

**PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE α -AMINO-ÁCIDOS DERIVADOS
DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA Y DIBENZO[b,e]AZEPINA A
PARTIR DE 3-(2-AMINOARIL)PROPENOS**

CARLOS MARIO SANABRIA SÁNCHEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

BUCARAMANGA

2013

**PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE α -AMINO-ÁCIDOS DERIVADOS
DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA Y DIBENZO[b,e]AZEPINA A
PARTIR DE 3-(2-AMINOARIL)PROPENOS**

CARLOS MARIO SANABRIA SÁNCHEZ

**Trabajo de Investigación como requisito parcial para optar al título de
Magister en Química**

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ

Químico, Ph.D

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

BUCARAMANGA

2013

A mis padres y mi hermano, quienes a través de su amor, apoyo y motivación constante me han facilitado la consecución de este logro.

A Diana, por hacerme FELIZ a su lado.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Al profesor Alirio Palma Rodríguez, por haberme brindado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, su interés y confianza en mi trabajo, así como su colaboración para alcanzar mis objetivos propuestos en esta etapa.

A la profesora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de masas. Y al profesor Enrique Mejía del Laboratorio de Espectrometría de Masas de la UIS por los análisis de espectrometría de masas de ionización por Electrospray.

Al profesor Daniel Molina del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

Al profesor Justo Cobo de la Universidad de Jaén, España, por la resolución de las estructuras de rayos X por el método del monocristal y los análisis de espectrometría de masas de alta resolución.

A los profesores Cesar A. Sierra y Jaime A. Portilla por su participación como evaluadores del presente Trabajo de Investigación y sus valiosos aportes.

A mi gran amigo Manuel Fernando Roa, por demostrar el verdadero significado de la amistad.

Mis compañeros y excompañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, porque día tras día, más que un grupo de trabajo, se convierten en otra familia, funcional y disfuncional, pero con el objetivo claro de colaborarnos para conseguir nuestros objetivos.

A Adriana y Jose Quintana, compañeros y amigos a partir de la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	26
1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEÓRICO	28
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	51
3. OBJETIVOS	54
3.1 Objetivo general	54
3.2 Objetivos específicos	54
4. PARTE EXPERIMENTAL	55
4.1 Preparación de las <i>N</i> -alilánilinas 1a-j y las 2-alilánilinas 2a-j	56
4.2 Síntesis de los metil-2-((2-alilaril)amino)acetatos 3a-h .	57
4.3 Obtención de los (2 <i>SR</i> ,4 <i>RS</i>)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo 4a-h .	62
4.4 Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo 5a-h .	68
4.5 Preparación de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a-g	72
4.6 Preparación del aducto de Michael 2-alil- <i>N</i> -(2-nitro-1-feniletil)anilina 7	75
4.7 Ciclación electrofílica intramolecular del aducto de Michael 7 . Obtención de la morfantridina 8 .	76
4.8 Preparación de los α -amino-ésteres 9a-g	77
4.9 Ciclación electrofílica intramolecular de los α -amino-ésteres 9a' y 9b'	83
4.10 Reacción de <i>N</i> -acetilación de los α -amino-ésteres 9a-g	85
4.11 Ciclación electrofílica intramolecular de los 2-(<i>N</i> -arilacetamido)-2-fenilacetatos de metilo 11a-g . Obtención de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12a-g .	87
4.12 Hidrólisis del 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxilato de metilo 12A	92

5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	93
5.1	Síntesis de los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo 3a-h .	94
5.2	Obtención de los (2 <i>SR</i> , 4 <i>RS</i>)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo 4a-h	98
5.3	Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo 5a-h	108
5.4	Preparación de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos 6a-g	127
5.5	Obtención del aducto de Michael 7 y su posterior ciclación electrofílica intramolecular catalizada por ácido.	139
5.6	Preparación de los α -amino-ésteres 9a-g	144
5.7	Ciclación electrofílica intramolecular de los α -amino-ésteres 9a' y 9b'	147
5.8	Reacción de <i>N</i> -acetilación de los α -amino-ésteres 9a-g	156
5.9	Ciclación electrofílica intramolecular de los 2-(<i>N</i> -arilacetamido)-2-fenilacetatos de metilo 11a-g . Obtención de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12a-g	163
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	179
	BIBLIOGRAFIA	182
	ANEXOS	193

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. 1–Benzoazepinas biológicamente activas y sus respectivos blancos farmacológicos: (1) Inhibidor de la 5–lipoxigenasa. (Tolvaptan y (2)) Antagonistas de los receptores V2.	29
Figura 2. Benazepril, Diltiazem y uno de sus análogos 1–benzoazepínicos	30
Figura 3. 1–Benzoazepin–2–tiona <i>d</i> –pirimido fusionada que inhibe la enzima Plk1	31
Figura 4. Derivados tetracíclicos de la 1–benzoazepina que actúan como receptores antagonistas mixtos de la dopamina D ₂ /D ₄	32
Figura 5. 1–Benzoazepinas que actúan como antagonistas del receptor CCR5 (agentes anti–VIH–1)	32
Figura 6. 1–Benzoazepin–2–ona que actúa como inhibidor de la dihidrofolato reductasa del <i>Trypanosoma cruzi</i>	33
Figura 7. 1,4–Epoxitetrahidronafto[1,2– <i>b</i>]azepinas y 1,4–Epoxitetrahidro–1–benzoazepinas con actividad ansiolítica y antiparasitaria	34
Figura 8. Dibenzob[<i>b,e</i>]azepinas tetracíclicas con actividad biológica	34
Figura 9. Dibenzob[<i>b,e</i>]azepinas que revelan interesantes propiedades fármaco–biológicas	35
Figura 10. Dibenzob[<i>b,e</i>]azepinas que actúan como inhibidores de la enzima HDAC	36
Figura 11. Dibenzob[<i>b,e</i>]azepinas con actividad transrepresional y transactivacional	37
Figura 12. Dibenzazepinas con propiedades anticonvulsivas	37
Figura 13. Potentes agonistas del canal iónico TRPA1	38
Figura 14. Dibenzob[<i>b,e</i>]azepinas con actividad antiproliferativa	38
Figura 15. Estructuras moleculares del antagonista de NMDA (47) y de su análogo 1–benzoazepínico (29)	48

Figura 16.	Derivados del ácido kinurénico que actúan como antagonistas del receptor NMDA	48
Figura 17.	Tetrahydroquinolinas-[c]ciclopenteno(pentano) fusionadas con actividad antibiótica	49
Figura 18.	Alcaloides de tipo tetrahydro-β-carbolinas que actúan como inhibidores de la enzima E1	50
Figura 19.	α-Amino-ácido tetracíclico que actúa como inhibidor de la JAK-2 y la JAK-3	50
Figura 20.	Estructura general de los precursores 1a-j y 2a-j	56
Figura 21.	Estructura general de los metil-2((2-alilaril)amino)acetatos 3a-h	57
Figura 22.	Estructura general de los (2SR,4RS)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo 4a-h	62
Figura 23.	Estructura general de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo 5a-h	68
Figura 24.	Estructura general de los ácidos <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[b]azepina-2-carboxílicos 6a-g .	72
Figura 25.	Estructura de la 2-alil- <i>N</i> -(2-nitro-1-feniletil)anilina 7	75
Figura 26.	Estructura de la morfantridina 8	76
Figura 27.	Estructura general de los α-amino-ésteres 9a-g	77
Figura 28.	Estructura general de las dibenzo[b,e]azepinas 10a,b y 8, 8A	83
Figura 29.	Estructura general de los <i>N</i> -acetil α-amino-ésteres 11a-g	85
Figura 30.	Estructura general de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[b,e]azepina-6-carboxílicos 12a-g	87
Figura 31.	Estructura del ácido 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[b,e]azepina-6-carboxílico 12'c	92
Figura 32.	Espectro de RMN ¹ H del 2-(2-alil-3-cloro-6-metilfenil)amino acetato de metilo 3e . (CDCl ₃ , 400 MHz)	97
Figura 33.	Espectro de RMN ¹ H del tetrahydro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato de metilo 4e . (CDCl ₃ , 400 MHz)	104

Figura 34.	Expansión de la región de 5.50–2.00 ppm del espectro de ^1H – ^1H COSY del tetrahidro–1,4–epoxibenzo[<i>b</i>]azepina–2–carboxilato 4e . (CDCl ₃ , 400 MHz)	105
Figura 35.	Expansión de la región de 5.40–2.00 ppm del espectro NOESY del 1,4–epoxiciclooaducto 4e . (CDCl ₃ , 400 MHz)	106
Figura 36.	Diagrama ORTEP del 1,4–epoxiciclooaducto 4a . (R=4.9%)	107
Figura 37.	Espectro de RMN ^1H del <i>cis</i> –4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1 <i>H</i> –benzo[<i>b</i>]azepina–2–carboxilato 5e (CDCl ₃ , 400 MHz)	114
Figura 38.	Expansión de la región alifática del espectro de correlación homonuclear ^1H – ^1H COSY de 5e	115
Figura 39.	Expansión de la región alifática del espectro NOESY del amino–alcohol 5e	116
Figura 40.	Diagrama ORTEP del amino–alcohol 5a . (R>7.0)	117
Figura 41.	Espectro de RMN ^1H de la 1,2,5,6–tetrahidro–3 <i>H</i> –2,5–metanobenzo[<i>e</i>][1,4]oxazocin–3–ona 5'a	122
Figura 42.	Expansión de la región alifática en el espectro ^1H – ^1H COSY de la γ –lactona 5'a	124
Figura 43.	Expansión de la región alifática del espectro NOESY de la γ –lactona 5'a	125
Figura 44.	Diagrama ORTEP de la γ –lactona 5'h . (R=4.4%)	126
Figura 45.	Espectro de RMN ^1H del ácido 7–bromo–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidrobenezo[<i>b</i>]azepina–2–carboxílico 6e (DMSO–D ₆ , 400 MHz)	133
Figura 46.	Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear COSY ^1H – ^1H de 6e	134
Figura 47.	Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de 6e	135
Figura 48.	Diagrama ORTEP del α –amino–ácido 6a . (R=5.5%)	136
Figura 49.	Espectro de RMN ^1H de la morfántridina 8 . (CDCl ₃ , 400 MHz)	143
Figura 50.	Espectro de RMN ^1H del 2–((2–alil–4–metilfenil)amino)–2–fenilacetato de metilo 9b . (CDCl ₃ , 400 MHz).	147

Figura 51.	Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de diastereoisómeros 10a/10a' , productos de la ciclación de 9a' . (CDCl ₃ , 400 MHz)	151
Figura 52.	Comparación de los espectros de RMN ¹ H de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 10b , 10b' y su respectivo producto de oxidación 10B . (CDCl ₃ , 400 MHz).	154
Figura 53.	Espectro de RMN ¹ H del 2-(<i>N</i> -(2-alil-4-metilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11b . (CDCl ₃ , 400 MHz).	160
Figura 54.	Formación de enlace de hidrógeno intramolecular en los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12a-g/12'a-g	169
Figura 55.	Espectros de RMN ¹ H de los ácidos 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12g y 12'g (DMSO-D ₆ , 400 MHz)	172
Figura 56.	Expansión de la zona alifática del espectro de NOESY del ácido 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílico 12g . (DMSO-D ₆ , 400 MHz)	173
Figura 57.	Expansión de la zona alifática del espectro de NOESY del ácido 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílico 12'g . (DMSO-D ₆ , 400 MHz)	174
Figura 58.	Diagramas ORTEP de los α-amino-ácidos <i>N</i> -acetilados <i>trans</i> 12b (R=5.9%) y <i>cis</i> 12'a (R=4.4%)	175

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para preparar nuevas series de tetrahydro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas a partir de <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas sustituidas	40
Esquema 2. Uso de la reacción de Heck para la obtención del α -amino-ácido derivado de la 1-benzoazepina (29)	41
Esquema 3. Ruta sintética empleada para la obtención del tetrahydro-1-benzo[<i>b</i>]azepino-2-carboxilato (29)	42
Esquema 4. Rutas generales de síntesis para construir el sistema de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina	42
Esquema 5. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-2,5-dionas por reacción de Schmidt	43
Esquema 6. Síntesis del antidepresivo metoximianserín	44
Esquema 7. Uso de la reacción intramolecular de Heck en la síntesis de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6-onas (19)	44
Esquema 8. Uso de la reacción intramolecular de Friedel-Crafts en la obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas	45
Esquema 9. Síntesis de análogos de la perlapina a partir de <i>orto</i> -bencilanilinas	46
Esquema 10. Obtención de la dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina (46) a partir de la <i>orto</i> -bencilanilina (44)	46
Esquema 11. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos de la tetrahydro-1-benzoazepina 6	52

Esquema 12. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos derivados de la dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina	53
Esquema 13. Ruta de síntesis empleada para acceder a los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxílicos <u>6</u>	93
Esquema 14. Rutas de síntesis utilizadas para acceder a los nuevos α -amino-ácidos de la dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina	94
Esquema 15. Obtención de las aminas secundarias <u>3a-h</u>	95
Esquema 16. Síntesis de los 1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo <u>4a-h</u>	98
Esquema 17. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los tetrahidro-1,4-epoxibenzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos <u>4a-h</u>	101
Esquema 18. Formación de las dos posibles 1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas isómeras (<i>endo</i> y <i>exo</i>)	102
Esquema 19. Síntesis de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos de metilo <u>5a-h</u>	108
Esquema 20. Formación de las γ -lactonas tricíclicas <u>5'a,b,f,h</u>	109
Esquema 21. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los <i>cis</i> -4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]azepina-2-carboxilatos <u>5a-h</u>	112
Esquema 22. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las γ -lactonas <u>5'</u>	121
Esquema 23. Obtención de los α -amino-ácidos <u>6a-g</u>	128
Esquema 24. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares desprotonados de los α -amino-ácidos <u>6a-g</u>	131

Esquema 25. Ciclación electrofílica intramolecular del aducto de Michael 7	141
Esquema 26. Posible ruta de formación de la morfantridina 8	143
Esquema 27. Ruta de síntesis alterna para acceder a los etilo-11-etil-6,11-dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina-2-carboxilatos 10	144
Esquema 28. Productos principales de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de los derivados 9a' y 9b' promovida por ácidos	148
Esquema 29. Obtención de los 2-(<i>N</i> -(2-alilfenil)acetamido)-2-fenilacetatos de metilo 11a-g	157
Esquema 30. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los <i>N</i> -acetil derivados 11a-g	159
Esquema 31. Ensayos de ciclación electrofílica de los <i>N</i> -acetilderivados 11a/11b	163
Esquema 32. Ensayo de ciclación electrofílica de 11a catalizado por ácido polifosfórico.	165
Esquema 33. Posible ruta de la formación de las muchnonas (11A , 11A') vía la cicloadición 1,3-dipolar de la especie intermediaria 11a'	166
Esquema 34. Síntesis de los α -amino-ácidos derivados de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina diseñados	166
Esquema 35. Productos de ciclación 7-exo-trig y 8-exo-trig formados durante la ciclación intramolecular del derivado 11c	168

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los amino-alcoholes 5a-h .	111
Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes 5a-h . (CDCl_3 , 400 MHz)	118
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes 5a-h . (CDCl_3 , 100 MHz)	119
Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las γ -lactonas 5'	120
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de 5'a,b,f,h . (CDCl_3 , 400 MHz)	126
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de 5'a,b,f,h . (CDCl_3 , 100 MHz)	127
Tabla 7. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los α -amino-ácidos 6a-e	130
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los α -amino-ácidos 6a-g	137

Tabla 9.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de todos los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los α -amino-ácidos 6a-g	138
Tabla 10.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones y carbonos en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los diastereómeros 10a/10a' y 10b/10b' .	155
Tabla 11.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones y carbonos en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las morfantridinas 8 y 8A	156
Tabla 12.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos 11a-g	158
Tabla 13.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los N -acetil derivados 11a-g	161
Tabla 14.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los N -acetil derivados 11a-g	162
Tabla 15.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12a-g y 12'a-g	176
Tabla 16.	Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina-6-carboxílicos 12a-g y 12'a-g	178

LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. 1. Espectro de infrarrojo del derivado <u>3e</u>	193
Anexo 1. 2. Espectro de masas del derivado <u>3e</u>	193
Anexo 1. 3. Espectro de RMN ¹³ C del derivado <u>3e</u>	194
Anexo 1. 4. Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H COSY del derivado <u>3e</u>	194
Anexo 2. 1. Espectro de infrarrojo del 1,4-epoxiciclooaducto <u>4e</u>	195
Anexo 2. 2. Cromatograma para el 1,4-epoxiciclooaducto <u>4h</u>	195
Anexo 2. 3. Espectros de masas para el 1,4-epoxiciclooaducto <u>4h</u>	196
Anexo 2. 4. Espectro de masas del 1,4-epoxiciclooaducto <u>4e</u>	196
Anexo 2. 5. Espectro de masas de alta resolución del 1,4-epoxiciclooaducto <u>4h</u>	197
Anexo 2. 6. Espectro de RMN ¹³ C del 1,4-epoxiciclooaducto <u>4e</u>	197
Anexo 3. 1. Espectro de infrarrojo del aminoalcohol <u>5e</u>	198
Anexo 3. 2. Espectro de masas del aminoalcohol <u>5e</u>	198
Anexo 3. 3. Espectro de masas de alta resolución del aminoalcohol <u>5h</u>	199
Anexo 3. 4. Espectro de RMN ¹³ C del aminoalcohol <u>5e</u>	199
Anexo 3. 5. Espectro de masas de la γ -lactona <u>5'e</u>	200
Anexo 3. 6. Espectro de RMN ¹³ C de la γ -lactona <u>5'a</u>	200
Anexo 4. 1. Espectro de infrarrojo del α -amino-ácido <u>6d</u>	201

Anexo 4. 2. Espectro de masas Full scan en modo negativo (ESI-MS) del α -amino-ácido <u>6d</u>	201
Anexo 4. 3. Espectro de masas MS*2 del ion 254 del α -amino-ácido <u>6d</u>	202
Anexo 4. 4. Espectro de masas de alta resolución del α -amino-ácido <u>6d</u>	202
Anexo 5. 1. Espectro de infrarrojo del aducto de Michael <u>7</u>	203
Anexo 5. 2. Espectro de RMN ^1H del aducto de Michael <u>7</u>	203
Anexo 5. 3. Espectro de RMN ^{13}C del aducto de Michael <u>7</u>	204
Anexo 5. 4. Espectro de infrarrojo de la morfántridina <u>8</u>	204
Anexo 5. 5. Espectro de masas de la morfántridina <u>8</u>	205
Anexo 5. 6. Espectro de RMN ^{13}C de la morfántridina <u>8</u>	205
Anexo 6. 1. Espectro de infrarrojo del derivado <u>9b</u>	206
Anexo 6. 2. Espectro de masas del derivado <u>9b</u>	206
Anexo 6. 3. Espectro de RMN ^{13}C del derivado <u>9b</u>	207
Anexo 6. 4. Espectro COSY ^1H - ^1H del derivado <u>9b</u>	207
Anexo 7. 1. Espectro de infrarrojo de la mezcla de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas <u>10a,10a'</u>	208
Anexo 7. 2. Espectro de masas de la mezcla de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas <u>10a,10a'</u>	208
Anexo 7. 3. Espectro de RMN ^{13}C de la mezcla de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas <u>10a,10a'</u>	209
Anexo 7. 4. Cromatograma para la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina oxidada <u>10B</u>	209
Anexo 7. 5. Espectros de RMN ^{13}C para las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas <u>10b, 10b', 10B</u>	210
Anexo 8. 1. Espectro de infrarrojo del <i>N</i> -acetil derivado <u>11b</u>	211
Anexo 8. 2. Espectro de masas del <i>N</i> -acetil derivado <u>11b</u>	211

Anexo 8. 3. Espectro de masas de alta resolución del <i>N</i> -acetilderivado <u>11c</u>	212
Anexo 8. 4. Espectro de RMN ¹³ C del <i>N</i> -acetilderivado <u>11b</u>	212
Anexo 9. 1. Espectro de infrarrojo del derivado <u>12'a</u>	213
Anexo 9. 2. Espectro de masas Full scan en modo negativo (ESI-MS) del derivado <u>12'g</u>	213
Anexo 9. 3. Fragmentación del ion molecular deprotonado [M-1] ⁻ del derivado <u>12'g</u>	214
Anexo 9. 4. Espectro de masas de alta resolución obtenido para el derivado <u>12'a</u>	214
Anexo 9. 5. Espectros de RMN ¹³ C obtenidos para los diastereoisómeros <u>12g</u> y <u>12'g</u>	215
Anexo 9. 6. Expansión de la zona alifática del espectro COSY ¹ H- ¹ H del derivado <u>12'g</u>	215

ABREVIATURAS

ACE	Enzima convertidora de angiotensina
ADH	Hormona anti–diurética
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATR	Reflexión total atenuada
AVP	Arginina vasopresina
°C	Grados centígrados
CCF	Cromatografía de capa fina
CG–EM	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización
DHFR	Dihidrofolatoreductasa
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Ionización electrónica
EPS	Síndrome extrapiramidal
ESI–MS	Ionización por Electrospray acoplado a espectrometría de masas
eV	Electrón voltio
FDA	Food and Drugs Administration (Administración de alimentos y medicamentos)
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GPCR	Receptor acoplado de proteínas
¹ H– ¹ H–COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear
HDAC	Histona deacetilasa
HMBC	Correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Espectroscopia de coherencia cuántica. Heteronuclear sencilla
HP	Hewlett Packard

Hz	Hertzios
H _{ax}	Hidrógeno axial
H _{eq}	Hidrógeno ecuatorial
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
JAK	Janus Quinasas
KI	Yoduro de potasio
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
LXR	Receptores X del hígado
M ⁺	Ion molecular
min	Minutos
mL	Mililitros
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
N	Normalidad
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartato
NOESY	Espectroscopia nuclear de efecto Overhauser
PEP	Fosfoenolpiruvato
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Plk	Quinasas tipo polo
PPA	Ácido polifosfórico
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbonos
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona anti-diurética
SIDA	Síndrome de inmuno-deficiencia adquirida
STAT	Proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción
TEA	Trietilamina

TLC	Cromatografía de capa fina
t_R	Tiempo de retención
TRPA1	Receptor de potencial transitorio
T_s	Tosilo
UIS	Universidad Industrial de Santander
UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-visible
V.F.	Vibración de flexión
V.T.	Vibración de tensión
VIH	Virus de inmuno-deficiencia humana

PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE α -AMINO-ÁCIDOS DERIVADOS DE LA TETRAHIDRO-1-BENZOAZEPINA Y DIBENZO[*b,e*]AZEPINA A PARTIR DE 3-(2-AMINOARIL)PROPENOS*

Autor: Carlos Mario Sanabria Sánchez**

Palabras Clave: Tetrahidro-1-benzoazepinas, *orto*-alililanilinas, cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, dihidro-dibenzo[*b,e*]azepinas, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, actividad biológica.

El diseño de nuevas moléculas que contengan en su estructura el anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina y la dibenzo[*b,e*]azepina, es considerado como uno de los retos prioritarios de los químicos orgánicos debido a que estos sistemas heterocíclicos son considerados dianas de gran interés por el amplio espectro de actividad biológica que poseen. El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander ha enfocado sus esfuerzos en el diseño y desarrollo de rutas alternas de síntesis para crear librerías de nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados biológicamente activos, especialmente derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y de la dibenzo[*b,e*]azepina los cuales han captado la atención de químicos sintéticos y farmacólogos debido a sus reconocidas propiedades farmacológicas.

En correspondencia con lo recién expuesto, en el presente trabajo de investigación se realizó la síntesis de sistemas heterocíclicos nitrogenados del tipo alfa-aminoácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y dibenzo[*b,e*]azepina usando como precursores estratégicos 2-alililanilinas *N*-funcionalizadas, mediante la implementación de dos rutas de síntesis propias diseñadas por el Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Los productos intermedios y finales fueron caracterizados según sus propiedades físicas y espectroscópicas, utilizando los métodos convencionales de elucidación estructural como la espectroscopia de infrarrojo (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), espectrometría de masas de ionización por Electrospray (ESI-MS), espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), resonancia magnética nuclear de protones (RMN ^1H) y de carbono (RMN ^{13}C) y difracción de rayos X de monocristal. Todos los compuestos finales que fueron diseñados y sintetizados en este trabajo de investigación, representan blancos de interés farmacológico, por lo que, además de su síntesis y elucidación estructural, serán propuestos para un posterior estudio de su potencial actividad biológica, especialmente de su actividad sobre el sistema nervioso central.

*Trabajo de investigación para optar al título de Magíster en Química.

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

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF α -AMINO-ACID DERIVATIVES OF TETRAHYDRO-1-BENZAZEPINE AND DIBENZO[*b,e*]AZEPINE FROM 3-(2-AMINOARYL) PROPENES *

Author: Carlos Mario Sanabria Sánchez**

Key words: Tetrahydro-1-benzazepines, *orto*-allylanilines, Intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition, dihydro-dibenzo[*b,e*]azepines, Intramolecular Friedel-Crafts cyclization, biological activity.

The design of new molecules containing in their ring structure tetrahydro-1-benzazepine and dibenzo [*b,e*] azepine, is regarded as one of the main challenges of organic chemistry. These heterocyclic systems are targets of great interest given the broad spectrum of biological activities they possess. The "Laboratorio de Síntesis Orgánica" (Organic Synthesis Laboratory) of the Universidad Industrial de Santander has focused its efforts in the design and development of alternative synthesis routes to create libraries of new biologically active heterocyclic nitrogen compounds, especially derivatives of tetrahydro-1-benzazepine and dibenzo [*b,e*] azepine. These have attracted the attention of synthetic chemists and pharmacologists because of their well known pharmacological properties.

Accordingly, this research work focuses on the synthesis of nitrogen-heterocyclic systems of alpha-amino-acid type, derived from tetrahydro-1-benzazepine and dibenzo[*b,e*]azepine, using *N*-functionalized 2-allylanilines as strategic precursors. In order to do so, two synthesis routes, designed by Laboratorio de Síntesis Orgánica, were implemented.

The intermediate and final products were characterized according to their physical and spectroscopic properties, using conventional methods of structural elucidation such as infrared spectroscopy (IR), gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), mass spectrometry ionization electrospray (ESI-MS), high resolution mass spectrometry (HRMS), proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) and carbon (^{13}C NMR) and X-ray diffraction crystal. All the final compounds designed and synthesized in this research, represent pharmacological targets of interest. As such, in addition to their synthesis and structure elucidation, further study of their potential biological activity, especially activity on the central nervous system, is proposed as future work.

* Research work for the degree of Master in Chemistry.

** Faculty of Science, School of Chemistry, Laboratorio de Síntesis Orgánica. Directed by Alirio Palma Rodríguez, Ph.D.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la gran familia de sustancias orgánicas sobresalen los heterociclos, compuestos que contienen al menos un átomo distinto del carbono, como por ejemplo, nitrógeno, azufre u oxígeno en una estructura cíclica; estos motivos estructurales se hallan ampliamente difundidos en la naturaleza y desempeñan un papel fundamental en procesos vitales tales como los mecanismos que rigen las leyes de la herencia, la respiración y el sistema nervioso central, entre otros. El esfuerzo permanente por conocer más sobre los sistemas heterocíclicos ha estimulado siempre la imaginación y el ingenio de los químicos orgánicos para diseñar e implementar métodos efectivos de síntesis que faciliten su preparación. De la rica variedad de sistemas heterocíclicos, los nitrogenados sobresalen por su inmenso impacto en la química medicinal y, por ende, en el diseño de nuevos fármacos. En particular, la tetrahidro-1-benzazepina y la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina son sistemas heterocíclicos nitrogenados ampliamente estudiados y empleados como hormas moleculares en el diseño y desarrollo de nuevas moléculas biológicamente activas, y de fármacos utilizados actualmente en el tratamiento y prevención de diferentes clases de enfermedades.

Por su parte, los α -amino-ácidos son considerados como una de las clases de compuestos orgánicos más importantes, pues constituyen el alfabeto de la estructura proteica y determinan muchas de las propiedades importantes de las proteínas. Adicionalmente, son considerados como bloques fundamentales para la construcción de muchos productos naturales y juegan, además, un papel esencial en el funcionamiento de los organismos vivos. Innumerables estudios relacionados con la química y síntesis de α -amino-ácidos y sus derivados están siendo desarrollados actualmente debido a las grandes aplicaciones que éstos pueden presentar; los amino-ácidos cíclicos son hoy en día uno de los blancos prioritarios de investigación en la química medicinal debido a sus propiedades estructurales y a las restricciones conformacionales que le pueden conferir a las estructuras secundarias de péptidos.

Es por lo anterior, que el diseño e implementación de rutas sintéticas sencillas que faciliten la obtención de derivados con las características estructurales anteriormente mencionadas, es considerada como una tarea actual y muy pertinente para quienes trabajan en el diseño y síntesis de nuevas moléculas bioactivas. En este contexto se encuentra enmarcado el trabajo que desarrolla el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS, centro de investigación que durante los últimos años ha dedicado tiempo y esfuerzos al estudio de la química de compuestos heterocíclicos nitrogenados de seis y siete miembros, pero de manera especial de los núcleos de la tetrahydro-1-benzoazepina y la dihydrobenzo[*b,e*]azepina, con miras a la generación de nuevos compuestos biológicamente activos. El estudio de la actividad biológica de un significativo número de derivados representativos de estos compuestos sintetizados en el LSO, ha revelado que muchos poseen promisoría actividad antiparasitaria,^{1,2} mientras que otros ejercen una fuerte acción sobre el sistema nervioso central.^{3,4}

Acorde con lo anterior, en este Trabajo de Investigación se plantea como hipótesis de trabajo, la posibilidad de abordar la síntesis de α -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina y dihydrobenzo[*b,e*]azepina no descritos en la literatura, sobre la base del conocimiento y experiencia acumulados en el grupo de investigación para desarrollar la construcción de estos dos sistemas heterocíclicos. Todos los compuestos finales que fueron diseñados y sintetizados en este Trabajo de Investigación representan blancos de interés farmacológico, por lo que, además de su síntesis y elucidación estructural, constituirán la base de una nueva investigación para estudiar su potencial actividad biológica, especialmente, su actividad sobre el sistema nervioso central.

1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEÓRICO

Importancia biológica de las tetrahydro-1-benzoazepinas y las dibenzo[*b,e*]azepinas.

El diseño de nuevas moléculas que contengan en sus estructuras el anillo de la tetrahydro-1-benzoazepina y/o el de la dibenzo[*b,e*]azepina, es uno de los retos prioritarios de los químicos orgánicos debido a que estos sistemas heterocíclicos son considerados dianas de gran interés por su amplio espectro de actividad biológica. Muchos de los compuestos creados con estas características estructurales, han resultado ser efectivos agentes antidepresivos,⁵ antipsicóticos^{6,7} y ansiolíticos.^{8,9} Los potenciales usos clínicos como anticonvulsivos,¹⁰ antiinflamatorios,¹¹ analgésicos,^{5,12} antihipertensivos,¹³ antiproliferativos,¹⁴ y también en el tratamiento de pacientes con VIH,¹⁵ son una clara evidencia del variado espectro de propiedades biológicas que caracteriza a estos derivados.

El núcleo de la 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina (1-benzoazepina) ha sido empleado como horma molecular debido a su promisoría actividad biológica sobre diversos blancos tales como enzimas, receptores de acoplamiento de proteínas G (GPCRs por sus siglas en inglés) y canales iónicos. En la Figura 1 se representan las estructuras moleculares de 1-benzoazepinas biológicamente activas y sus respectivos blancos. Así, el compuesto (**1**) es un inhibidor de la enzima lipoxigenasa, que es útil en el tratamiento de alergias y condiciones cardiovasculares, en las cuales la acción de la lipoxigenasa se encuentra implicada. En principio, se presume que cualquier fármaco que inhiba la enzima lipoxigenasa es adecuado para el tratamiento de condiciones inflamatorias de tipo agudo y crónico.¹⁶ La hormona antidiurética (ADH), también conocida como arginina vasopresina (AVP), es una hormona presente en la mayoría de mamíferos que controla la reabsorción de moléculas de agua mediante la concentración de la orina y la reducción de su volumen, en los túbulos renales, afectando así la permeabilidad tubular. La hormona ejerce su acción a través de 3 subtipos de receptores: vascular V1a, hormona-liberadora V1b (V3), y renal V2. El bloqueo de los receptores V2 puede ser útil en el tratamiento de enfermedades que se caracterizan por el exceso de reabsorción renal de agua. El Tolvaptan es un antagonista

del receptor V2 que es usado en el tratamiento de la hiponatremia, la cual se encuentra asociada con la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática y con el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH); ensayos clínicos también demostraron que puede ser usado en el tratamiento de riñón poliquístico.¹⁷⁻¹⁹ El Tolvaptan fue aprobado como medicamento por la Agencia Federal de los Estados Unidos para el control de alimentos y medicamentos “Food and Drug Administration (FDA)” en mayo 19 de 2009, y es comercializado por Otsuka Pharmaceutical Co. bajo el nombre comercial de Samsca. En 2012, esta misma casa farmacéutica dio a conocer una nueva 1-benzoazepina que exhibe mejor actividad como antagonista de la vasopresina que el Tolvaptan, así como beneficios adicionales debido a su alta estabilidad metabólica, lo que repercute en una extensión de la vida efectiva del fármaco. Los inventores encontraron que el Tolvaptan en su forma deuterada (2) presenta una mayor actividad como antagonista de la vasopresina y, además, una mayor estabilidad metabólica.^{20,21}

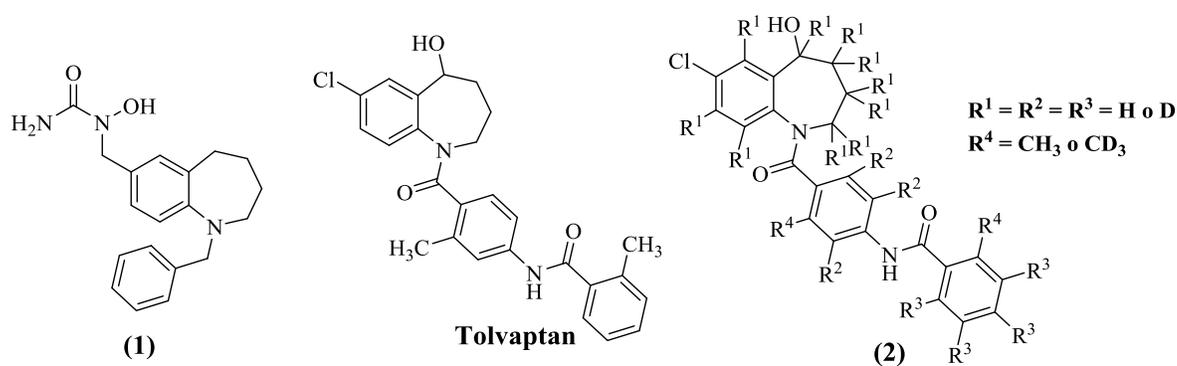


Figura 1. 1-Benzoazepinas biológicamente activas y sus respectivos blancos farmacológicos: (1) Inhibidor de la 5-lipoxigenasa. (Tolvaptan y (2)) Antagonistas de los receptores V2.

Fármacos como el Benazepril y ciertos análogos desazufrados del Diltiazem contienen en sus estructuras el esqueleto de la 1-benzoazepina. El Benazepril es un potente antihipertensivo que actúa inhibiendo la enzima que convierte la angiotensina (ACE).²² Por

su parte, el Diltiazem es una benzotioazepina que bloquea los canales de calcio, por lo que es usada en el tratamiento de la angina y la hipertensión.²³ A pesar de ser un fármaco de amplio uso clínico, su efecto es de corta duración, razón que llevó a la creación de sus análogos 1-benzazepínicos (**3**) (Figura 2), para los cuales, se sugiere, que siguen la misma ruta metabólica del Diltiazem en el organismo.¹³

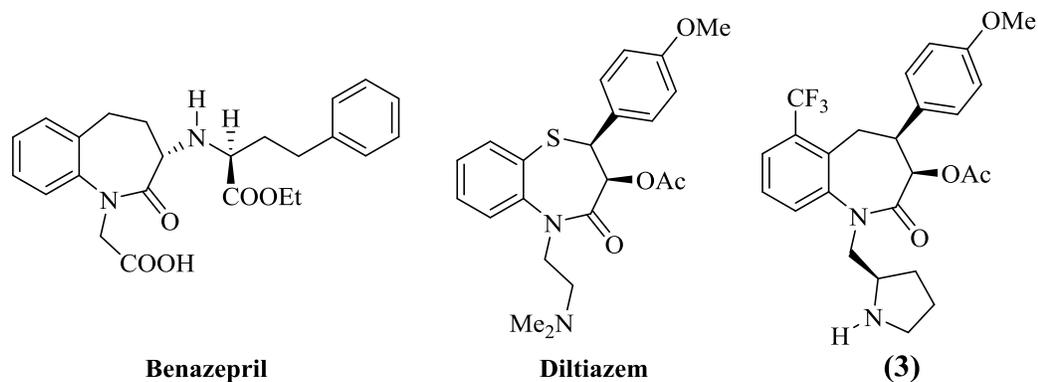


Figura 2. Benazepril, Diltiazem y uno de sus análogos 1-benzazepínicos

Las proteínas Plk (*Polo like kinase*) son una familia de serina/treonina quinasas que juegan un papel clave en el control del ciclo celular. La Plk1 controla varios pasos claves de la mitosis como la maduración de los centrosomas, la activación de los factores de iniciación, la degradación de componentes inhibitorios, así como la condensación de los cromosomas. La sobreexpresión de la Plk1 ha sido detectada en numerosos tipos de cáncer (seno, pulmón, colon, estómago, ovario, próstata, páncreas, músculo liso y esófago) y en el linfoma no Hodgking. La regulación descendente de la expresión de la Plk1 por interferencia del ARN en líneas de células tumorales ocasiona una reducción de la proliferación celular, mediante la detención del ciclo celular en la prometafase (conocido “como detención polo”) e induce la posterior apoptosis. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, se considera que la búsqueda de inhibidores selectivos de la Plk1 constituye el primer paso hacia la generación de nuevos fármacos para el tratamiento de este tipo de patologías. Duffey y colaboradores pudieron establecer mediante experimentos in vivo de farmacocinética y farmacodinamia, que la 1-benzazepin-2-tiona *d*-pirimido fusionada (**4**)

(Figura 3) es un potente inhibidor de la Plk1, capaz de detener la mitosis en ratones con tumores después de su administración, así como de inhibir su crecimiento. Estudios posteriores permitieron establecer la disminución del tamaño en un tumor de colon humano (HT29).²⁴

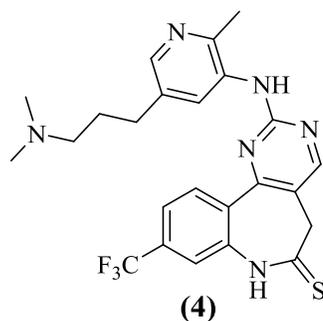


Figura 3. 1-Benzoazepin-2-tiona *d*-pirimido fusionada que inhibe la enzima Plk1

Por décadas, se ha creído que la dopamina está implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia. Los agentes antipsicóticos tradicionales proporcionan una buena correlación entre su eficacia clínica y la afinidad por los receptores D₂ de la dopamina, sin embargo, su uso ha estado limitado debido a efectos secundarios indeseados como el síndrome extrapiramidal (EPS) y la disquinesia tardía. Por otra parte, un agente antipsicótico “atípico” como la Clozapina, cuya eficacia radica en la alta afinidad que posee hacia los receptores D₄ de la dopamina, no sólo muestra efectos positivos en los mismos síntomas sin la producción de efectos secundarios, sino que también previene la psicosis en pacientes que son intolerantes a los efectos de neurolépticos clásicos. Teniendo en cuenta estos precedentes, Zhao⁶ y colaboradores diseñaron, sintetizaron e identificaron un grupo de derivados de la 5-piperazinil-1,2,6,7-tetrahidro-5*H*-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-ona (**5**) como una nueva serie de receptores antagonistas mixtos de la dopamina D₂/D₄ (Figura 4).

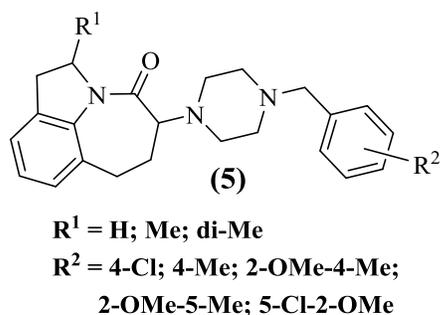


Figura 4. Derivados tetracíclicos de 1-benzazepinas que actúan como receptores antagonistas mixtos de la dopamina D_2/D_4

El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente causante de la enfermedad del SIDA. La supresión de su replicación constituye un retardo en la progresión de esta enfermedad. El receptor CCR5 fue identificado como un co-receptor que permite la entrada de los macrófagos del VIH-1 hacia las células huésped, por tanto, su inhibición constituye una posibilidad para el tratamiento de esta letal enfermedad. Mediante el diseño, síntesis y evaluación de las propiedades biológicas de los derivados 1-propil- y/o 1-isobutil-1-benzazepinas (6) que contienen, además, un grupo sulfóxido, se pudo establecer que éstas actúan como potentes antagonistas del receptor CCR5 al ser administradas por vía oral (Figura 5).¹⁵

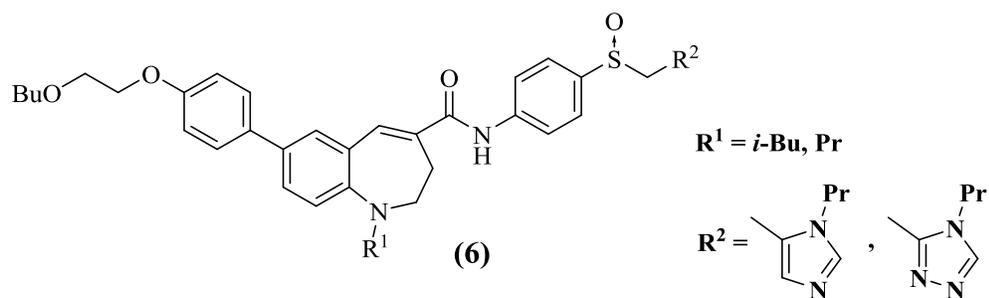


Figura 5. 1-Benzazepinas que actúan como antagonistas del receptor CCR5 (agentes anti-VIH-1)

La enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) ha sido usada como diana (*target*) en el desarrollo de agentes antimicrobianos y anticancerígenos. La inhibición de esta enzima puede afectar la biosíntesis de ADN y de esta manera inducir la muerte celular. Basados en esta premisa y con el objetivo de encontrar nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, Gilbert y colaboradores abordaron el estudio farmacobiológico del clorhidrato de la 1-benzoazepin-2-ona *N*-(dimetilaminoetil)-sustituida (**7**) (Figura 6), y lograron establecer que es un potente inhibidor de la enzima DHFR del *Trypanosoma cruzi* (parásito responsable de dicha enfermedad).²⁵

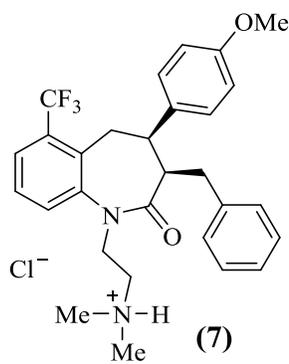


Figura 6. 1-Benzoazepin-2-ona que actúa como inhibidor de la dihidrofolato reductasa del *Trypanosoma cruzi*

Por su parte, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se realizó la síntesis de nuevos derivados de la serie 2-*exo*-aril-1,4-epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas (**8**) (Figura 7), los cuales en ensayos *in vivo* sobre ratones de experimentación, presentaron buena actividad como ansiolíticos, sedantes y antipiréticos.³ Llama también la atención que esta clase de compuestos y sus productos de reducción *cis*-2-aril-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepina, en ensayos *in vitro*, mostraron una significativa actividad antiparasitaria contra *T. cruzi* y *L. chagasi*.^{2,4,26} Para conocer la potencial actividad antiparasitaria de otros análogos de (**8**), se evaluaron las 2-*exo*-aril-1,4-epoxitetrahidro-1-benzoazepinas (**9**) y las 1,4-epoxi-2-*exo*-(1'-naftil)tetrahidro-1-benzoazepinas (**10**), las cuales resultaron muy activas contra epimastigotes de *T. cruzi* y promastigotes de *L.*

chagasi y contra la forma intracelular de *T. cruzi*, sin presentar toxicidad sobre células Vero y THP-1.¹

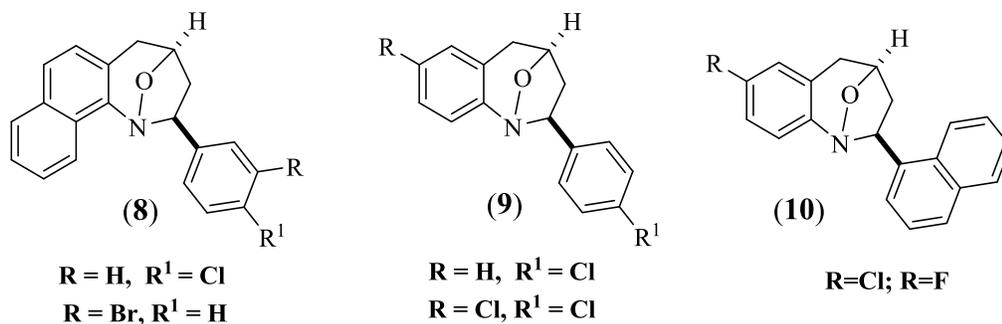


Figura 7. 1,4-Epoxitetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y 1,4-Epoxitetrahidro-1-benzoazepinas con actividad ansiolítica y antiparasitaria

Entre las dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas con potente actividad antidepresiva se destacan los fármacos mianserin (**11**) (Boldivon, Norval, Tolvon) y metoximianserin⁵ (**12**) (Figura 8). Estudios farmacológicos de estos compuestos, indican que su acción consiste en la inhibición de receptores presinápticos específicos de la noradrenalina y la serotonina. Otro derivado tetracíclico de este interesante sistema heterocíclico es la epinastina (**13**) (elestat, relestat), la cual se caracteriza por su actividad anti-alérgica y anti-histaminérgica,²⁷⁻³⁰ propiedades que han permitido su empleo en el tratamiento del dolor producido por problemas de la tensión, la inflamación y las neuralgias. El uso de este fármaco se ha hecho extensivo al tratamiento de alergias como la rinitis, la conjuntivitis y la bronquitis.³¹

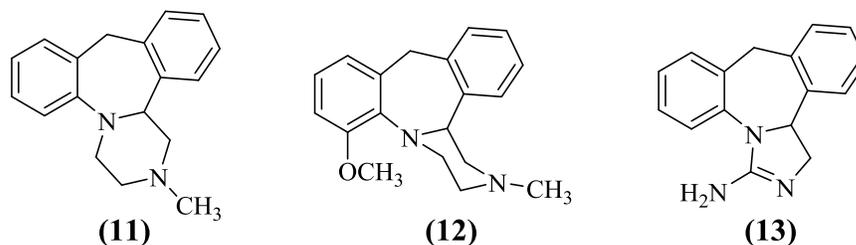


Figura 8. Dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas con actividad biológica

Dentro del rico arsenal de derivados patentados de la dibenzo[*b,e*]azepina (Figura 9), se encuentran compuestos con fragmentos de beta-aminoácidos como los antagonistas del receptor integrina (**14**). Esta clase de compuestos encontraron interesantes aplicaciones en el tratamiento de la arterioesclerosis, el cáncer, la osteoporosis y también como antiplaquetarios.³² Sales de los compuestos (**15**) pueden ser usados como moduladores de la actividad (agonista o antagonista) de los receptores muscarínicos, y representan, por lo tanto, alternativas para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos tales como la esquizofrenia, la ansiedad y el trastorno del sueño, entre otros.³³ Por su parte, las dibenzo[*b,e*]azepin-6-onas (**16**) han revelado interesantes propiedades como anti-ulcerogénicos y sus efectos en la inhibición de la secreción de ácidos gástricos, por lo que han encontrado aplicación en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal, como el colon irritable.³⁴

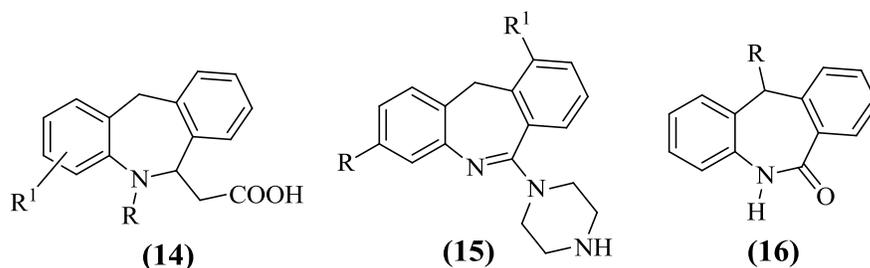


Figura 9. Dibenzo[*b,e*]azepinas que revelan interesantes propiedades fármaco-biológicas

Las histona deacetilasas (HDACs) son un tipo de enzimas involucradas en la eliminación de los grupos acetilo en los residuos de lisina de las histonas, y juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica de células eucariotas. La inhibición de HDAC ha resultado ser una efectiva estrategia para el tratamiento de diversas formas de cáncer, así como otras patologías tales como la enfermedad de Huntington, la fibrosis, la hipertrofia cardíaca, la esclerosis múltiple y la atrofia muscular espinal. Bigioni y colaboradores mediante el diseño, síntesis y evaluación biológica de una nueva serie de 5,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepin-6-onas alquiladas sobre el nitrógeno amídico con un fragmento

de ácido hidroxámico terminal (Figura 10), encontraron que estos compuestos a concentraciones submicromolares actúan como inhibidores de HDAC, también revelaron actividad antiproliferativa sobre las células de carcinoma de colon HCT-116.³⁵

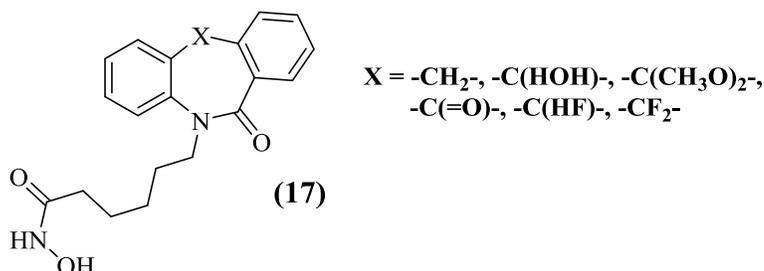


Figura 10. Dibenzo[*b,e*]azepinas que actúan como inhibidores de la enzima HDAC

En el organismo, los receptores X hepáticos alfa y beta (LXR alfa y LXR beta) son los principales reguladores de la homeostasis del colesterol, del metabolismo intermediario y del balance de energía, y de la integración de las señales inflamatorias. El metabolito del colesterol, el oxisterol, es el ligando natural para la activación de los LXR. La primera generación de ligandos LXR alfa y beta sintéticos no selectivos inhiben la aterosclerosis en ratones deficientes en apolipoproteína E. Un novedoso ligando selectivo de transrepresión de LXR fue descubierto mediante la reducción de la actividad agonista transactivacional de la 5,11-dihidro-5-metil-11-metilen-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-ona (**18**) (Figura 11), la cual exhibe actividad transrepresional y transactivacional sobre los receptores X hepáticos. Posteriores modificaciones al sustituyente en C-2 de la molécula (**18**) condujeron a los compuestos (**19**), los cuales también revelaron su actividad de transrepresión LXR-dependiente con macrófagos peritoneales de los ratones de tipo salvaje y “Knock-out o nulos”.³⁶

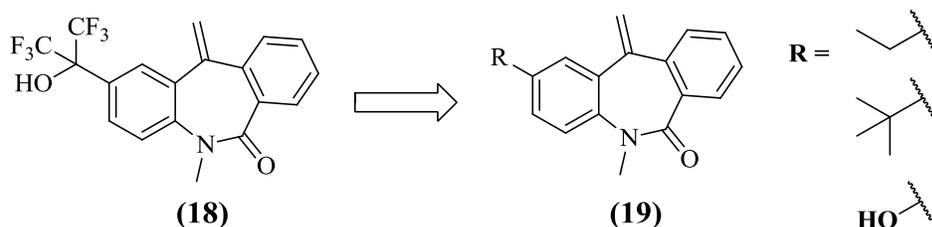


Figura 11. Dibenzo[*b,e*]azepinas con actividad transrespresional y transactivacional

Dentro de las dibenzoazepinas con propiedades anticonvulsivas, la carbamazepina es el fármaco que con mayor frecuencia se prescribe en tratamientos clínicos. Viti y colaboradores mediante el estudio de este tipo de sistemas tricíclicos descubrieron la etazepina, la cual fue seleccionada para posteriores ensayos clínicos. Adicionalmente, el estudio de las (dibenzo[*b,e*]azepin-5-il)acetamidas (20) (Figura 12) en ratones reveló que cuando eran administradas por vía oral, su acción anticonvulsiva es más potente que el de la Etosuximida (medicamento empleado para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia, principalmente la causada por la crisis de ausencia) y, además, muestran una baja neurotoxicidad. Estas propiedades farmacológicas son promisorias para el desarrollo de nuevas drogas anticonvulsivas para el tratamiento de la crisis de ausencia.¹⁰

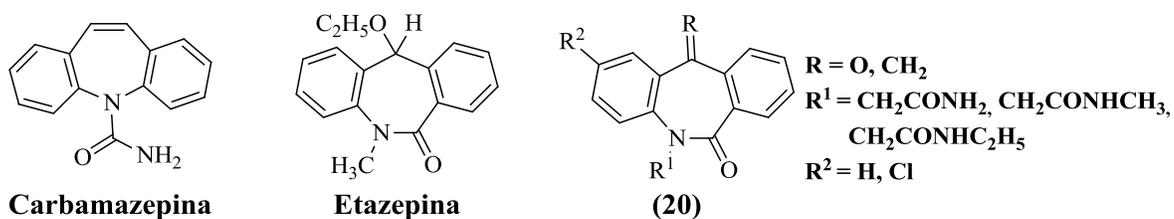


Figura 12. Dibenzoazepinas con propiedades anticonvulsivas

El receptor de potencial transitorio A1, también conocido como TRPA1, es un canal iónico considerado como sensor biológico a los irritantes químicos, ha sido relacionado con la mecano-nocicepción, la sensación de frío doloroso y dolor por agentes irritantes como el aceite de mostaza, el cinamaldehído o la nicotina. El “Gas CR o dibenzoxazepina” es una

dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepina que actúa como un agente incapacitante y lacrimógeno que fue desarrollado por el ministerio de defensa británico para el control de los disturbios de los años 1950–1960. Gijsen y colaboradores en el año de 2010, mediante la síntesis y evaluación de la actividad biológica de un grupo de morfantridinas y dibenzo[*b,f*][1,4]oxazepinas, establecieron que los compuestos **(21)** y **(22)** (Figura 13) pueden ser considerados como los agonistas más potentes de TRPA1 conocidos hasta la fecha, y que pueden ser utilizados como herramientas farmacológicas que puedan contribuir en el conocimiento de este receptor y en el desarrollo de antagonistas, como una alternativa para el tratamiento de condiciones que involucran su activación tales como el asma y el dolor.^{37,38}

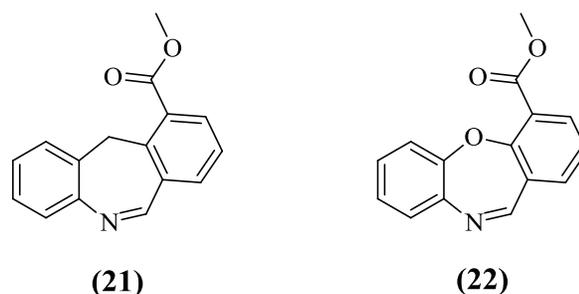


Figura 13. Potentes agonistas del canal iónico TRPA1

Como ejemplos representativos de dibenzo[*b,e*]azepinas con actividad antitumoral se pueden citar a las 11–arildibenzo[*b,e*]azepinas **(23)** (Figura 14), las cuales resultaron ser efectivos agentes antiproliferativos con acción citostática.³⁹

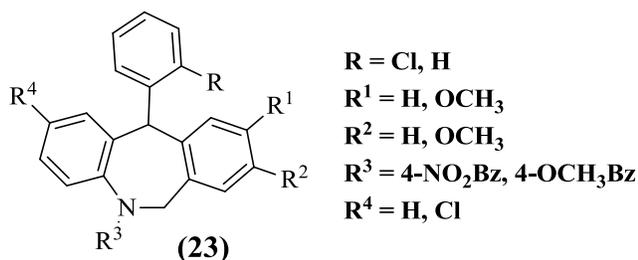


Figura 14. Dibenzo[*b,e*]azepinas con actividad antiproliferativa

Métodos de construcción de los núcleos de la 1-benzoazepina y de la dibenzo[*b,e*]azepina

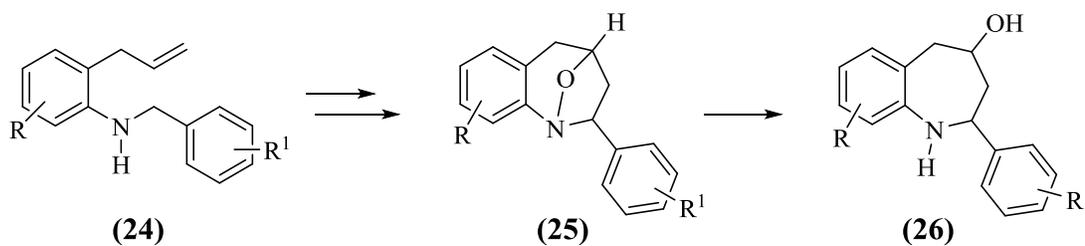
La amplia gama de propiedades fármaco-biológicas que presentan los derivados de la 1-benzoazepina, ha motivado el desarrollo de nuevas y más versátiles rutas sintéticas para obtener esta clase de compuestos de una manera más sencilla y eficiente. De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, se constata que la construcción del anillo de la 1-benzoazepina se puede lograr mediante la implementación de metodologías apropiadas que se basan en la generación de un acople C-C como la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts,⁴⁰ la condensación de Dieckmann,^{41,42} la condensación aldólica en su versión intramolecular,⁴³ la condensación tipo Claisen,⁴⁴ la reacción de Heck³⁶ y la fusión anular por metátesis;^{45,46} o bien, a través de la formación de un nuevo enlace C-N⁴⁷⁻⁵⁰. Así mismo, los rearrreglos moleculares de expansión de carbociclos de seis miembros con inserción anular simultánea de un átomo de nitrógeno como los reordenamientos de Beckmann^{21,51} y de Schmidt,^{52,53} hacen parte de las metodologías que frecuentemente se utilizan para preparar derivados de la 1-benzoazepina.

Todos estos métodos de construcción del anillo de la tetrahidro-1-benzoazepina están bien descritos en la literatura especializada y también han sido recopilados en trabajos de grado y de investigación realizados previamente en el LSO.⁵⁴⁻⁶³ Por esta razón, en esta breve reseña sólo se hará referencia a la ruta de síntesis que fue desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica.

Un ejemplo que ilustra la construcción del núcleo de la tetrahidro-1-benzoazepina como resultado de la formación de un enlace C-C en la etapa clave de la síntesis, es el reportado por Palma y colaboradores quienes describieron la síntesis de siete nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2,4-disustituidas, utilizando *N*-alilanilinas sustituidas como los productos de partida. Tal como se aprecia en el Esquema 1, usando la reacción de transposición amino-Claisen de *N*-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas catalizada por un ácido de Lewis, se logra la conversión de éstas a sus regioisómeros 2-alilanilinas *N*-bencilo

sustituidas, consideradas como los precursores estratégicos en la ruta de síntesis diseñada, ya que poseen las características estructurales apropiadas para ser sometidas a una oxidación selectiva de arilaminas secundarias y la subsiguiente cicloadición intramolecular 1,3-dipolar nitrona-olefina. Dicho de otra manera, la presencia simultánea del fragmento alilo en la posición *orto* respecto del grupo amino de una anilina, así como de un grupo amino secundario fácilmente oxidable, que en este caso se encuentra conectado a un fragmento bencilo, constituye el bloque estructural que le confiere gran versatilidad a estos intermediarios clave, y que permite abordar con éxito la construcción del anillo tetrahidroazepínico requerido.

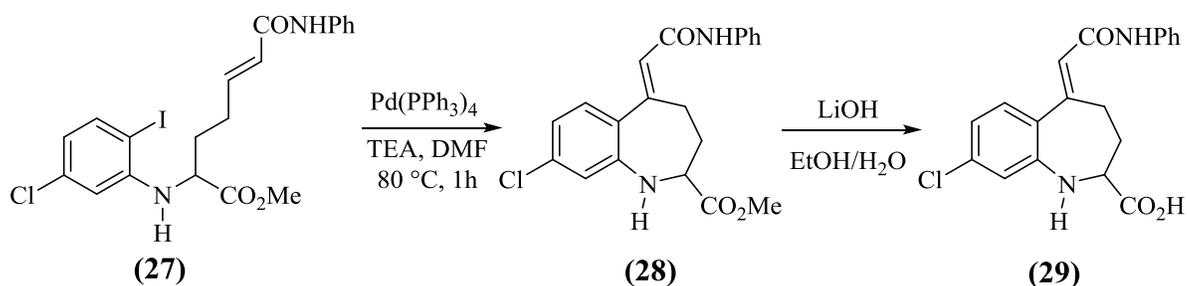
Según este enfoque metodológico, las 2-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas (**24**) son oxidadas a las respectivas nitronas, que por su carácter de 1,3-dipolo pueden ser inducidas a una cicloadición intramolecular 1,3-dipolar con el fragmento alilo, que en este caso actúa como un dipolarófilo, para generar el nuevo acople C-C que da origen a los respectivos 1,4-epoxiciclooaductos (**25**), los cuales, posteriormente, mediante una apertura reductiva del enlace N-O, son transformados en los tetrahidro-1-benzoazepin-4-oles 2-arilsustituídos finales (**26**) (Esquema 1).



Esquema 1. Ruta de síntesis desarrollada en el LSO para preparar nuevas series de tetrahidro-1-benzoazepinas 2,4-disustituídas a partir de *N*-alil-*N*-bencilanilinas sustituidas

La flexibilidad y el carácter general de esta ruta de síntesis se comprobó cuando se realizó la síntesis estereoselectiva de tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas 2-aril sustituidas, partiendo, esta vez, de *N*-alil-*N*-bencil- α -naftilaminas.^{2,26}

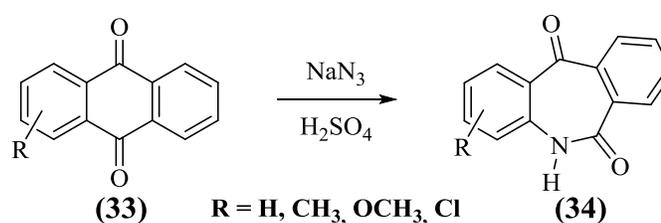
A partir de la extensa revisión bibliográfica realizada sobre metodologías empleadas en la obtención de derivados de la 1-benzoazepina, se pudo evidenciar la escasez de protocolos sintéticos en los que se describa la síntesis de tetrahidro-1-benzoazepinas funcionalizadas en el anillo heterocíclico con un fragmento carboxílico, análogos a los que se diseñaron y se sintetizaron en la presente investigación. Solamente dos trabajos aparecen reportados en la literatura que dan cuenta de esta clase de derivados. El trabajo de Di Fabio y colaboradores⁶⁴ en el que se reporta la síntesis del α -amino-ácido (**29**), mediante la ciclación intramolecular del α -amino-éster (**27**) promovida por complejos de paladio (reacción de Heck), y posterior hidrólisis de la función éster del intermediario (**28**) (Esquema 2).



Esquema 2. Uso de la reacción de Heck para la obtención del α -amino-ácido derivado de la 1-benzoazepina (29**)**

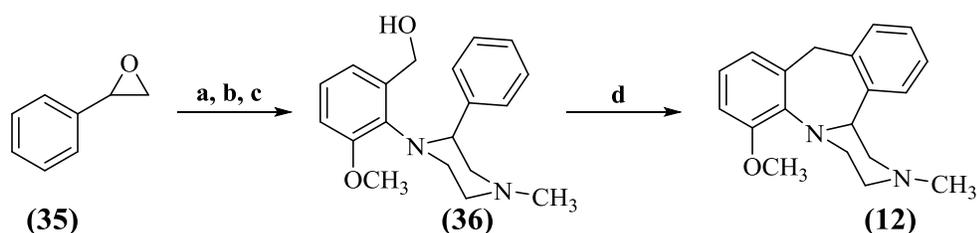
Y el trabajo de Mitsunaga y colaboradores,⁶⁵ quienes llevaron a cabo la síntesis del tetrahidro-1-benzo[b]azepino-2-carboxilato (**32**) mediante la ciclación intramolecular de la especie carbenoide de magnesio temporal que se genera cuando el 4-(2-aminofenil)-1-clorobutil-*p*-tolil sulfóxido (**30**) es tratado sucesivamente con cloruro de *tert*-butil magnesio y cloruro de isopropilmagnesio; el producto de ciclación intermediario (**31**) es posteriormente transformado en (**32**) cuando se hace reaccionar con cloroformiato de etilo (Esquema 3).

se encuentra la reacción de Schmidt. Dicha metodología inicia con la reacción entre una antraquinona y azida de sodio, y finaliza con la inserción intramolecular de un átomo de nitrógeno al nuevo sistema anular dibenzoazepínico generado.⁶⁶ Este proceso de expansión anular es catalizado con ácidos minerales fuertes y ácidos de Lewis, siendo, sin embargo, el ácido sulfúrico uno de los más efectivos catalizadores de dicha transposición. Como ejemplo ilustrativo de la ruta 1, en el Esquema 5 se presenta la conversión de las antraquinonas (**33**) a las dibenzo[*b,e*]azepin-2,5-dionas (**34**).



Esquema 5. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepin-2,5-dionas por reacción de Schmidt

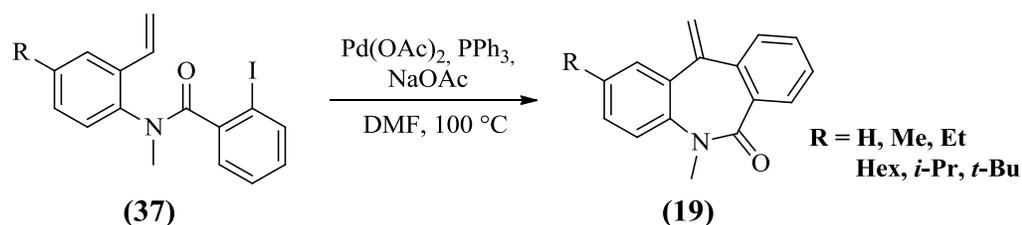
Una metodología que ejemplifica el uso de *N*-bencilanilinas debidamente sustituidas en la posición *orto* (ruta 2), es la reportada por Wikström y colaboradores,⁵ quienes a través de un proceso multietapas, a partir del óxido de estireno (**35**), lograron la síntesis efectiva del compuesto tetracíclico metoximianserín (**12**). En dicha síntesis, el óxido de estireno, en una secuencia de tres pasos, es convertido en la 2-fenil-4-metil-1-(2-metoxi-6-hidroximetilfenil)piperazina (**36**). En la etapa final, este producto intermediario es sometido a una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts promovida por el PPA a 100 °C, para ser transformado en el producto de interés (**12**) (Esquema 6).



a: 2-metilaminoetanol, 130 °C, 17 h; **b:** SOCl₂, CH₂Cl₂, reflujo; **c:** alcohol 2-amino-3-metoxibencílico, CH₃CN, reflujo; **d:** PPA, 100 °C, 2h.

Esquema 6. Síntesis del antidepresivo metoximianserín

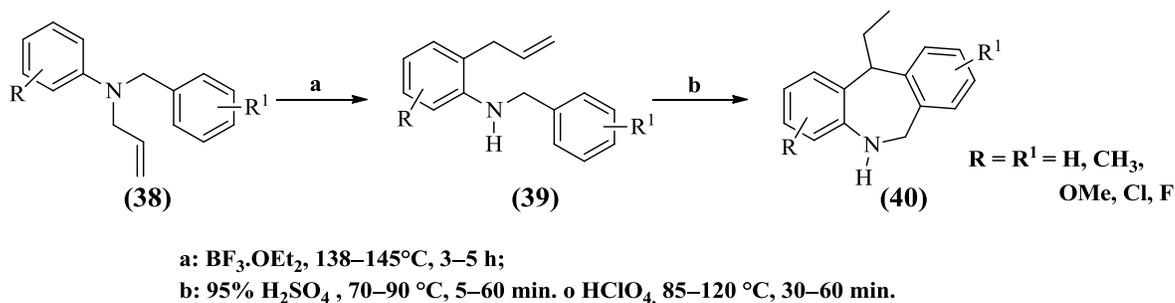
Un protocolo más moderno es el reportado por Aoyama y colaboradores,³⁶ quienes mediante la implementación de la reacción de Heck intramolecular como etapa clave, a partir de las 2-iodo-*N*-metil-*N*-(2-vinilfenil)benzamidás (**37**) obtuvieron las 5,11-dihidro-5-metil-11-metilen-6*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-6-onas 2-sustituidas (**19**) con rendimientos entre el 88-34%. Esta reacción procede suavemente en DMF en la presencia de acetato de paladio Pd(OAc)₂ y trifenilfosfina PPh₃ como sistema catalítico, y acetato de sodio como base (Esquema 7).



Esquema 7. Uso de la reacción intramolecular de Heck en la síntesis de las dibenzo[*b,e*]azepin-6-onas (**19**)

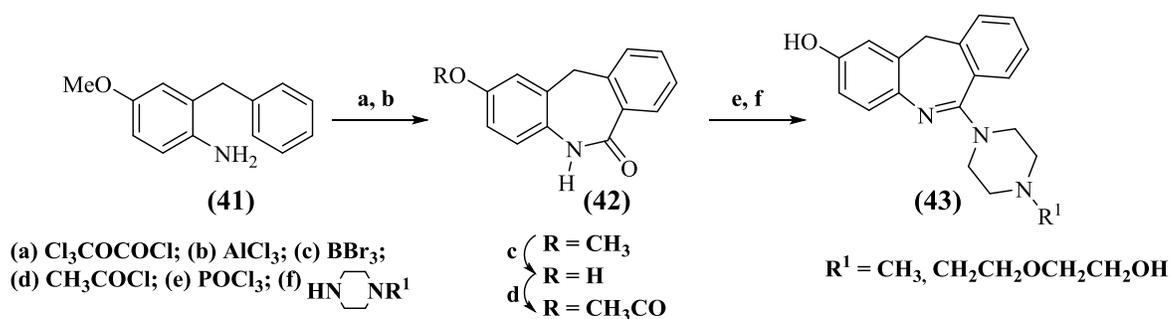
La construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina mediante la generación de un nuevo acople C-C, también se realiza con la ruta de síntesis descrita por Palma y colaboradores.^{67,68} Con ayuda de esta ruta de síntesis fue posible la preparación de la nueva serie de derivados de la 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**40**), que son los productos de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts catalizada por ácido de las 2-

alil-*N*-bencilanilinas (**39**), las cuales previamente son preparadas por transposición amino-Claisen de las respectivas *N*-alil-*N*-bencilanilinas (**38**) (Esquema 8).



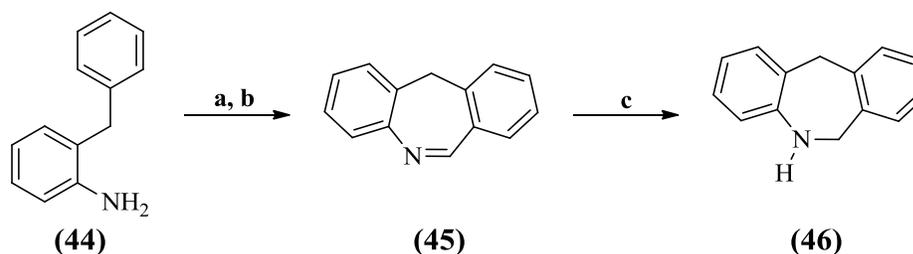
Esquema 8. Uso de la reacción intramolecular de Friedel-Crafts en la obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas

A continuación se presentan algunos ejemplos de la manera como se preparan dibenzo[*b,e*]azepinas de importancia farmacológica a partir de anilinas *orto*-bencilo sustituidas como materiales de partida (ruta 3). Tal es el caso de los análogos de la perlapina (**43**), los cuales fueron sintetizados a partir de la 2-bencil-4-metoxianilina (**41**);⁶⁹ esta anilina fue formilada con carbonoclorhidrato de triclorometilo, y su producto *N*-formilado fue ciclado en las condiciones de Bischler-Napieralski para producir la morfantridona (**42**), la cual al reaccionar con el cloruro de fosforilo es convertida en la correspondiente 2-cloromorfántridina. La posterior sustitución del cloro por un anillo de piperazina *N*-monosustituido conduce, finalmente, a los análogos de la perlapina (**43**) (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de análogos de la perlapina a partir de *ortho*-bencilanilinas

Por una metodología análoga a la anterior, Andrés y colaboradores convirtieron la *ortho*-bencilanilina (**44**) en la morfantridina (**45**); esta transformación tiene lugar cuando (**44**) es sometida a una *N*-formilación con ácido fórmico y la formamida generada es ciclada en las condiciones de Bischler–Napieralski. En la etapa final se realiza la reducción de (**45**) con hidrógeno molecular en presencia de paladio sobre carbono, obteniéndose de esta manera la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**46**) (Esquema 10).⁷



a: HCOOH , reflujo, 2h, 82%; b: PPA, POCl_3 , 120 °C, 12h, 70%;
 c: H_2 , Pd/C (10%), CH_3OH , t. amb. 91%

Esquema 10. Obtención de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**46**) a partir de la *ortho*-bencilanilina (**44**)

Importancia de los α -amino-ácidos de heterociclos nitrogenados benzofusionados.

Actualmente la química sintética y medicinal ha enfocado su atención en compuestos como los amino-ácidos conformacionalmente restringidos, debido a su posible aplicación en el diseño de novedosos péptidos. Los amino-ácidos heterocíclicos pueden ejercer restricciones conformacionales mientras mantienen el carácter hidrofóbico de sus cadenas alquílicas, lo cual los convierte en un interesante bloque estructural para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos. La introducción de amino-ácidos heterocíclicos en péptidos o peptidomiméticos induce restricciones de tipo conformacional, proporcionando importantes efectos estructurales. Adicionalmente, la sustitución sobre péptidos con amino-ácidos cíclicos está siendo utilizada en la investigación estructural y biomecánica, así como en el reconocimiento de los requisitos estructurales para la conformación de un ligando y su unión con el receptor.⁷⁰

A continuación se mostrarán algunos α -amino-ácidos benzofusionados de origen sintético y natural, los cuales se resaltan por su potencial actividad biológica.

Se cree que diferentes patologías del sistema nervioso central tales como las enfermedades de Huntington y Alzheimer, y neurotraumas, involucran, entre otros factores, la sobre-activación de un agonista exógeno del complejo receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). Este receptor y, en particular, el sitio de unión de la glicina asociado con él, son ahora reconocidos como potenciales blancos farmacológicos (*target*). Bajo esta premisa y después de años de investigación, uno de los laboratorios de *GlaxoWellcome* pudo identificar al ácido 2-indolocarboxílico diclorado (**47**) como un potente y selectivo antagonista que actúa en el sitio de unión de glicina del receptor de NMDA. A través de la búsqueda sistemática de nuevos ligandos para este sitio de unión, se llegó al α -amino-ácido derivado de la 1-benzazepina (**29**) (Figura 15), que fue identificado como una plantilla alternativa que permitiría definir mejor los requerimientos topológicos de este sitio de unión del receptor.⁶⁴

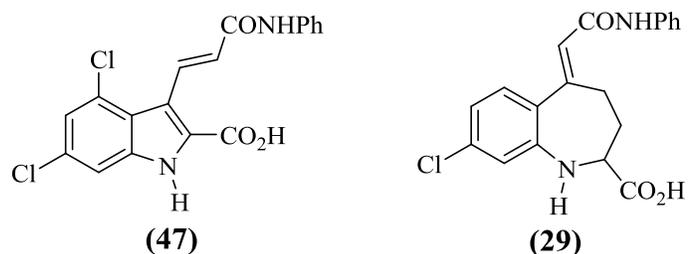


Figura 15. Estructuras moleculares del antagonista de NMDA (47) y de su análogo 1-benzazepínico (29)

Estudios sobre el mismo receptor (NMDA), le permitieron a Leeson y colaboradores establecer que los derivados 5,7-disustituídos del ácido kinurénico (48) (Figura 16) son antagonistas muy potentes y selectivos del sitio de unión de la glicina al complejo receptor de NMDA. Adicionalmente, los autores establecieron que la presencia de sustituyentes apropiados en la posición 6 del ácido kinurénico origina actividad agonista sobre receptores no-NMDA.^{71,72}

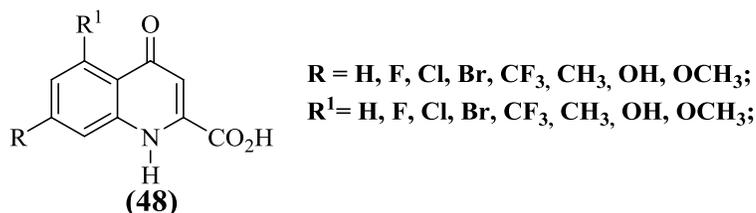


Figura 16. Derivados del ácido kinurénico que actúan como antagonistas del receptor NMDA

La enzima MurA es una proteína con alrededor de 420 residuos de amino-ácidos que cataliza la transferencia del grupo enolpiruvil del fosfoenolpiruvato (PEP) al 3-hidroxilo de la UDP-N-acetilglucosamina (UDP-GlcNAc); esta reacción representa el paso inicial en la síntesis de la mureína (el principal componente de la pared celular bacteriana).⁷³ Los derivados de la *c*-ciclopenteno(pentano)tetrahydroquinolina (49a-c) (Figura 17) resultaron

ser efectivos inhibidores de la enzima MurA, y exhiben buena actividad antibiótica contra bacterias, incluso contra bacterias resistentes a ciertos fármacos, y, adicionalmente, poseen una baja citotoxicidad.⁷⁴

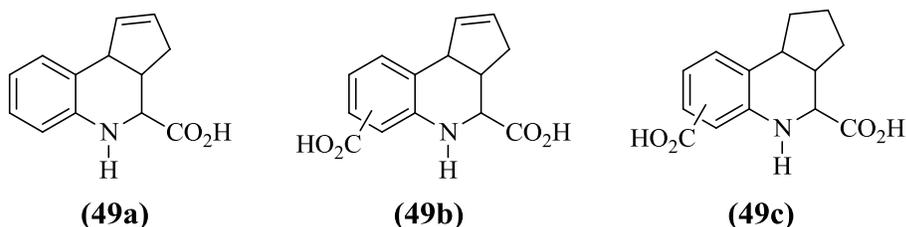


Figura 17. Tetrahydroquinolinolonas-[c]ciclopenteno(pentano) fusionadas con actividad antibiótica

La degradación proteica regulada por la vía ubiquitina–proteosoma es un aspecto esencial de varios eventos celulares, incluyendo el control del ciclo celular, la transcripción y desarrollo. La vía ubiquitina–proteosoma está conformada por el sistema ubiquitina y el proteosoma S26, una máquina proteolítica. La ubiquitinación requiere la acción secuencial de tres enzimas, la enzima activadora de ubiquitina (E1), la enzima conjugadora de ubiquitina (E2) y la ubiquitina ligasa (E3), las cuales permiten la formación de la cadena poliubiquitina, que una vez formada, ésta es reconocida por el proteosoma S26 y degradada por él. Debido a que la actividad de la enzima E1 es esencial en la vía ubiquitina–proteosoma, el desarrollo de inhibidores de la E1 es otro de los enfoques utilizados en la creación de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer. Las hirtioreticulinas (**50**) y (**51**) (Figura 18) son un par de diastereómeros de alcaloides de tipo tetrahydro-β-carbolinas aislados de esponjas marinas, los cuales resultaron ser potentes inhibidores de la enzima activadora de ubiquitina E1.⁷⁵

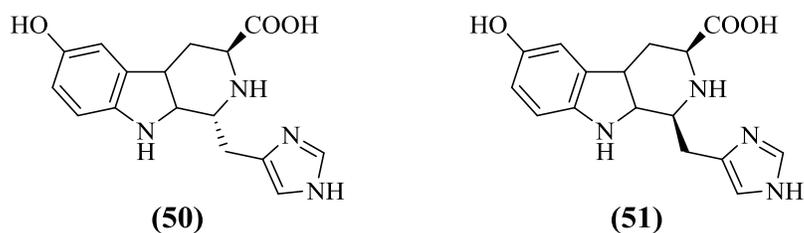


Figura 18. Alcaloides de tipo tetrahydro- β -carbolidinas que actúan como inhibidores de la enzima E1

Las proteínas Janus Quinasas (JAK) son una familia de tirosina quinasas que juegan un papel crítico en la señalización de citoquinas y de las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT). La señalización del complejo JAK/STAT está asociada a diferentes respuestas inmunes anormales tales como las alergias y el asma, las enfermedades autoinmunes como rechazo de trasplantes, la artritis reumatoidea y la esclerosis múltiple. El estudio de la actividad biológica del α -amino-ácido tetracíclico (**52**) (Figura 19) reveló su potencial uso como inhibidor de las proteínas quinasas, específicamente de la JAK-2 y la JAK-3.⁷⁶

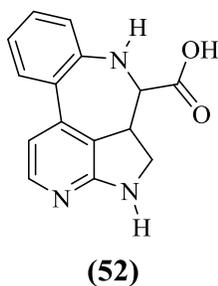


Figura 19. α -Amino-ácido tetracíclico que actúa como inhibidor de la JAK-2 y la JAK-3

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

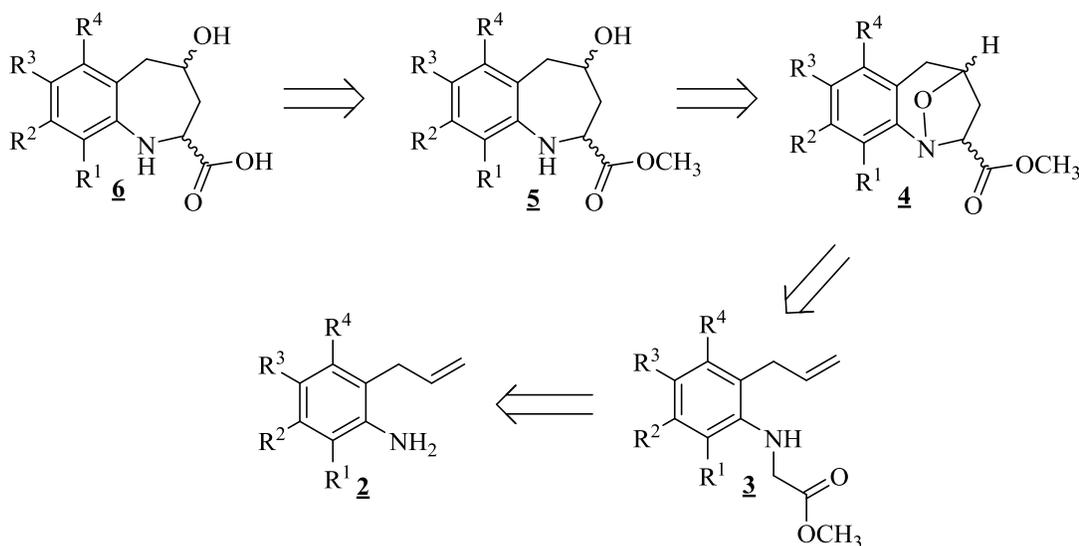
Los métodos de preparación existentes de estos dos sistemas heterocíclicos (tetrahydro-1-benzoazepinas y dibenzo[*b,e*]azepinas) presentan, en su mayoría, severas limitaciones debido a la complejidad estructural de los materiales de partida y a la dificultad para acceder a ellos; las consecuencias de lo anterior son la pobre diversidad estructural de estos precursores y, por ende, la poca funcionalización que se logra de los sistemas esperados. Estas limitaciones, a su vez, impulsan el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan construir estos compuestos de una manera más fácil y a partir de precursores comercialmente accesibles.

En correspondencia con lo recién expuesto, y basados en la abundante información recopilada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica derivada del estudio sistemático de la química de las *orto*-alilanilinas, en el que se estableció que éstas pueden ser usadas como precursores estratégicos en la construcción de sistemas heterocíclicos con núcleos de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina,⁶⁷ tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina,^{77,78} dihidrodibenzo[*c,f*]-tiazolo[3,2-*a*]azepin-3-(2*H*)-ona⁶⁸ y tetrahydro-1-benzoazepina,^{1,54-56,58,60,61,63,79,80} en el presente trabajo de investigación se plantea la posibilidad real de abordar la síntesis de α -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina y la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, compuestos que no se encuentran descritos en la literatura especializada y que constituyen un reto desde el punto de vista sintético.

Como se constató de la revisión bibliográfica realizada, prácticamente no existen métodos de preparación de estas dos clases de compuestos, y, por ende, ninguna información sobre sus propiedades físicas y espectroscópicas, y, mucho menos, sobre su potencial biológico. Por esta razón y con el propósito de propiciar la generación de nuevo conocimiento y así llenar, en parte, el vacío de información existente sobre α -amino-ácidos de estos dos sistemas heterocíclicos, una vez más se ponen a prueba la versatilidad y alcances de las rutas sintéticas diseñadas en el LSO, para demostrar que, con ayuda de éstas, es factible la

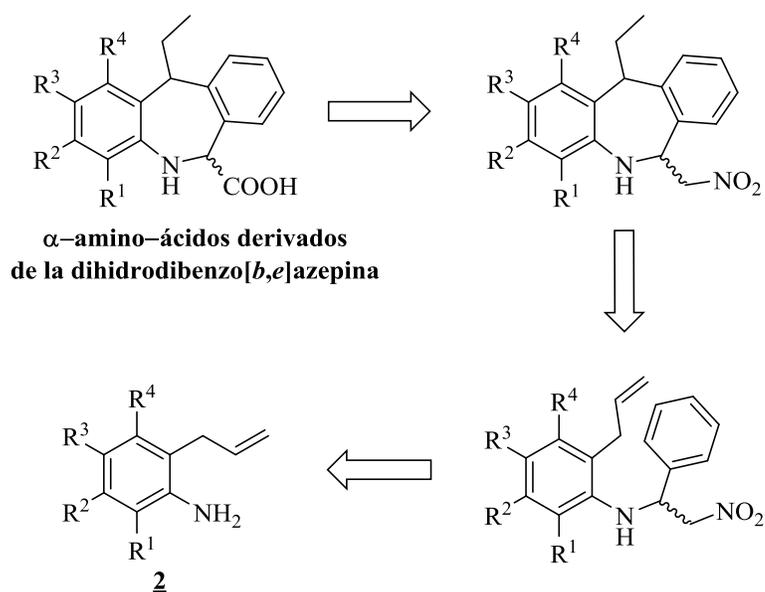
creación de una nueva quimioteca de estas interesantes y desconocidas clases de derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y dihidrodibenzo[*b,e*]azepina.

La primera hipótesis del presente trabajo de investigación consiste en comprobar que, a partir de las 2-alililinas **2** y siguiendo la secuencia de transformaciones químicas que se muestran en el análisis retro-sintético del Esquema 11, se puede acceder a los derivados de los α -amino-ácidos de la tetrahidro-1-benzoazepina diseñados.



Esquema 11. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos de la tetrahidro-1-benzoazepina **6**

Adicionalmente, en el presente Trabajo de Investigación se planteó la posibilidad de acceder a α -amino-ácidos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, aprovechando de nuevo el potencial sintético de *orto*-alilaminoarenos y aductos de Michael. De esta manera, la segunda hipótesis de este trabajo consistía en comprobar que, a partir de las 2-alililinas **2** y el β -nitroestireno, e implementando la secuencia de transformaciones químicas descritas en el análisis retrosintético del Esquema 12, era posible acceder a los α -amino-ácidos derivados de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina diseñados.



Esquema 12. Análisis retrosintético para acceder a los α -amino-ácidos derivados de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina

De esta manera, con el fin de validar los esquemas sintéticos planteados, se establecieron los siguientes objetivos que se numeran a continuación.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Realizar la síntesis, elucidación estructural y determinación de la estereoquímica de la nueva serie de ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6, así como de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12, usando 2-alilanilinas como material de partida.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Sintetizar las 2-alilanilinas 2.
- 3.2.2 Convertir las 2-alilanilinas 2 en los 2-((2-alilaril)amino)acetatos de metilo 3.
- 3.2.3 Realizar la conversión de las aminas secundarias 3 en los nuevos 1,4-epoxiciclooaductos 4.
- 3.2.4 Realizar la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos 4.
- 3.2.5 Realizar la hidrólisis de los α -amino-ésteres 5 para obtener los α -amino-ácidos 6.
- 3.2.6 Obtener los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo 9 a partir de las 2-alilanilinas 2.
- 3.2.7 Realizar la reacción de *N*-acetilación de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo 9.
- 3.2.8 Realizar la alquilación electrofílica de Friedel-Crafts de los α -amino-ésteres *N*-acetilados 11.

4. PARTE EXPERIMENTAL

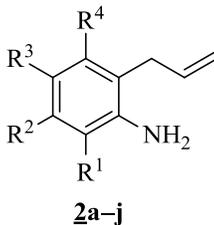
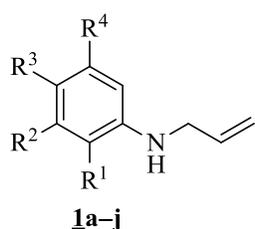
Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck y Aldrich. Los disolventes utilizados en las reacciones y en las purificaciones de los productos sintetizados por cromatografía de columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El tolueno se secó previamente para ser utilizado como disolvente de algunas reacciones, calentándolo a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio durante 5 horas; posteriormente se destiló y se recogió sobre láminas de sodio metálico. El control del avance de las reacciones fue realizado mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatofolios AL TLC de gel de sílice 60 F254 (Merck), los cuales fueron revelados en una cámara SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda 366 y 254 nm y/o en una cámara de yodo o en el revelador ácido fosfomolibdico-ácido sulfúrico-sulfato de cerio-agua. La separación y purificación de todos los productos sintetizados fueron realizadas mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como soporte y eluyendo con mezclas de heptano (hexano) -acetato de etilo y, en algunos casos, con el sistema heptano/acetato de etilo/ácido acético, con incremento gradual del gradiente de la polaridad. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados, se usó un rotaevaporador marca BÜCHI R-200.

Los productos aislados como sólidos fueron recristalizados de heptano-acetato de etilo o de acetato de etilo-etanol; los puntos de fusión (no corregidos) se determinaron en un fusiómetro marca MEL TEMP; el valor reportado corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas. Los espectros de infrarrojo se tomaron en los espectrofotómetros NICOLET AVATAR 360 FTIR y BRUKER TENSOR 27, en pastillas de bromuro de potasio para sustancias sólidas, y/o sobre un módulo de diamante ATR, y en ventanas de bromuro de potasio para sustancias líquidas. Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV), en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS; también se utilizó un equipo Bruker AmazonX acoplado a un detector de trampa iónica de masas selectiva de baja resolución (ESI-MS) del Laboratorio de Espectrometría de Masas

de la UIS, y el espectrómetro de alta resolución Waters Micromass AutoSpect NT (equipado con una sonda de entrada directa) operando a 70 eV, en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén-España.

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional RMN ^1H y ^{13}C , así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (^1H - ^1H -COSY), (^1H - ^1H -NOESY) y heteronuclear (HSQC, HMBC), se registraron en el espectrómetro Bruker Avance III-400, operando a 400 MHz y 100 MHz, respectivamente, en el Laboratorio de RMN de la UIS. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) como disolventes y estándares internos. Las estructuras moleculares tridimensionales obtenidas mediante el uso de la técnica de difracción de rayos X de monocristal, se registraron en el difractorómetro Bruker-Nonius Kappa CCD, en el Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universidad de Jaén-España.

4.1 Preparación de las *N*-alilanilinas **1a-j** y las 2-alilanilinas **2a-j**



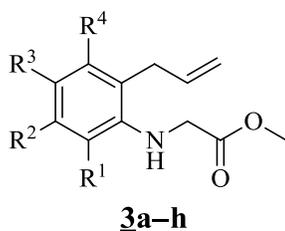
- a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
b: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
c: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$
d: $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$
e: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{Cl}, \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
f: $\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Cl}$
g: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Br}$
h: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Cl}$
i: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{F}$
j: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OCF}_3$

Figura 20. Estructura general de los precursores **1a-j y **2a-j****

Las *N*-alilanilinas **1a-j** y las 2-alilanilinas **2a-j** (Figura 20) fueron sintetizadas usando condiciones experimentales establecidos en anteriores trabajos realizados en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO),^{1,79-81} las características físicas y espectroscópicas de estos

compuestos son idénticas a las reportadas en dichos trabajos, razón por la cual no se incluyen en este manuscrito.

4.2 Síntesis de los metil-2-((2-alilaril)amino)acetatos **3a-h**.



- | |
|--|
| a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ |
| b: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = CH_3$ |
| c: $R^1 = R^3 = CH_3, R^2 = R^4 = H$ |
| d: $R^1 = CH_3, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = H$ |
| e: $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$ |
| f: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Br$ |
| g: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = F$ |
| h: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCF_3$ |

Figura 21. Estructura general de los metil-2-((2-alilaril)amino)acetatos **3a-h**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se depositó la respectiva 2-alilnilina disuelta en 15 mL de dimetilformamida (DMF). Luego, se adicionó carbonato de sodio, yoduro de potasio (KI) y bromoacetato de metilo (relación molar 1:1:1.2:2x10⁻³, 2-alilnilina: bromoacetato de metilo: carbonato de sodio: yoduro de potasio). La mezcla de reacción, en agitación constante, se calentó a 60 °C durante 5–11 horas. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), el crudo de la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se le adicionó agua (50 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL); posteriormente, la fase orgánica se lavó con exceso de agua, con el fin de eliminar el remanente de DMF, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (80:1 hasta 50:1). Los productos deseados **3a-h** (Figura 21) se aislaron como aceites viscosos y de color amarillo pálido.

4.2.1 Metil-2-((2-alilfenil)amino)acetato 3a. De 3.11 g (23.35 mmoles) de la 2-alilanilina **2a**, 2.16 mL (23.35 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.97 g (28.02 mmoles) de carbonato de sodio y 0.01 g (0.06 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8.5 horas de reacción, se obtuvieron 3.83 g (18.68 mmoles, 80%) de **3a**. $C_{12}H_{15}NO_2$ (205.25 g/mol). **IR** ν_{max} = 3417 (N-H), 1742 (C=O), 1637 (C=C Alilo), 913 (=C-H) cm^{-1} . **m/z** (**EI**, %): 205 (M^{+} , 47), 146 (100), 132 (13), 131 (34), 130 (44), 118 (41). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.37 (da, J = 6.3 Hz, 2 H, $-CH_2-$), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 3.94 (s, 2 H, $N-CH_2$), 5.22–5.16 (m, 2 H, $=CH_2$), 5.97 (ddt, J = 16.8, 10.1, 6.3 Hz, 1 H, $=CH-$), 6.51 (da, J = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.76 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.17 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 5-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 36.5 ($-CH_2$), 45.7 ($N-CH_2$), 52.3 (OCH_3), 110.5 (6-C), 116.6 ($=CH_2$), 118.1 (4-C), 124.2 (2-C), 127.8 (5-C), 130.0 (3-C), 135.7 ($-HC=$), 145.1 (1-C), 171.7 (C=O).

4.2.2 Metil-2-((2-alil-4-metilfenil)amino)acetato 3b. De 3.38 g (22.95 mmoles) de la 2-alil-4-metil-anilina **2b**, 2.13 mL (22.95 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.92 g (27.57 mmoles) de carbonato de sodio y 0.01 g (0.06 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8.5 horas de reacción, se obtuvieron 4.12 g (18.82 mmoles, 82%) de **3b**. $C_{13}H_{17}NO_2$ (219.28 g/mol). **IR** ν_{max} = 3414 (N-H), 1743 (C=O), 1637 (C=C Alilo), 911 (=C-H) cm^{-1} . **m/z** (**EI**, %): 219 (M^{+} , 50), 160 (100), 146 (9), 145 (44), 144 (50), 130 (27). **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.25 (s, 3 H, $-CH_3$), 3.33 (dt, J = 6.3, 1.6 Hz, 2 H, $-CH_2-$), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 2 H, $N-CH_2$), 5.14 (dq, J = 16.4, 1.6 Hz, 1 H, $=CH_{2(H-trans)}$), 5.18 (dq, J = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, $=CH_{2(H-cis)}$), 5.96 (ddt, J = 16.4, 10.2, 6.3 Hz, 1 H, $=CH-$), 6.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.91 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 6.96 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1 H, 5-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 20.5 (4- CH_3), 36.6 ($-CH_2$), 46.1 ($N-CH_2$), 52.3 (OCH_3), 110.9 (6-C), 116.6 ($=CH_2$), 124.5 (4-C), 127.5 (2-C), 128.1 (5-C), 131.0 (3-C), 136.0 ($-HC=$), 142.9 (1-C), 172.0 (C=O).

4.2.3 Metil-2-((2-alil-4,6-dimetilfenil)amino)acetato 3c. De 0.93 g (5.76 mmoles) de la 2-alil-4,6-dimetilanilina **2c**, 0.54 mL (5.76 mmoles) de bromoacetato de metilo, 0.74 g (6.92 mmoles) de carbonato de sodio y 0.002 g (0.01 mmoles) de yoduro de potasio, y

después de 5 horas de reacción, se obtuvieron 0.98 g (4.20 mmoles, 73%) de **3c**. $C_{14}H_{19}NO_2$ (233.31 g/mol). IR ν_{max} = 3384 (N-H), 1745 (C=O), 1637 (C=C Alilo), 916 (=C-H) cm^{-1} . m/z (EI, %): 233 (M^+ , 44), 174 (100), 160 (11), 159 (35), 158 (42), 146 (26). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.25 (s, 3 H, 4- CH_3), 2.29 (s, 3 H, 6- CH_3), 3.31 (s, 1 H, N-H), 3.44 (dt, J = 6.4, 1.6 Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.75 (s, 2 H, N- CH_2), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.09 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, = $CH_{2(H-trans)}$), 5.11 (dq, J = 10.6, 1.6 Hz, 1 H, = $CH_{2(H-cis)}$), 5.98 (ddt, J = 17.0, 10.6, 6.4 Hz, 1 H, =CH-), 6.82 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, 3-H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1 H, 5-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 18.6 (6- CH_3), 20.6 (4- CH_3), 36.5 (- CH_2), 50.4 (N- CH_2), 52.1 (OCH_3), 116.6 (=CH $_2$), 128.8 (3-C), 130.1 (6-C), 130.3 (5-C), 131.0 (2-C), 131.9 (4-C), 137.1 (-HC=), 142.8 (1-C), 172.7 (C=O).

4.2.4 Metil-2-((6-alil-3-cloro-2-metilfenil)amino)acetato 3d. De 1.74 g (9.58 mmoles) de la 6-alil-3-cloro-2-metilanilina **2e**, 0.89 mL (9.58 mmoles) de bromoacetato de metilo, 1.22 g (11.49 mmoles) de carbonato de sodio y 0.004 g (0.02 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 10 horas de reacción, se obtuvieron 1.63 g (6.41 mmoles, 67%) de **3d**. $C_{13}H_{16}ClNO_2$ (253.72 g/mol). IR ν_{max} = 3386 (N-H), 1745 (C=O), 1637 (C=C Alilo), 918 (=C-H) cm^{-1} . m/z (EI, %): 253 (M^+ , ^{35}Cl , 29), 194 (100), 180 (56), 179 (11), 178 (33), 166 (8), 158 (39). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.35 (s, 3 H, 2- CH_3), 3.44 (dt, J = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.75 (s, 2 H, N- CH_2), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 5.07 (dq, J = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, = $CH_{2(H-trans)}$), 5.12 (dq, J = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, = $CH_{2(H-cis)}$), 5.94 (ddt, J = 17.2, 10.0, 6.0 Hz, 1 H, =CH-), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.0 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 4-H). RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.0 (2- CH_3), 36.4 (- CH_2), 50.3 (N- CH_2), 52.3 (OCH_3), 116.4 (=CH $_2$), 123.3 (4-C), 128.2 (6-C), 128.4 (3-C), 129.5 (2-C), 133.8 (5-C), 136.4 (-HC=), 147.1 (1-C), 172.5 (C=O).

4.2.5 Metil-2-((2-alil-3-cloro-6-metilfenil)amino)acetato 3e. De 1.6 g (8.81 mmoles) de la 2-alil-3-cloro-6-metilanilina **2f**, 0.81 mL (8.81 mmoles) de bromoacetato de metilo, 1.22 g (10.57 mmoles) de carbonato de sodio y 0.004 g (0.02 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 10 horas de reacción, se obtuvieron 1.71 g (6.74 mmoles, 76%) de **3e**. $C_{13}H_{16}ClNO_2$ (253.72 g/mol). IR ν_{max} = 3388 (N-H), 1743 (C=O), 1637 (C=C Alilo),

916 (=C-H) cm^{-1} . m/z (EI, %): 253 (M^+ , ^{35}Cl , 19), 194 (100), 180 (50), 179 (10), 178 (36), 166 (30), 158 (34). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.28 (s, 3 H, 6- CH_3), 3.45 (s, 1 H, N-H), 3.65 (dt, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.76 (s, 3 H, OCH_3), 3.79 (s, 2 H, N- CH_2), 5.01 (dq, $J = 17.2, 1.9$ Hz, 1 H, = CH_2 (H-trans)), 5.10 (dq, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1 H, = CH_2 (H-cis)), 5.99 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 5.8, 5.3$ Hz, 1 H, =CH-), 7.00-6.93 (m, 2 H, 4-H/5-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.8 (6- CH_3), 33.4 (- CH_2), 50.2 (N- CH_2), 52.2 (OCH_3), 115.8 (=CH $_2$), 123.3 (4-C), 128.5 (6-C), 128.6 (2-C), 130.0 (5-C), 132.7 (3-C), 135.2 (-HC=), 147.1 (1-C), 172.5 (C=O).

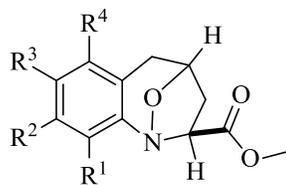
4.2.6 Metil-2-((2-alil-4-bromofenil)amino)acetato 3f. De 1.98 g (9.33 mmoles) de la 2-alil-4-bromoanilina 2g, 0.86 mL (9.33 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.92 g (11.2 mmoles) de carbonato de sodio y 0.004 g (0.02 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 10 horas de reacción, se obtuvieron 2.39 g (8.42 mmoles, 90%) de 3f, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ (284.15 g/mol). m/z (EI, %): 283 (M^+ , ^{79}Br , 19), 224 (91), 210 (22), 209 (4), 208 (19), 196 (8), 144 (100). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.30 (dt, $J = 6.2, 1.5$ Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.89 (s, 2 H, N- CH_2), 4.37 (s, 1 H, N-H), 5.21-5.15 (m, 2 H, =CH $_2$), 5.91 (ddt, $J = 17.0, 10.9, 6.3$ Hz, 1 H, =CH-), 6.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H, 6-H), 7.18 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 3-H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1 H, 5-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.1 (- CH_2), 45.5 (N- CH_2), 52.4 (OCH_3), 109.9 (4-C), 111.9 (6-C), 117.3 (=CH $_2$), 126.3 (2-C), 130.3 (5-C), 132.5 (3-C), 134.7 (-HC=), 144.1 (1-C), 171.4 (C=O).

4.2.7 Metil-2-((2-alil-4-fluorofenil)amino)acetato 3g. De 2.57 g (16.99 mmoles) de la 2-alil-4-fluoroanilina 2i, 1.57 mL (16.99 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.92 g (20.39 mmoles) de carbonato de sodio y 0.007 g (0.04 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 10.5 horas de reacción, se obtuvieron 2.61 g (11.69 mmoles, 69%) de 3g. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ (223.24 g/mol). **IR** ν_{max} = 3414 (N-H), 1744 (C=O), 1637 (C=C Alilo), 916 (=C-H) cm^{-1} . m/z (EI, %): 223 (M^+ , 51), 164 (100), 150 (8), 149 (30), 148 (47), 136 (46). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.32 (dt, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 3.88 (s, 2 H, N- CH_2), 5.17 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, = CH_2 (H-trans)), 5.19 (dq, $J = 10.4, 1.6$ Hz, 1 H, = CH_2 (H-cis)), 5.93 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.4$ Hz, 1 H, =CH-), 6.41 (da, $J = 8.0$ Hz, 1

H, 6-H), 6.84 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1 H, 5-H), 6.86 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1 H, 3-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.2 (- CH_2), 46.1 (N- CH_2), 52.3 (OCH_3), 111.2 (d, $J = 7.7$ Hz, 6-C), 113.5 (d, $J = 21.8$ Hz, 5-C), 116.8 (d, $J = 22.7$ Hz, 3-C), 117.2 (=CH₂) 126.1 (d, $J = 6.7$ Hz, 2-C), 134.8 (-HC=), 141.4 (d, $J = 1.9$ Hz, 1-C), 156.0 (d, $J = 235.7$ Hz, 4-C), 171.7 (C=O).

4.2.8 Metil-2-((2-alil-4-trifluorometoxifenil)amino)acetato 3h. De 1.43 g (6.59 mmoles) de la 2-alil-4-trifluorometoxianilina 2j, 0.61 mL (6.59 mmoles) de bromoacetato de metilo, 2.92 g (7.91 mmoles) de carbonato de sodio y 0.003 g (0.02 mmoles) de yoduro de potasio, y después de 8 horas de reacción, se obtuvieron 1.64 g (5.66 mmoles, 86%) de 3h. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ (289.25 g/mol). **IR** $\nu_{\text{max}} = 3418$ (N-H), 1747 (C=O), 1640 (C=C Alilo), 922 (=C-H) cm^{-1} . ***m/z* (EI, %):** 289 (M^+ , 63), 230 (100), 216 (8), 215 (19), 214 (53), 202 (36). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.33 (da, $J = 6.2$ Hz, 2 H, - CH_2 -), 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 3.91 (s, 2 H, N- CH_2), 4.45 (s, 1 H, N-H), 5.23-5.16 (m, 2 H, =CH₂), 5.93 (ddt, $J = 16.7, 10.5, 6.3$ Hz, 1 H, =CH-), 6.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 6-H), 6.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.01 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1 H, 5-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.2 (- CH_2), 45.7 (N- CH_2), 52.4 (OCH_3), 110.6 (6-C), 117.4 (=CH₂), 120.4 (5-C), 120.7 (q, $J = 255.4$ Hz, 4- OCF_3), 123.1 (3-C), 125.4 (2-C), 134.6 (-HC=), 140.8 (4-C), 143.8 (1-C), 171.4 (C=O).

4.3 Obtención de los (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-h**.



4a-h

- | |
|--|
| a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ |
| b: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = CH_3$ |
| c: $R^1 = R^3 = CH_3, R^2 = R^4 = H$ |
| d: $R^1 = CH_3, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = H$ |
| e: $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$ |
| f: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Br$ |
| g: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = F$ |
| h: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCF_3$ |

Figura 22. Estructura general de los (2*SR*,4*RS*)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-h**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositó una mezcla de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%) y tungstanato de sodio dihidratado disueltos en 4 mL de metanol. Luego, en agitación constante y con enfriamiento en baño de hielo, se agregó gota a gota el respectivo 2-((2-alilaril)amino)acetato **3a-h** disuelto en 15 mL de metanol (relación molar 1:4:0.1 amina secundaria: peróxido de hidrógeno: tungstanato de sodio dihidratado). Después de la adición de **3a-h**, cada una de las mezclas de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y a esta temperatura se agitó durante 10 a 32 horas, hasta que se observó el consumo total del precursor (control por CCF); una vez finalizada la reacción de oxidación, la masa de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL), el extracto se lavó con suficiente agua para eliminar el catalizador y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida, y el crudo de la reacción se disolvió en 20 mL de tolueno anhidro y se calentó a 60–110 °C durante 3–10 horas. Transcurrido este tiempo, se eliminó el tolueno por destilación a presión reducida y el residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, empleando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (10:1

hasta 3:1). Los 1,4-epoxiciclooaductos **4a–h** (Figura 22) se obtuvieron como sólidos (excepto **4f**), los cuales se recrystalizaron de heptano-acetato de etilo.

4.3.1 (2SR,4RS)-Metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato **4a.** De 3.58 g (17.44 mmoles) de metil-2-((2-alilfenil)amino)acetato **3a**, 7.06 mL (69.76 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.57 g (1.74 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 18 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 6 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 1.85 g (8.44 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, $C_{12}H_{13}NO_3$ (219.24 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 115–116 °C, $R_f = 0.22$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 1742$ (C=O), 1481 (C=C Aromático), 1034 (C–O), 986 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %):** 219 (M^+ , 100), 202 (2), 160 (79), 142 (11), 132 (31), 130 (96), 118 (31), 104 (50). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{13}NO_3$: 219.0895, encontrado: 219.0899. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.29 (ddd, $J = 12.8, 7.8, 1.6$ Hz, 1 H, 3- H_A), 2.51 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 5- H_A), 2.94 (dddd, $J = 12.8, 7.8, 2.4, 1.2$ Hz, 1 H, 3- H_B), 3.38 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1 H, 5- H_B), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.14 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (ddd, $J = 7.8, 5.2, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H), 7.09 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 7.11 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1 H, 9-H), 7.12 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1 H, 7-H), 7.17 (td, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1 H, 8-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 34.3 (5-C), 36.9 (3-C), 52.9 (OCH_3), 73.1 (2-C), 74.7 (4-C), 121.9 (9-C), 125.1 (5a-C), 126.5 (7-C), 126.8 (8-C), 129.9 (6-C), 149.1 (9a-C), 171.4 (C=O).

4.3.2 (2SR,4RS)-Metil-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato **4b.** De 1.58 g (7.20 mmoles) de metil-2-((2-alil-4-metilfenil)amino)acetato **3b**, 2.93 mL (29.80 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.24 g (0.72 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 12 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 6 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.81 g (3.47 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4b**. $C_{13}H_{15}NO_3$ (233.26 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 86–87 °C, $R_f = 0.24$ (25% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 1740$ (C=O), 1488 (C=C Aromático), 1035 (C–O), 990 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %):** 233 (M^+ , 100), 216 (1), 174 (63), 156 (9), 146 (39), 144 (63), 132 (4), 118

(56). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{13}H_{15}NO_3$: 233.1052, encontrado: 233.1051. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.28 (s, 3 H, 7- CH_3), 2.28 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 1.8$ Hz, 1 H, 3- H_A), 2.46 (da, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 5- H_A), 2.92 (dddd, $J = 12.8, 7.8, 2.6, 1.0$ Hz, 1 H, 3- H_B), 3.33 (dd, $J = 16.8, 5.4$ Hz, 1 H, 5- H_B), 3.81 (s, 3 H, OCH_3), 4.11 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.89 (ddd, $J = 7.8, 5.4, 1.8$ Hz, 1 H, 4-H), 6.90 (sa, 1 H, 6-H), 6.96 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1 H, 8-H), 7.0 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 9-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 21.0 (CH_3), 34.3 (5-C), 36.9 (3-C), 52.8 (OCH_3), 73.2 (2-C), 74.7 (4-C), 121.7 (9-C), 124.7 (5a-C), 126.2 (7-C), 127.4 (8-C), 130.3 (6-C), 146.7 (9a-C), 171.5 (C=O).

4.3.3 (2SR,4RS)-Metil-7,9-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilato 4c. De 0.99 g (4.24 mmoles) de metil-2-((2-alil-4,6-dimetilfenil)-amino)acetato **3c**, 1.72 mL (16.97 mmoles) del peróxido de hidrógeno, 0.139 g (0.42 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 10 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 5 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.47 g (1.90 mmoles, 45%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4c**. $C_{14}H_{17}NO_3$ (247.29 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 114–115°C, **R_f** = 0.32 (25% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 1732 (C=O), 1488 (C=C Aromático), 1032 (C–O), 938 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 247 (M^{+} , 100), 230 (1), 188 (95), 170 (7), 160 (57), 158 (64), 146 (58), 132 (43). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{14}H_{17}NO_3$: 247.1208, encontrado: 247.1219. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.21 (ddd, $J = 12.8, 9.2, 2.0$ Hz, 1 H, 3- H_A), 2.25 (s, 3 H, 7- CH_3), 2.34 (s, 3 H, 9- CH_3), 2.44 (da, $J = 16.6$ Hz, 1 H, 5- H_A), 2.97 (dddd, $J = 12.8, 7.6, 2.6, 1.2$ Hz, 1 H, 3- H_B), 3.33 (dd, $J = 16.6, 5.6$ Hz, 1 H, 5- H_B), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.0 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (ddd, $J = 7.6, 5.6, 2.0$ Hz, 1 H, 4-H), 6.74 (s, 1 H, 6-H), 6.83 (s, 1 H, 8-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.6 (9- CH_3), 20.9 (7- CH_3), 34.4 (5-C), 36.5 (3-C), 52.8 (OCH_3), 71.7 (2-C), 75.0 (4-C), 124.4 (5a-C), 127.8 (6-C), 129.1 (8-C), 130.4 (9-C), 135.4 (7-C), 145.1 (9a-C), 171.5 (C=O).

4.3.4 (2SR,4RS)-Metil-8-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]-azepina-2-carboxilato 4d. De 1.02 g (4.02 mmoles) de metil-2-((6-alil-3-cloro-2-metilfenil)amino)acetato **3d**, 1.63 mL (16.08 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.133 g

(0.40 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 32 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 8 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.52 g (1.94 mmoles, 48%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4d**. $C_{13}H_{14}ClNO_3$ (267.71 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 110–112 °C, **R_f** = 0.19 (25% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 1736 (C=O), 1441 (C=C Aromático), 1028 (C–O), 990 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 267 (M^{+} , ^{35}Cl , 76), 250 (2), 208 (100), 190 (13), 180 (61), 178 (69), 166 (54), 152 (36). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_3$: 267.0662, encontrado: 267.0656. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.18 (ddd, J = 12.8, 8.8, 1.6 Hz, 1 H, 3- H_A), 2.43 (s, 3 H, 9- CH_3), 2.45 (d, J = 16.8 Hz, 1 H, 5- H_A), 2.99 (dddd, J = 12.8, 7.8, 2.4, 1.2 Hz, 1 H, 3- H_B), 3.33 (dd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1 H, 5- H_B), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H, 2-H), 4.91 (ddd, J = 7.8, 5.2, 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1 H, 7-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 13.7 (9- CH_3), 34.1 (5-C), 36.4 (3-C), 52.9 (OCH_3), 71.6 (2-C), 74.7 (4-C), 123.4 (5a-C), 126.6 (7-C), 127.9 (6-C), 129.2 (9-C), 132.6 (8-C), 148.5 (9a-C), 171.1 (C=O).

4.3.5 (2SR,4RS)-Metil-6-cloro-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]-azepina-2-carboxilato 4e. De 1.71 g (6.74 mmoles) de metil-2-((2-alil-3-cloro-6-metilfenil)amino)acetato **3e**, 3.05 mL (26.96 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.22 g (0.67 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 32 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 3 horas de calentamiento a 60 °C en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.8 g (2.98 mmoles, 44%) del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**. $C_{13}H_{14}ClNO_3$ (267.71 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 68–69 °C, **R_f** = 0.39 (25% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 1731 (C=O), 1461 (C=C Aromático), 1050 (C–O), 986 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 267 (M^{+} , ^{35}Cl , 76), 250 (2), 208 (100), 190 (9), 180 (50), 178 (53), 166 (42), 152 (23). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_3$: 267.0662, encontrado: 267.0655. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.20 (ddd, J = 12.8, 8.8, 1.8 Hz, 1 H, 3- H_A), 2.35 (s, 3 H, 9- CH_3), 2.50 (da, J = 17.4 Hz, 1 H, 5- H_A), 3.0 (dddd, J = 12.8, 7.8, 2.8, 1.4 Hz, 1 H, 3- H_B), 3.22 (dd, J = 17.4, 5.6 Hz, 1 H, 5- H_B), 3.83 (s, 3 H, OCH_3), 4.01 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.99 (ddd, J = 7.8, 5.6, 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 8-H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 7-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.4 (9- CH_3), 33.6

(5-C), 36.8 (3-C), 52.9 (OCH₃), 71.4 (2-C), 74.8 (4-C), 123.5 (5a-C), 126.3 (7-C), 129.2 (8-C), 129.4 (9-C), 132.1 (6-C), 148.7 (9a-C), 171.1 (C=O).

4.3.6 (2SR(2RS),4RS)-Metil-7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo-

[b]azepina-2-carboxilato **4f**. De 2.25 g (7.92 mmoles) de metil-2-((2-alil-4-bromofenil)amino)acetato **3f**, 3.59 mL (31.67 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.26 g (0.79 mmoles) de tungstato de sodio dihidratado, y después de 28 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 3 horas de calentamiento a 60 °C en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 1.55 g (5.2 mmoles, 66%) de un aceite viscoso de color marrón, cuyo análisis por CG-EM indica que se trata de una mezcla de los isómeros *exo* y *endo* en una relación 89 y 11% con tiempos de retención (**t_R**) de 23.24 y 23.83 min., respectivamente. **R_f** = 0.33 (25% acetato de etilo-heptano). **C₁₂H₁₂BrNO₃** (298.13 g/mol). **IR** ν_{\max} = 1742 (C=O), 1473 (C=C Aromático), 1055 (C-O), 951 (N-O) cm⁻¹. **m/z (EI, %)**: 297 (M⁺, ⁷⁹Br, 76), 280 (2), 238 (56), 220 (3), 210 (44), 208 (33), 196 (12), 182 (36), 159 (23), 130 (100). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para C₁₂H₁₂BrNO₃: 297.0001, encontrado: 297.0000. Isómero *exo*: **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.27 (ddd, *J* = 12.8, 9.0, 1.8 Hz, 1 H, 3-H_A), 2.49 (d, *J* = 17.0 Hz, 1 H, 5-H_A), 2.95 (dddd, *J* = 12.8, 7.8, 2.6, 1.0 Hz, 1 H, 3-H_B), 3.35 (dd, *J* = 17.0, 5.4 Hz, 1 H, 5-H_B), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 7.0 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 6-H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H, 8-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 34.1 (5-C), 36.8 (3-C), 52.9 (OCH₃), 73.0 (2-C), 74.2 (4-C), 119.6 (7-C), 123.6 (9-C), 127.5 (5a-C), 129.9 (8-C), 132.7 (6-C), 148.2 (9a-C), 171.0 (C=O). Isómero *endo*: **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.39 (ddd, *J* = 12.6, 7.8, 2.0 Hz, 1 H, 3-H_A), 2.58 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H, 5-H_A), 2.71-2.63 (m, 1 H, 3-H_B), 3.35 (dd, *J* = 17.0, 5.4 Hz, 1 H, 5-H_B), 3.63 (s, 3 H, OCH₃), 4.43 (dd, *J* = 9.0, 7.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.90 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 1.8 Hz, 1 H, 4-H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.21 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1 H, 8-H) 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 6-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 35.0 (5-C), 35.7 (3-C), 52.5 (OCH₃), 73.7 (2-C), 75.3 (4-C), 120.2 (7-C), 125.0 (9-C), 128.2 (5a-C), 129.1 (8-C), 132.7 (6-C), 145.0 (9a-C), 167.4 (C=O).

4.3.7 (2SR,4RS)–Metil–7–fluoro–2,3,4,5–tetrahidro–1,4–epoxibenzo[*b*]azepina–2–carboxilato **4g.** De 1.83 g (8.20 mmoles) de metil–2–((2–alil–4–fluorofenil)amino)acetato **3g**, 3.31 mL (32.78 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.27 g (0.82 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 19 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 12 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 0.99 g (4.17 mmoles, 51%) del 1,4–epoxiciclooaducto **4g**. $C_{12}H_{12}FNO_3$ (237.23 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 98–99°C, **R_f** = 0.29 (25% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{max} = 1743 (C=O), 1485 (C=C Aromático), 1035 (C–O), 984 (N–O) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 237 (M^{+} , 100), 220 (1), 178 (69), 160 (7), 150 (37), 148 (93), 136 (31), 122 (63). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{12}FNO_3$: 237.0801, encontrado: 237.0810. **RMN ¹H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 2.28 (ddd, J = 12.8, 9.0, 1.6 Hz, 1 H, 3–H_A), 2.49 (da, J = 16.8 Hz, 1 H, 5–H_A), 2.94 (dddd, J = 12.8, 7.8, 2.8, 1.2 Hz, 1 H, 3–H_B), 3.35 (dd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1 H, 5–H_B), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 4.09 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1 H, 2–H), 4.84 (ddd, J = 7.8, 5.2, 1.6 Hz, 1 H, 4–H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H, 6–H), 6.85 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H, 8–H), 7.08 (dd, J = 8.8, 5.2 Hz, 1 H, 9–H). **RMN ¹³C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 34.5 (5–C), 36.9 (3–C), 52.9 (OCH₃), 73.0 (2–C), 74.1 (4–C), 113.7 (d, J = 22.7 Hz, 1C, 8–C), 116.3 (d, J = 22.7 Hz, 1C, 6–C), 123.5 (d, J = 8.7 Hz, 1C, 9–C), 127.3 (d, J = 8.2 Hz, 1C, 5a–C), 145.1 (d, J = 2.8 Hz, 1C, 9a–C), 160.8 (d, J = 245.0 Hz, 1C, 7–C), 171.2 (C=O).

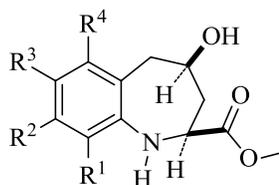
4.3.8 (2SR(2RS),4RS)–Metil–7–trifluorometoxi–2,3,4,5–tetrahidro–1,4–epoxibenzo[*b*]azepina–2–carboxilato **4h.** De 1.64 g (5.66 mmoles) de metil–2–((2–alil–4–trifluorometoxifenil)amino)acetato **3h**, 2.57 mL (22.68 mmoles) de peróxido de hidrógeno, 0.19 g (0.57 mmoles) de tungstanato de sodio dihidratado, y después de 24 horas de agitación de la anterior mezcla de reacción, seguido de 6 horas de calentamiento a reflujo en tolueno de la nitrona generada, se obtuvieron 1.04 g (3.43 mmoles, 61%) de un sólido blanco, cuyo análisis por CG–EM indica que se trata de una mezcla de los isómeros *exo* y *endo* en una relación 91 y 9% con tiempos de retención (**t_R**) de 19.47 y 20.09 min., respectivamente. **P.f.** 40–41 °C, **R_f** = 0.35 (25% acetato de etilo–heptano). $C_{13}H_{12}F_3NO_4$ (303.23 g/mol). **IR** ν_{max} = 1733 (C=O), 1440 (C=C Aromático), 1047 (C–O), 961 (N–O)

cm^{-1} . *m/z* (EI, %): 303 (M^+ , 100), 286 (2), 244 (85), 226 (8), 216 (49), 214 (89), 202 (36), 188 (75). HRMS (70 eV) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_4$: 303.0718, encontrado: 303.0720.

Isómero *exo*: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.30 (ddd, $J = 12.8, 8.8, 1.8$ Hz, 1 H, 3- H_A), 2.53 (da, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 5- H_A), 2.97 (dddd, $J = 12.8, 7.8, 2.8, 1.2$ Hz, 1 H, 3- H_B), 3.38 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1 H, 5- H_B), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.12 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (ddd, $J = 7.6, 5.6, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.97 (sa, 1 H, 6-H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 9-H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 34.4 (5-C), 36.9 (3-C), 52.9 (OCH_3), 72.9 (2-C), 74.1 (4-C), 119.6 (8-C), 122.3 (6-C), 123.2 (q, $J = 297.4$ Hz, 1C, OCF_3), 123.4 (9-C), 127.2 (5a-C), 147.6 (7-C), 147.6 (9a-C), 171.0 (C=O).

Isómero *endo*: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.41 (ddd, $J = 12.8, 8.0, 2.2$ Hz, 1 H, 3- H_A), 2.61 (da, $J = 16.8$ Hz, 1 H, 5- H_A), 2.69 (dddd, $J = 12.8, 9.2, 8.2, 1.6$ Hz, 1H, 3- H_B), 3.38 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1 H, 5- H_B), 3.63 (s, 3 H, OCH_3), 4.45 (dd, $J = 9.2, 8.0$ Hz, 1 H, 2-H), 4.92 (ddd, $J = 7.6, 5.6, 1.6$ Hz, 1 H, 4-H), 6.97 (sa, 1 H, 6-H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1 H, 8-H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 9-H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 35.3 (5-C), 35.8 (3-C), 52.4 (OCH_3), 73.7 (2-C), 75.2 (4-C), 118.5 (8-C), 121.7 (6-C), 123.2 (q, $J = 297.4$ Hz, 1C, OCF_3), 124.8 (9-C), 128.0 (5a-C), 144.3 (9a-C), 147.2 (7-C), 167.4 (C=O).

4.4 Síntesis de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo 5a-h.



5a-h

Figura 23. Estructura general de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo 5a-h

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositó el respectivo 1,4-epoxiciclooaducto **4a-h** disuelto en metanol; esta solución se enfrió en un baño de hielo hasta 0 °C, y luego, con agitación vigorosa, se agregó exceso de zinc en polvo, ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado (37%) (relación molar 1:20:14:14, Ciclooaducto : Zinc: Ácido acético: Ácido clorhídrico). La mezcla de reacción se agitó durante un período de 40 minutos a 6 horas. Una vez finalizada la reacción (control por CCF), se agregó agua a la mezcla de reacción y se trató con una solución de hidróxido de amonio (25%) hasta pH \approx 7.0–7.5. El exceso de zinc se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, empleando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (3:1 hasta 1:1). Los α -amino-ésteres **5a-h** (Figura 23) fueron obtenidos como sólidos, los cuales se recrystalizaron de heptano–acetato de etilo.

4.4.1 *cis*-Metil-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxilato

5a. De 1.24 g (5.65 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4a**, 7.38 g (113 mmoles) de zinc en polvo, 4.52 mL (79.1 mmoles) de ácido acético glacial y 2.42 mL (79.1 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 80 minutos de reacción, se obtuvieron 1.08 g (4.88 mmoles, 86%) del amino-éster **5a**. $C_{12}H_{15}NO_3$ (221.25 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 125–126 °C, **R_f** = 0.25 (50% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{max} = 3541 (N–H), 3324 (O–H), 1713 (C=O), 1471 (C=C Aromático), 1039 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{15}NO_3$: 221.1052, encontrado: 221.1054.

4.4.2 *cis*-Metil-4-hidroxi-7-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-

carboxilato 5b. De 0.76 g (3.26 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4b**, 4.46 g (65.16 mmoles) de zinc en polvo, 2.61 mL (45.64 mmoles) de ácido acético glacial y 1.39 mL (45.64 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.72 g (3.06 mmoles, 94%) del amino-éster **5b**. $C_{13}H_{17}NO_3$ (235.28 g/mol). Sólido blanco, **P.f.**

132–133 °C, R_f = 0.23 (50% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 3281 (N–H/O–H), 1742 (C=O), 1454 (C=C Aromático), 1027 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235.1208, encontrado: 235.1216.

4.4.3 *cis*–Metil–7,9–dimetil–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*b*]azepina–2–carboxilato **5c**. De 0.11 g (0.44 mmoles) del 1,4–epoxiciclooaducto **4c**, 0.58 g (8.8 mmoles) de zinc en polvo, 0.35 mL (6.16 mmoles) de ácido acético glacial y 0.19 mL (6.16 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.09 g (0.36 mmoles, 82%) del amino–éster **5c**. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (249.31 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 122–123°C, R_f = 0.27 (50% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 3551 (N–H), 3372 (O–H), 1723 (C=O), 1483 (C=C Aromático), 1040 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: 249.1365, encontrado: 249.1366.

4.4.4 *cis*–Metil–8–cloro–9–metil–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*b*]azepina–2–carboxilato **5d**. De 0.09 g (0.34 mmoles) del 1,4–epoxiciclooaducto **4d**, 0.44 g (6.8 mmoles) de zinc en polvo, 0.27 mL (4.76 mmoles) de ácido acético glacial y 0.14 mL (4.76 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 6 horas de reacción, se obtuvieron 0.07 g (0.26 mmoles, 76%) del amino–éster **5d**. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ (269.72 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 89–90 °C, R_f = 0.27 (50% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 3515 (N–H), 3416 (O–H), 1711 (C=O), 1458 (C=C Aromático), 1020 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$: 269.0819, encontrado: 269.0814.

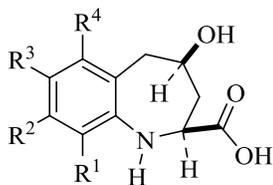
4.4.5 *cis*–Metil–6–cloro–9–metil–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1*H*–benzo[*b*]azepina–2–carboxilato **5e**. De 0.59 g (2.20 mmoles) del 1,4–epoxiciclooaducto **4e**, 2.88 g (44 mmoles) de zinc en polvo, 1.75 mL (30.8 mmoles) de ácido acético glacial y 0.94 mL (30.8 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 6 horas de reacción, se obtuvieron 0.4 g (1.49 mmoles, 67%) del amino–éster **5e**. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ (269.72 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 68–69 °C, R_f = 0.55 (50% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 3381 (N–H/O–H), 1733 (C=O), 1461 (C=C Aromático), 1040 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$: 269.0819, encontrado: 269.0817.

4.4.6 *cis*-Metil-7-bromo-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato **5f**. De 0.6 g (2.01 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4f**, 2.63 g (40.2 mmoles) de zinc en polvo, 1.61 mL (28.14 mmoles) de ácido acético glacial y 0.85 mL (28.14 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.43 g (1.43 mmoles, 71%) del amino-éster **5f**. $C_{12}H_{14}BrNO_3$ (300.15 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 106–107 °C, $R_f = 0.48$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 3405$ (N–H), 3342 (O–H), 1723 (C=O), 1480 (C=C Aromático), 1038 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{14}BrNO_3$: 299.0157, encontrado: 299.0156.

4.4.7 *cis*-Metil-7-fluoro-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato **5g**. De 0.48 g (2.02 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4g**, 2.64 g (40.4 mmoles) de zinc en polvo, 1.61 mL (28.28 mmoles) de ácido acético glacial y 0.86 mL (28.28 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 40 minutos de reacción, se obtuvieron 0.44 g (1.84 mmoles, 91%) del amino-éster **5g**. $C_{12}H_{14}FNO_3$ (239.24 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 108–109 °C, $R_f = 0.20$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 3349$ (N–H/O–H), 1727 (C=O), 1439 (C=C Aromático), 1038 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{14}FNO_3$: 239.0958, encontrado: 239.0964.

4.4.8 *cis*-Metil-4-hidroxi-7-trifluorometoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato **5h**. De 0.76 g (2.51 mmoles) del 1,4-epoxiciclooaducto **4h**, 3.28 g (50.2 mmoles) de zinc en polvo, 2.01 mL (35.14 mmoles) de ácido acético glacial y 1.08 mL (35.14 mmoles) de ácido clorhídrico, y después de 2 horas de reacción, se obtuvieron 0.64 g (1.84 mmoles, 91%) del amino-éster **5h**. $C_{13}H_{14}F_3NO_4$ (305.25 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 72–73 °C, $R_f = 0.50$ (50% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 3490$ (N–H), 3330 (O–H), 1734 (C=O), 1463 (C=C Aromático), 1029 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{13}H_{14}F_3NO_4$: 305.0873, encontrado: 305.0871.

4.5 Preparación de los ácidos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6a-g



6a-g

- | |
|--|
| a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ |
| b: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = CH_3$ |
| c: $R^1 = CH_3, R^2 = Cl, R^3 = R^4 = H$ |
| d: $R^1 = CH_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$ |
| e: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Br$ |
| f: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = F$ |
| g: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCF_3$ |

Figura 24. Estructura general de los ácidos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos 6a-g.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se depositó el respectivo α -amino-éster 5a-g disuelto en 1.0 mL de metanol. Posteriormente, a la solución metanólica se agregó solución de hidróxido de sodio 1N (relación molar 1:1.1, α -amino-éster: hidróxido de sodio), y se agitó a temperatura ambiente durante 30-90 minutos, después de los cuales se adicionó agua destilada, se aciduló con solución de ácido clorhídrico 1N hasta un pH \approx 3.0-3.5, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL); la fase orgánica se lavó con suficiente agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el crudo de la reacción se purificó por recristalización de acetato de etilo-etanol. Los α -amino-ácidos esperados 6a-g (Figura 24) fueron obtenidos como sustancias sólidas.

4.5.1 Ácido *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílico 6a. De 0.19 g (0.86 mmoles) del amino-éster 5a, 0.94 mL (0.94 mmoles) de hidróxido de

sodio 1N, y después de 30 minutos de reacción, se obtuvieron 0.14 g (0.58 mmoles, 79%) de **6a**. $C_{11}H_{13}NO_3$ (207.23 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 164–165 °C, $R_f = 0.22$ (0.99% ácido acético–acetato de etilo). **IR** $\nu_{max} = 3292$ (N–H/O–H), 1721 (C=O), 1467 (C=C Aromático), 1259 (C–N), 1029 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{11}H_{13}NO_3$: 207.0895, encontrado: 207.0905.

4.5.2 Ácido 7–metil–cis–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carboxílico 6b. De 0.22 g (0.94 mmoles) del amino–éster **5b**, 1.03 mL (1.03 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 45 minutos de reacción, se obtuvieron 0.19 g (0.86 mmoles, 91%) de **6b**. $C_{12}H_{15}NO_3$ (221.25 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 168–170 °C, $R_f = 0.20$ (0.99% ácido acético–acetato de etilo). **IR** $\nu_{max} = 3390$ (N–H/O–H), 1613 (C=O), 1449 (C=C Aromático), 1239 (C–N), 1041 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{15}NO_3$: 221.1052, encontrado: 221.1054.

4.5.3 Ácido 8–cloro–9–metil–cis–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carboxílico 6c. De 0.07 g (0.26 mmoles) del amino–éster **5d**, 0.28 mL (0.28 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 40 minutos de reacción, se obtuvieron 0.050 g (0.2 mmoles, 75%) de **6c**. $C_{12}H_{14}ClNO_3$ (255.70 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 144–146 °C, $R_f = 0.26$ (0.99% ácido acético–acetato de etilo). **IR** $\nu_{max} = 3408$ (N–H/O–H), 1721 (C=O), 1458 (C=C Aromático), 1267 (C–N), 1014 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{14}ClNO_3$: 255.0662, encontrado: 255.0665.

4.5.4 Ácido 6–cloro–9–metil–cis–4–hidroxi–2,3,4,5–tetrahidro–1H–benzo[b]azepina–2–carboxílico 6d. De 0.15 g (0.56 mmoles) del amino–éster **5e**, 0.61 mL (0.61 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 90 minutos de reacción, se obtuvieron 0.13 g (0.51 mmoles, 91%) de **6d**. $C_{12}H_{14}ClNO_3$ (255.70 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 136–138 °C, $R_f = 0.5$ (0.99% ácido acético–acetato de etilo). **IR** $\nu_{max} = 3384$ (N–H/O–H), 1693 (C=O), 1453 (C=C Aromático), 1218 (C–N), 1025 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{14}ClNO_3$: 255.0662, encontrado: 255.0662.

4.5.5 Ácido 7-bromo-cis-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6e. De 0.16 g (0.53 mmoles) del amino-éster **5f**, 0.59 mL (0.59 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 45 minutos de reacción, se obtuvieron 0.14 g (0.46 mmoles, 88%) de **6e**. $C_{11}H_{12}BrNO_3$ (286.13 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 145–147 °C, **R_f** = 0.5 (0.99% ácido acético-acetato de etilo). **IR** ν_{max} = 3388 (N–H/O–H), 1730 (C=O), 1447 (C=C Aromático), 1230 (C–N), 1039 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{11}H_{12}BrNO_3$: 285.0001, encontrado: 285.0004.

4.5.6 Ácido 7-fluoro-cis-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6f. De 0.14 g (0.58 mmoles) del amino-éster **5g**, 0.64 mL (0.64 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 90 minutos de reacción, se obtuvieron 0.13 g (0.57 mmoles, 96%) de **6f**. $C_{11}H_{12}FNO_3$ (225.22 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 165–166 °C, **R_f** = 0.22 (0.99% ácido acético-acetato de etilo). **IR** ν_{max} = 3411 (N–H/O–H), 1592 (C=O), 1453 (C=C Aromático), 1253(C–N), 1041 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{11}H_{12}FNO_3$: 225.0801, encontrado: 225.0800.

4.5.7 Ácido 7-trifluorometoxi-cis-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico 6g. De 0.19 g (0.62 mmoles) del amino-éster **5h**, 0.68 mL (0.68 mmoles) de hidróxido de sodio 1N, y después de 90 minutos de reacción, se obtuvieron 0.15 g (0.52 mmoles, 83%) de **6g**. $C_{12}H_{12}F_3NO_4$ (291.22g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 143–145 °C, **R_f** = 0.5 (0.99% ácido acético-acetato de etilo). **IR** ν_{max} = 3409 (N–H/O–H), 1589 (C=O), 1452 (C=C Aromático), 1291 (C–N), 1041 (C–O) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{12}H_{12}F_3NO_4$: 291.0718, encontrado: 291.0721.

4.6 Preparación del aducto de Michael 2-alil-N-(2-nitro-1-feniletíl)anilina 7

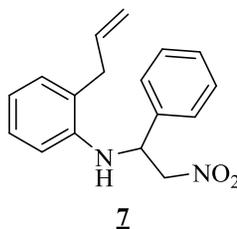


Figura 25. Estructura de la 2-alil-N-(2-nitro-1-feniletíl)anilina 7

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se depositaron la *o*-alilnilina 2a, el β -nitroestireno y 5 mL de agua (relación molar 1:1, *o*-alilnilina: β -nitroestireno).⁸² La mezcla de reactivos que se mantuvo suspendida en el agua fue agitada durante 48 horas, inicialmente a temperatura ambiente, y luego a 80 °C. El crudo de la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se le adicionó agua (50 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 50 mL); el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, empleando gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (50:1 hasta 10:1). El aducto de Michael 7 (Figura 25) se aisló como un aceite poco viscoso y de color marrón

4.6.1 2-Alil-N-(2-nitro-1-feniletíl)anilina 7. De 1.04 g (7.82 mmoles) de la *o*-alilnilina 2a y 1.16 g (7.82 mmoles) del β -nitroestireno, se obtuvieron 0.62 g (2.19 mmoles, 28%) del aducto de Michael 7. $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.34 g/mol). **IR** ν_{max} = 3415 (N-H), 1633 (C=C Alilo), 1554 y 1378 (NO₂), 918 (=C-H) cm^{-1} . **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.39 (da, J = 6.2 Hz, 2H, -CH₂), 4.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-NO₂), 5.18–5.15 (m, 1H, N-CH-), 5.23–5.19 (m, 2H, =CH₂), 6.05–5.92 (m, 1H, =CH-), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.74 (t, J = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.04 (d, J = 7.5 Hz, 1 H, 5-H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 7.45–7.29 (m, 5 H, 2'-H/ 3'-H/ 4'-H/ 5'-H/ 6'-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ :

36.9 (–CH₂–), 56.5 (N–CH–), 80.5 (–CH₂–NO₂), 111.9 (6–C), 116.9 (=CH₂), 118.7 (4–C), 124.5 (2–C), 126.5 (2'–C/6'–C), 127.8 (5–C), 128.73 (4'–C), 129.4 (3'–C/5'–C), 130.4 (3–C), 136.0 (=CH–), 137.8 (1'–C), 143.9 (1–C).

4.7 Ciclación electrofílica intramolecular del aducto de Michael **7**. Obtención de la morfantridina **8**.

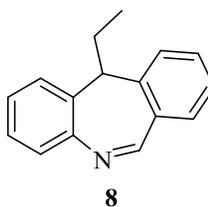


Figura 26. Estructura de la morfantridina **8**

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositó el aducto de Michael **7** y, gota a gota, se adicionó ácido sulfúrico concentrado. La relación de los reactivos utilizada fue: por gramo de amina, 3 mL de ácido. Esta suspensión se puso en agitación a 90 °C durante 15 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo (50 mL), y se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH ligeramente básico (pH \approx 7.0–8.0), y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de heptano–acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (50:1 hasta 10:1), obteniéndose el compuesto **8** (Figura 26) como un aceite viscoso y de color marrón.

4.7.1 11–Etil–11H–dibenzo[b,e]azepina **8.** De 0.25g (0.88 mmoles) del aducto de Michael **7a** y 0.75 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 85 mg (0.38 mmoles, 44%) de la

morfantridina **8**. $C_{16}H_{15}N$ (221.3 g/mol). IR ν_{max} = 1615 (C=N). m/z (EI, %): 221 (M^+ , 20), 193 (23), 192 (100), 190 (19), 165 (21).

4.8 Preparación de los α -amino-ésteres **9a-g**

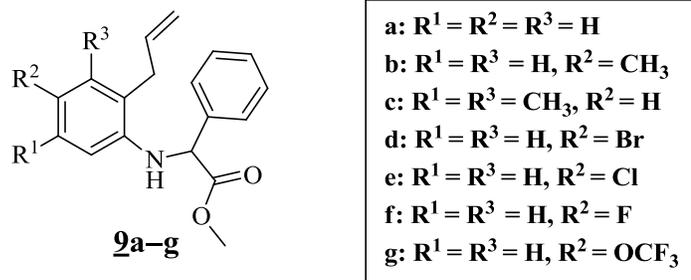


Figura 27. Estructura general de los α -amino-ésteres **9a-g**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositó la respectiva *orto*-alilililina **2a,b,d,g-j** disuelta en 10 mL de dimetilformamida (DMF), el agente alquilante 2-bromo-2-fenil acetato de metilo (etilo para **9a'** y **9b'**) y carbonato de sodio. Relación molar 1:1:1, *o*-alilililina: agente alquilante: carbonato de sodio. La mezcla de reacción, en agitación, se calentó a 60 °C durante 6-9 horas (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se vertió en un vaso con suficiente agua (200 mL) y se extrajo con cloroformo (4 x 50 mL). La fase orgánica nuevamente se lavó con suficiente agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se destiló a presión reducida. El residuo orgánico remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de polaridad (50:1 hasta 30:1). Los α -amino-ésteres **9a-g** (Figura 27) se aislaron como aceites viscosos y de color amarillo y/o como sólidos blancos.

4.8.1 2-((2-Alilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9a. De 0.8 g (6.01 mmoles) de la 2-alilanilina 2a, 1.37 g (6.01 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.64 g (6.01 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.35 g (4.79 mmoles, 80%) de 9a. $C_{18}H_{19}NO_2$ (281.35 g/mol). $R_f = 0.58$ (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** $\nu_{max} = 3421$ (N-H), 1741 (C=O), 1635 (C=C Alilo), 918 (=C-H) cm^{-1} . **m/z (EI, %):** 281 (M^+ , 20), 223 (24), 222 (100), 132 (≤ 5), 130 (21), 91 (27). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.43 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H, $-CH_2-$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 5.12 (s, 1 H, N-CH), 5.16 (s, 1 H, N-H), 5.23 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, $=CH_{2(H-cis)}$), 5.26 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, $=CH_{2(H-trans)}$), 6.01 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.2$ Hz, 1 H, $=CH-$), 6.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 6-H), 6.69 (td, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1 H, 4-H), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.08 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.32-7.28 (m, 1 H, 4'-H), 7.37-7.33 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.49-7.46 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 36.8 ($-CH_2-$), 52.9 ($O-CH_3$), 60.5 (N-CH-), 111.3 (6-C), 116-7 ($=CH_2$), 117.8 (4-C), 124.1 (2-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 127.6 (5-C), 128.3 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 130.0 (3-C), 135.7 ($=CH-$), 137.6 (1'-C), 144.0 (1-C), 172.4 (C=O).

4.8.2 2((2-Alilfenil)amino)-2-fenilacetato de etilo 9a'. De 0.70 g (5.26 mmoles) de la 2-alilanilina 2a, 1.27 g (5.26 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo y 0.56 g (5.26 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.20 g (4.06 mmoles, 77%) de 9a', $C_{19}H_{21}NO_2$ (295.38 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.44$ (5% acetato de etilo-heptano). **IR:** $\nu_{max} = 3420$ (N-H), 1733 (C=O), 1636 (C=C alilo), 915 (=C-H) cm^{-1} . **m/z (EI, %):** 295 (M^+ , 22), 223 (33), 222 (100), 130 (26), 91 (32). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, $-O-CH_2-CH_3$), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 2 H, $-CH_2-$), 4.15 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1 H, $-O-CH_AH_B-CH_3$), 4.25 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1 H, $-O-CH_AH_B-CH_3$), 5.13 (s, 1 H, N-CH-), 5.24 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, $=CH_{2(H-trans)}$), 5.30 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, $=CH_{2(H-cis)}$), 6.04 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 6.0$ Hz, 1 H, $-CH=$), 6.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.71 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H, 4-H), 7.03 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.10 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 7.29-7.40 (m, 3 H, 3'-H/5'-H y 4'-H), 7.52 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN ^{13}C** (100 MHz,

CDCl₃) δ : 14.1 (-O-CH₂-CH₃), 36.9 (-CH₂-), 60.6 (-N-CH-), 61.8 (-O-CH₂-CH₃), 111.3 (6-C), 116.7 (=CH₂), 117.8 (4-C), 124.1 (2-C), 126.6 (2'-C/6'-C), 127.6 (5-C), 128.2 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 130.0 (3-C), 135.8 (-CH=), 137.8 (1'-C), 144.0 (1-C), 171.9 (C=O).

4.8.3 2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9b. De 1.0 g (6.80 mmoles) de la 2-alilanilina 2b, 1.56 g (6.80 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.72 g (6.80 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.67 g (5.64 mmoles, 83%) de 9b. C₁₉H₂₁NO₂ (295.38 g/mol). R_f = 0.55 (12.5% acetato de etilo-heptano). IR ν_{\max} = 3419 (N-H), 1741 (C=O), 1635 (C=C Alilo), 927 (=C-H) cm⁻¹. m/z (EI, %): 295 (M⁺, 27), 237 (26), 236 (100), 146 (\leq 5), 144 (25), 105 (13). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ : 2.20 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.40 (d, J = 6.3 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 5.01 (s, 1 H, N-H), 5.09 (s, 1 H, N-CH), 5.21 (dq, J = 10.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH_{2(H-cis)}), 5.24 (dq, J = 17.0, 1.6 Hz, 1 H, =CH_{2(H-trans)}), 6.00 (ddt, J = 17.0, 10.0, 6.4 Hz, 1 H, =CH-), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1 H, 6-H), 6.81 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1 H, 5-H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1 H, 3-H), 7.31-7.27 (m, 1 H, 4'-H), 7.37-7.32 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.48-7.45 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 20.4 (4-CH₃), 36.8 (-CH₂-), 52.8 (O-CH₃), 60.8 (N-CH-), 111.5 (6-C), 116.6 (=CH₂), 124.2 (2-C), 127.0 (4-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 127.9 (5-C), 128.2 (4'-C), 128.8 (3'-C/5'-C), 130.9 (3-C), 135.9 (=CH-), 137.8 (1'-C), 141.7 (1-C), 172.6 (C=O).

4.8.4 2-((2-Alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de etilo 9b'. De 0.9 g (6.27 mmoles) de la 2-alilanilina 2b, 1.52 g (6.27 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de etilo y 0.66 g (6.27 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.45 g (4.69 mmoles, 75%) de 9b'. C₂₀H₂₃NO₂ (309.16 g/mol). R_f = 0.45 (5% acetato de etilo-heptano). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, -O-CH₂-CH₃), 2.20 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.40 (da, J = 6.3 Hz, 2 H, -CH₂-), 4.13 (dq, J = 10.8, 7.1 Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 4.22 (dq, J = 10.8, 7.1 Hz, 1 H, -O-CH_AH_B-CH₃), 5.00 (s, 1 H, N-H), 5.07 (s, 1 H, N-CH), 5.28-5.19 (m, 2 H, =CH₂), 6.00 (ddt, J = 16.5, 10.1, 6.3 Hz, 1 H, =CH-), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H, 6-H), 6.81 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H, 5-H), 6.89 (s, 1 H, 3-H), 7.39-7.27 (m, 3 H, 4'-H/3-H y 5'-H), 7.51-7.44 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). RMN

^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 20.5 ($4-\text{CH}_3$), 36.9 ($-\text{CH}_2-$), 60.9 ($\text{N}-\text{CH}-$), 61.8 ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 111.5 ($6-\text{C}$), 116.7 ($=\text{CH}_2$), 124.2 ($2-\text{C}$), 127.0 ($4-\text{C}$), 127.3 ($2'-\text{C}/6'-\text{C}$), 127.9 ($5-\text{C}$), 128.2 ($4'-\text{C}$), 128.9 ($3'-\text{C}/5'-\text{C}$), 130.9 ($3-\text{C}$), 135.9 ($=\text{CH}-$), 137.9 ($1'-\text{C}$), 141.8 ($1-\text{C}$), 172.1 ($\text{C}=\text{O}$).

4.8.5 2-((2-Alil-3,5-dimetilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9c. De 1.25 g (7.76 mmoles) de la 2-alilnilina **2d**, 1.77 g (7.76 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.82 g (7.76 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 8 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.85 g (5.97 mmoles, 77%) de **9c**. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (309.40 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** = 63–64 °C (heptano). **R_f** = 0.59 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 3420 (N–H), 1735 (C=O), 1636 (C=C Alilo), 927 (=C–H) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 309 (M^+ , 26), 251 (26), 250 (100), 160 (≤ 5), 158 (30), 119 (≤ 5). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.14 (s, 3 H, $5-\text{CH}_3$), 2.25 (s, 3 H, $3-\text{CH}_3$), 3.43 (da, $J = 5.8$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 5.10 (s, 1 H, N–CH), 5.16 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_{2(\text{H-cis})}$), 5.17 (dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_{2(\text{H-trans})}$), 5.96 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 5.8$ Hz, 1 H, =CH–), 6.09 (s, 1 H, 6–H), 6.44 (s, 1 H, 4–H), 7.32–7.28 (m, 1 H, 4'–H), 7.37–7.33 (m, 2 H, 3'–H/5'–H), 7.49–7.46 (m, 2 H, 2'–H/6'–H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ : 20.1 ($3-\text{CH}_3$), 21.5 ($5-\text{CH}_3$), 31.6 ($-\text{CH}_2-$), 52.8 ($\text{O}-\text{CH}_3$), 60.7 (N–CH–), 110.3 ($6-\text{C}$), 115.7 ($=\text{CH}_2$), 119.4 ($2-\text{C}$), 121.1 ($4-\text{C}$), 127.2 ($2'-\text{C}/6'-\text{C}$), 128.2 ($4'-\text{C}$), 128.8 ($3'-\text{C}/5'-\text{C}$), 134.9 ($=\text{CH}-$), 136.4 ($5-\text{C}$), 136.9 ($3-\text{C}$), 137.9 ($1'-\text{C}$), 144.1 ($1-\text{C}$), 172.6 ($\text{C}=\text{O}$).

4.8.6 2-((2-Alil-4-bromofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9d. De 1.18 g (5.56 mmoles) de la 2-alilnilina **2g**, 1.27 g (5.56 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.59 g (5.56 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 18 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.66 g (4.62 mmoles, 83%) de **9d**. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$ (360.25 g/mol). Sólido blanco **P.f.** = 63–64 °C (heptano). **R_f** = 0.58 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 3408 (N–H), 1732 (C=O), 1633 (C=C Alilo), 928 (=C–H) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 361 (M^+ , ^{79}Br , 19), 303 (19), 302 (100), 212 (≤ 5), 210 (10). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 5.05 (d, $J = 5.8$ Hz, 1 H, N–CH), 5.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 1 H, N–H), 5.29–5.23 (m, 2 H, =CH₂), 5.96 (ddt, $J = 16.8, 10.4, 6.3$ Hz, 1 H, =CH–), 6.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H, 6–H), 7.07 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1 H, 5–H), 7.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1

H, 3-H), 7.38–7.28 (m, 3 H, 4'-H/3'-H/5'-H), 7.46–7.41 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.4 ($-\text{CH}_2-$), 52.9 (O- CH_3), 60.4 (N- $\text{CH}-$), 109.6 (4-C), 112.8 (6-C), 117.4 ($=\text{CH}_2$), 126.2 (2-C), 127.1 (2'-C/6'-C), 128.4 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 130.1 (5-C), 132.5 (3-C), 134.8 ($=\text{CH}-$), 137.1 (1'-C), 142.9 (1-C), 172.1 (C=O).

4.8.7 2-((2-Alil-4-clorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9e. De 1.5 g (8.95 mmoles) de la 2-alilanilina **2h**, 2.05 g (8.95 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.95 g (8.95 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 9 horas de calentamiento, se obtuvieron 2.49 g (7.88 mmoles, 88%) de **9e**. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ (315.79 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** = 68–69 °C (heptano). **R_f** = 0.5 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 3406 (N-H), 1733 (C=O), 1634 (C=C Alilo), 929 ($=\text{C}-\text{H}$) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 315 (M^+ , ^{35}Cl , 20), 257 (22), 256 (100), 166 (≤ 5), 164 (13). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (d, J = 6.0 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 5.06 (s, 1 H, N- CH), 5.15 (s, 1 H, N-H), 5.29–5.23 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 6.02–5.92 (m, 1 H, $=\text{CH}-$), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.93 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1 H, 5-H), 7.04 (d, J = 2.6 Hz, 1 H, 3-H), 7.37–7.29 (m, 3 H, 4'-H/3'-H/5'-H), 7.45–7.42 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 36.5 ($-\text{CH}_2-$), 52.9 (O- CH_3), 60.5 (N- $\text{CH}-$), 112.3 (6-C), 117.4 ($=\text{CH}_2$), 122.4 (4-C), 125.3 (2-C), 127.2 (5-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 128.5 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 129.7 (3-C), 134.8 ($=\text{CH}-$), 137.2 (1'-C), 142.4 (1-C), 172.1 (C=O).

4.8.8 2-((2-Alil-4-fluorofenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9f. De 1.0 g (6.61 mmoles) de la 2-alilanilina **2i**, 1.51 g (6.61 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.70 g (6.61 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 6 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.90 g (6.34 mmoles, 96%) de **9f**. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$ (299.34 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 70–71 (heptano). **R_f** = 0.5 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{max} = 3411 (N-H), 1728 (C=O), 1635 (C=C Alilo), 923 ($=\text{C}-\text{H}$) cm^{-1} . **m/z (EI, %)**: 299 (M^+ , 24), 241 (30), 240 (100), 150 (≤ 5), 148 (24), 109 (≤ 5). **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.39 (da, J = 6.3 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$), 3.73 (s, 3 H, OCH_3), 5.05 (s, 1 H, N- CH), 5.28–5.21 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$), 5.98 (ddt, J = 16.1, 9.8, 6.3 Hz, 1 H, $=\text{CH}-$), 6.26 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1 H, 6-H), 6.70 (td, J = 8.4, 3.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.82 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.38–7.28 (m, 3 H, 4'-H/3'-H/5'-H), 7.46 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ :

36.5 (-CH₂-), 52.9 (O-CH₃), 60.9 (N-CH-), 112.0 (d, *J* = 7.7 Hz, 6-C), 113.4 (d, *J* = 21.8 Hz, 5-C), 116.7 (d, *J* = 22.5 Hz, 3-C), 117.3(=CH₂), 125.9 (d, *J* = 6.7 Hz, 2-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 128.4 (4'-C), 128.9 (3'-C/5'-C), 134.9 (=CH-), 137.4 (1'-C), 140.2 (d, *J* = 1.9 Hz, 1-C), 155.8 (d, *J* = 235.8 Hz, 4-C), 172.3 (C=O).

4.8.9 2-((2-Alil-4-(trifluorometoxi)fenil)amino)-2-fenilacetato de metilo 9g. De 1.3 g (5.98 mmoles) de la 2-alil-anilina **2j**, 1.37 g (5.98 mmoles) de 2-bromo-2-fenilacetato de metilo y 0.63 g (5.98 mmoles) de carbonato de sodio, y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvieron 1.7 g (4.65 mmoles, 78%) de **9g**. **C₁₉H₁₈F₃NO₃** (365.35 g/mol). **R_f** = 0.55 (12.5% acetato de etilo-heptano). **IR** ν_{\max} = 3421 (N-H), 1743 (C=O), 1638 (C=C Alilo), 921 (=C-H) cm⁻¹. **m/z (EI, %):** 365 (M⁺, 30), 307 (47), 306 (100), 216 (≤ 5), 214 (31). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.40 (da, *J* = 6.0 Hz, 2 H, -CH₂-), 3.73 (s, 3 H, OCH₃), 5.06 (s, 1 H, N-CH), 5.29-5.25 (m, 2 H, =CH₂), 5.97 (ddt, *J* = 16.4, 10.0, 6.4 Hz, 1 H, =CH-), 6.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, 6-H), 6.85 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H, 5-H), 6.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, 3-H), 7.35-7.30 (m, 1 H, 4'-H), 7.39-7.36 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 7.47-7.44 (m, 2 H, 2'-H/6'-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 36.5 (-CH₂-), 52.9 (O-CH₃), 60.6 (N-CH-), 111.3 (6-C), 117.5 (=CH₂), 120.3 (5-C), 120.7 (q, *J* = 253.7 Hz, 4-OCF₃), 123.1 (3-C), 125.2 (2-C), 127.2 (2'-C/6'-C), 128.5 (4'-C), 129.0 (3'-C/5'-C), 134.6 (=CH-), 137.2 (1'-C), 140.6 (1-C), 142.6 (1-C), 172.1 (C=O).

4.9 Ciclación electrofílica intramolecular de los α -amino-ésteres **9a'** y **9b'**

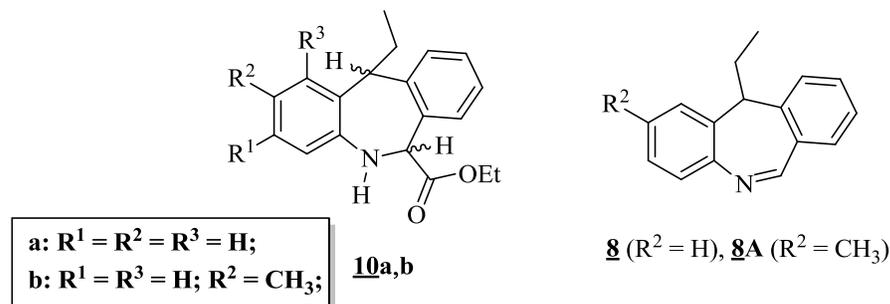


Figura 28. Estructura general de las dibenzo[*b,e*]azepinas **10a,b** y **8, 8A**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositó el respectivo α -amino-éster **9a'**, **9b'**, y con agitación, gota a gota, se adicionaron, en experimentos paralelos, los ácidos seleccionados (ácido sulfúrico concentrado, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico). La relación de los reactivos utilizada fue: por gramo de amina, 2 mL de ácido sulfúrico o 4 mL de ácido metanosulfónico; para el caso particular de los ensayos realizados con el ácido trifluorometanosulfónico, la relación utilizada fue: 1mol de amina : 4 moles de ácido. Cada mezcla de reacción se calentó a 80–110 °C durante 8–20 minutos (control por CCF). Posteriormente, la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo, se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta un pH ligeramente básico (pH \approx 7.0–8.0) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se destiló el solvente a presión reducida. El residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando como eluente una mezcla de heptano–acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (30:1 hasta 1:1). En cada una de las condiciones de reacción utilizadas, se aislaron los productos que se enuncian a continuación (Figura 28).

4.9.1 2-Fenil-2-((2-(prop-1-en-1-il)fenil)amino)acetato de etilo. De 0.23 g (0.78 mmoles) del amino-éster **9a'** y 0.92 mL de ácido metanosulfónico, y después de 10 minutos de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.15 g (0.51 mmoles, 65%) de un aceite

viscoso de color amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de una mezcla de los isómeros geométricos (*cis/trans*), productos de la isomerización del fragmento alílico. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (295.38 g/mol). Las características físicas y espectroscópicas de estos derivados no se reportan en el presente trabajo debido a que no constituyen ningún interés para el cumplimiento de los objetivos de nuestra investigación.

4.9.2 11-Etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilato de etilo 10a y morfantridina 8. De 0.20 g (0.68 mmoles) del amino-éster 9a' y 0.4 mL de ácido sulfúrico, y después de 10 minutos de calentamiento a 80 °C, se obtuvieron 0.04 g (0.14 mmoles, 20%) de un aceite viscoso de color amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de una mezcla de los productos de ciclación esperados 10a ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, 295.38 g/mol), y 0.025 g (0.11 mmoles, 16%) de un aceite viscoso y amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de la morfantridina 8, ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$, 221.30 g/mol).

4.9.3 11-Etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilato de etilo 10b y 2-metilmorfantridina 8A. De 0.43 g (1.39 mmoles) del amino-éster 9b' y 0.86 mL de ácido sulfúrico, y después de 8 minutos de calentamiento a 110 °C se obtuvieron 0.13 g (0.42 mmoles, 30%) de un aceite viscoso de color amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de una mezcla de los productos de ciclación esperados 10b ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 309.41 g/mol), y 0.09 g (0.38 mmoles, 28%) de un aceite viscoso y amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de la morfantridina 8A ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$, 235.33 g/mol).

4.9.4 11-Etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilato de etilo 10b y 2-metilmorfantridina 8A. De 0.46 g (1.48 mmoles) del amino-éster 9b' y 0.52 mL (5.94 mmoles) de ácido trifluorometanosulfónico, y después de 20 minutos de calentamiento a 90 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se obtuvieron 0.19 g (0.61 mmoles, 41%) de un aceite viscoso de color amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de una mezcla de los productos de ciclación esperados 10b ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 309.41

g/mol), y 0.05 g (0.21 mmoles, 14%) de un aceite viscoso y amarillo, cuyo análisis por RMN ^1H y ^{13}C indicó que se trataba de la morfantridina **8A** ($\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$, 235.33 g/mol).

4.10 Reacción de *N*-acetilación de los α -amino-ésteres **9a-g**

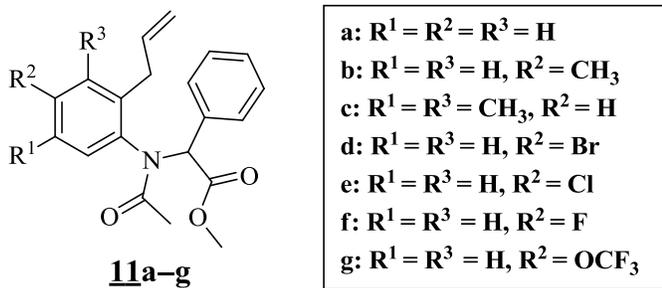


Figura 29. Estructura general de los *N*-acetil α -amino-ésteres **11a-g**

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad, se depositó el correspondiente α -amino-éster **9** y anhídrido acético en una relación peso a volumen (g/mL) 1:10 (amina secundaria : anhídrido acético). La mezcla de reacción en agitación, se calentó a reflujo durante 4 a 6 horas; posteriormente, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 25 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se rotaevaporó, quedando como residuo un aceite de color marrón oscuro bastante viscoso, que fue purificado mediante cromatografía en columna utilizando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo, con aumento gradual de polaridad (20:1 hasta 1:1). Los α -amino-ésteres *N*-acetilados **11a-g** (Figura 29) se aislaron como sólidos blancos, los cuales se recrystalizaron de heptano-acetato de etilo.

4.10.1 2-(*N*-(2-Alilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo **11a.** De 0.9 g (3.20 mmoles) del α -amino-éster **9a** y 9 mL de anhídrido acético, y después de 4 horas de

reacción, se obtuvieron 0.93 g (2.88 mmoles, 90%) de **11a**. $C_{20}H_{21}NO_3$ (323.15 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 84–85 °C. $R_f = 0.30$ (25% acetato de etilo–heptano). **IR** $\nu_{max} = 1742$ (C=O carboxilato), 1655 (C=O amida), 1492 (C=C aromático), 919 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{20}H_{21}NO_3$: 323.1521, encontrado: 323.1512.

4.10.2 2-(N-(2-Alil-4-metilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11b. De 0.65 g (2.20 mmoles) del α -amino-éster **9b** y 6.5 mL de anhídrido acético, y después de 4 horas de reacción, se obtuvieron 0.7 g (2.07 mmoles, 94 %) de **11b**. $C_{21}H_{23}NO_3$ (337.17 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 119–120 °C. $R_f = 0.30$ (25% acetato de etilo 3–heptano). **IR** $\nu_{max} = 1748$ (C=O carboxilato), 1657 (C=O amida), 1498 (C=C aromático), 921 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{21}H_{23}NO_3$: 337.1678, encontrado: 337.1677.

4.10.3 2-(N-(2-Alil-3,5-dimetilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11c. De 0.85 g (2.75 mmoles) del α -amino-éster **9c** y 8.5 mL de anhídrido acético, y después de 7 horas de reacción, se obtuvieron 0.88 g (2.50 mmoles, 91%) de **11c**. $C_{22}H_{25}NO_3$ (351.44 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 74–75 °C. $R_f = 0.35$ (25% acetato de etilo–heptano). **IR** $\nu_{max} = 1745$ (C=O carboxilato), 1655 (C=O amida), 1477 (C=C aromático), 910 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{22}H_{25}NO_3$: 351.1834, encontrado: 351.1839.

4.10.4 2-(N-(2-Alil-4-bromofenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11d. De 1.5 g (4.16 mmoles) del α -amino-éster **9d** y 15 mL de anhídrido acético, y después de 10 horas de reacción, se obtuvieron 1.44 g (3.58 mmoles, 86%) de **11d**. $C_{20}H_{20}BrNO_3$ (402.28 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 105–106 °C. $R_f = 0.30$ (25% acetato de etilo 3–heptano). **IR** $\nu_{max} = 1741$ (C=O carboxilato), 1657 (C=O amida), 1484 (C=C aromático), 921 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{20}H_{20}BrNO_3$: 401.0627, encontrado: 401.0624.

4.10.5 2-(N-(2-Alil-4-clorofenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11e. De 1.0 g (3.16 mmoles) del α -amino-éster **9e** y 10 mL de anhídrido acético, y después de 7 horas de reacción, se obtuvieron 0.99 g (2.79 mmoles, 88%) de **11e**. $C_{20}H_{20}ClNO_3$ (357.83 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 103–104 °C. $R_f = 0.30$ (25% acetato de etilo–heptano). **IR** $\nu_{max} = 1742$ (C=O carboxilato), 1658 (C=O amida), 1486 (C=C aromático), 918 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{20}H_{20}ClNO_3$: 357.1132, encontrado: 357.1133.

4.10.6 2-(N-(2-Alil-4-fluorofenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11f. De 0.9 g (3.00 mmoles) del α -amino-éster 9f y 9 mL de anhídrido acético, y después de 8 horas de reacción, se obtuvieron 0.91 g (2.65 mmoles, 89%) de 11f. $C_{20}H_{20}FNO_3$ (341.38 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 92–93 °C. **R_f** = 0.30 (25% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{max} = 1744 (C=O carboxilato), 1657 (C=O amida), 1497 (C=C aromático), 923 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{20}H_{20}FNO_3$: 341.1427, encontrado: 341.1429.

4.10.7 2-(N-(2-Alil-4-trifluorometoxifenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo 11g. De 0.8 g (2.19 mmoles) del α -amino-éster 9g y 8 mL de anhídrido acético, y después de 5 horas de reacción, se obtuvieron 0.7 g (1.72 mmoles, 78%) de 11g. $C_{21}H_{20}F_3NO_4$ (407.38 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 95–96 °C. **R_f** = 0.33 (25% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{max} = 1743 (C=O carboxilato), 1660 (C=O amida), 1498 (C=C aromático), 916 (=C–H) cm^{-1} . **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para $C_{21}H_{20}F_3NO_4$: 407.1320, encontrado: 407.1335.

4.11 Ciclación electrofílica intramolecular de los 2-(N-arylacetamido)-2-fenilacetatos de metilo 11a–g. Obtención de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12a–g.

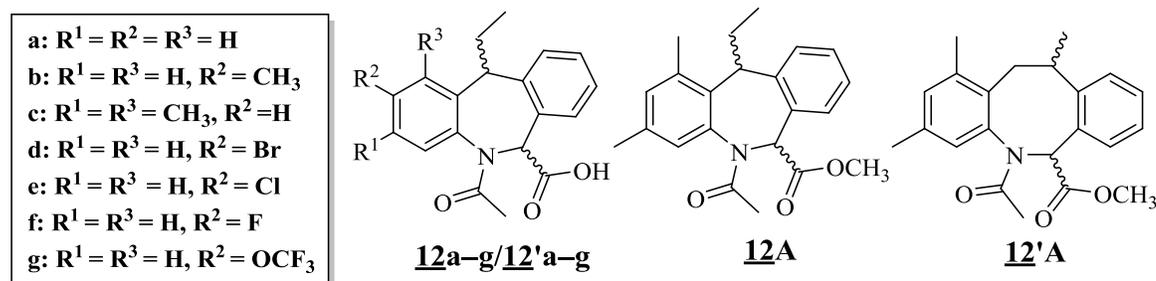


Figura 30. Estructura general de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12a–g

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositó el respectivo 2-(*N*-arilacetamido)-2-fenilacetato de metilo **11a-g**, y con agitación, gota a gota, se adicionó ácido sulfúrico concentrado. La relación de los reactivos utilizada fue: por gramo de amina, 3 mL de ácido. Cada una de las mezclas de reacción se calentó a 100 °C durante siete (7) minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción fue enfriada en un baño de hielo (50 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el solvente se destiló y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, realizando una elución isocrática con una mezcla de heptano-acetato de etilo-ácido acético en una relación de 1:4:0.03. Posteriormente, se llevó a cabo la recristalización de las fracciones correspondientes a las dibenzo[*b,e*]azepinas aisladas, usando como disolvente acetato de etilo y gotas de etanol. Los ácidos carboxílicos de la dibenzo[*b,e*]azepina **12a-g** (Figura 30) se obtuvieron, en su mayoría, como sólidos blancos.

4.11.1 Ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12a y **12'a**.** De 0.66 g (2.04 mmoles) del α -amino-éster *N*-acetilado **11a** y 1.98 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.38 g (1.22 mmoles, 60%) de los ácidos estereoisómeros **12a** y **12'a**. **12a: Rendimiento 22%. C₁₉H₁₉NO₃** (309.37 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 144–146 °C. **R_f** = 0.46 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1733 (C=O ácido), 1614 (C=O amida), 1495 (C=C aromático), 1328 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, m/z:** 308 [M–1]⁻, 264 (100%). **12'a: Rendimiento 38%. C₁₉H₁₉NO₃** (309.37 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 176–178 °C. **R_f** = 0.39 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1742 (C=O ácido), 1602 (C=O amida), 1484 (C=C aromático), 1390 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, m/z:** 308 [M–1]⁻, 264 (100%). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para C₁₉H₁₉NO₃: 309.1365, encontrado: 309.1366.

4.11.2 Ácidos 5-acetil-11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12b y **12'b**.** De 0.93 g (2.76 mmoles) del α -amino-éster *N*-acetilado **11b** y 1.98 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.59 g (1.85 mmoles, 67%) de los ácidos estereoisómeros **12b** y **12'b**. **12b: Rendimiento 17%. C₂₀H₂₁NO₃** (323.39 g/mol). Sólido

blanco, **P.f.** 187–189 °C. **R_f** = 0.48 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1735 (C=O ácido), 1605 (C=O amida), 1500 (C=C aromático), 1330 (C–O) cm^{-1} . **ESI–MS**, m/z : 322 [M–1][–], 278 (100%). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para C₂₀H₂₁NO₃: 323.1521, encontrado: 323.1525. **12'b: Rendimiento 50%. C₂₀H₂₁NO₃** (323.39 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 182–183 °C. **R_f** = 0.38 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1728 (C=O ácido), 1597 (C=O amida), 1494 (C=C aromático), 1305 (C–O) cm^{-1} . **ESI–MS**, m/z : 322 [M–1][–], 278 (100%). **HRMS (EI, 70 eV)** calculado para C₂₀H₂₁NO₃: 323.1521, encontrado: 323.1519.

4.11.3 5–Acetil–11–etil–1,3–dimetil–6,11–dihidro–5H–dibenzo[*b,e*]azepina–6–carboxilato de metilo 12A, 5–Acetil–1,3,11–trimetil–5,6,11,12–tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina–6–carboxilato de metilo 12'A, y Ácidos 5–acetil–11–etil–1,3–dimetil–6,11–dihidro–5H–dibenzo[*b,e*]azepina–6–carboxílicos 12c y 12'c. De 1.20 g (3.41 mmoles) del α -amino-éster *N*-acetilado **11c** y 3.60 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.43 g (1.22 mmoles, 36%) de **12A**, 0.10 g (0.28 mmoles, 8%) **12'A**, y 0.16 g (0.47 mmoles, 14%) de los ácidos estereoisómeros **12c** y **12'c**. **12A: C₂₂H₂₅NO₃** (351.45 g/mol). Pasta de color amarillo pálido. **R_f** = 0.39 (15% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 1745 (C=O éster), 1660 (C=O amida), 1485 (C=C aromático), 1317 (C–O) cm^{-1} . m/z (**EI**, %): 351 (M⁺, 6), 319 (24), 308 (35), 292 (38), 250 (100), 221 (29), 220 (42), 204 (15), 190 (11). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H, 13–CH₃), 1.86–1.75 (m, 2 H, 12–CH₂–), 2.05 (s, 3 H, COCH₃), 2.28 (s, 3 H, 3–CH₃), 2.39 (s, 3 H, 1–CH₃), 3.60 (s, 3 H, COOCH₃), 4.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11–H), 6.80 (s, 1 H, 4–H), 6.96 (s, 1 H, 6–H), 6.97 (s, 1 H, 2–H), 7.15–7.13 (m, 1 H, 7–H), 7.24–7.18 (m, 3 H, 8–H/9–H/10–H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.2 (13–CH₃), 20.8 (1–CH₃), 20.9 (3–CH₃), 22.4 (COCH₃), 31.2 (12–CH₂–), 48.7 (11–C), 52.3 (COOCH₃), 58.6 (6–C), 126.4 (8–C), 127.8 (9–C), 128.1 (4–C), 131.1 (7–C), 131.74 (2–C), 132.3 (6a–C), 136.2 (11a–C), 136.7 (1–C), 137.5 (3–C) 138.3 (4a–C), 139.2 (10a–C), 170.6 (COOCH₃), 170.9 (COCH₃). **12'A: C₂₂H₂₅NO₃** (351.45 g/mol). Pasta de color amarillo pálido. **R_f** = 0.34 (15% acetato de etilo–heptano). **IR** ν_{\max} = 1749 (C=O éster), 1654 (C=O amida), 1488 (C=C aromático), 1316 (C–O) cm^{-1} . m/z (**EI**, %): 351 (M⁺, 35), 336 (12), 319 (43), 292 (21), 250 (100), 248 (84), 234 (27), 218 (30),

175 (83).. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H, 11-CH₃), 1.84 (s, 3 H, COCH₃), 2.10 (s, 3 H, 3-CH₃), 2.22 (s, 3 H, 1-CH₃), 2.59 (dd, *J* = 13.8, 11.2 Hz, 1 H, 12-H_A) 3.06 (dd, *J* = 13.8, 8.8 Hz, 1 H, 12-H_B), 3.29–3.22 (m, 1 H, 11-H), 3.86 (s, 3 H, COOCH₃), 5.87 (s, 1 H, 6-H), 6.70 (s, 1 H, 2-H), 6.82 (s, 1 H, 4-H), 6.84 (da, *J* = 7.4 Hz, 1 H, 10-H), 6.98–6.95 (m, 2 H, 7-H/8-H), 7.03–6.99 (m, 1 H, 9-H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 19.1 (1-CH₃), 20.7 (3-CH₃), 22.2 (11-CH₃), 23.1 (COCH₃), 34.7 (12-C), 52.4 (COOCH₃), 63.1 (6-C), 126.7 (8-C), 127.4 (4-C), 128.9 (7-C), 129.0 (6a-C), 129.0 (9-C), 130.7 (2-C), 130.9 (10-C), 134.9 (12a-C), 135.6 (1-C), 136.3 (3-C), 139.8 (4a-C), 145.2 (10a-C), 171.1 (COOCH₃), 171.7 (COCH₃). **12c: Rendimiento 9%. C₂₁H₂₃NO₃** (337.42 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 200–201 °C. **R_f** = 0.55 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1741 (C=O ácido), 1612 (C=O amida), 1485 (C=C aromático), 1333 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, *m/z***: 336 [M–1]⁻, 292 (100%). **12’c: Rendimiento 5%. C₂₁H₂₃NO₃** (337.42 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 224–226 °C. **R_f** = 0.49 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1723 (C=O ácido), 1606 (C=O amida), 1486 (C=C aromático), 1333 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, *m/z***: 336 [M–1]⁻, 292 (100%).

4.11.4 Ácidos 5-acetil-2-bromo-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12d y 12’d. De 0.78 g (1.89 mmoles) del α-amino-éster *N*-acetilado **11d** y 2.34 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.51 g (1.32 mmoles, 70%) de los ácidos estereoisómeros **12d** y **12’d**. **12d: Rendimiento 28%. C₁₉H₁₈BrNO₃** (387.05 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 213–215 °C. **R_f** = 0.51 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1733 (C=O ácido), 1600 (C=O amida), 1486 (C=C aromático), 1329 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, *m/z***: 386 [M–1]⁻, 342 (100%). **12’d: Rendimiento 42%. C₁₉H₁₈BrNO₃** (387.05 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 195–197 °C. **R_f** = 0.45 (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** ν_{\max} = 1743 (C=O ácido), 1612 (C=O amida), 1482 (C=C aromático), 1358 (C–O) cm⁻¹. **ESI-MS, *m/z***: 386 [M–1]⁻, 342 (100%).

4.11.5 Ácidos 5-acetil-2-cloro-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12e y 12’e. De 0.26 g (0.73 mmoles) del α-amino-éster *N*-acetilado **11e** y 0.78 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.18 g (0.52 mmoles, 71%) de los ácidos

estereoisómeros **12e** y **12'e**. **12e**: **Rendimiento 24%**. $C_{19}H_{18}ClNO_3$ (343.81 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 219–220 °C. $R_f = 0.51$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1733$ (C=O ácido), 1601 (C=O amida), 1486 (C=C aromático), 1329 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 342 $[M-1]^-$, 298 (100%). **12'e**: **Rendimiento 46%**. $C_{19}H_{18}ClNO_3$ (343.81 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 180–182 °C. $R_f = 0.34$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1732$ (C=O ácido), 1608 (C=O amida), 1480 (C=C aromático), 1343 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 342 $[M-1]^-$, 298 (100%).

4.11.6 Ácidos 5-acetil-11-etil-2-fluor-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina-6-carboxílicos 12f y 12'f. De 0.20 g (0.58 mmoles) del α -amino-éster *N*-acetilado **11f** y 0.60 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.14 g (0.44 mmoles, 76%) de los ácidos estereoisómeros **12f** y **12'f**. **12f**: **Rendimiento 29%**. $C_{19}H_{18}FNO_3$ (327.36 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 203–205 °C. $R_f = 0.49$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1734$ (C=O ácido), 1606 (C=O amida), 1498 (C=C aromático), 1329 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 326 $[M-1]^-$, 282 (100%). **12'f**: **Rendimiento 46%**. $C_{19}H_{18}FNO_3$ (327.36 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 174–176 °C. $R_f = 0.39$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1743$ (C=O ácido), 1602 (C=O amida), 1490 (C=C aromático), 1385 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 326 $[M-1]^-$, 282 (100%).

4.11.7 Ácidos 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]-azepina-6-carboxílico 12g y 12'g. De 0.40 g (0.98 mmoles) del α -amino-éster *N*-acetilado **11g** y 1.20 mL de ácido sulfúrico, se obtuvieron 0.26 g (0.66 mmoles, 67%) de los ácidos estereoisómeros **12g** y **12'g**. **12g**: **Rendimiento 25%**. $C_{20}H_{18}F_3NO_3$ (393.36 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 209–210 °C. $R_f = 0.48$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1733$ (C=O ácido), 1613 (C=O amida), 1499 (C=C aromático), 1330 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 392 $[M-1]^-$, 348 (100%). **12'g**: **Rendimiento 42%**. $C_{20}H_{18}F_3NO_3$ (393.36 g/mol). Sólido blanco, **P.f.** 183–184 °C. $R_f = 0.37$ (20% heptano–79.9% acetato de etilo–0.1% ácido acético). **IR** $\nu_{max} = 1734$ (C=O ácido), 1619 (C=O amida), 1492 (C=C aromático), 1339 (C–O) cm^{-1} . **ESI-MS**, m/z : 392 $[M-1]^-$, 348 (100%).

4.12 Hidrólisis del 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]-azepina-6-carboxilato de metilo **12A**

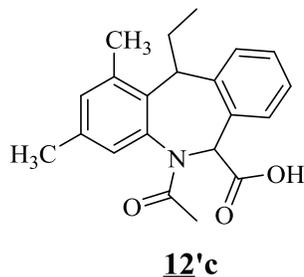


Figura 31. Estructura del ácido 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílico **12'c**

Metodología general

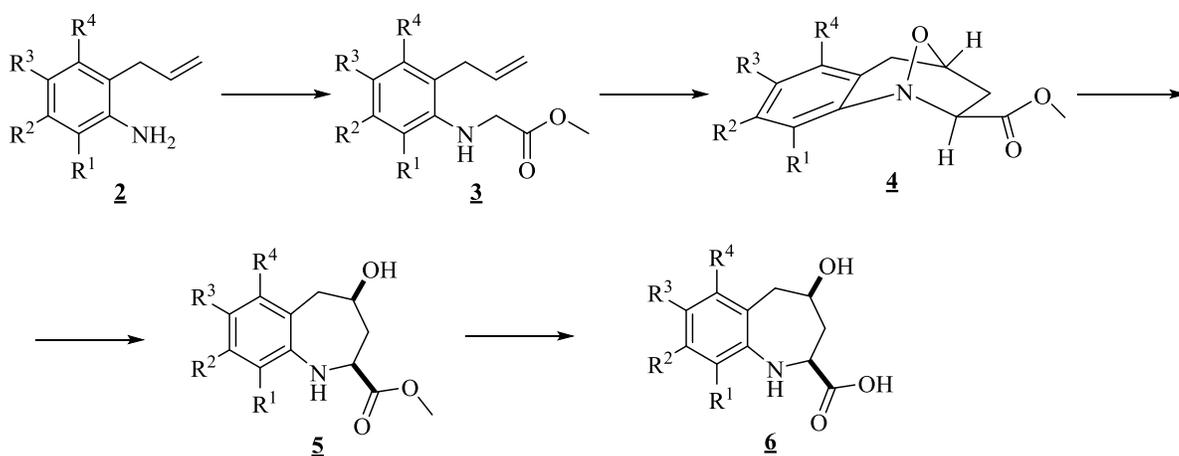
En un balón de fondo redondo de 10 mL se depositó el α -amino-éster **12A** disuelto en 4.0 mL de una mezcla etanol-agua (4:1). Posteriormente, al medio de reacción se agregó hidróxido de litio (relación molar 1:2, α -amino-éster: hidróxido de litio), y se agitó a temperatura ambiente durante 120 minutos, después de los cuales se adicionó agua destilada, se aciduló con solución de ácido clorhídrico 1N hasta un pH \approx 1.0–2.0, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, el solvente se destiló y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, realizando una elución isocrática con una mezcla de heptano-acetato de etilo-ácido acético en relación 1:4:0.03. Posteriormente, se llevó a cabo la recrystalización de la fracción aislada usando como disolvente acetato de etilo y gotas de etanol. El producto **12'c** (Figura 31) se aisló como un sólido blanco.

4.12.1 Ácido 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12'c.** De 0.29 g (0.89 mmoles) del α -amino-éster **12A** y 0.04 g (1.66 mmoles) de hidróxido de litio, se obtuvieron 0.26 g (0.79 mmoles, 89%) de **12'c**. $C_{21}H_{23}NO_3$ (337.42 g/mol).

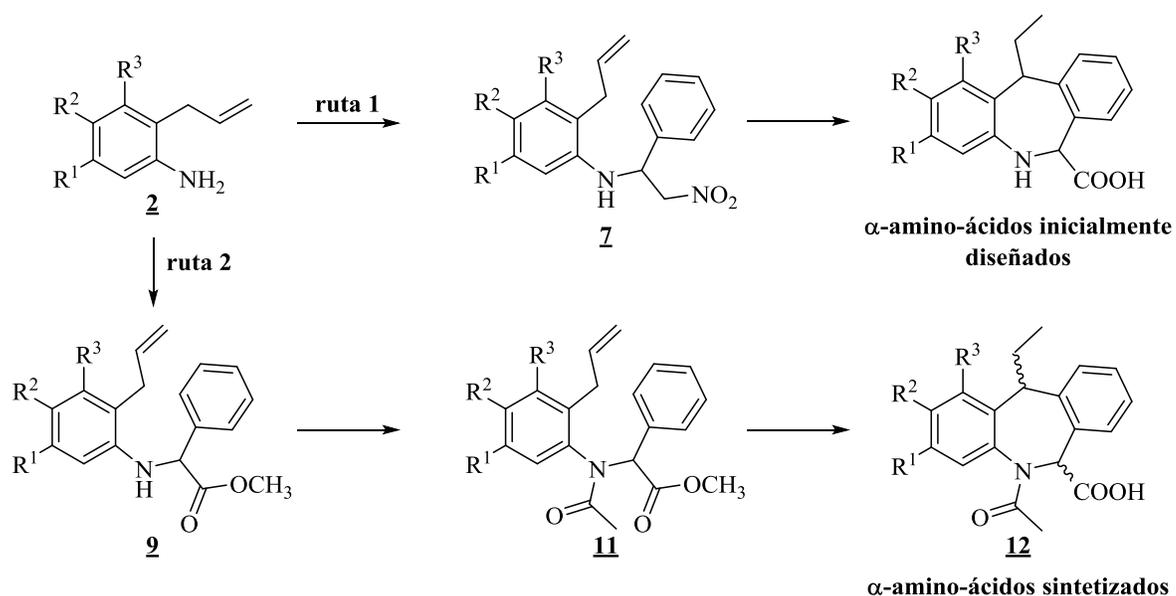
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Teniendo como referente la rica experiencia acumulada en el estudio de *orto*-alilanilinas, y también con el fin de darle continuidad a las investigaciones que se desarrollan en el LSO relacionadas con la creación de moléculas pequeñas bioactivas, en el presente Trabajo de Investigación se planteó la posibilidad de acceder, a partir de *orto*-alilanilinas, a α -amino-ácidos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina y dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, dos nuevas clases de compuestos aún no descritos en la literatura.

En el Esquema 13 se representa la secuencia de transformaciones químicas que permitió cumplir con el primer gran objetivo de la presente investigación, que era la creación de la nueva clase de α -aminoácidos rígidos de la tetrahidro-1-benzoazepina, mientras que en el Esquema 14 se presentan las dos rutas de síntesis que se implementaron para acceder a los nuevos α -amino-ácidos de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina diseñados.



Esquema 13. Ruta de síntesis empleada para acceder a los ácidos 4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos **6**



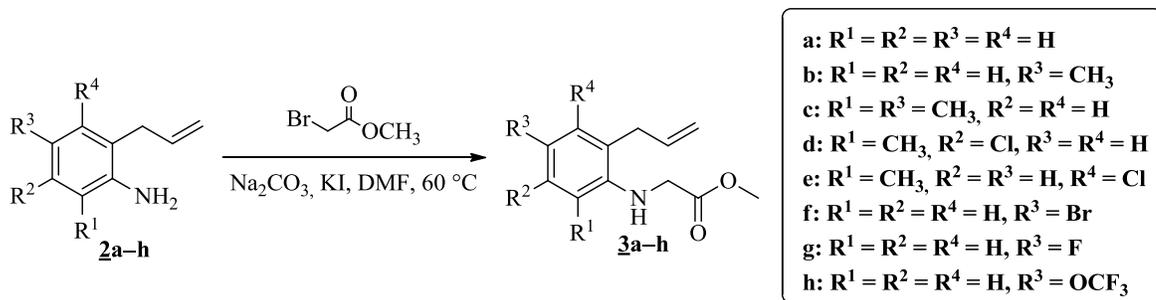
Esquema 14. Rutas de síntesis utilizadas para acceder a los nuevos α-amino-ácidos de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina

En esta sección se presenta un análisis detallado de los principales resultados obtenidos durante la validación de cada una de las etapas que constituyen las rutas de síntesis implementadas, y los inconvenientes que se presentaron en la ruta 1 del Esquema 14. Como se verá a continuación, gran parte del análisis está dedicado a la elucidación estructural de los productos intermedios y finales de interés.

5.1 Síntesis de los 2-((2-álil)amino)acetatos de metilo 3a-h.

La obtención de las aminas secundarias 3a-h se llevó a cabo a través de una reacción de mono *N*-alquilación de las 2-álilanilinas 2a-h con el agente alquilante bromoacetato de metilo, en un proceso de sustitución nucleofílica de tipo S_N2 (Esquema 15). Para tal propósito, las 2-álilanilinas 2, preparadas previamente por transposición amino-Claisen de las correspondientes *N*-álilanilinas funcionalizadas, y el agente alquilante se hicieron reaccionar en proporciones equimolares en presencia de DMF y carbonato de sodio; sin embargo, debido a que el agente alquilante mostró poca reactividad frente a 2a-h en el

rango de temperaturas de 25 a 50 °C, para agilizar el proceso de sustitución nucleofílica se adicionó a la mezclas de reacción pequeñas cantidades de yoduro de potasio (KI), y éstas se calentaron nuevamente a 60 °C durante cinco a once horas. Bajo estas condiciones de reacción, y posterior a la respectiva purificación de los crudos de reacción, se obtuvieron los productos deseados **3a–h** con rendimientos del 90 al 67%.



Esquema 15. Obtención de las aminas secundarias **3a–h**

Los productos de *N*-alquilación **3a–h** fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13. Para observar en detalle los valores obtenidos de la caracterización estructural por estas técnicas ver *Parte experimental*.

Los espectros de infrarrojo (anexo 1.1) de **3a–h** evidencian la formación de las aminas secundarias esperadas, al revelar, en primera instancia, la desaparición de las bandas de tensión asimétrica y simétrica que caracterizan al enlace N–H de una amina primaria, y en segunda instancia, la aparición de una banda de absorción aguda en 3418–3384 cm⁻¹, que representa la vibración de tensión asimétrica del grupo amino secundario (–NH–), y de una banda intensa aguda en la región comprendida entre 1742–1745 cm⁻¹, característica de la vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster; estas dos bandas de absorción son las más informativas y, por lo tanto, las que evidencian que la mono-*N*-alquilación de los sustratos de partida **2a–h** transcurrió satisfactoriamente. Adicionalmente, se pueden apreciar las bandas típicas correspondientes a la vibración de tensión del enlace C=C

alrededor de 1637 cm^{-1} , y la vibración de flexión del enlace $=\text{C}-\text{H}$, entre $911-920\text{ cm}^{-1}$, ambas propias del fragmento alílico.

Los espectros de masas (anexo 1.2) también corroboran la formación de **3a-h**, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Al realizar una inspección de los fragmentogramas, se puede evidenciar que para todos los derivados (excepto para **3f**), la generación del ion pico de base está condicionada por una ruptura β con respecto al nitrógeno y la pérdida de una especie radicalaria de 59 unidades a partir del catión radical M^+ .

Las estructuras de **3a-h** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (anexo 1.3), así como de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ (anexo 1.4) y heteronuclear HMBC y HSQC. La aparición de las señales correspondientes a los protones del fragmento metil acetato unido directamente al nitrógeno, en la región de campo intermedio de los espectros de RMN ^1H , confirma de manera contundente la formación de los compuestos esperados. Así, centrado en $3.75-3.91\text{ ppm}$, se registra el singulete (s) generado por los protones metilénicos adyacentes al grupo amino, multiplicidad que evidencia que dichos protones son magnéticamente equivalentes, y que, por ende, no existen restricciones apreciables en la rotación en torno al enlace $\text{N}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$, mientras que los protones del grupo metilo presente en la función éster generan una señal con forma de singulete (s), ubicado entre $3.76-3.80\text{ ppm}$.

Los protones del grupo alilo generan tres diferentes tipos de señales que son comunes para todos los compuestos **3a-h**. Así, los protones metilénicos del átomo de carbono unido directamente al anillo de benceno resuenan como doblete de triplete (dt), o doblete ancho (da) (en el caso de los derivados **3a** y **3f**), en la región comprendida entre $3.30-3.65\text{ ppm}$; el protón metínico resuena como un doblete de doblete de triplete (ddt), o como doblete de doblete de doblete de doblete (dddd) (para el derivado **3e**), entre $5.91-5.99\text{ ppm}$. Finalmente, al analizar las señales del grupo metilénico terminal se evidencia que cada uno de los protones genera su propia señal con forma de doblete de cuartete (dq), siendo el

protón H_{cis} (con respecto al grupo metínico =CH-) el que resuena a campo ligeramente más bajo (5.10–5.19 ppm), en comparación con su homólogo geminal H_{trans} (5.01–5.17 ppm), la excepción la constituye los productos **3a**, **3f** y **3h**, para los cuales las señales de los protones se solapan y generan un multiplete (m) entre 5.15–5.23 ppm.

Además de las señales antes mencionadas, en los espectros de RMN 1H también se registran las señales generadas por los protones aromáticos presentes en los compuestos **3a–h**, cuyas multiplicidades dependen del número de átomos de hidrógeno en el anillo de benceno, es decir, del grado y patrón de sustitución de éste. Como ejemplo representativo, en la Figura 32 se reproduce el espectro del derivado **3e** con todas las señales de sus protones asignadas.

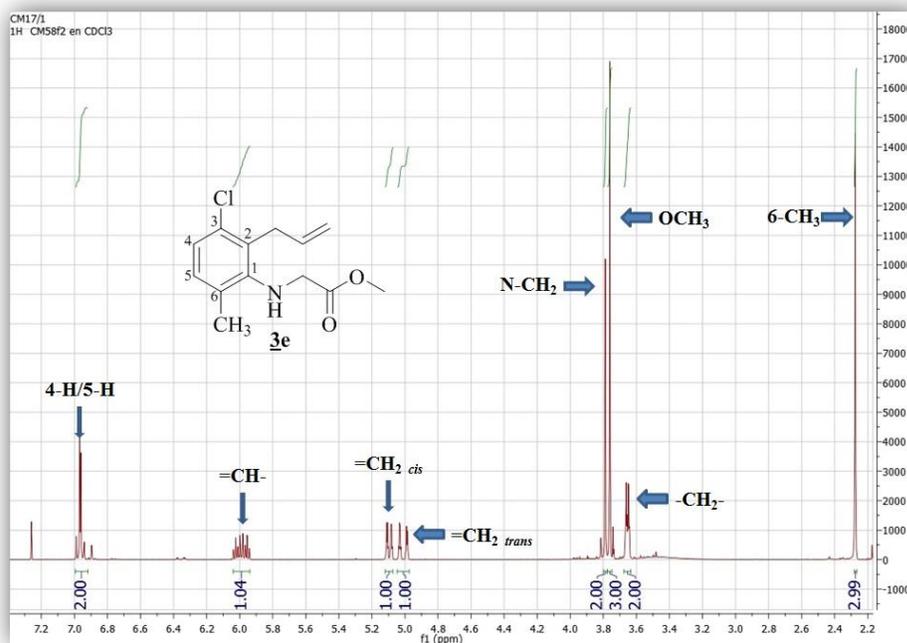
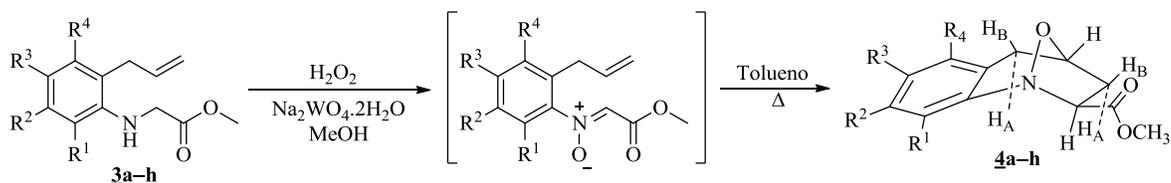


Figura 32. Espectro de RMN 1H del 2-(2-alil-3-cloro-6-metilfenil)amino acetato de metilo **3e. (CDCl₃, 400 MHz)**

Los desplazamientos químicos de todos los protones fueron corroborados con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY, y heteronuclear HMBC y HSQC. La asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizó con la interpretación de las señales presentes en los espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135, asignaciones que, al igual que las de los protones, fueron corroboradas con ayuda de los espectros de HMBC y HSQC. En la *Parte experimental* correspondiente a la obtención de los compuestos **3a-h**, se registran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos presentes en estos productos.

5.2 Obtención de los (2SR, 4RS)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-h**

Es en esta etapa de la ruta de síntesis planteada que se explicará la razón por la cual estas aminas secundarias, es decir, los 2-((alilaril)amino)acetatos de metilo **3a-h**, son utilizados como los precursores idóneos en la construcción de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-h**, a través de una secuencia de reacciones de oxidación y cicloadición intramolecular 1,3-dipolar (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de los 1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilatos de metilo **4a-h**

El hecho que los 2-((alilaril)amino)acetatos de metilo **3a-h** posean en su estructura un grupo amino secundario que fácilmente puede ser oxidado a su correspondiente nitrona y, además, un fragmento olefínico que puede actuar como dipolarófilo y reaccionar con la nitrona (dipolo) previamente formada, los convierte en los sustratos idóneos para promover la generación simultánea de un enlace C-C y un acople C-O y así acceder a los

cicloadductos **4a–h**, en un proceso concertado conocido como cicloadición dipolar–1,3 nitrona–olefina, en su versión intramolecular.

Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado, las aminas secundarias **3a–h** fueron sometidas a un proceso de oxidación selectiva con el sistema peróxido de hidrógeno–tungstano de sodio ($\text{H}_2\text{O}_2/\text{Na}_2\text{WO}_4$) en metanol.^{1,2,26,79,80} El producto de la oxidación es una especie altamente reactiva (nitrona), cuya formación se puede corroborar por cromatografía de capa fina, pero no se aísla sino que, una vez se ha constatado su formación, se elimina el exceso de peróxido de hidrógeno, el metanol y el catalizador, y la masa remanente (nitrona) se disuelve en tolueno anhidro, luego se calienta y así se induce térmicamente su cicloadición intramolecular 1,3–dipolar. Mediante este procedimiento, y después de la correspondiente purificación de los crudos de reacción, los 1,4–epoxicicloadductos **4a–h** esperados se aislaron como sustancias cristalinas blancas, con excepción del derivado **4f**, el cual se obtuvo como un aceite viscoso de color marrón, con rendimientos del 45 al 66%.

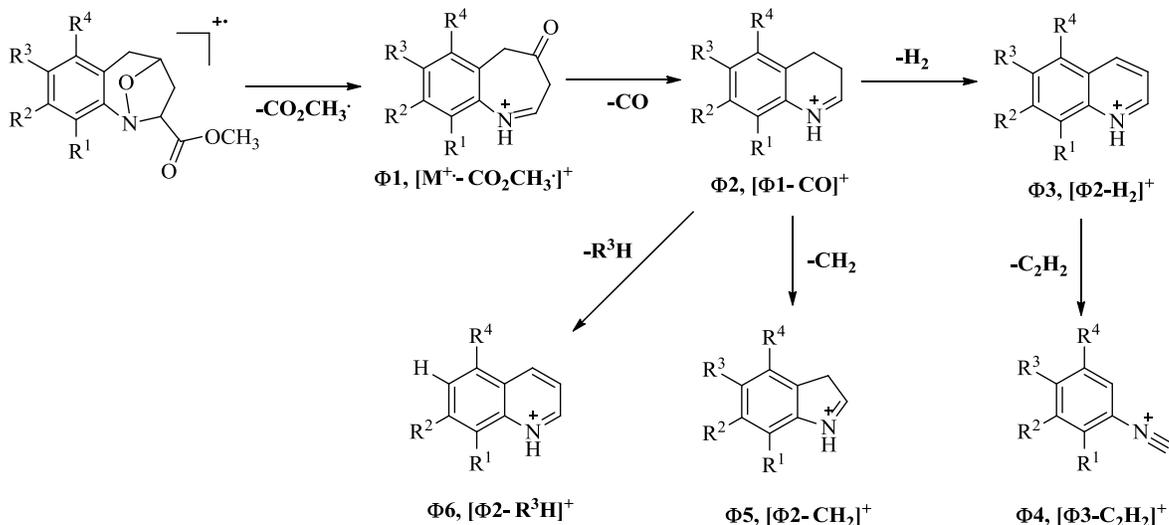
La caracterización estructural de los compuestos **4a–h** se realizó empleando las técnicas analíticas convencionales, es decir, espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear unidimensional y bidimensional, y, en algunos casos, por difracción de rayos X de monocristal. La ausencia tanto de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y de flexión fuera del plano del enlace =C–H del fragmento alílico, así como de la banda de vibración de tensión asimétrica del grupo N–H en los espectros de infrarrojo IR de estos compuestos (anexo 2.1), representaron el primer indicio que confirmó que la cicloadición intramolecular 1,3–dipolar nitrona–olefina había transcurrido satisfactoriamente. Así mismo, la aparición de dos nuevas bandas de absorción en las regiones comprendidas entre 1028–1055 y 938–990 cm^{-1} sugieren la generación de un nuevo enlace C–O y otro N–O, lo cual constituye una evidencia de la formación del anillo isoxazolidínico. Finalmente, se constató que la banda de vibración de tensión del enlace C=O del grupo éster no sufrió ninguna alteración, y se registra entre 1731–1743 cm^{-1} (ver *Parte Experimental*).

Del análisis de los compuestos **4a–h** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG–EM), se encontró, como caso particular, que cada uno de los derivados **4f** y **4h** generaba dos picos cromatográficos con diferentes tiempos de retención y abundancias: 23.24 (10%) y 23.83 (90%) min. para **4f**, y 19.47 (9%) y 20.09 (91%) min. para **4h** (anexo 2.2). Las especies que eluyeron de la columna cromatográfica con tiempos de retención de 23.24 y 23.83 min. y luego pasaron a la cámara de ionización del detector de masas, generaron también dos espectros en los que se registraron el mismo ion molecular con una relación de m/z de 298 unidades, pero de diferentes intensidades, 41% y 77%, respectivamente, y con un patrón de fragmentación idéntico; el pico de base en ambos espectros corresponde al ion con una relación de m/z de 130 unidades. Los espectros de masas de las especies que eluyeron de la columna cromatográfica con tiempos de retención de 19.47 y 20.09 min. registraron el pico del ion molecular con una relación de m/z de 303 unidades con diferentes intensidades, 75% y 100%, respectivamente, pero con el mismo patrón de fragmentación de los dos compuestos isómeros anteriores (anexo 2.3).

Exceptuando los dos casos mencionados anteriormente, para el resto de productos de la serie **4**, el análisis por CG–EM reveló la presencia de un solo estereoisómero, de los dos posibles cicloaductos (*exo* y *endo*) que se pueden generar durante el proceso de cicloadición intramolecular. Al analizar los fragmentogramas de estos compuestos (anexo 2.4), se puede advertir que el pico del ion molecular $M^{+•}$ de los derivados **4a–c,g,h** corresponde también al ion pico de base, mientras que para **4d,e**, la generación del ion pico de base está condicionada por la pérdida de una especie radicalaria de 59 unidades a partir del ion molecular $M^{+•}$, a través de una ruptura β con respecto al nitrógeno, y para el derivado **4f**, la generación del ion pico de base tiene lugar después de una serie de pérdidas sucesivas a partir del ion molecular, comenzando con la pérdida de una especie radicalaria de 59 unidades que condiciona la formación del catión Φ_1 , del cual se elimina una molécula de monóxido de carbono y se genera el catión Φ_2 , que, a su vez, decae por la pérdida de ácido bromhídrico y genera, finalmente, el ion pico de base. Para ilustrar mejor el análisis anterior, en el Esquema 17 se postula una posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de esta serie de compuestos. Adicionalmente, el análisis por

espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo 2.5), proporcionó las masas exactas de los iones moleculares de los 8 derivados de esta serie (ver *Parte Experimental*).

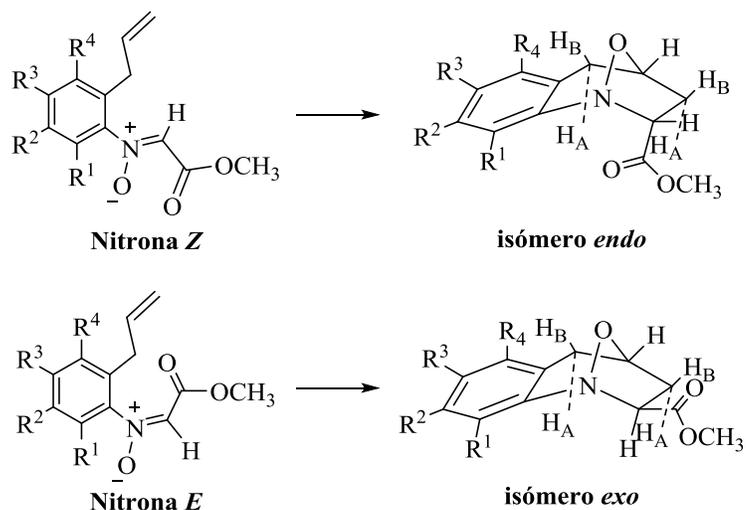
La formación de los cicloaductos *exo* y *endo* se puede explicar desde dos puntos de vista: 1) que la reacción de cicloadición no fue completamente estereoselectiva, y 2) teniendo en cuenta la reactividad de las nitronas intermediarias, las cuales (como se mencionó) no fueron aisladas y que con seguridad representaban mezclas de los isómeros *Z* y *E* en proporciones equiparables, pues éstas tienen la misma probabilidad de generarse durante el proceso de oxidación de las aminas progenitoras.



Esquema 17. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los tetrahidro-1,4-epoxibenzo[b]azepina-2-carboxilatos 4a-h

De los dos puntos de vista mencionados anteriormente, el segundo parece ser el más razonable, ya que se sabe que la cicloadición intramolecular dipolar-[3+2] nitrona-olefina transcurre con un alto grado de estereoespecificidad; es decir, la cicloadición de la nitrona *Z* debería conducir al cicloaducto *endo*, y la nitrona *E*, al cicloaducto *exo* (Esquema 18). El hecho de que en la mayoría de las cicloadiciones se haya dado la formación preferencial y/o exclusiva de un solo estereoisómero, indica que una de las dos nitronas intermediarias es mucho más propensa a sufrir la cicloadición; la otra posibilidad es que la nitrona que no

sufrió la cicloadición se haya quedado intacta y retenida en la columna cromatográfica durante el proceso de purificación de los crudos de reacción, explicándose así los rendimientos relativamente moderados de los cicloaductos aislados.



Esquema 18. Formación de las dos posibles 1,4–epoxitetrahidro–1–benzoazepinas isómeras (*endo* y *exo*)

La información obtenida de la interpretación de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (anexo 2.6), pero especialmente de los bidimensionales de correlación homonuclear COSY ^1H – ^1H y heteronuclear HSQC y HMBC, corroboró inequívocamente la formación de los cicloaductos **4**. A continuación se presenta una descripción detallada de la forma como se asignaron los desplazamientos químicos de todos los protones presentes en dichas moléculas. Como modelo para la identificación de este tipo de compuestos, se escogió el espectro del 1,4–epoxicicloaducto **4e**, el cual se reproduce en la Figura 33. Así, en la región de campo alto e intermedio, se observa la presencia de 8 tipos de señales que integran para 12 protones alifáticos, de los cuales 6 fueron asignados como pertenecientes a los carbonos del anillo tetrahidroazepínico, 3 protones más fueron asignados como pertenecientes al grupo metilo del sustituyente carboxilato, y los otros 3 protones como pertenecientes al grupo metilo que está presente como sustituyente en el anillo de benceno.

Con respecto a la asignación individual de cada una de las 6 señales de los protones azepínicos, se procedió de la siguiente manera: el protón designado como 5-H_A resuena como un doblete (d) centrado en 2.50 ppm con una constante de acoplamiento de 17.4 Hz, la cual corresponde al acople con su protón geminal 5-H_B; este último protón resuena en 3.22 ppm como un doblete de doblete (dd), multiplicidad generada por el acople con el protón vecinal 4-H ($J = 5.6$ Hz) y con su protón geminal 5-H_A ($J = 17.4$ Hz). La señal del protón 2-H corresponde al doblete de doblete (dd) centrado en 4.01 ppm, multiplicidad que resulta del acoplamiento con sus protones vecinales 3-H_A ($J = 8.8$ Hz) y 3-H_B ($J = 2.8$ Hz). El protón 4-H resuena como un doblete de doblete de doblete (ddd) centrado en 4.99 ppm, multiplicidad que corresponde a las interacciones con el protón 3-H_B ($J = 7.8$ Hz), con el protón 5-H_B ($J = 5.6$ Hz) y con el protón 3-H_A ($J = 1.8$ Hz). El protón 3-H_A resuena como un doblete de doblete de doblete (ddd) centrado 2.20 ppm, multiplicidad que resulta del acoplamiento con su protón geminal 3-H_B ($J = 12.8$ Hz) y de los acoplos con los protones vecinales 2-H ($J = 8.8$ Hz) y 4-H ($J = 1.8$ Hz). Por último, el protón 3-H_B resuena como un doblete de doblete de doblete de doblete (dddd) centrado en 3.00 ppm, y presenta constantes de acoplamiento de 12.8 Hz (acoplamiento geminal con 3-H_A), 7.8 Hz (acople con 4-H), 2.8 Hz (acople con 2-H) y 1.4 Hz (acople de tipo W con 3-H_B).

Además de las señales anteriormente mencionadas, en 3.83 ppm se observa un singulete que es generado por los protones del grupo metilo de la función éster en C-2; más hacia campo alto, centrado en 2.35 ppm, aparece el singulete (s) generado por los protones del grupo metilo que está en el anillo de benceno. Por último, en la región aromática del espectro, se registran las señales de los dos protones aromáticos 7-H y 8-H, cada uno de los cuales resuena como un doblete (d).

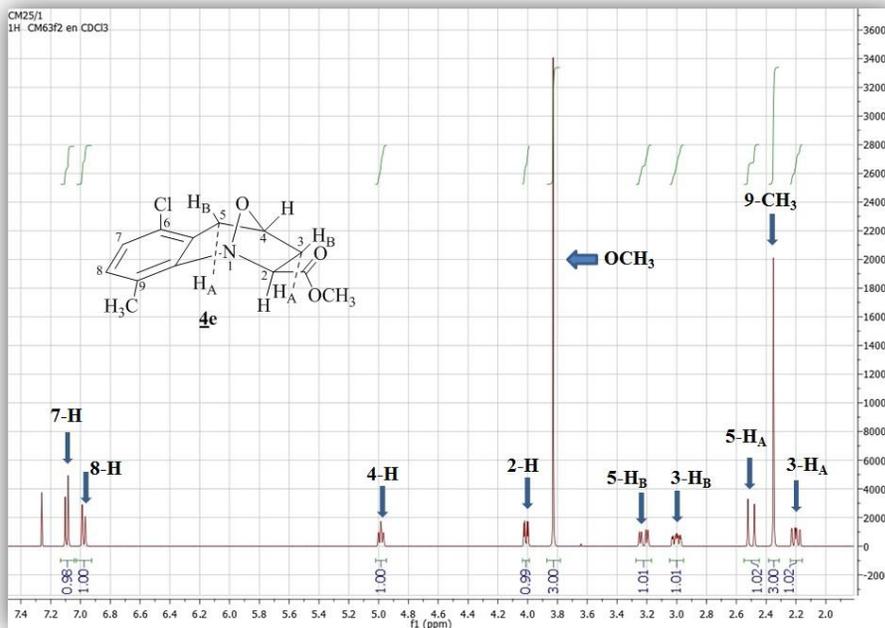


Figura 33. Espectro de RMN ^1H del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4e. (CDCl_3 , 400 MHz)**

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC, corroboró la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de cada uno de los derivados **4a-h**. Como ilustración, en la Figura 34 se presenta una expansión del espectro ^1H - ^1H COSY del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato **4e**, en el que se registran claramente las correlaciones de los protones del anillo azepínico: las correlaciones geminales de los protones 3-H_B/3-H_A (línea azul) y 5-H_A/5-H_B (línea naranja), las correlaciones vecinales del protón 2-H con 3-H_A (línea verde oliva) y con 3-H_B (línea púrpura), las correlaciones vecinales del protón 4-H con 5-H_B (línea verde oscuro), con 3-H_A (línea celeste) y con 3-H_B (línea roja); además de los anteriores acoplamientos geminales y vecinales, también se alcanza a apreciar el acoplamiento de tipo W entre el protón 5-H_B y el protón 3-H_B (línea negra).

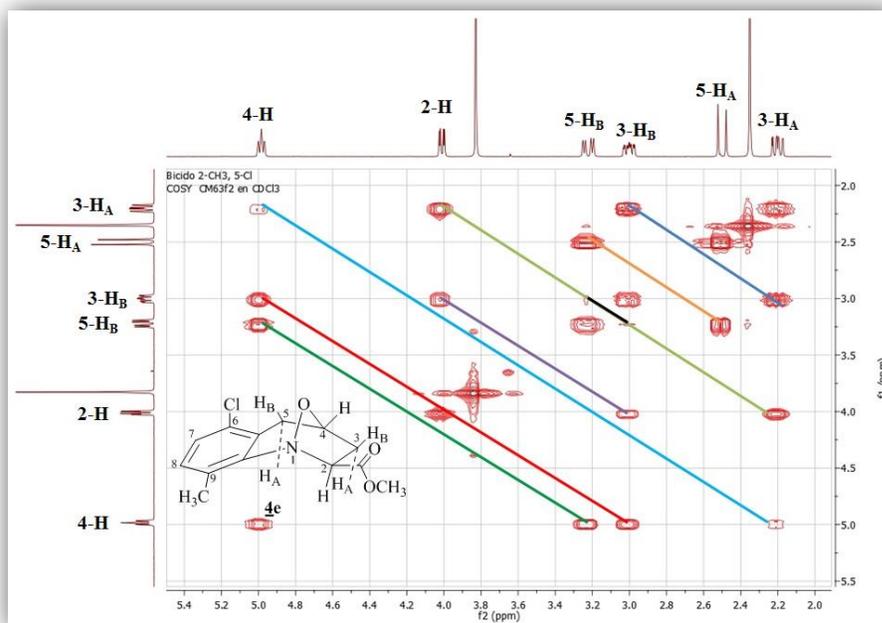


Figura 34. Expansión de la región de 5.50–2.00 ppm del espectro de ^1H – ^1H COSY del tetrahidro–1,4–epoxibenzo[*b*]azepina–2–carboxilato **4e**. (CDCl_3 , 400 MHz)

El análisis de los espectros de ^{13}C –RMN y los bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC corroboró la inequívoca asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de los 1,4–epoxiciclooaductos **4a–h**. Como aspecto probatorio importante, se puede destacar la desaparición de las señales de los carbonos alílicos presentes en los precursores **3a–h** y la aparición de 4 nuevas señales pertenecientes al recién formado anillo azepínico, de los cuales, los carbonos 2–C (71.4–73.2 ppm) y 4–C (74.1–75.0 ppm) se encuentran ubicados a campo más bajo que los carbonos 3–C (36.4–36.9 ppm) y 5–C (33.6–34.3); en este caso se puede apreciar muy bien el efecto anisotrópico de desprotección de los heteroátomos del anillo isoxazolidínico sobre los carbonos 2–C y 4–C a los cuales se encuentran unidos directamente. Con respecto a la función éster, la señal del carbono del grupo metilo se encuentra entre 52.8–52.9 ppm. Por último, los desplazamientos de los carbonos carbonílicos se encuentran entre 170.5–171.5 ppm. En la *Parte Experimental* correspondiente a los 1,4–epoxiciclooaductos **4a–h** se

reportan los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades) de todos los protones y carbonos que constituyen esta serie de compuestos.

Al comparar los desplazamientos químicos de los protones azeptínicos y sus constantes de acoplamiento con los valores obtenidos para los mismos protones en compuestos análogos en los que se ha establecido la estereoquímica de los centros estereogénicos 2-C y 4-C,^{1,2,79} se encontró que son muy similares. Basados en esta información comparativa, se puede afirmar que los 1,4-epoxiciclooaductos aislados **4a-h** corresponden también a los estereoisómeros *exo*. La determinación de la estereoquímica *exo* se ve reforzada por el hecho de que en los espectros NOESY no se observa ninguna señal cruzada (cross-signal) entre los protones terciarios 2-H y 4-H, que son los que definen la estereoquímica. La ausencia de esta interacción es una clara indicación de que esos protones se encuentran en lados opuestos del anillo isoxazolidínico. Para ilustrar lo anterior, en la Figura 35 se reproduce una expansión del espectro NOESY de **4e**, en la que, efectivamente, dicha interacción espacial no se aprecia.

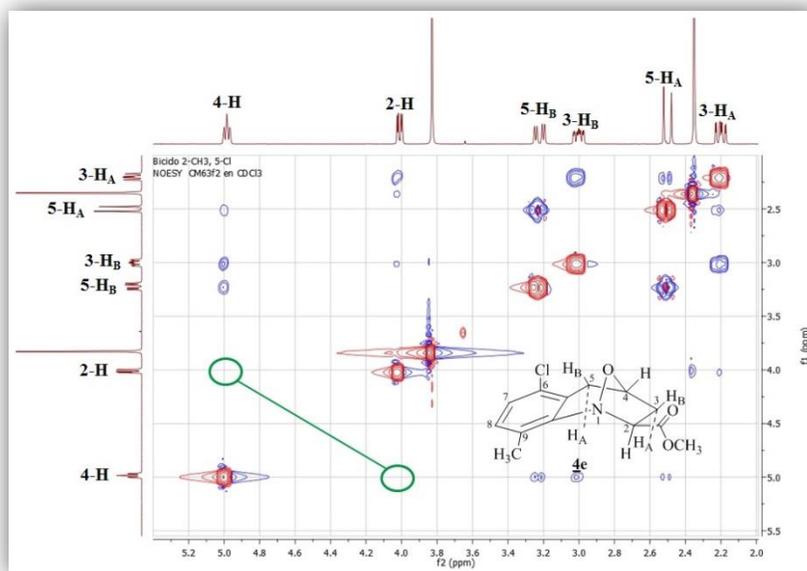


Figura 35. Expansión de la región de 5.40–2.00 ppm del espectro NOESY del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**. (CDCl₃, 400 MHz)

Por último, la estereoquímica *exo* de los compuestos **4a–h** quedó completamente establecida, gracias a que se logró resolver por difracción de rayos X de monocristal la estructura de un representante de esta serie, el derivado **4a**; de esta manera se pudo definir las orientaciones espaciales exactas de todos los átomos dentro de la estructura molecular tridimensional del mismo. En la Figura 36 se reproduce el diagrama ORTEP obtenido para el derivado **4a**.

En este punto es pertinente registrar que en el caso particular de la formación de los derivados **4f** y **4h**, para los que, a partir del análisis por CG–EM, se pudo establecer la presencia de los dos posibles isómeros, sus espectros de RMN ^1H y ^{13}C también registraron un conjunto de señales adicionales que eran generadas por los protones y carbonos del isómero presente en menor proporción. La integración de las señales de los diferentes protones indicó que estos estereoisómeros se encontraban en una relación de 1:0.1, siendo el estereoisómero *exo* el mayoritario. En la *Parte Experimental* correspondiente a la preparación de los 1,4–epoxicicloadductos **4a–h** se registran los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades) de todos los protones y carbonos de los isómeros *endo* de **4f** y **4h**.

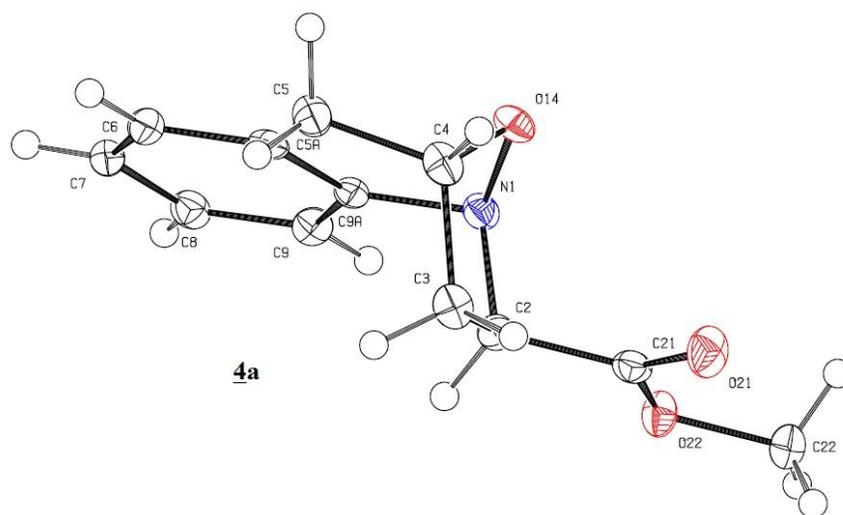
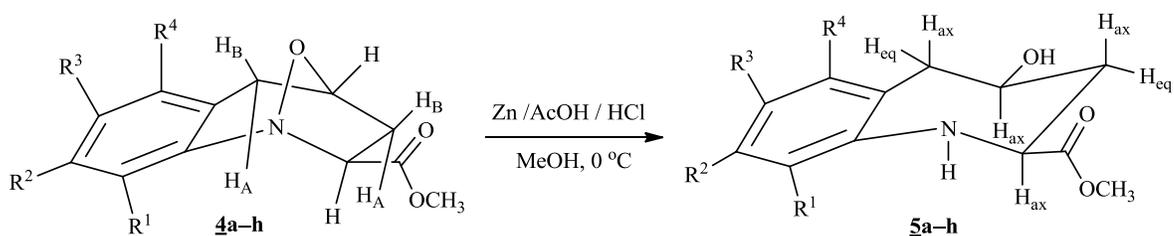


Figura 36. Diagrama ORTEP del 1,4–epoxicicloadducto **4a** (R=4.9%)

5.3 Síntesis de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **5a-h**

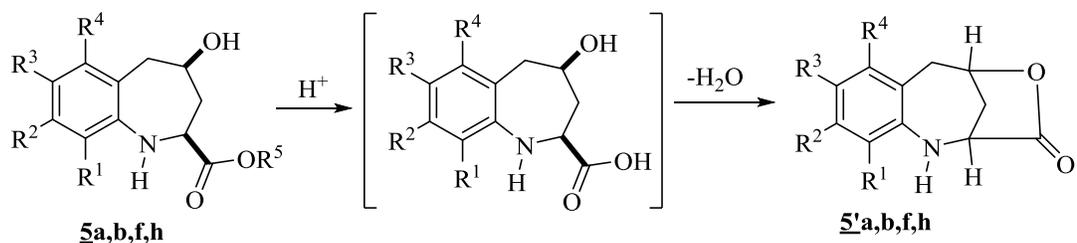
Los *cis*-4-hidroxi-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **5a-h**, son los productos de la escisión reductiva del enlace cabeza de puente N-O de los 1,4-epoxiciclooaductos **4a-h**. Para llevar a cabo esta apertura reductiva se empleó un protocolo de reacción ampliamente estudiado en el LSO, en el cual los precursores **4a-h** disueltos en metanol a 0 °C fueron tratados con zinc en polvo, ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado. En estas condiciones de reacción, la completa apertura reductiva del enlace N-O transcurrió entre 40 minutos y 6 horas, produciendo los amino-alcoholes esperados **5a-h** con rendimientos del 75 al 90% (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos de metilo **5a-h**

Pero, también es necesario constatar que al controlar el avance de la reacción por cromatografía en capa fina de los derivados **4a**, **4b**, **4f**, y **4h**, se observó que justo por encima de la mancha correspondiente a los amino-alcoholes esperados, aparecía otra mancha muy tenue que indicaba la formación de un nuevo producto. Afortunadamente, durante la purificación por cromatografía en columna de los crudos de reacción, se logró la separación individual de dos de estos productos colaterales, cuyo análisis detallado reveló que se trataba de las γ -lactonas tricíclicas, nombradas como tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **5'a** y **5'b**. La formación de estas γ -lactonas se puede

explicar a través de la hidrólisis parcial que sufrieron los α -amino-ésteres **5** y la subsiguiente esterificación intramolecular de los respectivos α -amino-ácidos temporalmente generados (Esquema 20); los dos procesos anteriores (hidrólisis y lactonización) fueron favorecidos (catalizados) por el medio fuertemente ácido en que transcurrió la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos.



Esquema 20. Formación de las γ -lactonas tricíclicas **5'a,b,f,h**

La identificación de los nuevos amino-alcoholes **5a-h** se efectuó mediante espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , y por difracción de rayos X de monocristal, para uno de los derivados.

Al analizar los espectros de IR (anexo 3.1), se puede evidenciar que la escisión del enlace N-O tuvo lugar. En una primera inspección, se puede apreciar la desaparición de la banda de vibración de tensión del enlace N-O ubicada en $990\text{--}938\text{ cm}^{-1}$, característica en los espectros de los precursores, y al mismo tiempo, la aparición de dos bandas de absorción que corresponden a las vibraciones de tensión de los enlaces N-H ($3404\text{--}3551\text{ cm}^{-1}$) y O-H ($3324\text{--}3416\text{ cm}^{-1}$); estas dos bandas de absorción en los espectros de **5b**, **5e** y **5g** se solapan generando una señal ancha que aparece en 3281 cm^{-1} (**5b**), 3381 cm^{-1} (**5e**) y 3349 cm^{-1} (**5g**), respectivamente. La presencia de estas bandas de absorción es una clara evidencia que la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos tuvo lugar. Otras bandas características en los espectros de IR de los aminoalcoholes **5a-h**, son las bandas de vibración de tensión de los enlaces C=O, C-N, C-O y C=C aromático, las cuales también estaban presentes en los espectros de los 1,4-epoxiciclooaductos precursores.

El análisis por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (anexo 3.2) de **5a-h** también corroboró su formación, al registrar los picos de los iones moleculares de medianas intensidades (43–27%) que coinciden con la relación m/z de la masa nominal de cada una de sus fórmulas condensadas. Al analizar las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares, se advierte que éstos decaen por dos canales de fragmentación. El primero involucra la pérdida del fragmento carboxilato en forma de radical, y condiciona la generación del catión de tipo 4-hidroxi-4,5-dihidro-3*H*-benzo[*b*]azepinio $\Phi 1$, que es el ion pico de base en esta serie de compuestos. Del catión $\Phi 1$ se puede dar tanto la pérdida de una molécula de agua, como la de una molécula de formaldehído: cuando ocurre la deshidratación, se genera el catión 3*H*-benzo[*b*]azepinio $\Phi 2$, el cual, a su vez, decae por la pérdida de una molécula de acetileno y se transforma en el catión 3*H*-indolinio $\Phi 3$, y cuando ocurre la pérdida de formaldehído y posterior reordenamiento, $\Phi 1$ se transforma en el catión 3,4-dihidroquinolinio $\Phi 4$. El segundo canal de fragmentación de los iones moleculares involucra un proceso de transesterificación intramolecular que va acompañado de la pérdida de una molécula de metanol y que da origen al catión radical de la γ -lactona tricíclica $\Phi 5$.

En la Tabla 1 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos característicos registrados en los espectros de masas de los amino-alcoholes **5a-h**, y en el Esquema 21 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

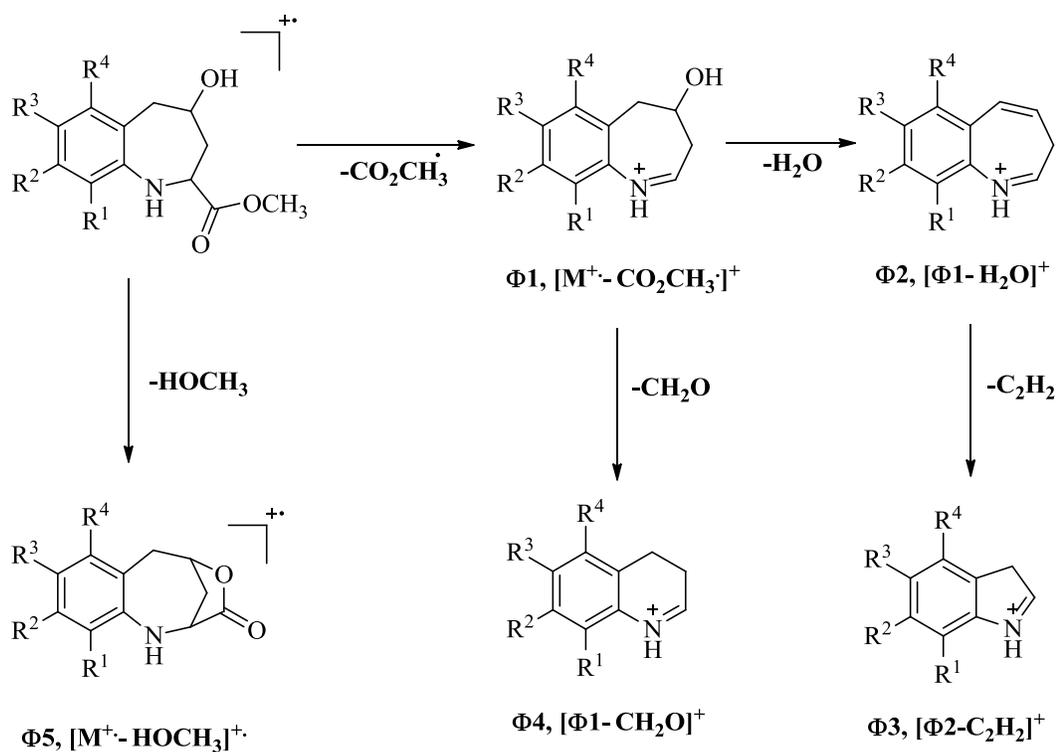
Adicionalmente, el análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo 3.3), proporcionó las masas exactas de los iones moleculares de los 8 derivados de esta serie (ver *Parte Experimental*).

Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los amino–alcoholes **5a–h.**

COMPUESTO	M ⁺	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5
5a	221 (34)	162 (100)	144 (53)	118 (70)	132 (31)	189 (9)
5b	235 (43)	176 (100)	158 (39)	132 (60)	146 (24)	203 (5)
5c	249 (43)	190 (100)	172 (49)	146 (89)	160 (29)	217 (9)
5d*	269 (41)	210 (100)	192 (29)	166 (51)	180 (20)	237 (4)
5e*	269 (42)	210 (100)	192 (30)	166 (34)	180 (44)	237 (4)
5f**	299 (30)	244 (100)	222 (15)	196 (8)	210 (6)	267 (2)
5g	239 (29)	180 (100)	162 (54)	136 (59)	150 (30)	207 (9)
5h	305 (27)	246 (100)	228 (60)	202 (44)	216 (30)	273 (11)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl; **Relativo al isótopo de ⁷⁹Br

De anteriores trabajos realizados en el LSO, se conoce que la apertura reductiva de 1,4–epoxicicloadductos del tipo **4a–h** es un proceso altamente estereoespecífico, por lo tanto, si su estereoquímica es *exo*, entonces la estereoquímica de los amino–alcoholes **5a–h** que resultan de dicha apertura debe ser *cis*. Para corroborar lo anterior, se comenzó con el análisis de los cromatogramas de los amino–alcoholes **5a–h**, que aunque no aportan información sobre su estereoquímica, si aportan información fidedigna sobre la presencia de mezclas de posibles estereoisómeros; para todos los casos, se observó la presencia de un solo pico cromatográfico, que correspondió a la especie que en la cámara de ionización generó el respectivo pico del ion molecular que coincidió con la relación m/z de la masa nominal de las fórmulas condensadas de los compuesto **5a–h**, y por lo tanto, debería pertenecer con toda seguridad, al estereoisómero *cis*.



Esquema 21. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxilatos 5a-h

La formación de los nuevos α -amino-ésteres 5a-h se corroboró definitivamente con el análisis de sus espectros unidimensionales de RMN ^1H y RMN ^{13}C (anexo 3.4), y bidimensionales de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H , y bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC y HMBC. Adicionalmente, para verificar la estereoquímica *cis* y la conformación del anillo azepínico, se realizaron experimentos de correlación espacial NOESY. Así, al analizar los espectros de RMN ^1H de estos compuestos, lo primero que se observa es que, al igual que en los de sus precursores 4a-h, se registra la misma cantidad de señales en la región alifática, pero desplazadas, en su mayoría, a campo más alto; este desplazamiento de las señales hacia campo alto, es la consecuencia directa de la liberación de energía torsional que tuvo lugar durante la ruptura del enlace puente N-O isoxazolidínico de los 1,4-epoxicicloadductos, y que dio origen a un anillo de siete miembros menos tensionado.

La asignación detallada de las señales generadas por cada uno de los protones presentes en **5a-h** se realizó de la siguiente manera: el protón 2-H resuena en todos los casos, como un doblete de doblete (dd) centrado en 3.59–3.70 ppm, con constantes de acoplamiento de 11.0–11.6 Hz y 2.3–2.8 Hz, que son valores típicos para un acople axial–axial y otro axial–ecuatorial con sus protones vecinales 3-H_{ax}H_{eq}, respectivamente. El protón 4-H resuena como un triplete de doblete de doblete (tdd) ubicado en 3.88–3.91 ppm, multiplicidad que resulta del acoplamiento axial–axial (de magnitud similar) como los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax} ($J = 9.0\text{--}9.2$ Hz), y de los acoplamientos axial–ecuatorial como el protón 3-H_{eq} ($J = 4.0\text{--}4.8$ Hz) y con el protón 5-H_{eq} ($J = 2.8$ Hz); sin embargo, para los derivados **5d**, **5e** y **5g** esta señal se observa como un multiplete centrado en 4.02–3.88 ppm. Las señales de los protones 5-H_{ax} y 5-H_{eq} en el espectro de **5a** se solapan y generan un multiplete ubicado en 2.97–3.04 ppm; para el resto de amino–alcoholes, las señales generadas por estos dos protones, a pesar de su proximidad, son fácilmente distinguibles entre sí. Así, el protón 5-H_{ax} resuena como un doblete de doblete centrado en 2.97–3.10 ppm, con constantes de acoplamiento de 13.6–15.4 Hz con su protón geminal 5-H_{eq}, y de 4.4–9.0 Hz con su protón vecinal 4-H. El protón 5-H_{eq} en los espectros de los derivados **5c,d,f-h** resuena como un doblete ancho (da) ubicado en 2.92–2.97 ppm debido al acople con su protón geminal 5-H_{ax} ($J = 13.6\text{--}15.4$ Hz), mientras que en el espectro de **5b**, resuena como un doblete de doblete centrado en 2.93 ppm, multiplicidad que resulta de los acoplamientos con su protón geminal ($J = 13.8$ Hz) y su protón vecinal 4-H ($J = 2.8$ Hz), y de un acoplamiento tipo W con el protón 3-H_{eq} ($J = 1.6$ Hz), el cual se observa muy bien en el espectro COSY; este mismo protón en el espectro de **5e** resuena como un doblete de doblete (dd), multiplicidad que resulta de los acoplamientos con su protón geminal ($J = 14.4$ Hz), y de un acoplamiento tipo W con el protón 3-H_{eq} ($J = 1.2$ Hz), fácilmente observable en el espectro COSY. El protón 3-H_{eq} genera señales con forma de multiplete (m) para los derivados **5e** y **5h**, mientras que para el resto de derivados la señal que genera es un doblete de doblete de doblete (ddd) y/o un doblete de doblete de doblete de doblete (dddd), centrados en 2.52–2.57 ppm, multiplicidades que resultan de las interacciones con su protón geminal 3-H_{ax} ($J = 13.0\text{--}13.2$ Hz), con sus protones vecinales 4-H ($J = 3.6\text{--}4.8$ Hz) y 2-H ($J = 2.3\text{--}2.8$ Hz), y de manera excepcional para el derivado **5b**, con el protón 5-

H_{eq} ($J = 1.6$ Hz) a través de un acoplamiento tipo W. Por su parte, el protón $3-H_{ax}$ resuena como un doblete de doblete de doblete (ddd), centrado en 1.86–1.93 ppm, cuyas constantes de acoplamiento están en correspondencia con las que ya se reportaron para los acoplos que presentan los protones $3-H_{eq}$, $2-H$ y $4-H$ con este protón.

Además de las señales de los seis protones azepínicos recién analizadas, en los espectros también se registran las señales que generan los protones del fragmento metil acetato y los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están determinadas por el grado de sustitución del anillo de benceno. A modo de ejemplo, en la Figura 37 se reproduce el espectro de RMN 1H de **5e**, con las asignaciones para cada uno de los protones que constituye la molécula. En la Tabla 2 se registran los valores de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de todos los protones en los espectros de **5a–h**.

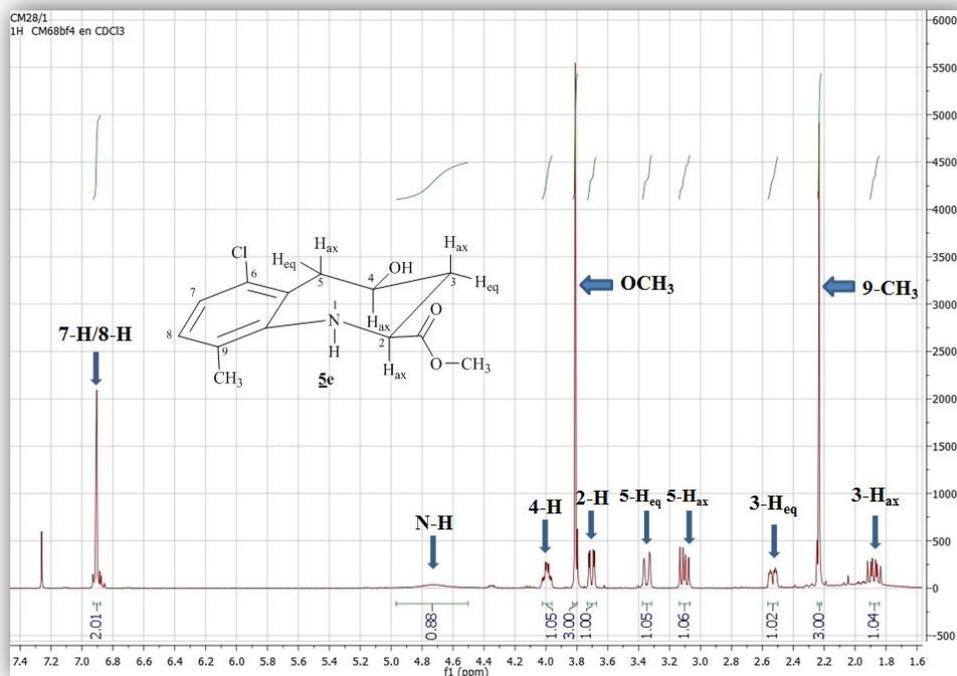


Figura 37. Espectro de RMN 1H del *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato **5e** ($CDCl_3$, 400 MHz)

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC, facilitó la correcta e inequívoca asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de cada uno de los derivados de la serie **5a-h**. Como ilustración en la Figura 38 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro ^1H - ^1H COSY de **5e**, en la que se aprecian muy bien las distintas correlaciones entre los protones azepínicos de interés: las correlaciones geminales entre los protones 3- H_{ax} y 3- H_{eq} (línea azul), y entre 5- H_{ax} / 5- H_{eq} (línea negra), las correlaciones entre 4- H y sus protones vecinales 3- H_{ax} (línea celeste), / 3- H_{eq} (línea marrón), 5- H_{ax} (línea roja) / 5- H_{eq} (línea verde oscuro) y las correlaciones entre 2- H y sus protones vecinales 3- H_{ax} (línea naranja), y 3- H_{eq} (línea verde oliva), así como la correlación de tipo W entre los protones 5- H_{eq} y 3- H_{eq} (línea púrpura).

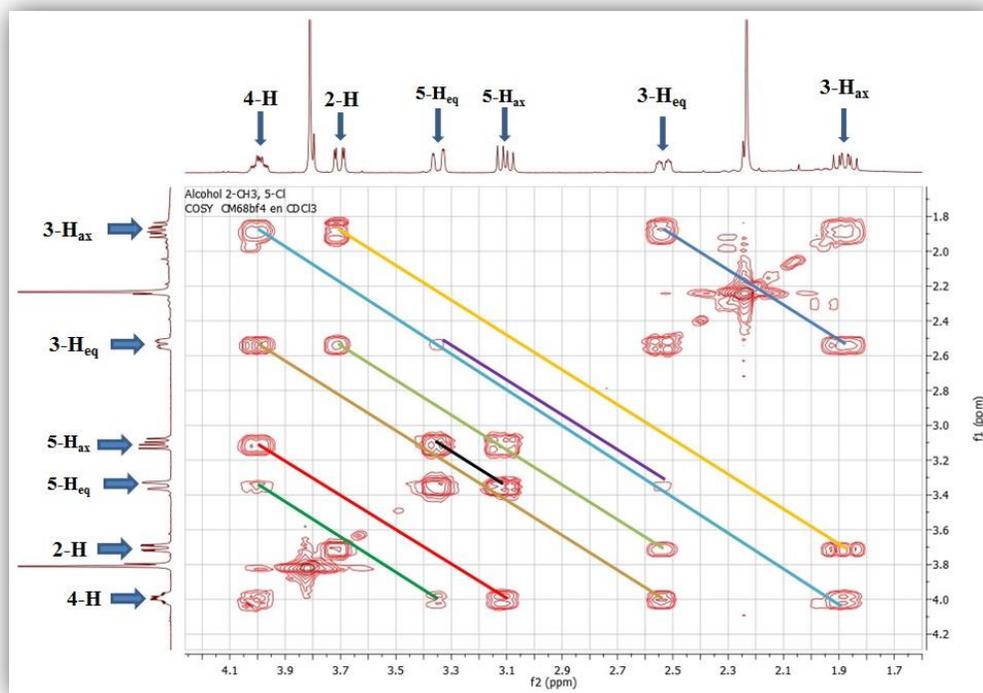


Figura 38. Expansión de la región alifática del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY de **5e**

Como ya se mencionó anteriormente, los valores encontrados para las constantes de acoplamiento entre los protones 2-H y 4-H con respecto al protón 3-H_{ax} son valores propios para interacciones de tipo *trans* axial-axial, y representan, en principio, una evidencia indirecta de la disposición ecuatorial-ecuatorial de los grupos carboxilato e hidroxilo conectados a los carbonos C-2 y C-4 del anillo azepínico. En consecuencia, la estereoquímica de los amino-alcoholes **5a-h** es 2,4-*cis*, que era la estereoquímica esperada, teniendo en cuenta la estereoespecificidad de la reacción de apertura reductiva de los 1,4-epoxicicloadductos precursores. La estereoquímica 2,4-*cis* se verificó con la ayuda de los espectros NOESY, en los que claramente se registra el *cross-peak* entre las señales de los protones 4-H y 2-H. Adicionalmente, la interacción espacial que se registra entre los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax} indica que en solución el anillo de la tetrahydroazepina adopta una conformación de tipo silla (Figura 39).

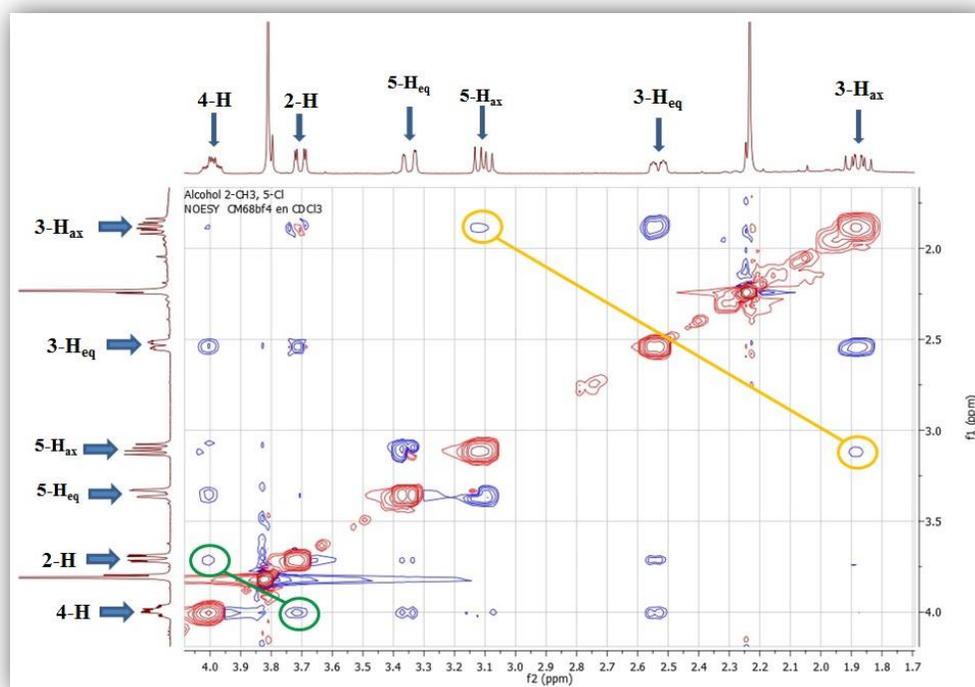


Figura 39. Expansión de la región alifática del espectro NOESY del amino-alcohol **5e**

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C también corroboró la formación de los productos de interés **5a–h**. Como era de esperar, en los espectros se observa la misma cantidad de señales que en los espectros de los precursores **4a–h**, pero ahora los carbonos 2–C y 4–C se encuentran desplazados a campo más alto, a 57.2–57.8 ppm (2–C) y 58.9–68.5 ppm (4–C), mientras que los carbonos 3–C y 5–C están desplazados hacia campo más bajo, a 40.4–42.2 ppm (3–C) y 38.3–43.6 ppm (5–C). En la Tabla 3 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades para los derivados **5g** y **5h**), de todos los carbonos que constituyen las moléculas de la serie de aminoalcoholes sintetizados.

Por último, la estereoquímica *cis* y la conformación tipo silla del anillo tetrahydroazepínico de los compuestos **5a–h** quedó completamente confirmada, gracias a que se logró resolver por difracción de rayos X de monocristal la estructura de un representante de esta serie, el derivado **5a**; de esta manera, se pudo definir las orientaciones espaciales exactas de todos los átomos dentro de la estructura molecular tridimensional del mismo. En la Figura 40 se reproduce el diagrama ORTEP obtenido para el derivado **5a**.

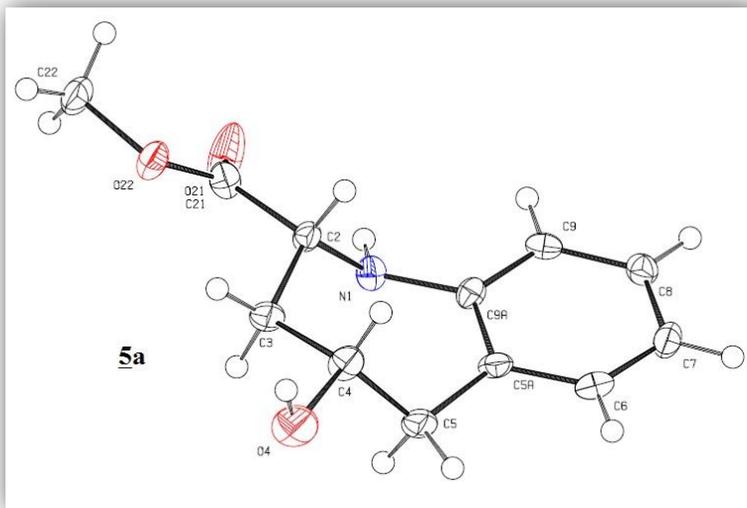


Figura 40. Diagrama ORTEP del aminoalcohol **5a ($R > 7.0$)**

Tabla 2. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los amino-alcoholes **5a–h. (CDCl_3 , 400 MHz)**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades													
Compuesto	Protones azepínicos						-OCH ₃	Protones aromáticos				Otros protones	
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}		6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ³
5a	3.69 dd 11.3, 2.4	1.92 ddd 13.0, 11.3, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.8, 2.4	3.91 tdd 9.1, 4.8 2.8	3.04–2.97 m		3.79 s	7.12 da 7.6	6.90 td 7.6, 1.0	7.09 td 7.6, 1.6	6.81 dd 7.6, 1.0	—	—
5b	3.64 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 13.0, 11.2, 9.0	2.55 dddd 13.0, 4.0, 2.4, 1.6	3.88 tdd 9.0, 4.0, 2.8	2.99 dd 13.8, 9.0	2.93 ddd 13.8, 2.8, 1.6	3.79 s	6.93 d 1.8	—	6.90 dd 7.8, 1.8	6.72 d 7.8	—	2.25 s
5c	3.59 dd 11.5, 2.3	1.89 ddd 13.0, 11.5, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.1, 2.3	3.89 tdd 9.1, 4.1, 2.8	3.00 dd 13.6, 9.1	2.93 da 13.6	3.81 s	6.84 sa	—	6.82 sa	—	2.24 s	2.23 s
5d	3.63 dd 11.6, 2.2	1.86 ddd 13.0, 11.6, 9.1	2.56 ddd 13.0, 4.1 2.2	3.90 tdd 9.1, 4.1 2.8	3.00 dd 13.8, 9.1	2.95 da 13.8	3.80 s	6.88 d 8.2	6.91 d 8.2	—	—	2.35 s	—
5e	3.70 dd 11.6, 2.8	1.88 ddd 13.0, 11.6, 8.4	2.56–2.51 m	4.02–3.96 m	3.10 dd 14.4, 8.2	3.35 dd 14.4, 1.2	3.81 s	—	6.92 d 8.2	6.89 d 8.2	—	2.23 s	—
5f	3.67 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 13.2, 11.2, 9.2	2.57–2.52 m	3.96–3.88 m	2.97 dd 14.4, 6.0	2.92 d 14.4	3.79 s	7.24 d 2.4	—	7.18 dd 8.4, 2.4	6.69 d 8.4	—	—
5g	3.62 dd 11.2, 2.4	1.91 ddd 13.0, 11.2, 9.2	2.54 ddd 13.0, 4.0, 2.4,	3.88 tdd 9.2, 4.0, 2.8	2.99 dd 13.8, 9.2	2.92 da 13.8	3.78 s	6.84 dd 9.1, 2.5	—	6.79 dd 8.6, 2.5	6.75 dd 8.6, 5.4	—	—
5h	3.68 dd 11.2, 2.4	1.92 ddd 13.2, 11.2, 9.0	2.56 ddd 13.2, 3.6, 2.8	3.98–3.89 m	2.99 dd 15.4, 4.4	2.97 d 15.4	3.80 s	6.98 s.a	—	6.95 dd 8.4, 2.4	6.79 d 8.4	—	—

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los amino-alcoholes **5a–h. (CDCl_3 , 100 MHz)**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades														
Compuesto	Carbonos azepínicos				Carbonos del carboxilato		Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	C2	C3	C4	C5	C=O	OCH ₃	C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ¹	R ³
5a	57.6	42.0	69.2	43.5	173.4	52.9	128.1	132.3	122.1	127.6	120.3	147.6	—	—
5b	57.8	42.2	69.3	43.5	173.5	52.8	128.1	132.2	131.5	128.0	120.3	145.1	—	20.6
5c	57.3	42.2	69.5	43.6	173.9	52.9	128.4	129.8	126.9	130.1	131.1	143.7	17.7	20.6
5d	53.7	40.4	64.9	41.1	174.6	52.9	125.8	130.0	122.1	133.4	124.9	147.1	14.3	—
5e	57.2	40.4	68.5	38.3	173.7	53.0	125.4	133.0	121.4	129.2	125.4	147.6	17.5	—
5f	57.4	41.7	68.8	43.2	173.2	52.9	130.1	134.1	114.2	130.3	121.8	146.6	—	—
5g	57.8	42.0	69.0	43.4	173.4	53.0	130.5 d 7.5	118.0 d 22.2	158.3 d 240.1	113.9 d 22.0	121.5 d 8.1	143.7 d 2.3	—	—
5h	57.4	41.7	68.8	43.2	173.2	52.9	129.5	124.3	143.7	120.2	121.0	146.3	—	120.5 q 254.5

Con relación a las tetrahidro-3*H*-2,5-metanobenzo[*e*][1,4]oxazocin-3-onas **5'**, éstas también fueron analizadas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (anexo 3.5), y por resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C (anexo 3.6) monodimensional y bidimensional (¹H-¹H COSY, HMBC, HSQC y NOESY).

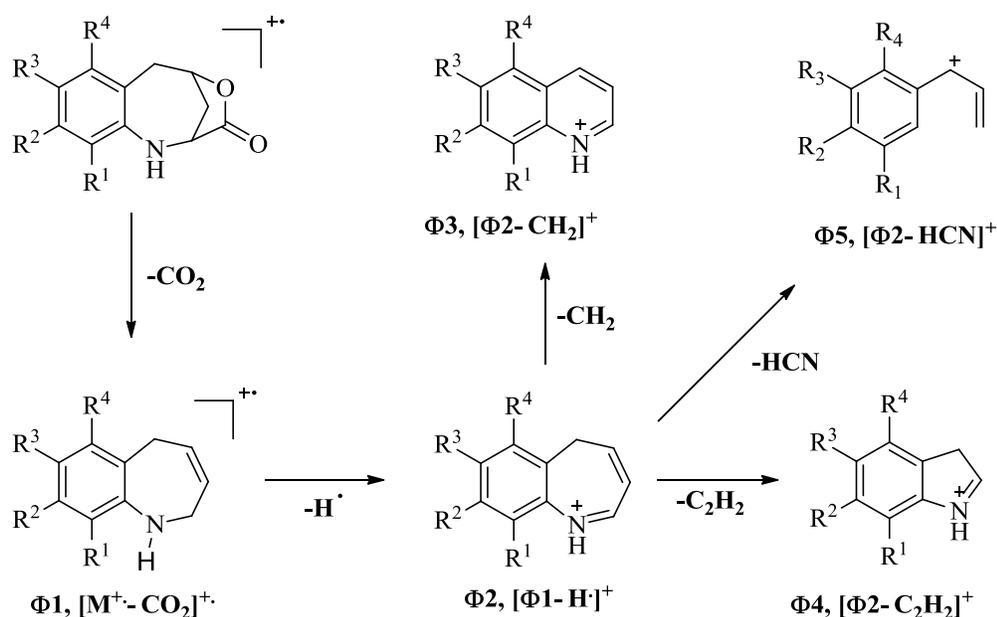
En los espectros de masas de estos compuestos se registran los picos de mediana intensidad de sus iones moleculares (57-34%), cuyas relaciones *m/z* coinciden con las masas nominales de cada una de sus fórmulas condensadas. La fragmentación principal de los iones moleculares involucra la pérdida de dióxido de carbono que condiciona la generación del catión radical Φ1, el cual por la pérdida de un átomo de hidrógeno, se transforma en el catión 5*H*-benzoazepinio Φ2, que es el ion pico de base en todos los casos. Este catión Φ2 presenta tres canales de fragmentación: por el primero, pierde una molécula de metileno y se transforma en el ion quinolinio Φ3, por el segundo, sufre la pérdida de una molécula de acetileno para generar el catión 3*H*-indolinio Φ4, y por el tercero, la salida de una molécula de ácido cianhídrico condiciona la formación del catión arilpropenilo Φ5.

En la Tabla 4 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos más característicos registrados en los espectros de las γ-lactonas **5'**, y en el Esquema 22 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.

Tabla 4. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las γ-lactonas **5'**

COMPUESTO	M ⁺	Φ1	Φ2	Φ3	Φ4	Φ5
5'a	189 (51)	145 (14)	144 (100)	130 (36)	118 (50)	117 (49)
5'b	203 (54)	159 (12)	158 (100)	144 (34)	132 (50)	131 (49)
5'f**	267 (57)	223 (21)	222 (100)	208 (27)	196 (18)	195 (41)
5'h	273 (34)	229 (17)	228 (100)	214 (30)	202 (36)	201 (33)

* Relativo al isótopo de ³⁵Cl; **Relativo al isótopo de ⁷⁹Br



Esquema 22. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las γ -lactonas 5'

En la zona alifática de los espectros de RMN ^1H de las dos lactonas aisladas, se registran 6 tipos de señales características, las cuales son generadas por los protones presentes en el anillo azepínico, pero no se registra la señal del grupo metilo del carboxilato. La ausencia de esta señal es un claro indicativo de que una parte de los recién formados aminoalcoholes 5a y 5b sufrió un proceso de hidrólisis con posterior lactonización (ver Esquema 20). Así mismo, cuando se comparan los desplazamientos químicos y las multiplicidades de los seis protones azepínicos de estas dos lactonas con las de sus protones análogos en los precursores 5a y 5b, se observa que los seis primeros resuenan a campo más bajo, especialmente el protón 4-H, cuya multiplicidad ahora es diferente debido a que tiene un ambiente químico y magnéticamente diferente, a su vez, y como aspecto distintivo, las señales de los dos protones 5-H ahora aparecen distanciadas una de otra.

La asignación de las señales registradas en los espectros de RMN ^1H se realizó de la siguiente manera: centrado en 3.93–3.95 ppm resuena como un doblete ancho (da) el protón 2-H, el cual acopla con el protón designado como 3-H_B ($J = 7.6$ Hz). El doblete de doblete de doblete (ddd) centrado en 5.07–5.09 ppm se le asignó al protón 4-H, el cual acopla con

los protones vecinales 3-H_B ($J = 7.6$ Hz), 5-H_B ($J = 5.7$ – 5.9 Hz) y 5-H_A ($J = 0.8$ – 1.0 Hz). Centrado en 3.44–3.49 ppm aparece un doblete de doblete de doblete (ddd), que fue asignado al protón 5-H_B, el cual presenta acoples con 5-H_A ($J = 16.6$ – 16.7 Hz), 4-H ($J = 5.8$ – 5.9 Hz), y con el protón 3-H_B a través de una interacción de tipo W ($J = 1.8$ – 1.9 Hz); al protón designado como 5-H_A se le asignó el doblete ancho (da) que está centrado en 3.02–3.05 ppm. Centrado en 2.73–2.74 ppm aparece un doblete de triplete de doblete (dtd) que fue asignado al protón 3-H_B, el cual presenta acoples con su protón geminal 3-H_A ($J = 13.0$ Hz), con los protones 2-H y 4-H ($J = 7.6$ Hz), y una interacción de tipo W con el protón 5-H_B ($J = 1.8$ – 1.9 Hz).

Además de las señales ya mencionadas, en los espectros también se registran las de los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están definidas por el grado de sustitución del anillo de benceno. Como ejemplo representativo, en la Figura 41 se reproduce el espectro de RMN ¹H de la lactona **5'a** con las asignaciones para todos los protones presentes en la molécula.

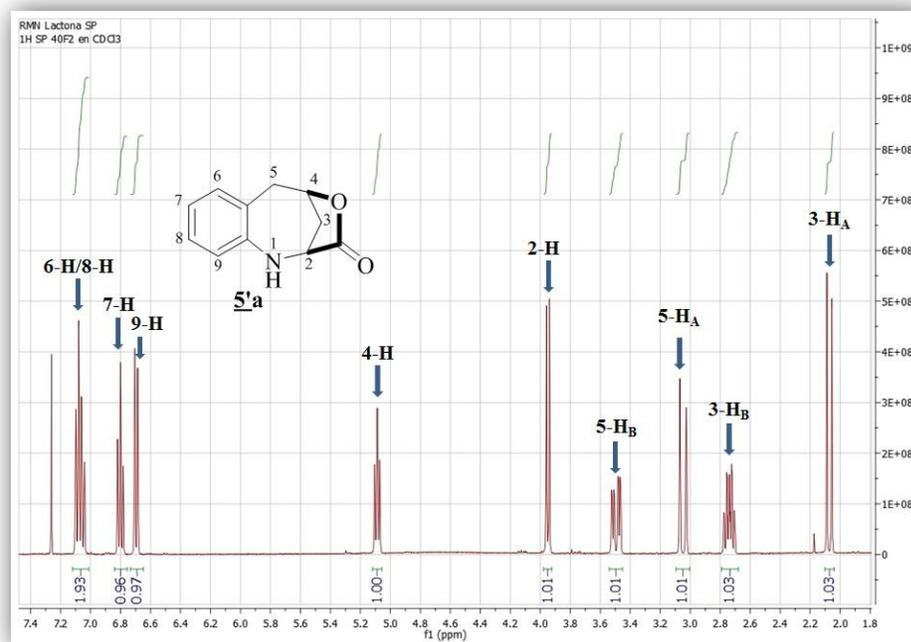


Figura 41. Espectro de RMN ¹H de la 1,2,5,6-tetrahydro-3H-2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3-ona **5'a**

La asignación inequívoca de todas las señales mencionadas anteriormente fue corroborada con la interpretación de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Como ilustración, en la Figura 42 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro ^1H - ^1H COSY de **5'a**, en la que claramente se observan las correlaciones que presentan los protones del anillo tetrahydroazepínico: las correlaciones entre los protones geminales 3- H_A /3- H_B (línea azul) y 5- H_A /5- H_B (línea negra), las correlaciones entre los protones vecinales 3- H_B /2- H (línea roja), 3- H_A /2- H (línea púrpura), 3- H_B /4- H (línea marrón), 5- H_B /4- H (línea celeste) y 5- H_A /4- H (línea verde oscuro), y por último, las interacciones de tipo W entre los protones 3- H_B /5- H_B (línea verde oliva), y 3- H_A /5- H_B (línea naranja). Conociendo los valores de los desplazamientos y multiplicidades de los protones de las γ -lactonas **5'a** y **5'b**, fue relativamente fácil realizar la correcta asignación de los desplazamientos químicos y multiplicidades de los protones de las restantes γ -lactonas **5'f** y **5'h**, que también se registran en los espectros de los amino-alcoholes progenitores **5f** y **5h**. En la Tabla 5 se reportan los valores de los desplazamientos químicos y las multiplicidades con sus constantes de acoplamiento de todos los protones en los espectros de RMN ^1H de las cuatro γ -lactonas formadas.

Con el análisis de los espectros de RMN ^{13}C también se corroboró la identidad de las γ -lactonas, al registrar éstos las señales de todos los carbonos que constituyen el esqueleto carbonado de cada una de las moléculas. Al comparar los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo 2,5-metano[1,4]oxazocínico con los carbonos análogos de los precursores **5a** y **5b**, se evidencia que en el primero los carbonos 2-C están, en aproximadamente 4.0 ppm, desplazados hacia campo alto, mientras que los carbonos 4-C están desplazados a campo más bajo, en 7.0-9.0 ppm; este mismo comportamiento se observa en los desplazamientos químicos de los carbonos 3-C y 5-C. Por otra parte, los desplazamientos químicos de los carbonos lactónicos también están ligeramente

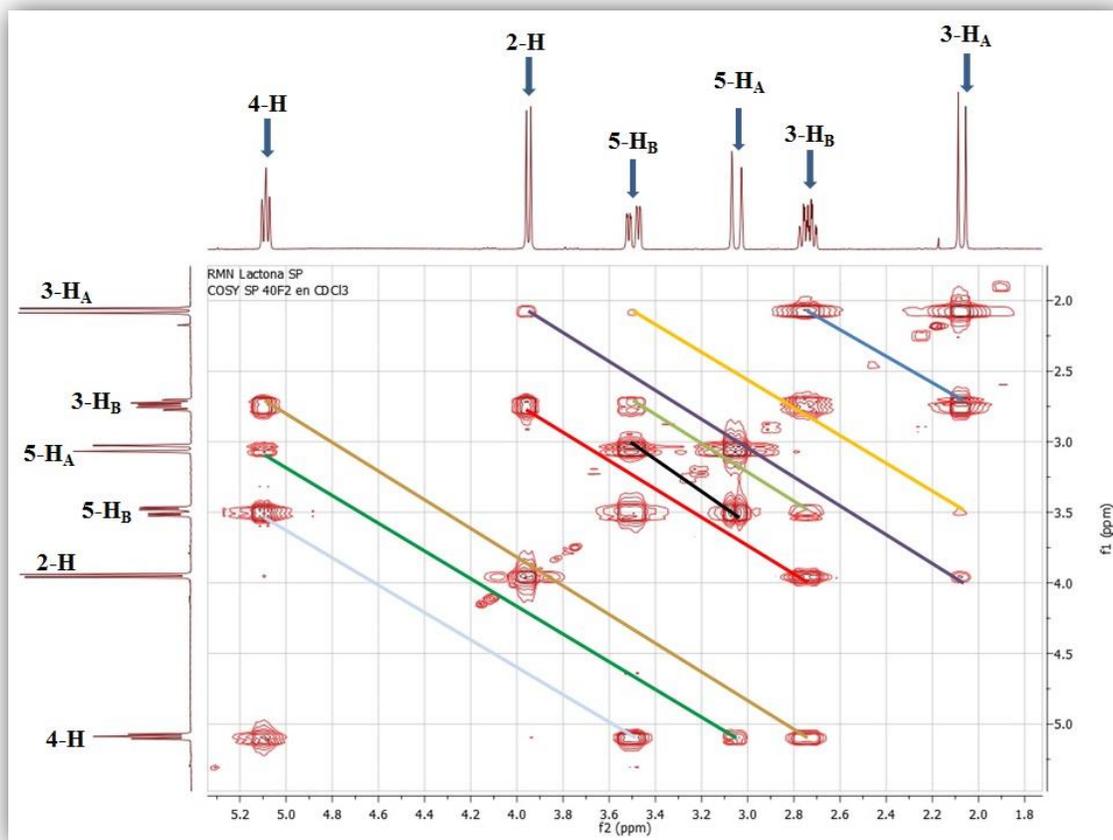


Figura 42. Expansión de la región alifática en el espectro ^1H - ^1H COSY de la γ -lactona 5'a

desplazados a campo más bajo, en aproximadamente 2.5 ppm. En la Tabla 6 se reportan los valores de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen las moléculas de las γ -lactonas 5'.

Para intentar determinar la mutua disposición espacial de los protones de los centros estereogénicos 2-C y 4-C se tomaron los espectros NOESY para 5'a y 5'b, pero dentro de las interacciones espaciales registradas en los espectros, no aparece ningún *cross-peak* entre las señales de los protones 4-H y 2-H. La ausencia de esta señal, indica que dichos protones están en lados opuestos del anillo de la 2,5-metanobenzo[e][1,4]oxazocin-3(2H)-ona, y al mismo tiempo corrobora la estereoquímica 2,4-*cis* de los amino-alcoholes

precursores. Como ejemplo, en la Figura 43 se reproduce una expansión de la región alifática del espectro NOESY de la γ -lactona **5'a**, en la que con la línea verde se está resaltando la ausencia de la interacción espacial entre los protones 4-H y 2-H.

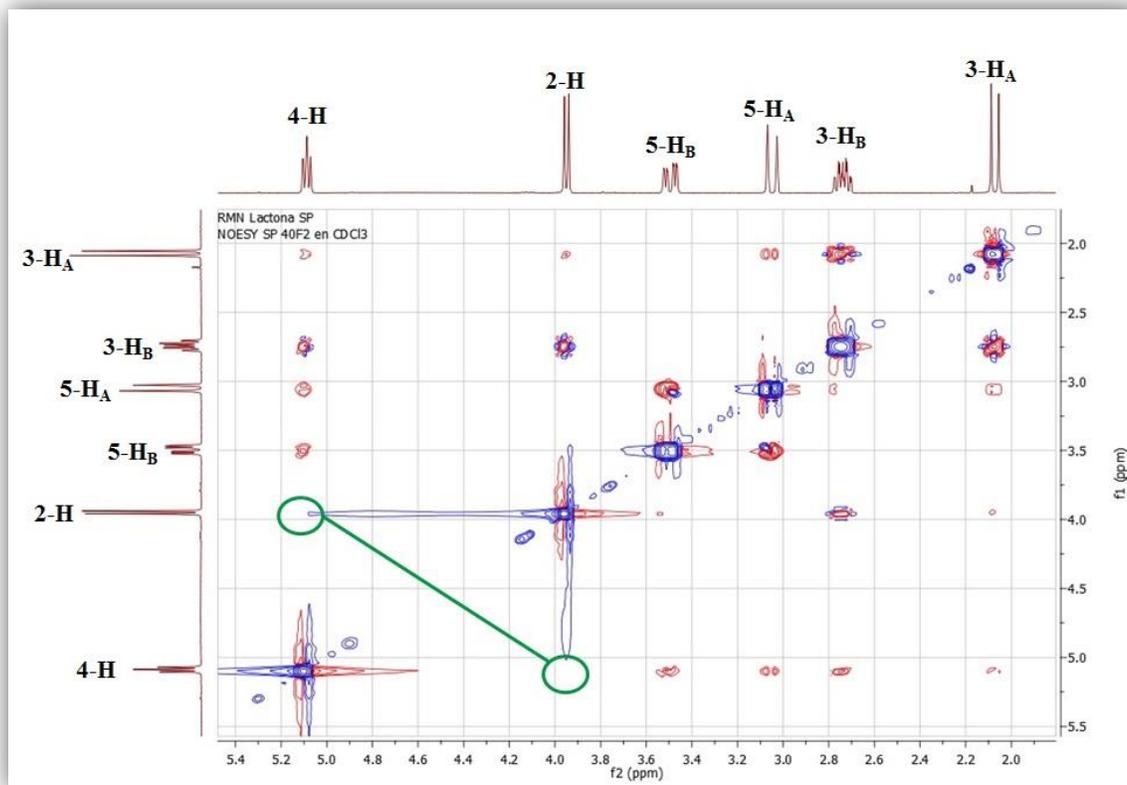


Figura 43. Expansión de la región alifática del espectro NOESY de la γ -lactona **5'a**

Por último y como prueba fehaciente de la disposición espacial de los átomos dentro de la estructura molecular de las γ -lactonas **5'**, en la Figura 44 se reproduce el diagrama ORTEP obtenido por difracción de rayos X de monocristal para el derivado **5'h**, la cual refuerza las conclusiones a las que se llegó a partir del análisis hecho por RMN.

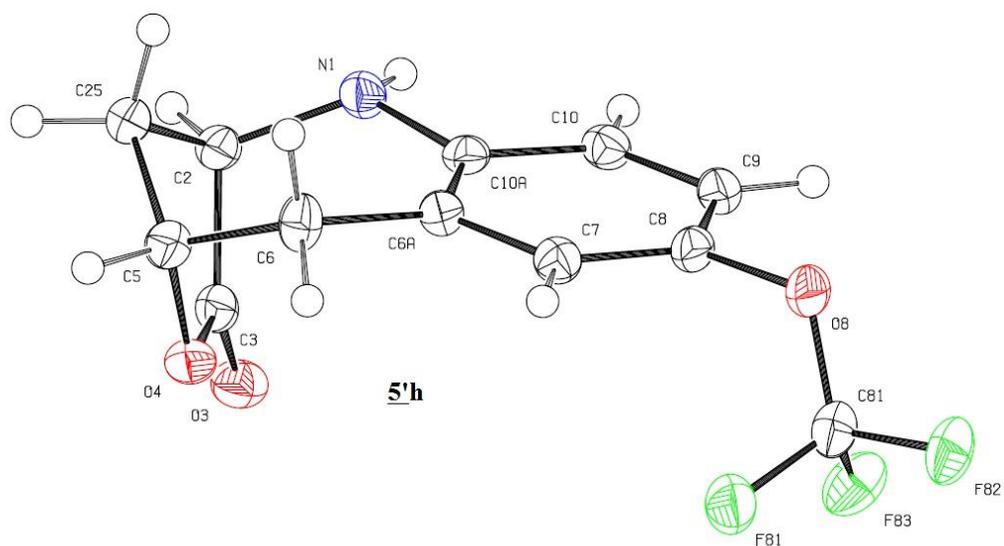


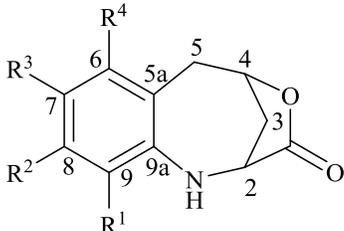
Figura 44. Diagrama ORTEP de la γ -lactona $\underline{5'h}$ (R=4.4%)

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de $\underline{5'a,b,f,h}$. (CDCl_3 , 400 MHz)

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades											
Compuesto	Protones azepínicos						Protones aromáticos				Otros protones
	2-H	3-H _B	3-H _A	4-H	5-H _B	5-H _A	6-H	7-H	8-H	9-H	R ³
$\underline{5'a}$	3.95 da 7.6	2.74 dtd 13.0, 7.6, 1.8	2.07 da 13.0	5.09 ddd 7.6, 5.8, 0.8	3.49 ddd 5.8, 1.8	3.05 da 16.7	7.09 da 7.6	6.80 td 7.6, 1.0	7.05 td 7.6, 1.6	6.70 td 7.6, 1.0	—

$\underline{\delta}^b$	3.93 da 7.6	2.73 dtd 13.0, 7.6, 1.9	2.07 da 13.0	5.07 ddd 7.6, 5.9, 0.8	3.44 ddd 16.6, 5.9, 1.9	3.02 da 16.6	6.89 sa	—	6.88 dd 8.0, 1.6	6.61 d 8.0	2.21 s
$\underline{\delta}^f$	3.91 m	2.74 dtd 13.2, 7.2, 1.6	2.06 da 13.0	5.07 t 6.6	3.43 dd 16.8, 4.6	3.01 da 16.9	7.21 d 1.9	—	7.13 dd 8.7, 2.4	6.58 d 5.8	—
$\underline{\delta}^h$	3.97 da	2.76 dtd 13.2, 7.6, 1.8	2.07 d 13.2	5.10 ddd 7.2, 5.8, 1.0	3.46 ddd 16.6, 5.8, 1.8	3.04 dd 16.6, 1.2	6.98 da	—	6.95 dd 8.4, 2.4	6.68 D 8.6	—

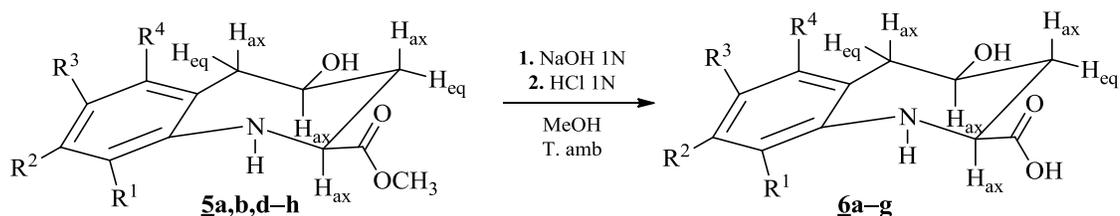
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de $\underline{\delta}^a, b, f, h$. (CDCl_3 , 100 MHz)

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades												
												
Compuesto	Carbonos azepínicos				C=O	Carbonos aromáticos						Otros carbonos
	C2	C3	C4	C5		C5a	C6	C7	C8	C9	C9a	R ³
$\underline{\delta}^a$	53.4	38.2	76.5	42.0	176.6	119.7	127.7	120.5	133.6	119.3	143.9	—
$\underline{\delta}^b$	53.4	38.3	76.3	41.8	176.5	119.5	133.9	129.7	128.5	119.3	141.3	20.3
$\underline{\delta}^f$	53.2	38.0	76.1	41.3	176.0	121.8	135.8	112.4	130.6	121.0	143.1	—
$\underline{\delta}^h$	53.2	37.9	76.1	41.3	176.4	128.8	124.6	142.6	120.3	120.8	145.9	120.5 q 254.5

5.4 Preparación de los ácidos *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxílicos $\underline{\delta}^a$ - $\underline{\delta}^g$

En la última etapa de esta primera ruta sintética se llevó a cabo la preparación de los α -amino-ácidos $\underline{\delta}^a$ - $\underline{\delta}^g$, compuestos que constituyen uno de los dos principales objetivos de

este Trabajo de Investigación. La preparación de estos compuestos se realizó de una manera sencilla y eficiente, disolviendo los precursores **5a,b,d-h** en metanol y luego tratándolos con una solución de NaOH 1N a temperatura ambiente y con agitación constante; es decir, a través de una hidrólisis básica (Esquema 23). Una vez finalizada la reacción (control por CCF), el crudo de reacción se aciduló con una solución de HCl 1N hasta un pH \approx 3.0–3.5. Mediante esta metodología fue posible obtener los productos deseados con altos rendimientos (96–75%), y con tiempos de reacción de 30 a 90 minutos.



Esquema 23. Obtención de los α -amino-ácidos **6a-g**

Es conveniente precisar que la hidrólisis de los α -amino-ésteres **5** se realizó en un medio básico y no ácido, porque ya se tenía el precedente de la posible lactonización de los 4-hidroxi- α -amino-ácidos resultantes de la apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos en condiciones ácidas. En las condiciones de reacción empleadas se logró inhibir este proceso colateral.

La caracterización de los α -amino-ácidos **6a-g**, se efectuó mediante espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas, espectrometría de masas de alta resolución, resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13, y difracción de rayos X de monocristal, para algunos de los compuestos. Dada la naturaleza altamente polar de los compuestos obtenidos, éstos no fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, sino mediante la espectrometría de masas de ionización por Electrospray (ESI-MS), por inyección directa de la muestra y operando en el modo negativo; además, para la toma de los espectros de RMN, fue necesario el uso de dimetilsulfóxido- D_6 como disolvente.

El análisis de los espectros de infrarrojo (anexo 4.1) permitió, en principio, establecer la formación de los α -amino-ácidos esperados, así, en la región comprendida entre 3411–3292 cm^{-1} se registran dos (o tres) bandas de absorción, las cuales se encuentran solapadas y corresponden a la vibración de tensión de los enlaces N–H, O–H, y, eventualmente, del enlace O–H de la función carboxílica, la cual se presenta distorsionada sobre esta región debido a la formación de enlaces de hidrógeno. Por su parte, la vibración de tensión del enlace C=O se encuentra ubicada en la región comprendida entre 1730–1589 cm^{-1} , este desplazamiento de la función carbonilo hacia la región de 1600–1589 cm^{-1} puede deberse a la presencia de la función carboxílica en su forma aniónica (carboxilato), así como a los efectos de conjugación (resonancia) de dicha función. Otras bandas características en los espectros de IR de los α -amino-ácidos obtenidos son las vibraciones de tensión de los enlaces C–N (1291–1218 cm^{-1}), C–O (1041–1014 cm^{-1}) y C=C aromático (1467–1447 cm^{-1}).

El análisis de los espectros de masas también aporta información que confirma la formación de los productos esperados. Como ya se había mencionado, el análisis de estos compuestos se realizó empleando la técnica de Electrospray en modo negativo como método de ionización, la cual ocasiona que los iones moleculares sean observados en su forma desprotonada $[\text{M}-1]^-$; La muestra fue introducida por inyección directa, razón por la cual en el *fullscan* (anexos 4.2 y 4.3) se evidencia la presencia de aductos, especialmente de sodio, e impurezas del solvente empleado (metanol). La posible ruta de fragmentación de los iones moleculares desprotonados de los α -amino-ácidos **6a–g** se da por dos canales, los cuales involucran la pérdida de una molécula de agua o de dióxido de carbono. Con la pérdida de una molécula de agua se genera la especie 2,5-dihidro-1*H*-benzo[*b*]azepino-2-carboxilato $\Phi 1$, que en la mayoría de derivados correspondió al ion pico de base; del anión $\Phi 1$ se derivan los iones fragmento $\Phi 2$ y $\Phi 3$, el primero, por pérdida de una molécula de etileno y su reordenamiento al anión 2-indolilcarboxilato, y el segundo, por la pérdida de una molécula de CO_2 . Por el segundo canal de fragmentación, y después de la pérdida de dióxido de carbono que condiciona la generación del anión de tipo 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*]azepin-4-olato $\Phi 4$, tiene lugar la subsiguiente pérdida de una molécula de

acroleína (56 unidades de masa), la cual va acompañada de la migración de un átomo de hidrógeno al nitrógeno, para generar el anión de tipo *orto*-amino bencilio $\Phi 5$, que para los casos de **6c** y **6d**, es el ion pico de base.

En la Tabla 7 se reportan los valores de las intensidades relativas de los iones fragmentos característicos registrados en los espectros de **6a–g**, y en el Esquema 24 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares desprotonados de estos compuestos.

Tabla 7. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los α -amino-ácidos **6a–e**

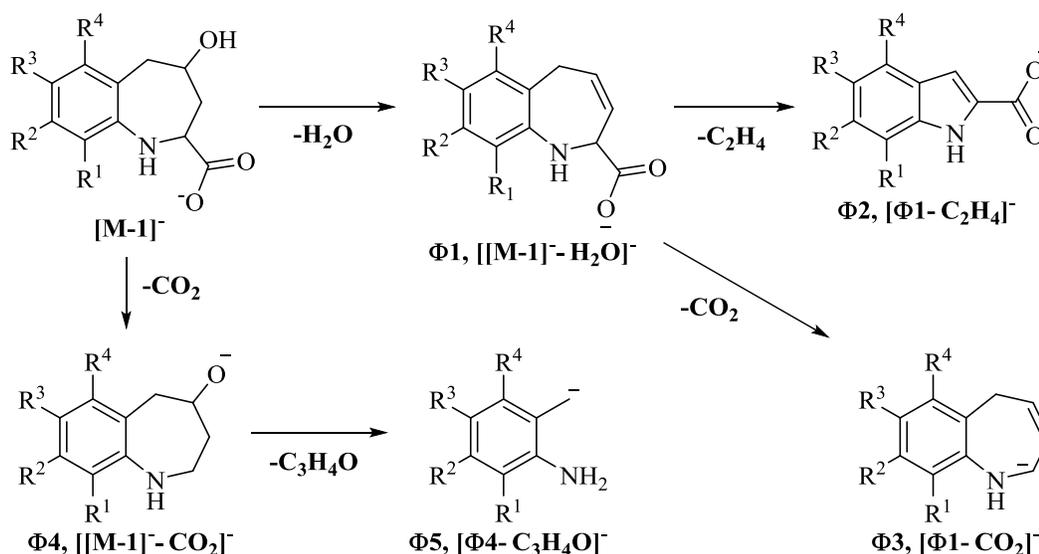
COMPUESTO	[M-1] ⁻	$\Phi 1$	$\Phi 2$	$\Phi 3$	$\Phi 4$	$\Phi 5$
6a	206	188 (100)	160 (41)	144 (16)	162 (9)	106 (40)
6b	220	202 (100)	174 (38)	158 (17)	176 (9)	120 (59)
6c*	254	236 (26)	208 (9)	192 (20)	210 (3)	154 (100)
6d*	254	236 (97)	208 (17)	192 (52)	210 (9)	154 (100)
6e**	284	266 (100)	238 (6)	222 (18)	240 (14)	184 (24)
6f	224	206 (100)	178 (8)	162 (18)	180 (6)	124 (24)
6g	290	272 (100)	244 (4)	228 (50)	246 (5)	190 (22)

*Relativo al isótopo de ³⁵Cl; **Relativo al isótopo de ⁷⁹Br

El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo 4.4), proporcionó las masas exactas de los iones moleculares de los 7 derivados de esta serie (ver *Parte Experimental*).

La interpretación de los espectros monodimensionales y bidimensionales de ¹H y ¹³C (anexo 4.5) de **6a–g**, permitió realizar la completa identificación de estos nuevos α -amino-ácidos, así como la determinación de la estereoquímica de los centros estereogénicos. Mediante el análisis riguroso de los espectros de RMN ¹H se constató que la hidrólisis de los respectivos amino-alcoholes **5a,b,d–h** había transcurrido completamente, siendo la

ausencia de la señal correspondiente al metilo del fragmento carboxilato la principal evidencia. Al analizar las señales de los protones azepínicos se observa que éstas se encuentran ahora desplazadas a campo más alto (comparadas con las señales de los protones homólogos de sus precursores), y que la presencia del protón del grupo hidroxilo en 4-C es mucho más evidente. Por otra parte, algunas señales no presentan una buena resolución debido a que no se alcanzan a registrar todos los acoplamientos, o porque se solapan y, por lo tanto, se registran como multipletes.



Esquema 24. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares desprotonados de los α -amino-ácidos 6a-g

La asignación detallada de cada una de las señales registradas en los espectros de RMN 1H se presenta a continuación: el protón 2-H se observa como doblete de doblete (dd) o doblete ancho (da) centrado en 2.91–3.47 ppm, y presenta constantes de acoplamiento de 11.7–10.7 Hz y 1.2–1.8 Hz (para los derivados 6a, 6c y 6d) con sus protones vecinales 3- H_{ax} /3- H_{eq} , respectivamente. Los protones 5- H_{ax} y 5- H_{eq} están ubicados en 2.59–2.66 ppm y 2.74–3.29 ppm, respectivamente, siendo el protón 5- H_{eq} el que resuena como un doblete ancho (da) debido al acoplamiento con su protón geminal 5- H_{ax} ($J = 12.8$ – 13.4 Hz), mientras que el protón 5- H_{ax} resuena, en todos los casos, como un doblete de doblete (dd),

porque adicional a su acoplamiento geminal, acopla también con su protón vecinal 4-H ($J = 9.1-10.7$ Hz). El protón 3-H_{ax} resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 1.41–1.60 ppm, con constantes de acoplamiento de 12.2–12.6 Hz y 11.3–11.7 Hz, valores que corresponden al acople con su protón geminal 3-H_{eq} y al acople *trans*-axial-axial con su protón vecinal 2-H; el protón 3-H_{eq} resuena como un doblete de triplete (dt) o como un doblete ancho (da) centrados en 2.34–2.57 ppm, multiplicidades que son generadas por el acoplamiento con su protón geminal 3-H_{ax} ($J = 11.0-12.6$ ppm) y por los acoplos con sus protones vecinales 2-H y 4-H ($J = 1.2-1.8$ Hz, para los derivados **6a**, **6c** y **6d**). La señal del protón 4-H no se resuelve con claridad, razón por la cual se reporta como un multiplete centrado entre 3.45–3.65 ppm. Adicional a las señales ya mencionadas, se pudo observar que mientras los protones del grupo hidroxilo y amino resuenan a frecuencias muy cercanas, generando un singulete ancho (sa) centrado en 4.77–5.03 ppm, el protón de la función carboxilo resuena a campo mucho más bajo, generando también un singulete ancho (sa) centrado en 13.0–13.3 ppm. Por último, en la zona aromática de los espectros se registran las señales de todos los protones aromáticos, cuyas multiplicidades están determinadas por el grado de sustitución del anillo de benceno. A modo de ejemplo, en la Figura 45 se reproduce el espectro de RMN ¹H de **6e** con las asignaciones de cada uno de los protones que constituyen la molécula.

En la Tabla 8 se registran los valores de los desplazamientos químicos y las multiplicidades con sus constantes de acoplamiento de todos los protones observados en los espectros de RMN ¹H de **6a-g**.

La anterior asignación de todos los protones se corroboró inequívocamente con el análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY ¹H–¹H y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. A modo de ejemplo en la Figura 46 se presenta una expansión de la zona alifática del espectro COSY ¹H–¹H del derivado **6e**, en la que se aprecian las correlaciones entre los protones geminales 3-H_{ax}/3-H_{eq} (línea amarilla) y 5-H_{ax}/5-H_{eq} (línea marrón), las correlaciones entre los protones vecinales 2-H/3-H_{ax} (línea naranja) 2-H/3-H_{eq} (línea roja), 4-H/5-H_{ax} (línea verde claro), 4-H/5-H_{eq} (línea azul), 4-

H/3-H_{eq} (línea negro), y 4-H/3-H_{ax} (línea verde oscuro), así como una correlación de tipo W entre los protones 5-H_{eq}/3-H_{eq} (línea morada).

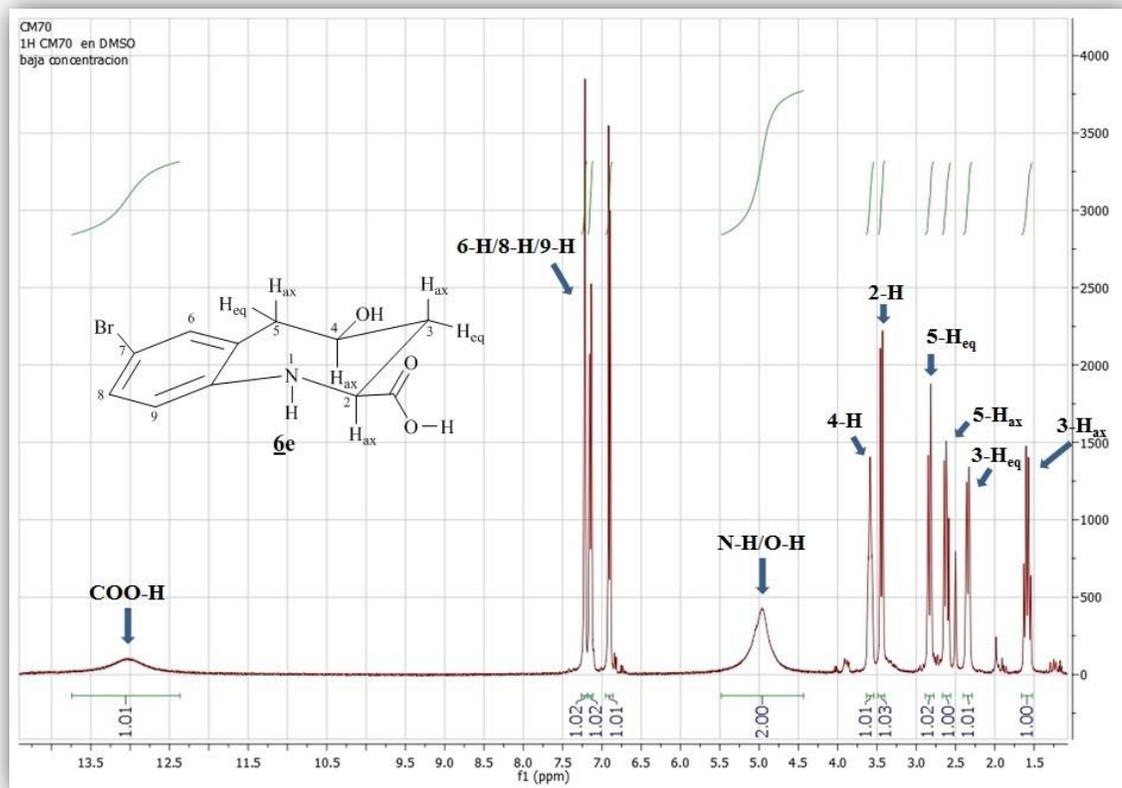


Figura 45. Espectro de RMN ¹H del ácido 7-bromo-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]azepina-2-carboxílico **6e (DMSO-D₆, 400 MHz)**

Teniendo en consideración que la constante de acoplamiento entre el protón 2-H y el protón 3-H_{ax} ($J = 11.3-11.8$ Hz), que es un valor típico para un acople *trans* axial-axial, y asumiendo también que durante el proceso de la hidrólisis de los α -amino-ésteres no se afectó la estereoquímica de los centros quirales 2-C y 4-C, se puede, entonces, inferir que la estereoquímica de los α -amino-ácidos también debe ser 2,4-*cis*; es decir, que los grupos carboxilo e hidroxilo en 2-C y 4-C tienen orientaciones ecuatoriales y, por lo tanto, *cis* entre sí, tal como están dispuestos en sus precursores. Esta conclusión indirecta se pudo corroborar con ayuda de los espectros de correlación espacial NOESY, en los que se

observa perfectamente el cross-peak entre las señales de los protones 2-H y 4-H (línea roja); en estos espectros también se observa una señal cruzada entre los protones 3-H_{ax} y 5-H_{ax} (línea amarilla), que indica que en solución (DMSO-D₆), y al igual que en sus precursores, el anillo de la tetrahidroazepina adopta una conformación de silla.

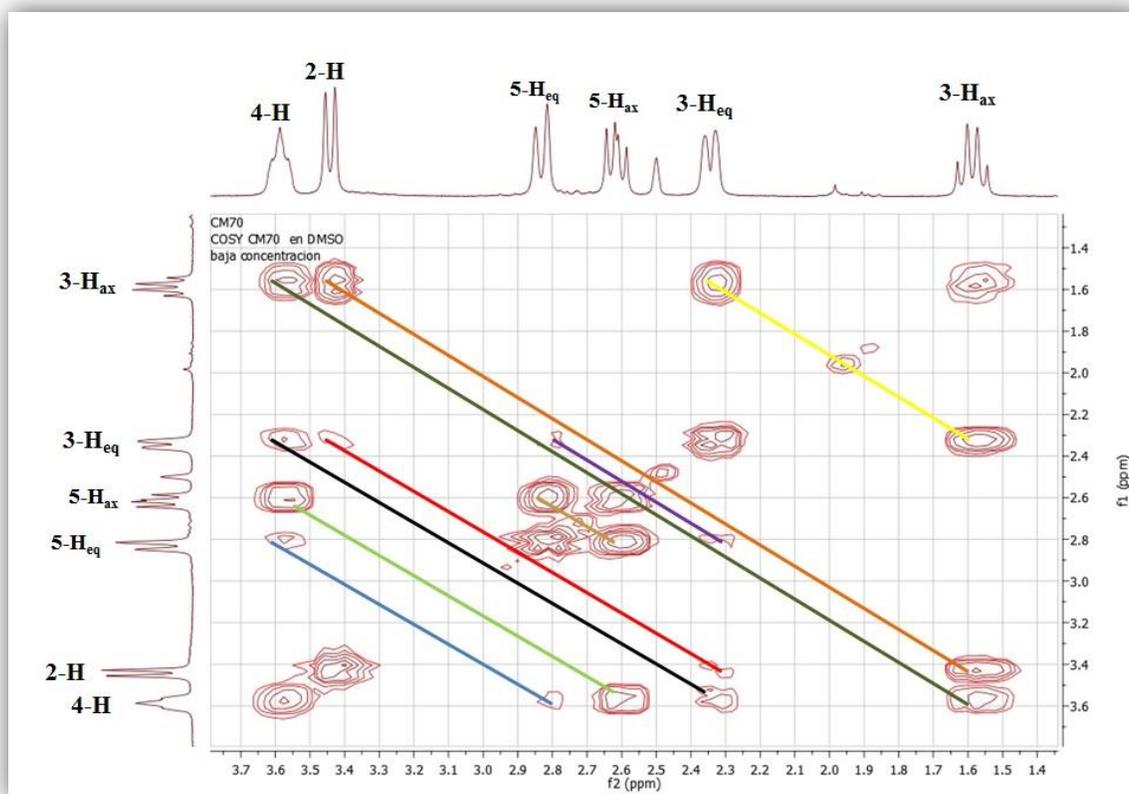


Figura 46. Expansión de la zona alifática del espectro de correlación homonuclear COSY ¹H-¹H de 6e

Como ejemplo representativo, en la Figura 47 se reproduce una expansión del espectro NOESY de 6e, en la que, además de las interacciones espaciales ya mencionadas, se observa que los protones 2-H y 4-H no presentan ninguna interacción apreciable con el protón 3-H_{ax} debido a que justamente tienen una disposición *trans* axial-axial entre sí, con

lo cual se demuestra indirectamente que los grupos hidroxilo y carboxilo ocupan posiciones ecuatoriales en el anillo de la tetrahidroazepina.

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C también corroboró la formación de los α -amino-ácidos **6a-g**, en los que, por una simple inspección del número de átomos de carbono, se evidenció la pérdida del carbono correspondiente al grupo metilo del fragmento carboxilato. La asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de cada uno de los carbonos que constituyen las moléculas analizadas se realizó con ayuda de los espectros de

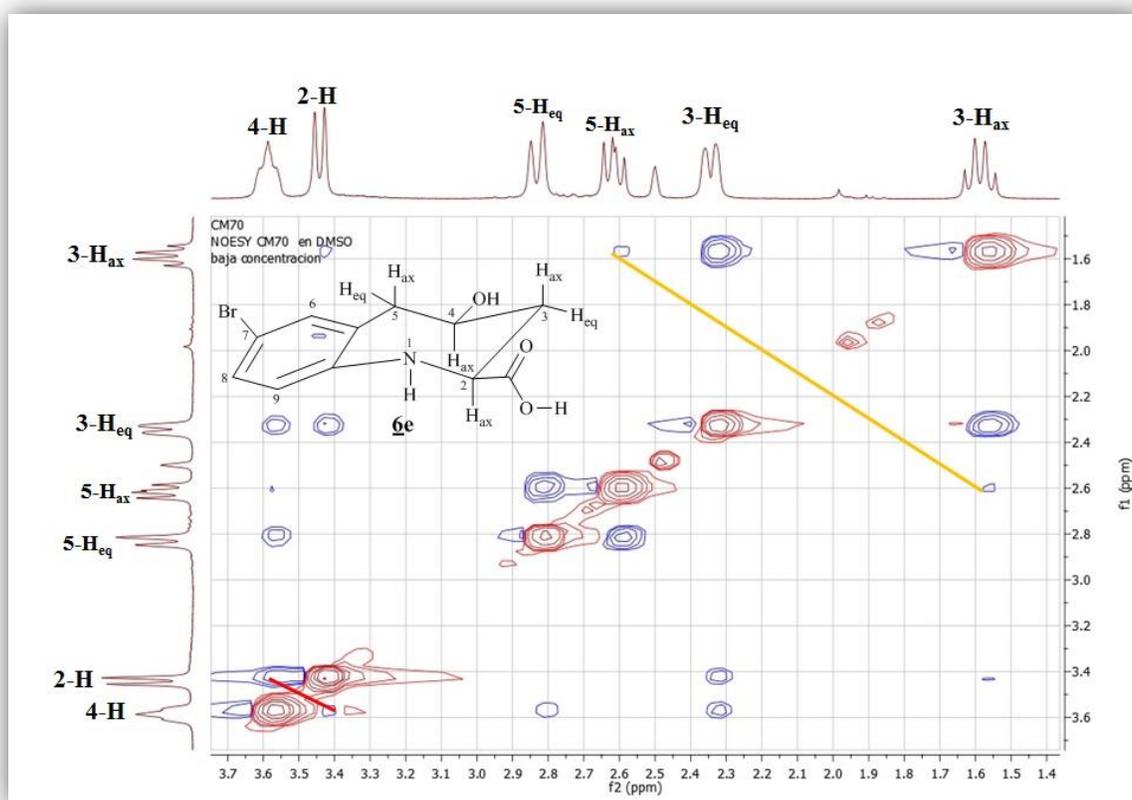


Figura 47. Expansión de la zona alifática del espectro NOESY de **6e**

correlación heteronuclear HSQC y HMBC. En la Tabla 9 se registran los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades para los derivados **6f** y **6g**), de todos los carbonos que constituyen las moléculas de la serie de amino-ácidos sintetizados.

Por último, la conformación del anillo tetrahydroazepínico, así como la estereoquímica de los centros estereogénicos 2-C y 4-C quedó completamente confirmada con la resolución por rayos X de monocristal del α -amino-ácido **6a**, tal como se aprecia en la Figura 48, en la que se reproduce su diagrama ORTEP.

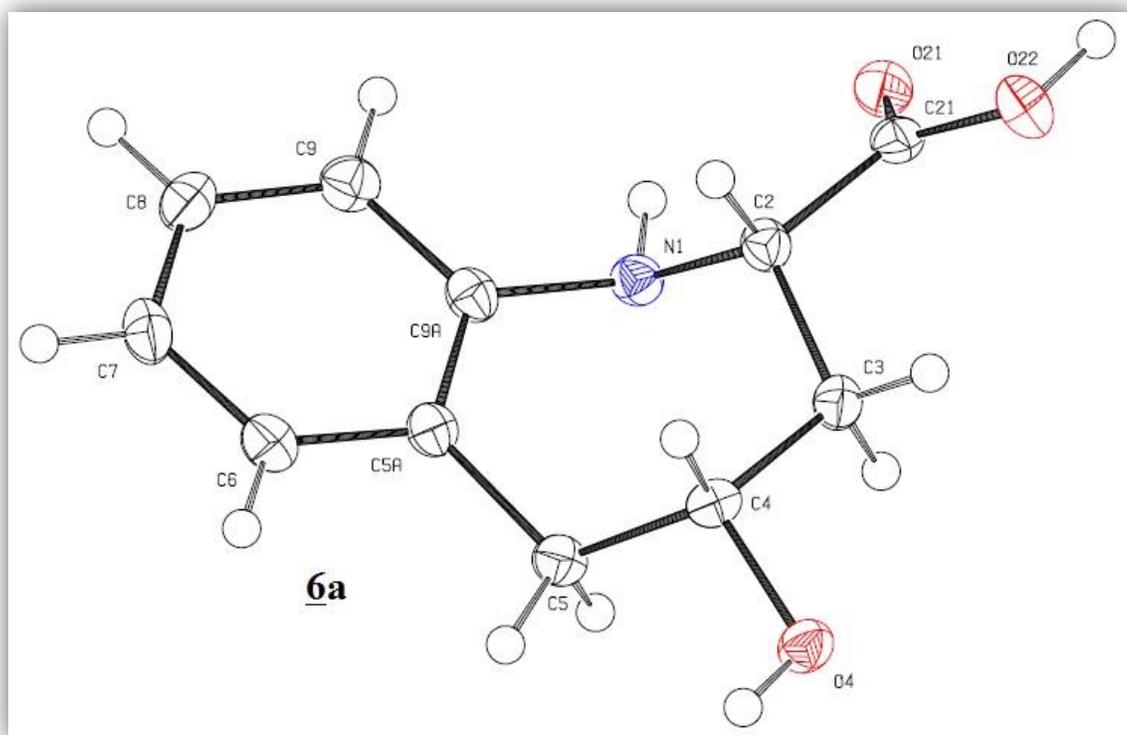


Figura 48. Diagrama ORTEP del α -amino-ácido **6a**. (R=5.5%)

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los α -amino-ácidos **6a–g**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades															
Compuesto	Protones azepínicos						Protón OH	Protón NH	Protón COOH	Protones aromáticos				Otros protones	
	2-H	3-H _{ax}	3-H _{eq}	4-H	5-H _{ax}	5-H _{eq}				6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ³
6a	3.38 dd 11.6, 1.2	1.58 dd 12.6, 11.6	2.38 dt 12.6, 1.2	3.51–3.56 m	2.65 dd 13.2, 10.2	2.81 da 13.2	5.02 s	5.00 As	13.1 sa	7.05 d 7.4	6.77 td 7.4, 1.0	7.00 td 7.4, 1.0	6.92 d 7.4	—	—
6b	3.31 da 11.5	1.56 dd 12.4, 11.5	2.37 da 12.4	3.47–3.52 m	2.64 dd 13.0, 10.7	2.74 da 13.0	5.00 sa	5.00 sa	—	6.86 sa	—	6.80 sa	6.80 sa	—	2.17 s
6c	3.45 dd 11.7, 1.6	1.55 dd 12.4, 11.7	2.40 dt 12.4, 1.6	3.55–3.60 m	2.64 dd 13.0, 9.6	2.82 da 13.0	5.03 sa	4.87 sa.	13.3 sa	6.94 d 8.0	6.87 d 8.0	—	—	2.25 s	—
6d	3.45 dd 11.8, 1.8	1.56 dd 12.2, 11.8	2.39 dt 12.2, 1.8	3.62–3.65 m	2.66 dd 13.0, 9.1	3.29 d 13.0	5.02 s	4.77 sa.	13.2 s.a	—	6.86 d 8.1	6.96 d 8.13	—	2.17 s	—
6e	3.44 d 11.3	1.59 dd 12.3, 11.3	2.34 da 12.3	3.63–3.54 m	2.61 dd 13.2, 9.8	2.83 da 13.2	4.96 sa	4.96 sa.	13.0 sa	7.22 d 1.9	—	7.14 dd 8.3, 1.9	6.90 d 8.3	—	—
6f	2.91 da 11.6	1.41 dd 12.3, 11.6	2.57 da 12.3	3.45–3.50 m	2.59 dd 12.8, 9.6	2.77 da 12.8	5.24 sa	5.01 sa	—	6.86 dd 9.6, 2.0	—	6.72–6.80 m	—	—	—
6g	3.47 d 11.3	1.6 dd 12.1, 11.3	2.36 da 12.1	3.64–3.55 m	2.65 dd 13.3, 9.8	2.81 d 13.3	4.98 sa.	4.98 sa	13.0 sa	7.05 s.a.	—	7.03–6.94 m	—	—	—

Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de todos los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los α -amino-ácidos 6a-g

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades													
Compuesto	Carbonos azepínicos				COOH	Carbonos aromáticos						Otros carbonos	
	2-C	3-C	4-C	5-C		5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	R ¹	R ³
<u>6a</u>	57.4	42.9	68.2	44.5	174.3	128.8	131.0	120.9	127.0	120.2	148.7	—	—
<u>6b</u>	57.7	43.2	68.3	44.5	174.4	128.9	131.5	129.7	127.4	120.3	146.3	—	20.3
<u>6c</u>	56.6	41.9	67.9	43.7	174.6	128.5	129.4	121.1	131.4	124.3	148.2	14.1	—
<u>6d</u>	56.5	41.3	67.2	39.7	174.6	126.7	131.4	121.1	128.9	125.7	148.6	17.1	—
<u>6e</u>	56.84	42.34	67.63	43.55	174.1	131.1	133.0	11.9	129.3	122.1	148.1	—	—
<u>6f</u>	59.7	43.5	69.0	44.6	176.6	130.9 d 7.3	117.0 d 21.5	156.4 d 234.8	112.8 d 21.5	120.5 d 7.6	146.8	—	—
<u>6g</u>	56.9	42.4	67.6	43.8	174.1	130.28	123.4	141.9	119.5	121.5	148.0	—	121.1 q 253.2

5.5 Obtención del aducto de Michael **7** y su posterior ciclación electrofílica intramolecular catalizada por ácido.

La adición de Michael es una poderosa herramienta sintética que permite la formación de acoples C–C de manera sencilla, y consiste en la adición nucleofílica de un carbanión u otro nucleófilo a un compuesto carbonílico α,β -insaturado (aceptor de Michael). Dentro de las aplicaciones de esta reacción, se encuentra una sutil modificación conocida como la adición Aza–Michael, mediante la cual se consigue crear nuevos acoples C–N; en esta reacción, el donador de Michael suelen ser una amina alifática o aromática. Por otra parte, el requisito estructural para ser un buen aceptor de Michael radica en la presencia de un sustituyente aceptor de electrones sobre el alqueno, que comúnmente son grupos carbonílicos de aldehídos, cetonas y ésteres, pero también puede ser un grupo nitro.⁸²

Teniendo presente lo anteriormente mencionado, se procedió con la validación de la ruta 1 del Esquema 14, para lo cual se seleccionó la *o*-alililanilina **2a** como donador de Michael, y al β -nitroestireno como aceptor de Michael. Aunque se utilizaron diferentes condiciones de reacción (ensayos en ausencia de disolvente y usando agua como disolvente, aumento de la temperatura y diferentes tiempos de la reacción), no fue posible aumentar el porcentaje de conversión de **2a**, y sólo se logró un rendimiento aproximado del 28% para el aducto de Michael **7**. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en columna, con el fin de separar el aducto de Michael formado de los reactivos de partida. Para nuestra sorpresa, cuando se realizó la caracterización de los productos aislados se encontró que éstos correspondían a los reactivos de partida (β -nitroestireno y *o*-alililanilina **2a**), y no al aducto de Michael que se había observado en los controles de la reacción por cromatografía de capa fina. Estos resultados inesperados indicaban que el aducto de Michael **7** en la columna cromatográfica (fase estacionaria: gel de sílice) sufrían una reacción de retro-adición de Michael.

Teniendo en cuenta las dificultades para la purificación del aducto **7** se sometió un segundo crudo de reacción a los respectivos análisis de elucidación estructural. Así, en los espectros de IR (anexo 5.1) se pudo observar claramente la banda de absorción de la vibración de

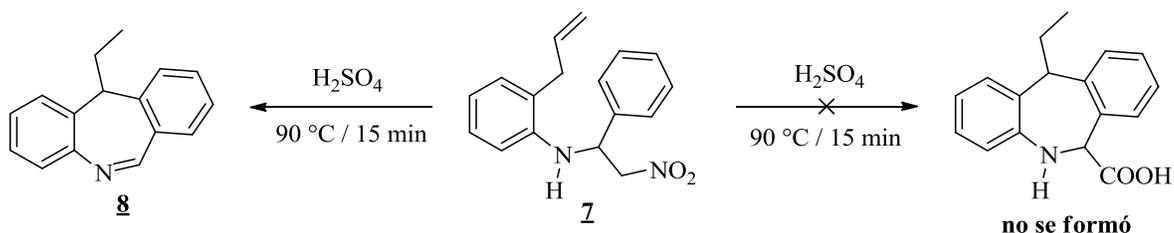
tensión del grupo N–H en 3413 cm^{-1} , característico para una amina secundaria, así como las bandas de absorción de mediana intensidad correspondientes al fragmento alílico, presentes también en el respectivo precursor. La presencia del grupo nitro se pudo corroborar por la aparición de sus dos bandas de absorción características 1554 y 1378 cm^{-1} .

El análisis por CG–EM corroboró lo observado anteriormente cuando se intentó la purificación por cromatografía en columna, pues en el cromatograma se registraron tres picos, cuyas especies químicas al pasar a la cámara de ionización del detector de masas generaron los respectivos iones moleculares, que correspondieron a: la *o*-alilanilina **2a** $t_R = 12.72$ min, m/z 133 unidades; el β -nitroestireno, $t_R = 15.91$ min, m/z 149 unidades; y un tercer compuesto con $t_R = 21.64$ min, m/z 221 unidades. De los tres picos cromatográficos registrados ninguno generó el ion molecular con una relación m/z 282 unidades, que es la masa del aducto esperado **7**.

Sin embargo, la estructura de **7** quedó plenamente confirmada con el análisis detallado del conjunto de espectros de RMN ^1H (anexo 5.2) y RMN ^{13}C (anexo 5.3), DEPT 135, de correlación homonuclear COSY ^1H – ^1H y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. La principal evidencia de la formación de **7** es la aparición de dos nuevas señales en la región de campo medio del espectro que no podrían ser generadas por ninguno de los reactivos de partida, pero sí por el aducto de Michael esperado; estas dos señales son: un doblete (d) centrado en 4.70 ppm, que integra para dos protones y que corresponde al metileno unido directamente al grupo nitro, y un multiplete centrado en 5.18–5.15 ppm, el cual fue asignado al protón metínico del carbono bencílico. Hacia campo más bajo, en la región comprendida entre 7.45–7.29 ppm, se observa un multiplete que integra para cinco protones pertenecientes al anillo de benceno proveniente del β -nitroestireno. Adicionalmente, la presencia del fragmento alilo en el aducto **7** quedó demostrada por el doblete ancho (da) centrado en 3.39 ppm, que es la señal generada por los protones del grupo metileno que se encuentra conectado directamente al anillo de benceno, por el multiplete (m) que se registra entre 6.05–5.92 ppm, que es la señal generada por el protón metínico, y por el multiplete (m) centrado en 5.23–5.19 ppm, que es la señal generada por los protones del grupo

metileno terminal. En la *Parte experimental* correspondiente a la preparación del aducto de Michael **7**, se reportan los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos presentes en este producto.

Una vez se logró confirmar que el aducto **7** estaba presente en el crudo de reacción, se decidió trabajar con este crudo en la siguiente etapa de la ruta 1 de síntesis del Esquema 14, la cual buscaba dos propósitos simultáneos: el primero, inducir la ciclación intramolecular de Friedel–Crafts con ácido sulfúrico concentrado, y el segundo, promover la conversión del grupo nitro a una función carboxílica en las mismas condiciones ácidas de la reacción (reacción de Nef). Para tal fin, al crudo de la reacción se le adicionó ácido sulfúrico concentrado, y la nueva mezcla de reacción, en agitación, se calentó a 90 °C (Esquema 25). En estas condiciones y después de 15 minutos de reacción (control por CCF), se observó que la mancha que correspondía al aducto **7** desaparecía y que en su lugar aparecía una nueva mancha, un claro indicativo de que se había formado un nuevo producto. Una vez purificado y aislado con un rendimiento del 44%, el nuevo producto de la reacción de ciclación intramolecular del aducto **7**, fue analizado por las técnicas de elucidación estructural convencionales.



Esquema 25. Ciclación electrofílica intramolecular del aducto de Michael **7**

Al analizar las bandas de absorción que se registraron en el espectro de IR (anexo 5.4) del producto de ciclación, se constató que las bandas de absorción características del fragmento alilo y del grupo nitro habían desaparecido, y que una nueva banda de absorción aguda ubicada en 1615 cm^{-1} había surgido, la cual es característica de un enlace imínico $\text{C}=\text{N}$.

El análisis por CG-EM aportó información más fidedigna sobre la identidad del producto aislado. En primer lugar, en el cromatograma se registró un único pico cromatográfico con un $t_R = 22.37$ min, que al pasar a la cámara de ionización del detector de masas generó un ion molecular con una relación m/z de 221 unidades. En segundo lugar, al analizar el fragmentograma de dicho ion molecular (anexo 5.5), se observa que éste decae por la pérdida de 29 unidades, generando una nueva especie catiónica que corresponde al ion pico de base; esta pérdida puede estar asociada a la salida de un radical etilo, la cual es una fragmentación característica de los iones moleculares de 11-etil-11-*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas.

Finalmente, mediante la interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 (anexo 5.6), fue posible determinar que el producto de ciclación aislado correspondía a la morfantridina **8** y no al α -amino-ácido esperado (Esquema 25). 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 ^1H , de un triplete (0.68 ppm) y de un multiplete (1.74–1.59 ppm), señales características de un grupo etilo, son las mejores evidencias que confirman la formación del anillo azepínico. Adicionalmente, al analizar las señales que se registran en el espectro de RMN ^{13}C (un carbono de un grupo metilo, un carbono secundario de un grupo metileno, un carbono terciario de un metino, 10 carbonos aromáticos, 4 de los cuales son cuaternarios, y un carbono de un grupo imina) se constata la ausencia del metileno adyacente al grupo nitro, presente en el precursor **7**, así como la presencia, en 160.5–159.5 ppm, de una nueva señal característica para un carbono imínico. En la Figura 49 se reproduce el espectro de RMN ^1H de la morfantridina **8**, con la asignación de todos los protones presentes en la molécula. En la Tabla 11 se reportan únicamente los desplazamientos químicos y multiplicidades para los protones y carbonos alifáticos de esta morfantridina, por ser éstos los más informativos.

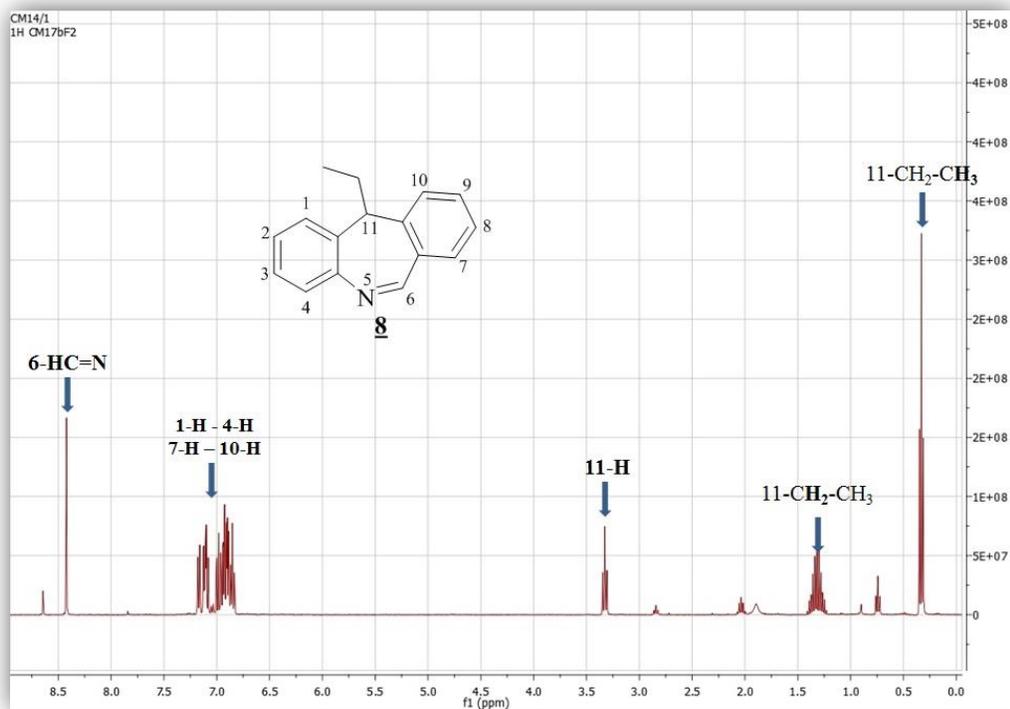
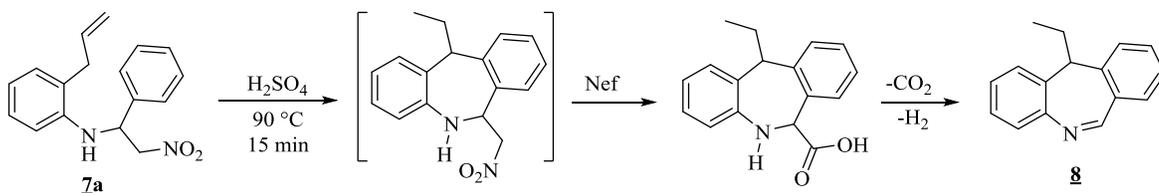


Figura 49. Espectro de RMN ^1H de la morfantridina **8**. (CDCl_3 , 400 MHz)

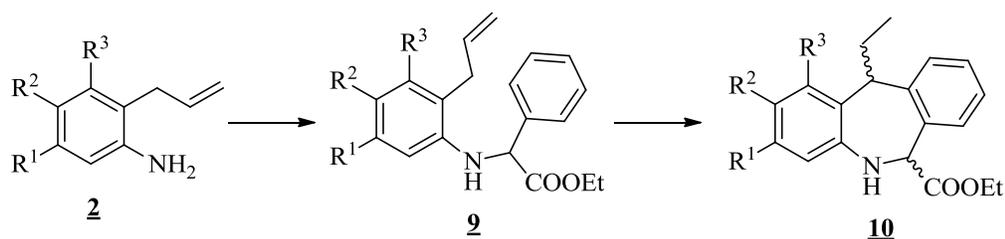
Este resultado indica que en las condiciones de reacción empleadas, el producto inicial de ciclación que contenía el fragmento 6-nitrometilo se transformó en el α -amino-ácido esperado, pero éste por acción de la temperatura y del medio fuertemente ácido se descarboxiló, y seguidamente se deshidrogenó (oxidó), siendo, por lo tanto, la morfantridina **8** (11-etil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina) el producto final y principal de la ciclación de **7** (Esquema 26).



Esquema 26. Posible ruta de formación de la morfantridina **8**

A la luz del resultado obtenido, en el que se pudo determinar la pérdida de la función carboxílica de la posición 6 del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina, función que es la más importante debido a su posición adyacente al nitrógeno que le confiere al sistema tricíclico la característica estructural de un α -amino-ácido rígido, se introdujo una modificación a la estrategia sintética planteada inicialmente.

Como una alternativa para acceder a los α -amino-ácidos diseñados, se implementó la ruta que se representa en el Esquema 27. Como se puede observar, la función éster, precursora de la función carboxílica que se requiere, se puede introducir en la etapa de la reacción de *N*-alquilación de las 2-alilanilinas **2**.



Esquema 27. Ruta de síntesis alternativa para acceder a los etilo-11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina-2-carboxilatos **10**

5.6 Preparación de los α -amino-ésteres **9a-g**

La preparación de los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo(etilo) **9a-g** se realizó a través de una reacción de mono *N*-alquilación de las 2-alilanilinas **2** con el α -bromofenil acetato de metilo(etilo). Así, las 2-alilanilinas **2** seleccionadas fueron mezcladas en cantidades equimolares con el bromofenil acetato de metilo(etilo) en presencia de carbonato de sodio y empleando DMF como disolvente. Una vez que se verificó el consumo de los dos reactivos de partida (control por CCF), el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, aislándose, con rendimientos del 96-75%, los correspondientes α -amino-ésteres **9a-g** como aceites muy viscosos de color amarillo

pálido, con excepción de los productos **2c-f**, que se obtuvieron como sólidos de color blanco. Bajo las condiciones de reacción utilizadas, en ninguno de los casos se observó la formación de productos de doble alquilación.

Los productos **2a-g** fueron caracterizados mediante las técnicas convencionales de elucidación estructural (IR, CG-EM y RMN ^1H y ^{13}C). Los espectros de IR (anexo 6.1) permiten presumir la formación de las respectivas aminas secundarias al no registrar, en primera instancia, la desaparición de las dos bandas correspondientes a la tensión simétrica y asimétrica características de un grupo amino primario, y al registrar, en segunda instancia, la aparición de una banda de absorción aguda, en $3421\text{--}3408\text{ cm}^{-1}$, que corresponde a la vibración de tensión asimétrica del grupo amino secundario ($-\text{NH}-$). Adicionalmente, en la región de $1743\text{--}1728\text{ cm}^{-1}$ se puede apreciar una banda de absorción intensa, asociada a la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{O}$, con la cual se corrobora la presencia de la función éster en los nuevos compuestos. Además de las bandas anteriormente mencionadas, se registran también las bandas de absorción características del fragmento alilo en las regiones de $1638\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ ($\text{C}=\text{C}$) y $915\text{--}910\text{ cm}^{-1}$ ($=\text{C}-\text{H}$).

Los espectros de masas de **2a-g** (anexo 6.2), también aportaron información que corroboró la formación de los productos esperados, al registrar los picos de los iones moleculares, cuyas unidades de relación m/z coinciden con los pesos de las fórmulas condensadas. Al analizar los fragmentogramas se puede evidenciar que la generación del ion pico de base está condicionada por la pérdida de una especie radicalaria de 59 (73 para **2a'** y **2b'**) unidades a partir del ion molecular $\text{M}^{+\bullet}$, a través de una ruptura β con respecto al nitrógeno.

Las estructuras de **2a-g** quedaron plenamente confirmadas con el análisis detallado de sus espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C (anexo 6.3), y los de correlaciones homonuclear COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ (anexo 6.4) y heteronuclear HMBC y HSQC. La aparición de las señales correspondientes a los protones del anillo de benceno en la región de $7.49\text{--}7.28\text{ ppm}$ de los espectros de RMN ^1H de estos compuestos, y que integran para los cinco protones provenientes del agente alquilante bromofenil acetato de metilo(etilo), es la principal evidencia que indica que la reacción de *N*-alquilación de las 2-alilanilinas **2** se llevó a cabo

con éxito. Adicionalmente, en la región de campo medio, se observa un singulete centrado en 5.12–5.05 ppm que pertenece al protón del carbono terciario α , así como otro singulete centrado en 3.73–3.72 ppm que integra para los tres protones del grupo metilo de la función éster. Para los derivados **2a'** y **2b'**, las señales del grupo etilo de la función éster se registran como un triplete (t) centrado en 1.21–1.24 ppm, generado por los protones metílicos, y como dos dobletes de cuartete (dq) centrados en 4.13–4.25 ppm, generados por los protones metilénicos; estos últimos por ser diastereotópicos, se acoplan entre sí, y cada uno de ellos, a su vez, con el metilo, de ahí que tengan diferentes desplazamientos químicos. Los protones del fragmento alilo en las moléculas analizadas generan tres diferentes tipos de señales que son comunes para todos los compuestos **2a–g**: los protones metilénicos del átomo de carbono directamente unido al anillo de benceno resuenan como doblete (d), en la región comprendida entre 3.43–3.38 ppm; el protón metínico resuena como doblete de doblete de triplete (ddt), o multiplete (m) en el caso del derivado **2e**, en la región comprendida entre 6.02–5.92 ppm. Los protones del grupo metilénico terminal, para los derivados **2a–2c**, generan señales independientes con forma de doblete de cuartete (dq), siendo el protón H_{cis} (con respecto al grupo metínico) el que resuena a campo ligeramente más alto (5.23–5.16 ppm), en comparación con su homólogo geminal H_{trans} (5.26–5.17 ppm), mientras que para los productos **2d–g**, las señales de estos dos protones se solapan generando multipletes (m), que se registran entre 5.29–5.21 ppm. Además de las señales antes mencionadas, en los espectros de RMN 1H también se registran las señales generadas por los protones aromáticos que provienen de las 2-alilanilinas precursoras, cuya multiplicidad está directamente relacionada con el grado y el patrón de sustitución del benceno. Los desplazamientos químicos de todos los protones fueron corroborados con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY, y heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 50 se reproduce el espectro del derivado **2b** con todas las señales de sus protones asignadas.

La asignación de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizó con la interpretación de las señales presentes en los espectros de RMN ^{13}C y DEPT–135, asignaciones que, al igual que la de los protones, fueron corroboradas con ayuda de los

espectros de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. En la *Parte experimental* correspondiente a la preparación de los compuestos **9a–g**, se registran los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento de los protones y carbonos presentes en estos productos.

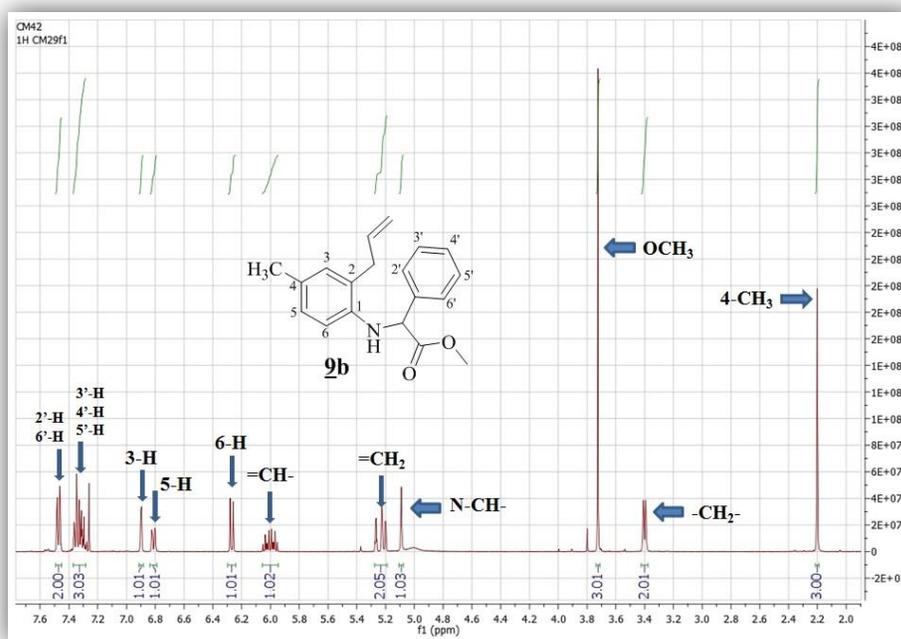
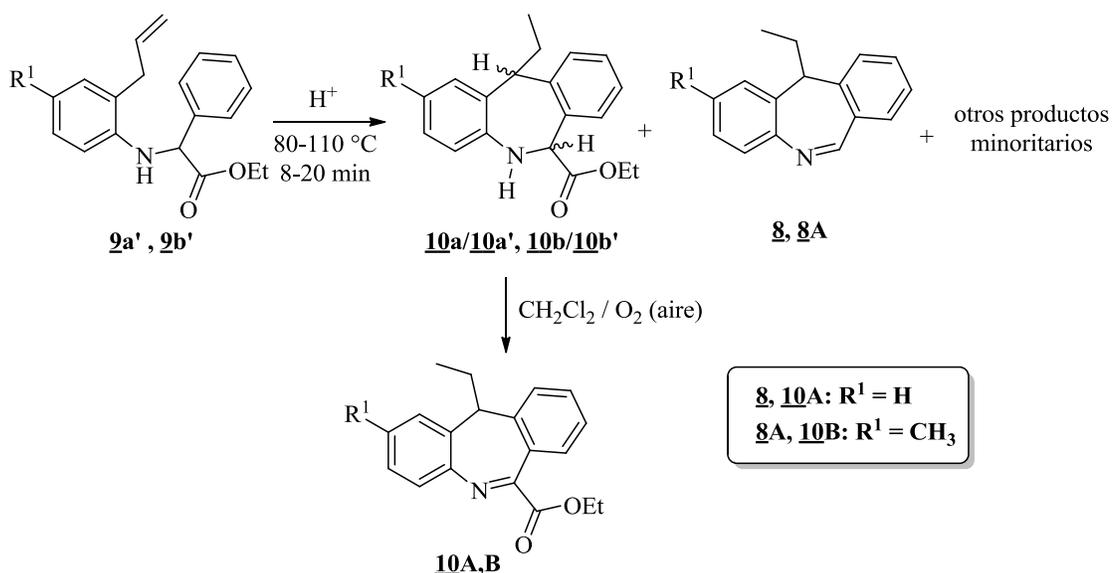


Figura 50. Espectro de RMN ¹H del 2-((2-alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato de metilo **9b. (CDCl₃, 400 MHz).**

5.7 Ciclación electrofílica intramolecular de los α -amino-ésteres **9a'** y **9b'**

El paso clave en la síntesis de los nuevos ácidos dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos, segundo gran objetivo del presente Trabajo de Investigación, es precisamente la ciclación electrofílica intramolecular de los α -amino-ésteres **9** (Esquema 28). Para encontrar las condiciones óptimas de ciclación, se seleccionaron los α -amino-ésteres **9a'** y **9b'**, los cuales se hicieron reaccionar con tres diferentes ácidos (ácido metanosulfónico, sulfúrico y trifluorometanosulfónico), usando diferentes tiempos (8–20 minutos) y diferentes temperaturas de reacción (80–110 °C). En todos los ensayos, el curso de la reacción fue monitoreado periódicamente por CCF, hasta verificar el consumo total del α -amino-éster de partida. Durante estos controles, se observó que cuando la reacción de ciclación se

promovía con los ácidos sulfúrico y tríflico aparecían en la placa cromatográfica tres manchas principales y diferentes que se encontraban ubicadas por debajo de la mancha de referencia del producto de partida, mientras que con el ácido metanosulfónico se obtenía una mancha a la misma altura del producto de partida; en todos los ensayos también se observó la formación de otros productos minoritarios y cantidades considerables de productos de descomposición que quedaban retenidos en el punto de partida de las placas cromatográficas. Aunque por cromatografía en columna se intentó aislar individualmente los productos de la ciclación, sólo se pudo obtener fracciones en las que estaban presentes los mismos componentes que se habían observado por CCF (las tres manchas principales). Los rendimientos de los ensayos de ciclación con los ácidos sulfúrico y tríflico fueron moderados (58–36%), debido, quizás, a reacciones competitivas como la sulfonación de los anillos aromáticos, que genera productos polares que al ser tratados con la solución de carbonato de sodio pudieron haber quedado como sales en la fase acuosa que se desechó. Por otra parte, como productos minoritarios, se observó el de la isomerización del fragmento alílico, así como dihidroindoles, que son los productos de la ciclación de tipo 5-*exo-trig* del fragmento alilo sobre el átomo de nitrógeno.



Esquema 28. Productos principales de la ciclación intramolecular de Friedel–Crafts de los derivados **2a' y **2b'** promovida por ácidos**

Las fracciones obtenidas fueron analizadas inicialmente por espectroscopia de infrarrojo y por CG-EM. La información que se obtuvo de los espectros de IR (anexo 7.1), sólo confirmó fehacientemente la desaparición de las bandas de absorción características del fragmento alilo. En este punto se debe aclarar que para las fracciones correspondientes a las mezclas de los diastereoisómeros **10a/10a'** y **10b/10b'**, en sus espectros de IR se apreciaban las bandas de tensión del grupo N-H y C=O, las cuales también estaban presentes en sus respectivos precursores **9**. Mientras que en los espectros de las otras fracciones que contenían las morfantridinas **8** y **8A**, la banda de tensión del grupo amino secundario no estaba tan definida, pero sí se registró la desaparición de la banda de tensión del enlace C=O de la función éster, así como la presencia de una banda de absorción aguda en 1618 cm^{-1} , correspondiente a la tensión del enlace C=N, la cual coincide con la observada anteriormente, cuando ocurrió la formación de la morfantridina **8** a partir de la ciclación del aducto **7**.

Por su parte, el análisis por CG-EM de las fracciones aisladas fue mucho más informativo. Por ejemplo, los cromatogramas de las fracciones que contenían los productos de ciclación formados registraron efectivamente tres picos, cada uno de los cuales con su correspondiente tiempo de retención. Los productos con los menores tiempos de retención en cada cromatograma, generaron en los respectivos espectros de masas los picos de los iones moleculares con una relación m/z de 221 y 235 unidades, y por su patrón de fragmentación característico (pérdida del radical etilo para generar el ion pico de base) fueron designados como las morfantridinas **8** y **8A**, respectivamente. Los productos con los tiempos de retención intermedios en cada cromatograma, generaron en los respectivos espectros de masas los picos de los iones moleculares con una relación m/z de 295 y 309 unidades, los cuales coincidían con los pesos de las fórmulas condensadas de los dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilatos esperados, y al analizar los fragmentogramas de dichos iones (anexo 7.2), se constató que su fragmentación principal está gobernada por una ruptura β y la pérdida de 73 unidades correspondientes al radical $\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2^\cdot$, que condiciona la formación de los respectivos iones pico de base; con base en esta fragmentación característica, dichos productos fueron designados como los dibenzo[*b,e*]azepina-6-

carboxilatos de etilo **10a,b**. Por último, los productos con los mayores tiempos de retención en cada cromatograma, generaron en los respectivos espectros de masas los picos de los iones moleculares con una relación m/z de 293 y 307 unidades, los cuales coincidían con los pesos de las fórmulas condensadas de los productos de oxidación (deshidrogenados) de las anteriores dibenzo[*b,e*]azepinas **10a,b**.

Para corroborar las estructuras de los compuestos presentes en las fracciones aisladas, se acudió al análisis de las mismas por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 (anexo 7.3), DEPT 135, así como a los experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMQC y HSQC. El resultado de este análisis confirmó que la ciclación de los productos **9** efectivamente tuvo lugar.

La desaparición de las señales que generaban los protones del fragmento alílico y la aparición en la región de campo alto de los espectros de RMN ^1H de los productos aislados, de un triplete y de un multiplete, señales características de un grupo etilo, son las mejores evidencias que confirman la formación del anillo azepínico por un proceso de ciclación 7-*exo-trig*.

En la Figura 51 se reproduce el espectro de RMN ^1H de la mezcla de diastereómeros designados como **10a** y **10a'**, presentes en una relación 6:1 en una de las fracciones que se aisló de la ciclación de **9a'** promovida con ácido sulfúrico a 80 °C durante 10 minutos. Como se mencionó anteriormente, en la región de campo alto del espectro se observan dos nuevos tripletes correspondientes a los desdoblamientos de los protones metílicos del fragmento etilo, el primero de ellos, centrado en 0.95 ppm, es generado por los protones de la estructura **10a**, mientras que el segundo que está centrado en 1.09 ppm, es generado por los protones metílicos de la estructura **10a'**. Entre 2.32–2.12 ppm se observa un multiplete generado por el solapamiento de las señales de los protones metilénicos del fragmento etilo de **10a** y **10a'**. La señal del protón metínico 11-H del isómero **10a** se registra como un triplete centrado en 3.73 ppm, mientras que para el isómero **10a'**, dicha señal se observa como un multiplete centrado en 4.44–4.37 ppm, y se solapa con la señal de los protones metilénicos del grupo etilo del fragmento carboxilato. Para el compuesto **10a**, la señal del

protón metínico 6-H se observa como un singlete ancho centrado en 5.59 ppm, mientras que el singlete ancho para el protón 6-H de **10a'** se observa en 5.89 ppm. Las señales de los protones aromáticos 7-H-10-H de ambos compuestos se encuentran solapadas en la región de campo bajo del espectro de RMN ^1H .

De esta manera, la composición de una de las fracciones obtenidas durante la reacción de ciclación de los amino-ésteres **9a',b'** seleccionados fue identificada como una mezcla de dos diastereoisómeros de los correspondientes 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilatos de etilo **10a/10a'** y **10b/10b'**. En la Tabla 10 se registran los valores de los desplazamiento químicos, y las multiplicidades con sus constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos alifáticos observados en los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C de **10a/10a'** y **10b/10b'**.

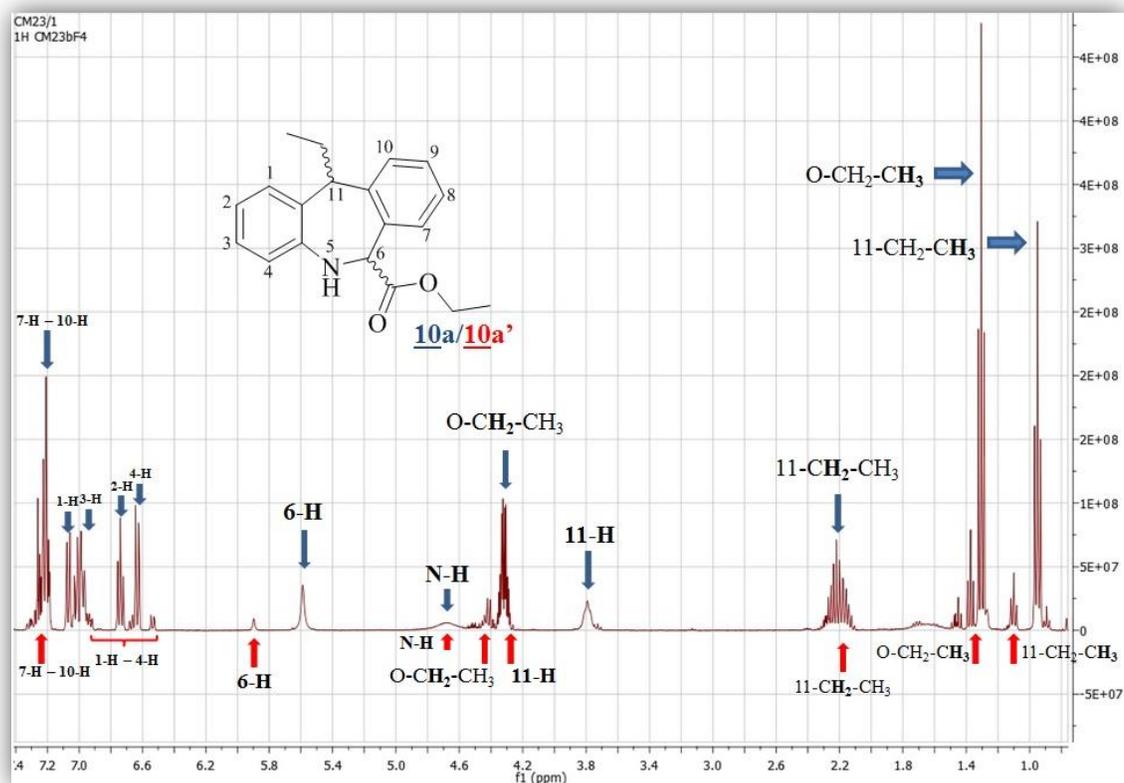


Figura 51. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de diastereoisómeros **10a/10a', productos de la ciclación de **9a'**. (CDCl_3 , 400 MHz)**

Como se había mencionado anteriormente, mediante el seguimiento por CCF de la reacción de ciclación de **9a',b'** con los ácidos sulfúrico y tríflico se observó la formación de tres productos mayoritarios; ya se identificaron 2, los cuales corresponden a dos de los diastereoisómeros posibles. Ahora corresponde hacer la identificación del tercer compuesto. Al analizar por espectroscopia de IR, CG-EM y RMN ¹H/RMN ¹³C, las fracciones aisladas que contenían ese tercer producto, se pudo establecer fácilmente que para una de las fracciones analizadas (la proveniente de la ciclación de **9a'**) se obtenían los mismos espectros del compuesto aislado durante la reacción de ciclación electrofílica del crudo que contenía el aducto de Michael **7**, es decir, se trataba de la 11-etil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **8**, comúnmente llamada morfantridina, y que corresponde al producto de la hidrólisis, seguida de la descarboxilación y, finalmente, oxidación de los estereoisómeros **10a/10a'**. El tercer producto proveniente de la ciclación de **9b'** resultó ser la morfantridina **8A**.

En la Tabla 11 se registran los valores de los desplazamientos químicos, constantes de acoplamiento y multiplicidades de todos los protones y carbonos presentes en las morfantridinas **8** y **8A**.

Una vez identificados los productos mayoritarios obtenidos en los ensayos de la reacción de ciclación de **9a'** y **9b'**, es necesario presentar una breve sinopsis de la eficacia de los tres ácidos utilizados en cada uno de esos ensayos. Así, cuando **9a'** se trató con el ácido metanosulfónico bajo las condiciones de reacción empleadas (10 minutos, 80 °C), mayoritariamente (65%) se formaron los correspondientes productos de isomerización del fragmento alilo, y en ningún caso se detectó la formación de los productos esperados. Por esta razón, este ácido se descartó en los siguientes ensayos de ciclación del derivado **9b'**. Cuando la ciclación de **9a'** y **9b'** se promovió con el ácido sulfúrico (10 y 8 minutos, respectivamente, 80 y 110 °C, respectivamente), se obtuvieron las correspondientes mezclas de diastereoisómeros con rendimientos del 20 y 30%, respectivamente, así como las correspondientes morfantridinas con rendimientos del 16 y 28%.

Cuando la ciclación de **9b'** se promovió con el ácido tríflico, la reacción se realizó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C. En estas condiciones y después de 20 minutos de calentamiento, fue posible aislar del crudo de la reacción, la respectiva mezcla de diastereómeros **10b/10b'** con un rendimiento del 41%, así como la morfantridina **8A** con un rendimiento del 14%. La disminución del rendimiento de esta morfantridina, es un claro indicativo de que su formación está asociada a un proceso de oxidación concurrente.

Durante el establecimiento de la identidad, aunque no de su estereoquímica, de los dos pares de diastereoisómeros **10a/10a'** y **10b/10b'**, se observó que estos compuestos cuando permanecían disueltos en diclorometano o en cloroformo por tiempos prolongados, o cuando se les dejaba en contacto con el aire del medio, se iban transformando paulatinamente en los correspondientes productos deshidrogenados **10A,B** (ver Esquema 28). El análisis por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas de una mezcla de diastereoisómeros **10b/10b'** registró dos picos de iones moleculares (anexo 7.4), uno correspondiente al pico del ion molecular que coincide con la fórmula condensada y presenta el mismo patrón de fragmentación de los diastereoisómeros **10b/10b'**, éste correspondió al compuesto minoritario (21%). Por otra parte, el segundo pico, correspondiente al compuesto mayoritario (79%) presentó una relación m/z la cual no coincidió con el peso de la fórmula condensada y cuya diferencia corresponde a 2 unidades, esta observación fue el primer indicio para suponer la deshidrogenación del par de diastereoisómeros analizados, a su vez, este pico presentó un patrón de fragmentación que difiere de los diastereoisómeros de partida.

El análisis por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 de esta mezcla de diastereoisómeros fue mucho más informativo, y permitió establecer que los diastereoisómeros **10b/10b'** habían experimentado un proceso de oxidación (deshidrogenación). En la Figura 52 se representa una comparación entre los espectros de RMN ^1H obtenidos para los diastereoisómeros **10b**, **10b'** y el obtenido para la mezcla de diastereoisómeros **10b/10b'** oxidados (**10B**), de dicha comparación es posible observar la modificación de las señales en la zona alifática del espectro para **10B**, siendo el desplazamiento hacia campo más alto de la señal de los protones metílicos del grupo etilo

(11-CH₂-CH₃) el más evidente, sin embargo, la diferencia más representativa entre los tres espectros, radica en la desaparición de la señal correspondiente al protón metínico 6-H en el producto oxidado **10B** (círculo amarillo) lo cual evidencia un proceso de deshidrogenación de los diastereoisómeros de partida. Adicionalmente, mediante el análisis de los experimentos de RMN ¹³C (anexo 7.5), para la fracción oxidada se pudieron realizar dos observaciones determinantes, en primera instancia, la desaparición del carbono metínico (aproximadamente a 60 ppm) el cual correspondía al carbono C-6 en los diastereoisómeros **10b/10b'**, y en segunda instancia, la aparición de un nuevo carbono cuaternario a 158.2 ppm, desplazamiento químico característico para un carbono de tipo imínico, evidencias que finalmente confirman la deshidrogenación del par de diastereoisómeros **10b/10b'** y evidencian la formación del producto oxidado **10B**.

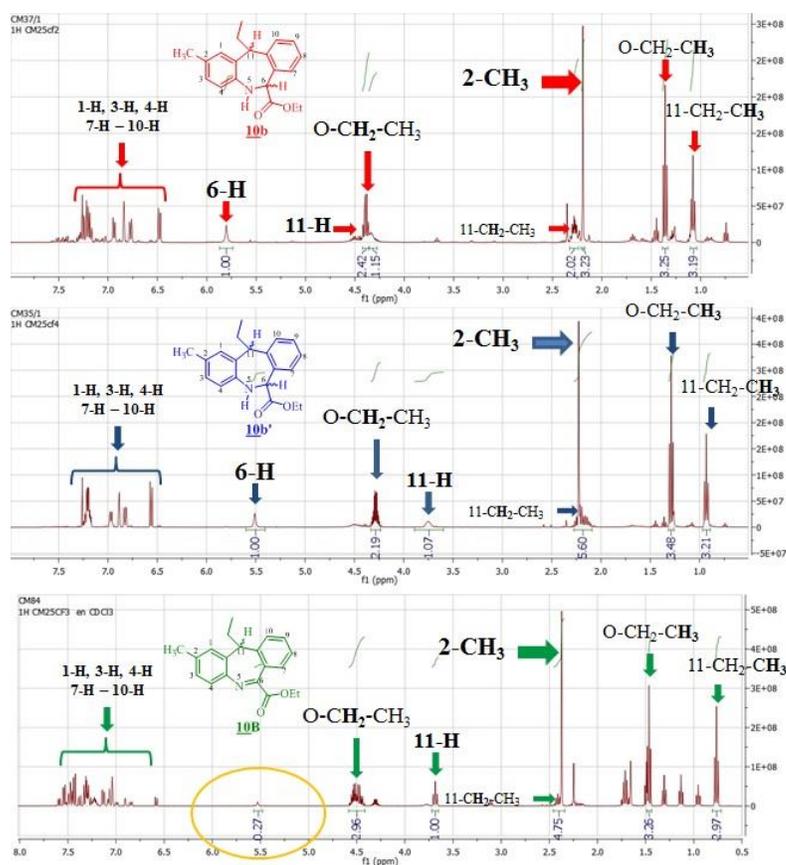


Figura 52. Comparación de los espectros de RMN ¹H de las dibenzo[*b,e*]azepinas **10b**, **10b'** y su respectivo producto de oxidación **10B**. (CDCl₃, 400 MHz)

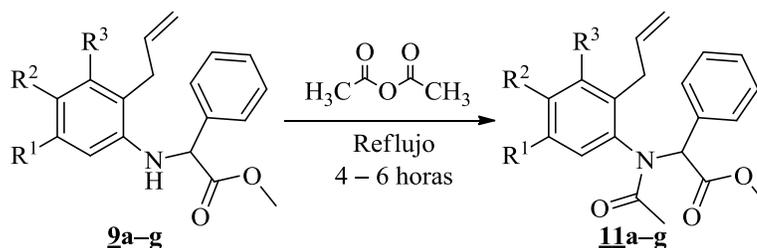
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones y carbonos en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de las morfantridinas **8 y **8A****

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades						
COMPUESTO	Protones Alifáticos				Otros Protones	Protones Aromáticos
	11- CH ₂ CH ₃	11- CH ₂ CH ₃	11-H	6-H	R ¹	(1-H, 2-H, 3-H, 4-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H)
8	0.68 t 7.4	1.74-1.59 m	3.70 t 8.1	8.79 s	—	7.57-7.18 m
8A	0.68 t 7.4	1.75-1.57 m	3.63 t 8.0	8.73 s	2.35 s	7.54-7.00 m
	Carbonos Alifáticos				Otros Carbonos	Carbonos Aromáticos
	11- CH ₂ CH ₃	11- CH ₂ CH ₃	11-C	6-C	R ¹	1-C - 4-C, 7-C-10-C, 4a-C, 6a-C, 10a-C, 11a-C
8	12.7	24.4	54.9	160.5	—	145.5 - 126.8
8A	12.7	24.3	54.9	159.5	21.0	145.1 - 126.6

5.8 Reacción de *N*-acetilación de los α -amino-ésteres **9a-g**

Teniendo presente que la ciclación intramolecular de los α -amino-ésteres **9a'** y **9b'** transcurrió con rendimientos entre bajos y moderados, y que los productos de ciclación obtenidos eran propensos a sufrir reacciones de hidrólisis, descarboxilación y deshidrogenación, se introdujo, entonces, otra modificación a la ruta alterna propuesta, que consistió en acetilar previamente los α -amino-ésteres **9a-g** (ruta 2 del Esquema 14), y luego realizar la ciclación intramolecular de estos productos *N*-acetilados. Mediante esta modificación se esperaba disminuir reacciones colaterales como la probable sulfonación de los anillos de benceno, así como la deshidrogenación del anillo azepínico, lo que supondría mayores rendimientos y mayor selectividad en la reacción de ciclación.

Bajo esta premisa, se hicieron reaccionar los α -amino-ésteres **9a-g** con exceso de anhídrido acético durante 4-6 horas (Esquema 29). En estas condiciones de reacción, se obtuvieron los *N*-acetil derivados **11a-g** con rendimientos del 94-78%.



Esquema 29. Obtención de los 2-(*N*-(2-alilfenil)acetamido)-2-fenilacetatos de metilo **11a-g**

La caracterización de estas acetamidas se realizó por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, masas de alta resolución, y resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C . Los espectros de infrarrojo (anexo 8.1) confirman la desaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión asimétrica del enlace N-H y la aparición, entre $1660\text{--}1655\text{ cm}^{-1}$, de una nueva banda de absorción que corresponde a la banda de vibración de tensión del enlace C=O del grupo amido. La vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico aparece, otra vez, entre $923\text{--}909\text{ cm}^{-1}$.

Los espectros de masas también confirman la formación de **11a-g** (anexo 8.2), al registrar los picos de baja intensidad (17-6%) de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus respectivas fórmulas condensadas.

La característica principal de los espectros de masas es que los iones pico de base se generan a partir de los iones moleculares por una ruptura β con pérdida de un radical carbometoxi de 59 unidades que condiciona la generación del catión $\Phi 1$, el cual, a su vez, a través de una ruptura α y la pérdida de una molécula de ceteno, genera el catión 2-alil-*N*-bencilidenbenceniminio $\Phi 2$, que representa el ion pico de base para todos los derivados **11a-g**. Por otro canal de fragmentación el ion molecular $\text{M}^{+\bullet}$ pierde un radical $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2$ (149

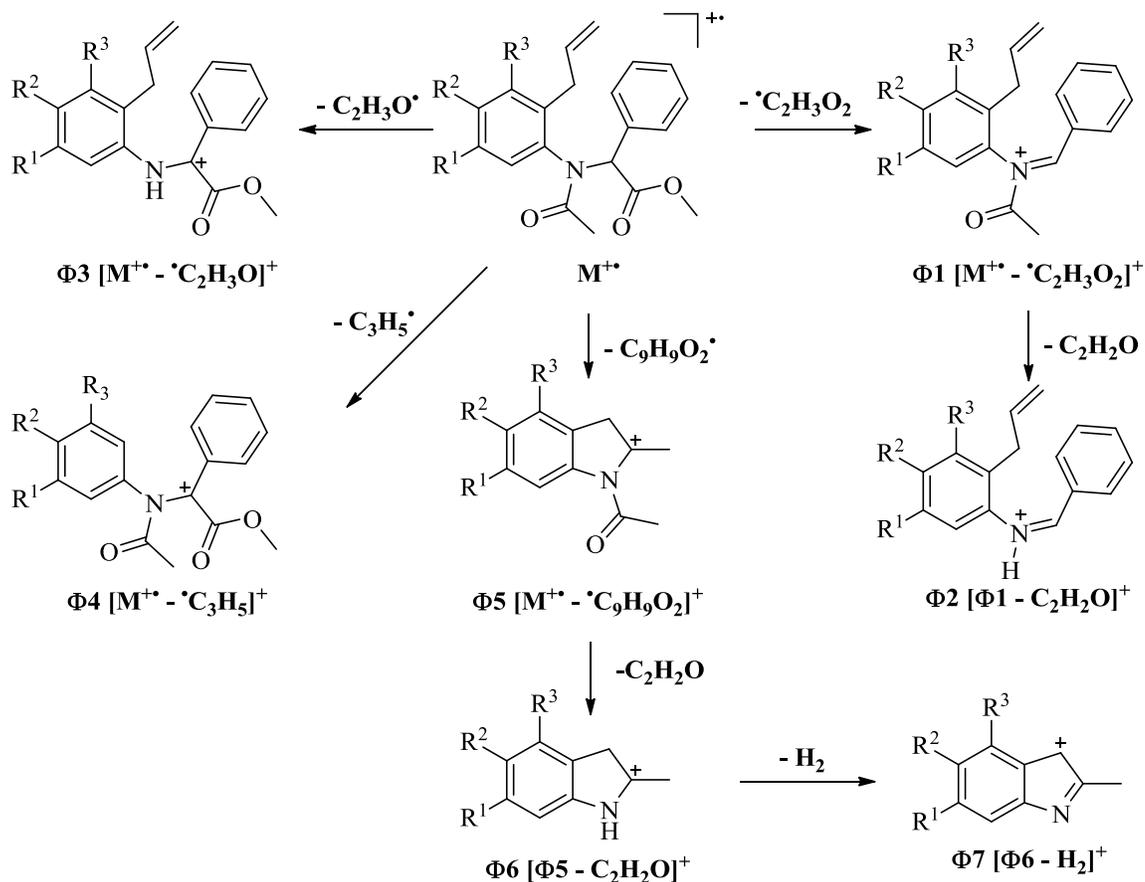
unidades) y se transforma en el catión 1-acetil-2-metil-3*H*-indolinio Φ_5 , el cual también pierde una molécula de ceteno (mediante una ruptura α) y se convierte en el catión Φ_6 ; este catión, tras sufrir la pérdida de una molécula de hidrógeno, decae y genera el ion fragmento Φ_7 . Otras fragmentaciones características de los iones moleculares de estos compuestos involucran la pérdida de los radicales etilo y alilo, que condicionan la aparición de los iones fragmentos Φ_3 y Φ_4 , respectivamente. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de los *N*-acetilderivados **11a–g** se reportan en la Tabla 12, mientras que una posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de esta serie de compuestos se propone en el Esquema 30.

Tabla 12. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los productos **11a–g**

Comp.	M⁺	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7
11a	323 (7)	264 (52)	222 (100)	280 (12)	282 (13)	174 (19)	132 (13)	130 (18)
11b	337 (17)	278 (37)	236 (100)	294 (12)	296 (7)	188 (21)	146 (12)	144 (19)
11c	351 (16)	292 (28)	250 (100)	308 (9)	310 (72)	202 (22)	160 (32)	158 (35)
11d	401 (10)	342 (46)	300 (100)	358 (12)	360 (18)	252 (15)	210 (10)	208 (7)
11e	357 (8)	298 (39)	256 (100)	314 (9)	316 (7)	208 (12)	166 (9)	164 (10)
11f	341 (6)	282 (47)	240 (100)	298 (10)	300 (4)	192 (12)	150 (9)	148 (13)
11g	407 (9)	348 (53)	306 (100)	364 (13)	366 (4)	258 (15)	216 (10)	214 (12)

El análisis por espectroscopia de masas de alta resolución HRMS (anexo 8.3) proporcionó las masas exactas de los iones moleculares de todos los derivados de esta serie (ver *Parte Experimental*).

Las estructuras de los productos **11a–g** quedaron plenamente establecidas con el análisis detallado del conjunto de espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C (anexo 8.4), así como los de correlación homonuclear COSY ¹H–¹H, y los de correlación heteronuclear HMBC y HSQC.



Esquema 30. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de los *N*-acetil derivados 11a–g

Al realizar una inspección a la región de campo alto de los espectros de RMN 1H (1.82–1.79 ppm) se constata la aparición de un nuevo singulete que integra para los 3 hidrógenos del grupo acetamido. Se advierte también que cada uno de los dos protones metilénicos del fragmento alilo genera su propia señal: un doblete de doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 16.0–15.6 Hz y 7.6–6.4 Hz para el protón que resuena a campo más bajo (3.16–2.99 ppm), y un doblete de doblete de triplete (ddt) con constantes de acoplamiento de 16.0–15.6 Hz, 6.0–5.2 Hz y 1.6 Hz para el protón que resuena a campo más alto (2.90–

2.71 ppm), exceptuando al protón de los derivados **11d** y **11g** que resuena como doblete de doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 15.9 y 6.0 Hz.

Otra particularidad observada en los espectros de RMN ^1H de esta serie de compuestos, es el desplazamiento hacia campo más bajo (en aproximadamente 1.4–1.0 ppm) de la señal del protón aromático 6-H, comparado con el desplazamiento registrado en los espectros de los precursores, que es, sin lugar a dudas, causado por el efecto de desprotección anisotrópica del carbonilo del fragmento acetamido. Los desplazamientos químicos de todos los protones fueron corroborados con ayuda de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY, y heteronuclear HMBC y HSQC. Como ejemplo representativo, en la Figura 53 se reproduce el espectro de RMN ^1H del derivado **11b** con las asignaciones de todos los protones. En la Tabla 13 y Tabla 14 se reportan los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidades) de todos los protones y carbonos que constituyen esta serie de compuestos.

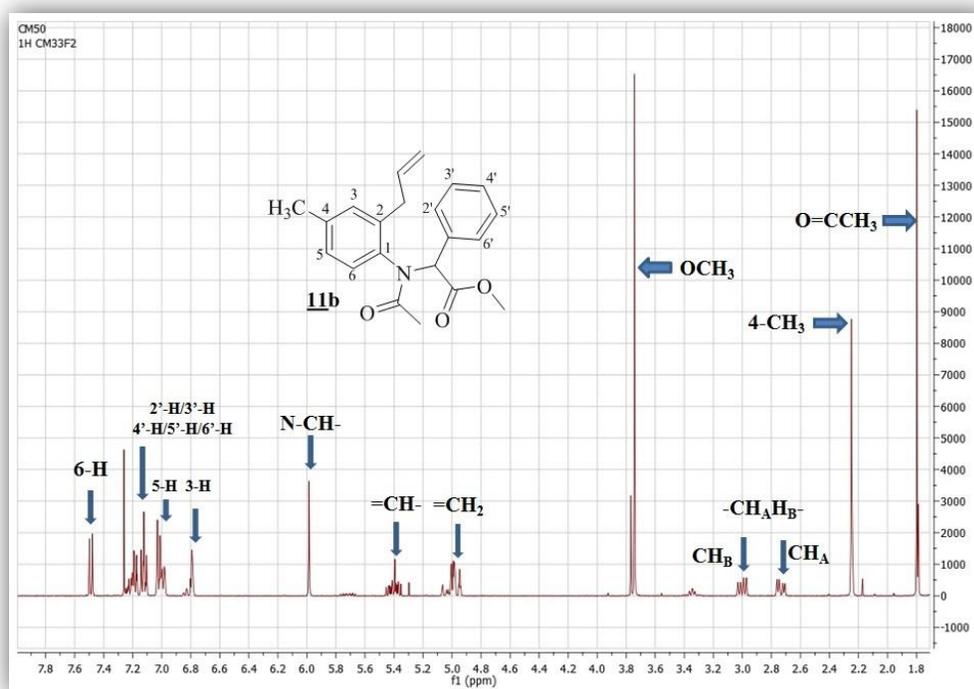


Figura 53. Espectro de RMN ^1H del 2-(*N*-(2-alil-4-metilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo **11b**. (CDCl_3 , 400 MHz).

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los N -acetil derivados **11a–g**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																		
	Protones Aromáticos						Protones del alilo					N-CH	COOCH ₃	NCOCH ₃	Otros protones			
	1-H	2-H	3-H	4-H	2'-H	6'-H	3'-H	5'-H	4'-H	CH _A -	CH _B -				=CH=	=CH _A	=CH _B	R ¹
11a	7.03–6.98 m	7.22–7.17 m	7.67–7.63 m	7.03–6.98 m	7.13–7.09 m	7.20–7.16 m	3.05 dd 15.6, 7.2	2.78 ddt 15.6, 5.8, 1.6	5.47–5.37 m	4.97 dq 16.8, 1.6	5.00 dq 8.8, 1.6	6.02 s	3.73 s	1.81 s	—	—	—	
11b	6.79 d 1.6	—	6.99 dd 8.0, 1.6	7.49 d 8.0	7.04–7.01 m	7.14–7.10 m	7.21–7.17 m	3.0 dd 15.6, 7.6	2.73 ddt 15.6, 6.0, 1.6	5.4 dddd 16.8, 10.0, 7.6, 6.0	4.97 dq 16.8, 1.6	4.99 dq 10.0, 1.6	5.98 s	3.74 s	1.80 s	—	2.25 s	
11c	—	6.88 s	—	7.09 s	7.07–7.05 m	7.15–7.11 m	7.21–7.17 m	3.16 dd 16.0, 6.4	2.90 ddt 16.0, 5.2, 1.6	5.58 dddd 17.0, 10.0, 5.2, 1.6	4.82 dq 17.0, 1.6	4.95 dq 10.0, 1.6	5.70 s	3.75 s	1.82 s	2.24 s	—	2.07 s
11d	7.17–7.12 m	—	7.34 d 8.4	7.61 d 8.4	6.99 d 7.1	7.17–7.12 m	7.24–7.18 m	2.99 dd 15.9, 7.5	2.72 dd 15.9, 6.0	5.33 dddd 16.9, 10.1, 7.6, 6.0	4.98 dq 17.2, 1.6	5.04 dq 10.0, 1.2	6.06 s	3.74 s	1.79 s	—	—	
11e	7.00 d 0.8	—	7.23–7.18 m	7.68 d 8.4	6.99–6.97 m	7.16–7.12 m	7.23–7.18 m	2.99 dd 16.0, 7.6	2.72 ddt 16.0, 6.0, 1.6	5.34 dddd 17.0, 10.2, 7.6, 6.0	4.98 dq 17.0, 1.6	5.04 dq 10.2, 1.6	6.06 s	3.74 s	1.80 s	—	—	
11f	6.68 dd 9.4, 3.0	—	6.91 td 8.8, 3.0	7.72 dd 8.8, 5.6	7.01–6.97 m	7.15–7.11 m	7.22–7.18 m	2.99 dd 16.0, 7.6	2.71 ddt 16.0, 6.0, 1.6	5.33 dddd 17.2, 10.0, 7.6, 6.0	4.98 dq 17.2, 1.6	5.03 dq 10.0, 1.6	6.07 s	3.74 s	1.80 s	—	—	
11g	6.82 d 1.8	—	7.07 dd 8.8, 1.8	7.79 d 8.8	6.97 dd 8.0, 1.2	7.14–7.10 m	7.22–7.17 m	3.01 dd 15.9, 7.5	2.73 dd 15.9, 6.0	5.33 dddd 17.0, 10.1, 7.6, 6.1	4.98 dq 17.0, 1.4	5.05 dq 10.0, 0.9	6.08 s	3.76 s	1.82 s	—	—	

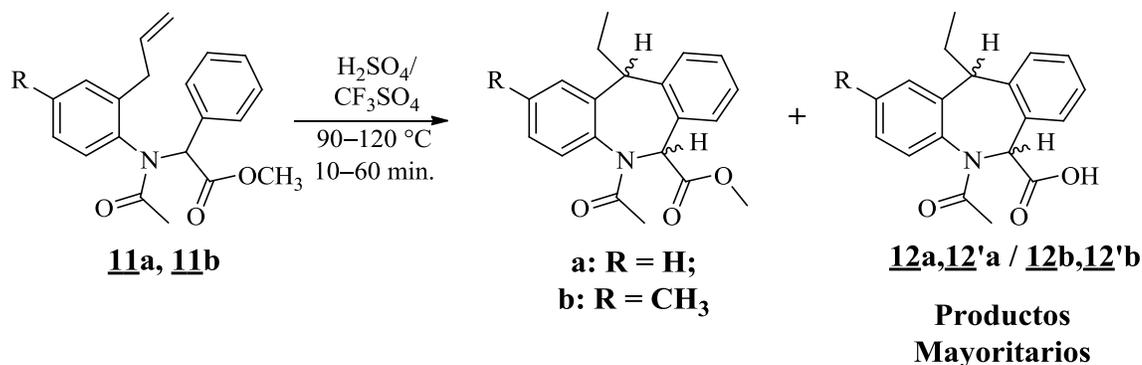
Tabla 14. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los N -acetil derivados **11a–g**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																							
	Carbonos Aromáticos											Carbonos del alilo								Otros carbonos			
	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	1'-C	2'-C	6'-C	3'-C	5'-C	4'-C	CH ₂ -	-CH=	=CH ₂	N-CH	COO-CH ₃	C=O	N-C=O	CH ₃ -C=O	R ¹	R ²	R ³
11a	138.2	138.8	129.8	128.8	127.2	131.0	132.6	130.6		128.1		128.6	34.9	135.7	117.0	64.2	52.6	171.3	171.7	23.0	—	—	
11b	135.6	138.3	130.3	138.7	127.9	130.6	132.8	130.6		128.1		128.5	34.8	135.9	116.9	64.3	52.6	171.3	171.9	23.0	21.1	—	
11c	138.9	133.3	138.4	131.6	136.5	129.1	133.1	130.6		127.9		128.4	32.5	135.0	115.7	65.1	52.6	171.0	171.9	23.2	20.8	—	19.7
11d	141.3	137.3	132.8	122.9	130.4	132.7	132.3	130.6		128.3		128.8	34.7	134.6	117.9	63.9	52.6	171.2	171.4	22.9	—	—	
11e	136.7	141.0	129.7	134.6	127.4	132.5	132.3	130.6		128.3		128.8	34.8	134.7	117.9	64.0	52.7	171.3	171.5	23.0	—	—	
11f	134.0 d 3.0	141.6 d 8.0	116.2 d 22.7	162.3 d 248.7	114.1 d 22.0	132.8 d 8.7	132.4	130.6		128.3		128.7	34.9	134.7	117.8	64.0	52.6	171.3	171.8	23.0	—	—	
11g	136.5	141.5	121.8	149.1	119.2	132.7	132.2	130.5		128.8		128.3	34.9	134.5	118.1	64.0	52.7	171.2	171.5	23.0	—	120.1 q 254.0	

5.9 Ciclación electrofílica intramolecular de los 2-(*N*-arilacetamido)-2-fenilacetatos de metilo 11a-g. Obtención de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12a-g

Con el fin de encontrar las condiciones óptimas para promover la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de los *N*-acetilderivados 11a-g, nuevamente se realizaron ensayos con diferentes ácidos (trifluorometanosulfónico, sulfúrico, metanosulfónico y polifosfórico), usando diferentes tiempos (5-60 minutos) y diferentes temperaturas de reacción (90-120 °C).

De los ensayos de ciclación de los derivados 11a y 11b con los primeros dos ácidos (trifluorometanosulfónico y sulfúrico) (Esquema 31), se estableció que, a diferencia de la ciclación de sus análogos desprotegidos 9a' y 9b', no ocurrió la formación de la morfántridina, producto de oxidación indeseado debido a la pérdida de la función carboxílica, pero sí ocurrió en un grado considerable la hidrólisis de la función éster, especialmente cuando se usó como catalizador el ácido sulfúrico, lo cual, en principio, representa una ventaja, ya que no es necesario hacer un procedimiento adicional para obtener la función carboxílica requerida.



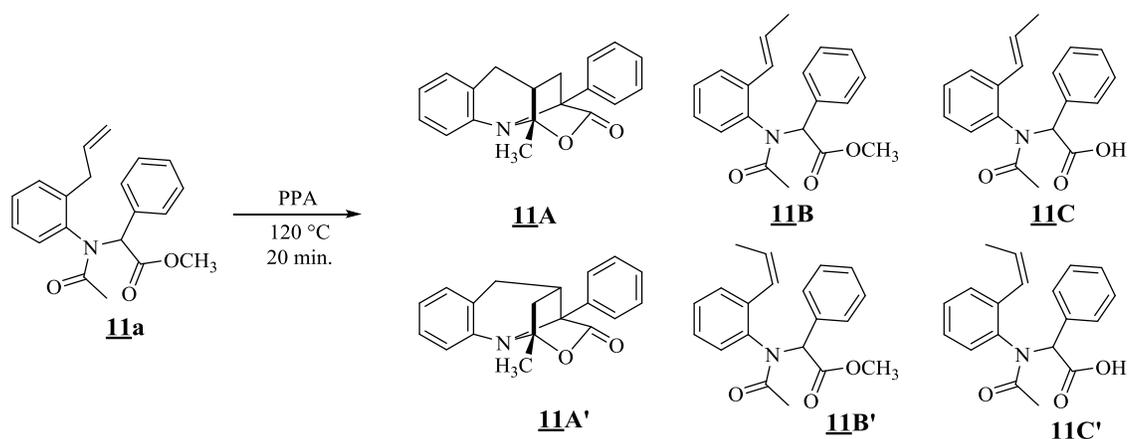
Esquema 31. Ensayos de ciclación electrofílica de los *N*-acetilderivados 11a/11b

Con respecto al uso del ácido metanosulfónico como promotor de la ciclación intramolecular de **11a** y **11b**, se estableció que no es un buen catalizador, ya que no se detectó ninguno de los productos de interés en los crudos de reacción obtenidos, solamente se detectó la formación de productos de isomerización del fragmento alilo; por esta razón, se descartó su uso en posteriores ensayos.

Cuando el derivado **11a** se hizo reaccionar con el ácido polifosfórico, se observaron en la placa cromatográfica tres manchas principales: la primera, que estaba localizada por encima de la mancha del compuesto de partida (mancha de referencia), la segunda se encontraba a la misma altura de la mancha de referencia, y la tercera que aparecía por debajo de la mancha de referencia, y parecía coincidir con la mancha más polar de los productos obtenidos en los ensayos realizados con los ácidos tríflico y sulfúrico.

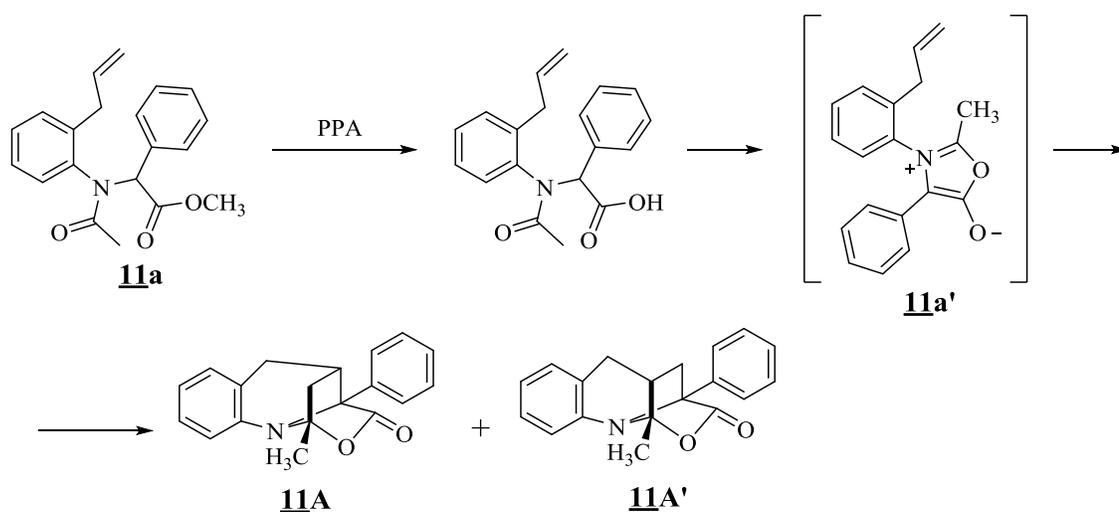
Una vez realizada la respectiva purificación por cromatografía en columna del crudo de la reacción, se procedió a realizar la identificación de las tres fracciones obtenidas, mediante el análisis por espectroscopia de infrarrojo, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas, y especialmente por resonancia magnética nuclear de protones y carbonos.

De este riguroso análisis se logró establecer que los productos que generaban la mancha que aparecía por encima de la mancha del compuesto de partida en realidad correspondía a una mezcla de los diastereoisómeros **11A/11A'** (Esquema 32), productos que se formaron a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Buscando en la literatura se encontró que esta clase de compuestos (muchnonas) ya había sintetizada por Padwa y colaboradores en 1982,⁸³ mediante calentamiento de la *N*-(*o*-alilfenil)-2-fenilglicina con anhídrido acético. Aun cuando las condiciones empleadas en el presente trabajo son distintas a las utilizadas por Padwa, se puede inferir que una parte del derivado **11a** sufrió la hidrólisis de la función éster y se generó in situ el mismo sustrato que Padwa empleó en su trabajo (Esquema 33).



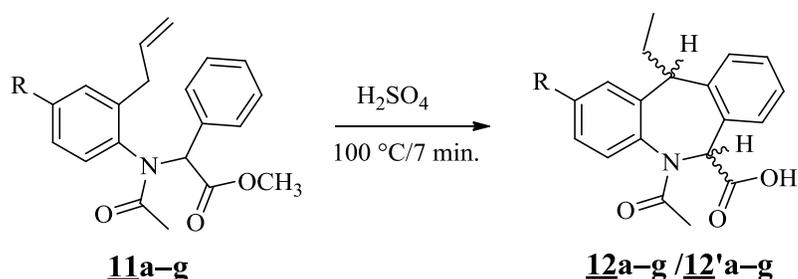
Esquema 32. Ensayo de ciclación electrofílica de 11a catalizado por ácido polifosfórico

De igual manera se estableció que la mancha que aparecía a la misma altura de la mancha de referencia correspondía a los isómeros geométricos **11B/11B'**, que son los productos de la isomerización del fragmento alílico; estos isómeros geométricos también se formaron como productos principales en los ensayos de ciclación de **11a** con ácido trifluorometanosulfónico. Por último, se determinó que la mancha más polar era generada por la mezcla de los α -amino-ácidos diastereoisómeros **11C/11C'**, que con toda seguridad se generaron como producto de la hidrólisis de la función éster de los isómeros **11B/11B'**. Por lo anterior, el ácido polifosfórico también fue descartado en los ensayos de ciclación posteriores. Aunque se pudo establecer la identidad de cada uno de los productos obtenidos en dicho ensayo, las características físicas y espectroscópicas de estos derivados no se reportan en el presente trabajo debido a que no constituyen ningún interés para el cumplimiento de los objetivos planteados en la investigación.



Esquema 33. Posible ruta de la formación de las muchnonas (11A**, **11A'**) vía la cicloadición 1,3-dipolar de la especie intermediaria **11a'****

Una vez descartados los ácidos metanosulfónico y polifosfórico, como posibles catalizadores de la reacción de ciclación electrofílica de los *N*-acetilderivados **11a-g**, y después de evaluar los resultados obtenidos previamente con los ácidos triflico y sulfúrico, se escogió al ácido sulfúrico como el catalizador más apropiado para promover la ciclación de estos sustratos, ya que éste, además de promover la ciclación de tipo 7-exo-trig, propicia también la hidrólisis de la función éster, con lo cual se obtiene directamente la función carboxílica deseada en los productos finales **12a-g** (Esquema 34). Con relación a la temperatura y los tiempos de reacción, se encontró que con ácido sulfúrico la reacción procede de manera satisfactoria a los 100 °C y en 7 minutos (ver *Parte Experimental*).

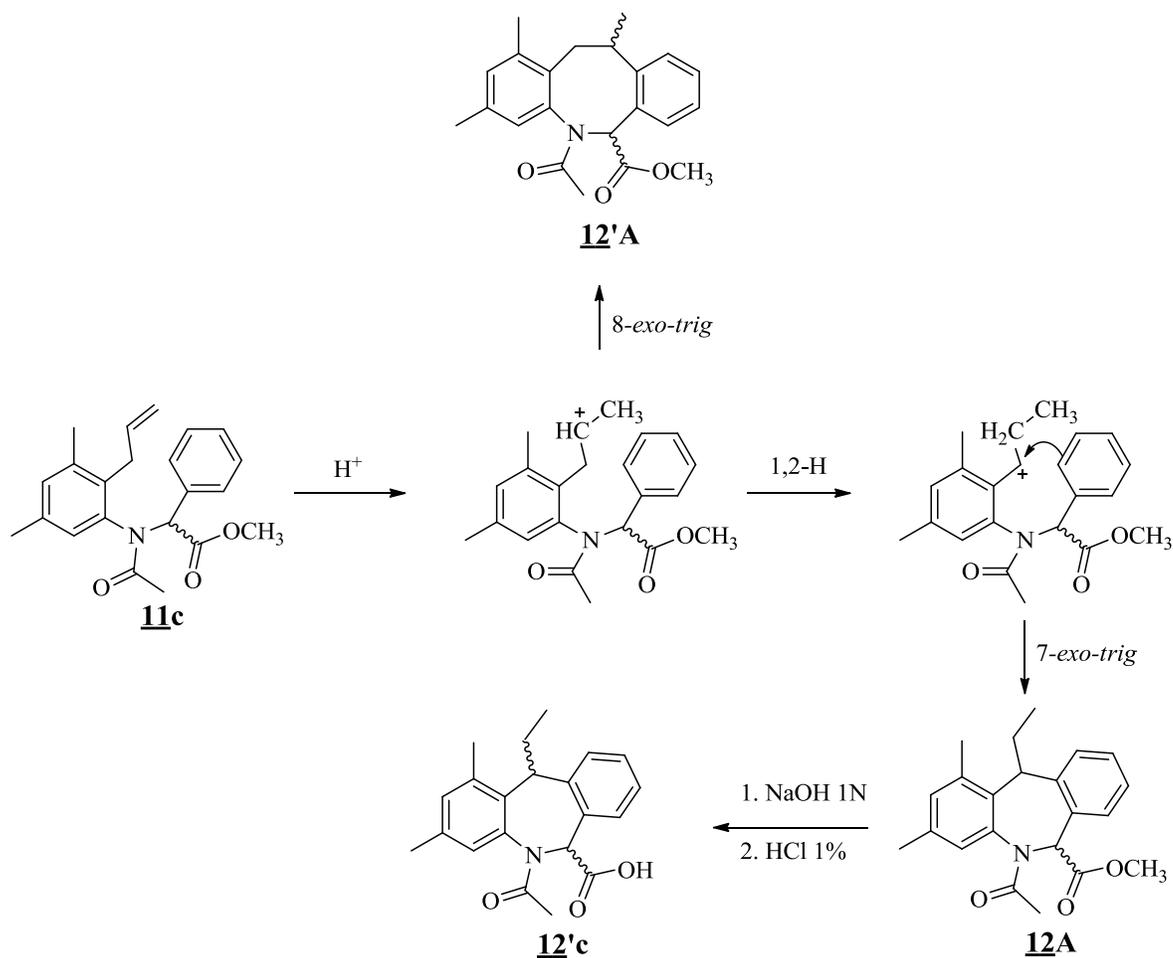


Esquema 34. Síntesis de los α -amino-ácidos derivados de la dibenzo[b,e]azepina diseñados

En todos los casos, una vez finalizada la reacción y realizado el debido proceso de extracción y concentración, el residuo orgánico remanente que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, realizando una elución isocrática con una mezcla de heptano–acetato de etilo–ácido acético en relación 1:4:0.03. Posteriormente, se llevó a cabo la recrystalización de las fracciones aisladas usando como disolvente acetato de etilo y gotas de etanol, de donde se formaron productos sólidos blancos. Es importante resaltar que por cada uno de los derivados **11** que fue ciclado, se aislaron dos productos sólidos que correspondían a dos de los posibles α -amino-ácidos diastereoisómeros esperados **12** y **12'**, y para cada uno de ellos se realizaron los respectivos análisis de elucidación estructural.

La excepción la constituyó la ciclación del *N*-acetilderivado disustituido en el anillo de la anilina, el 2-(*N*-(2-alil-3,5-dimetilfenil)acetamido)-2-fenilacetato de metilo **11c**, que produjo, además de la mezcla de los diastereoisómeros **12c** y **12'c** esperada, el 5-acetil-11-etil-1,3-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilato de metilo **12A**, como producto mayoritario y como un único diastereoisómero; de este producto y por hidrólisis básica, se obtuvo posteriormente el α -amino-ácido diastereoisómero **12'c**.

Otro hecho particular observado en la reacción de ciclación de este derivado, fue la formación, aunque en un rendimiento muy bajo (8%), del producto de ciclación 8-exo-trig, es decir, el 5-acetil-1,3,11-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina-6-carboxilato de metilo **12'A**. La formación de este nuevo derivado fue el resultado del ataque electrofílico que alcanzó a realizar el carbocatión secundario original al anillo de benceno bencílico en el modo 8-exo-trig, antes de que éste se transpusiera al catión más estable de tipo bencílico, cuyo posterior ataque electrofílico al benceno bencílico, en el modo 7-exo-trig, fue el que dio origen al anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina (Esquema 35).



Esquema 35. Productos de ciclación 7-exo-trig y 8-exo-trig formados durante la ciclación intramolecular del derivado **11c**

La identificación de los nuevos ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12a-g/12'a-g** se efectuó mediante espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas de ionización por Electro spray (ESI-MS), resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C y difracción de rayos X de monocristal, para algunos de los derivados.

De esta manera, los sólidos obtenidos inicialmente fueron analizados por espectroscopia de infrarrojo. La información que se obtuvo de estos espectros (anexo 9.1), sólo permitió confirmar la desaparición de las bandas de absorción características del fragmento alilo, las

cuales estaban presentes en sus precursores, los *N*-acetil derivados **11a–g**. Sin embargo, mediante la inspección detallada de las bandas de absorción características de los enlaces C=O, fue posible evidenciar un desplazamiento de la frecuencia que se había registrado para el enlace C=O de la función amídica. Así, mientras que para los precursores dicha banda se registraba a 1660–1655 cm⁻¹, para los correspondientes productos **12a–g/12'a–g**, esta misma banda se registró a 1619–1597 cm⁻¹. Este desplazamiento hacia frecuencias más bajas de la banda de absorción del carbonilo amídico puede deberse a la posible formación de puentes de hidrógeno intramoleculares entre el hidroxilo de la función carboxílica y el carbonilo de la función amida (Figura 54).

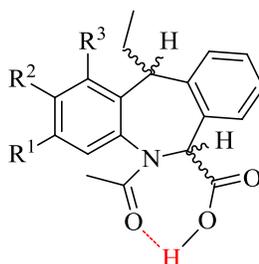


Figura 54. Formación de enlace de hidrógeno intramolecular en los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12a–g/12'a–g**

Dada la naturaleza altamente polar de los compuestos obtenidos, éstos no fueron analizados por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, sino mediante espectrometría de masas de ionización por Electro spray (ESI–MS) (anexos 9.2 y 9.3), por inyección directa de la muestra y operando en el modo negativo. Por esta técnica se pudieron determinar los pesos moleculares de los pseudo-iones moleculares desprotonados [M–1][–], los cuales coincidieron con las fórmulas condensadas de los respectivos aniones esperados. La pérdida de una molécula de CO₂ (44 unidades) es la única fragmentación que sufren los pseudo-iones moleculares desprotonados, y la que da origen al respectivo ion pico de base (ver *Parte Experimental*).

Los análisis realizados mediante las técnicas ya mencionadas sólo aportaron información sobre la formación de los productos aislados, pero no sobre su estereoquímica. Para

corroborar las estructuras y estereoquímica de los estereoisómeros presentes en cada una de las dos fracciones aisladas, se acudió al análisis de las mismas por resonancia magnética nuclear de protones y carbono 13 (anexo 9.5), DEPT 135, así como a los experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY y de correlación heteronuclear HMQC y HSQC. El resultado de este análisis confirmó que la ciclación de los productos **11a-g** efectivamente ocurrió, y también permitió establecer diferencias sustanciales en la estereoquímica de cada uno de los pares de diastereoisómeros aislados.

Como ejemplo de la manera como se realizó la identificación de esta serie de compuestos, a continuación se hará un análisis comparativo de los espectros de RMN ^1H de los dos diastereoisómeros obtenidos en la reacción de ciclación del *N*-acetil derivado **11g**, pero enfatizando en las señales de los protones alifáticos. Para efectos de mayor claridad, el derivado **12g** corresponde al diastereoisómero con mayor R_f , mientras que **12'g** corresponde al diastereoisómero con menor R_f , es decir, el más polar.

La desaparición de las señales que generaban los protones del fragmento alílico y la aparición en la región de campo alto de los espectros de RMN ^1H de los productos aislados (Figura 55), de un triplete y de un multiplete, señales que son características de un grupo etilo, son las más claras evidencias que confirman la formación del anillo azepínico. Para **12g**, el triplete correspondiente a los desdoblamientos de los protones metílicos del fragmento etilo se encuentra centrado en 0.73 ppm, mientras que para **12'g** éste está centrado en 1.03 ppm. El multiplete generado por los protones metilénicos del fragmento etilo se registra entre 1.75–1.57 ppm (para **12g**), y entre 2.33–2.19 ppm (para **12'g**). La señal del protón metínico 11-H del isómero **12g** se registra como un doblete de doblete centrado en 3.98 ppm, mientras que para el isómero **12'g**, dicha señal aparece como un triplete centrado en 4.24 ppm. La señal del protón metínico 6-H de ambos estereoisómeros se observa como un singulete, centrados en 6.72 ppm (para **12g**) y 6.14 ppm (para **12'g**), respectivamente. Por último, la función carboxílica se identificó por la presencia de un singulete ancho en la zona de campo bajo de los espectros, en 12.98 ppm (para **12g**) y 13.28 ppm (para **12'g**), respectivamente.

En los espectros de RMN ^{13}C también se observan diferencias en las señales de los carbonos del anillo azepínico 11-CH y del fragmento etilo 11-CH₂-CH₃. Así, el carbono terciario 11-C del isómero **12g** resuena a 53.31 ppm y el del isómero **12'g** a 42.52 ppm; la señal del también carbono terciario 6-C del isómero **12g** aparece en 58.48, mientras que dicha señal para el isómero **12'g** se registra en 61.37 ppm; por su parte, los carbonos metilénico y metílico del fragmento etilo del isómero **12g** resuenan a 31.28 ppm y 12.82 ppm, respectivamente, y los del isómero **12'g** se observan a 19.46 ppm y 12.02 ppm respectivamente. Las señales de los carbonos carbonílicos de los grupos carboxílico y amido, así como la del metilo del grupo *N*-acetilo, se observan (cada una de ellas por separado) aproximadamente a los mismos desplazamientos químicos, registrándose a 170.7 ppm, 169.0 ppm y 21.7 ppm (para **12g**), y a 171.70 ppm, 169.53 ppm y 22.91 ppm (para **12'g**), respectivamente.

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 ^1H - ^1H (anexo 9.6), y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC. Los desplazamientos químicos de todos los protones son reportados en la Tabla 15, mientras que en la Tabla 16 se reportan todos los desplazamientos químicos para los carbonos presentes en los estereoisómeros **12a-g/12'a-g**.

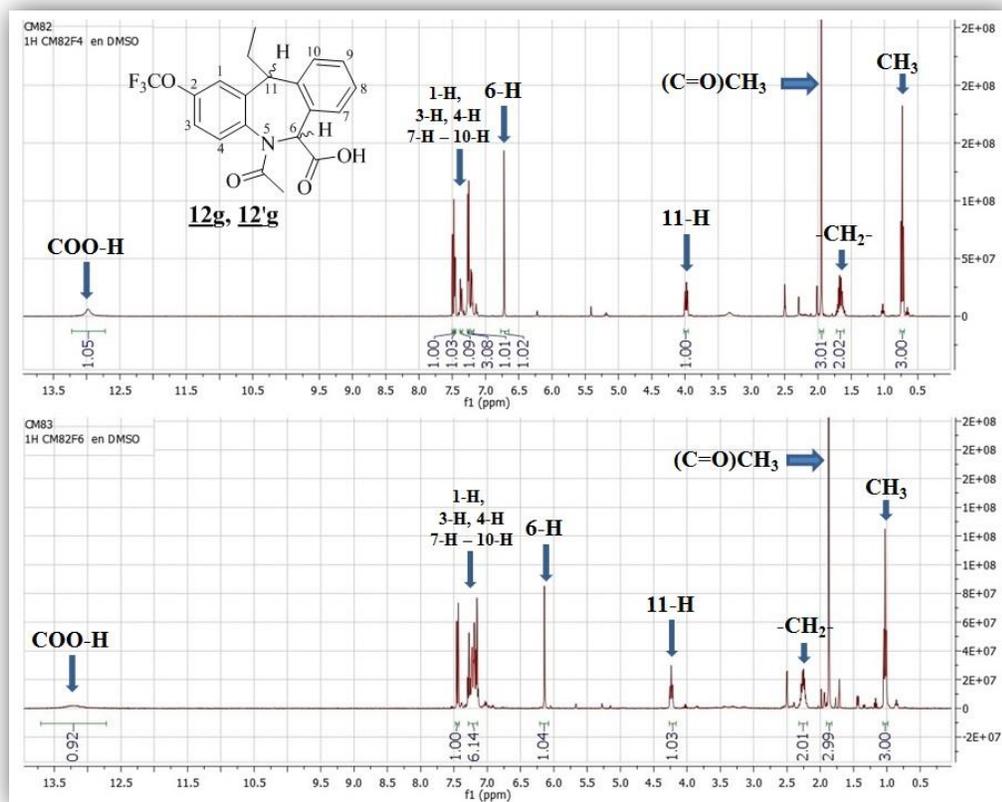


Figura 55. Espectros de RMN ¹H de los ácidos 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina-6-carboxílicos 12g y 12'g (DMSO-D₆, 400 MHz)

Con el fin de intentar establecer la estereoquímica de los nuevos α -amino-ácidos aislados, se realizaron experimentos NOESY a cada uno de ellos. En la Figura 56 se reproduce el espectro de NOESY del ácido 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina-6-carboxílico 12g, en el que se puede evidenciar la ausencia de interacción espacial entre los protones metínicos 6-H y 11-H (círculo verde), por lo que se puede inferir que dichos protones se encuentran en lados opuestos del anillo central dihidroazepínico. La ausencia de interacción espacial entre estos dos protones estereogénicos sugiere que el protón 6-H debe tener una disposición pseudoecuatorial, al igual que el protón 11-H, pero *trans* entre sí. Adicionalmente, la interacción espacial que se observa entre los protones metílicos de los grupos 11-CH₂CH₃ y *N*-acetilo (círculo

naranja), sugiere que ambos grupos poseen una disposición pseudoaxial–pseudoaxial, pero cis entre sí. Basados en lo anteriormente mencionado, se puede presumir que dicho diastereoisómero, en su forma racémica, posee una configuración *trans*.

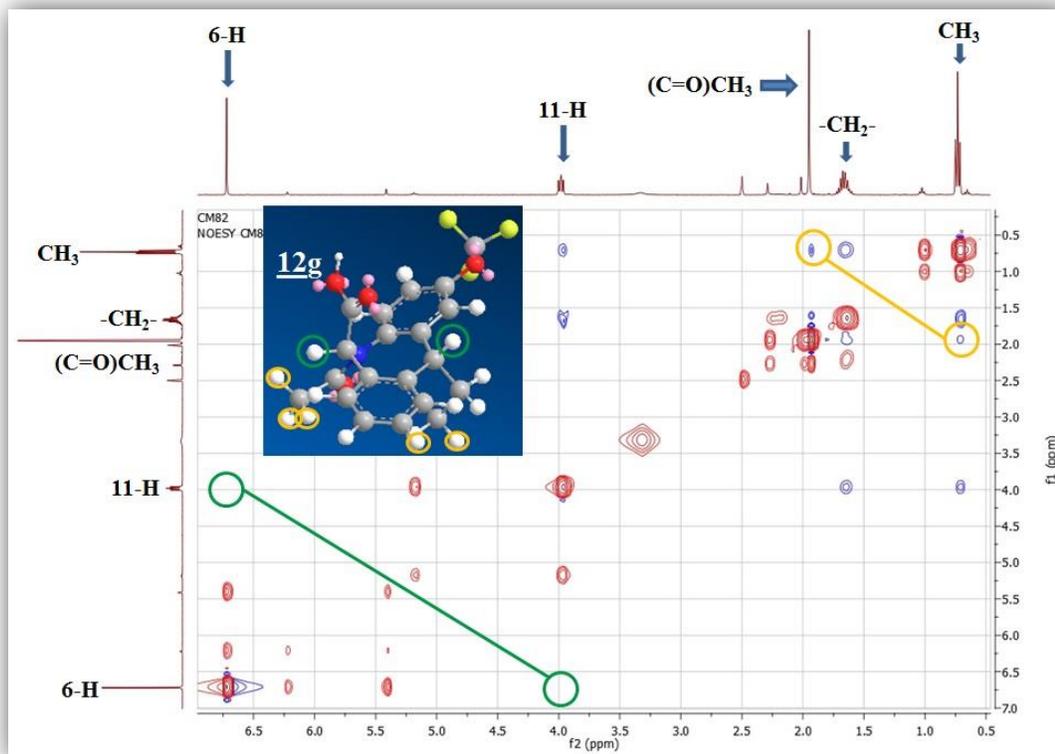


Figura 56. Expansión de la zona alifática del espectro de NOESY del ácido 5–acetil–11–etil–2–(trifluorometoxi)–6,11–dihidro–5*H*–dibenzo[*b,e*]azepina–6–carboxílico 12g. (DMSO–D₆, 400 MHz)

En la Figura 57 se reproduce una expansión de la zona alifática del espectro de NOESY del diastereoisómero 12'g, en el que sí se registra la interacción espacial entre los protones metínicos 6–H y 11–H (círculo verde), por lo que se puede inferir que dichos protones se encuentran dispuestos sobre el mismo plano del anillo azepínico. La interacción espacial entre estos dos protones estereogénicos sugiere que el protón 6–H tiene una disposición pseudoaxial, la cual comparte con el protón 11–H, y son *cis* entre sí. Adicionalmente, se puede evidenciar la ausencia de la interacción espacial entre los protones metílicos de los grupos 11–CH₂CH₃ y *N*–acetilo (círculo naranja), que sí se registra en el espectro del

diastereoisómero **12'g**, lo cual sugiere que dichos grupos ahora se encuentran en lados opuestos del plano del anillo central, ocupando posiciones *trans* pseudoecuatoriales entre sí. De esta manera, mediante el análisis de las interacciones observadas, se puede presumir que el diastereoisómero **12'g**, en su forma racémica, posee una configuración *cis*.

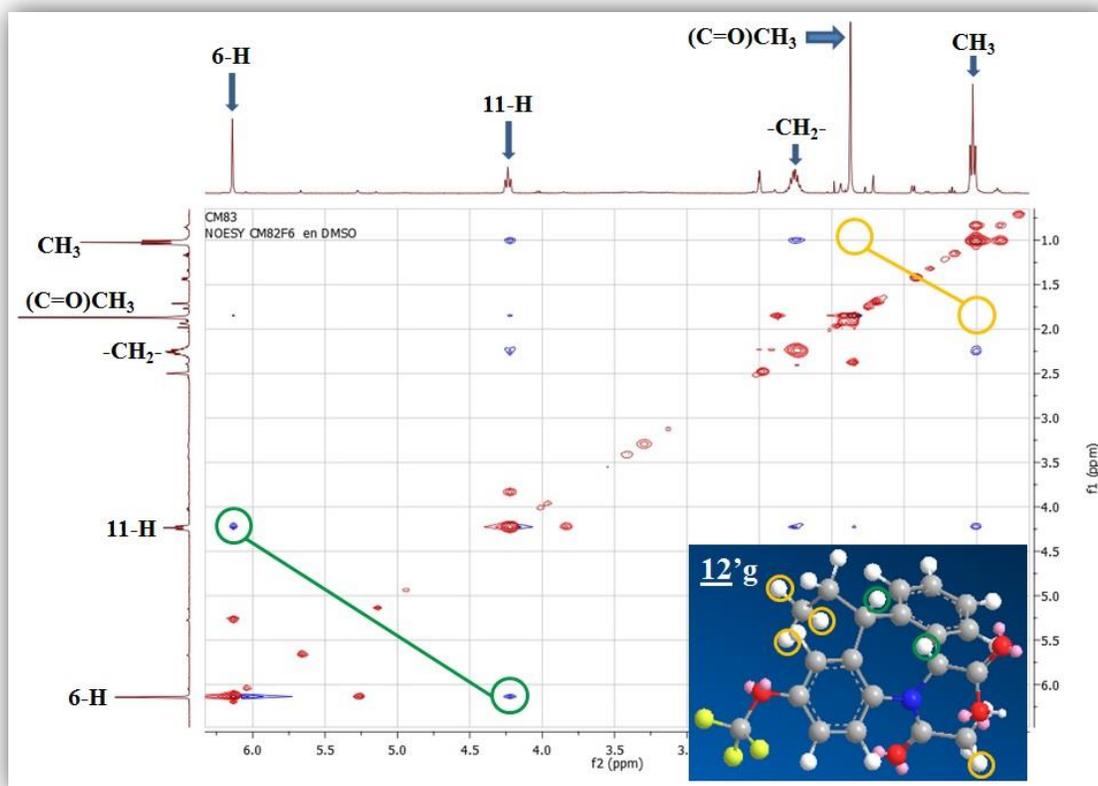


Figura 57. Expansión de la zona alifática del espectro de NOESY del ácido 5-acetil-11-etil-2-(trifluorometoxi)-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílico **12'g**. (DMSO-D₆, 400 MHz)

Por último, la estereoquímica *trans* y *cis* quedó completamente establecida para los α -amino-ácidos *N*-acetilados **12b** y **12'a**, al lograrse su resolución por difracción de rayos X de monocristal, que permitió definir las orientaciones espaciales exactas de todos los átomos dentro la estructura molecular tridimensional de cada derivado, y así confirmar la presunción anteriormente realizada a partir del análisis de los espectros de NOESY de los

dos diastereoisómeros. En la Figura 58 se reproducen los diagramas ORTEP obtenidos para el diastereoisómero *trans* **12b** y para el diastereoisómero *cis* **12'a**.

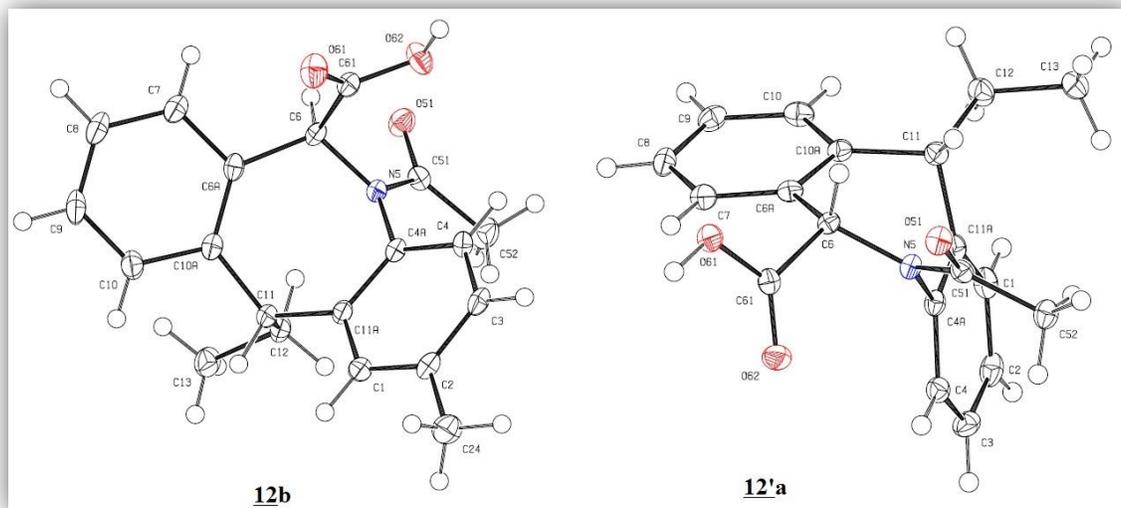
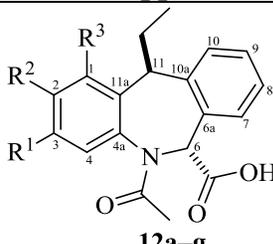
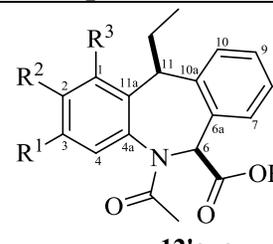


Figura 58. Diagramas ORTEP de los α -amino-ácidos *N*-acetilados *trans* **12b (R=5.9%) y *cis* **12'a** (R=4.4%)**

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos 12a-g y 12'a-g

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																		
	 <p style="text-align: center;">12a-g</p>								 <p style="text-align: center;">12'a-g</p>									
	Protones Aromáticos								11-CH-CH ₂ -CH ₃					Otros protones				
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	10-H	-CH ₂ -	-CH ₃	11-H	6-H	-OH	O=C-CH ₃	R ¹	R ²	R ³	
12a	7.38-7.31 m				7.24-7.17 m				7.28-7.25 m	1.72-1.60 m	0.73 t 7.4	3.86 dd 9.2, 6.4	6.73 s	12.81 sa	1.93 s	—	—	—
12'a	7.31-7.09 m								2.32-2.20 m	1.04 t 7.2	4.18 t 7.6	6.14 s	13.0 sa	1.86 s	—	—	—	
12b	7.18 sa	—	7.14 dd 8.0, 2.0	7.21-7.17 m	7.24-7.22 m	7.21-7.17 m		7.26 dd 7.0, 1.4	1.70-1.58 m	0.74 t 7.4	3.78 dd 8.6, 7.0	6.70 s	12.77 sa	1.92 s	—	2.31 s	—	
12'b	7.04 d 1.4	—	7.01 dd 8.0, 1.4	7.16 d 8.0	7.09 dd 7.6, 1.0	7.13-7.10 m	7.21 td 7.6, 1.0	7.26 da 7.6	2.31-2.18 m	1.04 t 7.2	4.13 ta 7.6	6.11 s	13.0 sa	1.85 s	—	2.26 s	—	
12c	—	6.92 s	—	6.78 s	7.35-7.30 m	7.17-7.13 m		7.35-7.30 m	2.53-2.41 m	0.89 t 7.2	4.03 ta 8.2	5.16 s	12.33 s	1.92 s	2.18 s	—	2.33 s	

	Protones Aromáticos								11-CH-CH ₂ -CH ₃			6-H	-OH	O=C-CH ₃	Otros protones		
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	10-H	-CH ₂ -	-CH ₃	11-H				R ¹	R ²	R ³
12^c	—	7.05 s	—	6.96 s	7.19– 7.17 m	7.23–7.17 m		7.33 d 7.2	1.71– 1.64 m	0.77 t 7.2	4.14 t 8.0	6.71 s	12.83 s	1.93 s	2.25 s	—	2.37 s
12^d	7.66 d 2.4	—	7.55 dd 8.4, 2.4	7.30 d 8.4	7.25– 7.24 m	7.24–7.18 m		7.25– 7.24 m	1.68– 1.61 m	0.74 t 7.4	3.90 dd 8.4, 7.2	6.70 s	12.9 sa	1.95 s	—	—	—
12^d	7.40 s	—	7.41 dd 8.4, 2.0	7.25 d 8.4	7.12 d 8.0	7.18– 7.14 m	7.05– 7.01 m	7.28 d 8.0	2.31– 2.19 m	1.02 t 7.2	4.20 t 7.4	6.10 s	13.1 sa	1.88 s	—	—	—
12^e	7.53 d 2.4	—	7.43 dd 8.4, 2.4	7.36 d 8.4	7.25– 7.24 m	7.22–7.20 m		7.25– 7.24 m	1.71– 1.63 m	0.74 t 7.4	3.91 dd 8.8, 7.2	6.70 s	12.9 s.a	1.95 s	—	—	—
12^e	7.29– 7.25 m	—	7.29– 7.25 m	7.33 d 8.8	7.14– 7.10 m	7.16– 7.15 m	7.21– 7.18 m	7.25– 7.24 m	2.31– 2.19 m	1.03 t 7.2	4.20 t 7.6	6.10 s	13.2 s.a	1.83 s	—	—	—
12^f	7.29 dd 9.4, 3.0	—	7.20 td 8.4, 3.0	7.38 dd 8.8, 5.2	7.25– 7.23 m	7.22–7.19 m		7.25– 7.23 m	1.70– 1.62 m	0.75 t 7.4	3.89 dd 8.6, 7.4	6.70 s	12.9 sa	1.94 s	—	—	—
12^f	7.10 dd 9.8, 2.8	—	7.04 td 8.6, 2.8	7.34 dd 8.6, 5.4	7.14– 7.10 m	7.16 td 8.0, 1.6	7.23 td 8.0, 1.6	7.27 dd 7.6, 1.6	2.30– 2.18 m	1.03 t 7.2	4.18 t 7.4	6.13 s	13.1 s	1.86 s	—	—	—
12^g	7.46 d 2.5	—	7.37 dd 8.6, 2.5	7.49 d 8.6	7.27–7.29 m				1.73– 1.60 m	0.73 t 7.4	3.98 dd 9.3, 6.7	6.72 s	13.0 sa	1.95 s	—	—	—
12^g	7.26– 7.15 m	—	7.26– 7.15 m	7.45 d 8.5	7.26–7.15 m			7.27 d 7.5	2.32– 2.20 m	1.03 t 7.1	4.24 t 7.5	6.14 s	13.2 sa	1.87 s	—	—	—

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12a-g** y **12'a-g**

Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades																						
<p style="text-align: center;">12a-g</p>											<p style="text-align: center;">12'a-g</p>											
	Carbonos Aromáticos											11-CH-CH ₂ -CH ₃			Otros Carbonos							
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	-CH ₂	-CH ₃	11-H	6-C	O=C-	N-C=O	CH ₃ -CO-N	R2	R3	R4
12a	131.6	128.7	128.1	130.7	138.6	133.5	131.8	126.3	127.8	131.6	139.5	140.1	31.9	13.5	54.6	59.0	171.2	169.6	22.2	—	—	—
12'a	124.0	130.3-126.7			144.2	131.7	128.6-128.2			123.7	143.9	138.1	20.1	12.7	43.0	61.9	172.2	170.1	23.3	—	—	—
12b	132.0	138.0	128.6	130.4	136.0	133.5	131.8	126.3	131.6	127.7	139.6	139.9	31.8	13.5	54.6	59.0	171.3	169.7	22.1	—	21.1	—
12'b	124.2	138.0	127.6	130.0	135.5	131.8	128.2	126.6	128.3	124.0	143.9	143.8	20.0	12.8	42.9	61.8	172.2	170.2	23.3	—	21.4	—
12c	135.9	130.7	136.5	128.7	138.2	133.1	130.7	127.1	128.1	131.7	142.4	138.4	27.0	13.7	48.9	65.5	172.2	170.8	23.9	20.3	—	20.5
12'c	137.3	131.6	136.4	129.0	138.7	133.7	131.6	126.4	127.7	131.9	139.5	135.9	31.4	13.1	48.0	58.6	171.4	169.8	22.4	20.7	—	20.8
12d	133.9	121.6	131.0	132.8	138.0	133.3	131.7	126.6	127.9	131.6	138.8	142.9	31.7	13.4	53.7	58.9	171.1	169.5	22.2	—	—	—
12'd	127.0	121.6	130.2	132.5	137.4	131.6	128.3	126.7	128.4	124.2	143.1	146.8	19.8	12.6	43.0	61.9	172.2	169.9	23.4	—	—	—
12e	130.6	132.5	127.6	132.1	137.2	132.9	131.3	127.5	126.1	131.2	138.3	142.1	31.2	13.0	53.3	58.5	170.7	169.1	21.8	—	—	—
12'e	126.7	132.6	126.5	131.8	136.5	131.3	127.9	123.4	127.9	123.8	142.7	146.1	19.4	12.2	42.6	61.5	171.8	169.5	23.0	—	—	—
12f	117.9 d 22.3	161.6 d 245.4	114.8 d 22.5	132.7 d 9.0	135.0 d 2.7	133.5	131.8	126.5	127.9	131.6	138.9	142.9 d 8.2	31.7	13.4	54.0	59.0	171.2	169.7	22.2	—	—	—
12'f	111.0 d 23.7	161.9 d 245.0	113.8 d 22.6	132.2 d 8.9	134.2 d 2.7	131.8	128.4	126.9	128.3	124.2	143.1	147.0 d 7.9	19.9	12.6	43.1	61.8	172.2	170.2	23.3	—	—	—
12g	123.3	147.4	120.0	132.2	137.3	132.9	131.3	126.1	127.5	131.2	138.2	142.4	31.3	12.8	53.3	58.5	170.7	169.0	21.7	120.0 q 255.0	—	—
12'g	116.2	147.6	118.9	131.2	136.6	131.2	126.5	127.9	127.9	123.8	142.4	146.3	22.9	12.0	42.5	61.4	171.7	169.5	19.5	121.2 q 254	—	—

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En total se sintetizaron 31 nuevos compuestos: cinco 1,4-epoxiciclooaductos **4c-f** y **4h**, cinco amino-alcoholes **5c-f** y **5h**, siete α -amino-ácidos derivados de la tetrahydro-1-benzoazepina **6a-g** y catorce α -amino-ácidos *N*-acetilados derivados de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **12a-g** y **12'a-g**, para los cuales se reportan, por primera vez, sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Se confirmó que las 2-alilanilinas-*N*-carboximetil sustituidas **3a-h** son precursores efectivos para la construcción del anillo de la 1,4-epoxitetrahydro-1-benzoazepina sustituida en C-2 por apéndices carboxílicos, a través de la secuencia de reacciones de oxidación-cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. Adicionalmente, se evidenció la alta estereoselectividad de la reacción, ya que de los ocho 1,4-epoxiciclooaductos formados, para seis de ellos se originaron exclusivamente los ciclooaductos *exo*, y para los otros dos, el isómero *exo* correspondió al mayoritario.

Bajo las condiciones de reacción empleadas, el proceso de apertura reductiva de los 1,4-epoxiciclooaductos *exo* transcurrió con total estereoespecificidad. Así, la apertura reductiva de los ciclooaductos *exo* produjo los correspondientes amino-alcoholes con una estereoquímica *cis*. Adicionalmente, debido al medio de reacción ácido empleado, como productos secundarios de la apertura reductiva, se observó la formación colateral de las γ -lactonas tricíclicas **5'a,b,f,h**.

La hidrólisis de los α -amino-alcoholes **5**, así como del α -amino-éster-*N*-acetilado **12A** en condiciones básicas y acidulación posterior de la masa de reacción, condujo a la formación exclusiva de los α -amino-ácidos **6** y al α -amino-ácido-*N*-acetilado **12'c**, sin que se modificara la estereoquímica de los centros quirales, y sin la formación de ningún producto colateral.

Aunque la *o*-alilanilina **2a** y el β -nitroestireno poseen los requerimientos estructurales necesarios para reaccionar bajo las condiciones de una reacción de tipo Aza-Michael, su

baja conversión al respectivo aducto de Michael, así como la dificultad para su purificación debido a la inestabilidad del aducto, no la convierten en una metodología viable para trabajar con estos precursores.

Los 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de metilo(etilo) **9a-g** representan los sustratos más apropiados para promover una reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts y generar el sistema de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, porque poseen los elementos estructurales necesarios para dicha reacción (el doble enlace del grupo alilo, susceptible a la formación de un carbocatión, y un segundo anillo de benceno para realizar la sustitución electrofílica aromática).

A partir de todos los ensayos de ciclación electrofílica aromática catalizada por ácido, fue posible observar que el núcleo de la 6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina, ya sea en el mismo medio de reacción, o una vez aisladas, tiende a experimentar un proceso de oxidación (deshidrogenación), que origina el núcleo de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina o morfandridina, sistema más estable debido a la conjugación del nuevo enlace imínico con los dos anillos de benceno.

La *N*-acetilación de los α -amino-ésteres **9a-g** resultó ser una táctica efectiva para la obtención del sistema de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina.

La reacción de ciclación electrofílica intramolecular de los *N*-acetilderivados **11a-g** catalizada por ácido sulfúrico produjo los ácidos 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílicos **12a-g** y **12'a-g**, como mezclas de diastereoisómeros *trans* y *cis* en una relación 1:2 (para la mayoría de los casos).

Se recomienda utilizar los α -amino-ácidos **6** como hormas moleculares para desarrollar la síntesis de sistemas diazatríclicos de la tetrahidro-1-benzoazepina, como los sistemas octahidrobenczo[*f*]pirazino[1,2-*a*]azepin-6-ol, tetrahidro-3*H*-benzo[*f*]imidazo[1,5-*a*]azepin-5-ol y tetrahidro-1*H*-benzo[*f*]imidazo[1,2-*a*]azepin-5-ol, sistemas heterocíclicos no descritos en la literatura especializada.

Se recomienda emplear derivados del bromofenilacetato de metilo con sustituyentes activantes en el anillo de benceno, con el fin de generar precursores análogos a los α -amino-ésteres **9a-g**, y así lograr una mayor funcionalización de los α -amino-ácidos finales. Dicha derivatización permitiría la funcionalización del segundo anillo de benceno, así como el empleo de anilinas disustituidas, y estudiar la incidencia de estas modificaciones sobre la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts y la estereoquímica de los productos obtenidos.

Se recomienda propiciar los estudios de actividad biológica de los derivados de las series **4**, **5**, **6** y **12**, haciendo énfasis en las actividades antiparasitaria y sobre el sistema nervioso central.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gómez, S.; Castrillón, J.; Palma, A.; Leal, S. M.; Escobar, P.; Bahsas, A. Synthesis, structural elucidation and in vitro antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites of novel tetrahydro-1-benzazepine derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18*, 4721–4739.
- (2) Palma, A.; Yépes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Escobar, P. Synthesis and in vitro activity of new tetrahydronaphtho[1,2-*b*]azepine derivatives against *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* parasites. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 2360–2363.
- (3) Fontenla, J. A.; Gato, A.; Marini, L.; Palma, A.; Gómez, S. L.; Yépez, A. F. Anxiolytic-like effects of azepine derivatives. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **2006**, *28*, 106.
- (4) Yepes, A. F. Estudio del potencial sintético de las β -alil- α -naftilamina *N*-sustituidas y las *N*-(2-alilbencilsustituidos)anilinas en la construcción de los sistemas heterocíclicos de la nafto[1,2-*b*]azepina y la dibenzo[*b,e*]azepina. **2008**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (5) Wikström, H. V.; Mensonides, M. M.; Cremers, T. H.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. Synthesis and pharmacological testing of 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-6-methoxy-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepin and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280–3285.
- (6) Zhao, H.; Zhang, X.; Hodgetts, K.; Thurkauf, A.; Hammer, J.; Chandrasekhar, J.; Kieltyka, A.; Brodbeck, R.; Rachwal, S.; Primus, R.; Manly, C. Design, synthesis, and discovery of 5-piperazinyl-1,2,6,7-tetrahydro-5*H*-azepino[3,2,1-*hi*]indol-4-one derivatives: A novel series of mixed dopamine D2/D4 receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 701–704.
- (7) Alonso, J. M.; Fernández, J.; Iturrino, L.; Andrés, J. I.; Martínez, P.; Meert, T. F.; Sipido, V. K. 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazopyridobenzazepine

- derivatives. Synthesis of a new 5-HT_{2C} antagonist with potential anxiolytic properties. *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *12*, 3573–3577.
- (8) García, J. L.; Andrés, J.; Fraile, A.; Martín, A.; Martín, M. Asymmetric 1,3-dipolar reactions of 3-sulfinylfuran-2(5*H*)-ones with 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepine 5-oxide. Synthesis of pyrroloazepines via isoxazoloazepines. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4653–4656.
- (9) Steiner, G.; Franke, A.; Hadicke, E.; Lenke, D.; Teschendorf, H.; Hofmann, H.; Kreiskott, H.; Worstmann, W. Tricyclic epines. novel (*E*)- and (*Z*)-11*H*-dibenz[*b,e*]azepines as potential central nervous system agents. Variation of the basic side chain. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1877–1888.
- (10) Vitil, G.; Giannotti, D.; Altamura, M.; Ricci, R.; Volterra, G.; Lecci, A.; Borsini, F.; Pestellini, V. New products [dibenzo(*b,e*) azepin-5-yl]-acetamides with anti-convulsant activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *28*, 439–445.
- (11) Dunn, J. P.; Muchowski, J. M.; Nelson, P. H. Antiinflammatory 5,6-Dihidro-11-oxo-dibenz[*b,e*]azepine-3-acetic acids. *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1097–1099.
- (12) Hoyt, S. B.; London, C.; Gorin, D.; Wyvratt, M. J.; Fisher, M. H.; Abbadie, C.; Felix, J. P.; Garcia, M. L.; Li, X.; Lyons, K.; McGowan, E.; MacIntyre, D. E.; Martin, W. J.; Priest, B. T.; Ritter, A.; Smith, M. M.; Warren, V.; Williams, B. S.; Kaczorowski, G. J.; Parsons, W. H. Discovery of a novel class of benzazepinone Na(v)1.7 blockers: Potential treatments for neuropathic pain. *Bioorg. Med. Chem., Lett.*, **2007**, *17*, 4630–4634.
- (13) Floyd, D. M.; Kimball, S. D.; Krapcho, J.; Das, J.; Turk, C. F.; Moquin, R. V.; Lago, M. W.; Duff, K. J.; Lee, V. G.; White, R. E. Benzazepinone calcium channel blockers. 2. Structure-activity and drug metabolism studies leading to potent antihypertensive agents. Comparison with benzothiazepinones. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 756–772.
- (14) Schultz, C.; Link, A.; Leost, M.; Zaharevitz, D. W.; Gussio, R.; Sausville, E.; Meijer, L.; Kunick, C. Paullones, a series of cyclin-dependent kinase inhibitors: synthesis, evaluation of CDK1/Cyclin B inhibition, and in vitro antitumor activity. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 2909–2919.

- (15) Seto, M.; Miyamoto, N.; Aikawa, K.; Aramaki, Y.; Kanzaki, N.; Iizawa, Y.; Baba, M.; Shiraishi, M. Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological activities of 1-benzazepine derivatives containing a sulfoxide moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 363–386.
- (16) Ikeda, T.; Hoshino, Y. Tetrahydrobenzazepine derivatives which inhibit lipoxygenase. *WO Patent 1,993,000,335 (1993)*.
- (17) Gheorghide, M.; Niazi, I.; Ouyang, J.; Czerwiec, F.; Kambayashi, J.; Zampino, M.; Orlandi, C. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*, **2003**, *107*, 2690–2696.
- (18) Shoaf, S. E. Tolvaptan administration does not affect steady state amiodarone concentrations in patients with cardiac arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **2005**, *10*, 165–171.
- (19) Gheorghide, M.; Gattis, W. A.; O'Connor, C. M.; Adams, K. F.; Elkayam, U.; Barbagelata, A.; Ghali, J. K.; Benza, R. L.; McGrew, F. A.; Klapholz, M.; Ouyang, J.; Orlandi, C. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, **2004**, *291*, 1963–1971.
- (20) Kan, K.; Ohtani, T. Benzazepine compound. EP 2495236 A1 (**2012**).
- (21) Cordero, A.; Quiclet, B.; Zard, S. Z. A flexible approach for the preparation of substituted benzazepines: application to the synthesis of Tolvaptan. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 6165–6173.
- (22) Watthey, J.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E.; Finn, B. M. Synthesis and biological properties of (carboxyalkyl)amino-substituted bicyclic lactam inhibitors of angiotensin converting enzyme. *J. Med. Chem.*, **1985**, *28*, 1511–1516.
- (23) Floyd, D. M.; Moquin, R. V.; Atwal, K. S.; Ahmed, S. Z.; Spergel, S. H.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. Synthesis of benzazepinone and 3-methylbenzothiazepinone analogues of Diltiazem. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5572–5579.

- (24) Duffey, M. O.; Vos, T. J.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N. J.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D. L.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, L.; Hyer, M. L.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M. G.; Reynolds, D. J.; Rezaei, M.; Scott, M. P.; Sells, T. B.; Shinde, V.; Shi, Q. J.; Sintchak, M. D.; Soucy, F.; Sprott, K. T.; Stroud, S. G.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y.; D'Amore, N. Discovery of a potent and orally bioavailable benzolactam-derived inhibitor of polo-like kinase 1 (MLN0905). *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 197–208.
- (25) Zuccotto, F.; Zvelebil, M.; Brun, R.; Chowdhury, S. F. Original article novel inhibitors of *Trypanosoma cruzi* dihydrofolate reductase. *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, *36*, 395–405.
- (26) Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M. 2-Allyl-*N*-benzyl substituted α -naphthylamines as building blocks in heterocyclic synthesis. New and efficient syntheses of benz[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepine and naphtho[1,2-*b*]azepine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5825–5828.
- (27) Walther, G.; Daniel, H.; Bechtel, W. D.; Brandt, K. New tetracyclic guanidine derivatives with H1-antihistaminic properties. Chemistry of epinastine. *Arzneim. Forsch.*, **1990**, *40*, 440–446.
- (28) Kamei, C.; Mio, M.; Kitazumi, K.; Tsujimoto, S.; Yoshida, T.; Adachi, Y.; Tasaka, K. Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL) on immediate hypersensitivity reactions: (II). Antagonistic effect of epinastine on chemical mediators, mainly antihistaminic and anti-PAF effects. *Immunopharm. and Immunot.*, **1992**, *14*, 207–218.
- (29) Misawa, M.; Kanai, Y. Effect of the new antiallergic drug epinastine on chemical mediator induced bronchoconstrictions in guinea pigs. *Arzneim. Forsch.*, **1991**, *41*, 1145–1149.
- (30) Dupont, L. J.; Meade, C. J.; Demedts, M. G.; Verleden, G. M. Epinastine (WAL 801CL) modulates the noncholinergic contraction in guinea-pig airways *in vitro* by a prejunctional 5-HT₁-like receptor. *Eur. Respir. J.*, **1996**, *9*, 1433–1438.

- (31) Pradhan, S.; Abhishek, K.; Mah, F. Epinastine: topical ophthalmic second generation antihistamine without significant systemic side effects. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2009**, *5*, 1135–1140.
- (32) Andreas, K.; Hervé, G.; Lange, U.; Lauterbach, A.; Graef, C. I.; Subkowski, T.; Holzenkamp, U.; Mack, H.; Sadowski, J.; Hornberger, W.; Laux, V. Integrin receptor antagonists. US Patent 7,105,508 B1 (**2006**).
- (33) Ohlsson, J.; Gaubert, G. Amino substituted diaryl[a,d]cycloheptene analogs as muscarinic agonists and methods of treatment of neuropsychiatric disorders. WO Patent 2011/025748 A1 (**2011**).
- (34) Eberlein, W.; Trummlitz, G.; Engel, W.; Schmidt, G.; Hammer, R.; Giachetti, A. Substituted 5,11-dihydro-6H-dibenz[b,e]azepin-6-ones and pharmaceutical compositions containing same. US Patent 4,567,178 (**1986**).
- (35) Bigioni, M.; Ettore, A.; Felicetti, P.; Mauro, S.; Rossi, C.; Maggi, C. A.; Marastoni, E.; Binaschi, M.; Parlani, M.; Fattori, D. Set-up of a new series of HDAC inhibitors: the 5,11-dihydrodibenzo[b,e]azepin-6-ones as privileged structures. *Bioorg. Med. Chem., Lett.*, **2012**, *22*, 5360–5362.
- (36) Aoyama, A.; Endo, K.; Kishida, K.; Ohgane, K.; Noguchi, T.; Aoyama, H.; Ishikawa, M.; Miyachi, H.; Makishima, M.; Hashimoto, Y. Design, synthesis, and biological evaluation of novel transrepression-selective liver X receptor (LXR) ligands with 5,11-dihydro-5-methyl-11-methylene-6H-dibenz[b,e]azepin-6-one skeleton. *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 7360–7377.
- (37) Gijssen, H. J. M.; Berthelot, D.; Zaja, M.; Brône, B.; Geuens, I.; Mercken, M. Analogues of morphanthridine and the tear gas dibenz[b,f][1,4]oxazepine (CR) as extremely potent activators of the human transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channel. *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 7011–7020.
- (38) Gijssen, H.; Mercken, M. Dibenzoazepine and dibenzooxazepine TRPA1 agonists. WO Patent 2,009,071,631 (**2009**).
- (39) Al-Qawasmeh, R.; Lee, Y.; Cao, M.; Gu, X.; Viau, S.; Lightfoot, J.; Wright, J.; Young, A. H. 11-Phenyl-[b,e]-dibenzazepine compounds: novel antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem., Lett.*, **2009**, *19*, 104–107.

- (40) Karanewsky, D. Benzo-fused lactams. EP Patent 0,595,610 (1994).
- (41) Astill, B.; Boekelheide, V. The synthesis of 1-benzazepine derivatives as model compounds related to apo- β -erythroidine. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 4079–4084.
- (42) Tong, J.; Zhang, C. Synthesis of 7-chloro-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepine. *CJPH*, **2012**, *43*, 736–738.
- (43) Cossy, J.; Poitevin, C.; Pardo, D. G. Synthesis of Spiro[benzazepine-2,4'-piperidine]. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4554–4557.
- (44) Nishiguchi, A.; Ikemoto, T.; Ito, T.; Miura, S.; Tomimatsu, K. Preparation of a 1-unsubstituted-2,3-dihydro-1-benzazepine derivative. *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1183–1192.
- (45) Kotha, S.; Shah, V. R. Design and synthesis of 1-benzazepine derivatives by strategic utilization of Suzuki–Miyaura cross-coupling, aza–Claisen rearrangement and ring-closing metathesis. *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1054–1064.
- (46) Ghosh, D.; Thander, L.; Ghosh, S.; Chattopadhyay, S. Sequential aza–Claisen rearrangement and ring-closing metathesis as a route to 1-benzazepine derivatives. *Synlett*, **2008**, 3011–3015.
- (47) Dyker, G.; Markwitz, H. A Palladium-catalyzed domino process to 1-benzazepines. *Synthesis*, **1998**, 1750–1754.
- (48) Fujita, K.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. Oxidative cyclization of amino alcohols catalyzed by a Cp*Ir complex. synthesis of indoles, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzazepine. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2691–2694.
- (49) Fujita, K.; Takahashi, Y.; Owaki, M.; Yamamoto, K.; Yamaguchi, R. Synthesis of five-, six-, and seven-membered ring lactams by CpRh complex-catalyzed oxidative N-heterocyclization of amino alcohols. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2785–2788.
- (50) Omar–Amrani, R.; Thomas, A.; Brenner, E.; Schneider, R.; Fort, Y. Efficient nickel-mediated intramolecular amination of aryl chlorides. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2311–2314.
- (51) Lowe, J.; Hageman, D. L.; Drozda, S. E.; McLean, S.; Bryce, D. K.; Crawford, R. T.; Zorn, S.; Morrone, J.; Bordner, J. 5-Phenyl-3-ureidobenzazepin-2-ones as cholecystokinin-B receptor antagonists. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3789–3811.

- (52) Pessoa H.; Valderrama, J. A. Synthesis Of 1-benzazepines as precursors of 1-benzazepinediones. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 3481–3490.
- (53) Guzikowski, A. P.; Cai, S. X.; Espitia, S. A.; Hawkinson, J. E.; Huettner, J. E.; Nogales, D. F.; Tran, M.; Woodward, R. M.; Weber, E.; Keana, J. F. W. Analogs of 3-Hydroxy-1*H*-1-benzazepine-2,5-dione: Structure-activity relationship at N-methyl-D-aspartate receptor glycine sites. *J. Med. Chem.*, **1996**, 4643–4653.
- (54) Sanabria, C. M. Síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la serie cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil)-tetrahydro-1-benzoazepina con potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica. **2010**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (55) Raysth M., W. Preparación de orto-alilanilinas y su uso racional en la síntesis estereoselectiva de dos nuevas series de cis-4-hidroxi-2-(1'-naftil;2'-furyl)tetrahydro-1-benzoazepinas. **2007**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (56) Castrillón, J. A. Efecto de los sustituyentes en las posiciones 2'-c y 2'-c/6'-c del benceno bencílico de las orto-alil-n-arilmetilanilinas sobre las reacciones de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar y apertura reductiva. síntesis estereoselectiva y elucidación estructural de nuevos derivados de la 2-aril-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepina. **2009**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (57) Meléndez B., C. A. Extensión de la metodología de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar a la síntesis de tetrahydro-1-benzoazepinas 2-etinil sustituidas a partir de 2-alil-n-propargilanilinas. **2011**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (58) Guerrero P., S. A. La cicloadición intramolecular 1,3-dipolar como etapa clave en la síntesis estereoselectiva de alfa-amino-ácidos derivados de la 4-hidroxi-

- 2,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepina. **2013**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (59) Luque D., A. L. Comportamiento químico de 2-((2-alilaril)amino)-2-fenilacetatos de etilo y 3-((2-alilaril)amino)propanoatos de etilo en la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, y de 3-((2-alilaril)amino)-3-fenilacrilatos de etilo en la reacción intramolecular de Friedel-Crafts. **2013**. Tesis de pregrado. Universidad Industrial De Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (60) Blanco J., M. C. Búsqueda de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(hetaril,alquil)-tetrahidro-1-benzazepina. **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (61) Gómez A., S. L. Síntesis y elucidación estructural de series no descritas de tetrahidro-1-benzazepinas y pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, y estudio de sus potenciales actividades antiparasitaria, ansiolítica y anticancerígena. **2011**. Trabajo de Doctorado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (62) Yépes P., A. F. Diseño y síntesis de nuevos y promisorios agentes antiparasitarios y antitumorales derivados de 1,4-epoxi-2-aril(heteroaril;alquil)-tetrahidronafto[1,2-*b*]azepinas y sus productos de apertura reductiva. **2011**. Trabajo de Doctorado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (63) Acosta Q., L. M. Creación de una nueva quimioteca de tetrahidro-1-benzazepinas sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alqueno/etino, y estudio preliminar de su actividad biológica. **2010**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (64) Giacobbe, S.; Di Fabio, R. Versatile assembly of the 2-carboxybenzo[*b*]azepine ring system. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2027–2029.

- (65) Mitsunaga, S.; Ohbayashi, T.; Sugiyama, S.; Saitou, T.; Tadokoro, M.; Satoh, T. Asymmetric synthesis of cyclic α -amino acid derivatives by the intramolecular reaction of magnesium carbenoid with an *N*-magnesiarylamine. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1697–1708.
- (66) Werner, L. H.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A.; Arya, V. P. Derivates of morphanthridine. *J. Med. Chem.*, **1965**, *8*, 74–80.
- (67) Barajas, J. J.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-luis, J. New and efficient synthesis of 6,11-dihydro-11-ethyl-5*H*-dibenz[*b,e*]azepine derivatives starting from *N*-benzylanilines via amino-Claisen and Friedel-Crafts. *Synlett*, **2004**, 2721-2724.
- (68) Palma, A.; Galeano, N.; Bahsas, A. A simple and practical approach to the dibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepines: a novel fused tetracyclic azepine system. *Synthesis*, **2010**, 1291–1302.
- (69) Warawa, E. J.; Migler, B. M.; Ohnmacht, C. J.; Needles, L.; Gatos, G. C.; McLaren, F. M.; Nelson, C. L.; Kirkland, K. M. Behavioral approach to nondyskinetic dopamine antagonists: identification of seroquel. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 372–389.
- (70) Park, K.-H.; Kurth, M. J. Cyclic amino acid derivatives. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8629–8659.
- (71) Leeson, P. D.; Baker, R.; Carling, R. W.; Curtis, N. R.; Moore, K. W.; Williams, B. J.; Foster, A. C.; Donald, A. E.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. Kynurenic Acid Derivates. Structure-Activity Relationships for Excitatory Amino Acid Antagonism and Identification of Potent and Selective Antagonists at the Glycine Site on the *N*-Methyl-D-aspartate Receptor. *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1243–1252.
- (72) Leeson, P. D.; Carling, R. W.; Moore, K. W.; Moseley, M.; Smith, J. D.; Stevenson, G.; Chan, T.; Baker, R.; Foster, C.; Grimwood, S. 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure-activity relationships for antagonism at the glycine site of the NMDA receptor. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1954–1968.

- (73) De la Mora, E.; Rudiño, E. Cristales , difracción y desplazamientos atómicos: ¿es posible usar datos cristalográficos para extraer movimientos moleculares en proteínas? *Mensaje Bioquímico*, **2008**, XXXII, 135–148.
- (74) Labaudiniere, R.; Xiang, Y.; Jalurri, R.; Arvan-Ites, A. ANTIBIOTIC CYCLOALKYL TETRAHYDROQUINOLINE DERIVATES. *WO Patent 2005/025556 A2* **2005**, 44.
- (75) Yamanokuchi, R.; Imada, K.; Miyazaki, M.; Kato, H.; Watanabe, T.; Fujimuro, M.; Saeki, Y.; Yoshinaga, S.; Terasawa, H.; Iwasaki, N.; Rotinsulu, H.; Losung, F.; Mangindaan, R. E. P.; Namikoshi, M.; de Voogd, N. J.; Yokosawa, H.; Tsukamoto, S. Hyrtioreticulins A–E, Indole Alkaloids Inhibiting the Ubiquitin–Activating Enzyme, from the Marine Sponge Hyrtios Reticulatus. *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20, 4437–42.
- (76) Bennani, Y.; Wang, T.; Salituro, F.; Duffy, J. Tricyclic heteroaryl compounds useful as inhibitors of janus kinase. US Patent 2010/0081645 A1 (**2010**).
- (77) Galeano, N. Síntesis y elucidación estructural de nuevos derivados de la 9–etil–9,13b–dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2–*a*]azepin–3(2*H*)–ona a partir de 2–alil–*N*–bencilanilinas. **2008**. Trabajo de pregrado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica
- (78) Jaimes–Barajas, J. Extensión de la transposición amino–Claisen a la preparación de derivados de la 6,11–dihidrodibenzo[*b,e*]azepina. **2004**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
- (79) Acosta, L.; Palma, A.; Noguerras, M.; Cobo, J. Stereoselective synthesis of novel 2–alkenyl–2,3,4,5–tetrahydro–1,4–epoxy–1–benzazepines and 2–alkenyl–2,3,4,5–tetrahydro–1*H*–1–benzazepin–4–ols. *Synthesis*, **2012**, 44, 3765–3782.
- (80) Acosta, L. M.; Palma, A.; Bahsas, A. Rational use of substituted *N*–allyl and *N,N*–diallylanilines in the stereoselective synthesis of novel 2–alkenyltetrahydro–1–benzazepines. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 8392–8401.
- (81) Gómez, S. L.; Stashenko, E.; Palma, A.; Amaro–Luis, J. M. Sequential amino–Claisen rearrangement/intramolecular 1,3–dipolar cycloaddition/reductive cleavage

approach to the stereoselective synthesis of cis-4-hydroxy-2-aryl-2,3,4,5-tetrahydro-1(1*H*)-benzazepines. *Synlett*, **2006**, *1*, 6–8.

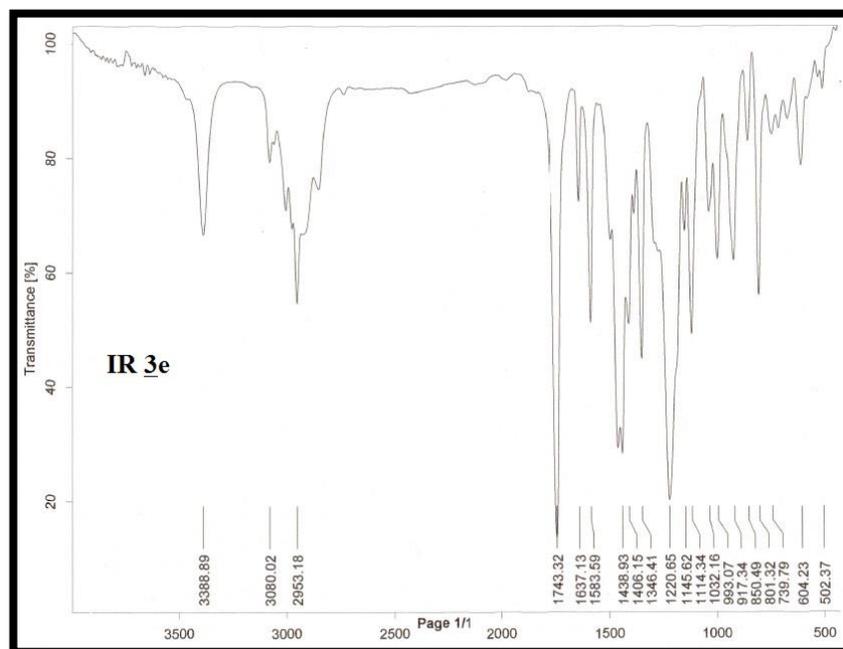
- (82) Choudhary, G.; Peddinti, R. K. An expeditious, highly efficient, catalyst-free and solvent-free synthesis of nitroamines and nitrosulfides by Michael addition. *Green Chem.*, **2011**, *13*, 276–282.
- (83) Padwa, A.; Gingrich, H. L.; Lim, R. Regiochemistry of intramolecular Michael cycloadditions : preparative and mechanistic implications. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2447–2456.

ANEXOS

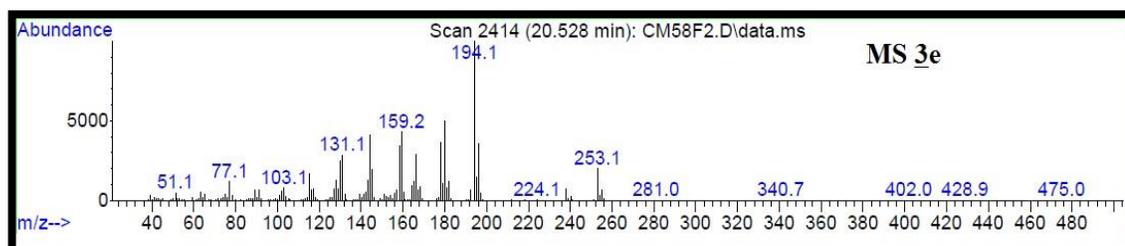
(ESPECTROS DE INFRARROJO, CG-EM, ESI-MS, HRMS,
RMN ^1H , RMN ^{13}C Y ^1H - ^1H COSY)

ANEXOS 1. Espectros de IR, MS, RMN ^{13}C y ^1H - ^1H COSY del Metil-2-((2-alil-3-cloro-6-metilfenil)amino)acetato **3e**

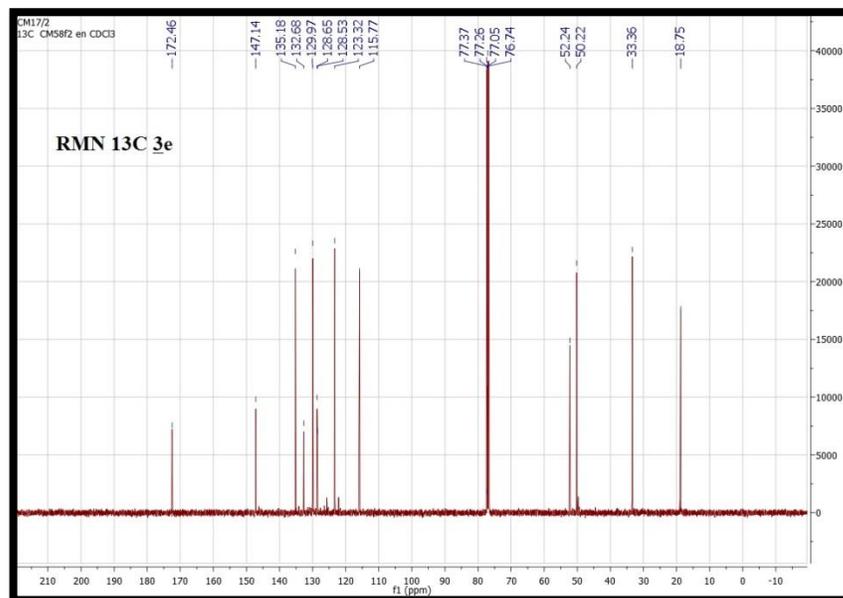
Anexo 1. 1. Espectro de infrarrojo del derivado **3e**



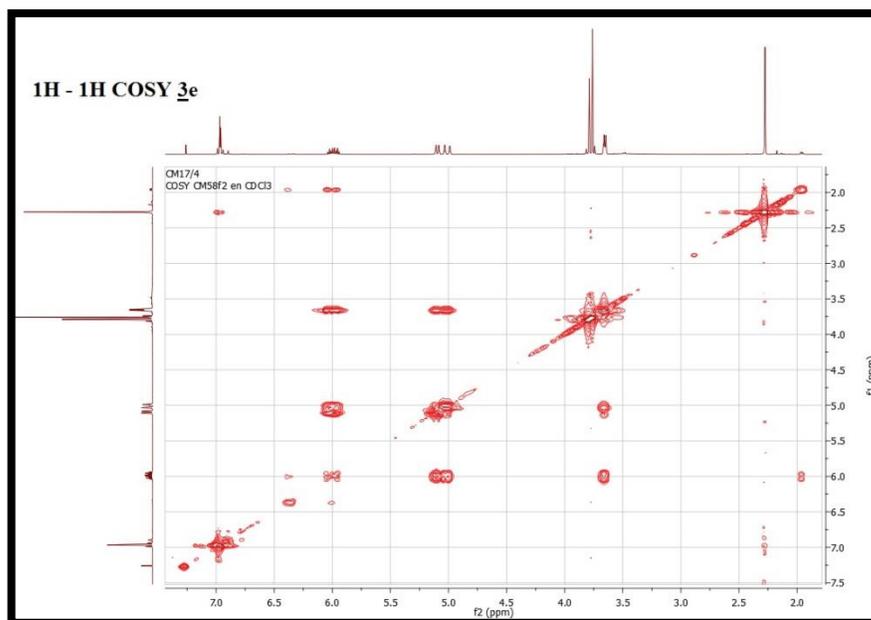
Anexo 1. 2. Espectro de masas del derivado **3e**



Anexo 1. 3. Espectro de RMN ^{13}C del derivado **3e**

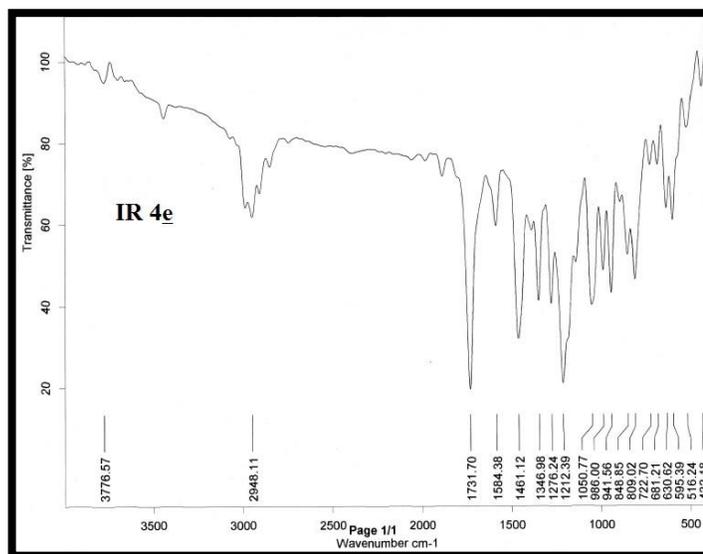


Anexo 1. 4. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY del derivado **3e**

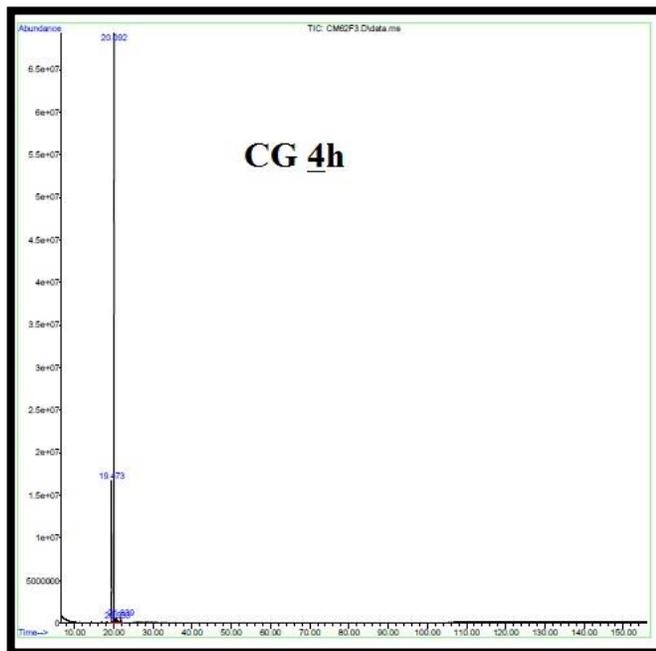


ANEXOS 2. Espectros de IR, MS y RMN ^{13}C del tetrahidro-1,4-epoxibenzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **4e** y espectro de CG-EM y HRMS del derivado **4h**

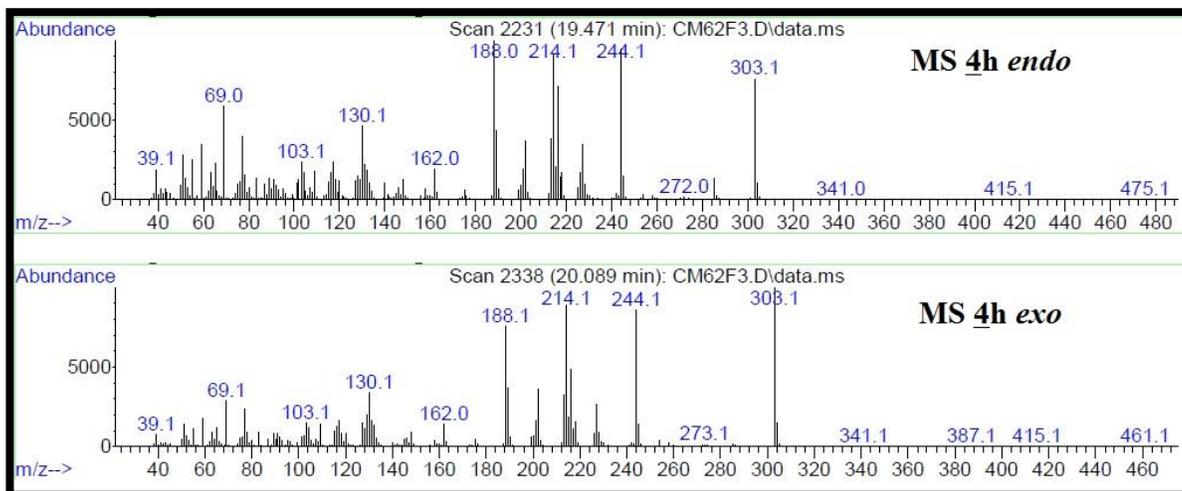
Anexo 2. 1. Espectro de infrarrojo del 1,4-epoxicicloadducto **4e**



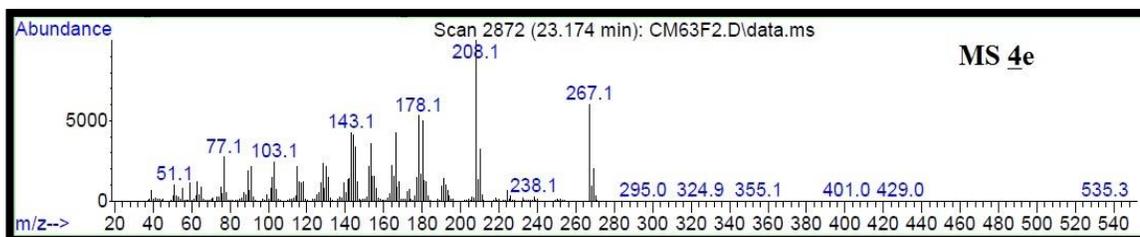
Anexo 2. 2. Cromatograma para el 1,4-epoxicicloadducto **4h**



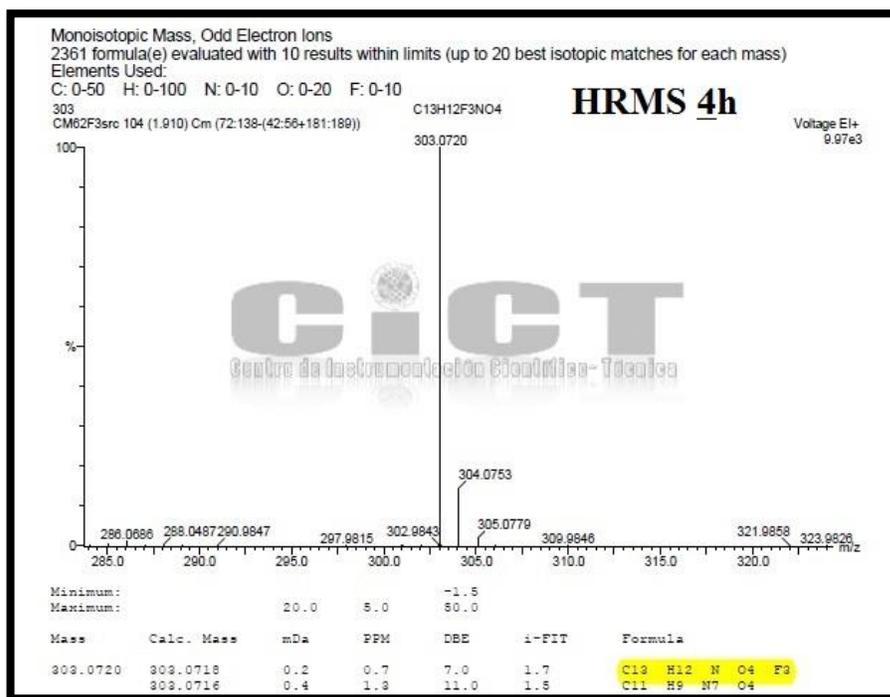
Anexo 2. 3. Espectros de masas para el 1,4-epoxicicloadducto **4h**



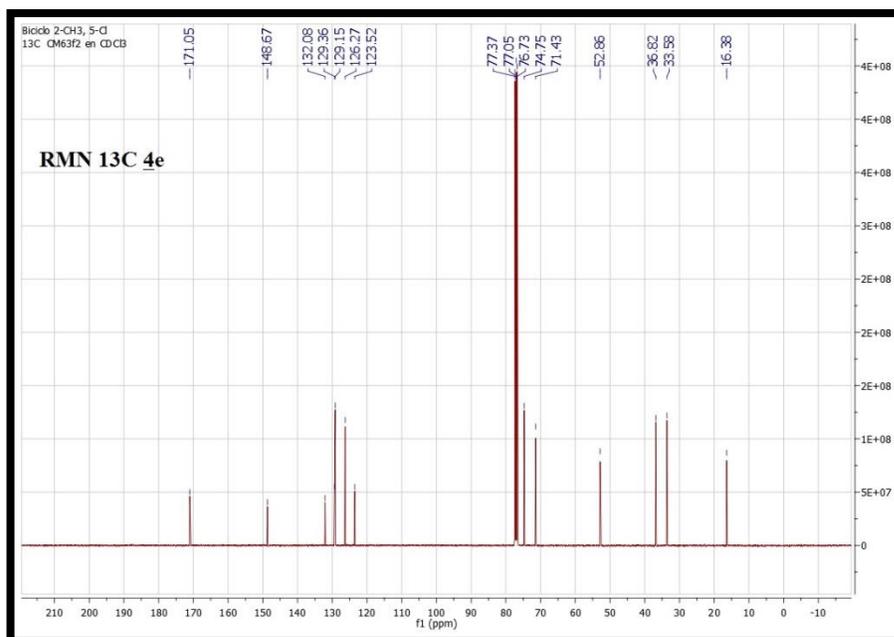
Anexo 2. 4. Espectro de masas del 1,4-epoxicicloadducto **4e**



Anexo 2. 5. Espectro de masas de alta resolución del 1,4-epoxiciclooaducto **4h**

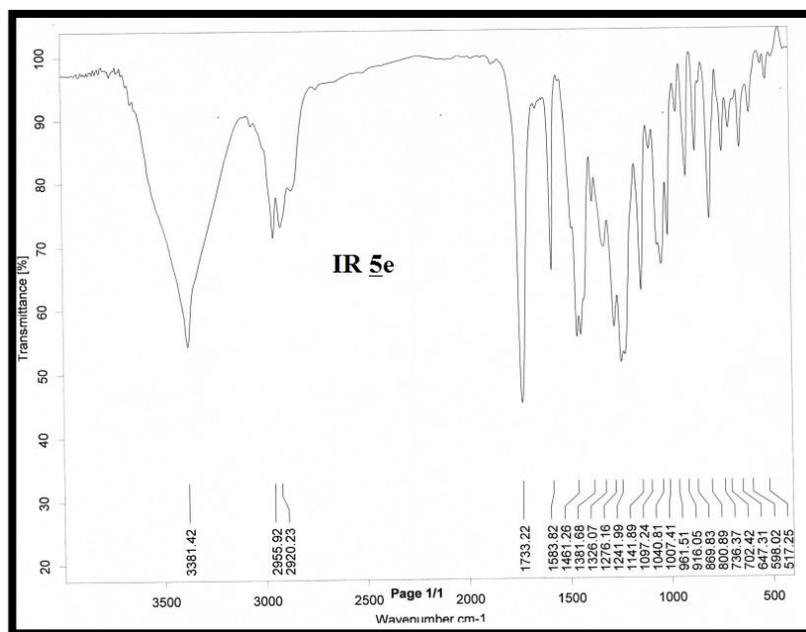


Anexo 2. 6. Espectro de RMN ¹³C del 1,4-epoxiciclooaducto **4e**

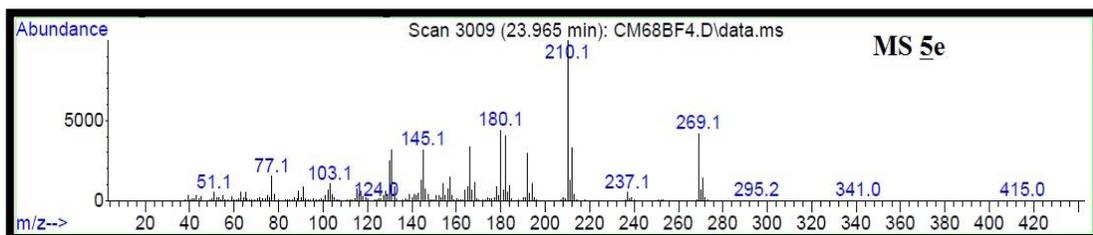


ANEXOS 3. Espectros de IR, MS, RMN ¹³C del *cis*-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*b*]azepina-2-carboxilato de metilo **5e**, HRMS para el derivado **5h**, MS para la γ -lactona **5'e** y RMN ¹³C para la γ -lactona **5a**

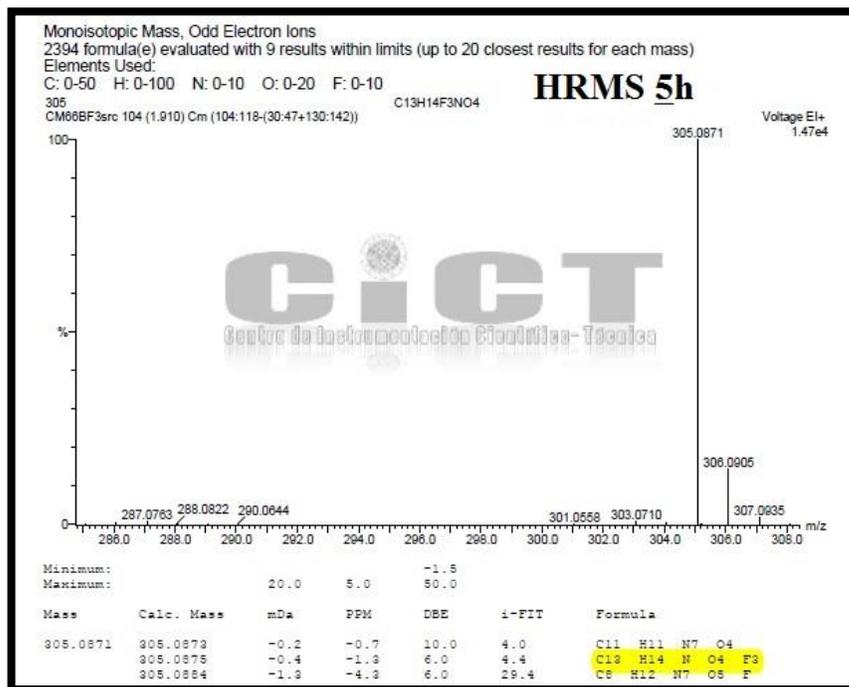
Anexo 3. 1. Espectro de infrarrojo del aminoalcohol **5e**



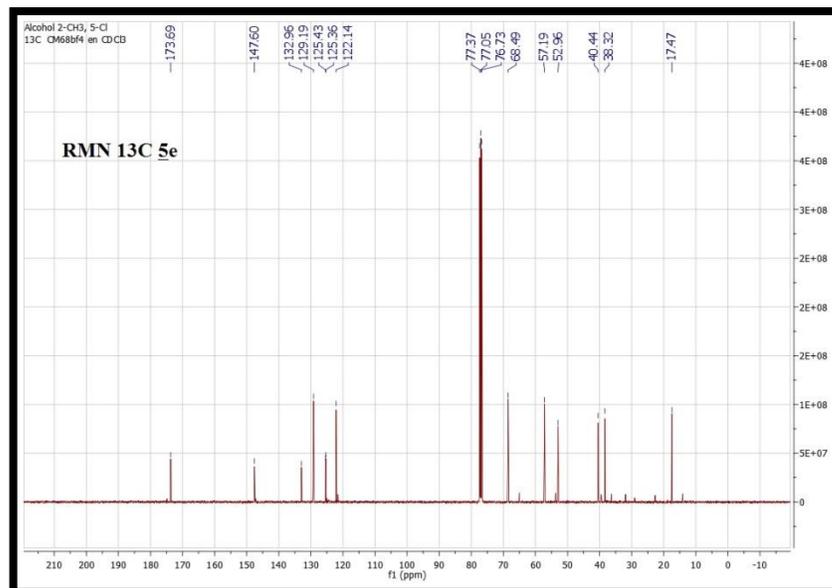
Anexo 3. 2. Espectro de masas del aminoalcohol **5e**



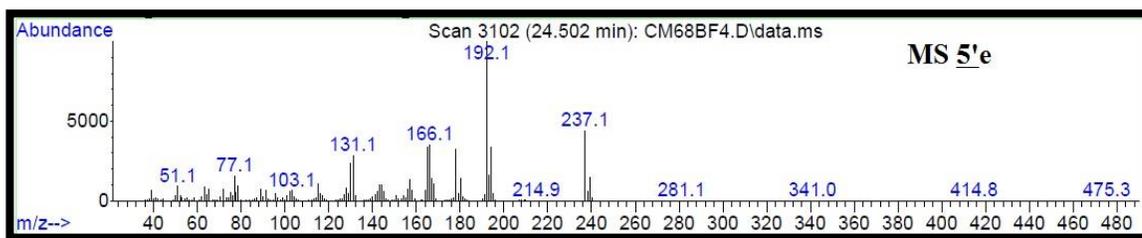
Anexo 3. 3. Espectro de masas de alta resolución del aminoalcohol 5h



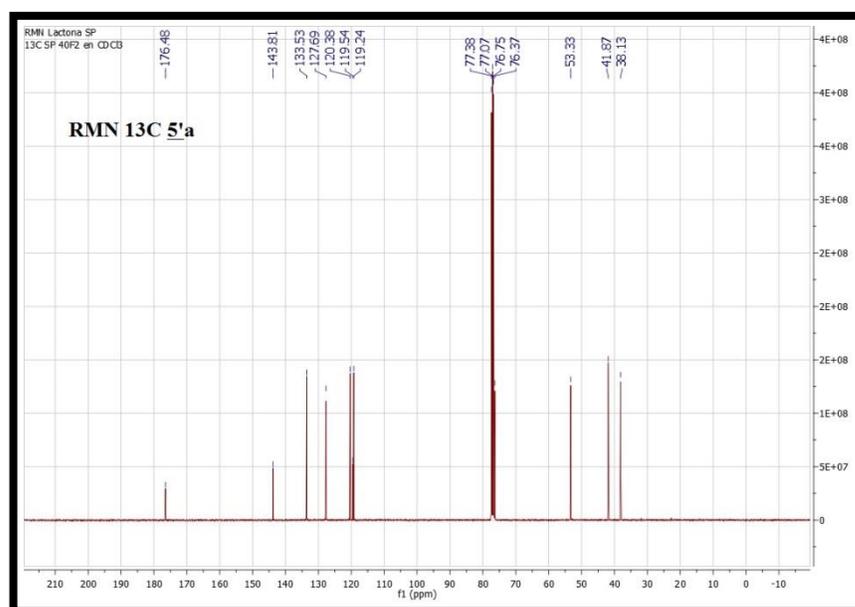
Anexo 3. 4. Espectro de RMN ¹³C del aminoalcohol 5e



Anexo 3. 5. Espectro de masas de la γ -lactona 5'e

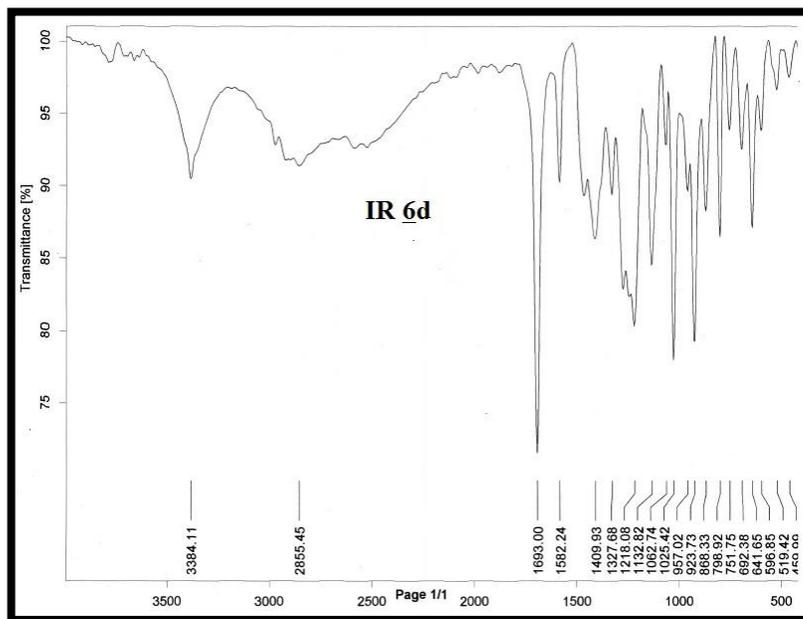


Anexo 3. 6. Espectro de RMN ^{13}C de la γ -lactona 5'a

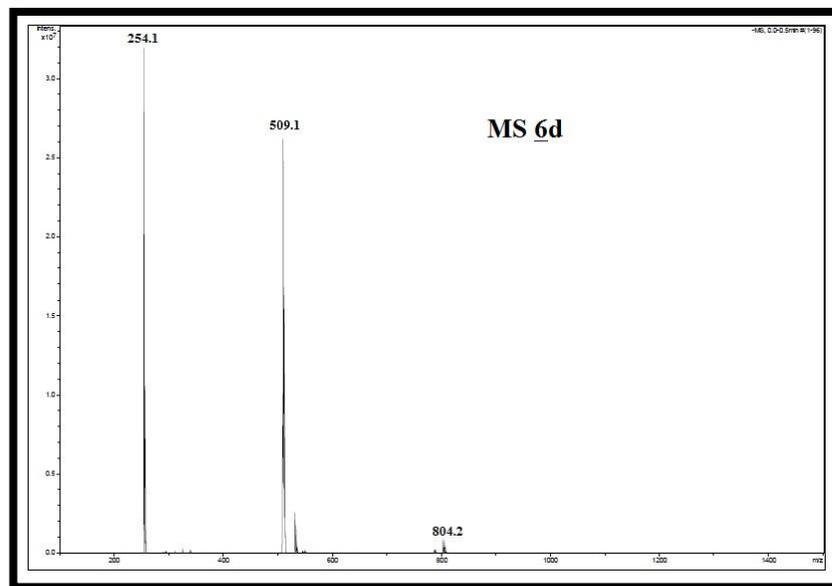


ANEXOS 4. Espectros de IR, ESI-MS, HMRS y RMN ¹³C del ácido 6-cloro-9-metil-cis-4-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-2-carboxílico **6d**

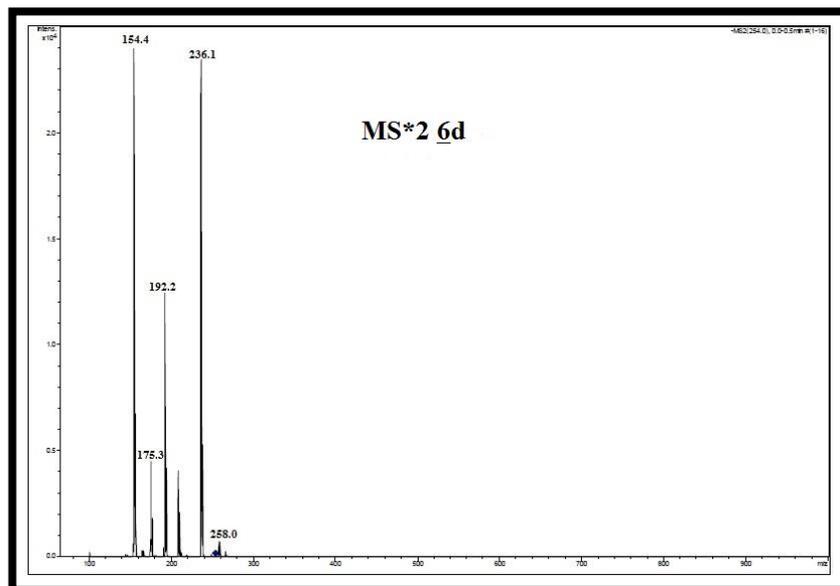
Anexo 4. 1. Espectro de infrarrojo del α -amino-ácido **6d**



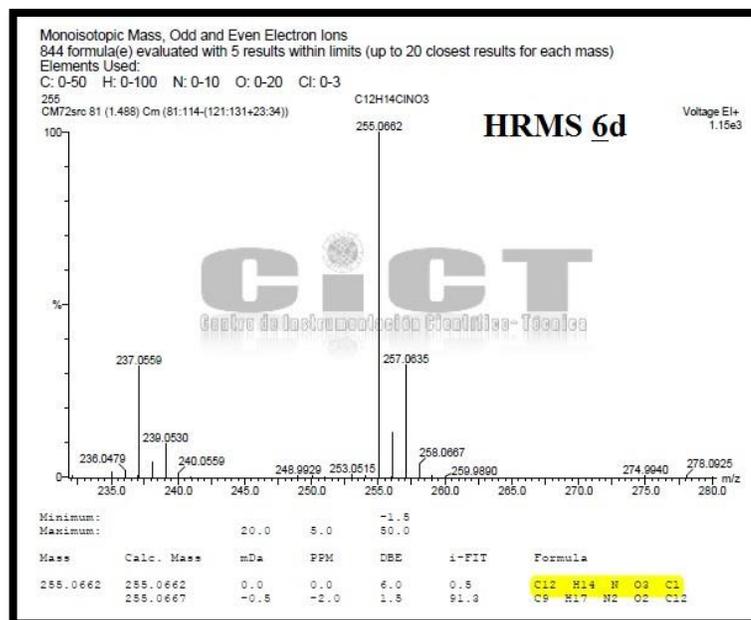
Anexo 4. 2. Espectro de masas Full scan en modo negativo (ESI-MS) del α -amino-ácido **6d**



Anexo 4. 3. Espectro de masas MS*2 del ion 254 del α -amino-ácido **6d**

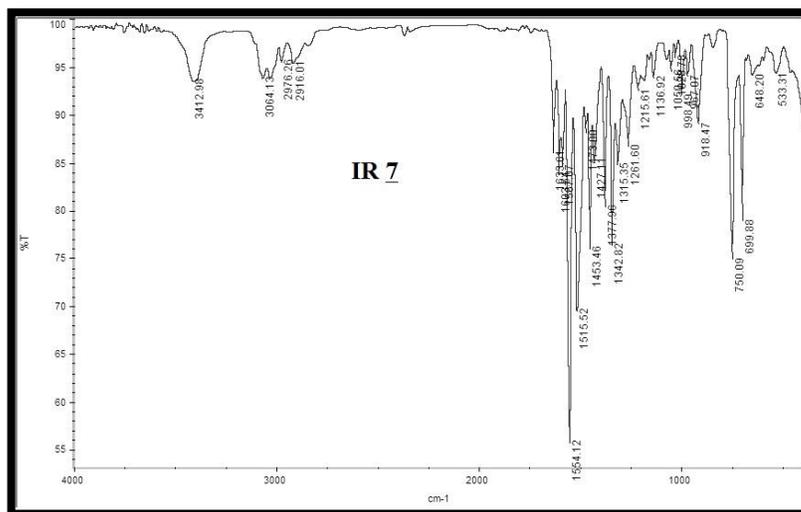


Anexo 4. 4. Espectro de masas de alta resolución del α -amino-ácido **6d**

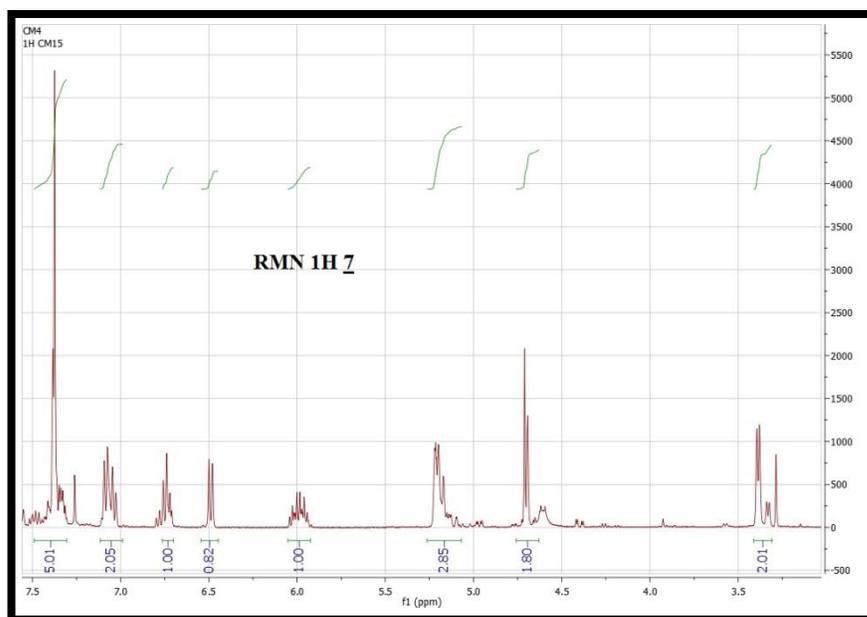


ANEXOS 5. Espectros de IR, RMN ¹H y RMN ¹³C del 2-alil-N-(2-nitro-1-feniletil)anilina **7** y espectros de IR, MS y RMN ¹³C de la 11-etil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **8**

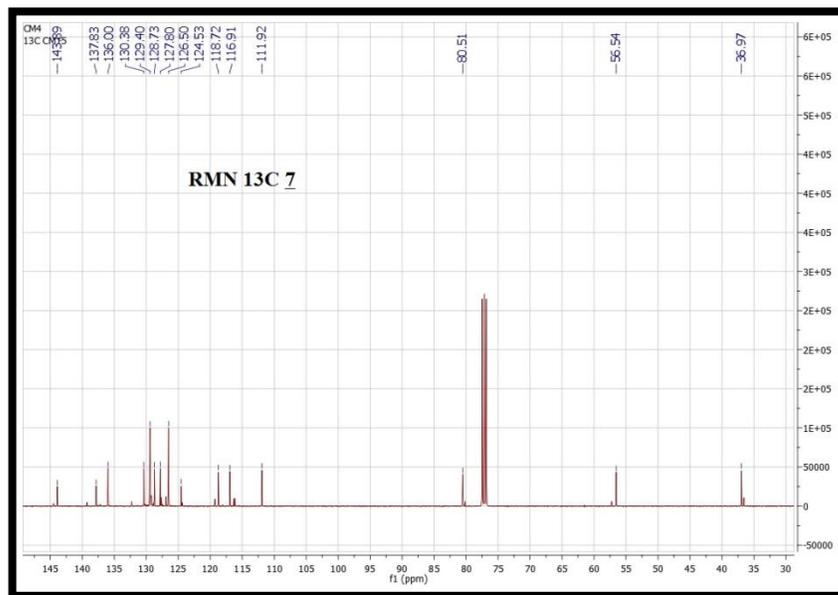
Anexo 5. 1. Espectro de infrarrojo del aducto de Michael **7**



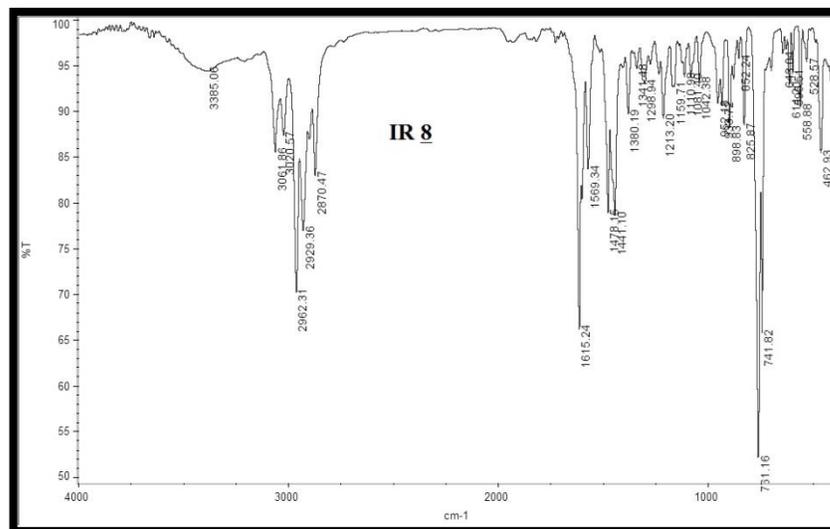
Anexo 5. 2. Espectro de RMN ¹H del aducto de Michael **7**



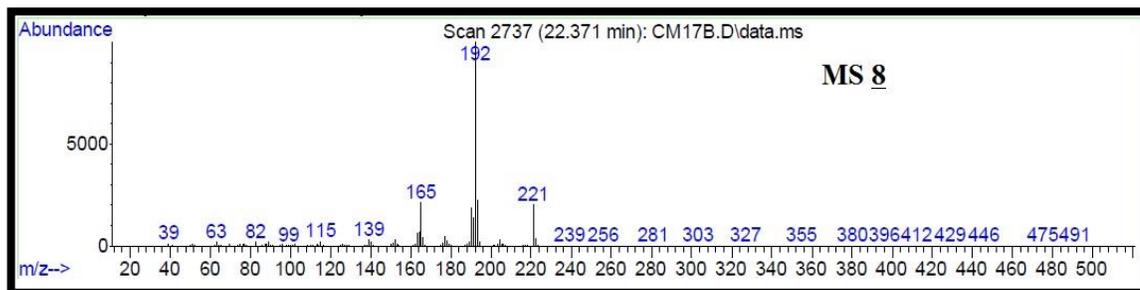
Anexo 5. 3. Espectro de RMN ¹³C del aducto de Michael 7



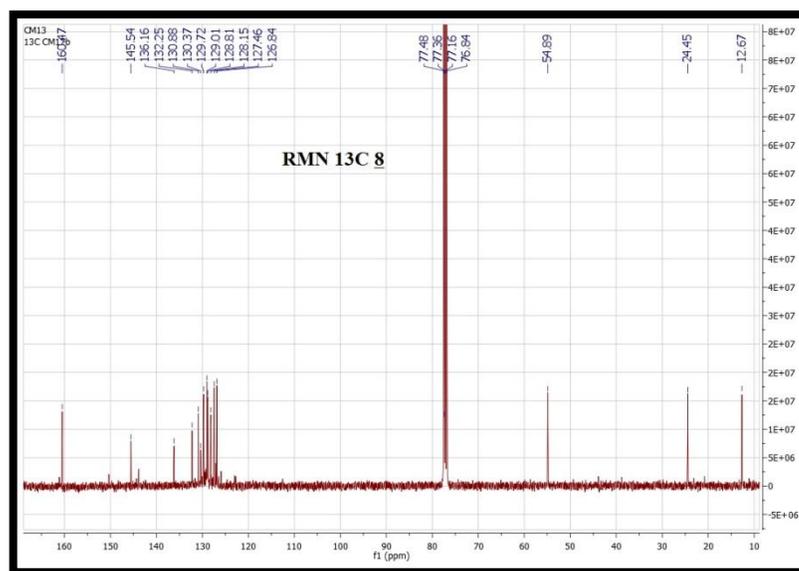
Anexo 5. 4. Espectro de infrarrojo de la morfantridina 8



Anexo 5. 5. Espectro de masas de la morfandridina 8

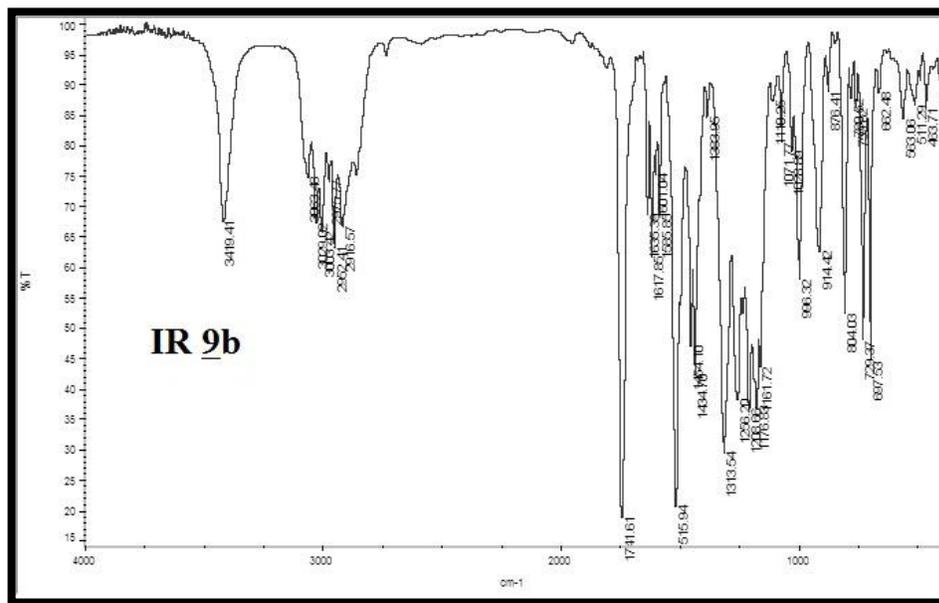


Anexo 5. 6. Espectro de RMN ¹³C de la morfandridina 8

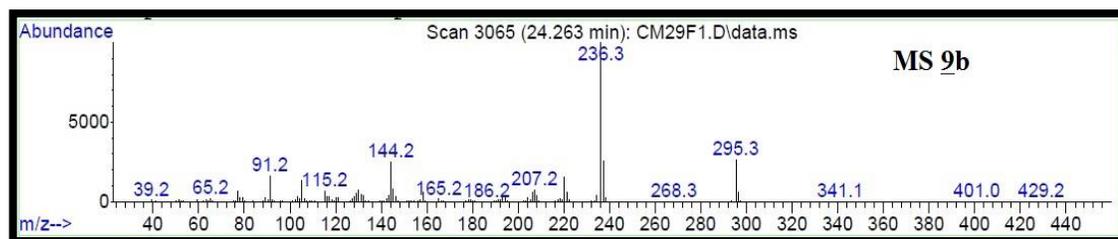


ANEXOS 6. Espectros de IR, MS RMN ^{13}C y ^1H - ^1H COSY del Metilo 2-((2-alil-4-metilfenil)amino)-2-fenilacetato **9b**

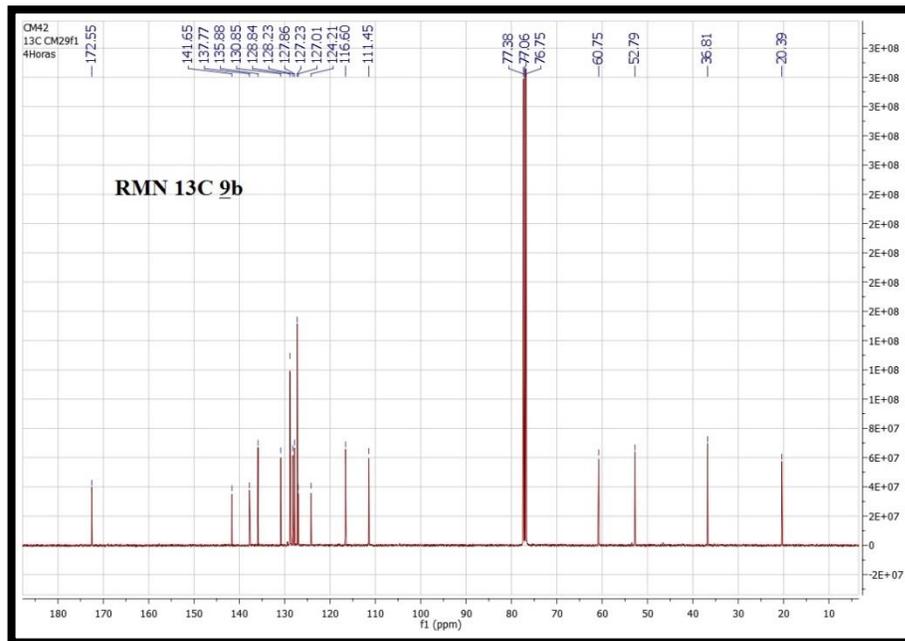
Anexo 6. 1. Espectro de infrarrojo del derivado **9b**



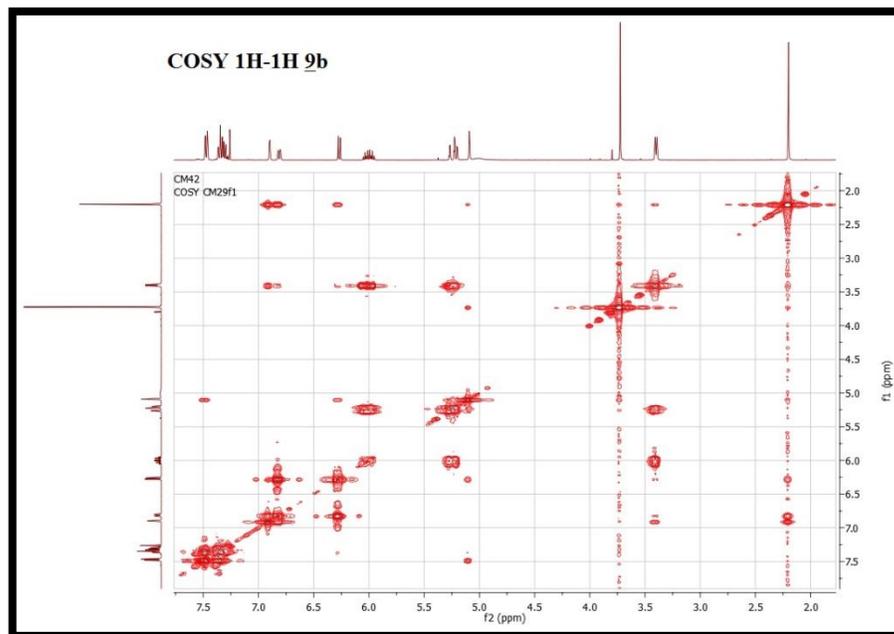
Anexo 6. 2. Espectro de masas del derivado **9b**



Anexo 6. 3. Espectro de RMN ^{13}C del derivado **9b**

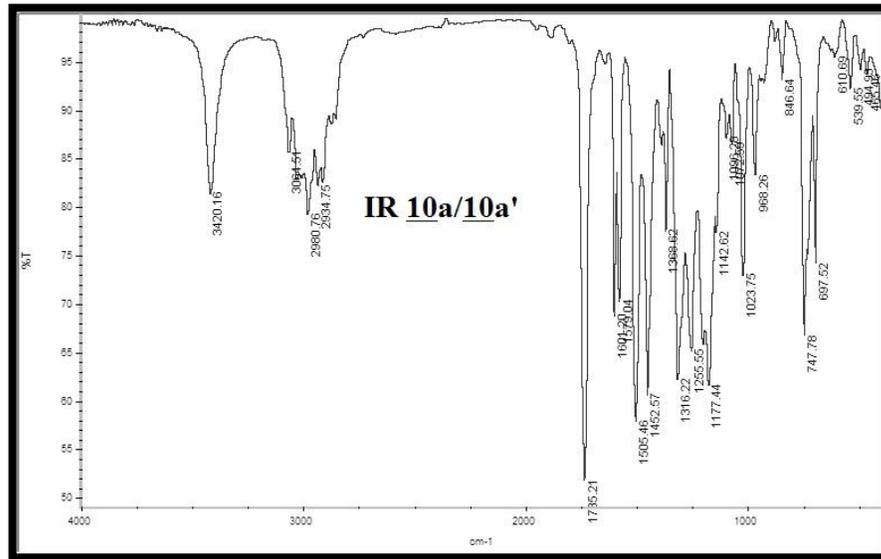


Anexo 6. 4. Espectro COSY ^1H - ^1H del derivado **9b**

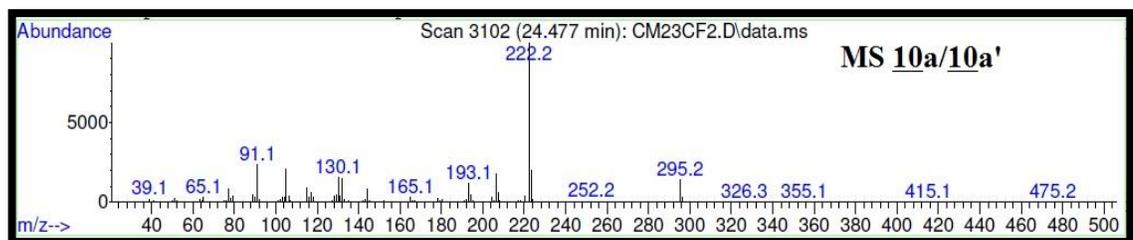


ANEXOS 7. Espectros de IR, MS y RMN ^{13}C del Etil 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxilato **10a-10a'**

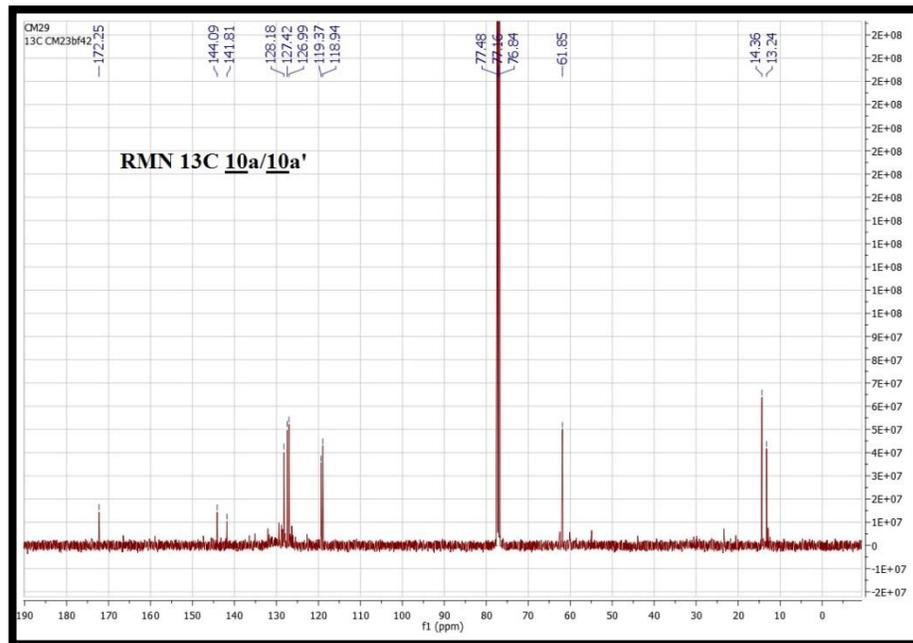
Anexo 7. 1. Espectro de infrarrojo de la mezcla de dibenzo[*b,e*]azepinas **10a,10a'**



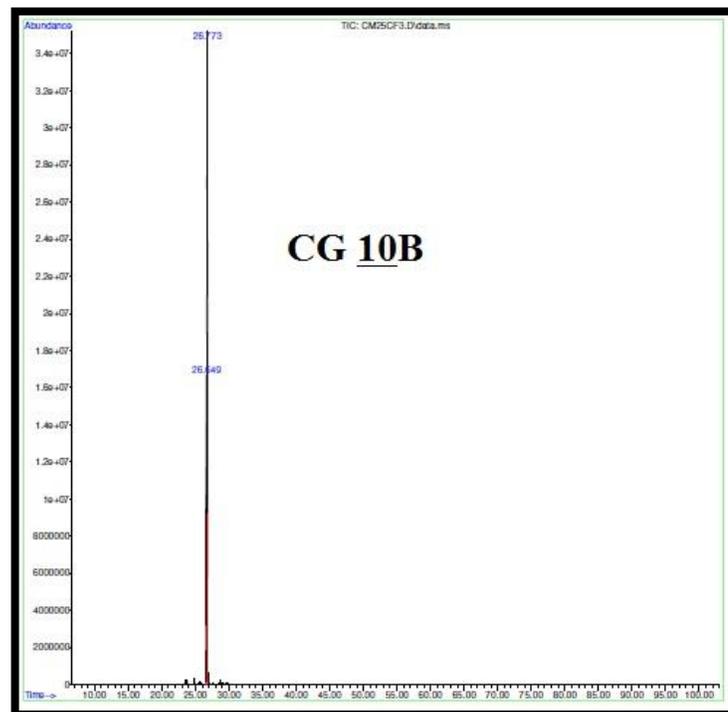
Anexo 7. 2. Espectro de masas de la mezcla de dibenzo[*b,e*]azepinas **10a,10a'**



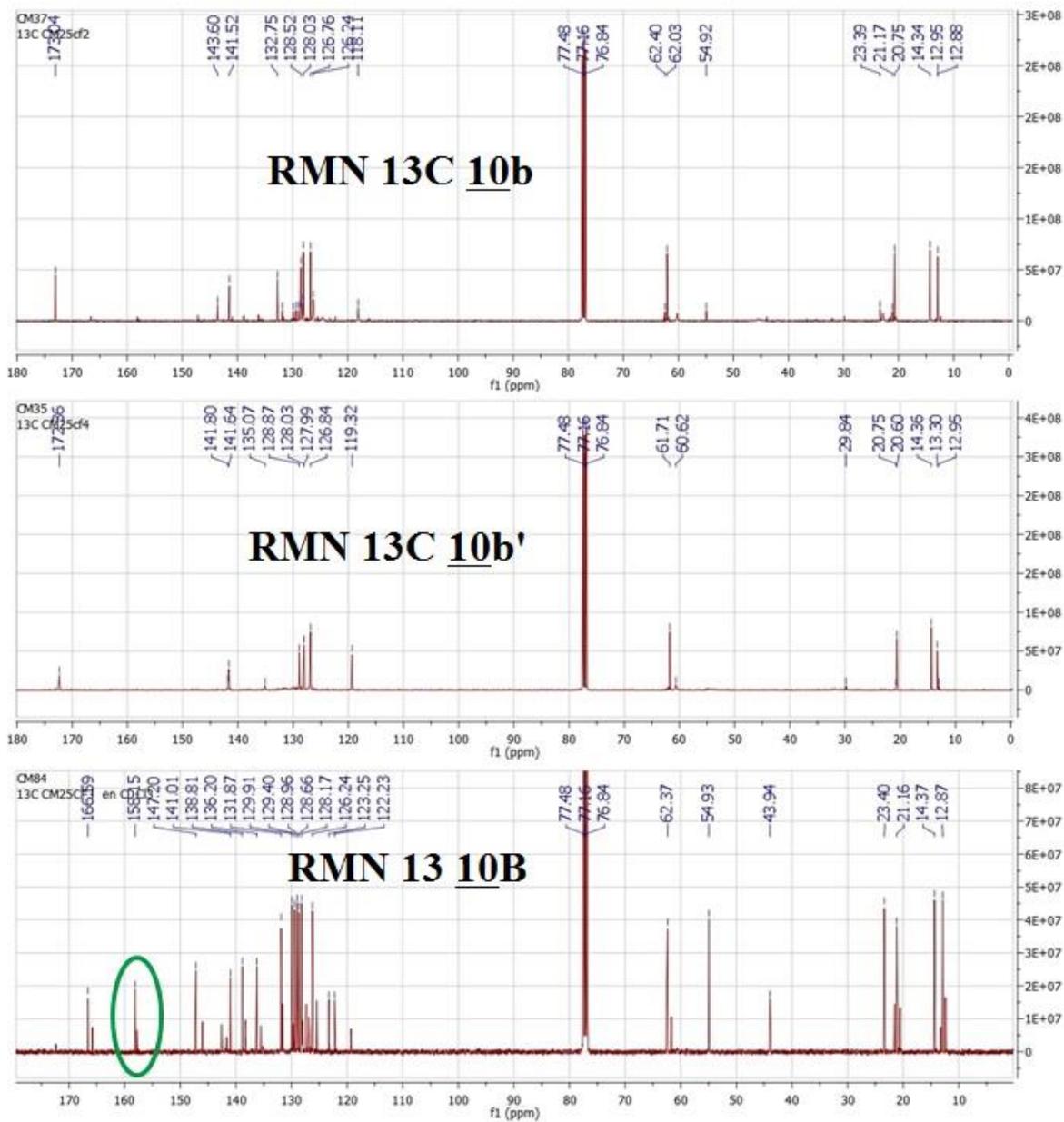
Anexo 7. 3. Espectro de RMN ^{13}C de la mezcla de dibenzo[*b,e*]azepinas 10a,10a'



Anexo 7. 4. Cromatograma para la dibenzo[*b,e*]azepina oxidada 10B

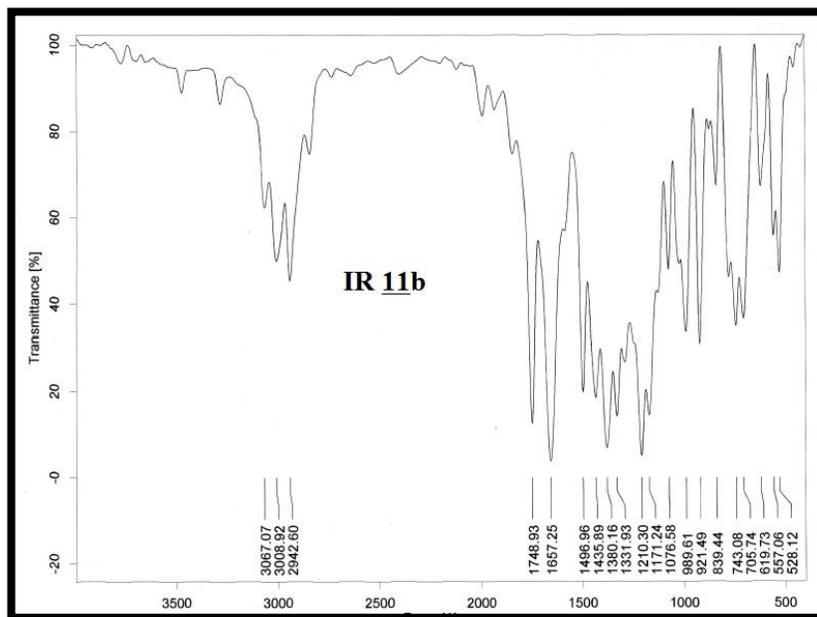


Anexo 7.5. Espectros de RMN 13C para las dibenzo[*b,e*]azepinas **10b**, **10b'**, **10B**.

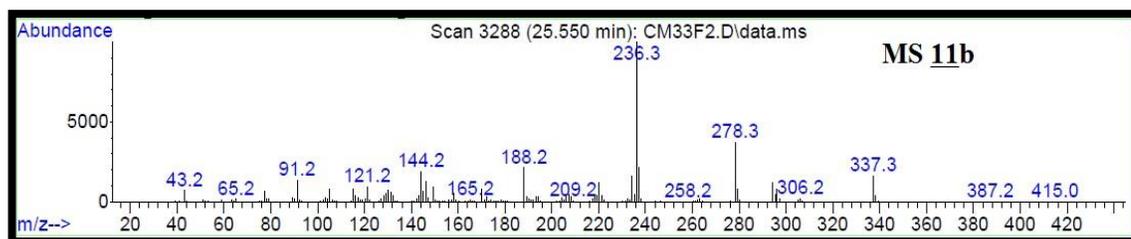


ANEXOS 8. Espectros de IR, MS, y RMN ¹³C Metilo 2-(N-(2-alil-4-metilfenil)acetamido)-2-fenilacetato **11b** y HRMS del derivado **11c**

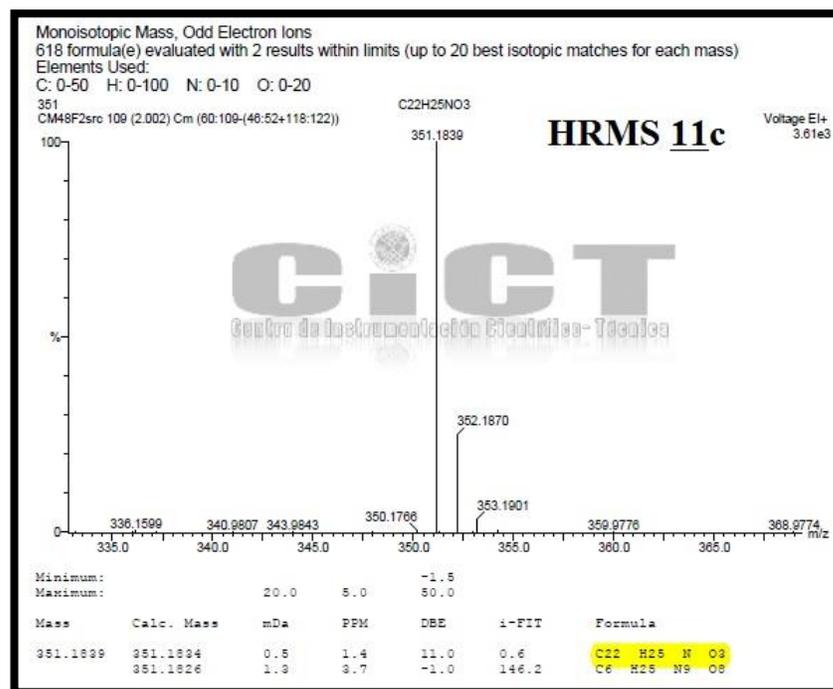
Anexo 8. 1. Espectro de infrarrojo del *N*-acetil derivado **11b**



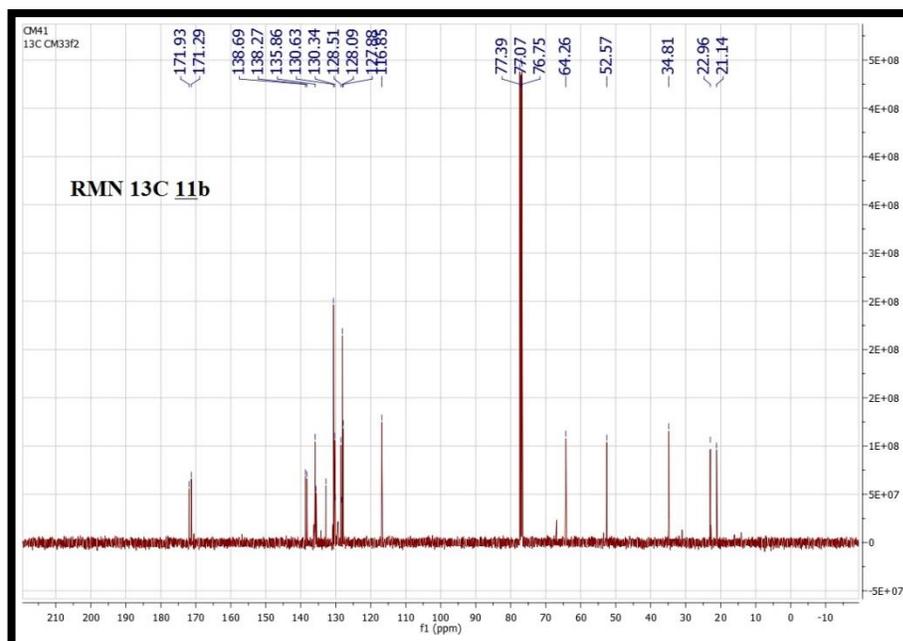
Anexo 8. 2. Espectro de masas del *N*-acetil derivado **11b**



Anexo 8. 3. Espectro de masas de alta resolución del *N*-acetilderivado **11c**

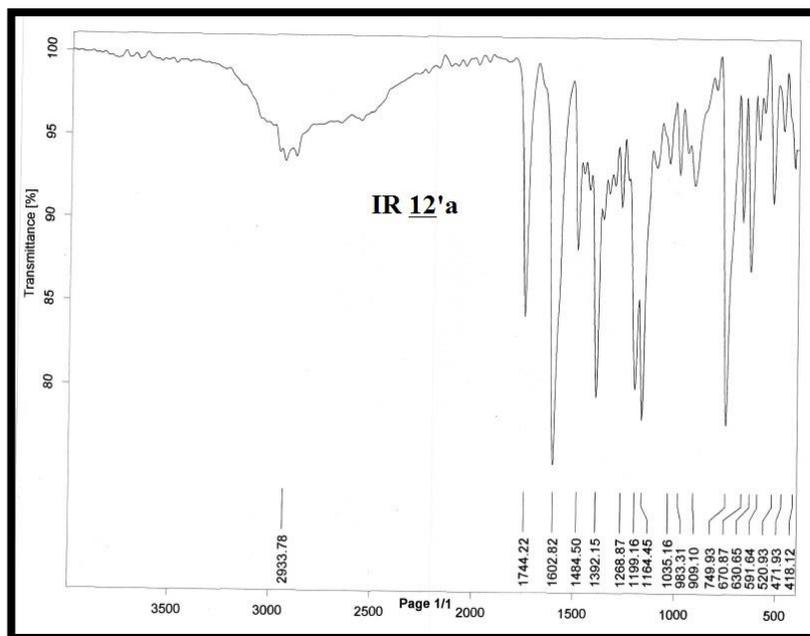


Anexo 8. 4. Espectro de RMN ¹³C del *N*-acetilderivado **11b**

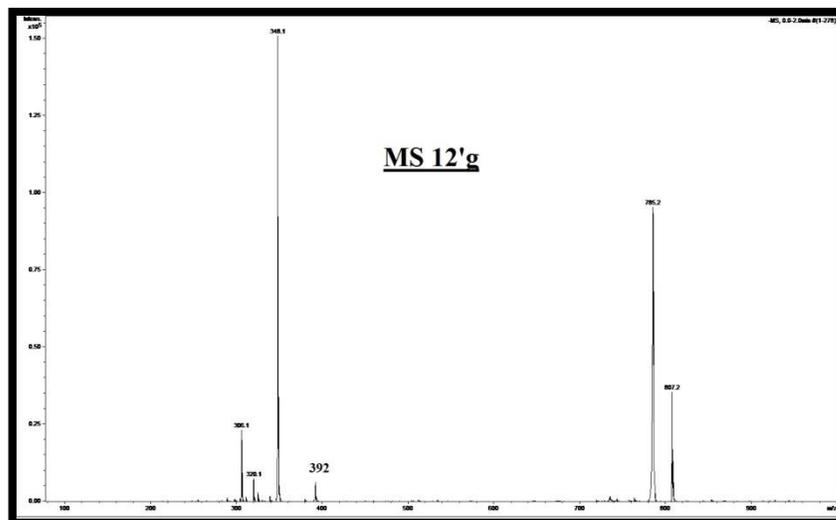


ANEXOS 9. Espectros de IR y HRMS del derivado **12'a**, ESI-MS, RMN ^{13}C y COSY ^1H - ^1H del ácido 5-acetil-11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina-6-carboxílico **12'g**

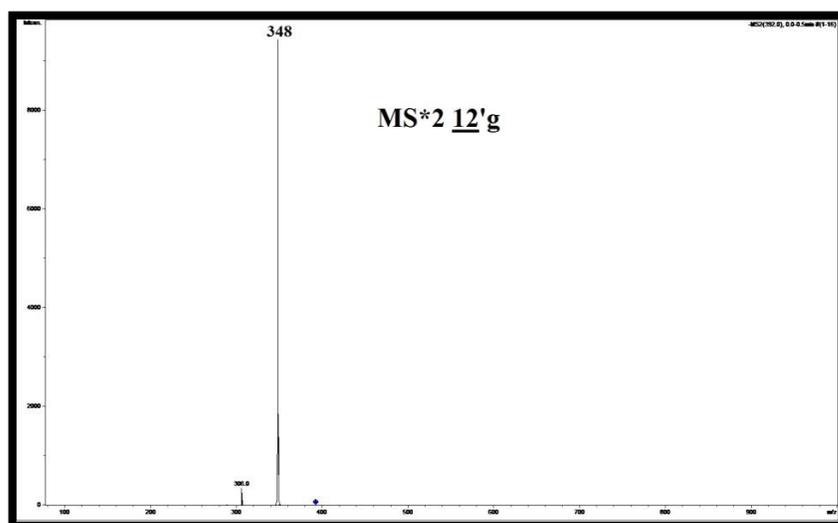
Anexo 9. 1. Espectro de infrarrojo del derivado **12'a**



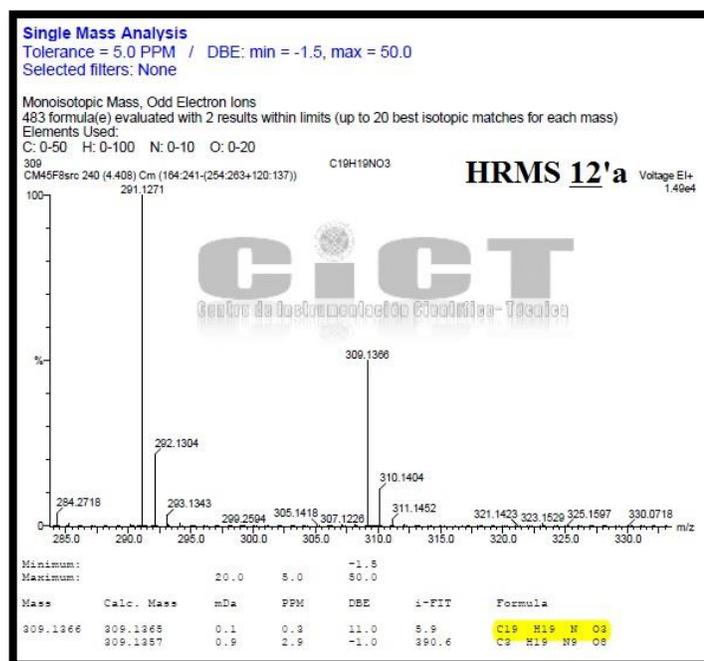
Anexo 9. 2. Espectro de masas Full scan en modo negativo (ESI-MS) del derivado **12'g**



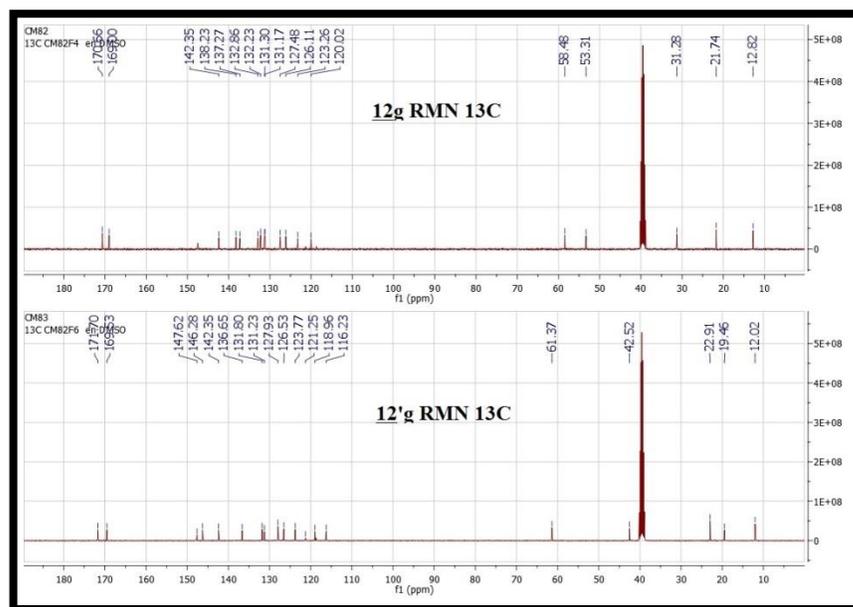
Anexo 9. 3. Fragmentación del ion molecular desprotonado $[M-1]^-$ del derivado **12'g**



Anexo 9. 4. Espectro de masas de alta resolución obtenido para el derivado **12'a**



Anexo 9. 5. Espectros de RMN ^{13}C obtenidos para los diastereoisómeros **12g** y **12'g**



Anexo 9. 6. Expansión de la zona alifática del espectro COSY ^1H - ^1H del derivado **12'g**

