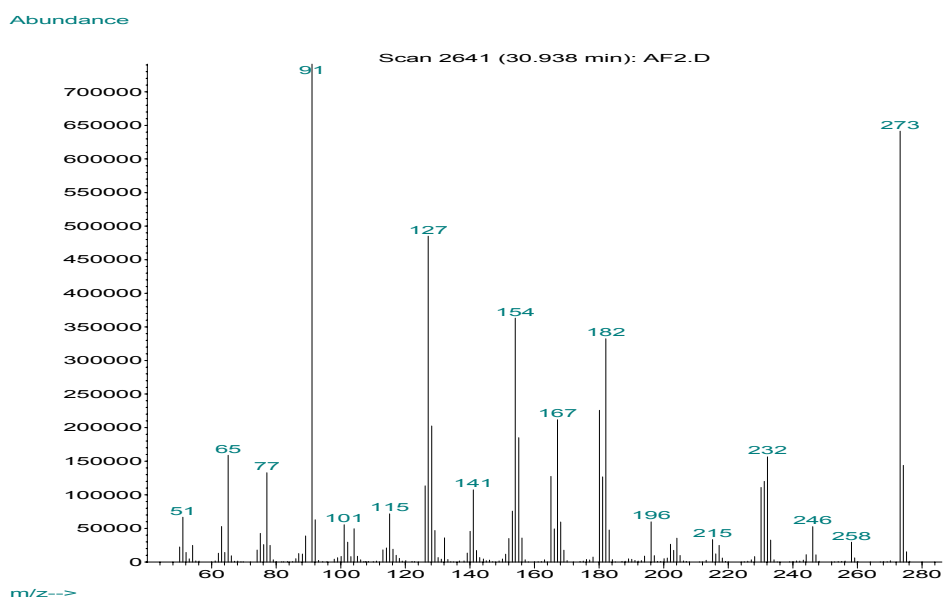


## Anexos 3 y 4 Espectros IR , GC-EM, RMN <sup>1</sup>H de los compuestos 2a,b

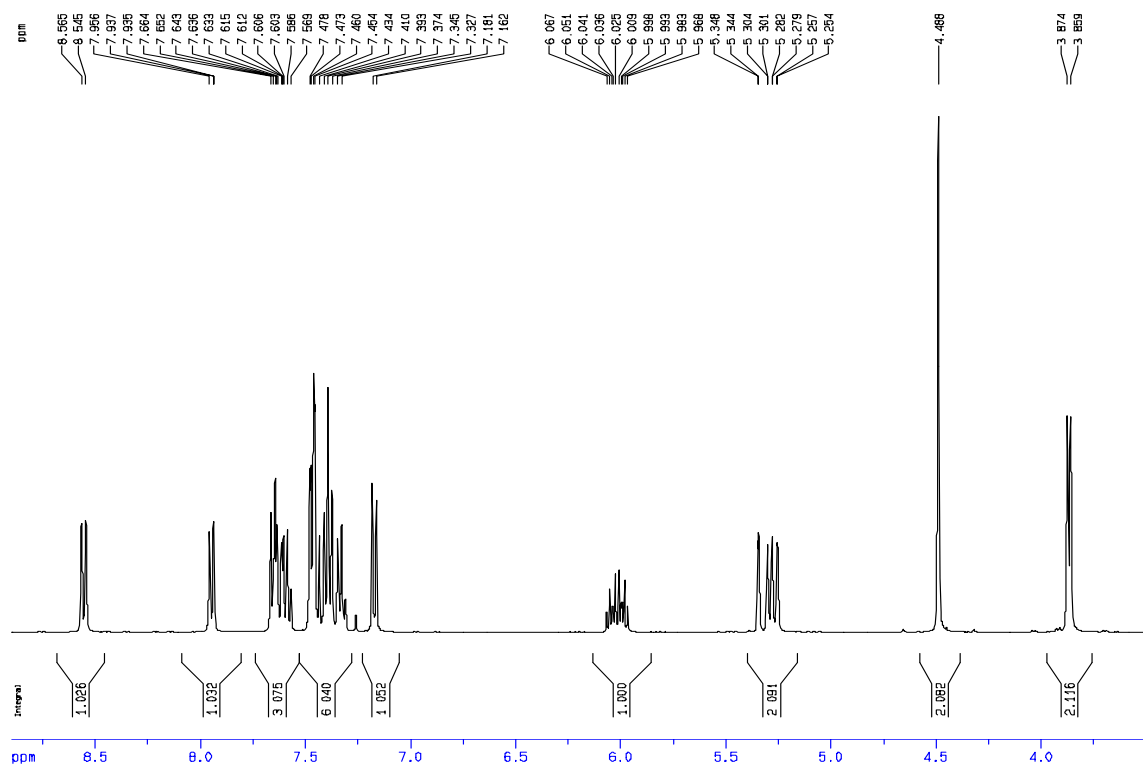
### Anexo 3.1 Espectro de infrarrojo de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 2a



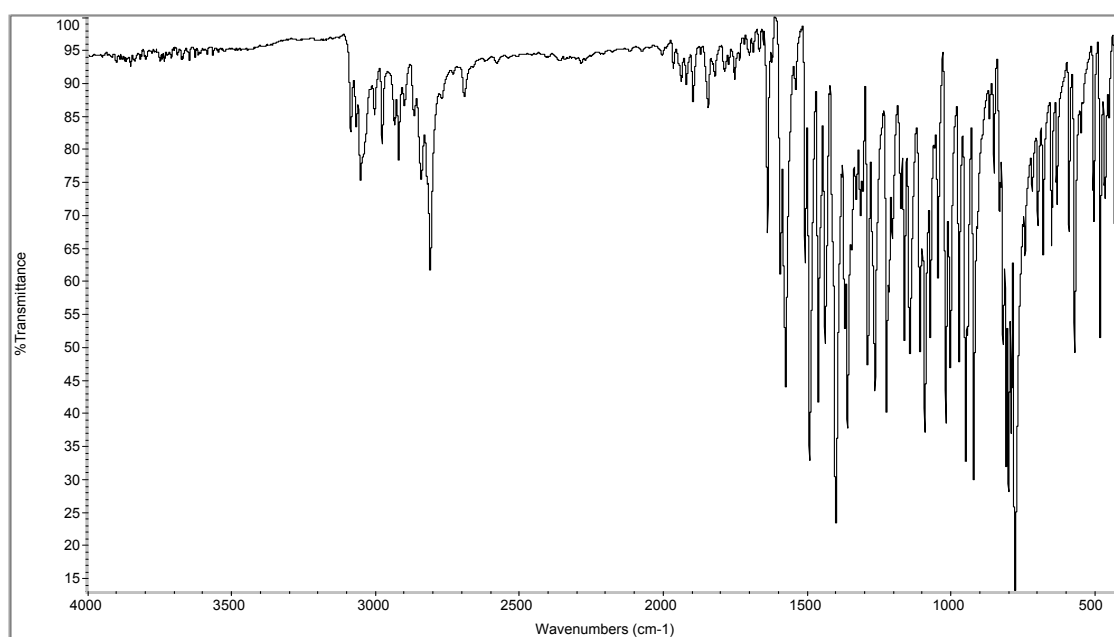
### Anexo 3.2 Espectro de masas de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 2a



### Anexo 3.3 Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **2a**

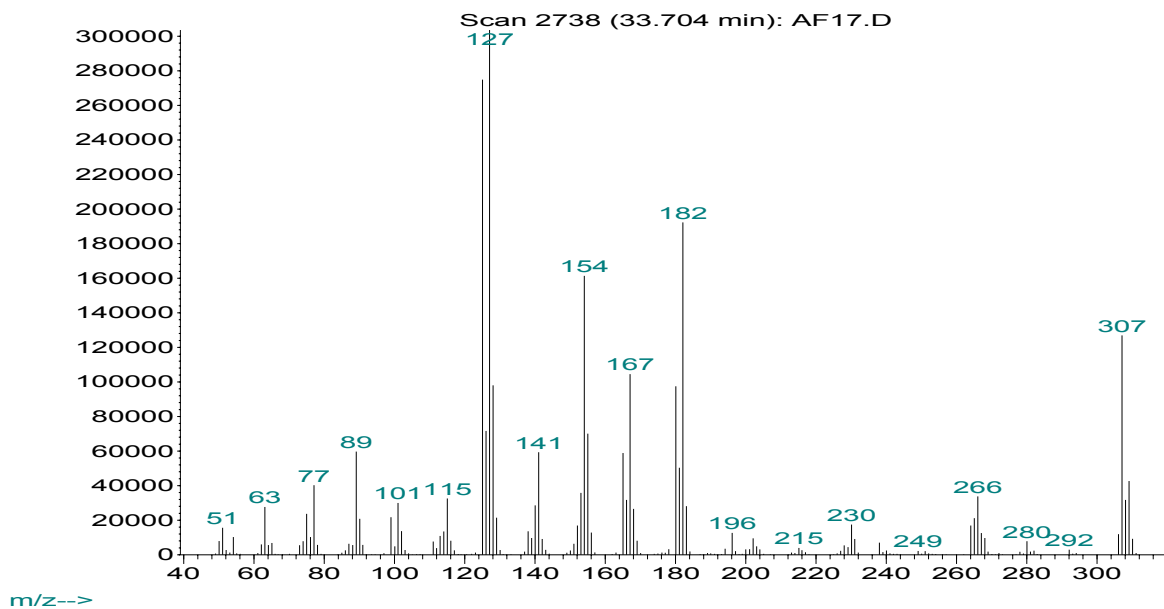


### Anexo 4.1 Espectro de infrarrojo de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **2b**

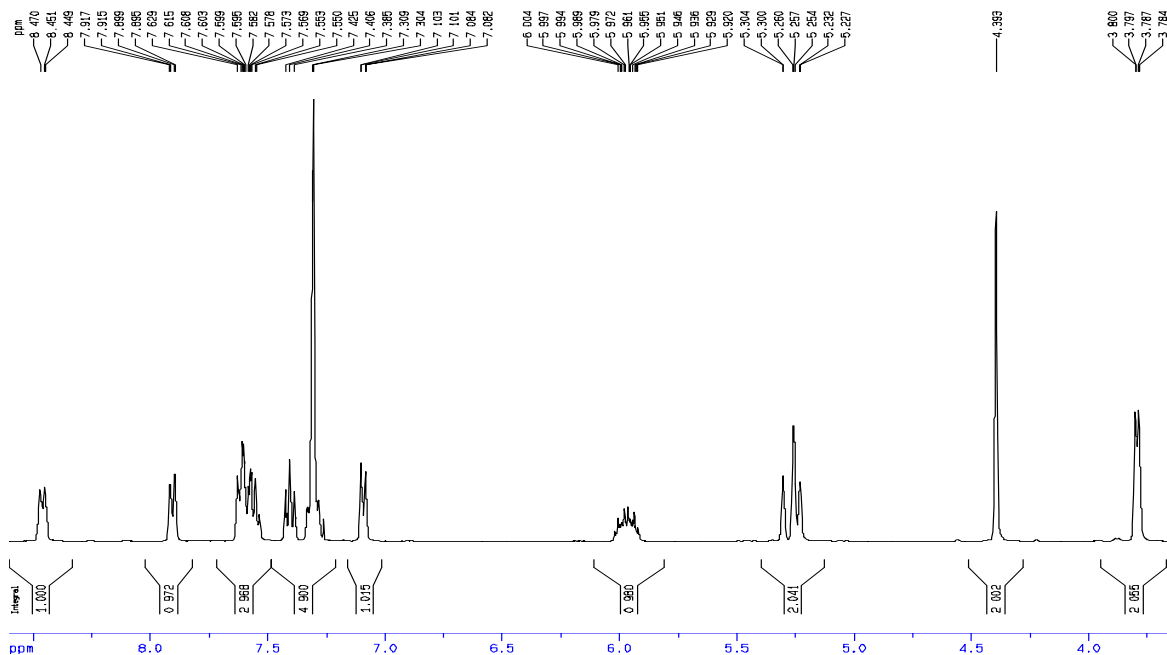


## Anexo 4.2 Espectro de masas de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **2b**

Abundance

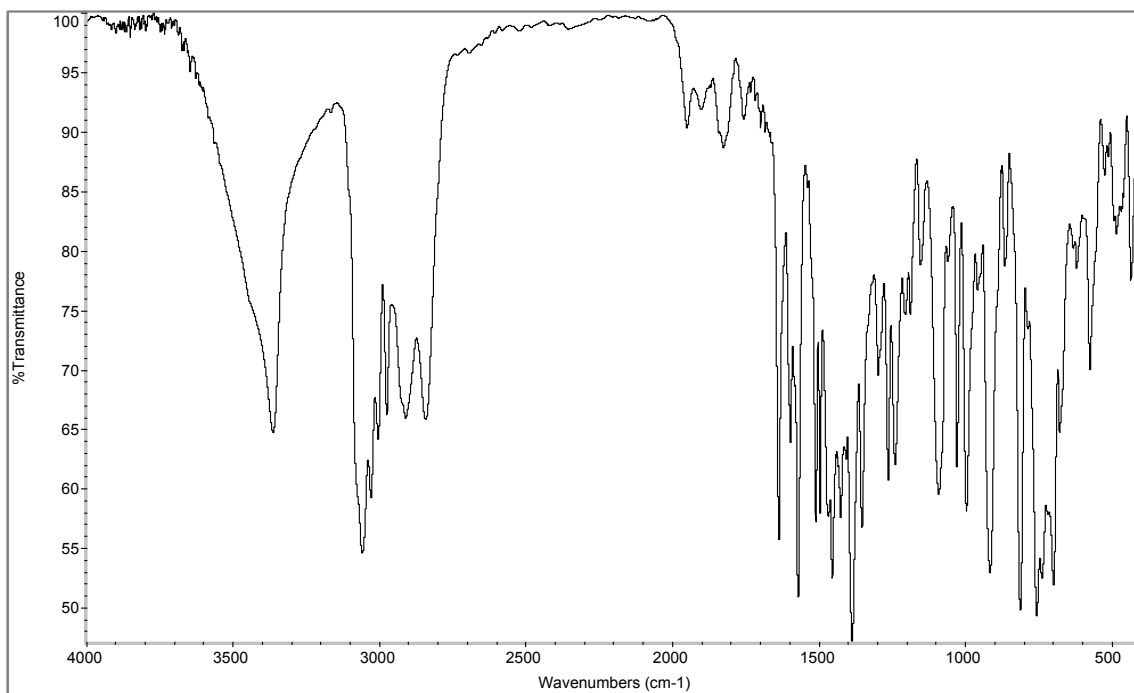


## Anexo 4.3 Espectro de RMN $^1\text{H}$ de la N-alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **2b**

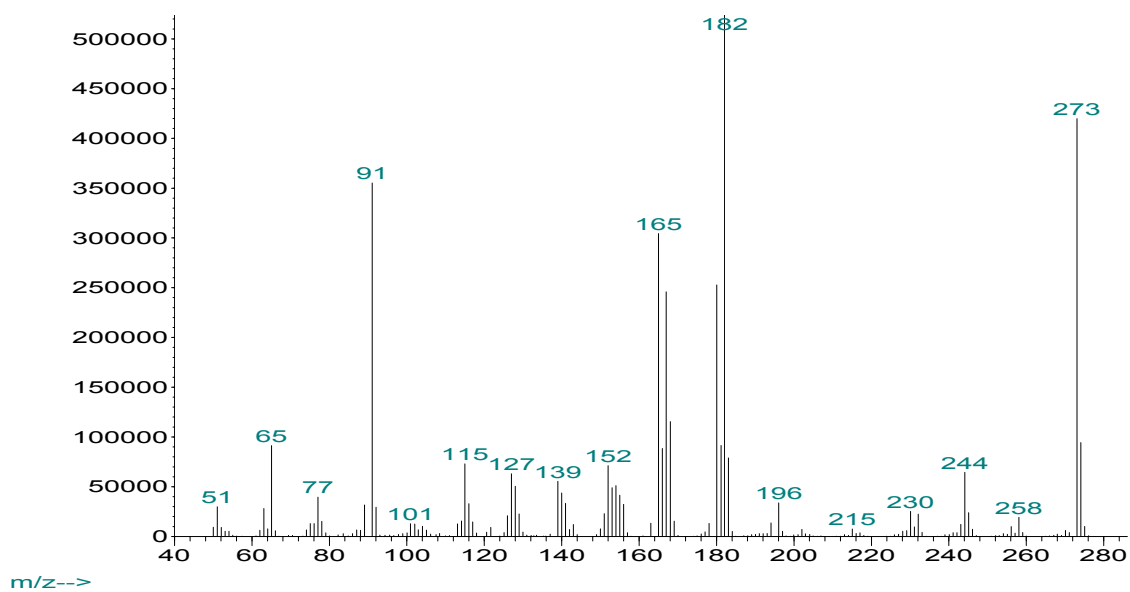


**Anexos 5 y 6 Espectros IR , GC-EM, RMN <sup>1</sup>H, COSY y HMQC de los compuestos 3a,b**

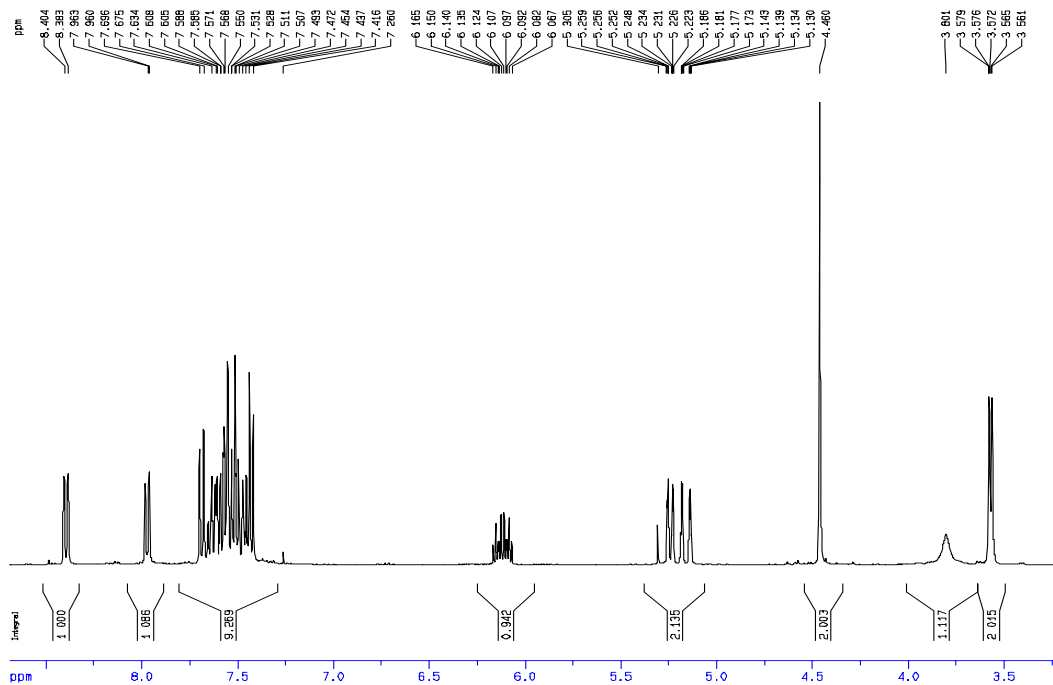
**Anexo 5.1 Espectro de infrarrojo de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 3a**



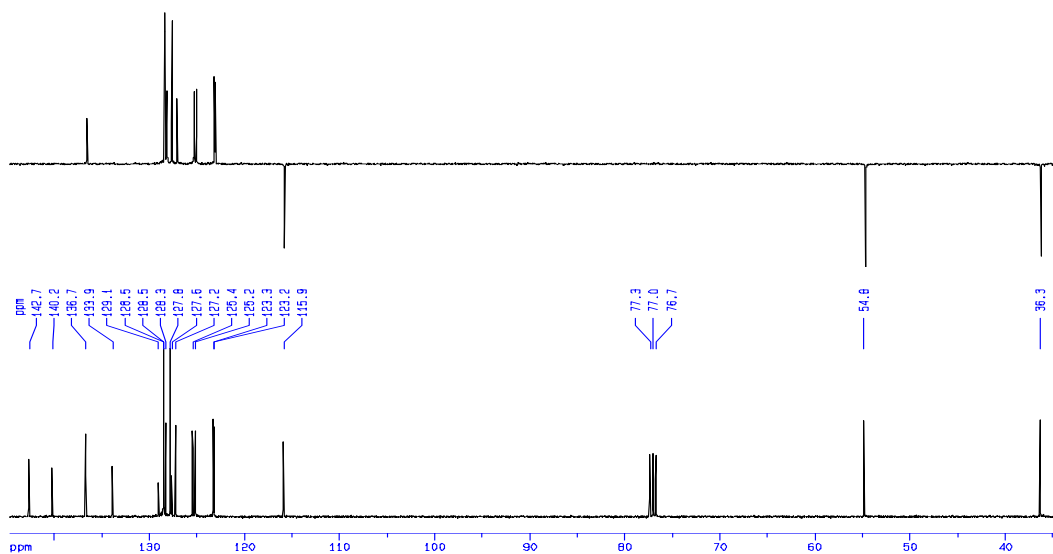
**Anexo 5.2 Espectro de masas de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina 3a**



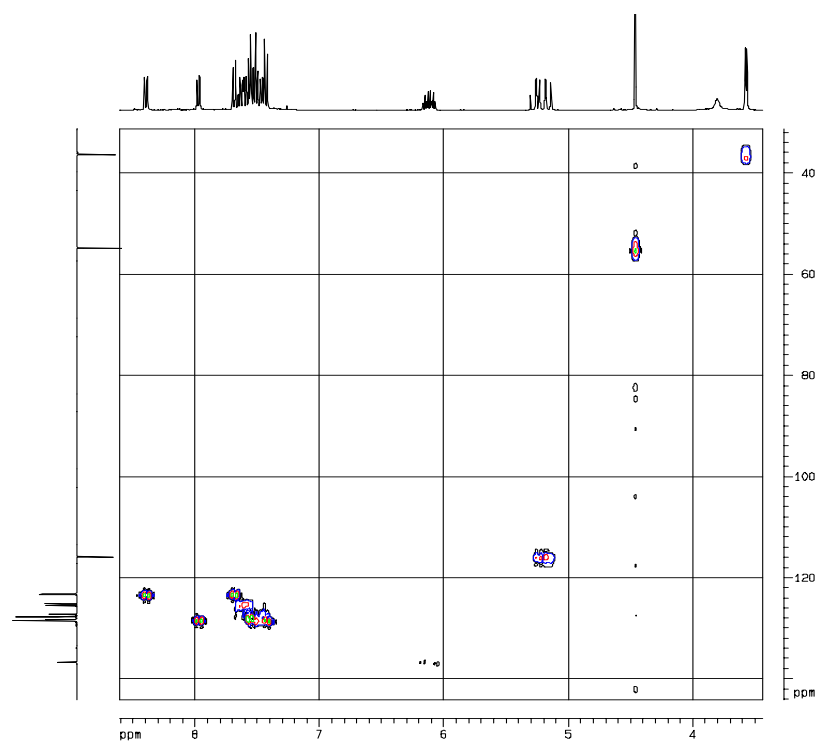
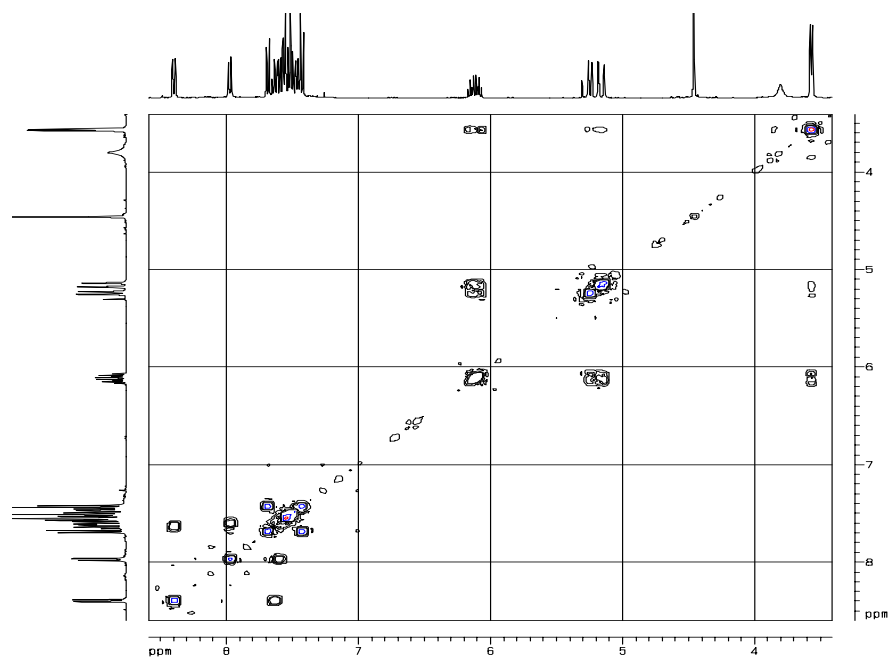
**Anexo 5.3** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3a**



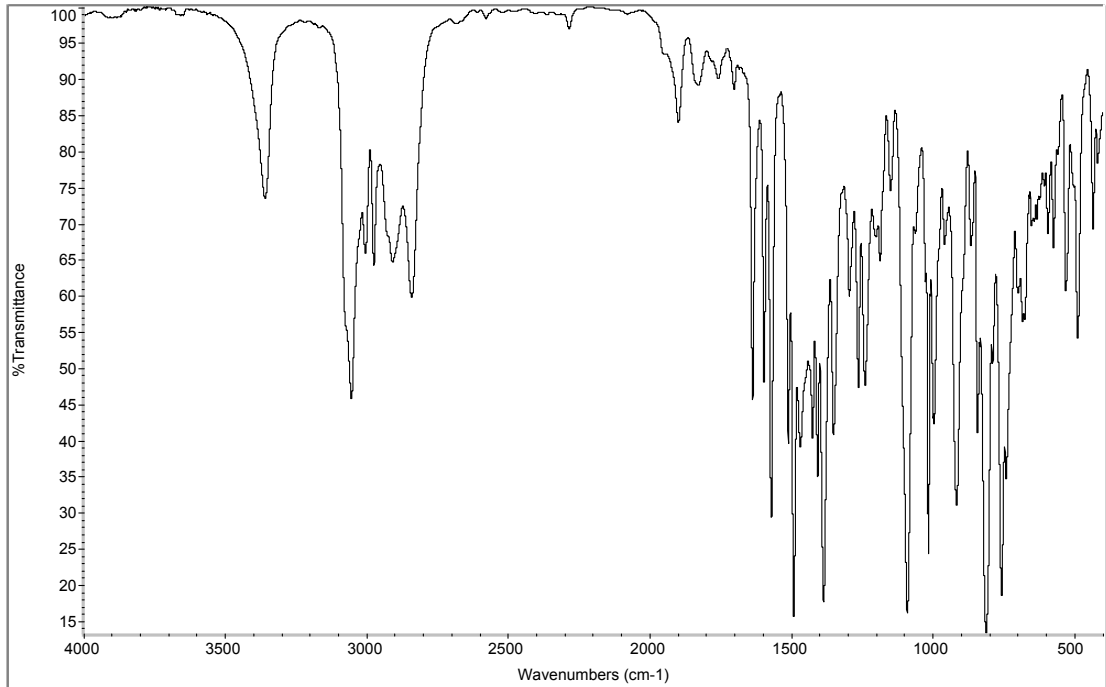
**Anexo 5.4** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , DEPT - 135 de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3a**



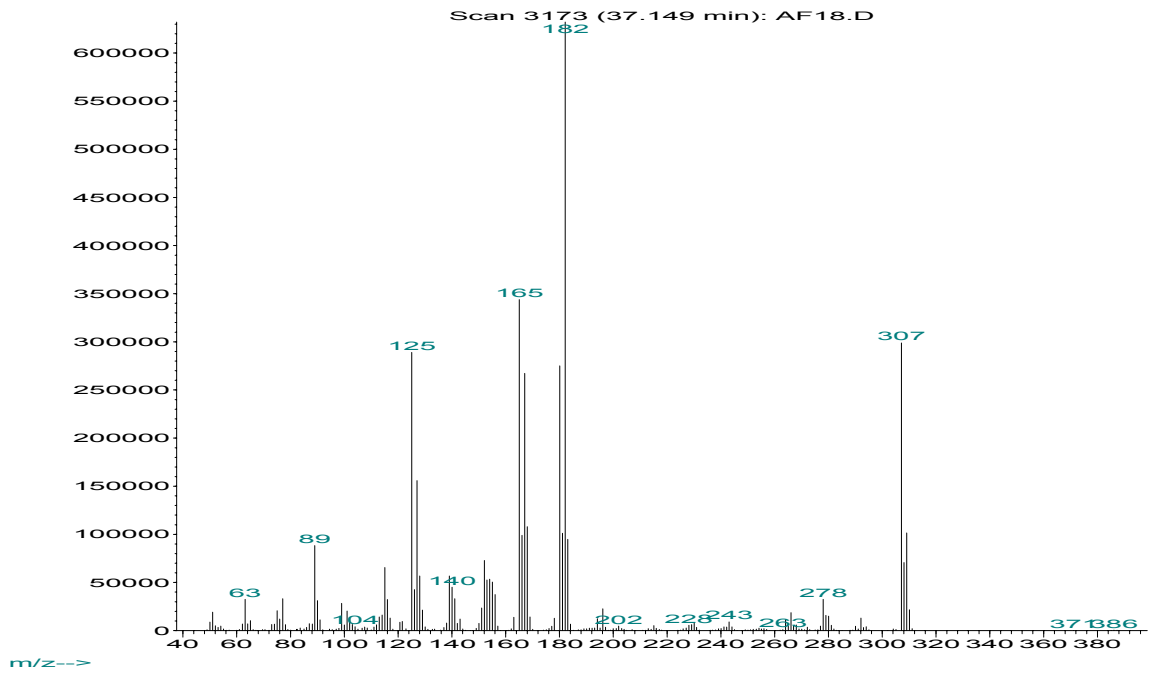
**Anexo 5.5** Espectros bidimensionales COSY y HMQC de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3a**



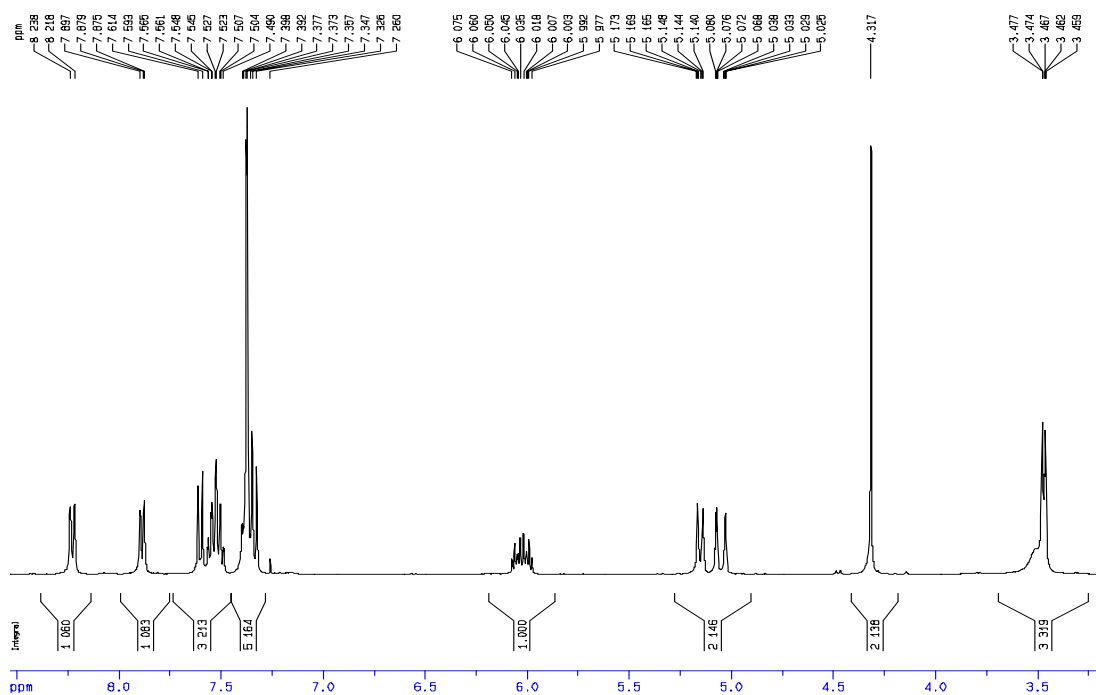
**Anexo 6.1** Espectro de infrarrojo de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3b**



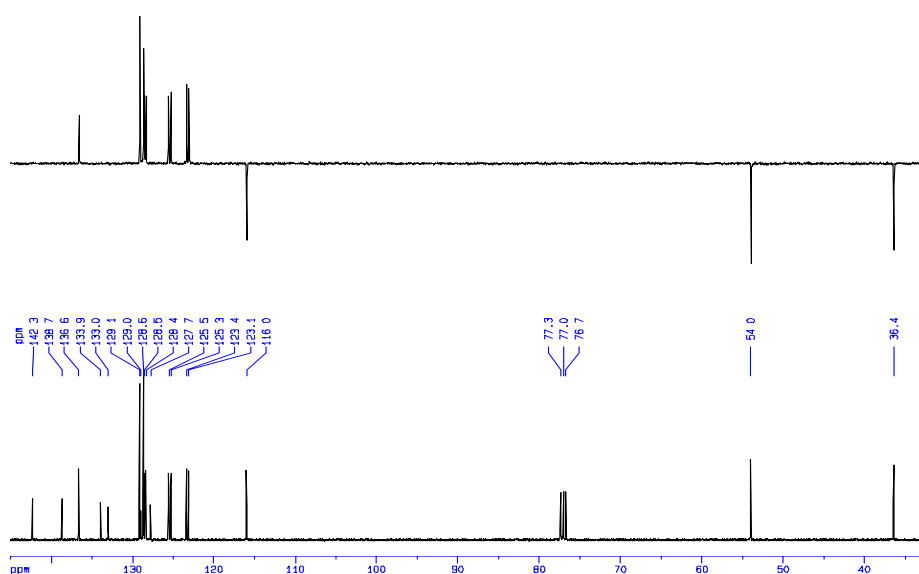
**Anexo 6.2** Espectro de masas de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3b**



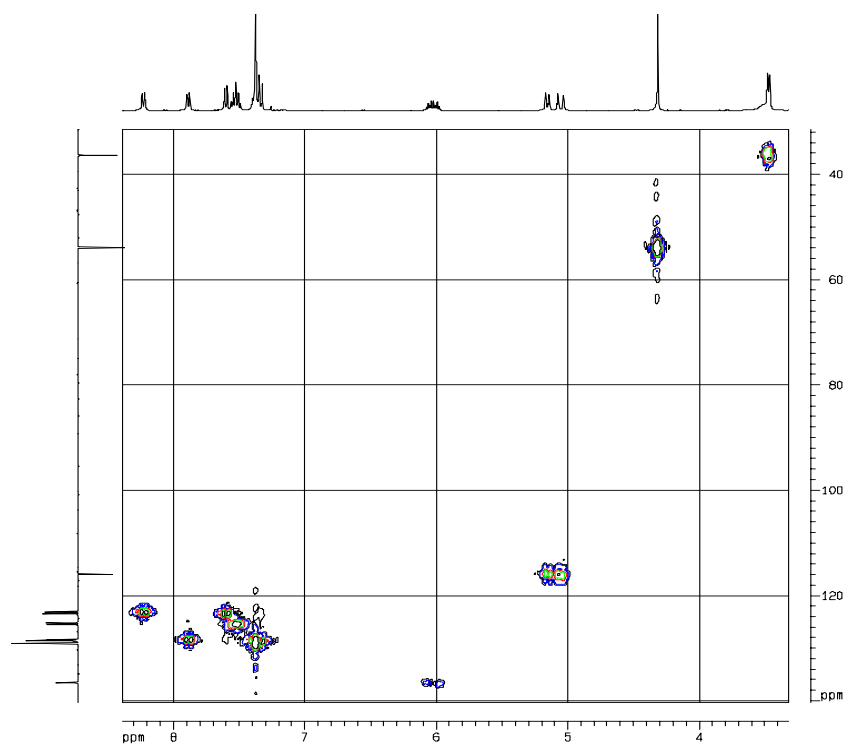
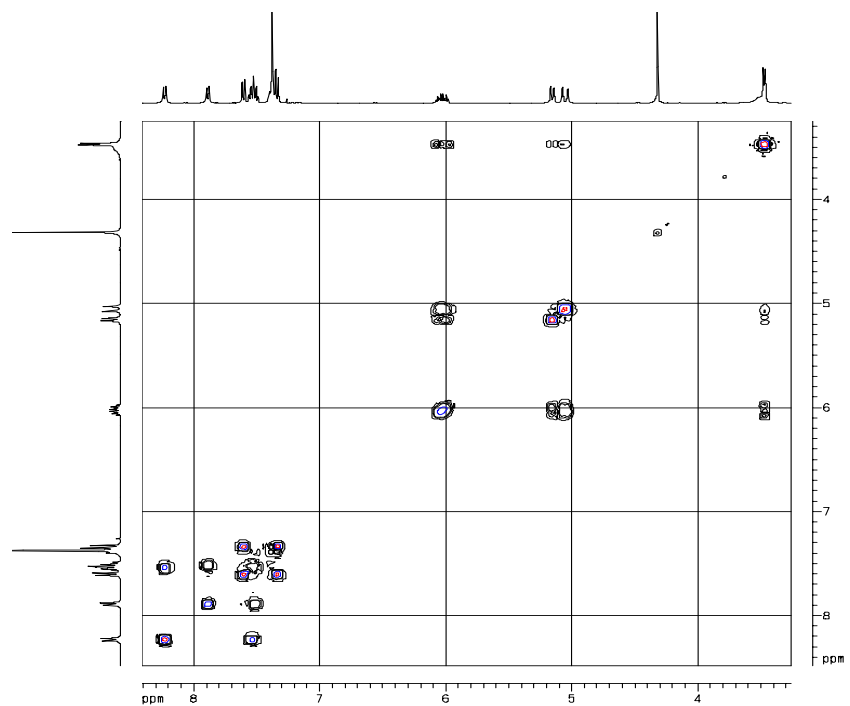
### Anexo 6.3 Espectro de RMN <sup>1</sup>H de la β-alil-N-bencil-α-naftilamina **3b**



### Anexo 6.4 Espectro de RMN <sup>13</sup>C, DEPT - 135 de la β-alil-N-bencil-α-naftilamina **3b**

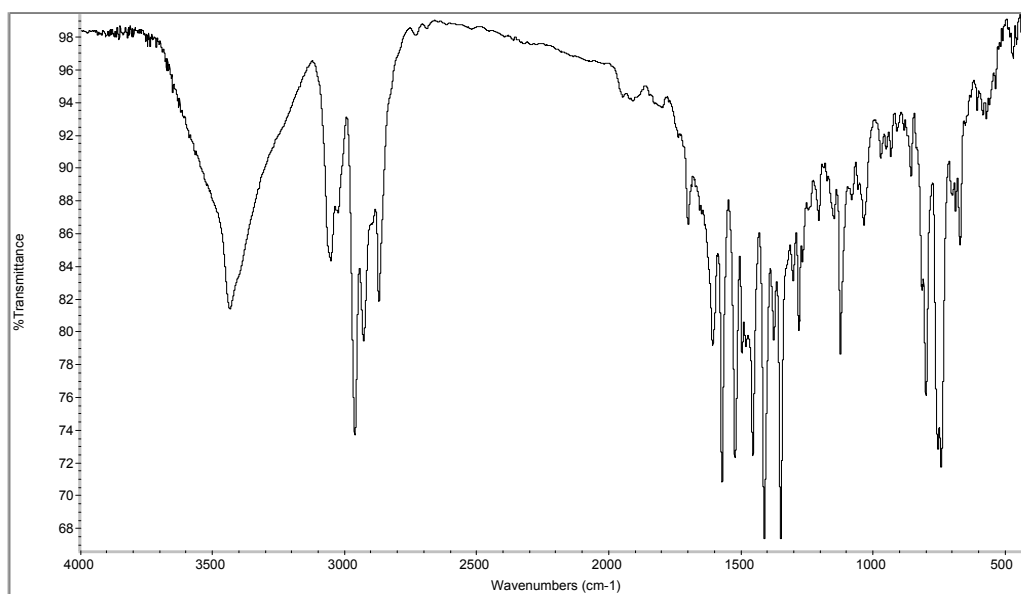


**Anexo 6.5** Espectros bidimensionales COSY y HMQC de la  $\beta$ -alil-N-bencil- $\alpha$ -naftilamina **3b**

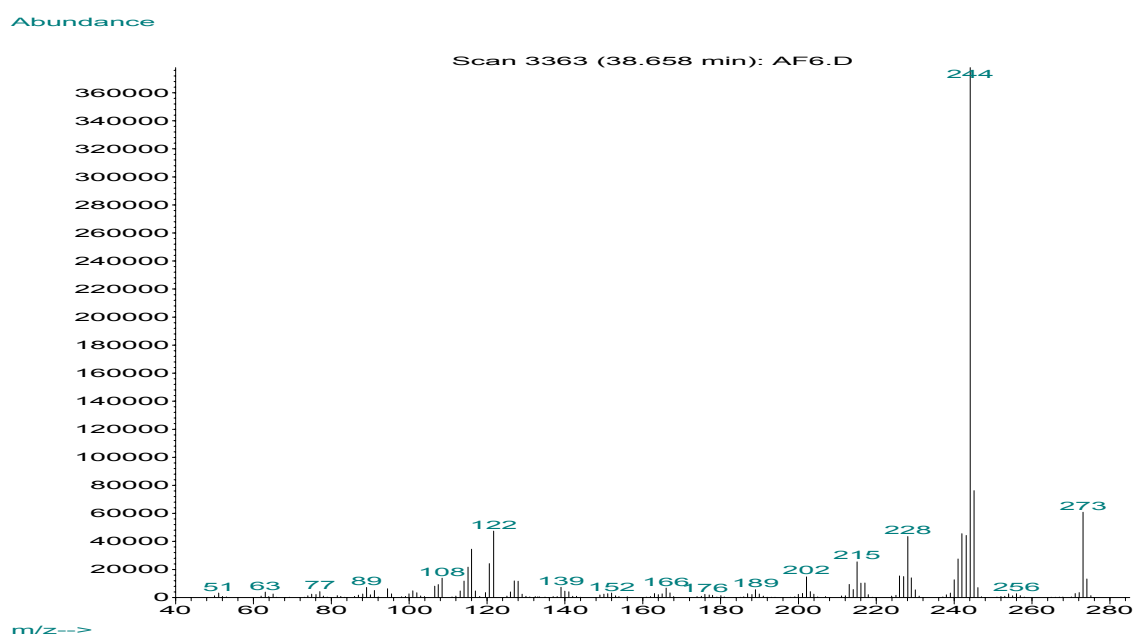


**Anexos 7 y 8 Espectros IR , GC-EM, RMN <sup>1</sup>H, COSY y HMQC de los compuestos 4a, 5a, 6a, y 6b**

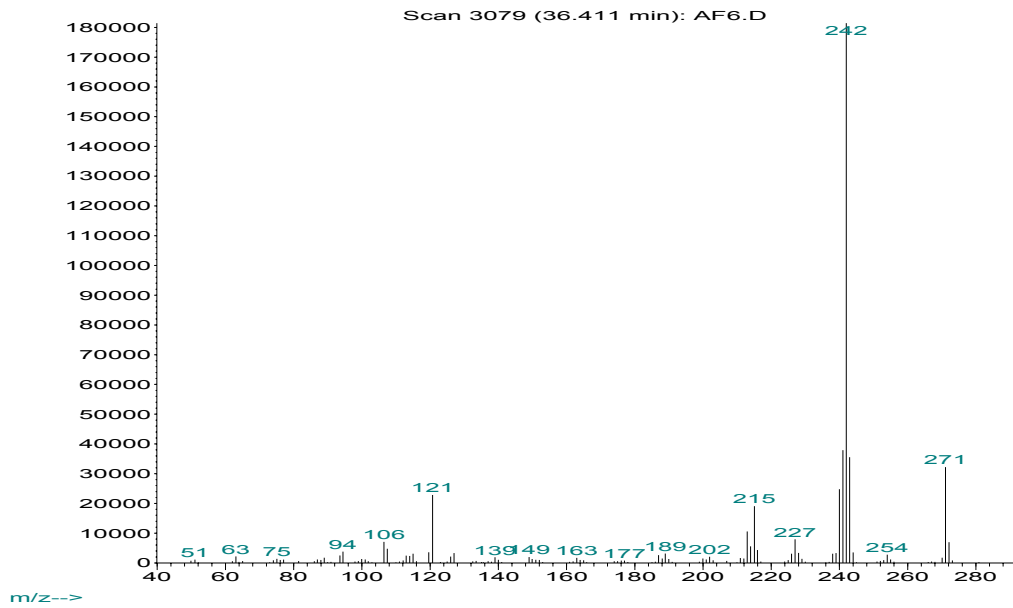
**Anexo 7.1 Espectro de infrarrojo de las mezclas que contienen a 4a, 5a**



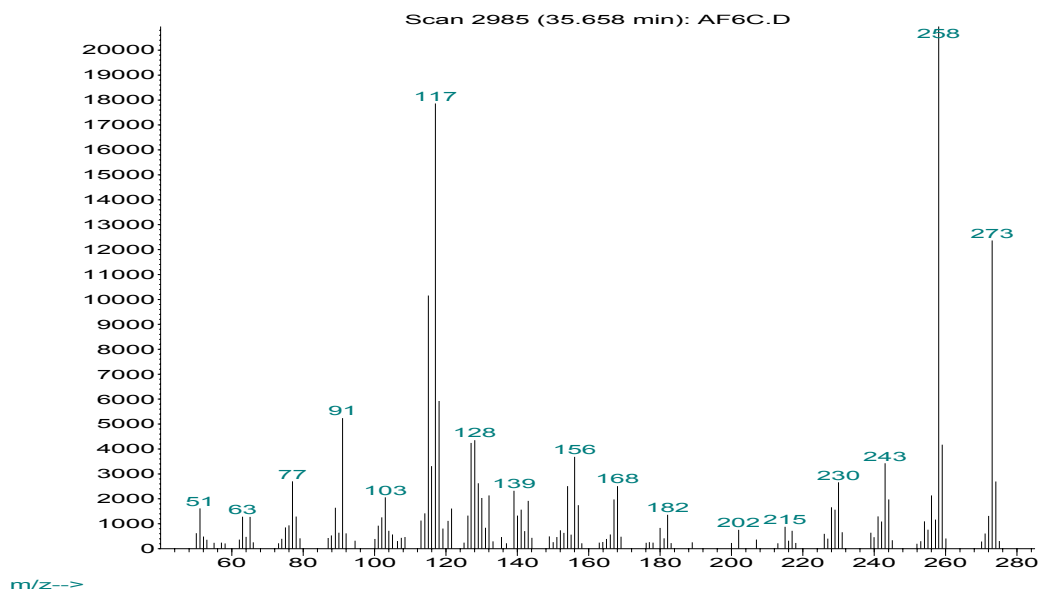
**Anexo 7.2 Espectros de masas de los productos de ciclacion 4a, 5a, 6a respectivamente**



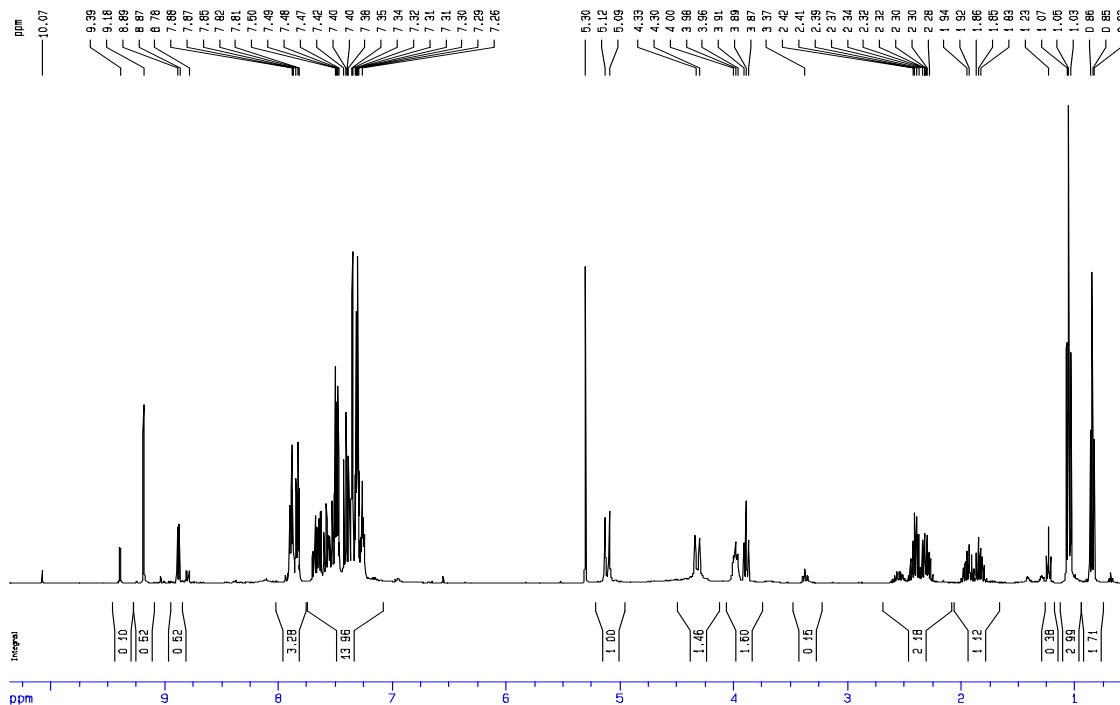
Abundance



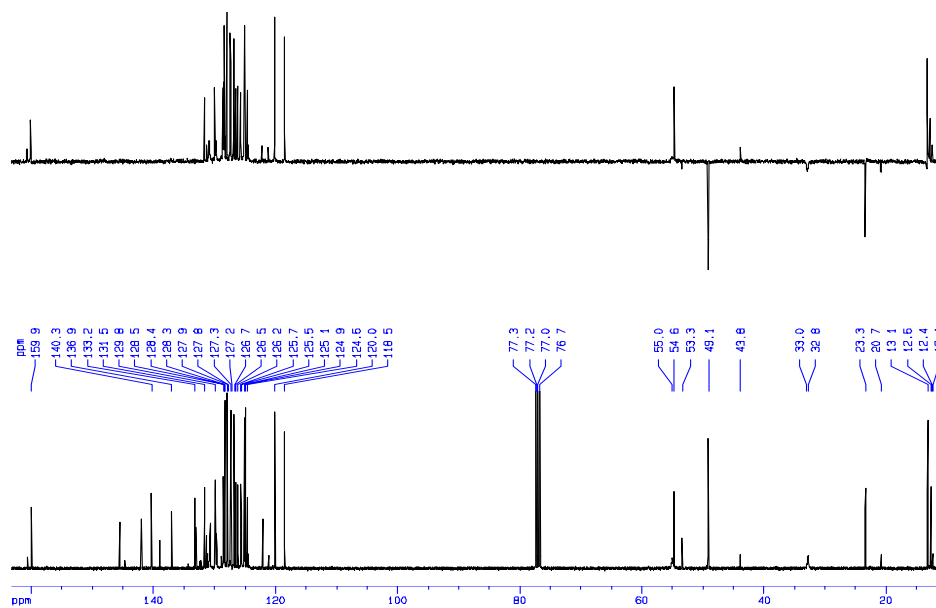
Abundance



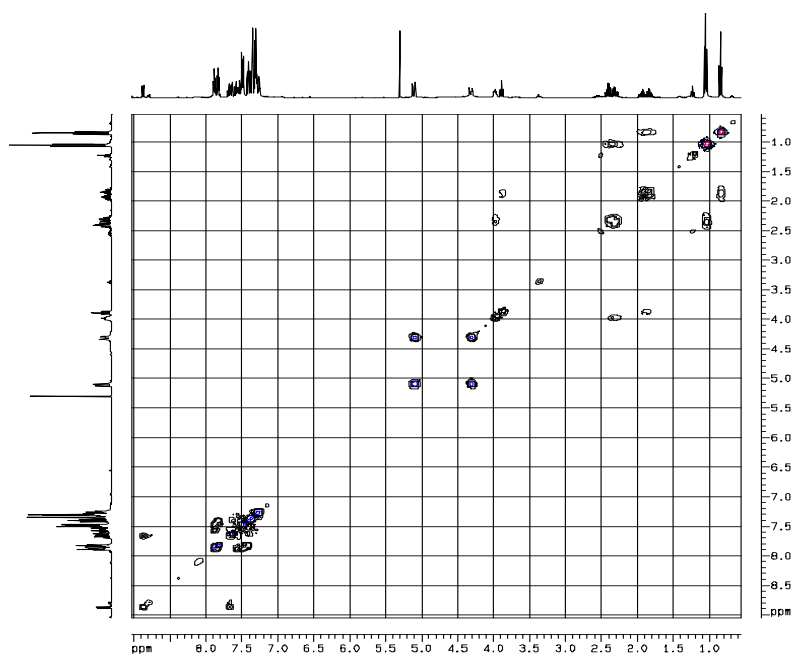
### Anexo 7.3 Espectros de RMN <sup>1</sup>H de los productos de ciclacion **4a** y **5a**



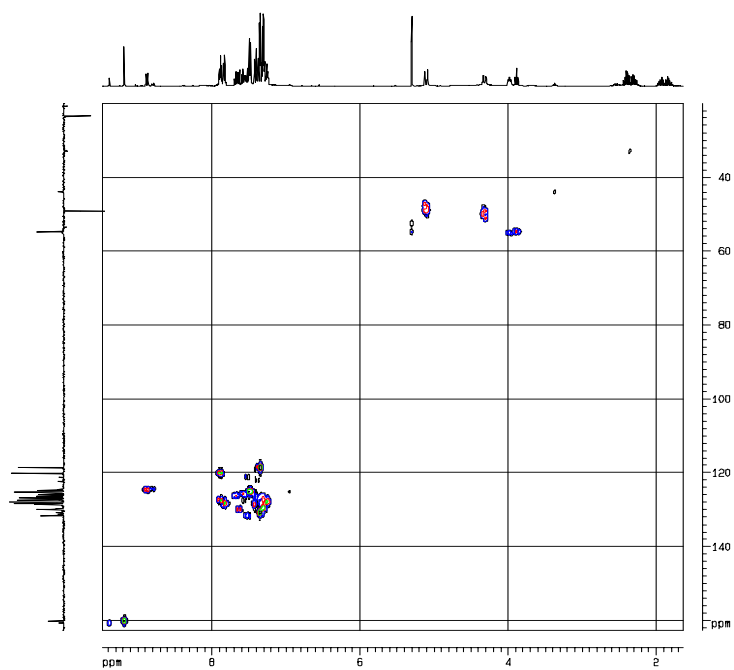
### Anexo 7.4 Espectros bidimensionales de <sup>13</sup>C , DEPT-135 de los la fracción que contiene los productos de ciclacion **4a** y **5a**



**Anexo 7.5** Espectro de correlación homonuclear H,H- COSY de la mezcla que contiene los productos de ciclacion **4a** y **5a**

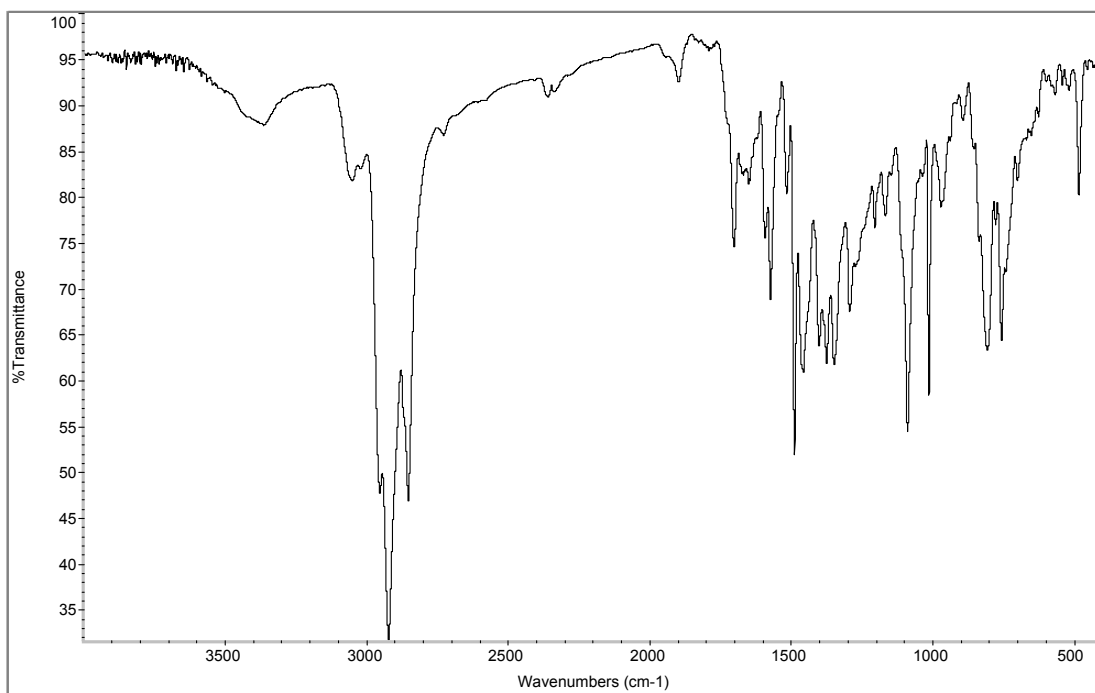


**Anexo 7.6** Espectro de correlación heteronuclear HMQC de los productos de ciclacion **4a** y **5a**



### Anexo 8.1 Espectro de infrarrojo de tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina

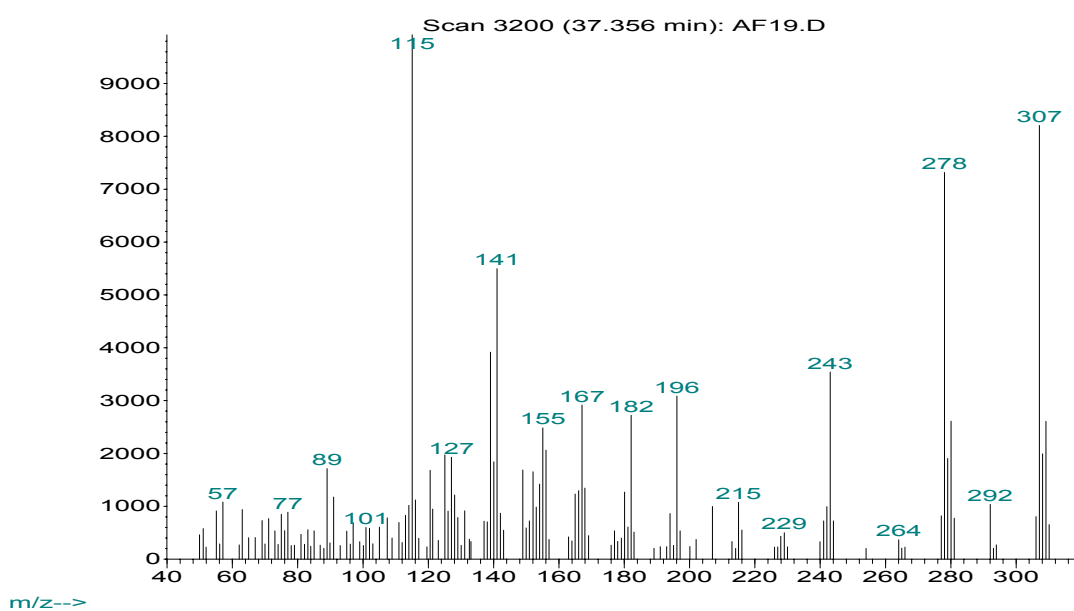
**6b**



### Anexo 8.2 Espectro de masas de la tetrahidrobenzo[*f*]nafto[1,2-*b*]azocina

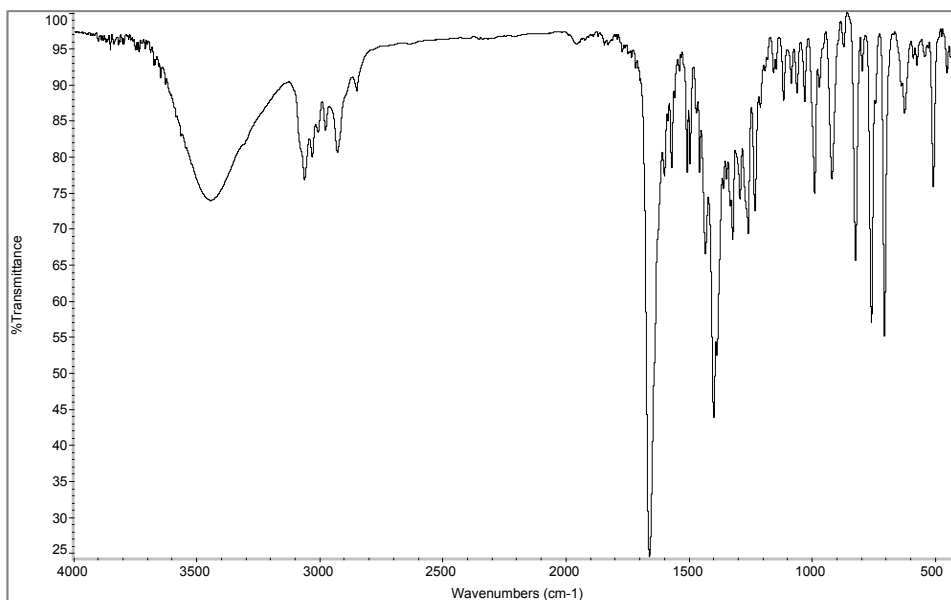
**6b**

Abundance

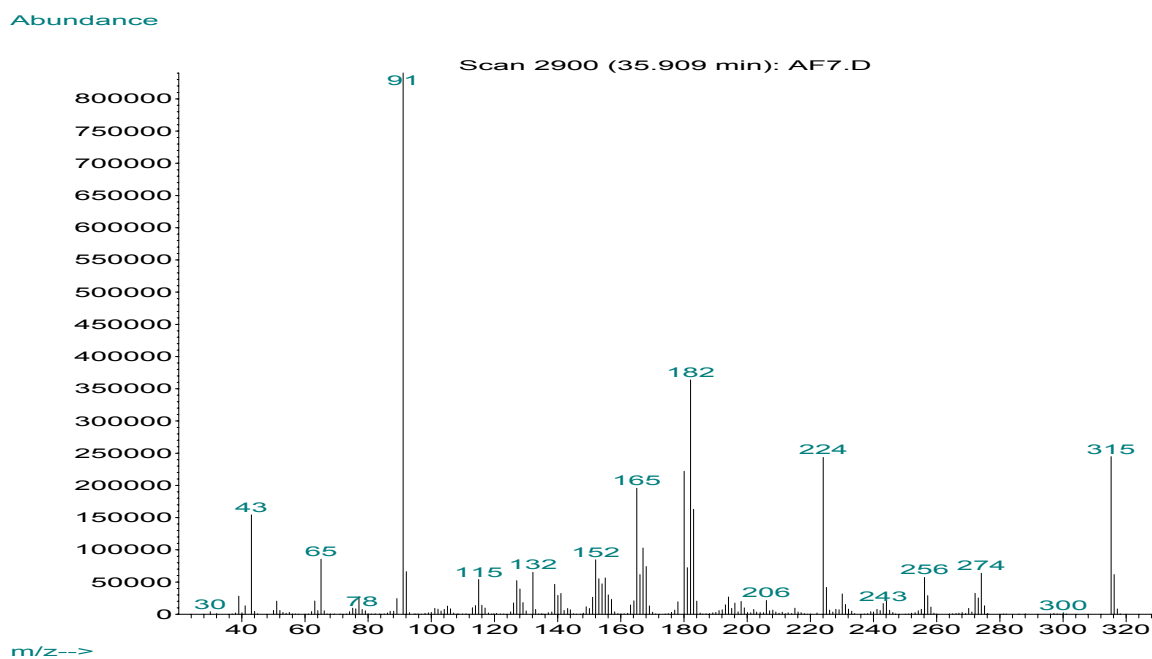


## Anexos 9 y 10 Espectros IR , GC-EM, compuestos 7a,b

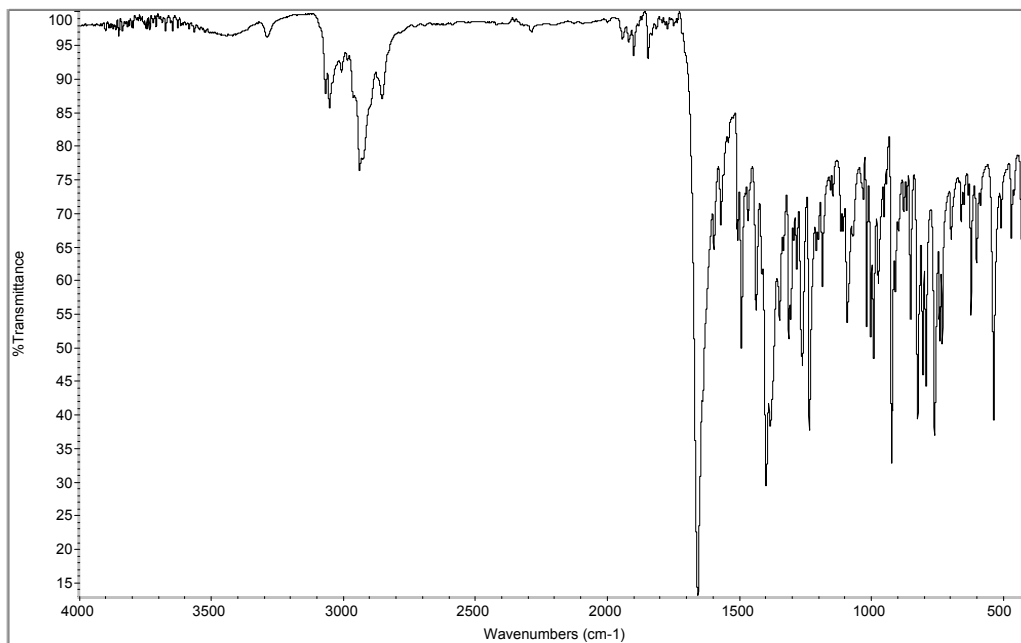
### Anexo 9.1 Espectro infrarrojo de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina 7a



### Anexo 9.2 Espectro de masas de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina 7a

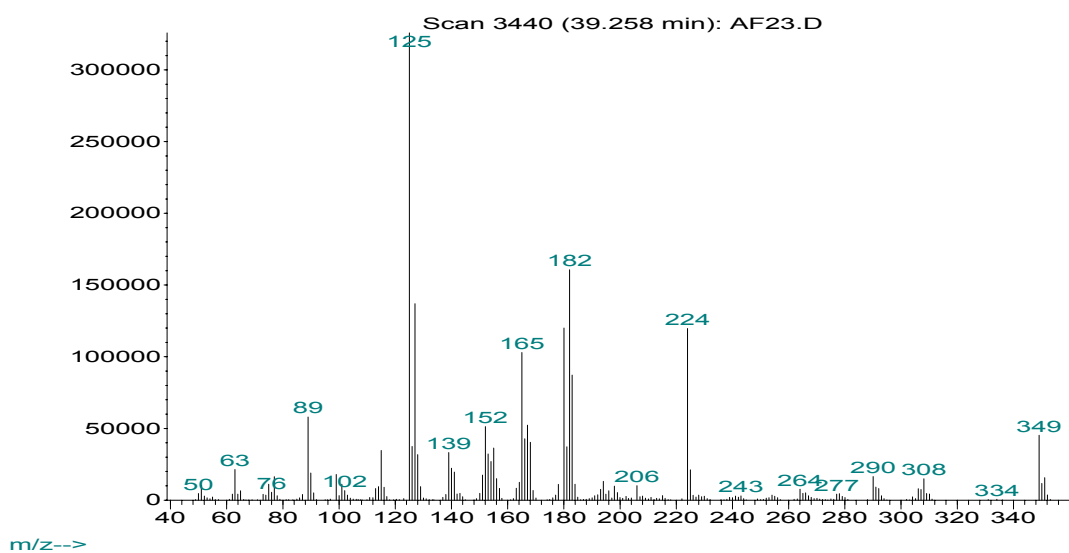


**Anexo 10.1** Espectro infrarrojo de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina **7b**



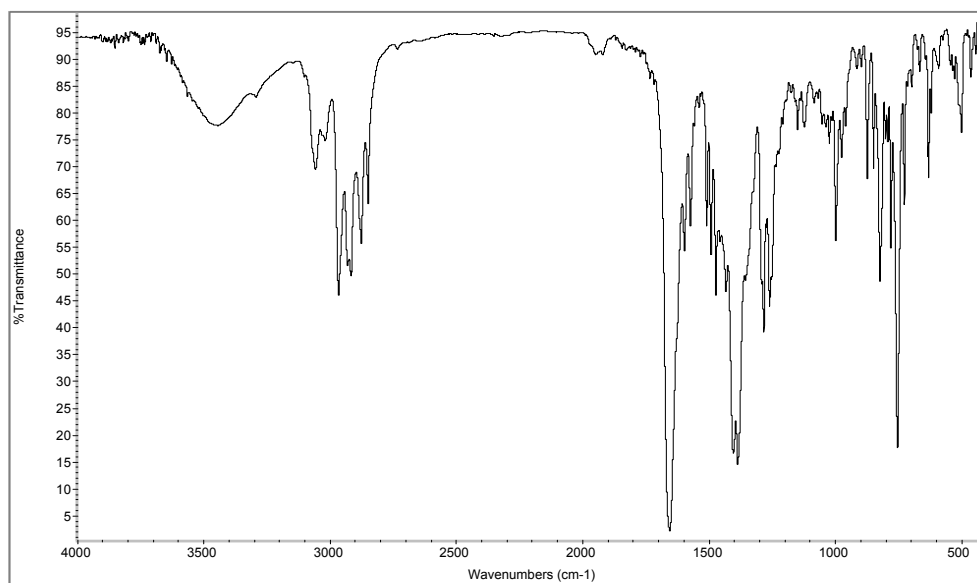
**Anexo 10.2** Espectro de masas de la N-acetil- $\beta$ -alilo-N-bencilnaftilamina **7b**

Abundance

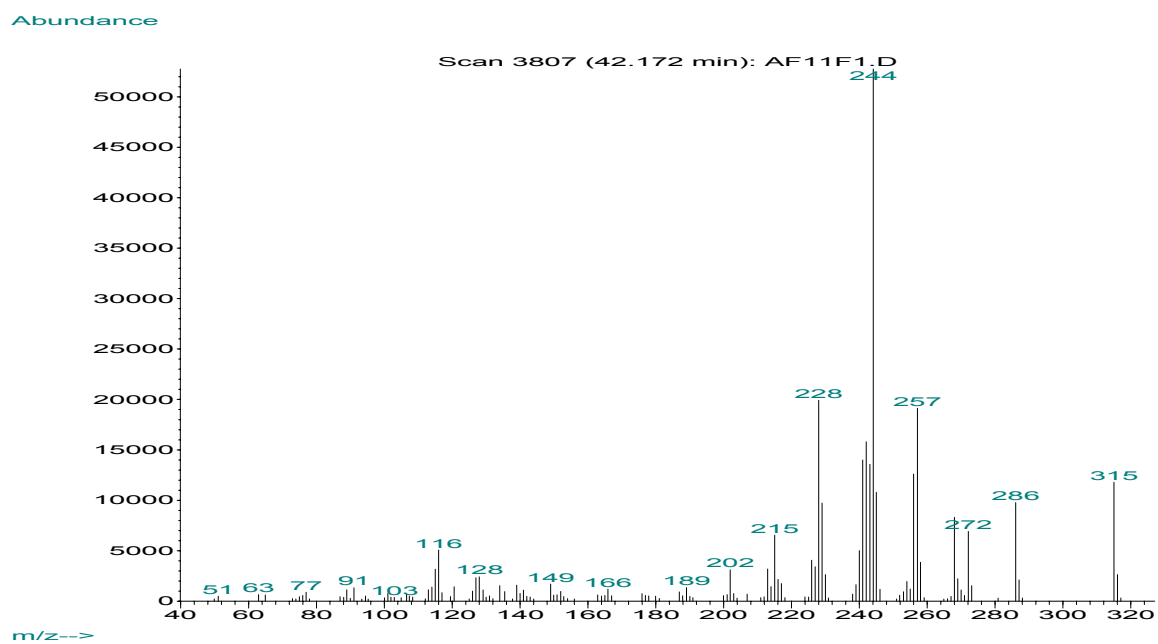


**Anexos 11 y 12** Espectros IR , GC-EM, RMN  $^1\text{H}$ , COSY y HMQC de los compuestos 8a, 8a<sup>\*</sup> y 9a, 8b

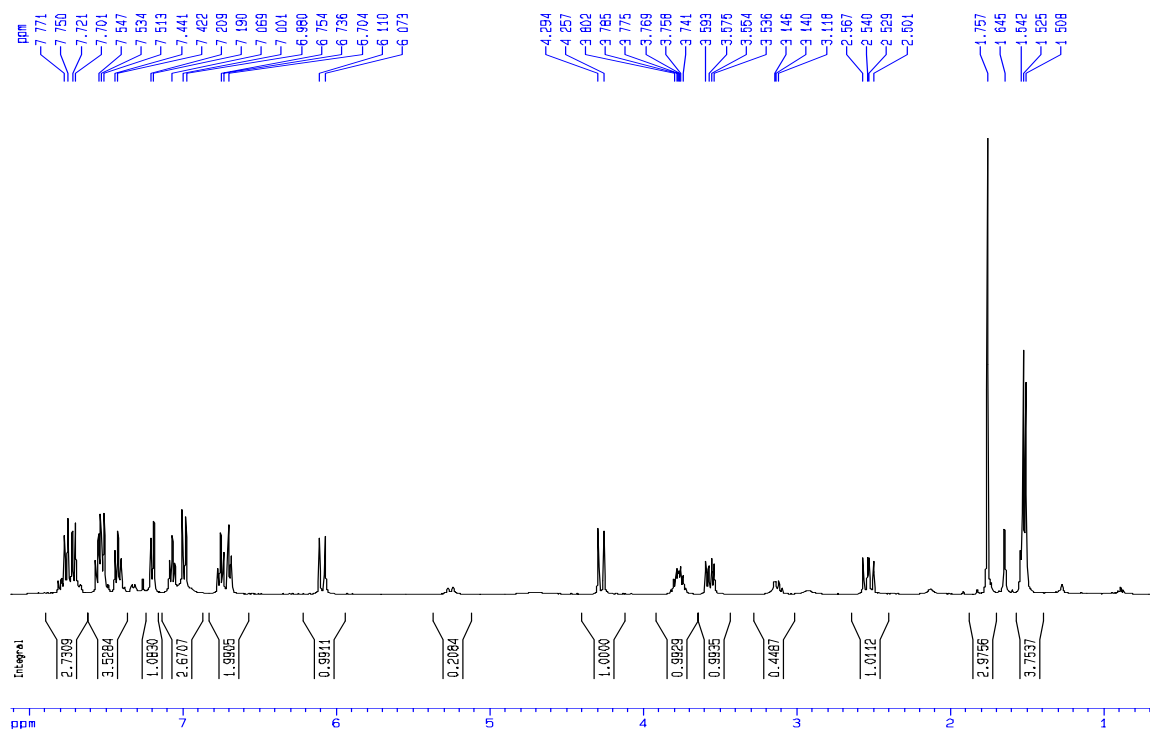
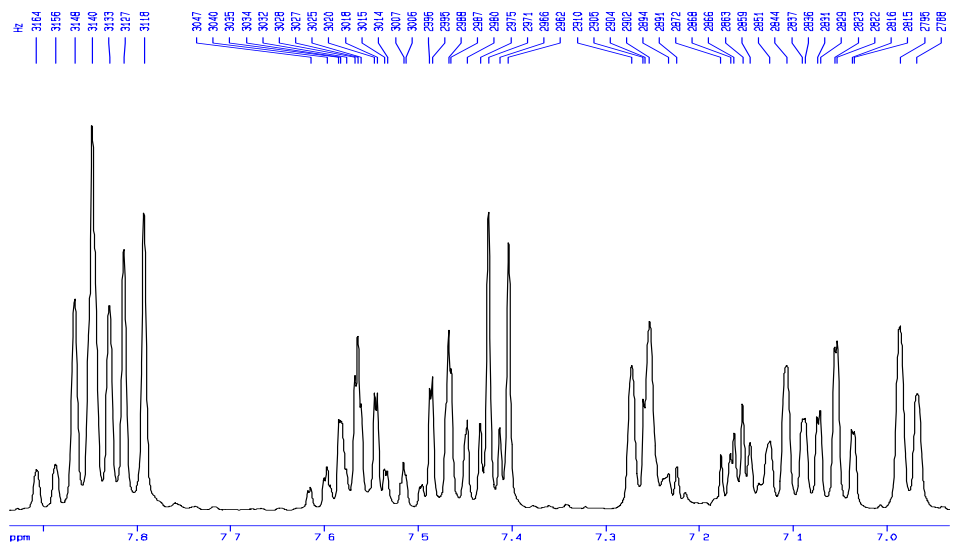
**Anexo 11.1** Espectro infrarrojo de los productos de ciclacion 8a y 9a



**Anexo 11.2** Espectros de masas de los productos de ciclacion 8a y 9a respectivamente

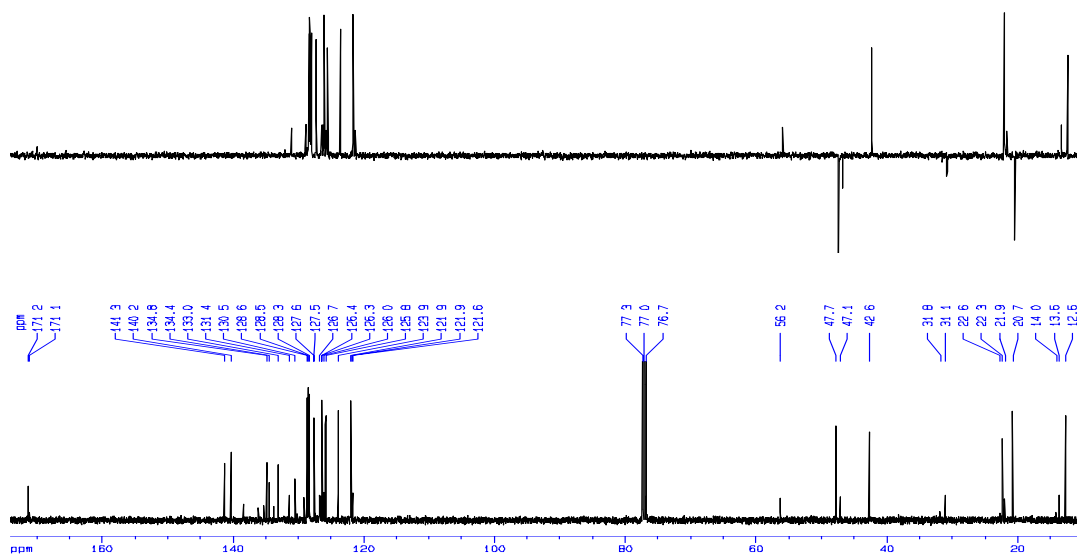




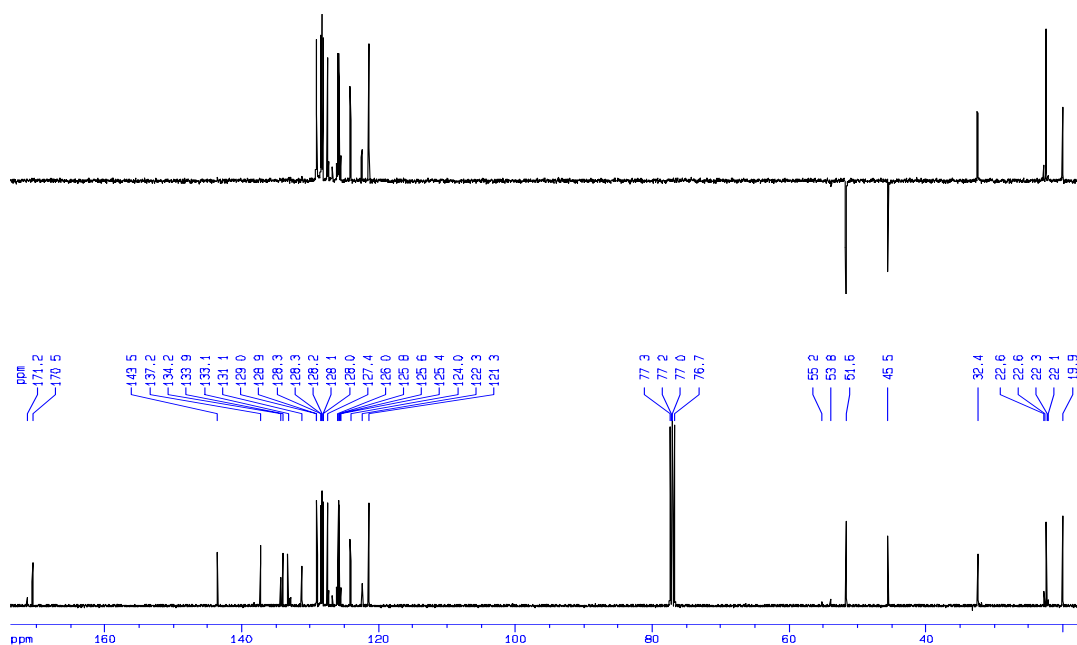


Anexo 11.4 Espectro  $^{13}\text{C}$  y DEPT- 135 de los productos de ciclacion intramolecular **8a**, **8a**<sup>\*</sup> y **9a** respectivamente

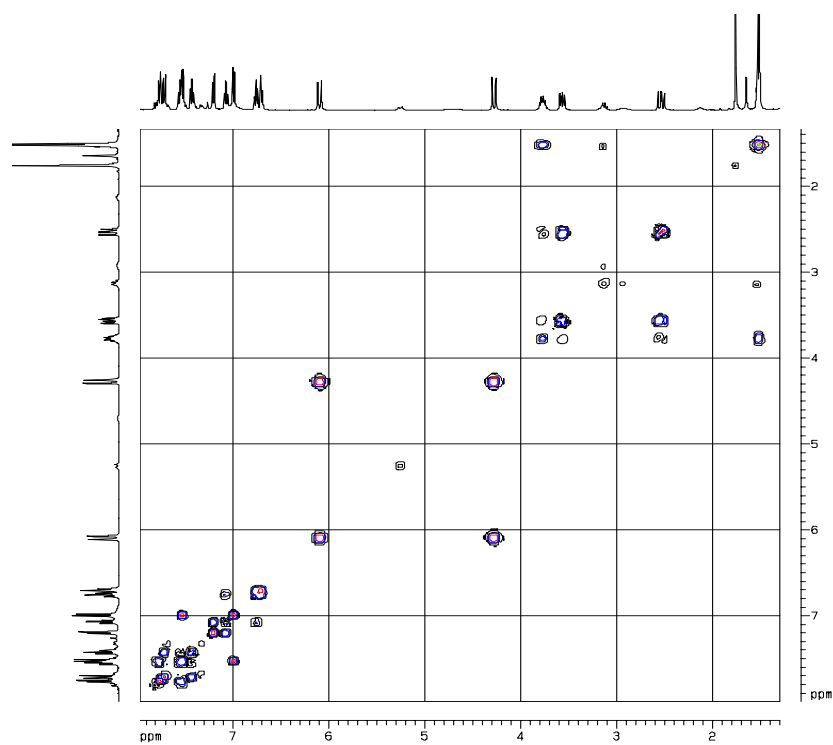
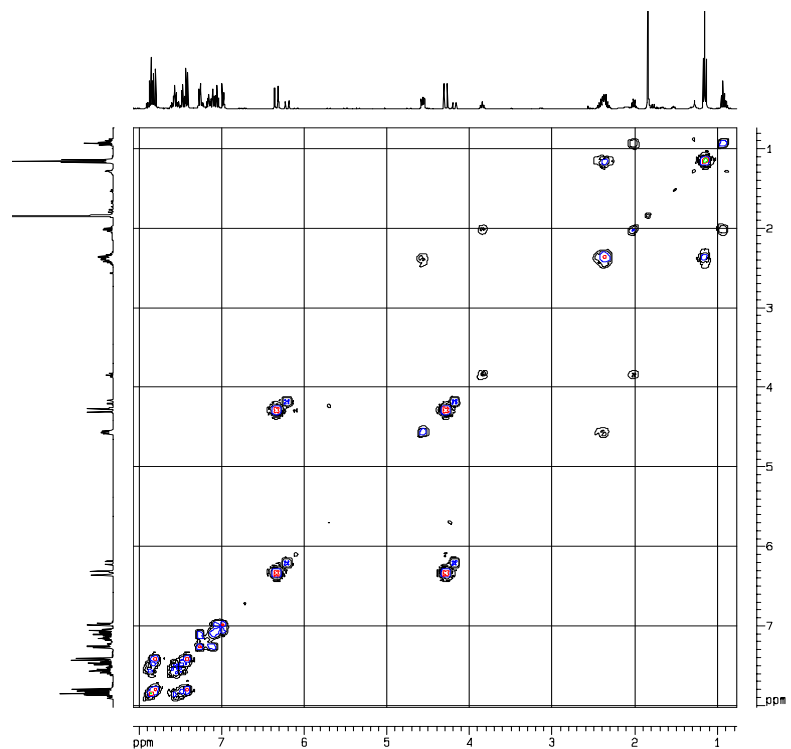
- compuestos **8a**, **8a**<sup>\*</sup>



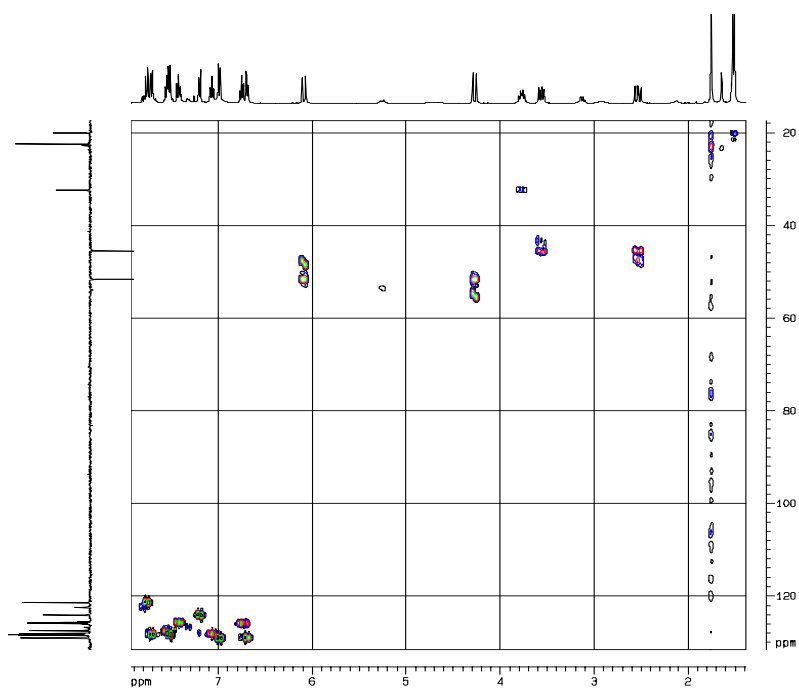
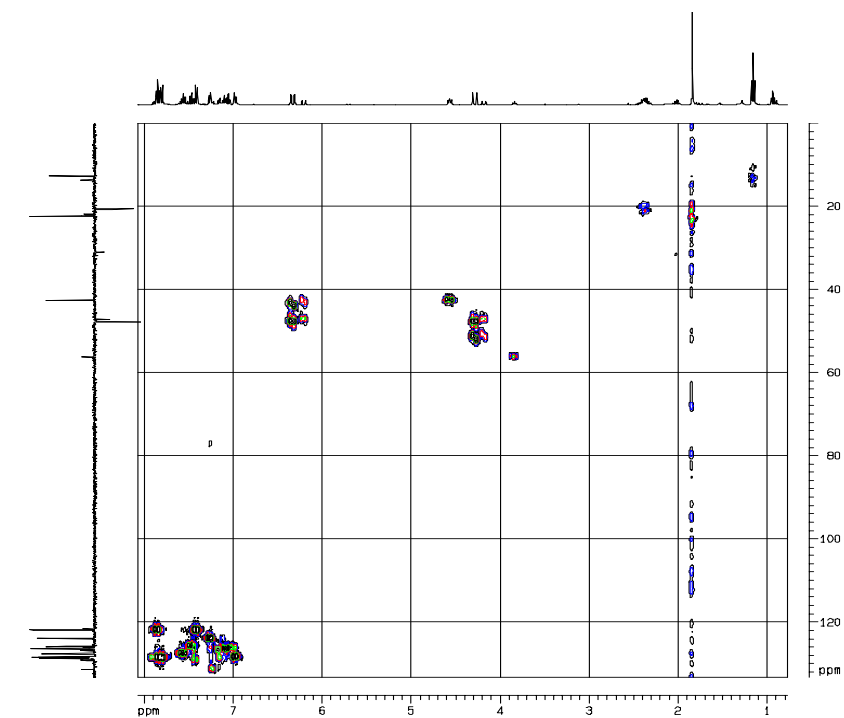
- compuesto **9a**



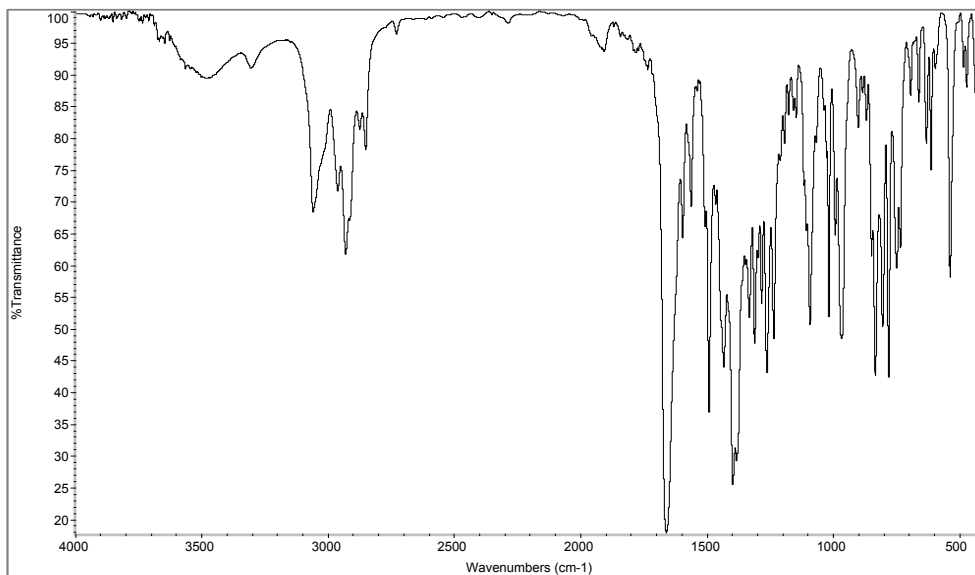
Anexo 11.5 Espectro de correlación homonuclear COSY H,H de los productos de ciclacion intramolecular **8a**, **8a**<sup>\*</sup> y **9a**



**Anexo 11.6** Espectro de correlación heteronuclear HMQC de los productos de ciclacion intramolecular **8a**, **8a**<sup>\*</sup> y **9a**

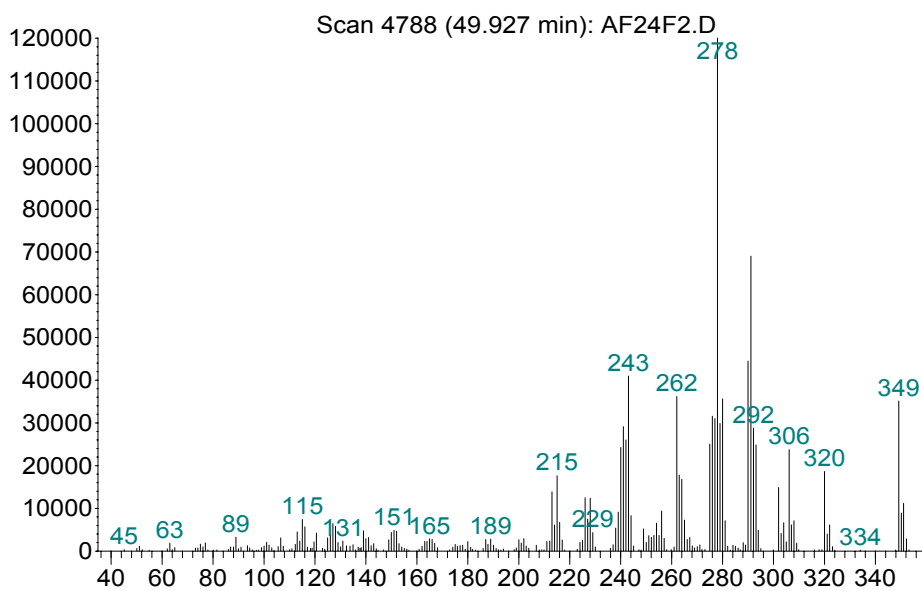


## Anexo 12.1 Espectro infrarrojo del producto de ciclacion intramolecular **8b**



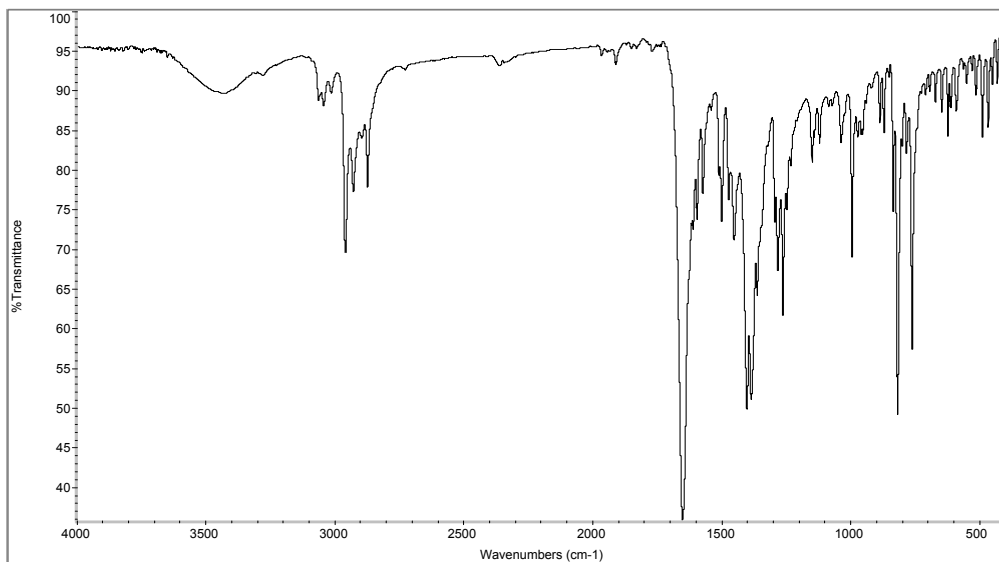
## Anexo 12.2 Espectros de masas del producto de ciclacion intramolecular **8b**

Abundance



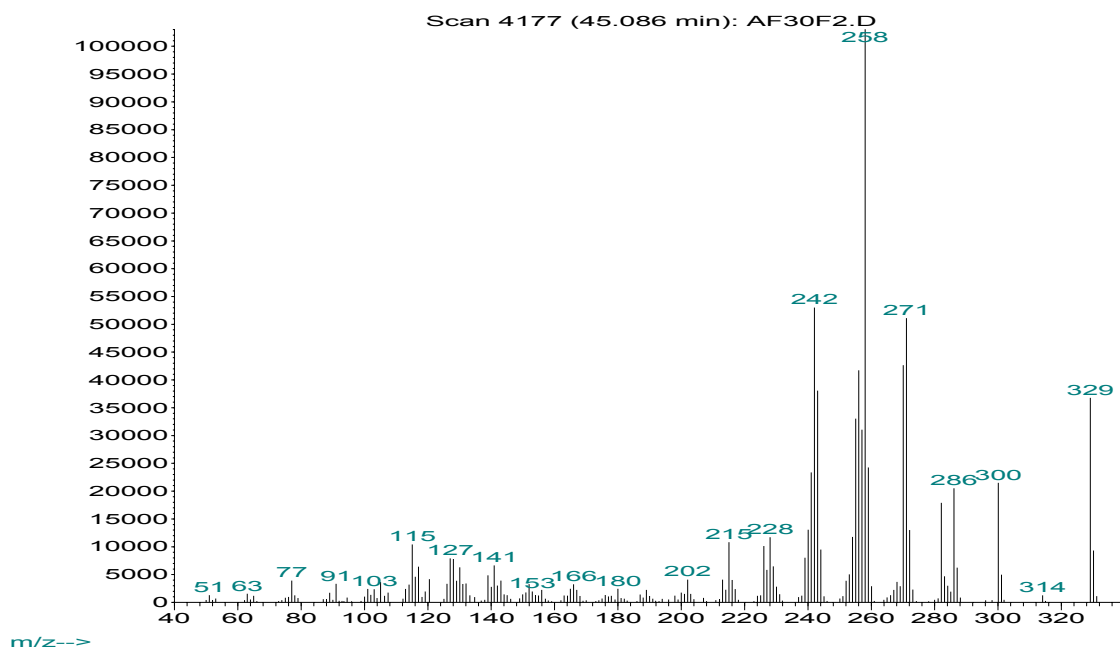
m/z-->

**Anexo 13.1** Espectro infrarrojo de los productos de ciclacion intramolecular **8c** y **9b**

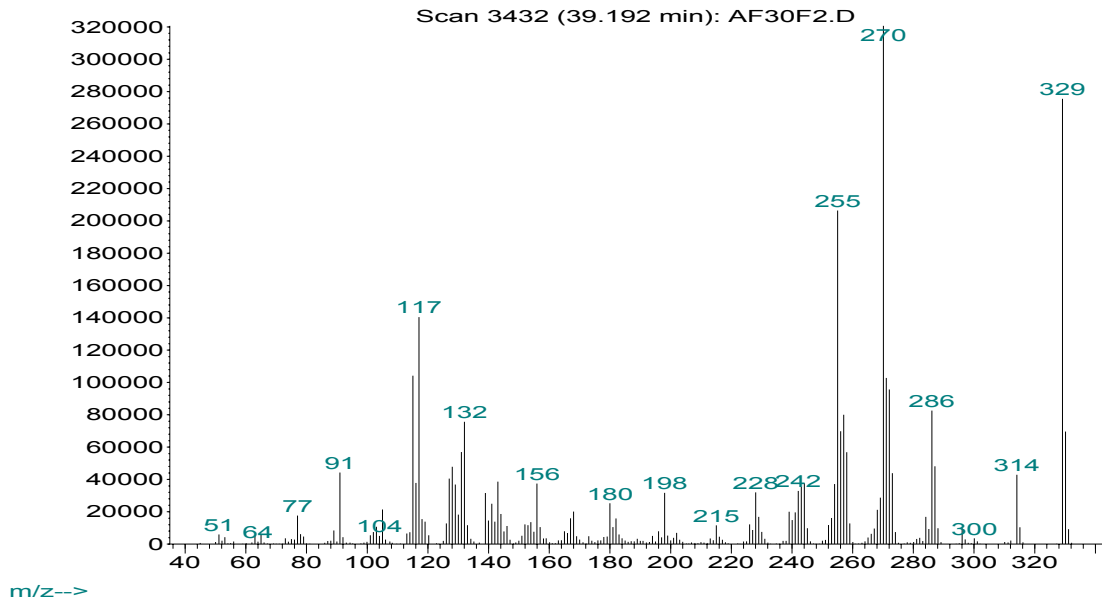


**Anexo 13.2** Espectros de masas de los productos de ciclacion intramolecular **8c** y **9b** respectivamente

Abundance

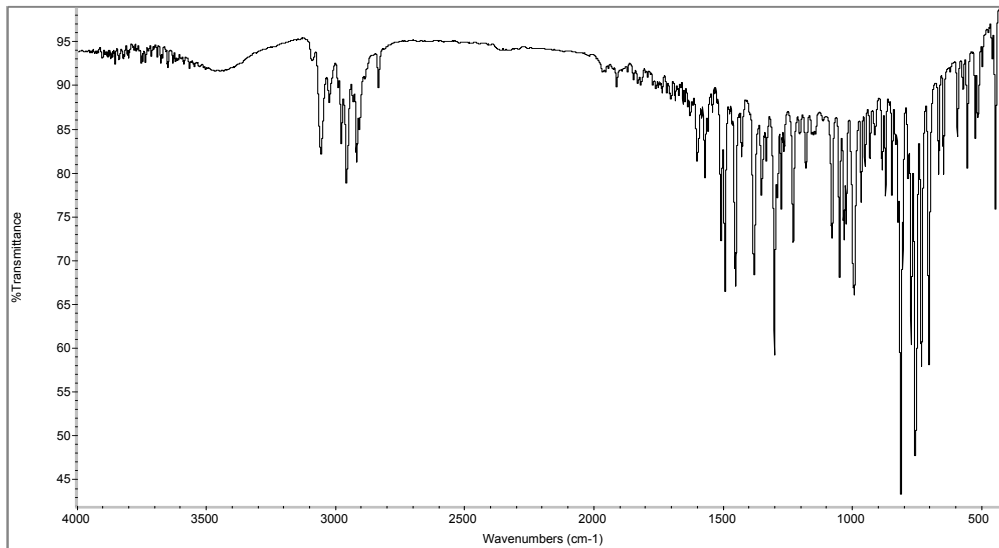


Abundance

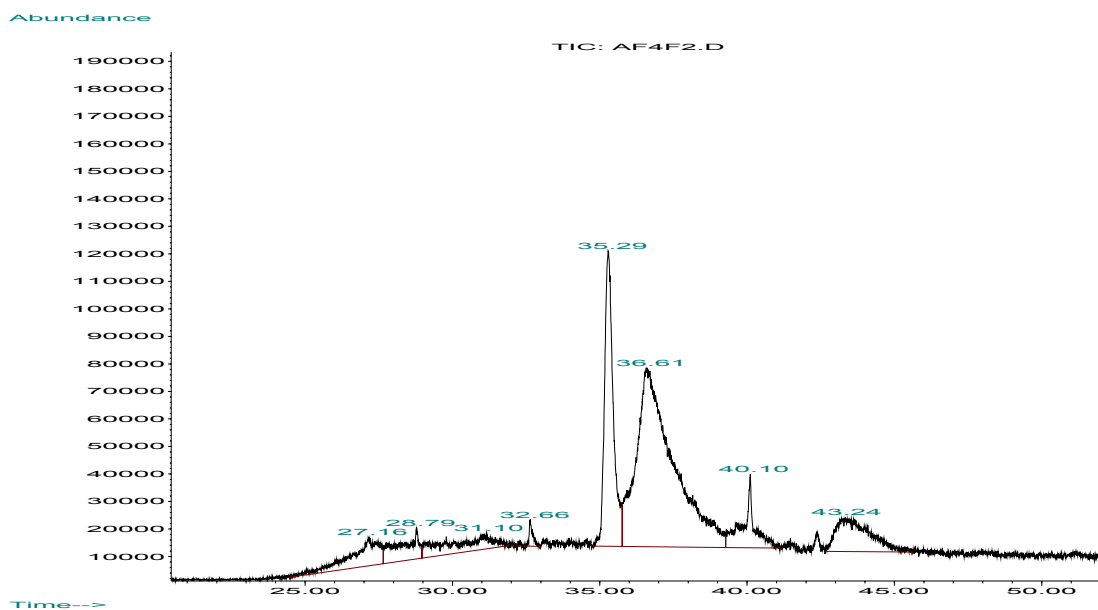


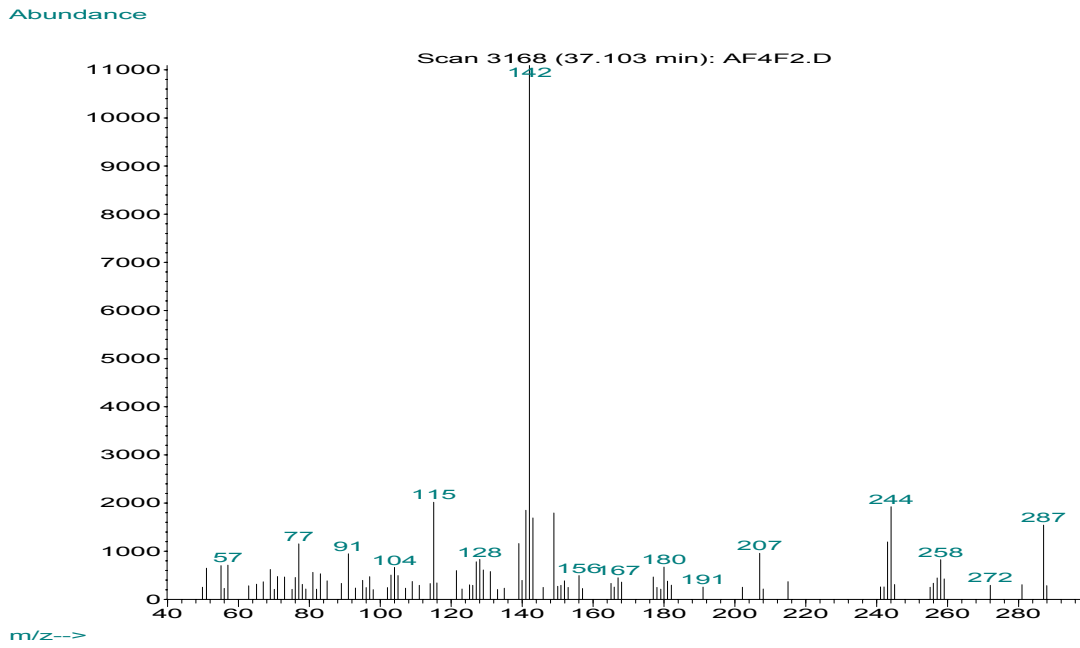
**Anexos 14 y 15** Espectros IR , GC-EM, RMN <sup>1</sup>H, COSY y HMQC de los compuestos 10a.b

**Anexo 14.1** Espectro de infrarrojo de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a

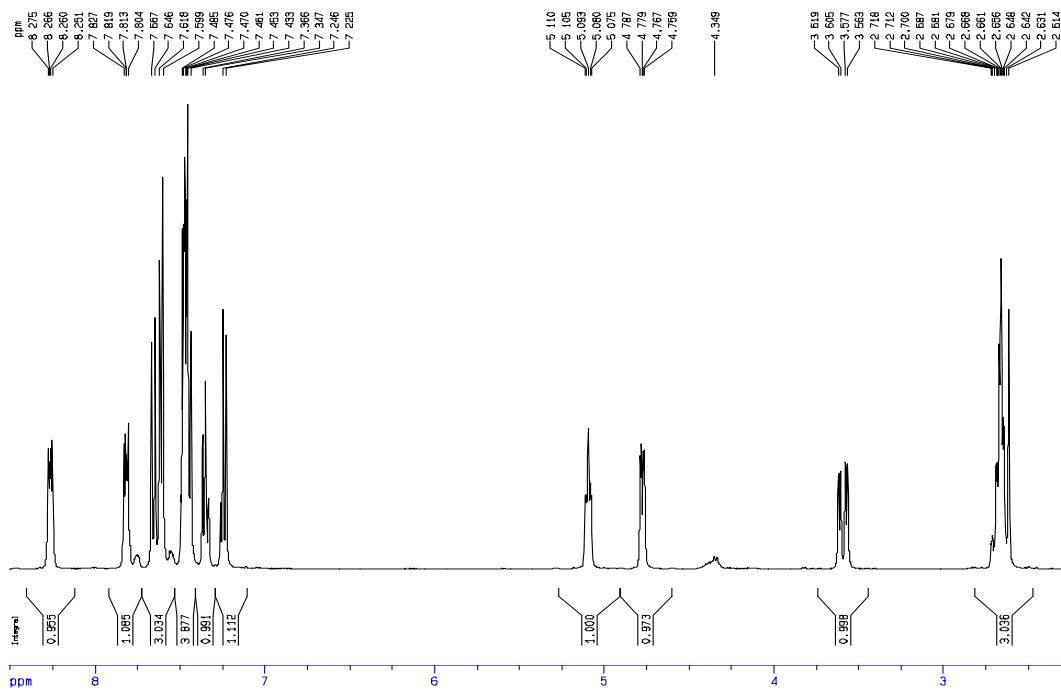


**Anexo 14.2** Espectro de masas (incluye cromatograma) de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a

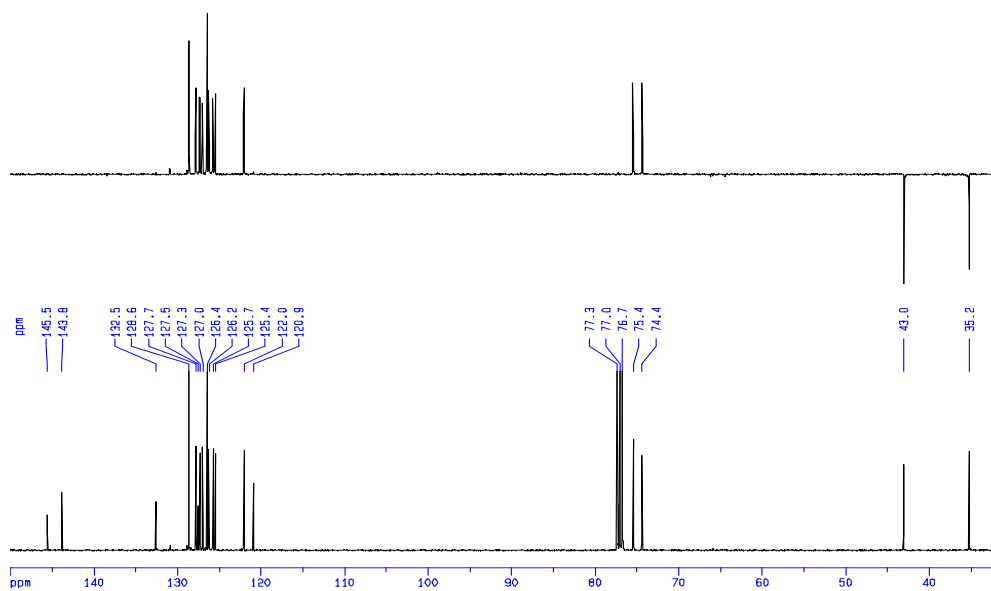




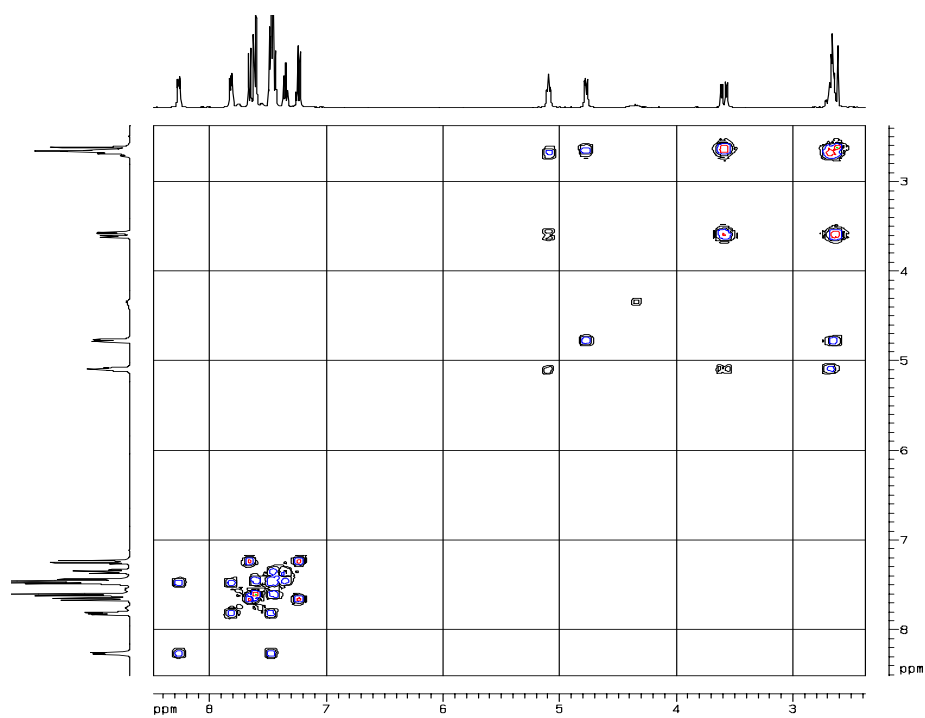
Anexo 14.3 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10a**



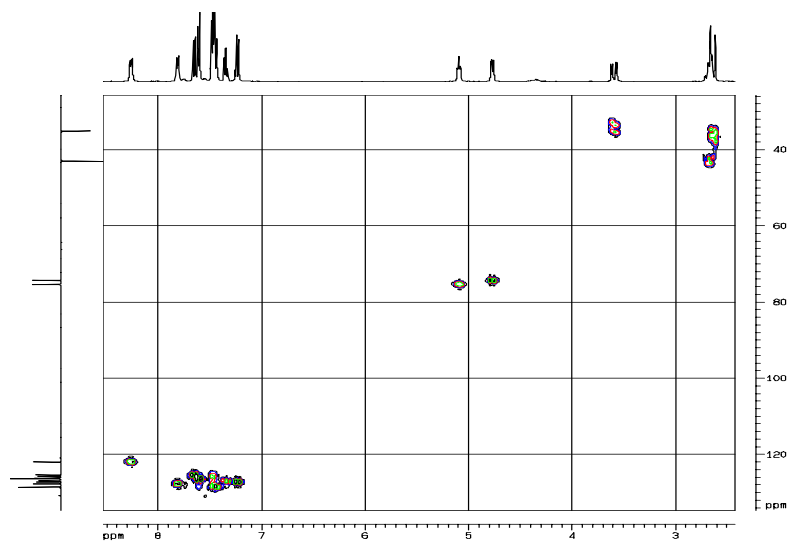
**Anexo 14.4** Espectro  $^{13}\text{C}$  y DEPT -135 de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a



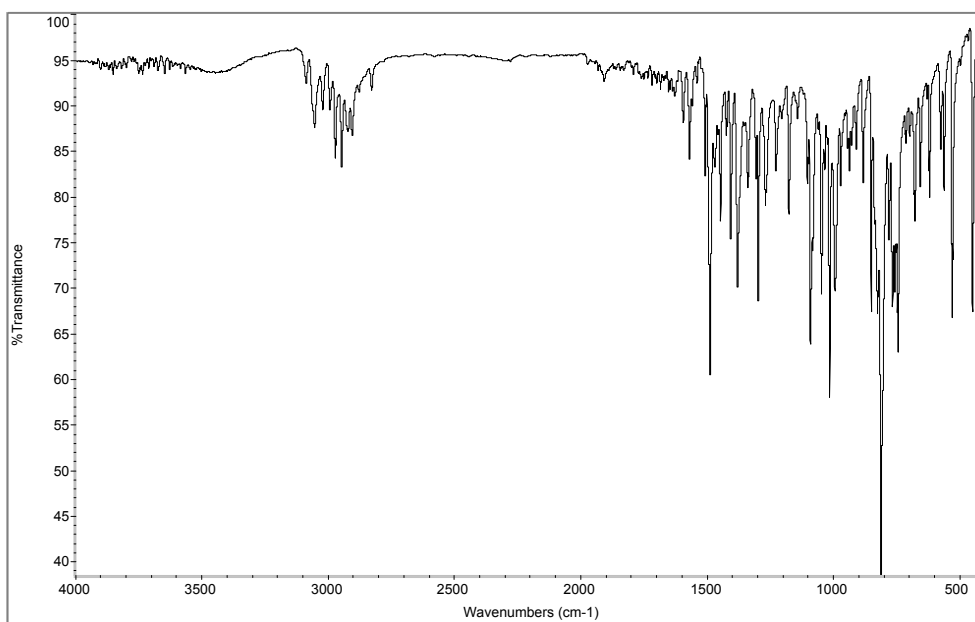
**Anexo 14.5** Espectro de correlación homonuclear H,H- COSY de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina 10a



**Anexo 14.6** Espectro de correlación heteronuclear HMQC de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10a**

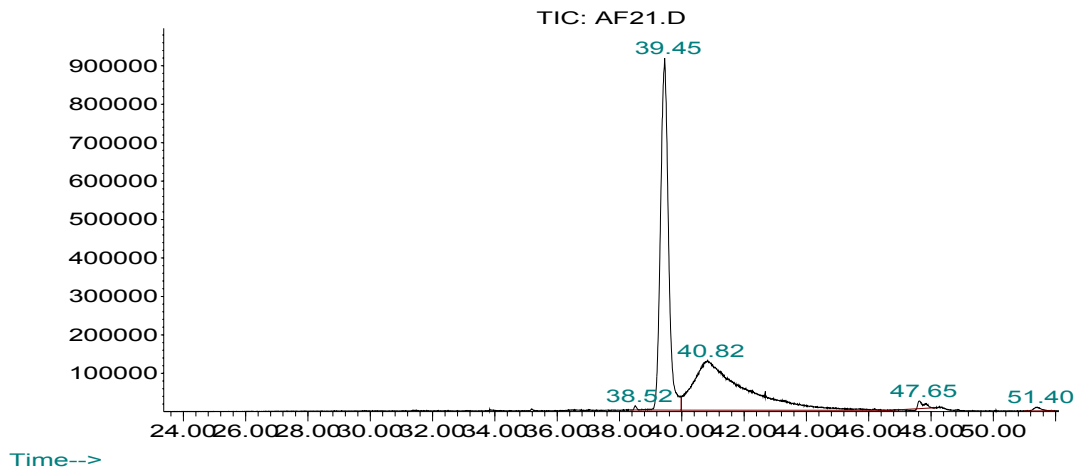


**Anexo 15.1** Espectro de infrarrojo de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10b**

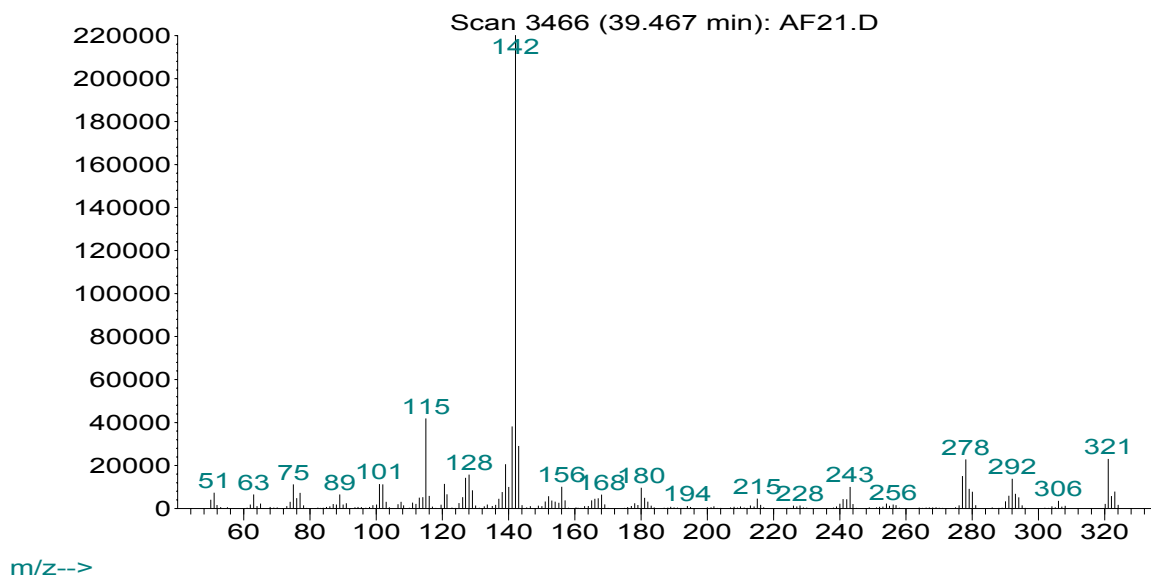


**Anexo 15.2** Espectro de masas (incluye cromatograma) de la 1,4-oxanafto[1,2-*b*]azepina **10b**

Abundance

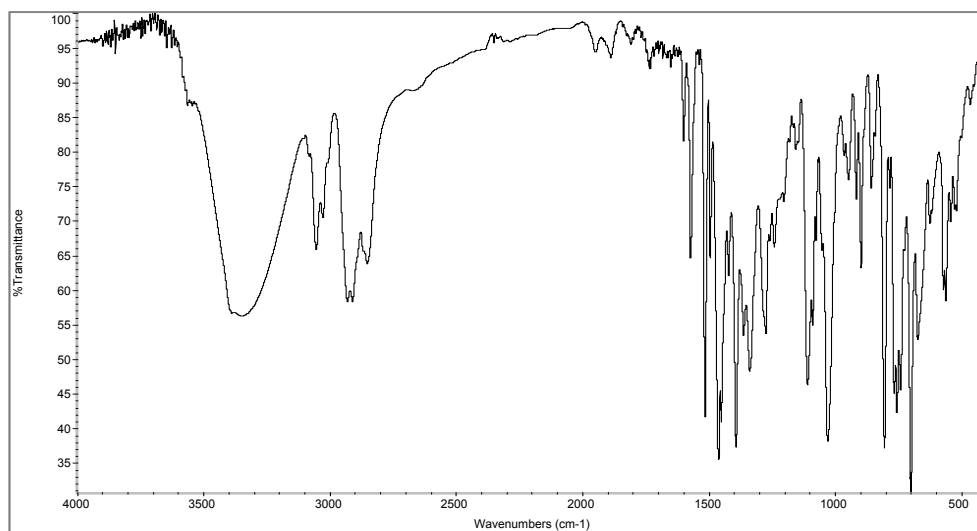


Abundance

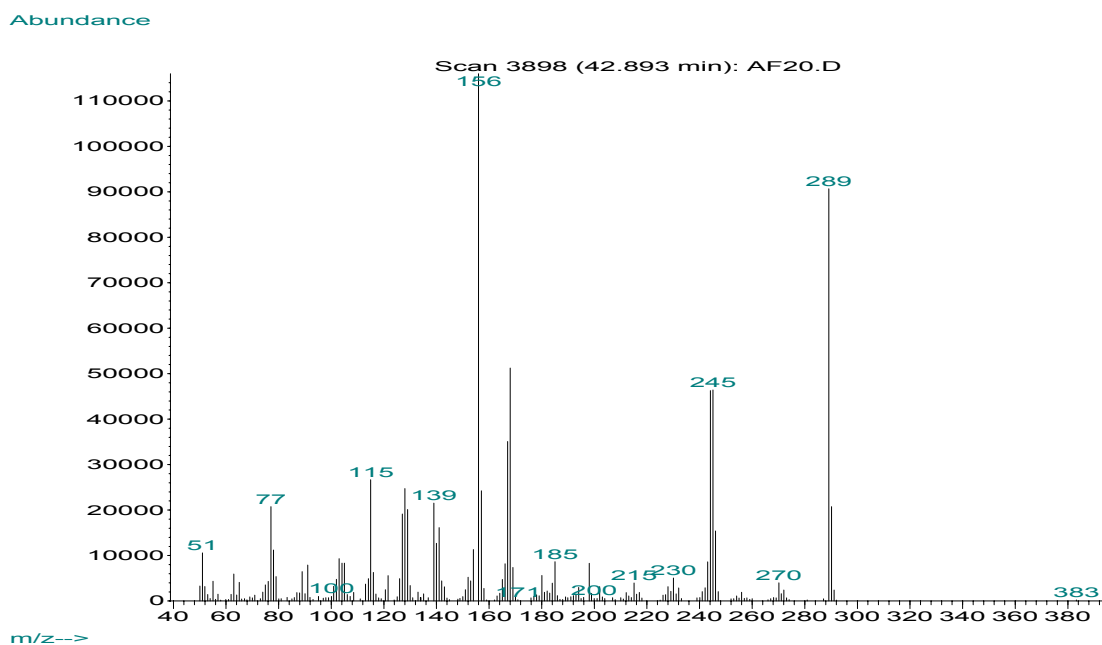


**Anexos 16 y 17** Espectros IR , GC-EM, RMN  $^1\text{H}$ , COSY y HMQC de los compuestos 11a,b

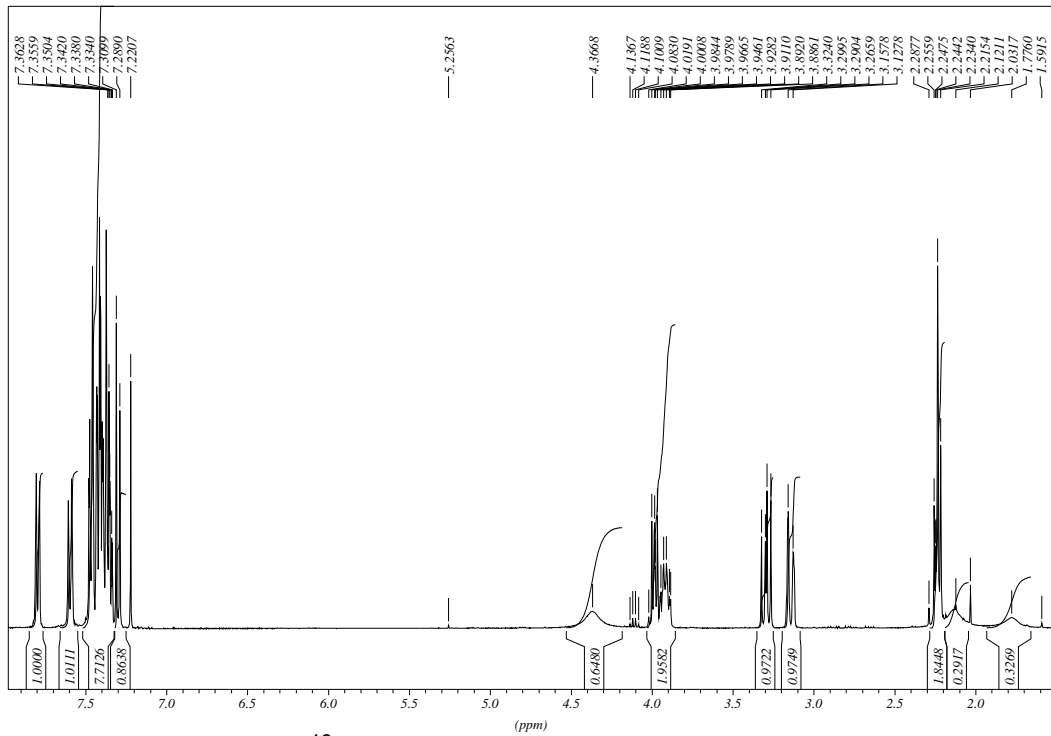
**Anexo 16.1** Espectro de infrarrojo de la 4-hidroxinafto[1,2-*b*]azepina 11a



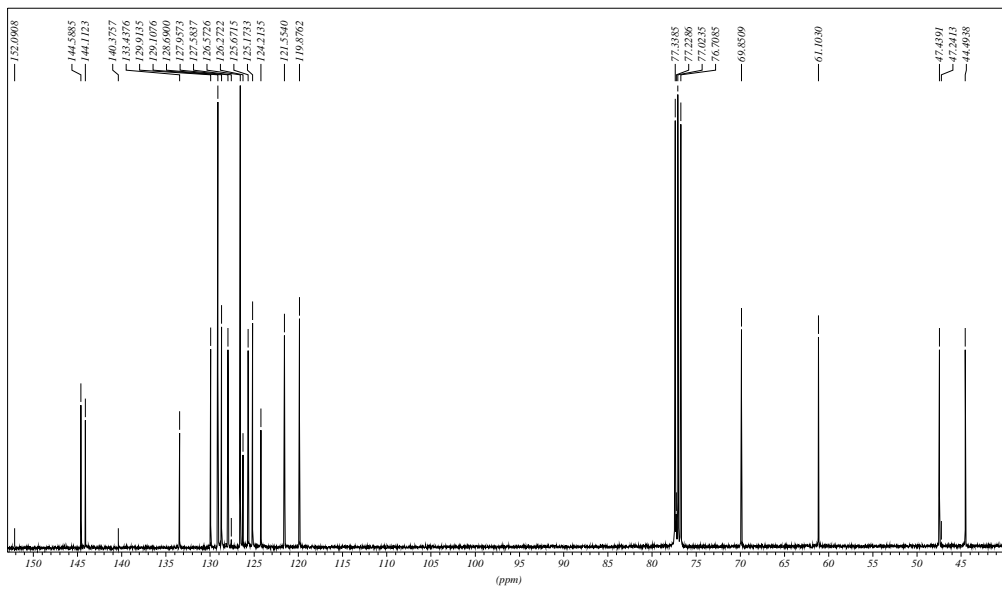
**Anexo 16.2** Espectro de masas de la 4-hidroxinafto[1,2-*b*]azepina 11a



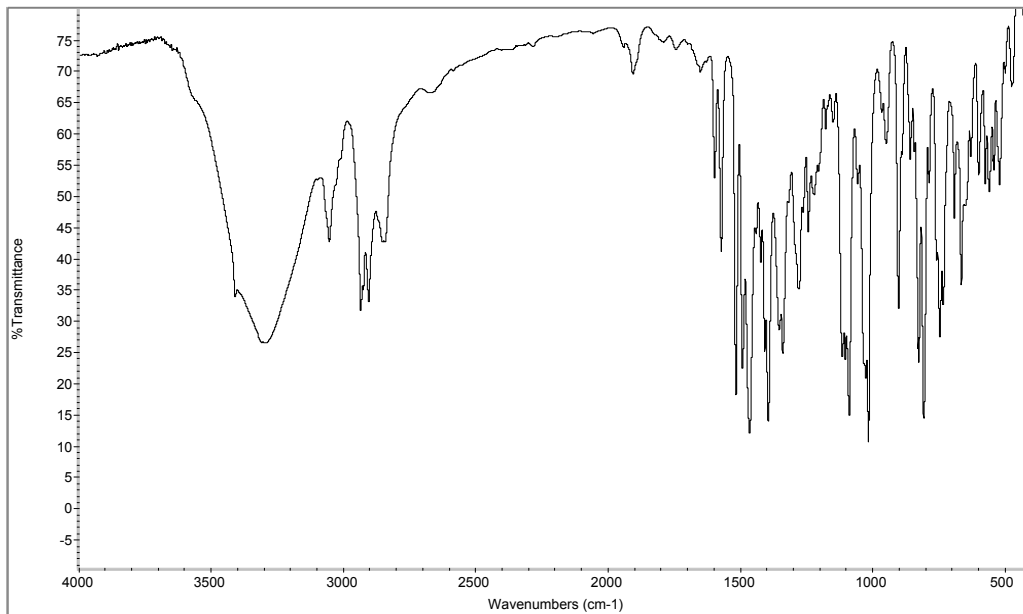
**Anexo 16.3** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11a**



**Anexo 16.4** Espectro  $^{13}\text{C}$  de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11a**

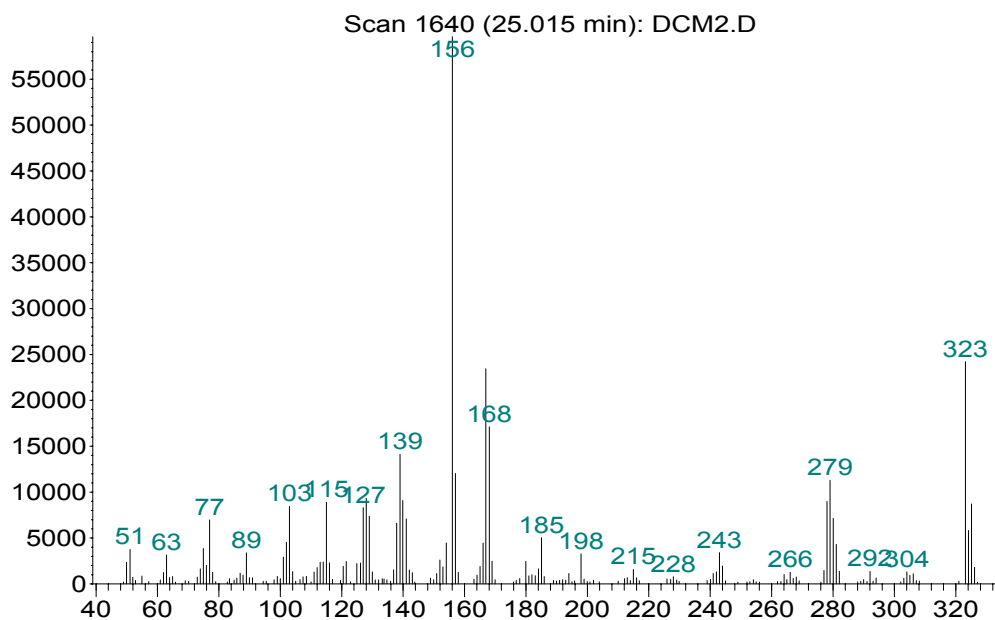


**Anexo 17.1** Espectro de infrarrojo de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11b**



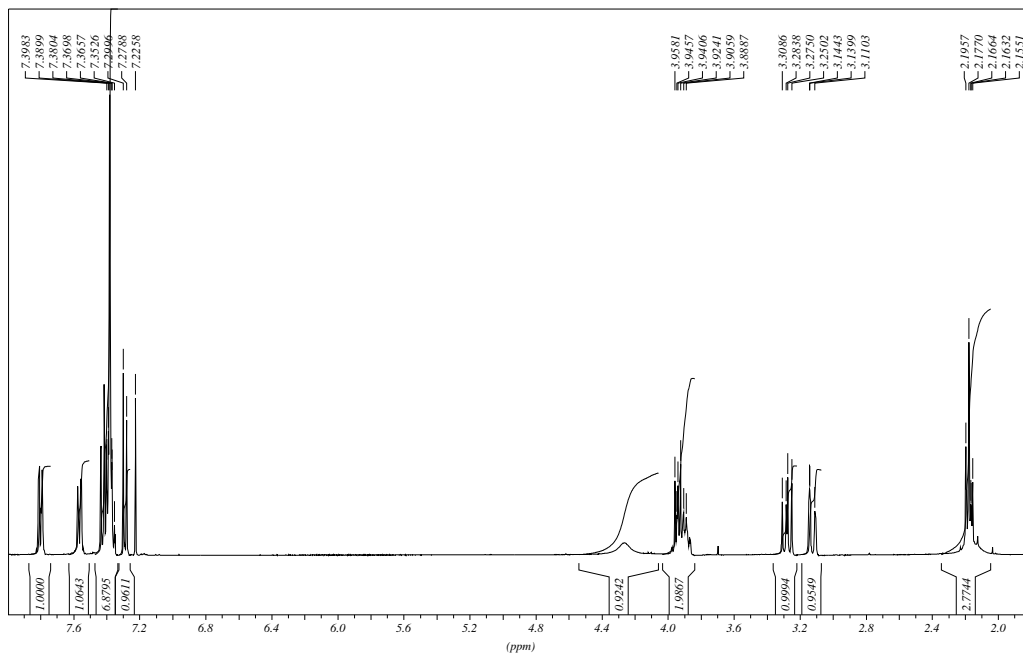
**Anexo 17.2** Espectro de masas de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11b**

Abundance

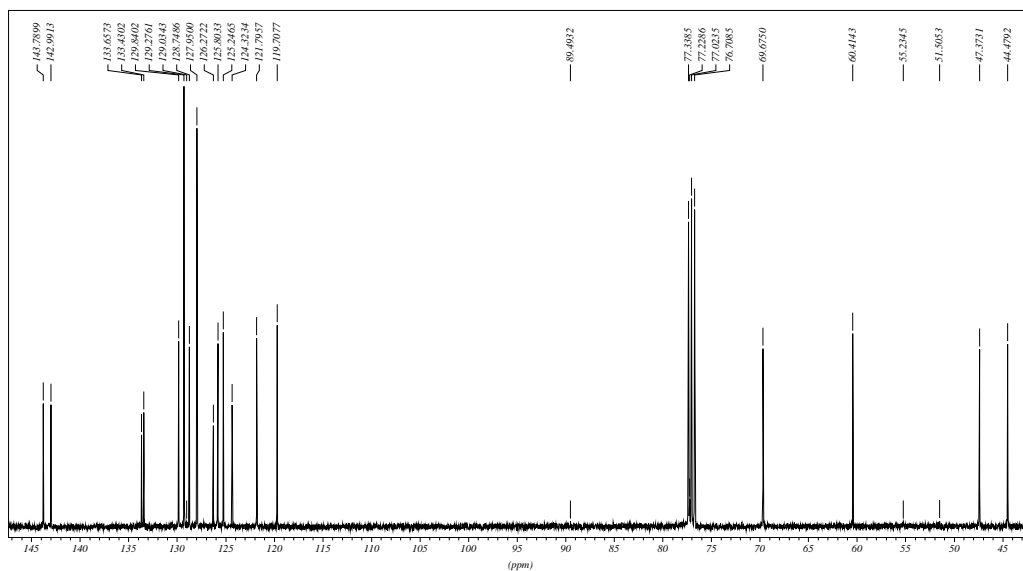


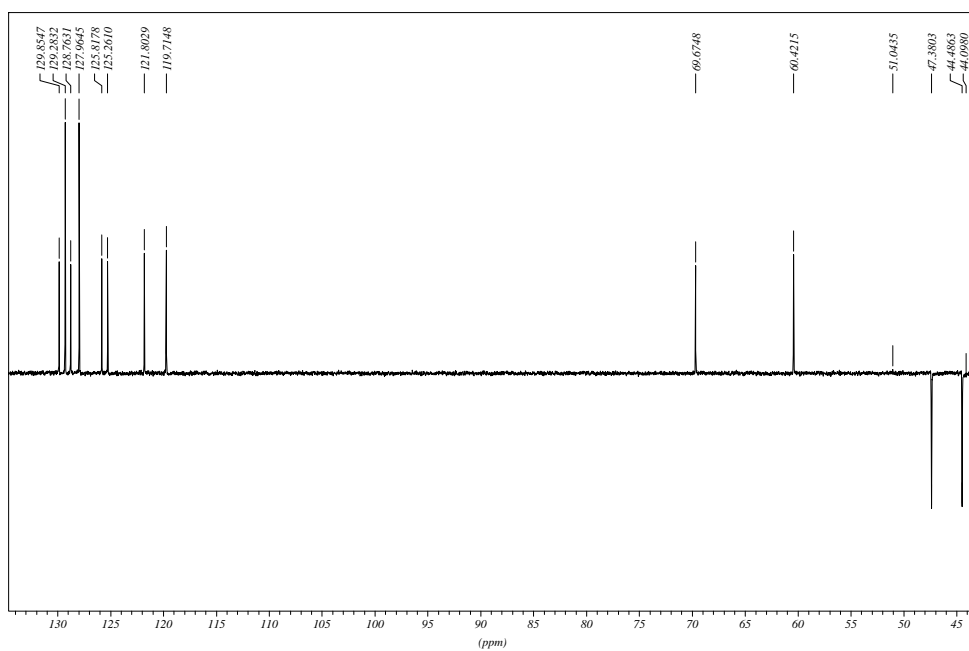
m/z-->

**Anexo 17.3** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11b**



**Anexo 17.4** Espectro  $^{13}\text{C}$  y DEPT- 135 de la 4-hidroxi-nafto[1,2-*b*]azepina **11b**





**Anexo 17.5** Espectro de correlación homonuclear H,H- COSY de la 4-hidroxinafto[1,2-*b*]azepina **11b**

