

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Síntesis alternativa de derivados dibenzazepínicos empleando aceite esencial de hierba santa (*Piper auritum*)**

**Paula Andrea Rodríguez Huerto**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ciencias, Departamento de Química  
Bogotá D.C., Colombia  
2022





# Síntesis alternativa de derivados dibenzazepínicos empleando aceite esencial de hierba santa (*Piper auritum*)

**Paula Andrea Rodríguez Huerto**

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ciencias - Química**

Director:

*Dr. rer. nat.* Cristian Ochoa Puentes

Codirectora:

*Dr.Sc* Mónica Constanza Ávila Murillo

Línea de Investigación:

Química Verde y Síntesis Orgánica

Grupo de Investigación:

Síntesis Orgánica Sostenible (SOS)

Química de Productos Naturales Vegetales Bioactivos (*QuiProNaB*)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Química

Bogotá D.C., Colombia

2022

*Diversidad botánica  
siempre genera  
diversidad química*



## **Declaración de obra original**

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

---

Paula Andrea Rodríguez Huerto  
Fecha 07/10/2022

## Agradecimientos

Hoy agradezco a la vida por permitirme disfrutar esta etapa en mi camino de la mano de muchas personas a las cuales tengo la fortuna de conocer y valoro su inmenso apoyo, inspiración, orientación, motivación y felicidad.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, el profesor Dr. rer. nat. Cristian Ochoa Puentes y la profesora Dr. Sc Mónica Constanza Ávila Murillo, por siempre ser muy buenos tutores y guías en mis primeros pasos de formación como investigadora, y tras estos años de arduo y satisfactorio trabajo.

Asimismo, quiero dar un agradecimiento especial a mis colegas actuales y pasados de ambos grupos de investigación, SOS y QuiProNaB: Christian, Laura, Will, Juanita, Felipe, Daniela, Jeisson, Michell, Harold y Andrés. Pues su compañía en el laboratorio, su amistad, sus sugerencias e ideas, y su común entusiasmo por hacer química, enriquece.

También, agradecer de todo corazón a mi familia. A mis padres, Marlen y Gustavo, por su incondicional apoyo, admiración y persistencia por alcanzar mis metas. A mis hermanos, Cris y Ale, por ser mi constante recuerdo para ser su ejemplo de dedicación y pasión por lo que hago, incluyendo a Nad y Friedi. Y a Fabi, por su inmenso amor, escucha, motivación y complemento.

Finalmente, a Pallita, Damián, Yuli, Cata, Aleja, Diana, Andrés, Mari y Lau, por sus ocurrencias, experiencias y bonita compañía.



## Resumen

El trabajo de investigación descrito en este documento presenta los resultados obtenidos en la búsqueda de precursores sintéticos a partir de fuentes renovables y su posterior transformación química. Para cumplir con los objetivos de esta investigación se plantearon dos etapas donde la primera parte se enfocó hacia la obtención de aceite esencial de hierba santa (*Piper auritum*) y la segunda etapa consistió en explorar su potencial sintético dirigido hacia la obtención de derivados azepínicos.

El aceite esencial de hierba santa, el cual posee un alto contenido de safrol (fenilpropanoide perteneciente a la lista de sustancias ilícitas de estupefacientes y psicoactivas en Colombia, de acuerdo con la resolución número 823 del 2003), se obtuvo por medio de hidrodestilación convencional y asistida por microondas empleando la parte aérea (hojas, tallos e inflorescencias). El aceite con el mayor contenido del fenilpropanoide (4,26 g safrol/100 g de material vegetal) y mejor calidad se obtuvo mediante hidrodestilación convencional a partir de las inflorescencias colectadas en Doradal, Antioquia, con un rendimiento de extracción de 5,18 %p/p. Todos los aceites extraídos se analizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS) encontrando como componentes comunes y mayoritarios el safrol (72,68 – 89,56 %), terpinoleno y  $\gamma$ -terpineno. Una vez obtenido el aceite esencial, y con el fin de explorar su potencial sintético, se realizó una nitración (61 %) y reducción (64 %) con el fin de obtener la *orto*-alil anilina derivada del safrol (aminosafrol). Este precursor permitió obtener una serie de *N*-bencil derivados de aminosafrol con rendimientos entre 66 y 93 % mediante una reacción one-pot de condensación-reducción empleando benzaldehído y sus análogos con sustituyentes 2-metil, 4-metil, 2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 4-dimetilamino, 4-isopropil, 2-bromo y 4-bromo. Estas aminas secundarias se emplearon por una parte para estudiar la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts lo que permitió obtener un derivado de dibenzazocina con un rendimiento de 40%; por otra parte, la oxidación de una amina secundaria para generar una nitrona y su posterior ciclación intramolecular 1,3-

dipolar, la cual generó diez derivados benzazepínicos con rendimientos entre 19 y 48 % para las dos etapas. En conclusión, ambas propuestas (azocinas y benzazepinas) se realizaron mediante 5 y 6 transformaciones sintéticas respectivamente, teniendo como rendimientos globales de reacción 10,4% y un rango entre 5 - 14%.

**Palabras clave:** Aceite esencial; *Piper auritum*; safrol; aminosafrol; dibenz[*b,e*]azocina, benzazepina.

## Abstract

### **Alternative synthesis of dibenzazepine derivatives using essential oil of yerba santa (*Piper auritum*)**

The research work described in this document presents the results obtained in the search for synthetic precursors from renewable sources and their subsequent chemical transformation. To meet the objectives of this research, two stages were proposed where the first focused on obtaining essential oil from Hierba Santa (*Piper auritum*) and the second stage consisted of exploring its synthetic potential directed towards obtaining azepine derivatives.

The essential oil of Hierba Santa, which has a high content of safrole (phenylpropanoid belonging to the list of illicit narcotic and psychoactive substances in Colombia, following resolution number 823 of 2003), was obtained employing conventional hydrodistillation and microwave-assisted use of the aerial part (leaves, stems, and inflorescences). The oil with the highest content of phenylpropanoid (4.26 g safrole/100 g of plant material) and the best quality was obtained by conventional hydrodistillation from the inflorescences collected in Doradal, Antioquia, with an extraction yield of 5.18 % w/w. All the extracted oils were analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC-MS), finding safrole (72.68 – 89.56 %), terpinolene, and  $\gamma$ -terpinene as common and major components. Once the essential oil was obtained, and to explore its synthetic potential, nitration (61 %) and reduction (64 %) were performed to obtain the ortho-allyl aniline derived from safrole (aminosafrol). This precursor made it possible to obtain a series of *N*-benzyl aminosafrole derivatives with yields between 66 and 93 % through a one-pot condensation-reduction reaction using benzaldehyde and its analogs with 2-methyl, 4-methyl, 2-methoxy, 3-methoxy, 4-methoxy, 4-dimethylamino, 4-isopropyl, 2-bromo and 4-bromo substituents.

These secondary amines were used, on the one hand, to study the intramolecular Friedel-Crafts type cyclization, which allowed obtaining one dibenzazocine derivative with yield of 40%. On the other hand, the oxidation of a secondary amine to generate a nitron and its subsequent intramolecular 1,3-dipolar cyclization, which generated ten benzazepine derivatives with yields between 19 and 48 % for the two steps. In conclusion, both proposals (azocines and benzazepines) were carried out through 5 and 6 synthetic transformations, respectively, with overall reaction yields of 10.4% and a range between 5 - 14%.

**Keywords:** Essential oil; *Piper auritum*; safrole; aminosafole; dibenzo[*b,e*]azozine, benzazepine.

# Contenido

Pág.

Resumen IX

Abstract XI

Lista de figuras .....XVI

Lista de esquemas .....XVIII

Lista de tablas.....XIX

Lista de abreviaturas.....XX

**1. Introducción ..... 23**

1.1 Hierba santa (*Piper auritum*)..... 23

1.2 Aceites esenciales ..... 25

1.2.1 Uso sintético de los aceites esenciales..... 28

1.2.2 Técnicas de extracción ..... 33

1.2.3 Determinación de la composición de los aceites esenciales ..... 34

1.3 Dibenzazepinas..... 35

1.3.1 Estructura y aplicaciones..... 35

1.3.2 Síntesis ..... 36

**2. Extracción de los aceites esenciales de hierba santa y determinación del contenido de safrol  
39**

2.1 Materiales y métodos..... 39

2.1.1 Material vegetal ..... 39

2.1.2 Extracción del aceite esencial de hierba santa ..... 39

2.1.3 Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites  
esenciales 40

2.1.4 Caracterización del aceite esencial de hierba santa..... 40

2.2 Resultados y discusión..... 41

2.2.1 Extracción del aceite esencial de hierba santa ..... 41

2.2.2 Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites  
esenciales 44

2.2.3 Caracterización del aceite esencial de hierba santa (1) ..... 47

**3. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas y benzo[1,2-*b*]azepinas..... 51**

3.1 Materiales y métodos..... 51

3.1.1	Cromatografía en capa delgada (TLC) .....	51
3.1.2	Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (IR-TF) .....	51
3.1.3	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) .....	51
3.1.4	Cromatografía de gases con ionización de llama (GC-FID) y cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS) .....	52
3.2	Síntesis y caracterización .....	52
3.2.1	5-alil-6-nitrobenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol (nitrosafrol, 2).....	53
3.2.1.1	Nitración con HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	53
3.2.1.2	Nitración con nitrato de bismuto pentahidratado .....	54
3.2.2	<i>p</i> -toluidina .....	54
3.2.2.1	Reducción con DES .....	55
3.2.2.2	Reducción con CuSO <sub>4</sub> ·5H <sub>2</sub> O .....	55
3.2.2.3	Reducción con Zn y HCOOH .....	55
3.2.3	6-alilbenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, 3).....	55
3.2.3.1	Reducción con SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O.....	56
3.2.3.2	Reducción con ditionito de sodio .....	56
3.2.3.3	Reducción con Fe en medio ácido.....	56
3.2.4	Aminas secundarias (4a-j) a partir del aminosafrol .....	57
3.2.5	Ciclación intramolecular .....	62
3.2.5.1	Estudio de la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas (5a-j).....	62
3.2.5.1	Obtención de benzo[1,2- <i>b</i> ]azepinas (6a) vía ciclación intramolecular [3+2] .....	64
3.3	Resultados y discusión .....	69
3.3.1	5-alil-6-nitrobenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol (nitrosafrol, 2).....	70
3.3.2	6-alilbenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, 3).....	75
3.3.3	Aminas secundarias a partir del aminosafrol (4a-j) .....	80
3.3.4	Ciclación intramolecular .....	85
3.3.4.1	Estudio de la ciclación tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas (5a-j).....	85
3.3.4.2	Obtención de benzo[1,2- <i>b</i> ]azepinas (6a-j) .....	89
<b>4.</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones.....</b>	<b>96</b>
4.1	Conclusiones .....	96
4.2	Recomendaciones.....	97
<b>5.</b>	<b>Anexo: Capítulo 2.....</b>	<b>98</b>
5.1	Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites esenciales .....	98
<b>6.</b>	<b>Anexo: Capítulo 3.....</b>	<b>101</b>
6.1	Nitración con HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .....	101
6.2	6-alilbenzo[ <i>d</i> ][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, 3).....	102
6.2.1	Reducción con SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O.....	102
6.3	Aminas secundarias a partir del aminosafrol (4a-j) .....	103
6.4	Ciclación intramolecular .....	116
6.4.1	Estudio de la ciclación tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[ <i>b,e</i> ]azepinas (5a-j).....	116

---

6.4.2 Obtención de benzo[1,2- <i>b</i> ]azepinas (6a-j).....	117
--	-----

**Bibliografía 125**

## Lista de figuras

Pág.

<b>Figura 1-1:</b>	<i>Piper auritum</i> : Reportes del espécimen en Colombia <sup>2</sup> y características morfológicas.	23
<b>Figura 1-2:</b>	Fenilpropanoides y derivados principales en EOs de plantas medicinales.	27
<b>Figura 1-4:</b>	a) Estructuras comunes de las dibenzazepinas. b) Algunos derivados farmacéuticamente importantes de las dibenzazepinas.	36
<b>Figura 2-1:</b>	a) Espectro IR de DHHC, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H de NPHC.	48
<b>Figura 3-5:</b>	Posiciones activas para la nitración de safrol	70
<b>Figura 3-6:</b>	Caracterización estructural del nitrosafrol a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro APT, d) Espectro HMBC.	72
<b>Figura 3-8:</b>	Caracterización estructural del aminosafrol a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro RMN <sup>13</sup> C, d) Espectro HMBC.	77
<b>Figura 3-11:</b>	Caracterización estructural de 4a: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro APT.	81
<b>Figura 3-12:</b>	Espectro RMN <sup>1</sup> H del compuesto 5a, producto del experimento 1.	86
<b>Figura 3-15:</b>	Caracterización estructural de 6a: a) Espectro RMN <sup>1</sup> H, b) Espectro APT, c) Espectro HMBC, d) Espectro HMQC.	90
<b>Figura 6-1:</b>	Espectro RMN <sup>1</sup> H del crudo de reacción de la nitración realizada con HNO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> .	101
<b>Figura 6-2:</b>	Caracterización estructural del crudo de reacción de la reducción con SnCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, variando el método de reacción: (a) reflujo por 16 h en 20 mL de acetato de etilo, (b) acetato de etilo 3 h en MW, y (c) reflujo por 17 h en etanol.	102
<b>Figura 6-3:</b>	Caracterización estructural de 4b: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro APT.	103
<b>Figura 6-4:</b>	Caracterización estructural de 4c: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro APT.	104
<b>Figura 6-5:</b>	Caracterización estructural de 4d: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro RMN <sup>13</sup> C.	106
<b>Figura 6-6:</b>	Caracterización estructural de 4e: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup> H, c) Espectro RMN <sup>13</sup> C.	107



<b>Figura 6-7:</b>	Caracterización estructural de 4f: a) Espectro IR, b) Espectro RMN $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	109
<b>Figura 6-8:</b>	Caracterización estructural de 4g: a) Espectro IR, b) Espectro RMN $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	110
<b>Figura 6-9:</b>	Caracterización estructural de 4h: a) Espectro IR, b) Espectro RMN $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	112
<b>Figura 6-10:</b>	Caracterización estructural de 4i: a) Espectro IR, b) Espectro RMN $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	113
<b>Figura 6-11:</b>	Caracterización estructural de 4j: a) Espectro IR, b) Espectro RMN $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	115
<b>Figura 6-12:</b>	Espectro RMN $^1\text{H}$ del experimento 2 de la ciclación intramolecular. ...	116
<b>Figura 6-13:</b>	Espectro RMN $^1\text{H}$ del experimento 3 de la ciclación intramolecular. ...	116
<b>Figura 6-14:</b>	Caracterización estructural de 6b: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	117
<b>Figura 6-15:</b>	Caracterización estructural de 6c: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	118
<b>Figura 6-16:</b>	Caracterización estructural de 6d: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	119
<b>Figura 6-17:</b>	Caracterización estructural de 6e: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	120
<b>Figura 6-18:</b>	Caracterización estructural de 6f: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	121
<b>Figura 6-19:</b>	Caracterización estructural de 6g: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Figura 6-20:</b>	Caracterización estructural de 6h: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	122
<b>Figura 6-21:</b>	Caracterización estructural de 6i: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	123
<b>Figura 6-22:</b>	Caracterización estructural de 6j: a) Espectro RMN $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ . .....	124

## Lista de esquemas

Pág.

<b>Esquema 1-3:</b> a) Síntesis de derivados de quinolinas a partir del EOs de anís estrellado. b) Síntesis de derivados de $\beta$ -estilbeno a partir de EOs de anís estrellado o hinojo. c) Síntesis de derivados de dihidrobenzo[ <i>b</i> ]furano a partir del <i>trans</i> -isoeugenol. d) Síntesis de NPs de quitosato a partir de cinamaldehído. e) Síntesis de derivados de benzo[ <i>e</i> ]cromeno a partir del EOs de <i>P. amboinicus</i> . f) Síntesis de octahidroacridina a partir del EOs de limonaria. ....	32
<b>Esquema 1-5:</b> Reportes sintéticos de derivados dibenzazepínicos <sup>43-45, 47, 48</sup> .....	37
<b>Esquema 3-1:</b> Estrategia sintética propuesta para la obtención de derivados dibenzazepínicos y benzazepínicos empleando aceite esencial de hierba santa ( <i>Piper auritum</i> ). .....	53
<b>Esquema 3-2:</b> Síntesis general de las aminas secundarias ( <b>4a-j</b> ) a partir del aminosafrol. ....	58
<b>Esquema 3-3:</b> Ciclación intramolecular propuesta a partir de las aminas secundarias <b>4a-j</b> . ....	63
<b>Esquema 3-4:</b> Ciclación intramolecular [3+2] propuesta a partir de las aminas secundarias <b>4a-j</b> . ....	65
<b>Esquema 3-7:</b> Mecanismo de reacción propuesto <sup>62</sup> para la síntesis del nitrosafrol. ....	74
<b>Esquema 3-9:</b> Mecanismo de reacción para la síntesis del aminosafrol. ....	79
<b>Esquema 3-10:</b> Mecanismo de reacción para la síntesis de las aminas secundarias. ...	80
<b>Esquema 3-13:</b> Esquema general de la ciclación intramolecular tipo Friedel Crafts .....	88
<b>Esquema 3-14:</b> Mecanismo de reacción propuesto de la alquilación electrofílica intramolecular. ....	89
<b>Esquema 3-16:</b> Esquema general de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar .....	93
<b>Esquema 3-17:</b> Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de benzazepinas <sup>72-74</sup> a partir de aminas secundarias. ....	93

## Lista de tablas

### Pág.

<b>Tabla 1-1:</b> Reportes de GC-MS de la especie <i>Piper auritum</i> colectada en Colombia. .	34
<b>Tabla 2-1:</b> Resultados obtenidos de las extracciones de aceites esenciales de <i>P. auritum</i> y comparación con otras regiones colombianas. ....	43
<b>Tabla 2-2:</b> Composición relativa de los aceites esenciales extraídos.....	46
<b>Tabla 2-3:</b> Comparación de las propiedades físicas de los aceites esenciales extraídos y comparación con otras regiones.....	48
<b>Tabla 3-1:</b> Condiciones experimentales de la ciclación intramolecular .....	63
<b>Tabla 3-2:</b> Principales señales en los espectros IR de las aminas secundarias ( <b>4a-j</b> ) a partir del aminosafrol .....	83
<b>Tabla 3-3:</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN $^1\text{H}$ de las aminas secundarias ( <b>4a-j</b> ) a partir del aminosafrol .....	84
<b>Tabla 3-4:</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN $^{13}\text{C}$ de las aminas secundarias (4a-j) a partir del aminosafrol .....	85
<b>Tabla 3-5:</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN $^1\text{H}$ de las benzazepinas ( <b>6a-j</b> ) a partir de las aminas secundarias ( <b>4a-j</b> ).....	94
<b>Tabla 3-6:</b> Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN $^{13}\text{C}$ de las benzazepinas ( <b>6a-j</b> ) a partir de las aminas secundarias ( <b>4a-j</b> ).....	95
<b>Tabla 5-1:</b> Resultados GC-MS del aceite esencial de Hierba santa, colectado en Nocaima	98
<b>Tabla 5-2:</b> Resultados GC-MS del aceite esencial de Hierba santa, colectado en Doradal.	99
<b>Tabla 5-3:</b> Resultados GC-MS de la unión de todos los baches del aceite esencial de las hojas de Hierba santa, colectado en Doradal (DH).....	100

## Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
AcOEt	Acetato de etilo
APT	Prueba de protones adjuntos, por sus siglas en inglés
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
DHHC	Aceite esencial extraído por hidrodestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima
DHMW	Aceite esencial de la colecta de las hojas en Doradal extraído por hidrodestilación asistida por microondas
DIHC	Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal extraído por hidrodestilación convencional
DIMW	Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal extraído por hidrodestilación asistida por microondas
DTHC	Aceite esencial de la colecta de los tallos en Doradal
EOs	Aceite esencial, por sus siglas en inglés
GC-FID	Cromatografía de gases con detector de ionización de llama, por sus siglas en inglés
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, por sus siglas en inglés
HC	Hidrodestilación asistida por calentamiento convencional
HMBC	Correlación de enlaces múltiples heteronucleares, por sus siglas en inglés
IR	Espectroscopía infrarroja
MAHD	Hidrodestilación asistida por irradiación por microondas, por sus siglas en inglés
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina, comúnmente conocida como éxtasis
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
NPHC	Aceite esencial extraído por hidrodestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima
NPMW	Aceite esencial extraído por hidrodestilación asistida por microondas de la colecta de la parte aérea en Nocaima
RMN	Resonancia magnética nuclear
TLC	Cromatografía en capa fina, por sus siglas en inglés



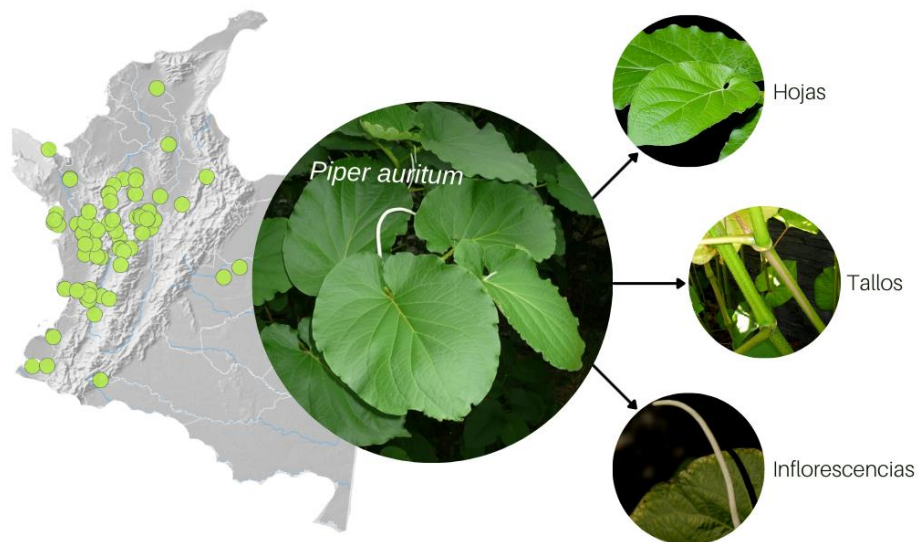


# 1. Introducción

## 1.1 Hierba santa (*Piper auritum*)

La especie *Piper auritum* (Piperaceae) también conocida como hierba santa, hoja santa, anisillo, acuyo cimarrón, hoja de anís, Santa María de Anís<sup>1</sup>, entre otros, es un arbusto de hasta 5 m de altura, y se caracteriza por tener hojas ampliamente ovaladas y simples pecioladas y poco pubescentes, con el ápice agudo, base en forma de corazón y lóbulo grande. Su tallo ramificado tiene nudos lisos visibles, y las ramas jóvenes están cubiertas de abundantes pelillos suaves. Sus inflorescencias blancas tipo espiga suelen ser hasta de 35 cm de largo y entre 4-5 mm de grueso. Las raíces pueden formar la raíz principal, laterales o adventicias, esto dependiendo del tipo de suelo<sup>1</sup>. En la figura 1-1 se presentan las características morfológicas de *P. auritum*.

**Figura 1-1:** *Piper auritum*: Reportes del espécimen en Colombia<sup>2</sup> y características morfológicas.



Esta planta crece en la Mesoamérica tropical y subtropical, entre una elevación de 0 a 1500 m y pertenece a un estado de conservación de menor preocupación. Hasta la fecha se han reportado cerca de 40 especímenes distribuidos en diferentes departamentos del territorio nacional<sup>3</sup>, destacando la costa Colombiana<sup>4</sup>, Antioquia<sup>5</sup>, Valle del Cauca y Chocó<sup>6</sup>.

Las hojas de hierba santa son parte importante de la culinaria mexicana gracias a su aroma distintivo, pues es utilizada principalmente como condimento y envoltura, de la misma manera que una hoja de plátano en Colombia<sup>1</sup>; además se le atribuyen usos medicinales como emoliente, agente antirreumático, diurético y estimulante, y posee actividad antiinflamatoria, antibacteriana, antifúngica y antidermatofítica<sup>7</sup>. La composición química del aceite esencial extraído hace evidente que el componente mayoritario es el safrol (5-(2-propenil)-1,3-benzodioxol), con un porcentaje mayor al 70%, seguido de menores cantidades de miristicina (4,3 - 5,9%) y otros doce compuestos a nivel de trazas<sup>5-7</sup>.

El safrol, un derivado de los fenilpropanoides, proveniente de la ruta sintética del ácido shikímico, también está presente como compuesto mayoritario en otras especies como *sassafras* (70-80%) y *Ocotea cymbarum* (90%)<sup>8</sup>, y tiene una característica estructural muy interesante desde el punto de vista sintético y de química medicinal, debido a que su anillo aromático contiene una cadena de tres carbonos con un alqueno terminal (propileno o fragmento alílico) y un grupo metilendioxi. Sin embargo, este fenilpropanoide hace parte de la lista de sustancias ilícitas de estupefacientes y sustancias psicoactivas en Colombia, de acuerdo con la resolución número 823 del 2003, debido a que es precursor en la síntesis de MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina, también conocida como éxtasis) y por su efecto carcinogénico y citotóxico<sup>9</sup>.

En conclusión, es necesario resaltar que las plantas aromáticas, como la *P. auritum*, están definidas por sus caracteres organolépticos, es decir que impresionan los sentidos del olfato y el gusto, confiriendo aroma y sabor de alta importancia comercial en las industrias de alimentos y fragancias. Además, en la naturaleza cumplen un rol importante tanto en la defensa vegetal y ecología, como la medicina y cura alternativa, específicamente gracias



a los compuestos aromáticos volátiles que constituyen cada uno de los aceites esenciales. En efecto, la piperácea en cuestión, representa una fuente importante de aceite esencial, ya que la alta cantidad del fenilpropanoide no es algo común en todas las especies, lo cual lo hace aún más atractiva.

## 1.2 Aceites esenciales

La química moderna ha venido dirigiendo a los investigadores hacia el interés de aumentar el valor de la biomasa como productos químicos para acelerar no solo la industria alimenticia, farmacológica, de fragancias y energética, sino también el desarrollo de procesos de fabricación sostenibles, con el principal objetivo de suplir las dependencias de fuentes basadas en petróleo. Incluso, algunos componentes de biomasa fácilmente aislables se han utilizado como reactivos químicos en la síntesis de productos novedosos<sup>10</sup>. Por tanto ¿qué beneficios traería para la ciencia y la industria la síntesis de compuestos heterocíclicos con actividad farmacológica a partir de las plantas?

Dentro de estos componentes de la biomasa, los aceites esenciales (EOs por sus siglas en inglés) se destacan como una fuente valiosa con amplias e históricas aplicaciones que en su mayoría emergieron de forma empírica. Dentro de estas se puede encontrar el uso de fragancias y aromas desde la era faraónica en áreas como la nutrición, la estética y el espiritualismo; asimismo, la fumigación de las habitaciones de enfermos y la prevención de plagas tras la quema de ramas de lavanda, o incluso la maceración de plantas aromáticas como la mirra en aceites vegetales o agua con fines comerciales y medicinales<sup>11</sup>. En conclusión, se hace evidente las diversas aplicaciones o actividades biológicas y farmacológicas tales como cosméticas, insecticidas, bactericidas, viricidas, fungicidas, antiparasitarias, entre otras<sup>12-14</sup>.

Los EOs se almacenan en los tricomas glandulares ubicados en la superficie de uno o varios órganos de la planta (hojas, raíces, el pericarpio del fruto, semillas, tallos, flores o frutos), y se liberan biológicamente como mecanismos de adaptación y defensa, ya sea por respuesta a factores ambientales o ecológicos. Dentro de estos, las familias Lamiaceae, Myrtaceae (Eucalyptus) y Rutaceae (Citrus) se destacan por su alta

---

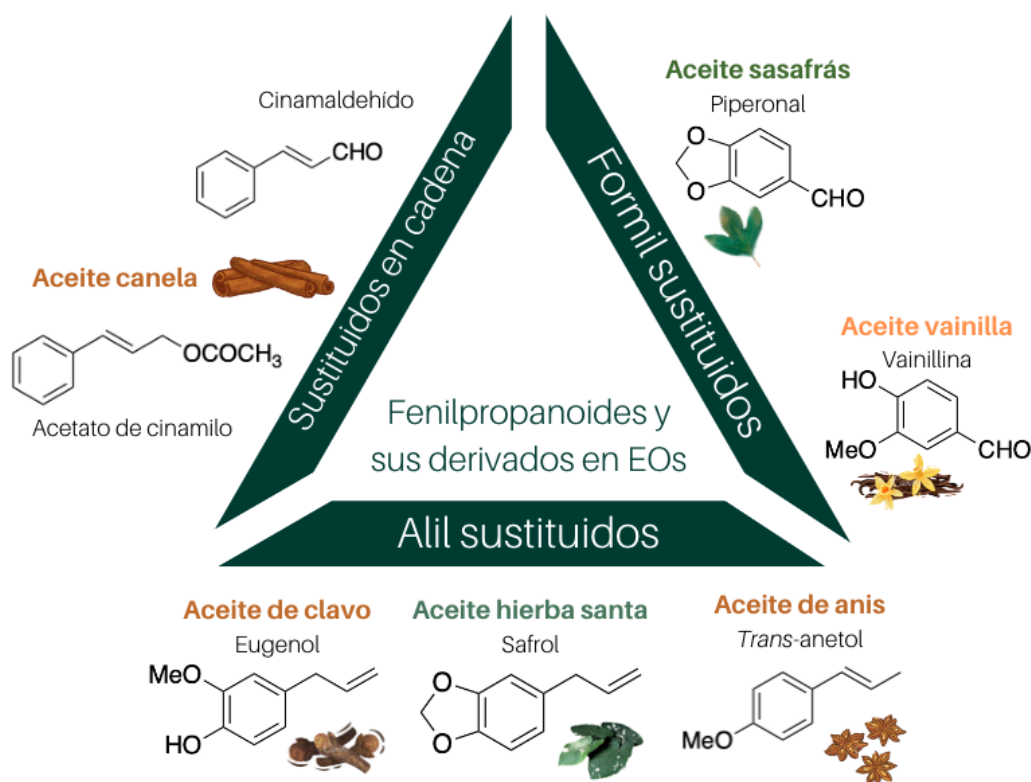
composición de compuestos aromáticos volátiles<sup>11</sup>, por tanto, la diferencia de aroma en estos aceites está en función de la concentración relativa de compuestos presentes en mayor proporción. Adicionalmente, son inflamables y sufren de degradación química en presencia de luz solar, aire, calor, ácidos y álcalis fuertes. Se reconocen como hidrofóbicos, por tanto, son inmiscibles en disolventes polares, y solubles en disolventes orgánicos comunes y grasas; además presentan diversas tonalidades de acuerdo con los genotipos de las plantas, generalmente entre amarillas y café, o incluso, incoloros.

Los EOs son mezclas versátiles constituidas por volátiles que pertenecen principalmente a dos grupos distintos de metabolitos de diferente procedencia biosintética, los compuestos terpénicos y los fenilpropanoides. Los compuestos terpénicos que forman los aceites esenciales se originan por la condensación de unidades de isopreno activado, formando hidrocarburos de 10 y 15 átomos, llamados mono y sesquiterpenos respectivamente, los cuales normalmente se encuentran sustituidos por grupos oxigenados a los cuales se les conoce como mono y sesquiterpenoides<sup>15</sup>. Los fenilpropanoides provenientes de la biosíntesis del ácido shikímico, se constituyen por un anillo aromático y sustituyentes alquílicos, específicamente de tres carbonos (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>) con dobles enlaces en posición *trans*-. Por tanto, lo anterior implica que la composición química de los aceites esenciales presenta variabilidad, lo cual puede explicarse debido a varios parámetros intrínsecos (madurez de la planta, el método de cultivo, el tiempo de cosecha e interacciones ambientales) y extrínsecos (proceso de extracción, almacenamiento y envasado).

En este contexto, el uso de diversos aceites esenciales y sus constituyentes mayoritarios de algunas plantas tropicales como materiales renovables se considera una innovación, más teniendo en cuenta la rica diversidad vegetal presente en Colombia. Dentro de estas características, como se puede observar en la Figura 1-2, se encuentra una alta diversidad química de los componentes principales presentes en algunos EOs de plantas medicinales, destacando tres grupos bastante comunes en los fenilpropanoides y sus derivados: los sustituyentes de la cadena, y los formil- y alíl- sustituyentes del anillo. Como especies ejemplo de fuentes de aceites esenciales con elevada cantidad de fenilpropanoides y alto rendimiento como principio para ser usado como precursores se encuentra la obtención del eugenol a partir de clavo (*Syzygium aromaticum*), cuyo

contenido es del 80% de la composición total del aceite y el rendimiento de extracción del 17,0%<sup>16</sup>. De igual manera, el *trans*-anetol obtenido a partir del aceite extraído del anís estrellado (*Illicium verum*) presenta un contenido entre el 89 - 92%, siendo el rendimiento de la extracción entre 7,5 - 10,1%<sup>10</sup>. Y finalmente el safrol, nuestro compuesto de interés se obtiene a partir de la hierba santa (*Piper auritum*), y presenta un contenido<sup>5-7</sup> entre el 69,54 - 93,24% de la composición total del aceite y un rendimiento de extracción entre 1,8 - 2,4%.

**Figura 1-2:** Fenilpropanoides y derivados principales en EOs de plantas medicinales.



### 1.2.1 Uso sintético de los aceites esenciales

Para hacer un uso sintético exitoso de estos aceites, el material vegetal del cual se obtienen debe ser asequible, de fácil manejo y deben dar un rendimiento de extracción lo más alto posible (mayor al 6%), preferiblemente con un contenido mayor al 60% del componente de interés<sup>10</sup>. Además de esto, se puede seguir la estrategia sintética llamada FOS (Function Oriented Synthesis, por sus siglas en inglés), la cual consiste en la síntesis orientada a la detección de subunidades o fragmentos de compuestos similares a los medicamentos, para así generar nuevas moléculas bioactivas y comprender el funcionamiento de los procesos biológicos universales a nivel molecular por medio de moléculas pequeñas<sup>17</sup>.

Tras una revisión de los usos sintéticos relevantes de estos derivados de fenilpropanoides, se muestra que estos sustratos se han empleado en la preparación de sistemas heterocíclicos, macrociclos y derivados poliméricos tecnológicamente relevantes; también como materias primas para biotransformaciones, conduciendo a moléculas pequeñas y valiosas<sup>18, 19</sup>.

Como primer ejemplo se encuentra la síntesis de diversos sistemas de anillos de quinolina y benzofuranos, pues son extremadamente importantes por su gran diversidad de aplicaciones ya que tienen actividades antiparasitarias, antibióticas, antifúngicas, antivirales, antioxidantes, antituberculosas, anticancerígenas, entre otras<sup>20, 21</sup>. Para esto, el grupo de investigación liderado por Kouznetsov<sup>10</sup> demostró por primera vez la aplicabilidad sintética de los EOs de anís estrellado y clavo de olor para estos heterociclos, teniendo como componente principal el *trans*-anetol y el eugenol respectivamente. La ruta sintética propuesta como se observa en el esquema 1-3a, se realizó por medio de una condensación tri-componente (reacción de cicloadición [4+2]) a partir del aceite de anís, anilinas y benzaldehídos en presencia de un catalizador ácido, con el fin de obtener *cis*-2,4-diaril-3-metil-tetrahidroquinolinas polifuncionalizadas, de una manera muy simple y eficiente<sup>22</sup>. En este caso, el precursor proveniente del material renovable actúa como dienófilo, y las características notables de estos procedimientos son condiciones de reacción suaves y verdes, buenos rendimientos y velocidades de reacción. Cabe destacar que la misma síntesis se ha llevado a cabo haciendo uso de solventes eutécticos<sup>23</sup>,

obteniendo rendimientos del 28-98% con diastereoselectividad hacia el producto *cis*-(2e, 4e). Además, el DES se reutilizó en tres ciclos sin observar una actividad catalítica perjudicial, ni un impacto ambiental desfavorable, gracias al análisis métrico verde.

De igual manera, se desarrolló un procedimiento<sup>24</sup> de metátesis cruzada para sintetizar derivados de  $\beta$ -estilbeno simétricos o no simétricos a partir aceites esenciales de anís estrellado e hinojo, que contienen *trans*-anetol como componente principal. Como se puede observar en el esquema 1-3b, esta síntesis se realizó en condiciones sin disolventes, tiempos de reacción extremadamente cortos y con una carga de catalizador baja (hasta 0,01% en moles), obteniendo productos altamente reactivos, con un rendimiento del 94 % y 96 % respectivamente. Cabe destacar que gracias a que los EOs cumplen con la calidad sintética requerida, se eliminó el paso de aislamiento preliminar del proceso general con sustratos puros, y además los otros componentes menores de los EOs no interfirieron con la reacción y posterior purificación.

Otro ejemplo por destacar es la síntesis de derivados de dihidrobenzo[b]furano<sup>25</sup> siguiendo la reacción de cicloadición [3+2] catalizada en medio ácido por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , los fenilpropanoides *trans*-isoeugenol o *trans*-anetol, y 1,4-benzoquinona en PEG-400 (esquema 1-3c). Este último reactivo es considerado como uno de los medios de reacción inocuos y se emplea generalmente como vehículo para la administración de fármacos en el organismo. Por esta razón, la utilización de este disolvente en la reacción se considera verde. Retomando, las características notables de este procedimiento son condiciones de reacción suaves y simples, con buenos rendimientos (56 - 68%) y perfiles de reacción más limpios. Cabe destacar que este método podría ser un proceso útil y atractivo para la síntesis orientada a la diversidad de moléculas biológicamente importantes, que al igual que estas, contengan en su estructura una unidad C6-C3.

Ahora bien, desde el punto de vista ecológico también se presentan propuestas como la síntesis de nanopartículas de quitosano, el derivado más importante de la quitina. El quitosano tiene propiedades como biodegradabilidad, biocompatibilidad y actividad antibacteriana, lo que lo convierte en un polímero interesante para enormes aplicaciones en las áreas de la medicina, la administración de fármacos, el tratamiento del agua, los adhesivos, los antioxidantes, los biosensores, los textiles funcionales y el envasado de

alimentos<sup>26</sup>. Estructuralmente, el quitosano es bastante atractivo y con un alto potencial por la presencia de grupos NH<sub>2</sub>, y recientemente se reportó la síntesis novedosa de estas NPs<sup>26</sup> mediante reticulación química con cinamaldehído, presente en el aceite esencial de canela, quien es otro agente bactericida ecológico. Este procedimiento se basó en la reacción de Schiff entre el grupo amino del quitosano y el grupo formilo del cinamaldehído, logrando así una mejor estabilidad y propiedades antimicrobianas de las NPs.

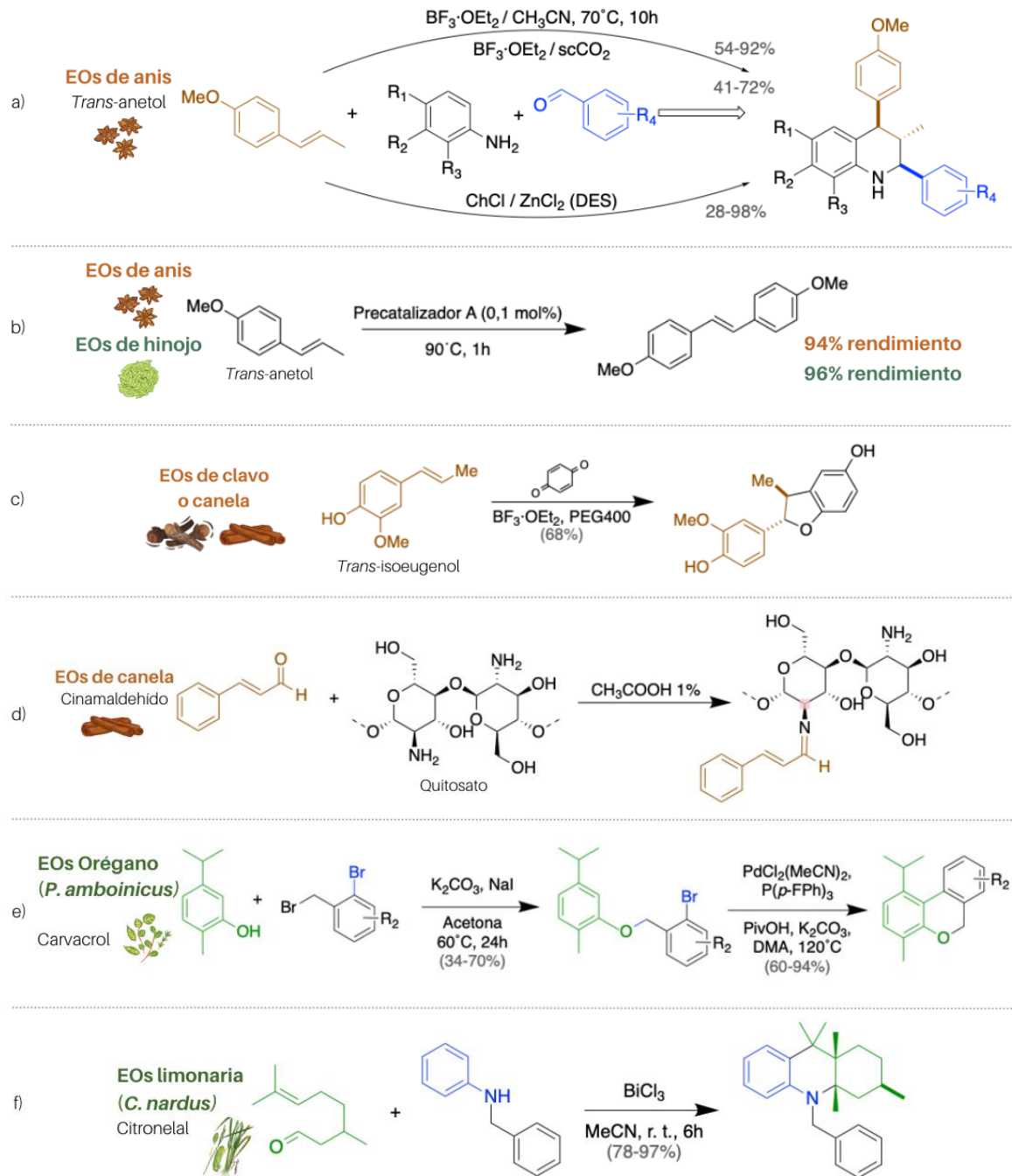
Agregando a lo anterior, también se encuentra la síntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) partiendo de aceite esencial de clavo (*Syzygium aromaticum*) como principal agente reductor y estabilizante<sup>27</sup>; esto debido a que la mayoría de los componentes de los EOs son lipofílicos y pueden envolver la superficie de las NP metálicas. La metodología presenta una tendencia de rápido desarrollo en la nanociencia moderna, pues es más eficiente minimizar el uso de solventes orgánicos y reactivos químicos para la dispersión y reducción en la síntesis. Justamente, estas AuNPs tienen un alto interés por su amplia gama de rutas sintéticas y diversidad de aplicaciones como actividades biológicas y los posibles efectos terapéuticos biomédicos, alto efecto antibacteriano y una toxicidad relativamente baja, e incluso aplicaciones prometedoras en el proceso de conservación de alimentos<sup>28, 29</sup>.

Por otro lado, se pueden encontrar diversos aportes de rutas sintéticas partiendo de aceites esenciales, donde su compuesto mayoritario no es un fenilpropanoide. Dentro de esto se encuentra la síntesis de derivados de benzo[e]cromeno a partir del EOs de *P. amboinicus* colombiano<sup>30</sup>, donde gracias al análisis de GC-MS se reveló que el carvacrol era el componente principal (67,1%) junto con *trans*-β-cariofileno (8,8%) y γ-terpineno (7,4%).

Esto permitió plantear la alquilación del EOs con 1-bromo-2-(bromometil)benceno y su posterior conversión por ciclocondensación (Esquema 1-3e). Justamente estos benzocromenos, derivados de las cumarinas, han surgido recientemente como subestructuras importantes y privilegiadas en el descubrimiento de fármacos, pues muestran interesantes actividades antiprotozoarias<sup>30</sup>. Cabe destacar que esta ruta sintética propuesta también se ve favorecida al reaccionar con timol e incluso con eugenol, proveniente del EOs de clavo, permitiendo obtener moléculas interesantes para la investigación biológica.

Asimismo, se puede llevar a cabo la síntesis de la octahidroacridina a partir del aceite esencial de limonaria, siendo su compuesto mayoritario el citronelal. Esta metodología sigue la reacción de Povarov, donde el EO reacciona con *N*-bencilanilina y BiCl<sub>3</sub> como catalizador (esquema 1-3f)<sup>31</sup>. Este heterociclo tiene aplicaciones biológicas relevantes las cuales se han estudiado ampliamente durante las últimas décadas, identificando propiedades farmacológicas importantes como la inhibición de secreciones de ácido gástrico y actividad antidepresiva similar al fármaco imipramina con posible prevención simultánea de la demencia tipo Alzheimer<sup>32</sup>. Justamente, la síntesis de estos compuestos ha seguido metodologías sintéticas como el reordenamiento de Beckmann<sup>33</sup>, la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts<sup>34</sup> y la reacción intramolecular de imino Diels-Alder empleando aminas aromáticas, sin embargo, con esta última se produce una mezcla de productos estereoquímicamente diferentes<sup>31</sup>. Es por esto que siguiendo la reacción de Povarov previamente descrita, se obtiene una alta diastereoselectividad y produce el isómero *trans* con un rendimiento del 97%<sup>31</sup>, la cual según los autores, se atribuye a la presencia de otros componentes en el EO, asemejándose a un efecto solvente en la reacción.

**Esquema 1-3:** a) Síntesis de derivados de quinolinas a partir del EOs de anís estrellado. b) Síntesis de derivados de  $\beta$ -estilbeno a partir de EOs de anís estrellado o hinojo. c) Síntesis de derivados de dihidrobenzo[*b*]furano a partir del *trans*-isoeugenol. d) Síntesis de NPs de quitosato a partir de cinamaldehído. e) Síntesis de derivados de benzo[*e*]cromeno a partir del EOs de *P. amboinicus*. f) Síntesis de octahidroacridina a partir del EOs de limonaria.





En conclusión, entre varios recursos de biomasa, las plantas aromáticas y sus aceites esenciales han atraído un amplio interés de investigación debido a la presencia de importantes metabolitos secundarios, lo que permite desafiar la producción química en base de la viabilidad económica y productividad sostenible, que se lleva en paralelo junto con los doce principios de la química verde los cuales fueron desarrollados por Paul Anastas y John Warner en 1998<sup>35</sup>, y ahora incorporados al Programa de Química Verde de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de EE.UU.

Es importante tener en cuenta que el alcance de estos principios va más allá de las preocupaciones sobre los peligros de la toxicidad química e incluye la conservación de energía, la reducción de desechos y consideraciones del ciclo de vida, como el uso de materias primas más sostenibles o renovables y la disposición final del producto<sup>36</sup>, por tanto la química verde o también llamada química sostenible, tiene como objetivo diseñar y producir productos y procesos químicos rentables que alcancen el nivel más alto de la jerarquía de prevención y reducción de la contaminación en su origen<sup>36</sup>.

### **1.2.2 Técnicas de extracción**

Existen factores que influyen significativamente en la composición del EOs en función del quimiotipo de este, como la edad de la planta y su estado fenológico, la época y momento del día de la colecta, las condiciones geobotánicas del medio (clima, altitud, tipo de suelo, pluviosidad), el mantenimiento del cultivo (fertilizantes, abonos y pesticidas), el modo de almacenamiento y manejo del material vegetal, y finalmente el método de extracción del aceite esencial<sup>37</sup>.

Justamente la extracción de estos EOs se ha venido estudiando desde hace mucho tiempo por técnicas comunes como la destilación por arrastre con vapor e hidrodestilación, recientes modificaciones involucran el uso de microondas<sup>16</sup>, la extracción con fluidos supercríticos<sup>38</sup> y otros métodos no convencionales<sup>39</sup>. Estas nuevas metodologías se han implementado con el fin de obtener altos rendimientos de extracción con la mínima cantidad de biomasa posible, también mejorando la selectividad hacia el compuesto de interés, eliminando así las impurezas que usualmente lo acompañan. Sin embargo, la hidrodestilación convencional sigue siendo un método de extracción bastante común para

obtener EOs, a pesar de tener algunas desventajas como el riesgo de pérdidas de compuestos termolábiles y el largo tiempo requerido para la extracción.

### 1.2.3 Determinación de la composición de los aceites esenciales

Dado que los EOs se destacan por su alta composición de compuestos de baja polaridad, las técnicas analíticas más utilizadas para el análisis de estas mezclas versátiles son cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS, por sus siglas en inglés) y cromatografía de gases con detector de ionización de llama (GC-FID, por sus siglas en inglés). Gracias a estas técnicas se determina el porcentaje de los componentes en término de las áreas relativas de la composición total del aceite; y así la respectiva discriminación del compuesto mayoritario, los posibles interferentes sintéticos y la calidad de este. Lo anterior teniendo en cuenta el rendimiento de extracción en función del área relativa del componente principal, la composición total del EOs y la estandarización del compuesto principal o de interés en cierta masa estándar de material vegetal seco.

Específicamente para la especie *P. auritum*, se encuentran los reportes de GC-MS de diversas colectas realizadas en Colombia (tabla 1-1) usando como técnicas de extracción la hidrodestilación convencional (HD) y la asistida por microondas (MADH), destacando la presencia del safrol con más del 69,54% de contenido en todos los casos.

**Tabla 1-1:** Reportes de GC-MS de la especie *Piper auritum* colectada en Colombia.

Lugar de colecta	Técnica de extracción	Parte de la planta	Compuestos mayoritarios (%)
Costa colombiana <sup>7</sup>	MADH	Hojas	Safrol (93,24), Miristicina (4,34)
		Inflorescencias	Safrol (90,30), Miristicina (5,84)
Antioquia, Medellín <sup>5</sup>	HD	Parte aérea	Safrol (69,54), <i>p</i> -cimeno (3,52), $\beta$ -cariofileno (3,71), terpinoleno (1,42), <i>p</i> -cimeno-8-ol (1,38), $\alpha$ -cubebeno (1,04)
Cali, Valle del Cauca <sup>6</sup>	MADH	Parte aérea	Safrol (91,3), miristicina (4,8), $\gamma$ -terpineno (1,0), $\alpha$ -terpinoleno (1,0), metileugenol (1,0)

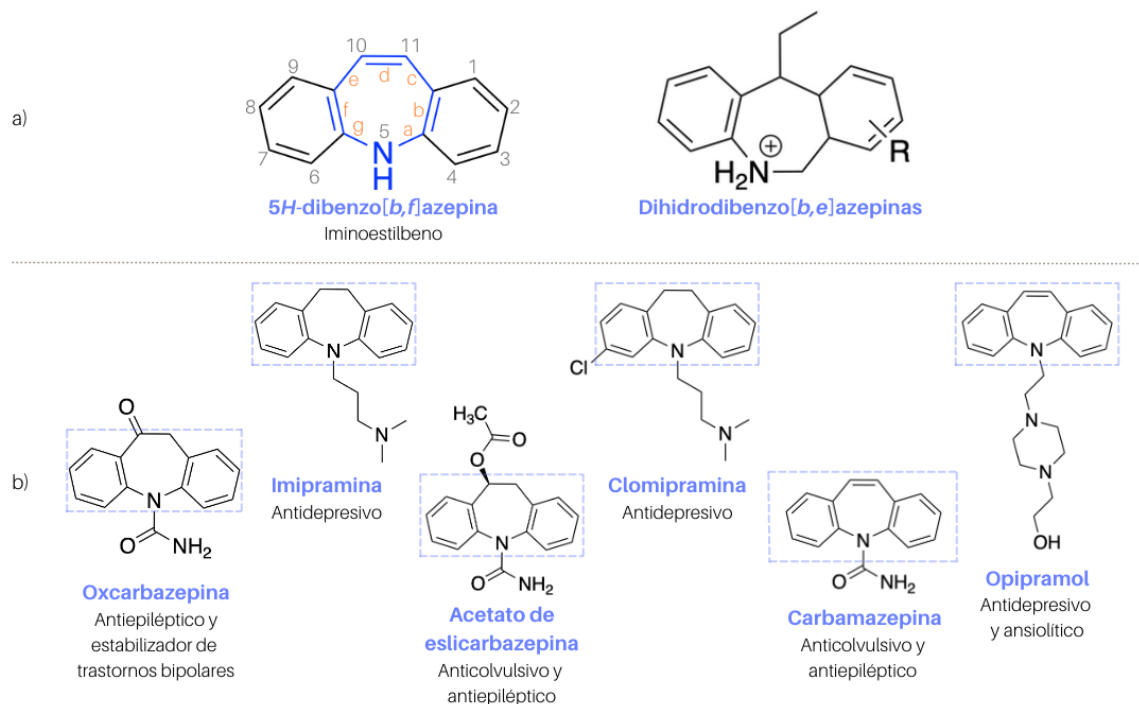
## 1.3 Dibenzazepinas

### 1.3.1 Estructura y aplicaciones

Las dibenzazepinas son moléculas tricíclicas nitrogenadas constituidas por dos anillos aromáticos de benceno fusionados a un núcleo de azepina, y se consideran una clase de compuestos de alta importancia debido a sus propiedades químicas, físicas y biológicas, derivadas tanto de su reactividad como estabilidad<sup>40</sup>. Estas pueden ser saturadas (correspondientes a las dihidrodibenzazepinas) e insaturadas, y su núcleo principal está constituido por 7 átomos. Asimismo, de acuerdo con la literatura, la sustitución más frecuente de los anillos aromáticos se da en las caras  $[b,e]$  y  $[b,f]$ , como se observa en la figura 1-4a.

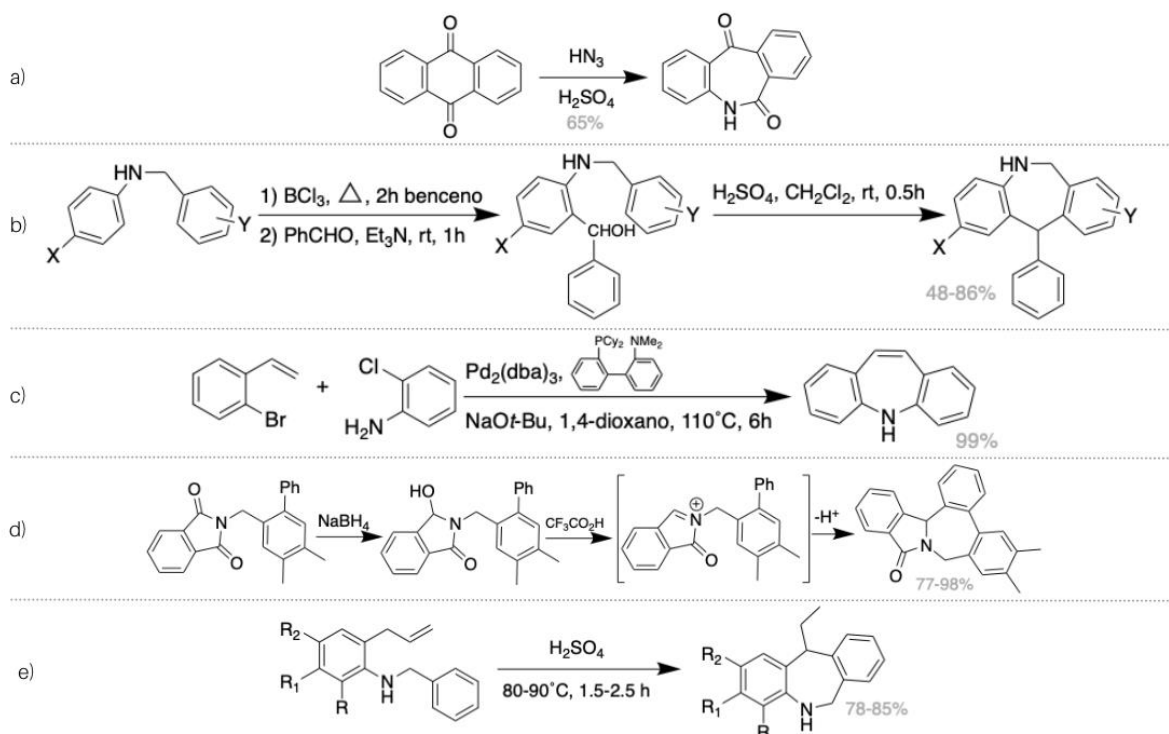
Esta familia de compuestos está ampliamente distribuida en la industria farmacéutica, y generalmente posee variaciones estructurales en las posiciones 5, 10, 11 y en los anillos aromáticos, dependiendo los precursores sintéticos. Justamente, las dibenzazepinas y sus derivados poseen un espectro notablemente amplio ya que actúan como agentes depresivos del sistema nervioso central causando diversos efectos como anestésico, sedativo, hipnótico, ansiolítico, convulsivante, antipsicótico, espasmolítico, antagonista de la serotonina, antiinflamatorio, fungicida, entre otros<sup>40, 41</sup>, lo que permite destacar su actividad potencial en el tratamiento de enfermedades las cuales se han estudiado por más de 40 años<sup>42</sup>. Algunos ejemplos de estas moléculas se encuentran en la figura 1-4b, donde inicialmente la 5*H*-dibenzo $[b,f]$ azepina, conocida como iminoestilbeno, es utilizado como precursor o intermediario en la síntesis de fármacos anticonvulsivos, además se usa ampliamente en química de materiales como transistores de efecto de campo orgánico (OFET), diodos emisores de luz (OLED) y material de transporte de huecos debido a sus propiedades de donador de electrones<sup>40</sup>. Asimismo, la carbamazepina, la imipramina, la clomipramina y el opipramol pertenecen a un grupo de fármacos antipsicóticos conocidos como antidepresivos tricíclicos; también se encuentra el grupo de fármacos antiepilépticos y estabilizadores de trastornos bipolares correspondientes a la carbamazepina, la oxcarbazepina y el acetato de esticarbazepina.

**Figura 1-4:** a) Estructuras comunes de las dibenzazepinas. b) Algunos derivados farmacéuticamente importantes de las dibenzazepinas.



### 1.3.2 Síntesis

Las síntesis reportadas para estos heterociclos usan precursores como derivados de antraquinona<sup>43</sup> o el ácido antranílico (esquema 1-5a), y el alcohol *o*-aminobencílico<sup>44</sup> (esquema 1-5b). Otras metodologías contemplan la reacción de *o*-cloroanilinas empleando catalizadores de paladio<sup>45</sup> y *o*-bromoestirenos (esquema 1-5c), incluso junto con yoduros de arilo y norborneno<sup>46</sup>; asimismo se encuentra la reducción de isoindolin-1,3-dionas y su posterior ciclación tipo Friedel-Crafts en medio ácido<sup>47</sup> (esquema 1-5d), y también se reportan rutas sintéticas de diversas etapas tomando como sustratos anilinas sustituidas y cloruro de bencilo haciendo uso de reacciones como la transposición amino-Claisen y alquilación electrofílica intramolecular<sup>48</sup> (esquema 1-5e).

**Esquema 1-5:** Reportes sintéticos de derivados dibenzazepínicos<sup>43-45, 47, 48</sup>


Esta última metodología sintética, es de nuestro interés ya que involucra el uso específico de las *o*-alilanilinas, y considerando que el amino safrol puede ser obtenido de safrol, es viable pensar en una propuesta metodológica para la síntesis alternativa de derivados dibenzazepínicos, e incluso explorar el potencial sintético del aminosafrol para abordar núcleos importantes tanto en síntesis orgánica, como en química medicinal.



## **2. Extracción de los aceites esenciales de hierba santa y determinación del contenido de safrol**

### **2.1 Materiales y métodos**

#### **2.1.1 Material vegetal**

La parte aérea de la especie *P. auritum* fue colectada en diciembre del 2020, en Nocaima Cundinamarca (5° 04' 08,36" N, 74° 21' 14,53" O); y en enero del 2021, en Doradal Antioquia (5° 55' 07,66" N, 74° 47' 16,27" O). Un espécimen se depositó en el Herbario Nacional Colombiano del Instituto de Ciencias Naturales en la Universidad Nacional de Colombia, con el número COL 526768.

#### **2.1.2 Extracción del aceite esencial de hierba santa**

El material vegetal seco de Nocaima (2255 g) y el de Doradal (2850 g) fueron sometidos a extracción en baches por medio de la técnica de hidrodestilación asistida por calentamiento convencional (HC) y por irradiación con microondas (MAHD). Para el caso de la HC, cada bache se llevó a cabo disponiendo aproximadamente 3 L de agua dentro del balón (5-6 L), junto con el material vegetal seco (150-200 g). El tiempo de extracción fue de 7 h. Por otro lado, la MAHD se llevó a cabo empleando un horno microondas comercial (Samsung, 1200 W). Dentro del horno se colocó un balón (2 L) con aproximadamente 0,7 L de agua y material vegetal (100-170 g). El tiempo total de extracción fue de 60 minutos a una rampa de potencia del horno de 60 % (15 minutos), 40 % (15 minutos), y 30 % (30 minutos). Una vez se colectó el aceite esencial en un recipiente tipo Dean Stark, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se almacenó a 4° C en frascos ámbar hasta su respectivo análisis y uso.

### 2.1.3 Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites esenciales

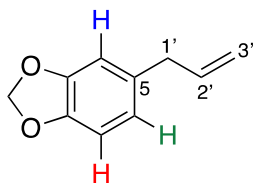
Esta determinación se discriminó por el lugar de colecta, la parte de la planta y la técnica de extracción, con el fin de establecer el aceite de mejor calidad para uso sintético, de acuerdo con el rendimiento de extracción (%p/p), el contenido de safrol (g) y la ausencia de interferentes. Los análisis se realizaron en un cromatógrafo de gases Agilent 7890B, acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5977A. Las muestras fueron preparadas a una concentración de 10 mg/mL en diclorometano R.A, usando un modo de inyección split/splitless 1:30 y una rampa de calentamiento de 40° C (2 min) a 250° C (1 min) a razón de 4 grados por min, y finalizando a 300° C (5 min) a razón de 8 grados por min.

### 2.1.4 Caracterización del aceite esencial de hierba santa

Para la respectiva caracterización del aceite esencial de hierba santa, los índices de refracción fueron tomados en el refractómetro B&C a temperatura ambiente (21,5° C), y se llevó a cabo su corrección respecto a la temperatura tomando un factor de 0,00045 unidades/° C. Asimismo, se determinó la densidad relativa y se tomaron los espectros de IR y RMN <sup>1</sup>H del aceite esencial extraído por hidrodestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima (NPHC). El espectro de IR se adquirió en el espectrofotómetro Nicolet iS50 (Thermo Fisher Scientific), junto con el accesorio ATR y pastillas de KBr. Las absorbancias se reportaron como números de onda ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ). El espectro RMN <sup>1</sup>H fue tomado en un espectrómetro Bruker equipado con una consola Avance NEO 400, operando a 400 MHz para <sup>1</sup>H. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) usando como referencia tetrametilsilano (TMS); las multiplicidades siguen la notación s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y dd (doble doblete), y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se reportan en Hertz (Hz). Los experimentos fueron registrados a temperatura ambiente en CDCl<sub>3</sub> (Merck, Alemania).



Aceite esencial de hierba santa: señales identificadas para 5-alilbenzo[d][1,3]dioxol (safrol **1**)



Aceite amarillo (R<sub>f</sub> Pentano:AcOEt 7:2 0,72). **IR (ATR) [ $v_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]**: 2893 (C-H aromático), 1639 (C=C), 1489 – 1443 (O-C-O), 1246 – 1042 (C-O-C aromático), 929 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)**: 6,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-7), 6,74 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H, H-4), 6,71 – 6,65 (m, 1H, H-6), 6,04 – 5,96 (m, 1H, H-2'), 5,95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,16 – 5,07 (m, 2H, H-3'), 3,35 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H, H-1').

## 2.2 Resultados y discusión

### 2.2.1 Extracción del aceite esencial de hierba santa

Para realizar la elección el aceite esencial con la calidad requerida para ser usado en el proceso sintético se analizó el rendimiento de extracción del aceite y su contenido de safrol considerando el lugar de colecta, la parte de la planta y la técnica de extracción usada, como se puede observar en la Tabla 2-1. Para el caso del rendimiento de extracción (%p/p), a modo general se aprecia que independientemente de las variables, los mejores valores se obtuvieron con la técnica de HC, haciendo referencia a los aceites esenciales de las inflorescencias en Doradal (DIHC: 5,18 %), las hojas en Doradal (DHHC: 3,87 %) y de la parte aérea en Nocaima (NPHC: 1,57 %); sin embargo, este resultado es contrario a lo reportado en literatura<sup>5-7</sup>. Pues como se ha discutido, la MAHD es más eficiente debido a la acción de las microondas sobre las paredes glandulares que contiene el aceite esencial, promoviendo una ruptura rápida y eficiente por el calentamiento dentro y fuera de las glándulas, gracias a las tres formas de transferencia de calor (irradiación, conducción y convección). Caso contrario a la HC, donde esta transferencia solo ocurre por conducción y convección, haciéndola menos efectiva<sup>49</sup>. Sin embargo, en nuestra parte experimental, esta irradiación no fue constante, debido a que el agua entraba rápidamente

en ebullición, no promoviendo un calentamiento efectivo, y así, una extracción poco efectiva, interfiriendo en la composición de componentes extraídos.

Seguidamente, según Kouznetsov<sup>10</sup>, un EOs se considera bastante bueno para el uso sintético exitoso cuando el compuesto de interés tiene un contenido mayor al 60%, y al evaluar el contenido de safrol en todos los aceites extraídos, se observa que su contenido está por encima del 72 %, lo que se considera bastante bueno. Además de esto, se determinó los gramos de safrol en 100 g de material vegetal para estandarizar el contenido del fenilpropanoide, obteniendo como mejor aceite esencial aquel obtenido de las inflorescencias colectadas en Doradal extraído por HC (DIHC: 4,26 g). Esta cifra es muy importante para la aplicación objetivo del presente proyecto, pues puede garantizar una transformación de la biomasa más favorable e incluso su aislamiento, en caso de ser necesario, evaluando las impurezas que pueden actuar como interferentes.

Asimismo, haciendo la comparación de nuestras técnicas de extracción con otros reportes de otras zonas de colecta colombianas (Tabla 2-1), se puede observar que respecto al contenido de safrol, la metodología propuesta no tiene los porcentajes más altos de aceite para ambas partes de la planta, sin embargo, estos se consideran bastante buenos. Por otro lado, respecto al rendimiento de extracción del aceite, se puede apreciar que nuestra metodología difiere por más del 1,4% respecto a las reportadas, y los gramos de safrol en 100 g de material vegetal incluso duplican los valores reportados.

Con lo anterior se quiere hacer evidente que la ecofisiología de una especie puede influir significativamente en la composición de la misma, y que las concentraciones de safrol y el rendimiento del aceite, corroboran a la especie *P. auritum* como una fuente alternativa de safrol. Asimismo, se resalta la importancia del reporte de la especie en Nocaima y Doradal, pues se puede observar que a pesar de que hay poca información de la especie y su extracción en nuestro territorio nacional, no hay reportes en nuestras zonas de colecta.

**Tabla 2-1:** Resultados obtenidos de las extracciones de aceites esenciales de *P. auritum* y comparación con otras regiones colombianas.

Lugar de colecta	Parte de la planta	Técnica de extracción	Abreviatura	Aceite obtenido (g)	Rendimiento de extracción del aceite (%p/p) <sup>a</sup>	Contenido de Safrol (%) <sup>b</sup>	g safrol / 100g material vegetal <sup>c</sup>
Nocaima	Parte aérea	HC	NPHC	3,3597	1,57	82,52	1,30
		MAHD	NPMW	3,7949	n. d.	72,68	n. d.
Doradal	Hojas	HC	DHHC	5,8097	3,87	87,75	3,40
		MAHD	DHMW	1,5051	1,51	n. d.	n. d.
	Inflorescencias	HC	DIHC	10,3555	5,18	82,19	4,26
		MAHD	DIMW	1,4339	0,84	n. d.	n. d.
Tallos	HC	DTHC	1,1972	0,21	80,49	0,17	
Costa Colombiana <sup>7</sup>	Hojas	MAHD: 30 min (60% de potencia del horno)	-	-	2,30	93,24	2,14
	Inflorescencias	MAHD: 30 min (60% de potencia del horno)	-	-	2,40	90,30	2,17
Medellín <sup>5</sup>	Inflorescencias	HC: 3h	-	-	1,08	69,54	0,75
Cali, Valle del Cauca <sup>6</sup>	Inflorescencias	MAHD	-	-	-	91,3	-

<sup>a</sup> Rendimiento (%p/p) = (aceite obtenido/material vegetal seco) x 100%.

<sup>b</sup> Porcentaje referido a contenido normalizado.

<sup>c</sup> g safrol/100g material vegetal = (contenido de safrol (%)/100g material vegetal) \* rendimiento (%p/p).

n. d.: no determinado

NPHC: Aceite esencial extraído por hidrodestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima.

NPMW: Aceite esencial extraído por hidrodestilación asistida por microondas de la colecta de la parte aérea en Nocaima.

DHHC: Aceite esencial de la colecta de las hojas en Doradal extraído por hidrodestilación convencional.

DHMW: Aceite esencial de la colecta de las hojas en Doradal extraído por hidrodestilación asistida por microondas.

DIHC: Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal extraído por hidrodestilación convencional.

DIMW: Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal extraído hidrodestilación asistida por microondas.

DTHC: Aceite esencial de la colecta de los tallos en Doradal.

### 2.2.2 Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites esenciales

La quimio-prospección y determinación de la composición de los EOs es necesaria, más específicamente para analizar si existen posibles interferentes sintéticos. Para esto se evalúan dos aspectos importantes: la mejor técnica de hidrodestilación en función del mayor contenido de safrol presente, y la evaluación del contenido de los EOs discriminados por las distintas partes de la planta (inflorescencias, hojas y tallos). Lo anterior se analizó con los aceites esenciales extraídos en Nocaima y Doradal, respectivamente.

Dando paso al primer análisis, en la tabla 5-1 de anexos se presentan los resultados de GC-MS de los aceites extraídos de la colecta en Nocaima, donde además se evalúa la mejor técnica de hidrodestilación, a partir de la misma parte de la planta (parte aérea). Los resultados presentados hacen referencia a más del 90,86 % de la composición del aceite esencial, y como era de esperarse, sus compuestos son los mismos con diferencias poco relevantes, tanto en el área relativa como en el tiempo de retención, siendo excluido el área del safrol. Para este caso en especial, seis compuestos en común hacen parte de la composición relevante del aceite (eucaliptol,  $\gamma$ -terpineno, terpinoleno, fenchona, safrol y germacreno D), donde el fenilpropanoide de interés es el compuesto mayoritario. Justamente respecto al contenido de safrol en el aceite (Tabla 2-1) se observa que ambas áreas son de bastante significancia (MAHD: 72,68 %, HC: 82,52 %), y difieren en un 10 %, por tanto, se decide continuar las demás extracciones por HC.

Una vez determinadas las mejores condiciones para la hidrodestilación en nuestras condiciones experimentales, se evalúan los resultados con distintas partes de la planta (inflorescencias, hojas y tallos) para la colecta realizada en Doradal (Tabla 2-1). Para este caso, en la tabla 5-2 de anexos se hace referencia a más del 91,87 % de la composición de los EOs y como se puede observar, su composición es distinta, siendo el único compuesto en común el safrol. Respecto al fenilpropanoide de interés, sus áreas relativas difieren poco (Tabla 2-1), encontrando de mayor a menor composición las hojas (87,75 %), seguido de las inflorescencias (82,19 %) y finalizando por los tallos (80,49 %). Esto hace

evidente que cada una de las partes de la planta presenta una alta variación en la proporción de sus constituyentes, los cuales se pueden atribuir a diferentes factores influyentes tales como la edad de la planta y su estado fenológico, la época y momento del día de la colecta, las condiciones geobotánicas del medio (clima, altitud, tipo de suelo, pluviosidad), el mantenimiento del cultivo (fertilizantes, abonos y pesticidas), el modo de almacenamiento y manejo del material vegetal, y finalmente el método de extracción del aceite esencial. Estos factores también pueden explicar la diferencia del contenido de safrol en la colecta realizada en Nocaima y Doradal, donde de acuerdo con los resultados obtenidos, el aceite obtenido en Doradal tiene una mayor proporción de safrol.

Por otra parte, al evaluar las estructuras de los otros componentes presentes en los aceites de ambas procedencias (Nocaima y Doradal), se encuentran hidrocarburos, monoterpenos y sesquiterpenos (Tabla 2-2), lo cual implica que no son interferentes importantes si se considera transformar la biomasa con fines sintéticos. El análisis de los rendimientos de la extracción junto con la composición de los aceites permite concluir que todos los aceites obtenidos por las dos técnicas de extracción y de los dos sitios de colecta tienen la calidad suficiente para ser empleados como precursores en síntesis orgánica, esto es, mayor contenido de safrol y menor cantidad de metabolitos secundarios (Tabla 2-2 y 5-2 de anexos). Sin embargo, y a pesar de que el mejor rendimiento en la extracción se obtiene a partir de las inflorescencias colectadas en Doradal empleando la hidrodestilación con calentamiento convencional (HC), es más conveniente realizar la extracción a partir de las hojas si se desea obtener cantidades apreciables del aceite para realizar transformaciones sintéticas debido a que, a diferencia de las hojas, las inflorescencias solamente se encuentran presentes en ciertas épocas del año. Por esta razón, se decidió realizar más extracciones de las hojas secas de *P. auritum* colectadas en Doradal (dándole como nombre abreviado, DH) obteniendo 61,18 g de aceite esencial a partir de 1787 g de hojas.

Los resultados de GC-MS de la unión de todos estos aceites revelan que se tiene el mayor contenido de safrol (89,56%) comparado con todas las muestras previamente evaluadas (Tabla 2-2 y Tabla 5-3 de anexos). Con lo anterior se evidencia que, a pesar de tener aceites de la misma parte de la planta, el mismo lugar de colecta y el mismo método de extracción, las áreas relativas de los compuestos presentes pueden ser variables. Esto se puede atribuir específicamente al tiempo de secado del material vegetal, pues cuando este

es mayor, los componentes con mayor presión de vapor se volatilizan, quedando en mayor proporción los fenilpropanoides, y en este caso, el safrol.

**Tabla 2-2:** Composición relativa de los aceites esenciales extraídos.

Compuestos	Áreas relativas por aceite esencial (%)					
	NPHC	NPMW	DHHC	DIHC	DTHC	DH
$\alpha$ -Pino	-	-	-	1,03	1,51	-
Biciclo[2.2.1]heptano	-	-	-	-	1,13	-
$\alpha$ -Felandreno	-	-	-	1,12	-	-
1,3-ciclohexadieno	-	-	-	1,04	-	-
2-Nonanona	-	-	-	-	1,89	-
(+)-2-Bornanona	-	-	-	-	2,84	-
Eucaliptol	5,39	5,67	-	-	-	-
$\gamma$ -Terpineno	1,01	1,18	1,34	2,76	-	1,08
Terpinoleno	2,01	2,2	1,83	3,7	-	1,41
Fenchona	1,76	1,63	-	-	-	-
Safrol	82,52	72,68	87,75	82,19	80,49	89,56
1,3-Benzodioxol	-	-	-	-	2,69	-
Cariofileno	-	1,88	1,75	-	1,52	1,66
Germacreno D	1,63	4,02	-	-	-	-
Ácido 1,3-bencenodicarboxílico	1,77	-	-	-	-	-

NPHC: Aceite esencial extraído por hidroddestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima.

NPMW: Aceite esencial extraído por hidroddestilación asistida por microondas de la colecta de la parte aérea en Nocaima.

DHHC: Aceite esencial de la colecta de las hojas en Doradal.

DIHC: Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal.

DTHC: Aceite esencial de la colecta de los tallos en Doradal.

DH: Unión de varios baches de aceite esencial de las hojas de Hierba santa, colectado en Doradal.

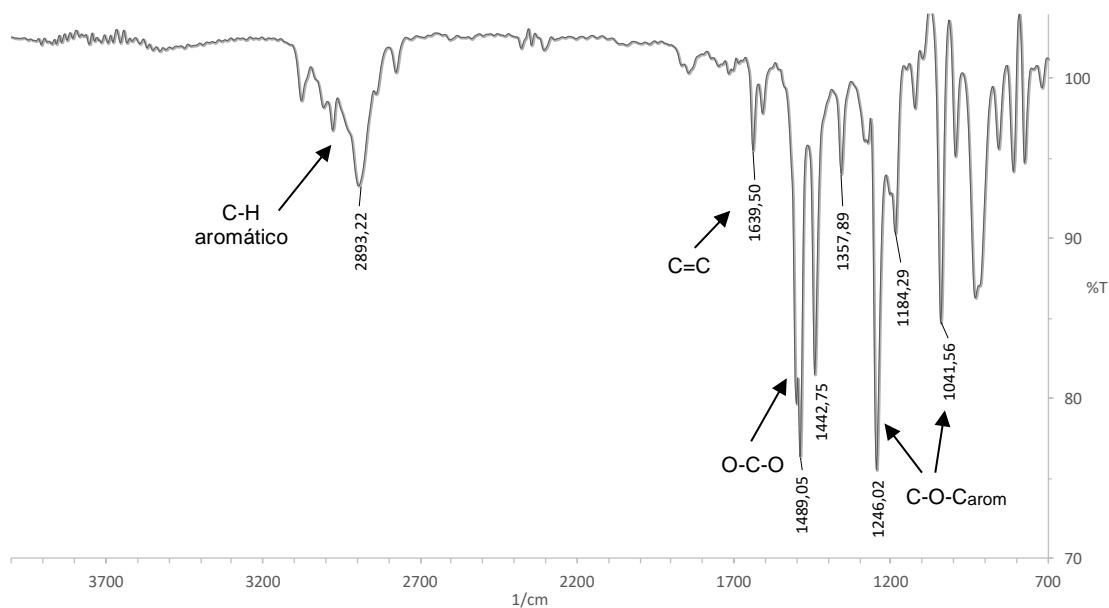
### 2.2.3 Caracterización del aceite esencial de hierba santa (1)

Al llevar a cabo la caracterización de los EOs de hierba santa obtenidos en ese trabajo y comparar la densidad relativa, así como los índices de refracción, se observa que los valores determinados experimentalmente se encuentran dentro del mismo rango para aceites obtenidos en otros reportes. Específicamente, la densidad relativa de todos los aceites se encuentra en el rango de 1,0066 - 1,0393 g/mL, mientras que los índices de refracción están en el rango de 1,5247 - 1,5307 (Tabla 2-3)<sup>50-52</sup>.

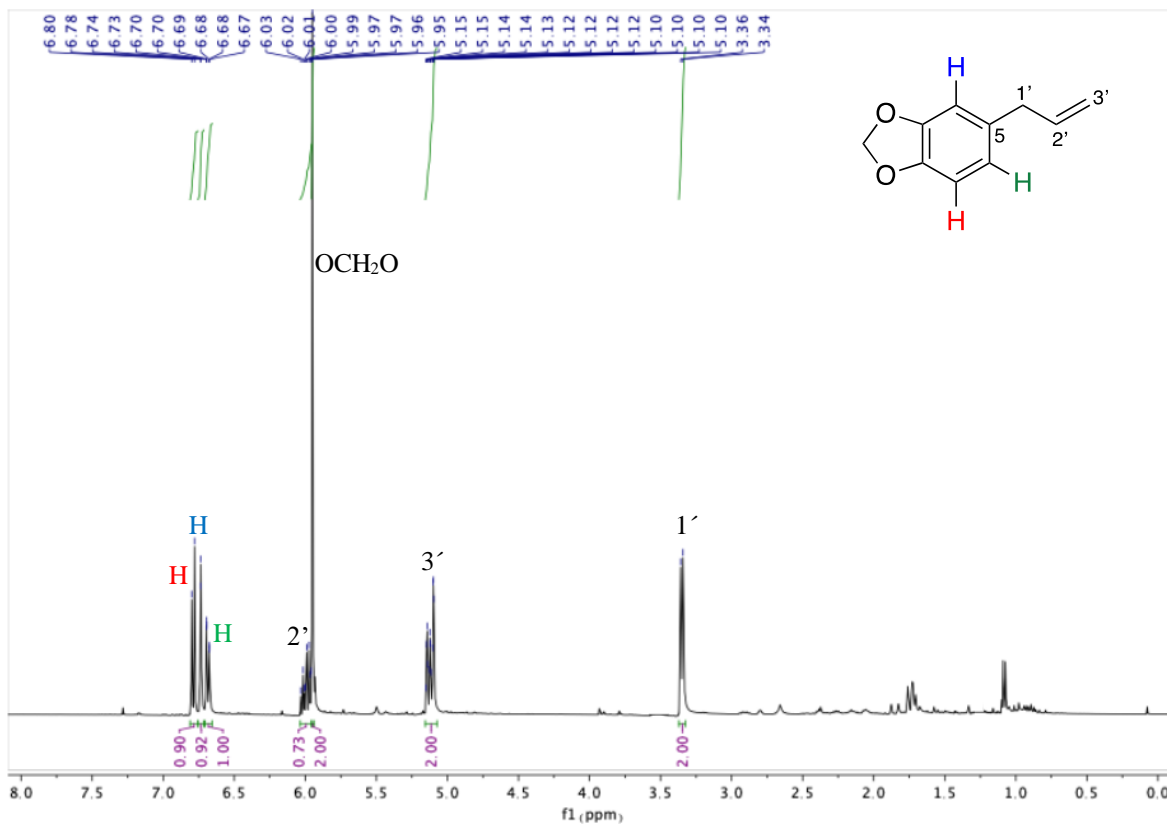
Asimismo, tras obtener el espectro IR de DHHC (Figura 2-2a) se pueden observar las bandas principales del safrol correspondientes al estiramiento del enlace C-H de carbonos  $sp^2$  y  $sp^3$  entre 3100 – 2893  $cm^{-1}$ , la banda aguda de baja intensidad del estiramiento C=C del alqueno monosustituido en 1639  $cm^{-1}$ . También las bandas agudas de alta intensidad en 1489  $cm^{-1}$  correspondientes al estiramiento O-C-O y flexión en el plano de H-C-H; y finalmente, la banda delgada de alta intensidad en 1246  $cm^{-1}$  que se atribuye al estiramiento C-O del grupo metilendioxi, junto con la banda de flexión fuera del plano del grupo =CH<sub>2</sub> del fragmento alílico que se observa en 929  $cm^{-1}$ . Por otro lado, tras obtener el espectro RMN <sup>1</sup>H del aceite esencial NPHC (Figura 2-2b), se observa que el compuesto principal es el safrol (5-(2-propenil)-1,3-benzodioxol), a pesar de tener otros 6 compuestos como se evidencia en la tabla 5-1 de anexos. Estos otros compuestos presentan señales con baja intensidad principalmente a campo alto del espectro, dando a notar que no son interferentes en la zona aromática. A campo bajo se observan tres grupos de señales entre 6,79 y 6,65 ppm, y que integran cada una para un protón, las cuales se asignaron a los protones aromáticos. La primera señal corresponde al protón H-7 (6,79 ppm, d,  $J = 7,9$  Hz), el protón H-4 se observa en 6,74 ppm como un doblete ( $J = 1,3$  Hz), mientras que la señal para el protón H-6 es un multiplete centrado en 6,68 ppm. Los valores de las constantes de acoplamiento y la multiplicidad encontrada para los protones H-7 y H-4 permiten ver la relación entre los hidrógenos vecinales H-7 y H-6 junto con la posición *meta* de los protones H-4 y H-6. El grupo metilendioxi presenta un singulete que integra para dos protones en 5,95 ppm, y el fragmento alílico genera tres grupos de señales que se observan como dos multipletes y un doblete ( $J = 6,7$  Hz) ubicadas en 6,00 ppm; 5,11 ppm y 3,35 ppm y que se asignaron a los protones H-2', H-3' y H-1' respectivamente.

**Tabla 2-3:** Comparación de las propiedades físicas de los aceites esenciales extraídos y comparación con otras regiones.

Lugar de colecta	Técnica de extracción	Parte de la planta	Densidad promedio (g/mL)	Índice de refracción (20°C)
Nocaima, Colombia	Hidrodestilación convencional	Parte aérea	1,0066 ± 0,0246	1,5247
	Hidrodestilación asistida por microondas		1,0268 ± 0,0191	1,5287
Doradal, Colombia	Hidrodestilación convencional	Inflorescencias	1,0122 ± 0,0091	1,5297
		Parte aérea	1,0393 ± 0,0178	1,5307
		Tallo	1,0173 ± 0,0049	1,5272
	Hidrodestilación asistida por microondas	Inflorescencias	1,0209 ± 0,0146	1,5267
		Parte aérea	1,0300 ± 0,0178	1,5332
Palo Gacho, México <sup>50</sup>	Hidrodestilación convencional	Hojas	1,0150	1,5260
Xalapa, México <sup>52</sup>	Hidrodestilación asistida por microondas	Hojas	1,0233	1,5283
Villaflores, México <sup>51</sup>	Hidrodestilación convencional	Hojas	1,0900	-

**Figura 2-1:** a) Espectro IR de DHHC, b) Espectro RMN <sup>1</sup>H de NPHC.







## **3. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas y benzo[1,2-*b*]azepinas**

### **3.1 Materiales y métodos**

#### **3.1.1 Cromatografía en capa delgada (TLC)**

La cromatografía en capa delgada (TLC) fue realizada en placas con fase estacionaria de sílica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Alemania), y fase móvil especificada en cada caso. Se visualizaron en la lámpara multiband UV-254/266 nm modelo UVGL-25, además de vapores de Yodo.

#### **3.1.2 Espectroscopía de infrarrojo con transformada de Fourier (IR-TF)**

Los espectros IR se adquirieron en el espectrofotómetro Nicolet iS50 (Thermo Fisher Scientific), junto con el accesorio ATR y pastillas de KBr. Las absorbancias se reportan como números de onda ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ).

#### **3.1.3 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)**

Los espectros RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, APT y HMBC fueron tomados en un espectrómetro Bruker equipado con una consola Avance NEO 400, operando a 400 MHz para <sup>1</sup>H y 100 MHz para <sup>13</sup>C. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm) usando como referencia tetrametilsilano (TMS); las multiplicidades siguen la notación s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y dd (doble doblete), y las constantes de acoplamiento se reportan en J (Hz). Los experimentos fueron registrados a temperatura ambiente en CDCl<sub>3</sub> (Merck, Alemania).

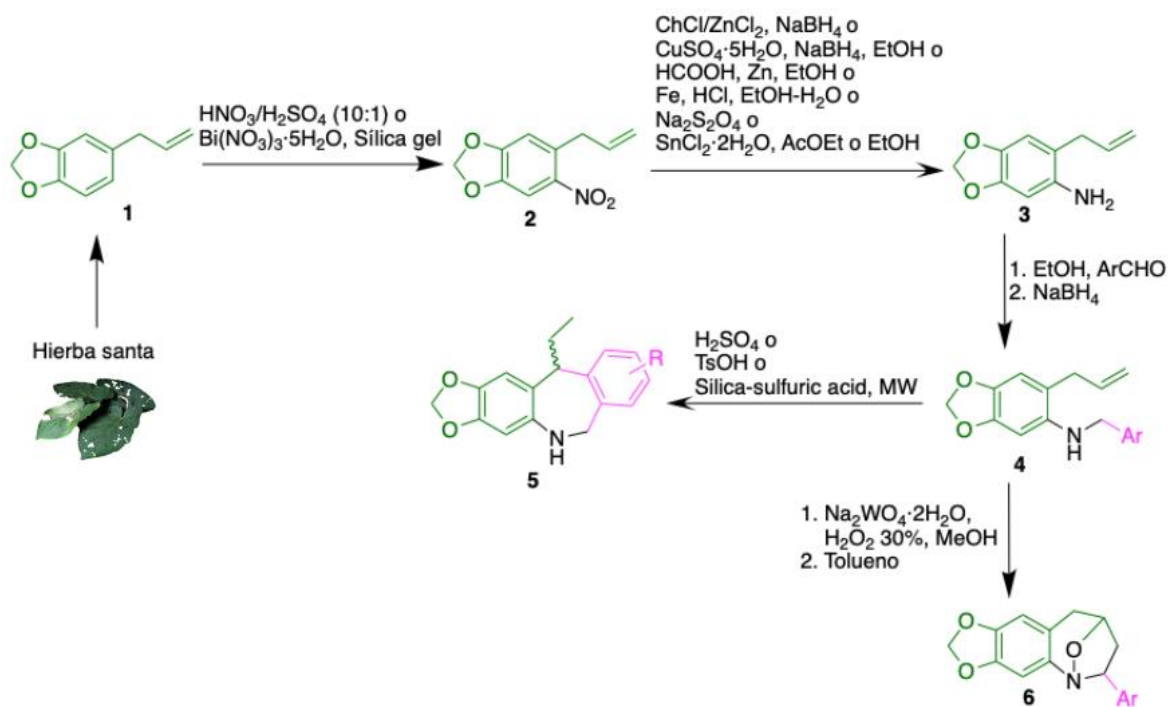
### 3.1.4 Cromatografía de gases con ionización de llama (GC-FID) y cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (GC-MS)

Los análisis de GC-FID fueron tomados en un cromatógrafo de gases Agilent 8860. Asimismo, los análisis de GC-MS se realizaron en un cromatógrafo de gases Agilent 7890B, acoplado a un espectrómetro de masas Agilent 5977A. Las muestras fueron preparadas a una concentración de 10 mg/mL en diclorometano R.A, usando un modo de inyección split/splitless y una rampa de calentamiento que se especifica para cada uno de los compuestos.

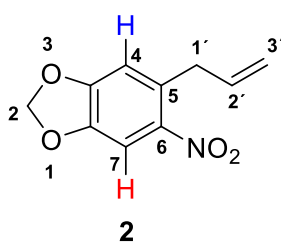
## 3.2 Síntesis y caracterización

Con el fin de explorar el potencial sintético del aceite esencial de hierba santa que tiene un alto contenido de safrol se planteó una ruta sintética que permitiera obtener dibenzo[*b,e*]azepinas y benzo[1,2-*b*]azepinas en pocos pasos. La ruta sintética diseñada inicia con la obtención de la *orto*-alil anilina derivada del safrol (aminosafrol) por medio de una nitración y reducción empleando como precursor el EO obtenido en la primera etapa. Seguidamente, se propuso el uso de este precursor en la síntesis de una serie de N-bencil derivados de aminosafrol mediante una reacción one-pot de condensación-reducción empleando benzaldehído y sus análogos con sustituyentes 2-metil, 4-metil, 2-metoxi, 3-metoxi, 4-metoxi, 4-dimetilamino, 4-isopropil, 2-bromo y 4-bromo. Estas aminas secundarias posteriormente se emplearían, por una parte, para estudiar la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts para obtener derivados de dibenzazepinas, y por otra parte, se llevaría a cabo la oxidación para generar nitronas y luego con su posterior ciclación intramolecular 1,3-dipolar generar derivados benzazepínicos. Esta ruta sintética pretendía dar un aporte científico e innovador para el empleo de aceites esenciales en síntesis orgánica, además de disminuir los impactos ambientales que esta actividad genera (Esquema 3-1).

**Esquema 3-1:** Estrategia sintética propuesta para la obtención de derivados dibenzazepínicos y benzazepínicos empleando aceite esencial de hierba santa (*Piper auritum*).



### 3.2.1 5-aliil-6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol (nitrosafrol, 2)



#### 3.2.1.1 Nitración con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

De acuerdo con la metodología clásica<sup>53</sup>, a una mezcla de aceite esencial de hierba santa (230 mg, 82,52% safrol, 1,170 mmol safrol) en ácido acético glacial (1 mL) a  $-5^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución de ácido nítrico y ácido sulfúrico a la misma temperatura (relación 10:1, 250  $\mu\text{L}$ ). La mezcla se agitó durante 5 h, siendo controlada por TLC (Pentano: AcOEt, 7:3), se detuvo con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se

neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (pH 7) y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se obtuvo 230 mg de crudo, un aceite amarillo, el cual se analizó por RMN (Ver anexo 6.1). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,9; 1,6 Hz, 1H), 6,03 – 5,96 (m, 1H, H-2'), 5,95 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,15 – 5,08 (m, 2H, H-3'), 3,35 (d, J = 6,7 Hz, 2H, H-1').

### 3.2.1.2 Nitración con nitrato de bismuto pentahidratado

A una suspensión de nitrato de bismuto pentahidratado (2350 mg, 4,845 mmol) en 40 mL de cloroformo se adicionaron una mezcla de aceite esencial de hierba santa (950 mg, 82,52% safrol, 4,833 mmol safrol) y silica gel (1,2 g). La mezcla resultante se dejó en reflujo por 80 minutos, se enfrió a r.t. y se filtró. Luego de evaporar el solvente, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna sobre silica gel (pentano: AcOEt, 20:1) obteniendo un aceite de color vinotinto con un rendimiento de 61%.

Aceite vinotinto, 61% ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:2 0,57). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 1620, 1523 (C=C), 1515, 1440 ( $\text{NO}_2$ ), 1249 (C-O-C), 1122 (O-C-O), 926 ( $=\text{CH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,50 (s, 1H, H-7); 6,77 (s, 1H, H-4); 6,11 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 6,02-5,92 (m, 1H, H-2'), 5,14-5,07 (m, 2H, H-3'); 3,67 (d, J = 6,5 Hz, 2H, H-1'). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 152 (C-3a); 147 (C-7a); 135 (C-2'); 135 (C-6); 132 (C-5); 117 (C-3'); 110 (C-4); 106 (C-7); 103 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 38 (C-1').

### 3.2.2 *p*-toluidina

Previamente a la síntesis del compuesto **3**, se estudió la reducción del *p*-nitrotolueno para obtener *p*-toluidina. El objetivo de realizar este estudio con otro sustrato de características químicas similares al aminosafrol, es debido a que no se cuenta con el reactivo inicial comercial por las restricciones de importación de sustancias ilícitas de estupefacientes y sustancias psicoactivas en Colombia<sup>9</sup>. Por otro lado, el gasto del aceite esencial extraído implicaría limitaciones para las futuras síntesis presentadas de los heterociclos deseados. En consecuencia, se plantea la optimización de la reducción con las siguientes tres metodologías.

### 3.2.2.1 Reducción con DES

Para esta metodología, se adaptó el protocolo publicado por Zeynizadeh y Zahmatkesh<sup>54</sup>, donde se preparó el DES compuesto por cloruro de colina/cloruro de zinc (1:2 mmol, 840 mg/1640 mg) a 70 °C, se mezcló con 200 mg de *p*-nitrotolueno (1,258 mmol) y 280 mg de NaBH<sub>4</sub> (7,292 mmol). Se mantuvo la temperatura por 3 h y se realizó TLC (Pentano: AcOEt, 7:2), obteniendo resultados no favorables, pues no se redujo el nitro compuesto y se obtuvo una mezcla blanca y viscosa. Cabe mencionar que se varió el orden de adición de los reactantes, obteniendo siempre el mismo resultado.

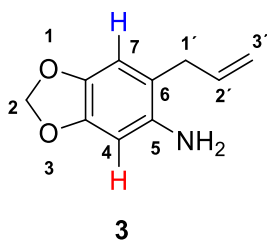
### 3.2.2.2 Reducción con CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O

Para la segunda metodología<sup>55</sup>, el *p*-nitrotolueno (280 mg, 2 mmol) se disolvió en 10 mL de etanol. Luego se adicionó una solución de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O (1 g, 2 mmol) y se enfrió la mezcla a 0 °C, para así añadir lentamente NaBH<sub>4</sub> (380 mg, 2 mmol). Se dejó agitando a 60 °C por 4 h, las cuales se controlaron con TLC (Pentano:AcOEt, 7:2), obteniendo mezcla de compuestos y la reacción incompleta.

### 3.2.2.3 Reducción con Zn y HCOOH

Para la tercer metodología<sup>56</sup>, a una mezcla del *p*-nitrotolueno (200 mg, 1,459 mmol) y Zn en polvo (120 mg, 1,835 mmol) en 5 mL de metanol se le añadió 0,8 mL de ácido fórmico. Se agitó a temperatura ambiente por 3 horas, luego se dispuso en reflujo por 4 horas, siendo controlada por TLC (Pentano:AcOEt, 7:2), no obteniendo reducción pero sí otros compuestos secundarios.

### 3.2.3 6-alilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, 3)



Para la síntesis del compuesto **3**, la cual consiste en la reducción del grupo nitro, se realizaron tres metodologías distintas a las mencionadas en el apartado anterior.

### 3.2.3.1 Reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

En la primera metodología<sup>57</sup> se mezcló el compuesto **2** (100 mg, 0,483 mmol) con cloruro de estaño dihidratado (660 mg, 2,925 mmol), variando el método de reacción: (a) reflujo por 16 h en 20 mL de acetato de etilo, (b) acetato de etilo 3 h en MW, y (c) reflujo por 17 h en etanol. Tras los respectivos controles en TLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se suspendió en hielo. Luego, se neutralizó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso (pH 7-8), se filtró por medio de un embudo Büchner y se extrajo con AcOEt. Después se concentraron los crudos y se enviaron a RMN (Ver anexos 6.2.1). Método b: **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6,59 (s, 1H, H-7), 6,31 (s, 1H, H-4), 5,99 – 5,89 (m, 1H, H-2'), 5,86 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,18 – 5,02 (m, 2H, H-3'), 3,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H, H-1').

### 3.2.3.2 Reducción con ditionito de sodio

Para la segunda metodología, a 2 mL de etanol se añadió 100 mg del compuesto **2** (0,483 mmol) y 672 mg de ditionito de sodio (8 mmol) disuelto en agua. Se dispuso en el MW a 100°C por 5 min y se controló por TLC (Pentano:AcOEt, 7:3). La mezcla se neutralizó con hidróxido de amonio (pH 8), se extrajo exhaustivamente con AcOEt, se desecó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, obteniendo el compuesto **3** con un rendimiento del 20%.

### 3.2.3.3 Reducción con Fe en medio ácido

Para la tercer metodología<sup>58</sup>, a 15 mL de etanol se añadió 1 g del compuesto **2** (4,827 mmol) y 1510 mg de hierro en polvo (27,037 mmol). La mezcla se colocó en reflujo y se añadió gota a gota 4 mL de HCl al 37%. Tras 2 h de reacción, la cual se controló cada 10 minutos por TLC (Pentano:AcOEt, 7:3), la mezcla se neutralizó con una solución de NaOH (pH 7-8), se extrajo exhaustivamente con AcOEt, se desecó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna sobre silica gel (pentano: acetato de etilo, 20:1) obteniendo un aceite de color cobrizo. 64,08%.

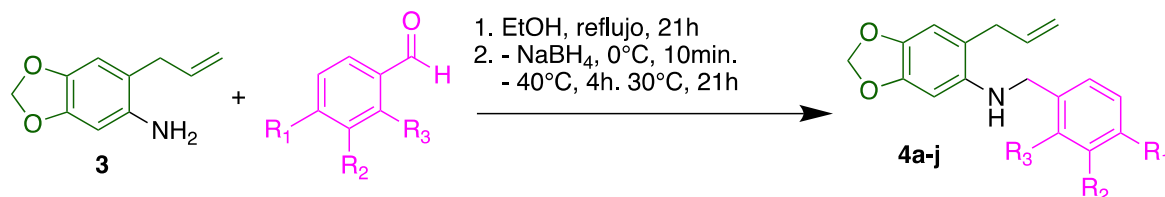


Aceite de color cobrizo. 64,08% ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,45). **IR (ATR) [ $v_{\max}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3425 (NH<sub>2</sub>), 1631 (C=C), 1485 (C-O-C), 1172 (O-C-O), 926 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 6,59 (s, 1H, H-7), 6,29 (s, 1H, H-4), 5,92 (m, 1H, H-2'), 5,84 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,15 – 5,06 (m, 2H, H-3'), 3,49 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,21 (dt, J = 6,1; 1,5 Hz, 2H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 147 (C-3a), 140 (C-7a), 139 (C-5), 136 (C-2'), 116 (C-6), 116 (C-3'), 110 (C-7), 101 (OCH<sub>2</sub>O), 98 (C-4), 36 (C-1').

### 3.2.4 Aminas secundarias (4a-j) a partir del aminosafrol

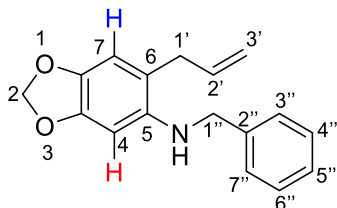
Metodología general. A 1 mL de etanol absoluto se añadió 500 mg de aminosafrol (2,822 mmol, **3**), 1,3 mmol del aldehído correspondiente y 100 mg de sulfato de sodio anhidro, dejando en reflujo durante 21 horas. Posterior a ello, se filtró el sólido y se lavó con etanol. El filtrado así obtenido que contenía la imina se dispuso en baño de hielo y se añadió lentamente 1066,6 mg de NaBH<sub>4</sub> (10 mmol), dejando 10 minutos bajo agitación. Luego, la mezcla se dejó por 2 horas a 40°C en baño de aceite, y finalmente a 30° C durante toda la noche. La reacción se controló por cromatografía en placa (7:3, Pentano:AcOEt). Se detuvo la reacción con pocas gotas de CH<sub>3</sub>COOH glacial, hasta obtener un pH 4, y luego se neutralizó con carbonato de sodio (pH 7-8), se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El crudo de reacción se evaluó por GC-FID para corroborar la reducción completa de la imina y la ausencia de interferentes, usando un modo de inyección split/splitless 1:30 y una rampa de calentamiento de 40° C (2 min) a 250° C (1 min) a razón de 4 grados por min, y finalizando de 300° C (5 min) a 320° C (1 min) a razón de 2 grados por min. Posterior a ello se purificó por cromatografía en columna sobre silica gel (disolvente 1) obteniendo un aceite el cual se caracterizó por IR, RMN <sup>1</sup>H y APT (Ver anexo 6.3).

**Esquema 3-2:** Síntesis general de las aminas secundarias (**4a-j**) a partir del aminosafrol.

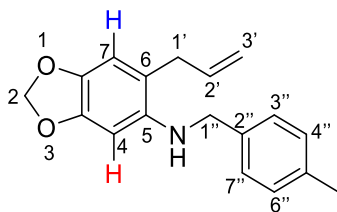


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	H	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H	H
c	H	H	CH <sub>3</sub>
d	H	H	OCH <sub>3</sub>
e	H	OCH <sub>3</sub>	H
f	OCH <sub>3</sub>	H	H
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
i	H	H	Br
j	Br	H	H

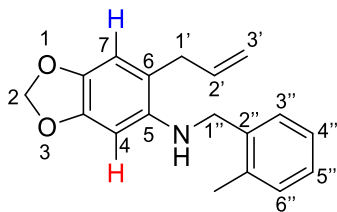
6-*alil-N*-bencilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (**4a**)



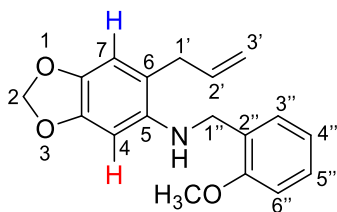
Aceite café rojizo, 66,29 % (R<sub>f</sub> Pentano:AcOEt 7:3 0,65). **IR (ATR) [v<sub>máx</sub>/cm<sup>-1</sup>]:** 3426 (NH), 2893 (CH<sub>Ar</sub>), 1863 (C=C<sub>Ar</sub>), 1639 (C=C<sub>Alif</sub>), 1500 (O-C-O), 1184 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 930 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,39 – 7,28 (m, 5H, H-Ar), 6,35 (s, 1H, H-7), 6,35 (s, 1H, H-4), 6,00 – 5,98 (m, 1H, H-2'), 5,86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,16 – 5,06 (m, 2H, H-3'), 4,32 (s, 2H, H-1''), 3,27 (dt, J = 6,1; 1,7 Hz, 2H, H-1'). **APT (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 146, 141, 139, 139, 136, 128, 127, 127, 116, 110, 100, 94, 49, 36.

6-alil-*N*-(4-metilbencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4b)

Sólido beige oscuro, 93,21 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,67). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3426 (NH), 2893 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 1639 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1507 (O-C-O), 1184 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 930 ( $=\text{CH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,32 (d,  $J = 7,9$  Hz, 2H, H-3'', H-7''), 7,24 (d,  $J = 7,5$  Hz, 2H, H-4'', H-6''), 6,71 (s, 1H, H-7), 6,41 (s, 1H, H-4), 6,06 – 5,93 (m, 1H, H-2'), 5,89 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,25 – 5,08 (m, 2H, H-3'), 4,31 (s, 2H, H-1''), 3,31 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, H-1'), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **APT ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 147, 142, 139, 137, 136, 129, 127, 116, 110, 101, 95, 49, 36, 21.

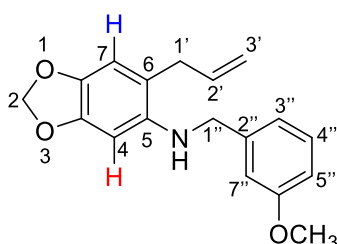
6-alil-*N*-(4-metilbencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4c)

Sólido café oscuro, rendimiento 66,77 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,67). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3425 (NH), 2893 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 1639 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1500 (O-C-O), 1195 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 930 ( $=\text{CH}_2$ ). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,36 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H, H-3''), 7,30 – 7,22 (m, 3H, H-4''/H-6''), 6,71 (s, 1H, H-7), 6,39 (s, 1H, H-4), 6,03 – 5,92 (m, 1H, H-2'), 5,90 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,18 – 5,06 (m, 2H, H-3'), 4,28 (s, 2H, H-1''), 3,28 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H, H-1'), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **APT ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 147, 142, 139, 137, 136, 136, 130, 128, 127, 126, 116, 110, 100, 94, 47, 36, 19.

6-alil-*N*-(2-metoxibencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4d)

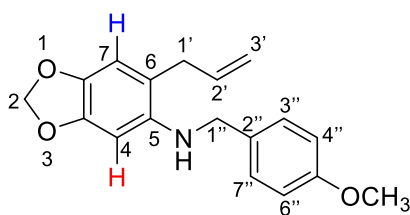
Aceite vinotinto, rendimiento 66,74 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,63). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3433 (NH), 2885 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 1597 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1496 (O-C-O), 1195 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 933 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7,40 – 7,34 (m, 2H, H-3'', H-5''), 7,06 – 6,96 (m, 2H, H-4'', H-6''), 6,73 (s, 1H, H-7), 6,51 (s, 1H, H-4), 6,11 – 5,98 (m, 1H, H-2'), 5,89 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,21 (t, J = 13,5 Hz, 2H, H-3'), 4,41 (s, 2H, H-1''), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 157, 147, 142, 139, 136, 129, 128, 128, 121, 116, 116, 111, 110, 101, 95, 55, 44, 36.

6-alil-*N*-(3-metoxibencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4e)



Aceite vinotinto, rendimiento 71,51 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,55). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3437 (NH), 2881 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 1635 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1508 (O-C-O), 1199 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 927 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7,32 – 7,27 (m, 1H, H-4''), 6,99 – 6,93 (m, 2H, H-3'', H-7''), 6,85 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H, H-5''), 6,66 (s, 1H, H-7), 6,33 (s, 1H, H-4), 6,02 – 5,91 (m, 1H, H-2'), 5,86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,18 – 5,08 (m, 2H, H-3'), 4,30 (s, 2H, H-1''), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 160, 147, 141, 139, 136, 130, 120, 116, 113, 110, 101, 94, 55, 49, 36.

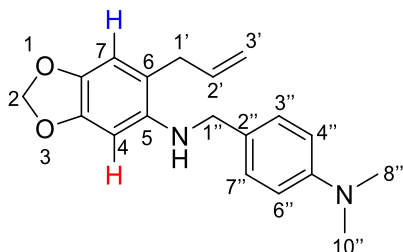
6-alil-*N*-(4-metoxibencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4f)



Aceite vinotinto, rendimiento 65,55 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,55). **IR (ATR) [ $\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3426 (NH), 2880 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 1610 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1508 (O-C-O), 1246 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 935 (=CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7,31 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-3'', H-7''), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-4'', H-6''), 6,67 (s, 1H, H-7), 6,37 (s, 1H, H-4), 6,00 – 5,89 (m, 1H, H-2'), 5,87 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,16 – 5,06 (m, 2H, H-3'), 4,24 (s, 2H, H-1''), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,26 (d, J = 6,1

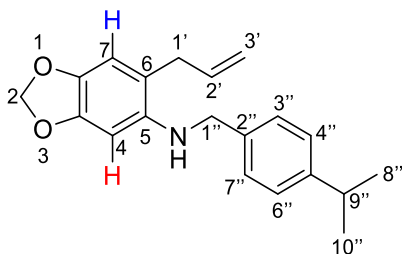
Hz, 2H, H-1'). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 159, 147, 142, 139, 136, 131, 129, 116, 114, 110, 100, 95, 55, 48, 36.

6-alil-*N*-(4-(dimetilamino)bencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4g)

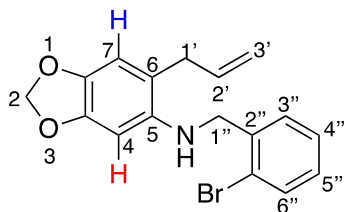


Sólido café viscoso, rendimiento 53,66 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,68). **IR (ATR) [ $v_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3417 (NH/NR<sub>2</sub>), 2885 (CH<sub>Ar</sub>), 1612 (C=C<sub>Alif</sub>), 1519 (O-C-O), 1188 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 941 (=CH<sub>2</sub>). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,38 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-3'', H-7''), 6,89 – 6,86 (m, 3H, H-7, H-4'', H-6''), 6,55 (s, 1H, H-4), 6,09 – 6,01 (m, 1H, H-2'), 5,95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,32 – 5,19 (m, 2H, H-3'), 4,31 (s, 2H, H-1''), 3,36 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-1'), 3,08 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2,88 – 2,78 (m, 1H, NH). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 150, 149, 147, 142, 139, 136, 130, 129, 127, 116, 113, 113, 110, 101, 95, 49, 41, 41, 36.

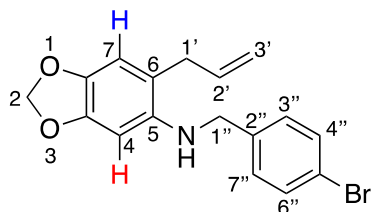
6-alil-*N*-(4-isopropilbencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4h)



Sólido café, rendimiento 67,50 % ( $R_f$  Pentano:AcOEt 7:3 0,42). **IR (ATR) [ $v_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$ ]:** 3426 (NH), 2893 (CH<sub>Ar</sub>), 1639 (C=C<sub>Alif</sub>), 1504 (O-C-O), 1184 (C-O-C<sub>Ar</sub>), 925 (=CH<sub>2</sub>). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7,32 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, H-3'', H-7''), 7,29 – 7,24 (m, 2H, H-4'', H-6''), 6,68 (s, 1H, H-7), 6,39 (s, 1H, H-4), 6,02 – 5,92 (m, 1H, H-2'), 5,88 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,18 – 5,08 (m, 2H, H-3'), 4,31 (s, 2H, H-1''), 3,28 (d,  $J = 6,1$  Hz, 2H, H-1'), 2,96 (p,  $J = 6,9$  Hz, 1H, H-9''), 1,31 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 148, 147, 142, 140, 137, 136, 127, 126, 116, 110, 101, 94, 49, 36, 34, 24.

6-alil-*N*-(2-bromobencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4i)

Sólido naranja, 80,84 % (Rf Pentano:AcOEt 7:3 0,68). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,64 – 7,61 (m, 1H, H-6''), 7,42 – 7,39 (m, 1H, H-5''), 7,33 – 7,29 (m, 1H, H-4''), 7,20 – 7,16 (m, 1H, H-3''), 6,70 (s, 1H, H-7), 6,29 (s, 1H, H-4), 6,06 – 5,97 (m, 1H, H-2'), 5,87 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,22 – 5,14 (m, 2H, H-3'), 4,42 (s, 2H, H-1''), 3,33 (d, J = 6,1 Hz, 2H, H-1'). **APT (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 147, 141, 139, 138, 136, 133, 129, 129, 127, 123, 116, 116, 110, 101, 95, 49, 36.

6-alil-*N*-(4-bromobencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4j)

Aceite amarillo, 89,03 % (Rf Pentano:AcOEt 7:3 0,63). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H-3'', H-7''), 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H-4'', H-6''), 6,70 (s, 1H, H-7), 6,30 (s, 1H, H-4), 6,04 – 5,94 (m, 1H, H-2'), 5,87 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 5,22 – 5,10 (m, 2H, H-3'), 4,28 (s, 2H, H-1''), 3,30 (d, J = 6,0 Hz, 2H, H-1'). **APT (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 147, 141, 139, 139, 136, 139, 129, 121, 116, 116, 110, 101, 95, 48, 36.

### 3.2.5 Ciclación intramolecular

#### 3.2.5.1 Estudio de la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas (5a-j)

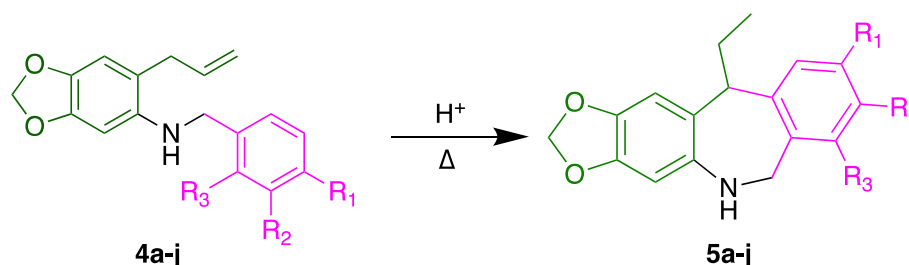
Este estudio buscó explorar el potencial sintético del aminosafrol inicialmente en la obtención de las dibenzazepinas **5a-j** partiendo de las aminas secundarias, tal y como lo reporta Palma y colaboradores<sup>48</sup>, sin embargo de acuerdo a los resultados obtenidos, se realizaron variaciones en el método de reacción (Tabla 3-1). Para ello, como metodología

general se tomó como precursor modelo 50 mg del compuesto **4a** (0,178 mmol) los cuales se disolvieron en el respectivo solvente, y se añadieron lentamente entre 2 a 6 gotas de ácido sulfúrico, calentando a la temperatura y tiempo especificados en la tabla 3-1. Tras los respectivos controles en TLC (7:3, Pentano:AcOEt) la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua fría con hielo y se neutralizó lentamente con pocas gotas de hidróxido de amonio. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se dejó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de filtrar y retirar el disolvente el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre silica gel (disolvente 1), obteniendo un aceite el cual se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$ . Para el caso de la entrada 6, el compuesto **4a** se adsorbió en 1 g de silica ácida (5,805mmol  $\text{H}^+$ /g SAC) la cual fue sintetizada de acuerdo con la literatura<sup>59, 60</sup>, y se irradió en el microondas para síntesis *Anton Paar Monowave Series*. Luego de analizar los resultados de todos los experimentos se llevó a cabo la reacción con todas las aminas secundarias **4a-j** (Esquema 3-3) siguiendo las condiciones experimentales de la entrada 4.

**Tabla 3-1:** Condiciones experimentales de la ciclación intramolecular

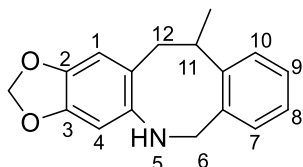
Experimento	Solvente	Ácido	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción (h)
1	free	$\text{H}_2\text{SO}_4$ (95-98%)	68	3
2	Cloroformo		40	5
			reflujo	1
3	Cloroformo/etanol		reflujo	6
4	free		74	16
5	free		80	7
		90	3	
6	free	Sílica ácida	100 (MW)	5
7	free	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	70	6
			90	3

**Esquema 3-3:** Ciclación intramolecular propuesta a partir de las aminas secundarias **4a-j**.



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	H	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H	H
c	H	H	CH <sub>3</sub>
d	H	H	OCH <sub>3</sub>
e	H	OCH <sub>3</sub>	H
f	OCH <sub>3</sub>	H	H
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
i	H	H	Br
j	Br	H	H

11-Metil-5,6,11,12-tetrahidro-[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]benzo[*f*]azocina (5a)



Aceite grisáceo, 40% (R<sub>f</sub> Pentano:AcOEt 7:3 0,3). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,43 – 7,32 (m, 4H, H-7-H-10), 6,62 (s, 1H, H-1), 6,37 (s, 1H, H-4), 5,86 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,30 (s, 2H, H-6), 4,23 – 3,96 (m, 1H, H-11), 2,79 – 2,48 (m, 2H, H-12), 1,28 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

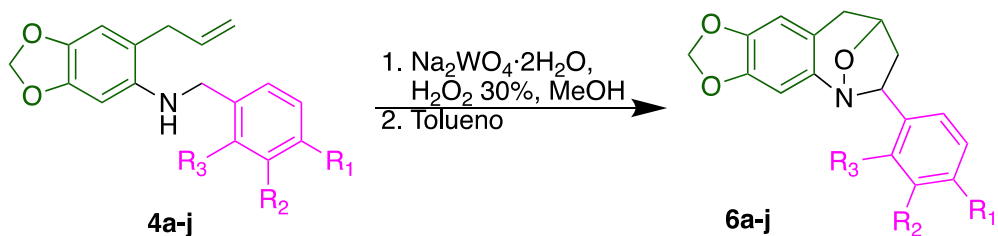
### 3.2.5.1 Obtención de benzo[1,2-*b*]azepinas (6a) vía ciclación intramolecular [3+2]

Para la respectiva síntesis, se siguió la metodología reportada por Acosta y colaboradores<sup>72, 73</sup>, tomando como precursor modelo 100 mg del compuesto **4a** (0,374 mmol) disueltos en metanol, se añadieron 6,2 mg de Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O (5% molar) y 27 μL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1,12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 44 h y se eliminó el disolvente por presión reducida para la obtención de la nitrona. Posterior a ello, al concentrado (nitrona) se añadió tolueno y se dejó en reflujo durante toda la noche. Luego, tras enfriar la mezcla y concentrar, el crudo se purificó por cromatografía en columna en silica gel (Disolvente 1), obteniendo un sólido amarillo con un 28,51% de rendimiento, el cual se caracterizó por RMN de una y dos dimensiones, obteniendo la siguiente caracterización estructural. Luego de analizar los resultados, se llevó a cabo la reacción



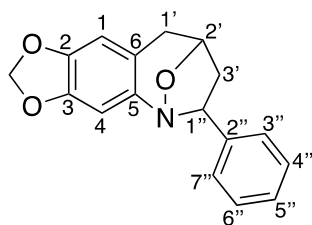
con todas las aminas secundarias 4a-j (Esquema 3-4), también siendo caracterizadas por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Ver anexo 6.4.2).

**Esquema 3-4:** Ciclación intramolecular [3+2] propuesta a partir de las aminas secundarias 4a-j.

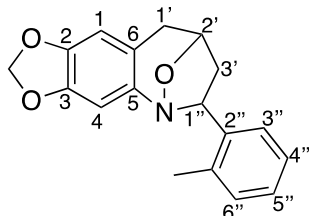


Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
a	H	H	H
b	CH <sub>3</sub>	H	H
c	H	H	CH <sub>3</sub>
d	H	H	OCH <sub>3</sub>
e	H	OCH <sub>3</sub>	H
f	OCH <sub>3</sub>	H	H
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H
i	H	H	Br
j	Br	H	H

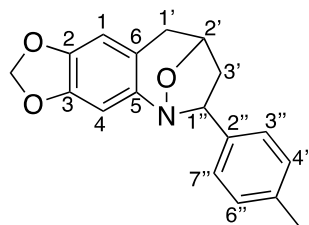
6-fenil-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6a)



Sólido amarillo. 28,51% (R<sub>f</sub> Pentano:AcOEt 7:3 0,48). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7,52 – 7,44 (m, 2H, H-3'', H-7''), 7,43 – 7,34 (m, 2H, H-4'', H-6''), 7,32 – 7,26 (m, 1H, H-5''), 6,61 (d, J = 13,6 Hz, 2H, H-1, H-4), 6,00 – 5,92 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,95 (q, J = 5,0 Hz, 1H, H-1''), 4,61 (t, J = 5,6 Hz, 1H, H-2'), 3,36 (dd, J = 16,3, 5,3 Hz, 1H, H-1'), 2,66 – 2,56 (m, 2H, H-3'), 2,46 (d, J = 16,4 Hz, 1H, H-1'). **RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 146, 146, 145, 144, 129, 127, 126, 118, 109, 103, 101, 76, 75, 43, 35.

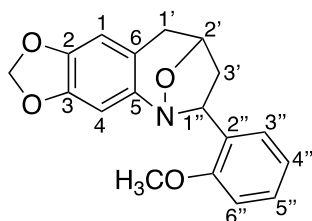
6-(*o*-tolil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxy[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6b)

Aceite café. 38,15% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,45). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H-3'', H-6''), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2H, H-4'', H-5''), 6,62 (s, 1H, H-1), 6,59 (s, 1H, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,96 – 4,92 (m, 1H, H-1''), 4,60 – 4,56 (m, 1H, H-2'), 3,37 – 3,32 (m, 1H, H-1'), 2,47 – 2,43 (m, 1H, H-1'), 2,37 – 2,32 (m, 5H, H-3', CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 146, 146, 145, 141, 137, 129, 126, 118, 109, 103, 101, 75, 75, 42, 35, 21.

6-(*p*-tolil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6c)

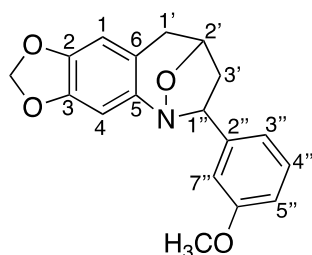
Aceite café. 28,61% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,45). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,29 – 7,17 (m, 4H, H-3'', H-4'', H-6'', H-7''), 6,61 (d, J = 4,6 Hz, 2H, H-1, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,95 – 4,90 (m, 1H, H-1''), 4,75 – 4,71 (m, 1H, H-2'), 3,39 – 3,33 (m, 1H, H-1'), 2,67 – 2,60 (m, 1H, H-1'), 2,49 – 2,42 (m, 2H, H-3'), 2,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 146, 146, 145, 142, 134, 130, 127, 126, 126, 118, 109, 103, 101, 75, 73, 42, 35, 20.

6-(2-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6d)



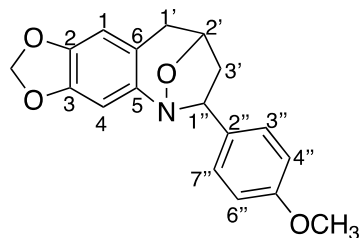
Aceite café. 38,24% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,44). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,30 – 7,24 (m, 2H, H-3'', H-6''), 7,04 – 7,00 (m, 1H, H-4''), 6,89 – 8,87 (m, 1H, H-5''), 6,60 (d, J = 9,3 Hz, 2H, H-1, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,92 – 4,85 (m, 2H, H-1'', H-2'), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,37 – 3,31 (m, 1H, H-1'), 2,59 (ddd, J = 12,7, 8,6, 1,8 Hz, 1H, H-1'), 2,47 – 2,40 (m, 2H, H-3'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 156, 146, 145, 145, 132, 128, 127, 121, 118, 110, 109, 103, 101, 75, 70, 55, 42, 35.

6-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6e)



Aceite café. 38,24% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,48). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,33 – 7,23 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7,09 – 7,00 (m, 2H, H-7'', H-5''), 6,61 (d, J = 15,4 Hz, 2H, H-1, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,95 – 4,92 (m, 1H, H-1''), 4,59 – 4,57 (m, 1H, H-3'), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,37 – 3,32 (m, 1H, H-1'), 2,61 – 2,58 (m, 2H, H-3'), 2,47 – 2,43 (m, 1H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 160, 146, 146, 145, 144, 129, 119, 118, 112, 112, 109, 103, 101, 75, 75, 55, 43, 35.

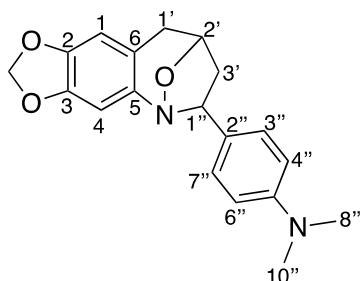
6-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6f)



Aceite café. 19,12% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,45). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,39 – 7,37 (m, 2H, H-3'', H-7''), 6,92 – 6,90 (m, 2H, H-4'', H-6''), 6,60 (d, J = 15,9 Hz, 2H,

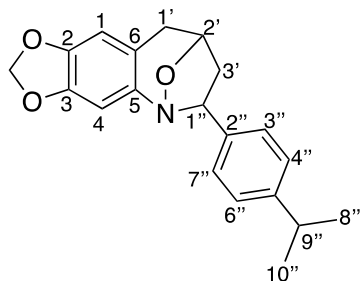
H-1, H-4), 5,93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,96 – 4,93 (m, 1H, H-1''), 4,57 – 4,55 (m, 1H, H-2'), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,37 – 3,32 (m, 1H, H-1'), 2,59 – 2,55 (m, 2H, H-3'), 2,46 – 2,42 (m, 1H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 159, 146, 146, 145, 136, 131, 131, 128, 118, 114, 109, 103, 101, 75, 75, 55, 42, 35.

*N,N*-dimetil-4-(6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepin-6-il)anilina (6g)



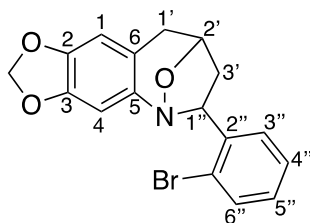
Aceite amarillo. 1,15% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,39).

6-(4-isopropilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6h)



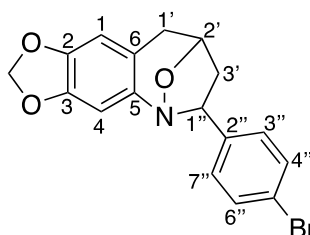
Sólido vinotinto. 47,87% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,63). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,40 – 7,38 (m, 2H, H-3'', H-7''), 7,25 – 7,23 (m, 2H, H-4'', H-6''), 6,65 – 6,57 (m, 2H, H-1, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,96 – 4,92 (m, 1H, H-1''), 4,60 – 4,58 (m, 1H, H-2'), 3,38 – 3,32 (m, 1H, H-1'), 2,93 (p, J = 6,9 Hz, 1H, H-1'), 2,66 – 2,56 (m, 2H, H-9'', H-3'), 2,47 – 2,43 (m, 1H, H-9''), 1,27 (d, J = 6,9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 148, 146, 146, 145, 141, 127, 126, 118, 109, 103, 101, 75, 75, 42, 35, 34, 24, 24.

6-(2-bromofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6i)



Aceite amarillo. 19,28% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,64). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,84 – 7,82 (m, 1H, H-6''), 7,56 – 7,54 (m, 1H, H-5''), 7,39 – 7,35 (m, 1H, H-4''), 7,17 – 7,12 (m, 1H, H-3''), 6,62 (d, J = 12,7 Hz, 2H, H-1, H-4), 5,95 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,92 – 4,82 (m, 2H, H-1'', H-2'), 3,35 (dd, J = 16,4, 5,3 Hz, 1H, H-1'), 2,78 – 2,70 (m, 1H H-1'), 2,50 – 2,43 (m, 2H, H-3'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 146, 146, 144, 143, 132, 128, 128, 128, 122, 118, 109, 103, 101, 75, 75, 43, 35.

6-(4-bromofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxy[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6j)



Aceite amarillo. 28,92% (Rf Pentano:AcOEt 7:5 0,68). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7,51 – 7,46 (m, 2H, H-3'', H-7''), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H-4'', H-6''), 6,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H, H-1, H-4), 5,94 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 4,96 – 4,90 (m, 1H, H-1''), 4,55 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H, H-2'), 3,34 (dd, J = 16,4, 5,3 Hz, 1H, H-1'), 2,63 – 2,51 (m, 2H, H-3'), 2,45 (d, J = 16,4 Hz, 1H, H-1'). **RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 146, 146, 144, 143, 132, 128, 121, 118, 109, 103, 101, 75, 75, 42, 35.

### 3.3 Resultados y discusión

La segunda parte de esta investigación planteó explorar el potencial sintético del aceite de hierba santa, el cual como se demostró con anterioridad tiene un alto contenido de safrol. Este fenilpropanoide posee una estructura bastante interesante ya que el anillo aromático posee un grupo metilendioxi y un fragmento alílico, y es justamente la presencia de este fragmento el que motivó la búsqueda de metodologías sintéticas que se pudieran adaptar

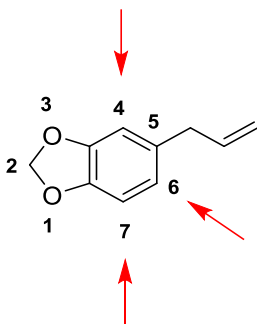
a este núcleo y plantear la síntesis de compuestos heterocíclicos en pocas etapas sintéticas. Es importante mencionar que, según la búsqueda bibliográfica realizada hasta la fecha, no se han encontrado reportes de literatura donde el aceite esencial de hierba santa se haya empleado en la síntesis de estructuras con diversidad estructural.

Dadas las características estructurales del safrol se planteó la síntesis de dos derivados azepínicos (Esquema 3-1) mediante ciclaciones intramoleculares en las cuales el fragmento alílico juega un papel fundamental. La ruta sintética propuesta plantea la síntesis de precursores como el nitrosafrol, aminosafrol y N-bencil derivados de aminosafrol, con los cuales se estudiaron los procesos de ciclación intramolecular. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en cada una de las etapas sintéticas de acuerdo a lo ilustrado en el esquema 3-1.

### 3.3.1 5-alil-6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol (nitrosafrol, 2)

La primera tarea sintética a realizar partiendo del aceite esencial consistió en obtener nitrosafrol. Al analizar la estructura del safrol se evidencia que es un compuesto aromático que posee grupos que activan el anillo hacia la sustitución electrofílica aromática (SEAr), y en principio hay 3 posiciones en las cuales se podría llevar a cabo la nitración (Figura 3-4).

**Figura 3-5:** Posiciones activas para la nitración de safrol

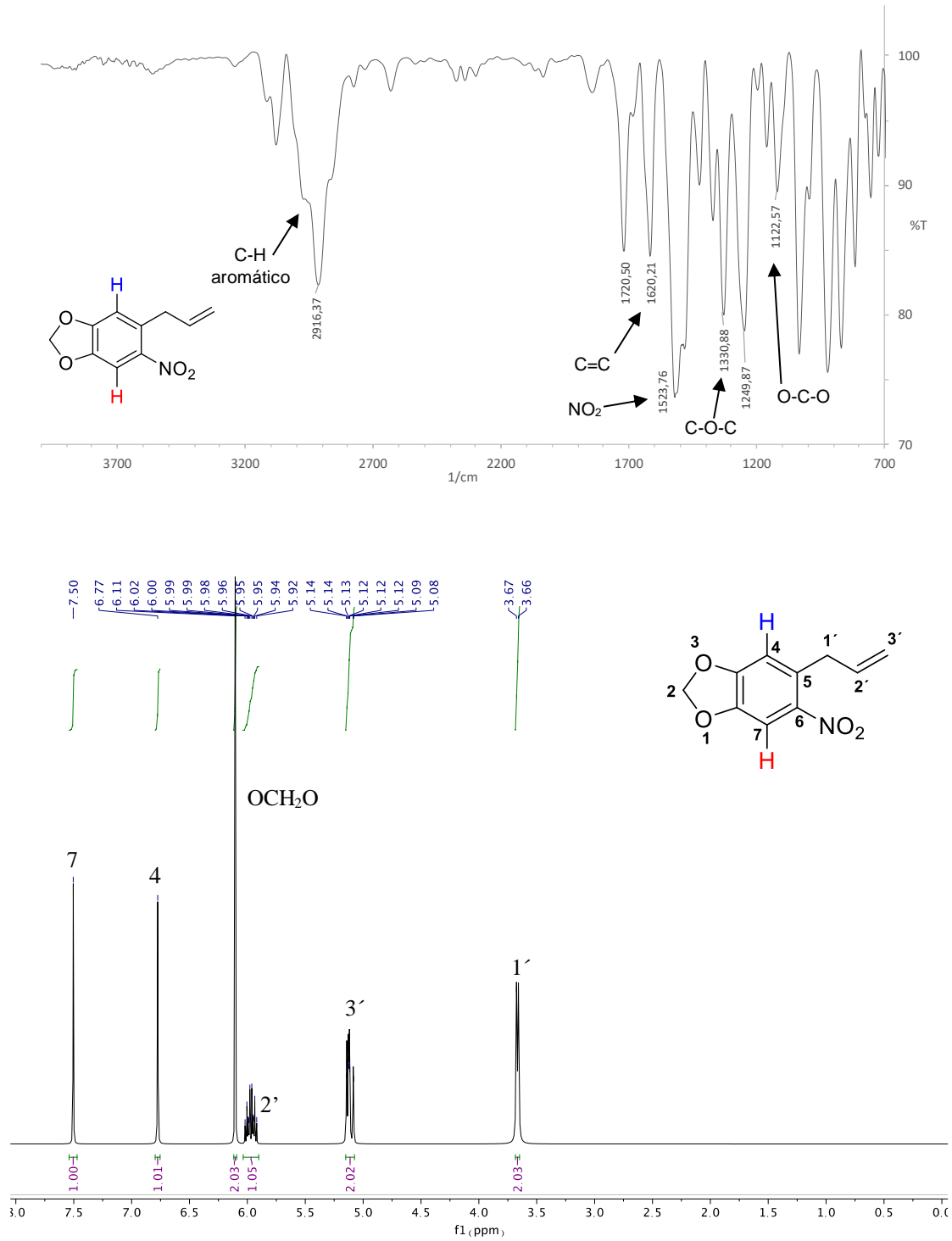


Como se muestra en la figura, la sustitución electrofílica aromática se puede llevar a cabo sobre las posiciones 4, 6 y 7, sin embargo, es de esperar que la nitración sea regioselectiva hacia la posición 6 ya que presenta el menor efecto estérico y se encuentra *orto* y *para* con

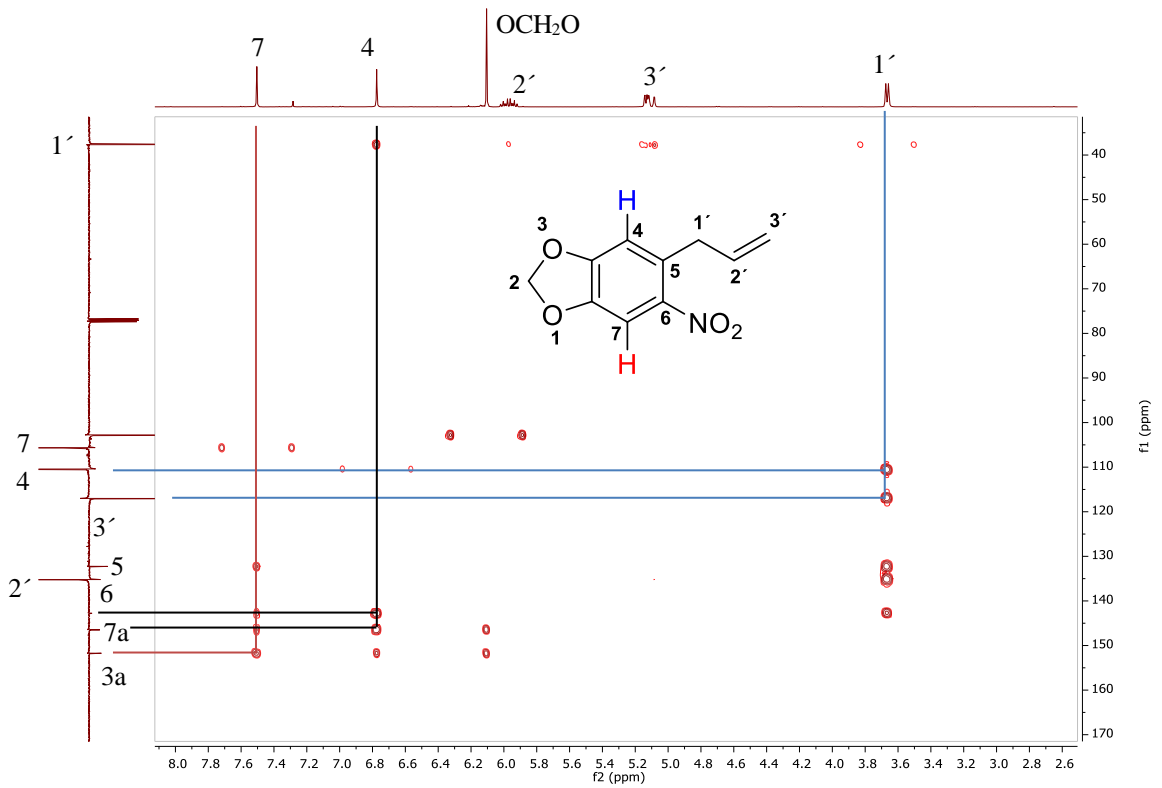
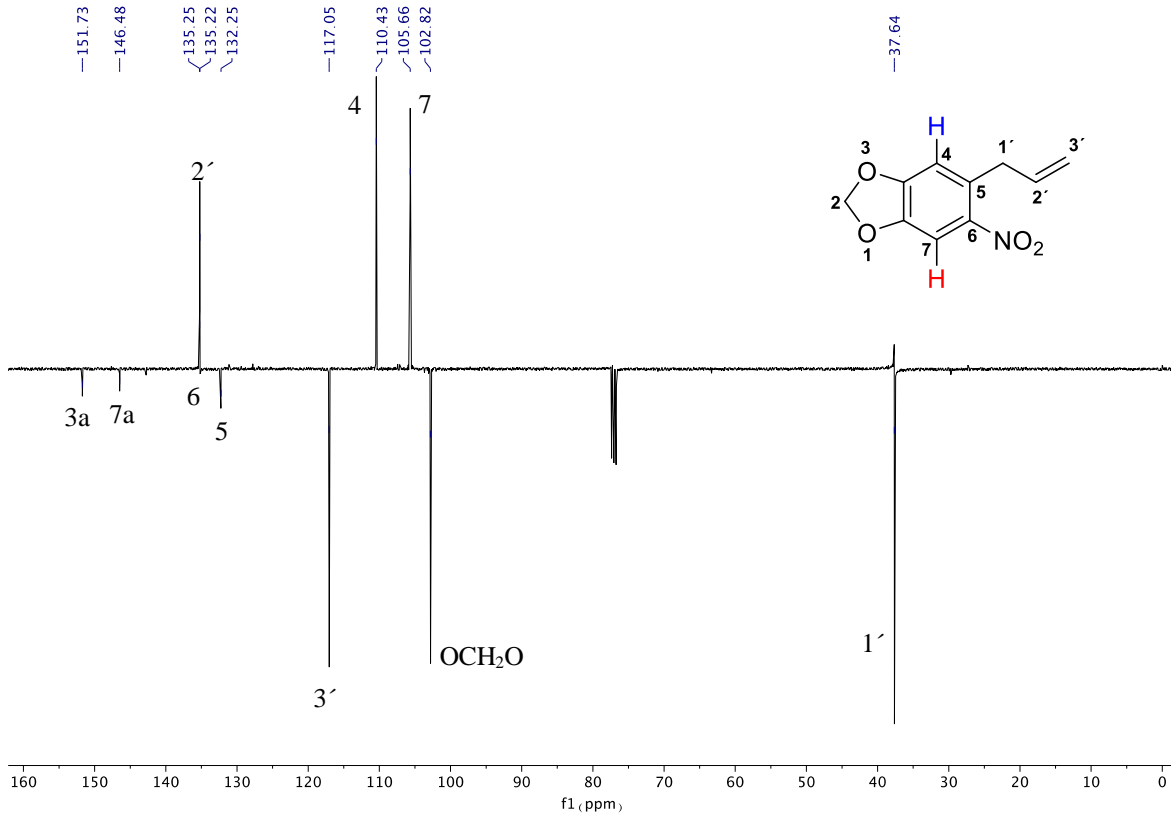
respecto al grupo alilo y a uno de los oxígenos del grupo metilendioxi respectivamente. A pesar de que la posición 4 se encuentra activada por dos grupos en posición *orto*, se presenta un efecto estérico que dificulta la SEAr. Por otra parte, la posición 7 solo se encuentra favorecida por la presencia de un átomo de oxígeno del grupo metilendioxi en posición *orto*. Para iniciar con la nitración del safrol, la primer metodología estudiada se llevó a cabo bajo las condiciones especificadas por Catalán et.al<sup>53</sup>, donde se hace uso de la mezcla nitrante HNO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en una relación 10:1. El producto de la reacción, un aceite amarillo, se analizó por RMN <sup>1</sup>H (ver anexo 6.1), encontrando que sus desplazamientos y multiplicidades tienen una alta similitud con los presentados en la figura 2-2b, haciendo referencia a la presencia del safrol. Esto implica que la nitración no se llevó a cabo, y que el producto obtenido corresponde al precursor.

Por otro lado, la segunda metodología de nitración que involucra el uso de nitrato de bismuto pentahidratado y silica gel<sup>61</sup> permitió obtener un aceite vinotinto luego de la purificación, el cual se caracterizó por IR y RMN de una y dos dimensiones. El espectro IR (Figura 3-6a) hace evidente la presencia del grupo nitro con una banda intensa y aguda en 1524 cm<sup>-1</sup>, atribuida al estiramiento N=O. Por tanto, al llevar a cabo la comparación de espectros con el del safrol (figura 2-4a), se mantienen las demás bandas características al fragmento alílico, el grupo metilendioxi y la presencia del anillo aromático. Por otro lado, al analizar el espectro RMN <sup>1</sup>H (Figura 3-6b), se observan dos singuletes a campo bajo (7,50 y 7,28 ppm), los cuales hacen referencia a la tetrasustitución del anillo aromático. Además, en la Figura 3-6c es evidente la presencia de 10 carbonos, donde tres de ellos son secundarios, tres son terciarios y cuatro son cuaternarios. Finalmente, lo que confirma la regioselectividad de la nitración hacia la posición 6 es que gracias al espectro HMBC (Figura 3-6d) se observa la correlación del protón H-7 (7,50 ppm) con el carbono 3a (151,73 ppm) debido a que está a 3 enlaces. Esta correlación no se observaría si el grupo nitro se encontrara en la posición 7. Adicionalmente, también se descarta la nitración en la posición 7 y 4 del safrol debido a que la multiplicidad de los protones aromáticos corresponde a singuletes y no a dobletes.

**Figura 3-6:** Caracterización estructural del nitrosafrol a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro APT, d) Espectro HMBC.

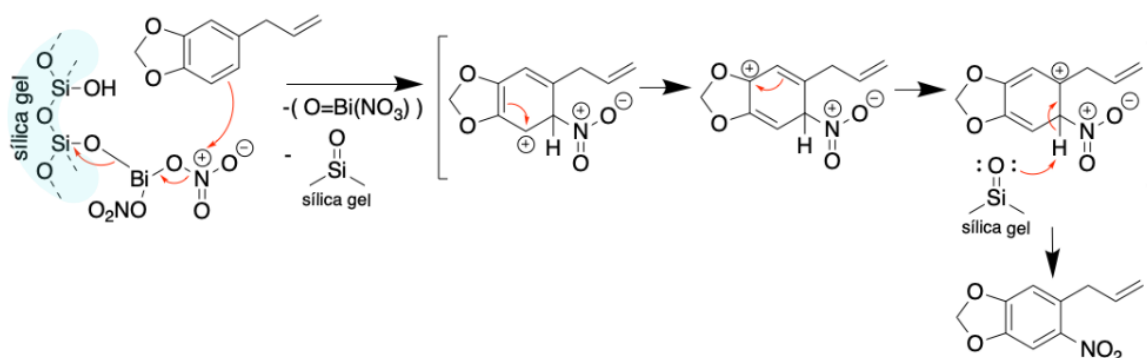






Es de importancia mencionar que ambas metodologías siguen el mecanismo de reacción de nitración electrofílica aromática. Su diferencia se basa en los sistemas aromáticos menos reactivos, pues estos suelen tratarse con el exceso de mezcla nitrante; mientras que los sistemas aromáticos ricos en electrones y altamente reactivos requieren condiciones de nitración mucho más suaves<sup>62</sup>, como lo es el safrol (esquema 3-7). De lo contrario, se forman productos oxidados no deseados y compuestos polinitrados<sup>62</sup>. Asimismo, estos procedimientos requieren medios especiales o activadores adicionales como la silica gel, para justamente prevenir baja selectividad, bajos rendimientos, sobrenitración y sobreoxidación, evitando así el desperdicio de valiosos materiales de partida, como es el caso de nuestro aceite esencial<sup>62, 63</sup>.

**Esquema 3-7:** Mecanismo de reacción propuesto<sup>62</sup> para la síntesis del nitrosafrol.



Estas sales metálicas se incluyeron hace una década como agentes nitrantes ventajosos que se alinean con los postulados de la química verde, pues en particular el  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  o  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  son reactivos baratos, fácilmente disponibles y no tóxicos con  $\text{LD}_{50}$  de ca. 3-4 g/kg<sup>62</sup>. Además, el uso de nitratos metálicos de alta valencia excluye la necesidad de ácidos fuertes o promotores externos<sup>62</sup>.

Finalmente, es de bastante relevancia mencionar que, en contraste con el método mediado por ácido nítrico, estas reacciones mediadas por nitrato de bismuto tienen varias características importantes. Dentro de estas, no se ha observado isomerización del alqueno, la regioselectividad permanece idéntica independientemente de los soportes sólidos y las condiciones<sup>63</sup>, y no se ha observado oxidación de los sistemas

alqueno/aromáticos. En base a lo anterior, este método encontrará aplicaciones muy útiles en la química sintética de la reacción de nitración en sistemas aromáticos.

### 3.3.2 6-alilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, **3**)

Como se mencionó anteriormente, se llevó a cabo la reducción del *p*-nitrotolueno con el fin de evaluar tres metodologías posibles para la síntesis del aminosafrol, y así evitar gasto del EOs previamente extraído. Sin embargo, ninguna de las metodologías fue satisfactoria, por tanto, se omitieron estos ensayos con nuestro precursor en cuestión.

Más específicamente para la primer metodología de síntesis de la *p*-toluidina, se adaptó el protocolo publicado por Zeynizadeh y Zahmatkesh<sup>54</sup>, donde se hace uso el DES compuesto por cloruro de colina/cloruro de zinc. Al evaluar el producto de reacción, se obtuvo una mezcla blanca y viscosa poco manejable, lo cual no fue favorable para la reducción. Seguidamente, para la segunda metodología, se siguió el procedimiento reportado por S. Yoo y S. Lee<sup>55</sup>, donde se hace uso de una solución de CuSO<sub>4</sub>·5H<sub>2</sub>O. Tras controlar la reacción por TLC a lo largo de varias horas, se obtuvo una mezcla de compuestos y reacción incompleta, también con una apariencia poco manejable. Finalmente para la tercer metodología, se utilizó Zn en polvo en medio ácido, como lo describen los investigadores D. Gowda et al<sup>56</sup>. El crudo de reacción se controló por TLC periódicamente pero siempre se obtuvieron compuestos secundarios junto con el precursor. En conclusión, los ensayos realizados con *p*-nitrotolueno no fueron replicados para obtener el compuesto **3**.

Debido a lo anterior, se plantearon otras tres metodologías las cuales tras su respectivo análisis, se evidencia que fueron satisfactorias. Es importante mencionar que se realizaron varias propuestas de reducción con el objetivo de obtener una metodología sostenible y sustentable, con las mejores condiciones posibles.

Para la primer síntesis planteada del compuesto **3**, se tuvo en cuenta tres métodos de reacción diferentes con el cloruro de estaño dihidratado: (a) reflujo por 16 h en 20 mL de acetato de etilo, (b) acetato de etilo 3 h en MW, y (c) reflujo por 17 h en etanol. En los espectros de los crudos (Figura 6-2 de anexos), se observa que en todos los casos sí se

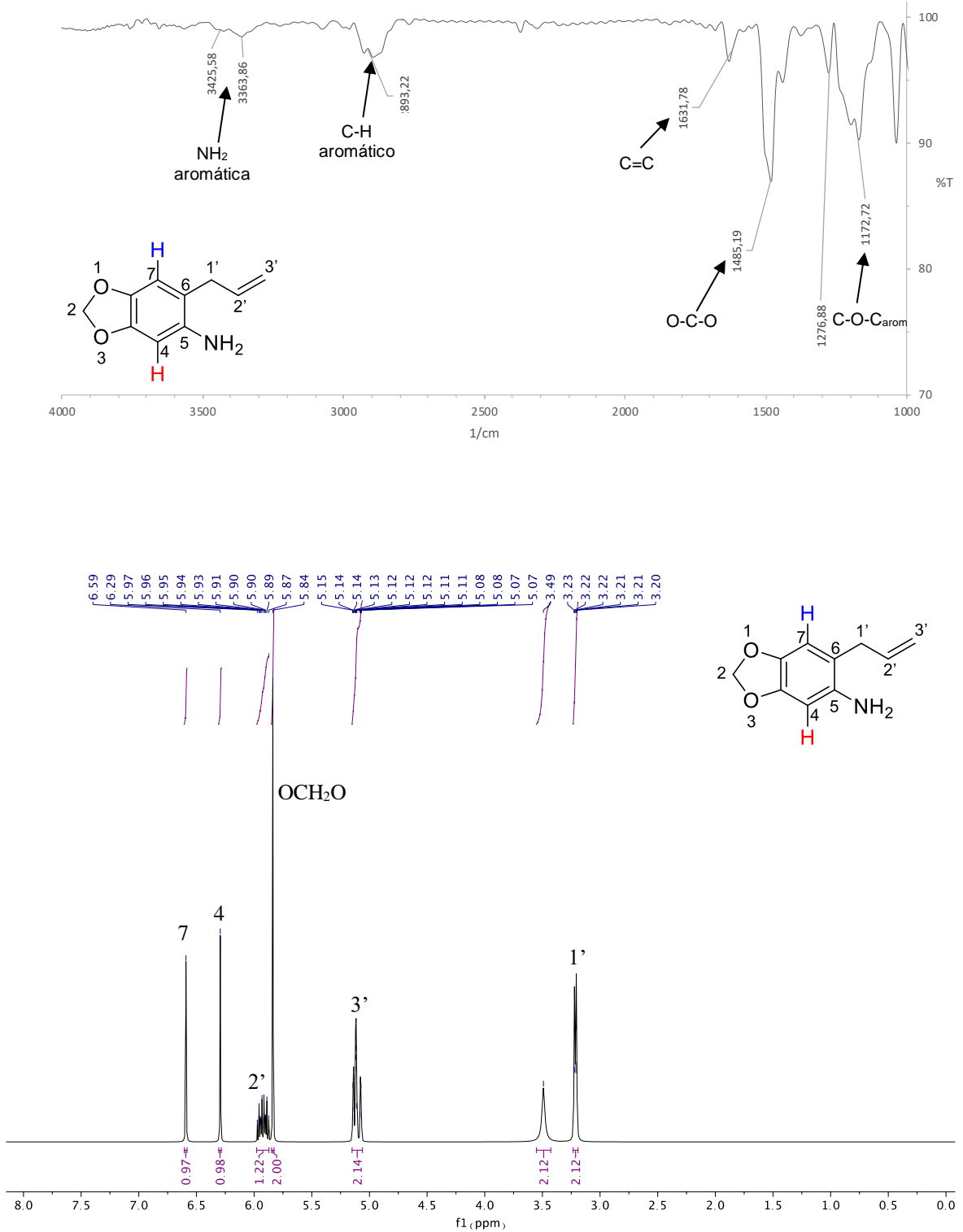
formó el aminosafrol, pero específicamente el espectro del método b es el que menor interferentes tiene (solventes). Algo a destacar es que todos reportan los 9 protones presentes en el aminosafrol (a excepción de los de la amina), donde los dos singuletes ubicados en la zona aromática (6,59 y 6,31 ppm) confirman la tetrasustitución y la desprotección por el cambio del grupo nitro al amino, debido al corrimiento a campo alto. Adicionalmente, se conservan los picos del fragmento alílico y el grupo metilendioxi, de acuerdo a la literatura<sup>64</sup>. Cabe mencionar que los protones de la amina primaria no están presentes en el espectro, lo cual se atribuye a que son protones lábiles que generan un intercambio isotópico con el deuterio, razón por la cual, también está presente la señal del cloroformo. En conclusión, el crudo de reacción del método b se considera puro, obteniendo un rendimiento del 38,47%.

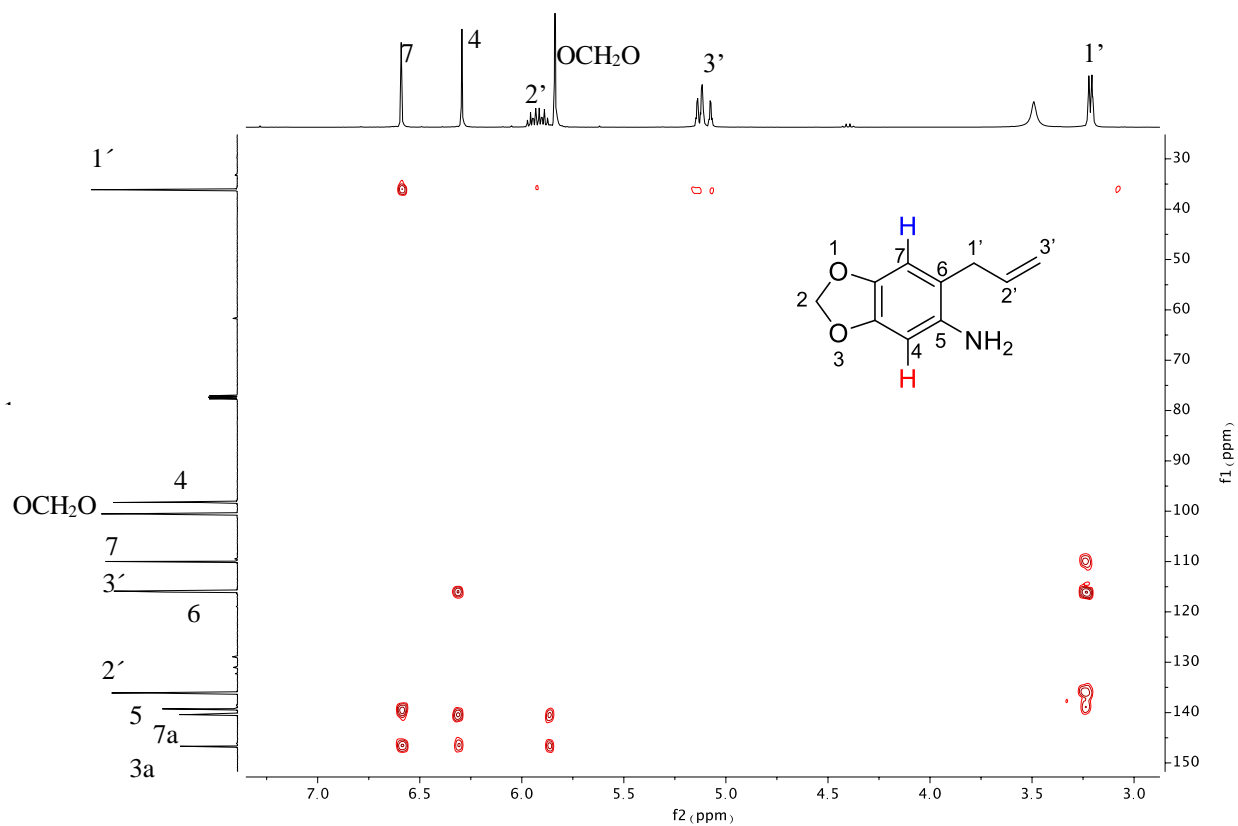
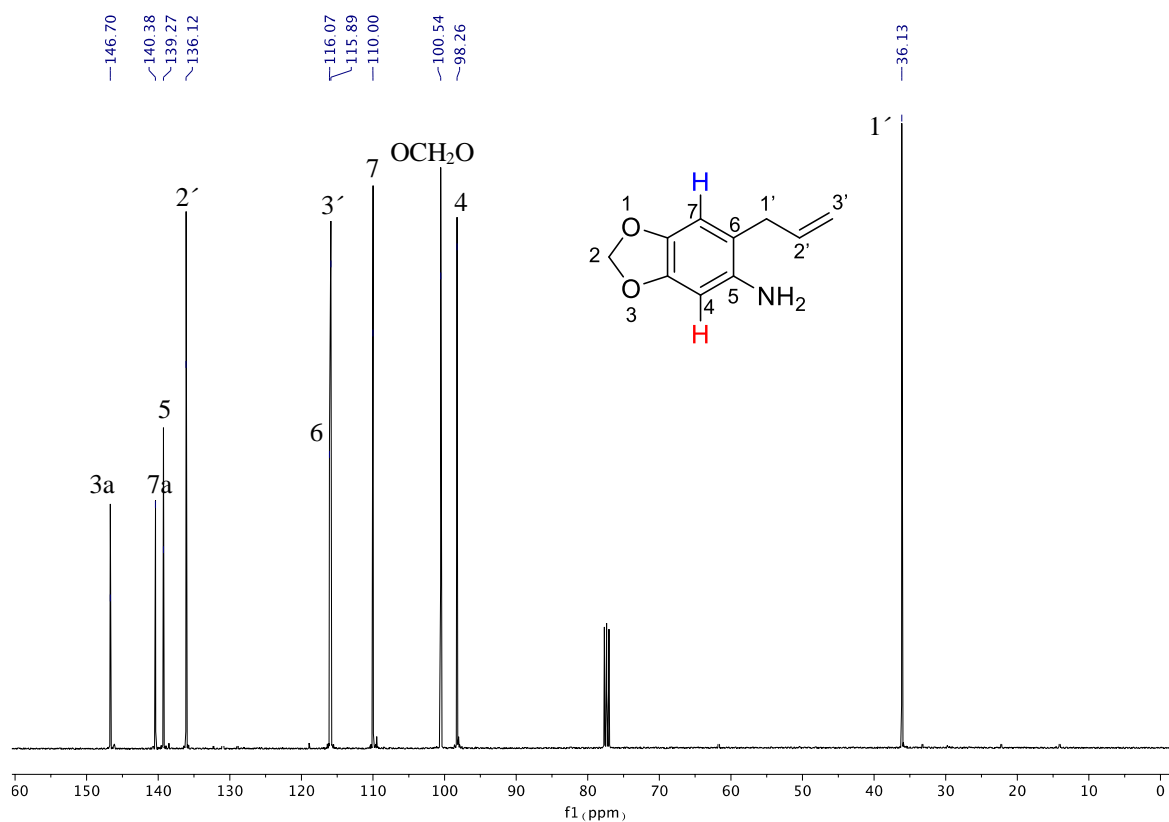
Para la segunda metodología, se utilizó ditionito de sodio como agente reductor para el nitrosafrol. Se determinó que sí fue una reacción favorable ya que se llevó a cabo la comparación con los R<sub>f</sub> del producto obtenido en la metodología anterior. El rendimiento de la reacción fue del 20%, haciendo mención de que se extrajo exhaustivamente con AcOEt y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, sin embargo se decide hacer caso omiso de esta propuesta por obtener un bajo rendimiento.

Finalmente, la tercera metodología<sup>58</sup> realizada para la reducción del grupo nitro fue exitosa, donde se usó hierro en polvo en medio ácido (reducción de Bechamp). Tras hacer el seguimiento de la reacción por TLC durante 2 horas, se observó que la transformación sintética se llevó a cabo a los 10 min de añadir los reactantes. El producto de reacción se purificó, obteniendo un aceite color cobrizo con un rendimiento del 64,08%, y se caracterizó por IR y RMN de una y dos dimensiones.

Al analizar los resultados obtenidos, el espectro IR (Figura 3-8a) evidencia la ausencia de la banda correspondiente al grupo nitro (1523,76 cm<sup>-1</sup>), y en su lugar se observa la presencia de la amina primaria aromática (3425,58 – 3363,86 cm<sup>-1</sup>). Además de esto, como se observa en los espectros del compuesto purificado (Figura 3-8 b y c), cada una de las señales con sus multiplicidades y desplazamientos químicos correlacionan de acuerdo a lo reportado <sup>64</sup>, sin embargo, cabe destacar que las señales para los protones aromáticos y el protón H-1' se desplazan a campo bajo, y adicionalmente, se presenta un singulete a 3,49 ppm, el cual integra a 2 protones, y que se asignó a los protones de la amina primaria.

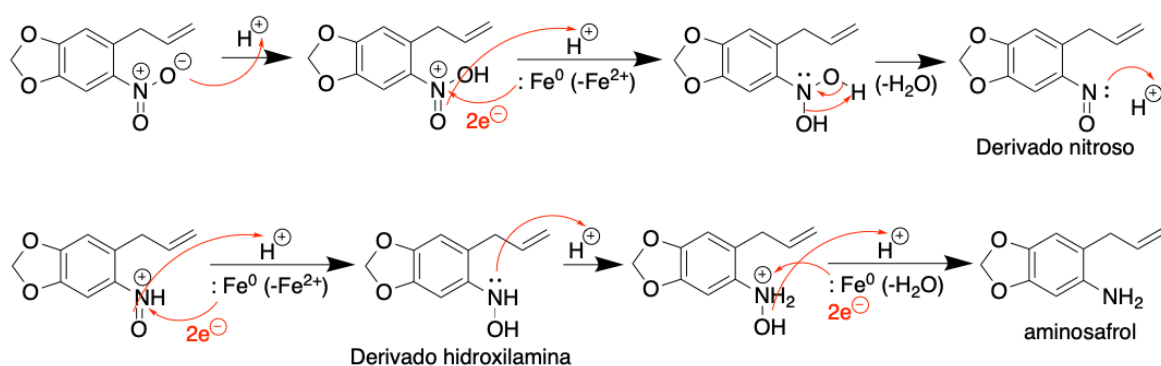
**Figura 3-8:** Caracterización estructural del aminosafrol a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup>H, c) Espectro RMN <sup>13</sup>C, d) Espectro HMBC.





Es necesario mencionar que esta reacción es conocida como la reducción de Bechamp, donde sigue un mecanismo de reacción vía SET (por sus siglas en inglés, Single Electron Transfer) o transferencia de a un electrón, como se evidencia en el esquema 3-9. Básicamente, se explica con que el grupo nitro gana un electrón para formar el radical aniónico nitro, que a través de la ganancia de otro par de electrones adicionales, se convierte en el derivado nitroso. Se reduce nuevamente por ganancia de otro par de electrones al derivado hidroxilamina, y se repite hasta dar con la amina, que en este caso corresponde al aminosafrol.

**Esquema 3-9:** Mecanismo de reacción para la síntesis del aminosafrol.



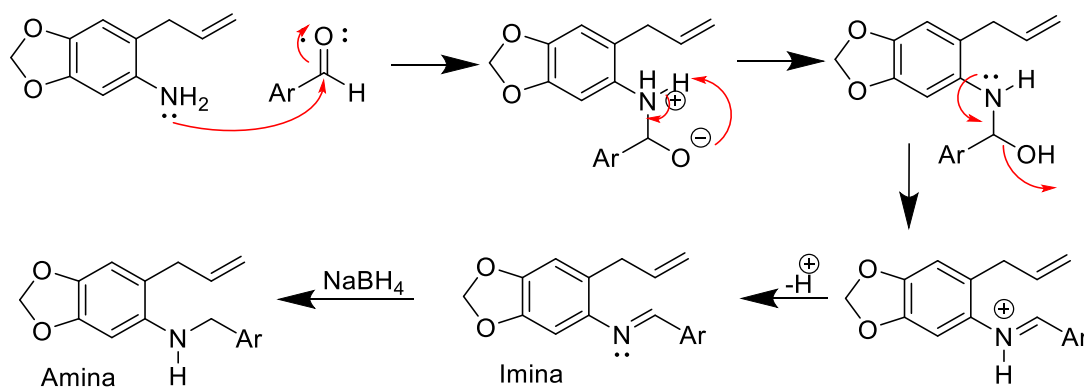
Asimismo, las tres metodologías sintéticas propuestas permitieron la reducción selectiva y favorecen algunos principios de la química verde, los cuales los hace métodos atractivos y ventajosos frente a los métodos generales que implican reacciones fuertes que afectan a otras funcionalidades sensibles a la reducción, como haluros, cetonas, aldehídos, ésteres y nitrilos, además del sustituyente nitro<sup>63</sup>. Hablando específicamente del uso de SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en alcohol o acetato de etilo, se considera un método suave, selectivo y económico, a pesar de obtener residuos poco amigables con el medioambiente, pero con un punto de vista sintético bastante efectivo, pues se han encontrado amplios reportes de reducción selectiva de nitrobenzenos sustituidos en rendimientos casi cuantitativos<sup>57, 65</sup>, que amplían en gran medida el alcance del uso de esta sal. Por otro lado, en búsqueda de otro método, el uso del ditionito de sodio también se favorece por ser confiable, económico, no tóxico, no nucleofílico, neutral y selectivo. Incluso es un método compatible en fase sólida, ya que reduce eficientemente los grupos nitro aromáticos en resinas PEG-PS como Argogel y Tentagel, o incluso con resinas modificadas más nuevas, como Argopore<sup>65</sup>.

Finalmente, el hierro en polvo ha demostrado ser un agente reductor eficaz para aril nitro compuestos, pues el hierro es abundante, económico y ambientalmente benigno. Además, su reactividad aumenta en presencia de HCl en la reacción, a diferencia de usar otros ácidos como el nítrico o acético<sup>58</sup>. En conclusión, de acuerdo con las condiciones de reacción usadas en la presente tesis, la tercer metodología se destaca por cumplir algunos postulados de la química verde, su velocidad de reacción, la facilidad del tratamiento y la pureza del producto obtenido.

### 3.3.3 Aminas secundarias a partir del aminosafrol (4a-j)

La síntesis de la serie de aminas secundarias a partir del aminosafrol se realizaron siguiendo la metodología plantada por Palma y colaboradores<sup>48</sup>. Esta reacción es conocida como aminación reductiva, y sigue el mecanismo de reacción que se observa en el esquema 3-10. Esta se divide en dos pasos importantes: la formación de la imina, y la reducción del ión iminio, la cual se da en presencia de un agente reductor ( $\text{NaBH}_4$ ) para dar como producto final la amina secundaria.

**Esquema 3-10:** Mecanismo de reacción para la síntesis de las aminas secundarias.

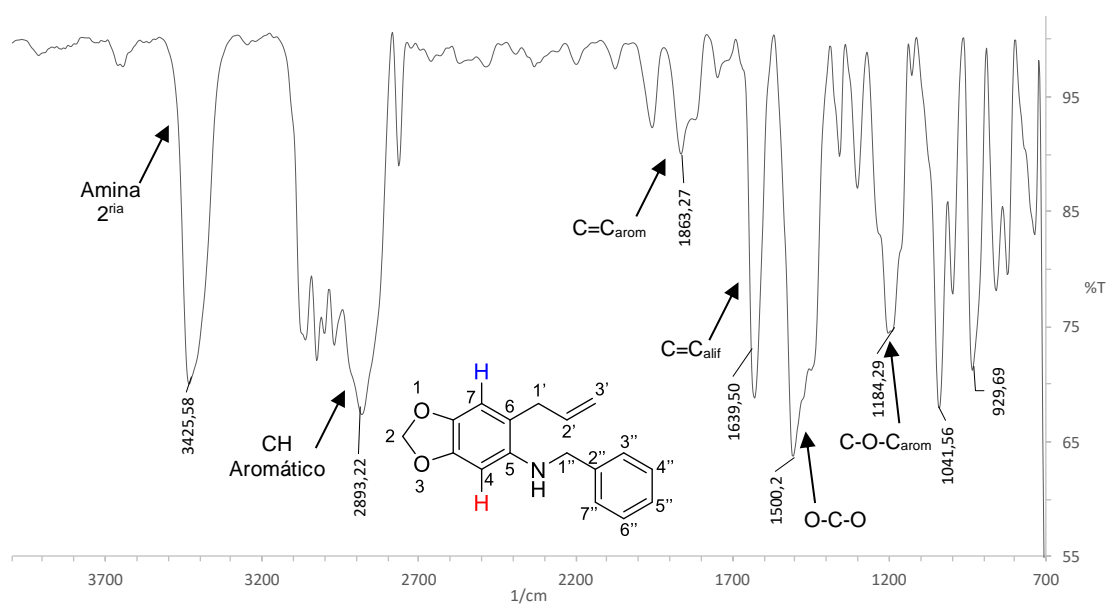


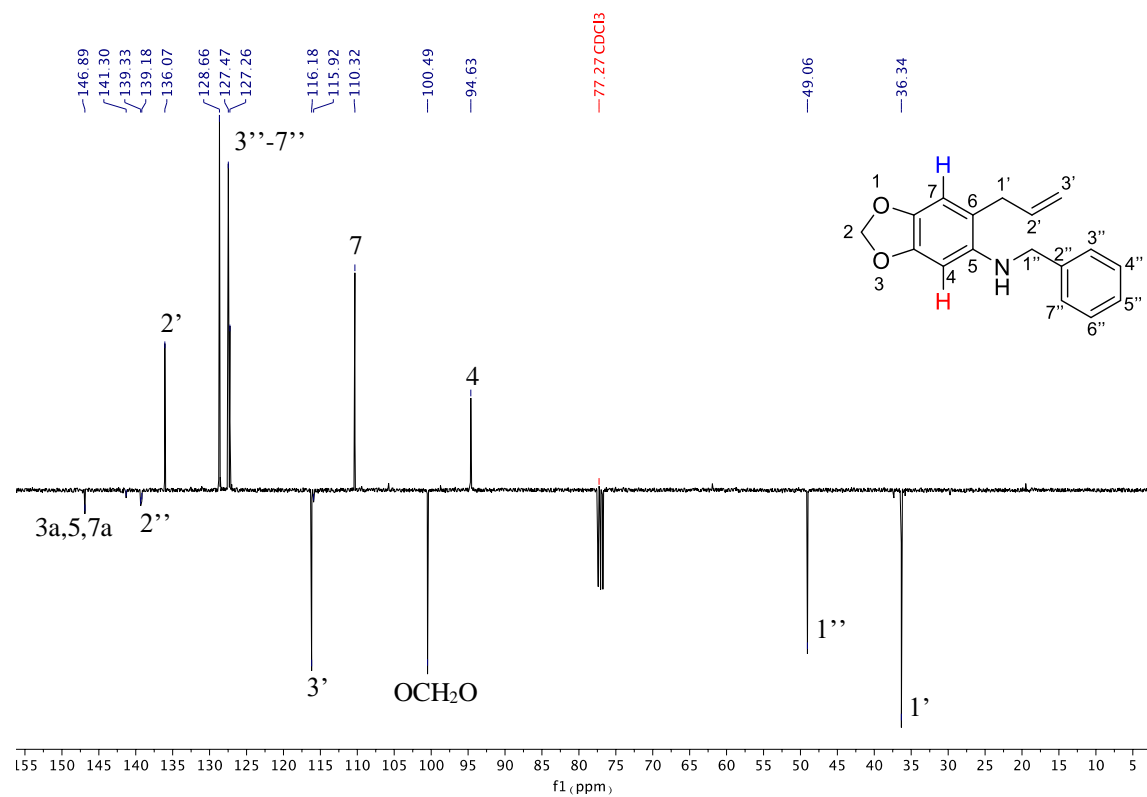
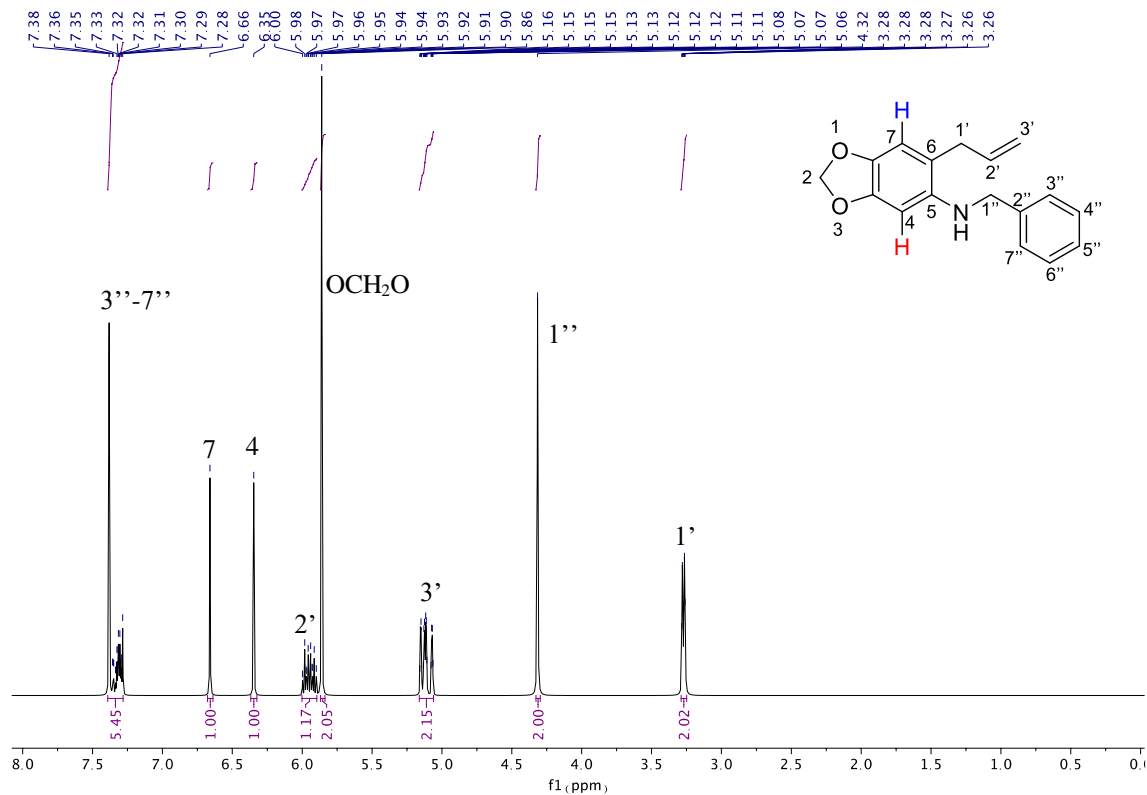
Al analizar los resultados obtenidos para el compuesto **4a**, el espectro IR (Figura 3-11a) hace evidente la banda ancha e intensa en  $3426\text{ cm}^{-1}$  atribuida al estiramiento N-H de la amina secundaria; también, el aumento del ancho de la banda que se encuentra entre  $3100$  y  $2800\text{ cm}^{-1}$  atribuida a los estiramientos C-H tanto aromáticos como alifáticos. El resto de bandas corresponden a los grupos funcionales que se mantienen a lo largo de las síntesis, es decir el alqueno ( $1639\text{ cm}^{-1}$ ) y el metilendioxi ( $1500$  y  $1184\text{ cm}^{-1}$ ). Por otro lado,



al analizar el espectro RMN  $^1\text{H}$  (Figura 3-11b), se observa a campo bajo un multiplete que integra para 5 protones (7,39 – 7,28 ppm), los cuales corresponden al fragmento aromático proveniente del benzaldehído. Asimismo, se mantienen los dos singuletes a campo bajo (6,35 y 6,35 ppm), los cuales hacen referencia a la tetrasustitución del anillo aromático proveniente del aminosafrol y que corresponden a los protones H-7 y H-4 respectivamente. Por último, aparece el singulete en 4,32 ppm que integra para 2 protones, los cuales se atribuyen al grupo metileno 1''. Este último pico es de bastante importancia ya que será un referente característico a lo largo de toda la serie de las aminas secundarias, independiente del aldehído que se utilice. Ahora bien, al analizar el espectro APT (Figura 3-11c) es evidente la presencia de 17 carbonos, donde 4 de ellos son secundarios, 8 son terciarios y 5 son cuaternarios.

**Figura 3-11:** Caracterización estructural de 4a: a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro APT.





Una vez analizado el compuesto **4a**, se muestra la recopilación de datos de los espectros de la serie de aminas secundarias (**4a-j**) realizada para cada una de las técnicas de caracterización. En la tabla 3-2 se evidencian las principales señales de los espectros IR, donde se resalta la banda del estiramiento N-H de la amina secundaria, que aparece en el rango de  $3437 - 3426 \text{ cm}^{-1}$ , más los demás estiramientos y flexiones dentro y fuera del plano característicos de C-H ( $2893 - 2873 \text{ cm}^{-1}$ ), C=C ( $1639 - 1610 \text{ cm}^{-1}$ ), O-C-O ( $1508 - 1500 \text{ cm}^{-1}$ ) y C-O-C ( $1246 - 1184 \text{ cm}^{-1}$ ).

**Tabla 3-2:** Principales señales en los espectros IR de las aminas secundarias (**4a-j**) a partir del aminosafrol

Entrada	NH	C <sub>Ar</sub> -H	C=C <sub>Ar</sub>	C=C <sub>alif</sub>	O-C-O	C-O-C <sub>Ar</sub>	OCH <sub>3</sub>
4a	3426	2893	1863	1639	1500	1184	-
4b	3426	2893	-	1639	1507	1184	-
4c	3425	2873	-	1639	1500	1195	-
4d	3433	2885	-	1597	1496	1195	2893
4e	3437	2881	-	1635	1508	1199	2893
4f	3426	2880	-	1610	1508	1246	2893
4g	3417	2885	-	1612	1519	1188	-
4h	3426	2893	-	1639	1504	1184	-

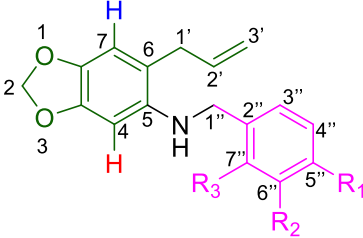
Asimismo, en la tabla 3-3 se evidencian los desplazamientos químicos de espectros RMN <sup>1</sup>H de toda la serie de las aminas secundarias sintetizadas. En esta se resalta el singulete que integra a los dos protones del metileno 1'' ( $4,32 - 4,24 \text{ ppm}$ ), además de las señales que se mantienen en toda la serie, y que corresponden a los singuletes H-7, H-4 y el grupo metilendioxi; junto con el fragmento alílico (H 1', 2' y 3').

**Tabla 3-3:** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN  $^1\text{H}$  de las aminas secundarias (**4a-j**) a partir del aminosafrol

		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Entrada</th> <th>R<sub>1</sub></th> <th>R<sub>2</sub></th> <th>R<sub>3</sub></th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>a</td><td>H</td><td>H</td><td>H</td></tr> <tr><td>b</td><td>CH<sub>3</sub></td><td>H</td><td>H</td></tr> <tr><td>c</td><td>H</td><td>H</td><td>CH<sub>3</sub></td></tr> <tr><td>d</td><td>H</td><td>H</td><td>OCH<sub>3</sub></td></tr> <tr><td>e</td><td>H</td><td>OCH<sub>3</sub></td><td>H</td></tr> <tr><td>f</td><td>OCH<sub>3</sub></td><td>H</td><td>H</td></tr> <tr><td>g</td><td>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></td><td>H</td><td>H</td></tr> <tr><td>h</td><td>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></td><td>H</td><td>H</td></tr> <tr><td>i</td><td>H</td><td>H</td><td>Br</td></tr> <tr><td>j</td><td>Br</td><td>H</td><td>H</td></tr> </tbody> </table>											Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	a	H	H	H	b	CH <sub>3</sub>	H	H	c	H	H	CH <sub>3</sub>	d	H	H	OCH <sub>3</sub>	e	H	OCH <sub>3</sub>	H	f	OCH <sub>3</sub>	H	H	g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	i	H	H	Br	j	Br	H	H
Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>																																																					
a	H	H	H																																																					
b	CH <sub>3</sub>	H	H																																																					
c	H	H	CH <sub>3</sub>																																																					
d	H	H	OCH <sub>3</sub>																																																					
e	H	OCH <sub>3</sub>	H																																																					
f	OCH <sub>3</sub>	H	H																																																					
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H																																																					
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H																																																					
i	H	H	Br																																																					
j	Br	H	H																																																					
Entrada	H-7, H-4	OCH <sub>2</sub> O	H-1'	H-2'	H-3'	H-1''	H-3''	H-4''	H-5''	H-6''	H-7''	H-9''	CH <sub>3</sub>																																											
a	6,66; 6,35	5,86	3,27	6,00 - 5,98	5,16 - 5,06	4,32	7,39 - 7,28					-	-																																											
b	6,71; 6,41	5,89	3,31	6,06 - 5,93	5,25 - 5,08	4,31	7,32	7,24	-	7,24	7,32	-	2,43																																											
c	6,71; 6,39	5,90	3,28	6,03 - 5,92	5,18 - 5,06	4,28	7,36	7,30 - 7,22			-	-	2,43																																											
d	6,73; 6,51	5,89	3,34	6,11 - 5,98	5,21	4,41	7,37	7,06 - 6,96	7,37	7,06 - 6,96	-	-	3,93																																											
e	6,66; 6,33	5,86	3,28	6,02 - 5,91	5,18 - 5,08	4,30	6,99 - 6,93	7,32 - 7,27	6,85	-	6,99 - 6,93	-	3,83																																											
f	6,67; 6,37	5,87	3,26	6,00 - 5,89	5,16 - 5,06	4,24	7,31	6,92	-	6,92	7,31	-	3,84																																											
g	6,87; 6,55	5,95	3,36	6,09 - 6,01	5,32 - 5,19	4,31	7,38	6,87	-	6,87	7,38	-	3,08																																											
h	6,68; 6,39	5,88	3,28	6,02 - 5,92	5,18 - 5,08	4,31	7,32	7,29 - 7,24	-	7,29 - 7,24	7,32	2,96	1,31																																											
i	6,70; 6,29	5,87	3,33	6,06 - 5,97	5,22 - 5,14	4,42	7,20 - 7,16	7,33 - 7,29	7,42 - 7,39	7,64 - 7,61	-	-	-																																											
j	6,70; 6,30	5,87	3,30	6,04 - 5,94	5,22 - 5,10	4,28	7,51	7,27	-	7,27	7,51	-	-																																											

Finalmente, en la tabla 3-4 se evidencian los desplazamientos química de espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de toda la serie de las aminas secundarias sintetizadas. En esta se resalta que a campo bajo se encuentran las señales de los carbonos cuaternarios aromáticos (C3a, C5, C7a y C2'', 147 – 136 ppm), seguidos de las señales de carbonos aromáticos provenientes del aldehído las cuales pueden aumentar su desplazamiento químico de acuerdo con la sustitución que tenga (160 – 113 ppm). Finalmente, a campo más alto se encuentran los picos característicos del grupo metilendioxi y los metilenos presentes en el fragmento alílico y bencílico (100 – 36 ppm).

**Tabla 3-4:** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de las aminas secundarias (4a-j) a partir del aminosafrol

Entrada														
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>											
a	H	H	H											
b	CH <sub>3</sub>	H	H											
c	H	H	CH <sub>3</sub>											
d	H	H	OCH <sub>3</sub>											
e	H	OCH <sub>3</sub>	H											
f	OCH <sub>3</sub>	H	H											
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H											
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H											
i	H	H	Br											
j	Br	H	H											

Entrada	C3a, C5, C7a	C2''	C2'	C3''	C4''	C5''	C6''	C7''	C6	C3'	C7, OCH <sub>2</sub> O, C4	C1''	C1'	C9''	CH <sub>3</sub>
a	146; 141; 139	139	136	128; 127					-	116	110; 100; 94	49	36	-	-
b	147; 142; 139	137	136	127	129	137	129	127	116	116	110; 101; 95	49	36	-	21
c	147; 142; 139	137	136	127	130	137	130	127	116	116	110; 100; 94	47	36	-	19
d	147; 142; 139	128	136	129	116	127	111	157	121	116	110; 101; 95	44	36	-	55
e	147; 141; 141	139	136	116	130	113	160	113	119	113	110; 101; 94	49	36	-	55
f	147; 142; 139	139	136	116	131	114	159	114	129	114	110; 100; 95	48	36	-	55
g	149; 147; 142	136	139	130	113	150	113	129	127	116	110; 101; 95	49	36	-	41
h	147; 142; 140	137	136	127	126	148	126	127	116	116	110; 101; 94	49	36	34	24
i	147; 141; 139	138	136	133	129	129	127	123	116	116	110; 101; 95	49	36	-	-
j	147; 141; 139	139	136	132	132	132	129	121	116	116	110; 101; 95	48	36	-	-

### 3.3.4 Ciclación intramolecular

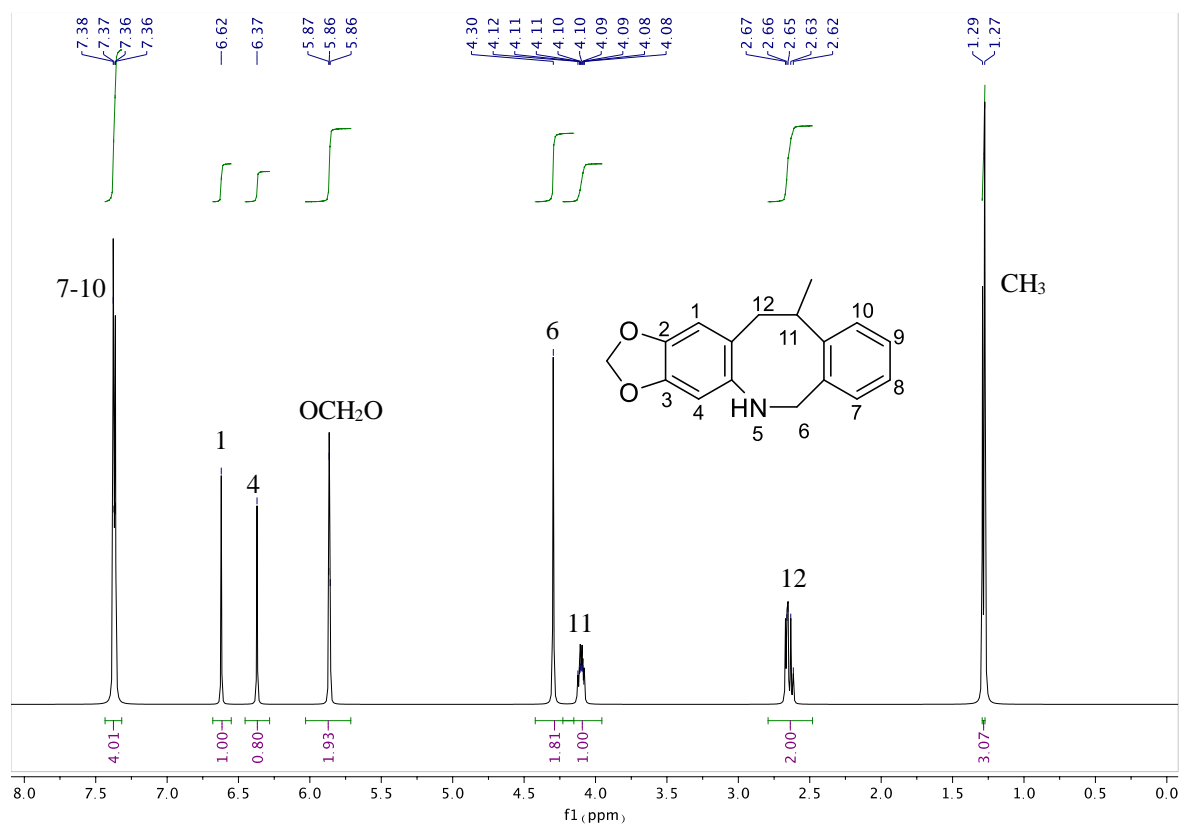
#### 3.3.4.1 Estudio de la ciclación tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas (5a-j)

Como se mencionó anteriormente, este estudio buscó explorar el potencial sintético del aminosafrol inicialmente en la obtención de dibenzazepinas partiendo de las aminas secundarias, razón por la cual, para la presente síntesis se siguió el procedimiento reportado por Palma y colaboradores<sup>48</sup>, basándose en la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts de la forma clásica, es decir, en condiciones ácidas bajo calentamiento, tal

y como se especifica en la Tabla 3-1, donde se optó variar las condiciones de reacción. Sin embargo, la obtención de la dibenzazepina no fue favorable.

Específicamente para el primer experimento, se obtuvo 4 fracciones tras purificar el crudo de reacción, donde la tercera de ellas, la única fracción aislable, fue analizada por RMN obteniendo un rendimiento del 20%. Como se evidencia en la Figura 3-12, el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN presenta hacia campo alto una dobleta (1, 28 ppm  $J=6,2$  Hz) que integra para 3 protones, dos multipletes en 2,65 y 4,20 que integran para dos y un protón respectivamente. En 4,60 ppm se observa un singulete que integra para dos protones, y a campo bajo hay tres singuletes adicionales en 5,86, 6,37 y 6,62 ppm. Finalmente, hay un multiplete en 7,36 que integra para 4 protones. Al analizar todas estas señales queda en evidencia que no se obtuvo la dibenzazepina esperada, y que en su lugar se obtuvo la dibenzazocina **5a**.

**Figura 3-12:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **5a**, producto del experimento 1.



Para el segundo experimento<sup>41</sup> donde se disolvió el precursor en cloroformo, se esperaba más de 50 mg de crudo de reacción, sin embargo, solamente se obtuvo 15 mg. Debido a la baja cantidad de este, se envió a RMN <sup>1</sup>H y se encontró que además de la presencia de solventes, no es diferenciable la presencia de los productos (Ver anexo 6.4), por tanto, se descarta esta metodología. Para el caso del tercer experimento, tras la respectiva purificación, se obtuvieron dos fracciones de la cual a la primera de ellas se tomó el espectro RMN <sup>1</sup>H. Tras analizar y comparar con el espectro obtenido en el experimento 1, se evidencia que hay pocos picos en común y que incluso, hay mezcla de compuestos (Ver anexo 6.4.1).

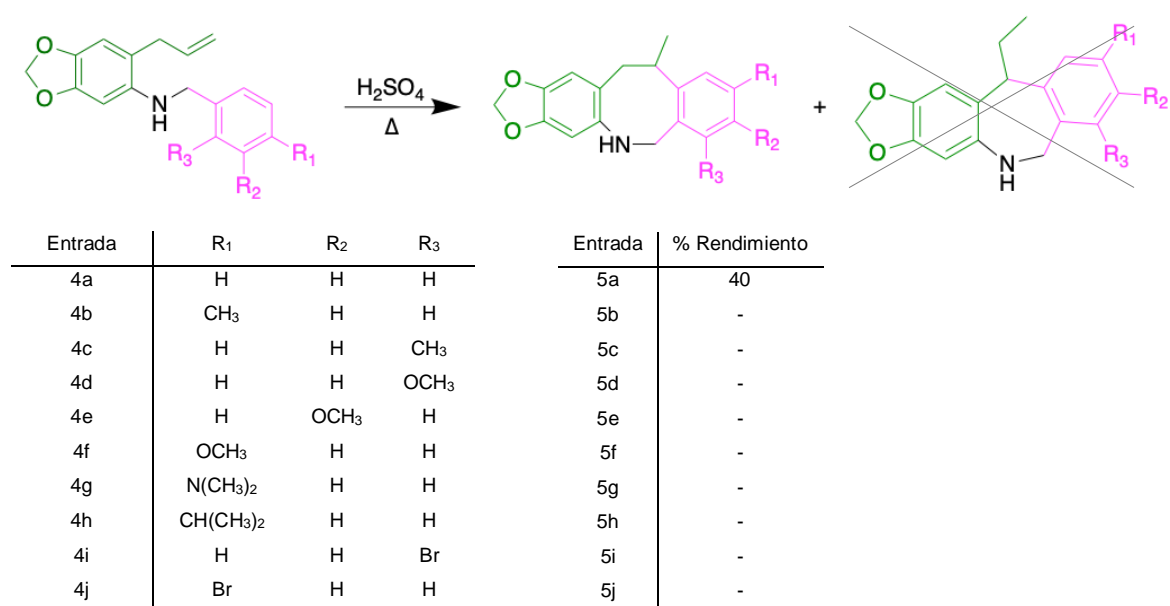
Respecto al cuarto experimento, se lograron aislar y caracterizar por RMN <sup>1</sup>H dos fracciones tras la purificación. La primera de ellas corresponde a **4a**, el precursor, y la segunda corresponde a la misma dibenzazocina del experimento 1, un aceite grisáceo con el 40% de rendimiento. Por otro lado, para la quinta metodología, al realizar la respectiva purificación, se obtuvo mezcla de productos no aislables.

Continuamente, para el experimento 6, se adaptó la metodología realizada por Roa y Urbina<sup>59</sup>, donde el uso de la sílica ácida como soporte sólido libre de solventes ha sido poco estudiada y tiene ventajas significantes que se alinean con postulados de la química verde. Sin embargo, tras absorber la muestra en la sílica ácida y ser irradiada con microondas, se obtuvo la descomposición de la mezcla. Por último, en el séptimo experimento se adaptó la metodología planteada por Baghernejad<sup>66</sup>, donde se hace uso del ácido *p*-toluensulfónico (TsOH o *p*-TSA), uno de los pocos ácidos fuertes sólidos, económico, eco amigable, no volátil, reciclable, fácil de manejar, térmicamente robusto, no oxidante y no tóxico. Tras llevar a cabo la debida extracción y purificación, se obtuvo 6 fracciones de la cual la segunda de ellas fue aislable (aceite amarillo, 10 mg), sin embargo, el espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra que esta fracción contiene una mezcla de productos que no se pudieron separar por cromatografía en columna.

En resumen, es preciso recalcar que se tuvo en cuenta diversas condiciones experimentales para la ciclación intramolecular debido a que el objetivo era obtener los derivados de las dibenzoazepinas de acuerdo con los reportes en la literatura<sup>41, 48</sup>, sin embargo, como ya se explicó anteriormente y como se evidencia en el esquema general

de la reacción (3-13), la presente metodología no es favorable para la obtención de estas, sino para la obtención de dibenzoazocinas. Asimismo, se observa que, de toda la serie sintética propuesta, únicamente se obtuvo 1 de ellas.

**Esquema 3-13:** Esquema general de la ciclación intramolecular tipo Friedel Crafts



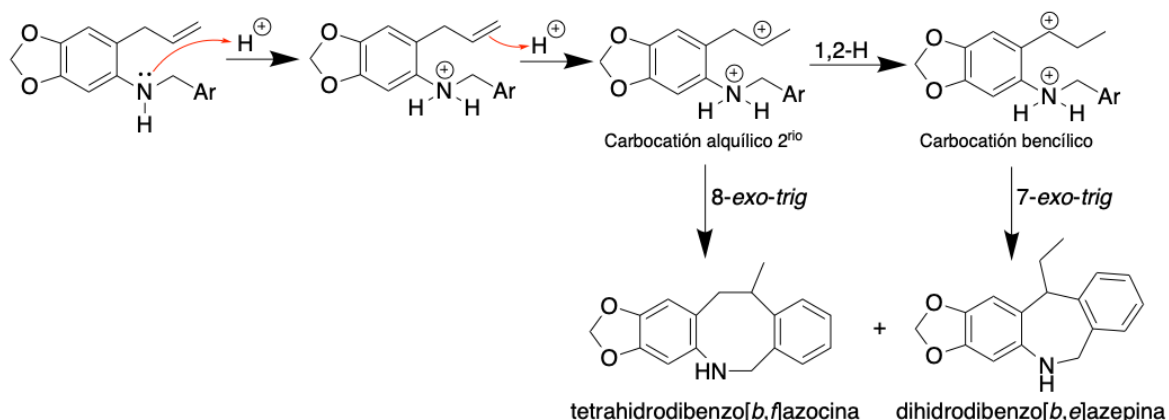
Cabe mencionar que las dibenzazocinas, al igual que las dibenzazepinas, son moléculas tricíclicas nitrogenadas constituidas por dos anillos aromáticos de benceno fusionados, sin embargo, su núcleo central es la azocina. Consiste en un anillo insaturado de ocho miembros, de los cuales siete átomos son de carbono y un de nitrógeno. Asimismo, de acuerdo con la literatura, la sustitución más frecuente de los anillos aromáticos se da en la cara [b,f]. Esos heterociclos han encontrado importantes aplicaciones en el área de la farmacología como agentes bloqueantes adrenérgicos, antihistamínicos, antiinflamatorios, antiarrítmicos y anticolinestrásicos<sup>67</sup>.

Una vez analizado lo anterior, se propone el mecanismo de reacción para obtener los productos de la alquilación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts (Esquema 3-14). Inicialmente, la formación de la dibenzoazocina fue posible gracias al ataque electrofílico del carbocatión alquílico inicialmente formado antes de que se produzca su transposición al carbocatión bencílico más estable. Una vez se da la transposición, producto de la adición Markovnikov de un protón al fragmento alílico de la amina secundaria, se explica la



formación de la dibenzoazepina. Por tanto, la síntesis de la tetradibenzo[*b,f*]azocina es referida como un proceso de control cinético, correspondiente al producto de ciclación 8-*exo-trig*, mientras que la síntesis de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina es referida como un proceso de control termodinámico, correspondiente al producto de ciclación 7-*exo-trig*, ambas siendo favorecidas por las reglas de Baldwin. En conclusión, la distribución del producto para esta reacción se explica en base a la interacción del control cinético y termodinámico, siendo evidentemente nuestro caso, el cinético. Por último, es importante mencionar que las mediciones cinéticas de esta reacción no son suficientes para obtener un modelo mecanicista, que puede explicar la formación de ambos isómeros constitucionales<sup>68</sup>. Es probable que la presencia del grupo metilendioxi, junto con los sustituyentes en el anillo bencílico no sean compatibles con las condiciones de reacción aquí estudiadas y se generen mezclas de productos secundarios.

**Esquema 3-14:** Mecanismo de reacción propuesto de la alquilación electrofílica intramolecular.



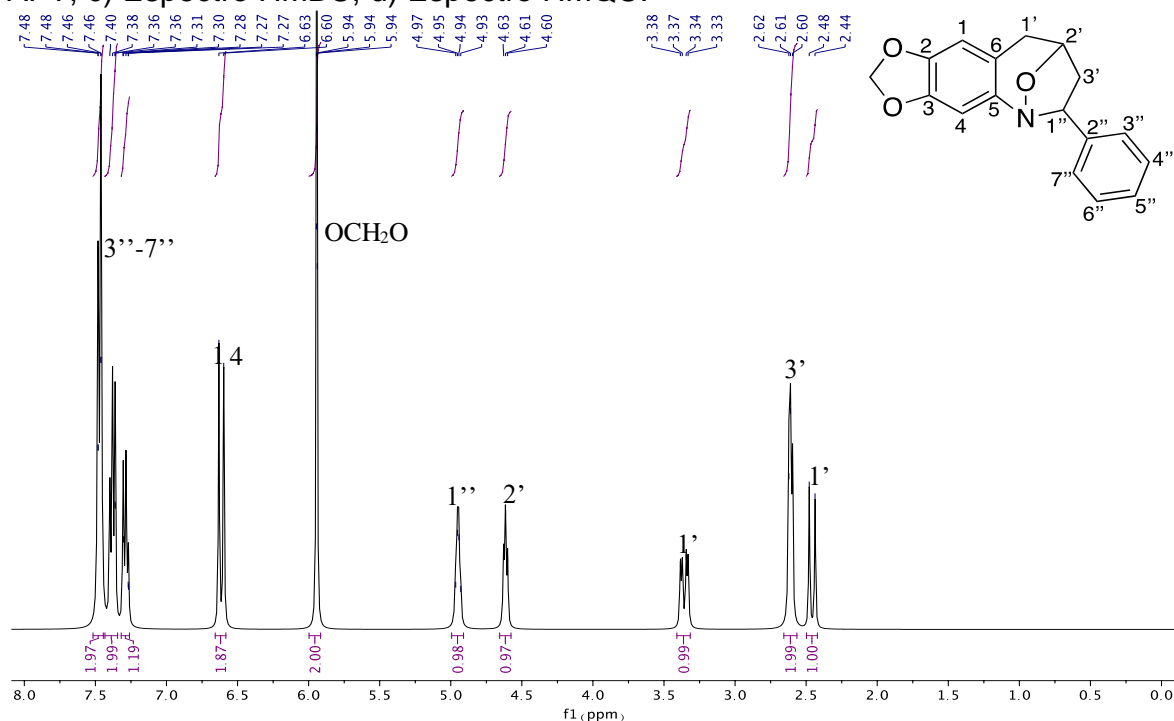
### 3.3.4.2 Obtención de benzo[1,2-*b*]azepinas (6a-j)

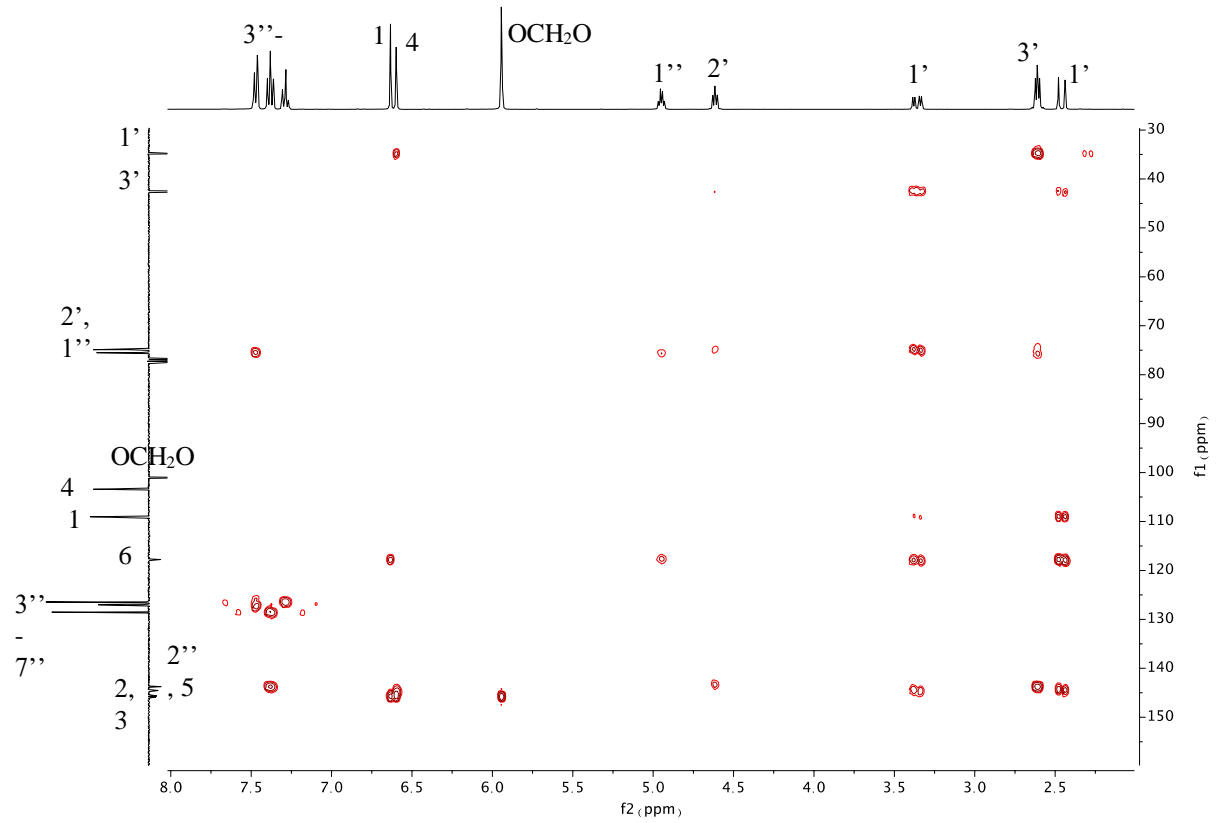
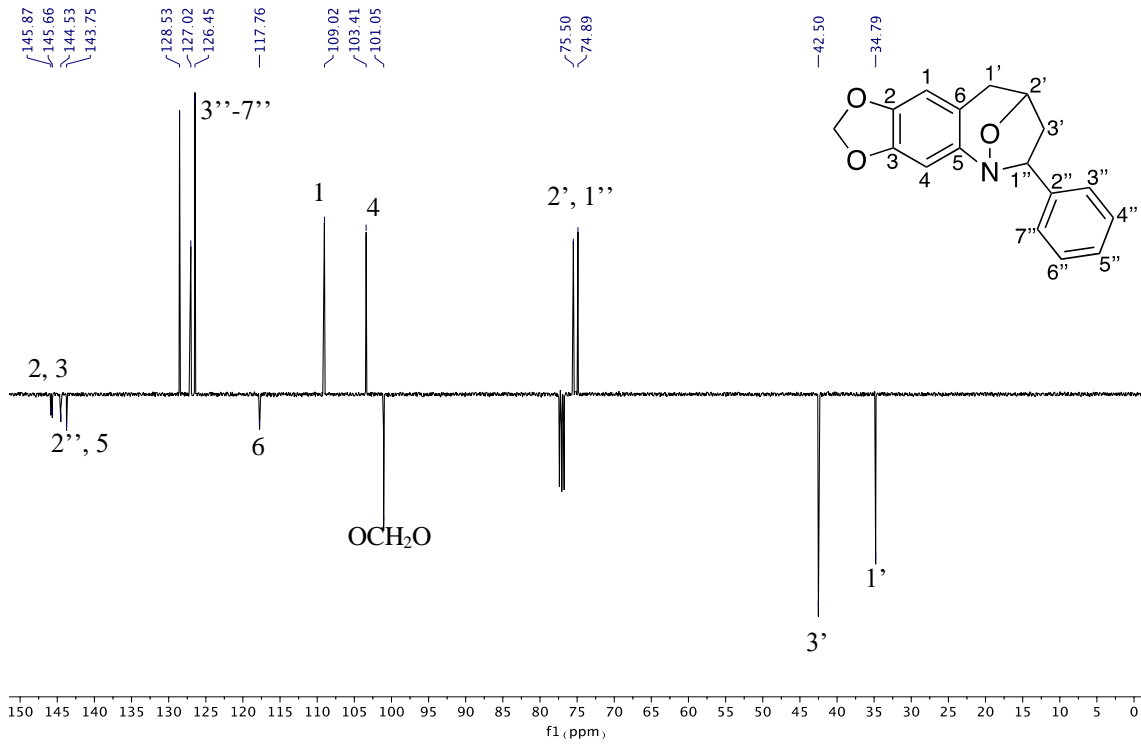
Ahora bien, debido a la complejidad de la reacción anteriormente presentada, se continuó la exploración del potencial sintético de las *o*-alilanilinas, debido a sus antecedentes reportados<sup>69-71</sup>. Entre esto, se planteó la síntesis de las benzazepinas, heterocícllos que consisten en un anillo de benceno fusionado con un anillo de azepina, y comúnmente son utilizadas para tratar trastornos de pánico, ansiedad severa, convulsiones e insomnio<sup>72</sup>. Un ejemplo de ello es el medicamento galantamina, quien específicamente es un inhibidor de

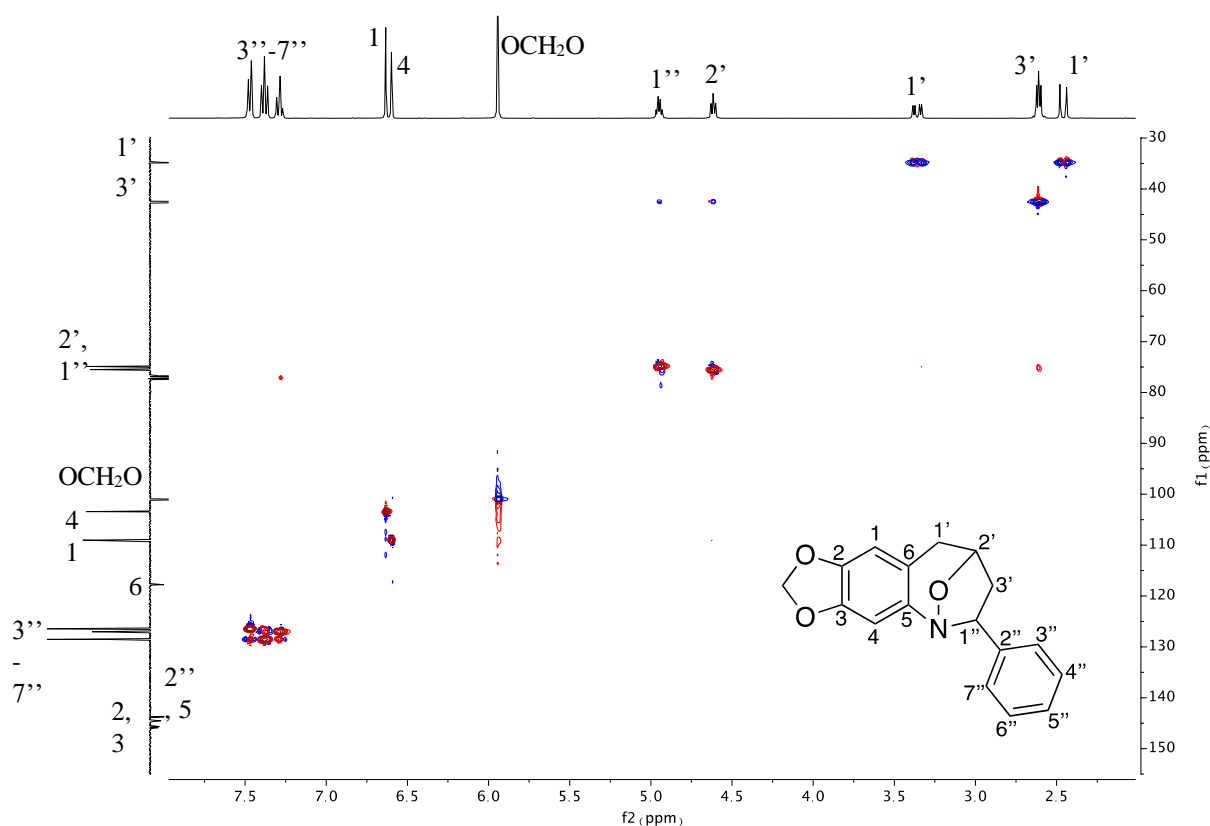
la colinesterasa utilizado para controlar la demencia leve a moderada asociada con la enfermedad de Alzheimer.

Al analizar los resultados obtenidos, en la figura 3-15a se puede observar que a campo bajo se mantienen las bandas características del grupo metilendioxi y la presencia de los anillos aromáticos, tanto el proveniente del aldehído (7,48 – 7,30 ppm), como del safrol (6,63 y 6,60 ppm). Por otro lado, los picos representativos de los protones 1'' y 2' integran a un protón, y debido a su multiplicidad hacen evidente la cercanía al grupo aromático y a un heteroátomo, respectivamente. Finalmente, las señales a campo alto denotan los protones característicos de los dos metilenos correspondientes a 1' y 3'. Además, en la Figura 3-15b es evidente la presencia de 17 carbonos, donde tres de ellos son secundarios, nueve son terciarios y cinco son cuaternarios. Pasando a los espectros bidimensionales, en la figura 3-15c, que hace referencia al espectro HSQC, se muestra claramente la correlación de cada protón con el mismo número asignado al carbono, corroborando la asignación correcta de picos. Finalmente, con el espectro HMBC (Figura 3-15d), se corrobora que el ciclo principalmente formado es de 7 miembros, ya que se ve la correlación entre H-1'' con C-2', y viceversa; además, H-1'' con C-6, H-1' con C-3', 2', 6 y 5; y H-3' con C-1' y viceversa.

**Figura 3-15:** Caracterización estructural de 6a: a) Espectro RMN <sup>1</sup>H, b) Espectro APT, c) Espectro HMBC, d) Espectro HMQC.

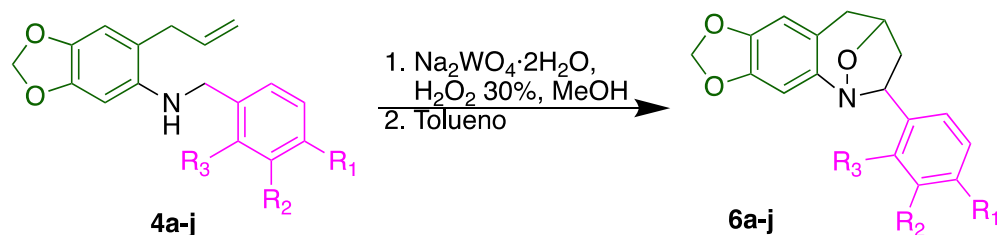






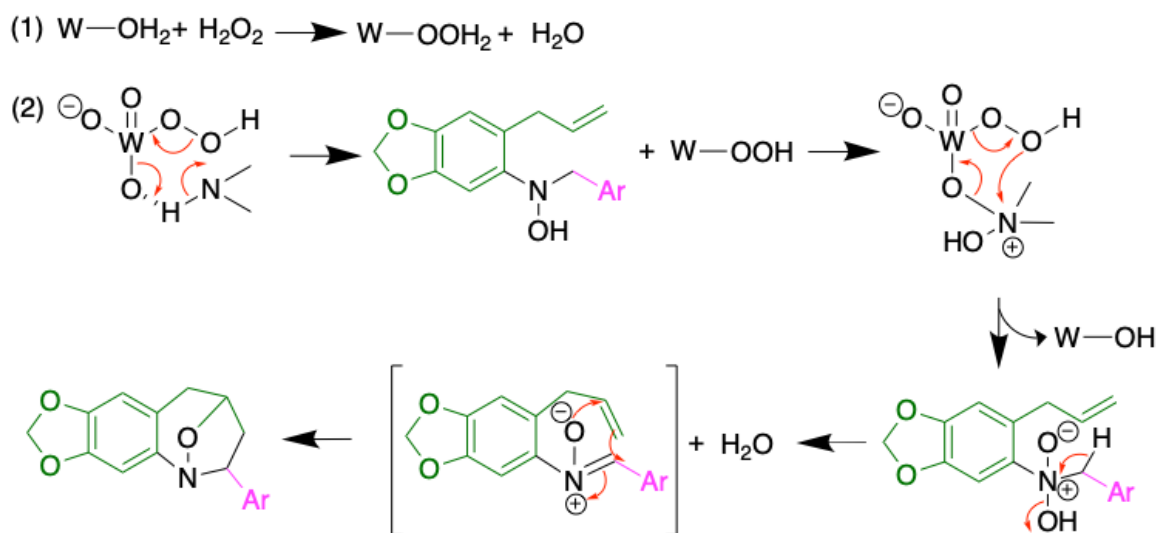
Continuamente, además de mostrar el esquema general de reacción con sus respectivos rendimientos (Esquema 3-16), se propone como mecanismo de reacción<sup>72-74</sup> lo evidenciado en el esquema 3-17. Se promueve básicamente por el tratamiento de la *o*-alililanilina (4a), con peroxitungstato, el catalizador activo que se forma tras tener un exceso de solución de peróxido de hidrógeno en presencia de cantidades catalíticas de tungstato de sodio. Así, se da la oxidación selectiva para la formación del intermediario, la nitrona, el N-óxido de la imina. Seguido a esto, la nitrona se disuelve en tolueno y se calienta para promover la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar, a través del enlace C=C terminal del fragmento alílico conectado a la posición orto, formando como producto final la benzazepina tricíclica.

**Esquema 3-16:** Esquema general de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar



Entrada	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Entrada	% Rendimiento
4a	H	H	H	6a	28,51
4b	CH <sub>3</sub>	H	H	6b	38,15
4c	H	H	CH <sub>3</sub>	6c	28,61
4d	H	H	OCH <sub>3</sub>	6d	38,24
4e	H	OCH <sub>3</sub>	H	6e	38,24
4f	OCH <sub>3</sub>	H	H	6f	19,12
4g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	6g	1,15
4h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	6h	47,87
4i	H	H	Br	6i	19,28
4j	Br	H	H	6j	28,92

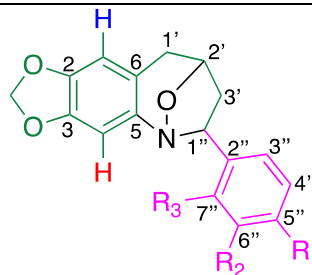
**Esquema 3-17:** Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de benzazepinas<sup>72-74</sup> a partir de aminas secundarias.



Una vez analizado el compuesto **6a**, se muestra la recopilación de datos de los espectros de la serie de benzazepinas (**6a-j**) realizada para cada una de las técnicas de caracterización. En la tabla 3-5 se evidencian los desplazamientos químicos de los

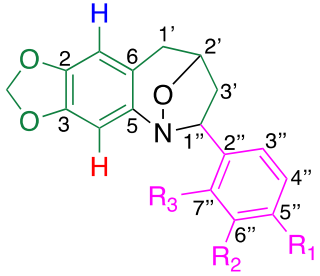
espectros RMN  $^1\text{H}$  de la serie sintetizada. En esta se resaltan los multipletes H-1', H-2', H-3' y H-1'' que integran respectivamente a 2, 1, 2 y 1 protones, y que además corroboran la formación del ciclo de siete miembros, evidenciando la ausencia del fragmento alílico característico de los precursores, las aminas secundarias.

**Tabla 3-5:** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN  $^1\text{H}$  de las benzazepinas (**6a-j**) a partir de las aminas secundarias (**4a-j**).

Entrada													
	H-3''	H-4''	H-5''	H-6''	H-7''	H-1', H-4	OCH <sub>2</sub> O	H-1''	H-2'	H-1'	H-3'	H-9''	CH <sub>3</sub>
a	7,52 – 7,44	7,43 – 7,34	7,32 – 7,26	7,43 – 7,34	7,52 – 7,44	6,61	6,00 – 5,92	4,95	4,61	3,36 y 2,46	2,66 – 2,56	-	-
b	7,35	7,19	7,19	7,35	-	6,62; 6,59	5,94	4,96 – 4,92	4,60 – 4,56	3,37 – 3,32 y 2,47 – 2,43	2,37 – 2,32	-	2,37 – 2,32
c	7,29 – 7,17		-	7,29 – 7,17		6,61	5,94	4,95 – 4,90	4,75 – 4,71	3,39 – 3,33 y 2,67 – 2,60	2,49 – 2,42	-	2,29
d	7,30 – 7,24	7,04 – 7,00	6,89 – 8,87	7,30 – 7,24	-	6,60	5,94	4,92 – 4,85		3,37 – 3,31 y 2,59	2,47 – 2,40	-	3,83
e	7,33 – 7,23		7,09 – 7,00	-	7,09 – 7,00	6,61	5,94	4,95 – 4,92	4,59 – 4,57	3,37 – 3,32 y 2,47 – 2,43	2,61 – 2,58	-	3,85
f	7,39 – 7,37	6,92 – 6,90	-	6,92 – 6,90	7,39 – 7,37	6,60	5,93	4,96 – 4,93	4,57 – 4,55	3,37 – 3,32 y 2,46 – 2,42	2,59 – 2,55	-	3,83
h	7,40 – 7,38	7,25 – 7,23	-	7,25 – 7,23	7,40 – 7,38	6,65 – 6,57	5,94	4,96 – 4,92	4,60 – 4,58	3,38 – 3,32 y 2,93	2,66 – 2,56	2,47 – 2,43	1,27
i	7,17 – 7,12	7,39 – 7,35	7,56 – 7,54	7,84 – 7,82	-	6,62	5,95	4,92 – 4,82		3,35 y 2,78 – 2,70	2,50 – 2,43	-	-
j	7,51 – 7,46	7,34	-	7,34	7,51 – 7,46	6,60	5,94	4,96 – 4,90	4,55	3,34 y 2,45	2,63 – 2,51	-	-

Finalmente, en la tabla 3-6 se evidencian los desplazamientos químicos de los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de la serie de las benzazepinas sintetizadas. En esta se resalta nuevamente las señales características del ciclo de siete miembros formado, las cuales se observan a campo bajo: C1' (109 ppm), C2' (75 ppm), C3' (42 ppm) y C1'' (75 ppm).

**Tabla 3-6:** Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) en los espectros RMN  $^{13}\text{C}$  de las benzazepinas (**6a-j**) a partir de las aminas secundarias (**4a-j**).

Entrada														
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>											
a	H	H	H											
b	CH <sub>3</sub>	H	H											
c	H	H	CH <sub>3</sub>											
d	H	H	OCH <sub>3</sub>											
e	H	OCH <sub>3</sub>	H											
f	OCH <sub>3</sub>	H	H											
g	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H											
h	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H											
i	H	H	Br											
j	Br	H	H											

Entrada	C2, C3, C5	C2''	C3''	C4''	C5''	C6''	C7''	C6	C1, OCH <sub>2</sub> O, C4	C2'	C1''	C3'	C1'	CH <sub>3</sub>
a	146; 146; 145	144	126	129	127	129	126	118	109; 103; 101	76	75	43	35	-
b	146, 146, 145	141	129	126	126	129	137	118	109, 103, 101	75	75	42	35	21
c	146, 146, 145	142	134	130	127	126	126	118	109; 103; 101	75	73	42	35	20
d	146, 145, 145	127	132	121	128	118	156	110	109; 103; 101	75	70	42	35	55
e	146, 146, 145	144	119	129	112	160	112	118	109; 103; 101	75	75	43	35	55
f	146,146,145	136	131	128	159	118	131	114	109; 103; 101	75	75	42	35	55
h	146, 146, 145	141	127	126	148	126	127	118	109, 103, 101	75	75	42	35	34 (CH <sub>2</sub> ); 24
i	146, 146, 144	143	128	128	128	132	122	118	109, 103, 101	75	75	43	35	-
j	146, 146, 144	143	128	132	121	132	128	118	109, 103, 101	75	75	42	35	-

En conclusión, gracias a las dos reacciones evidenciadas en el presente apartado, junto con su debida caracterización estructural, se corrobora el potencial sintético del aminosafrol y las *o*-alilanilinas tras la obtención de moléculas nuevas, derivados de la dibenzazocina y de las benzazepinas; quienes respectivamente se realizaron mediante 5 y 6 transformaciones sintéticas, con rendimientos globales de 10,4% y un rango entre 5 – 14%.

## 4. Conclusiones y recomendaciones

### 4.1 Conclusiones

Para obtener el mayor contenido de safrol en el aceite esencial de la especie *Piper auritum*, se determinó que las mejores características de obtención se basan en que la colecta sea en temporada seca y en un lugar de baja altura sobre el nivel del mar, además que la especie sea fértil y que finalmente, el tiempo de secado del material biológico previo a su hidrodestilación sea mayor a los 2 meses. Esto con el fin de garantizar este espécimen como recurso de biomasa renovable, y fuente de safrol.

Una vez se corrobora la obtención de los aceites esenciales con la calidad sintética requerida, se realizó el estudio del potencial sintético del EOs de la especie *Piper auritum* para la obtención de derivados de dibenzazocinas y benzazepínas mediante 5 y 6 transformaciones sintéticas respectivamente, teniendo como rendimientos globales de reacción 10,4% y un rango entre 5 - 14%. Estas etapas hacen referencia a la nitración regioselectiva del safrol (61%), la reducción del grupo nitro (64%), la obtención de aminas secundarias (54 - 93%), y las ciclaciones intramoleculares (Tipo Friedel Crafts y adición 1,3-dipolar; 40% y 19 - 48%).



## 4.2 Recomendaciones

- Se recomienda continuar con el estudio del potencial sintético del aminosafrol, con el fin de generar diversidad sintética a partir de recursos renovables.
- Iniciar el estudio de docking molecular de los derivados de las azepinas con el fin de evaluar la viabilidad de la actividad biológica frente a las colinesterasas, ya que se consideran blancos moleculares válidos para la búsqueda de agentes capaces de restaurar la función colinérgica en la enfermedad de Alzheimer.

## 5. Anexo: Capítulo 2

### 5.1 Determinación de la composición y contenido de safrol de los aceites esenciales

**Tabla 5-1:** Resultados GC-MS del aceite esencial de Hierba santa, colectado en Nocaima

N o.	Compuesto	tr (min)		Área (%)		Iones de fragmentación principales (m/z,% abundancia)	
		NPMW	NPHC	NPMW	NPHC	NPMW	NPHC
1	Eucaliptol	21,211	21,208	5,67	5,39	43 (100), 81 (75), 69 (50), 108 (50), 93 (48)	43 (100), 81 (73), 93 (51), 69 (50), 108 (48)
2	$\gamma$ -Terpineno	22,261	22,262	1,18	1,01	93 (100), 91 (57), 77 (42), 136 (32)	93 (100), 91 (57), 77 (42), 136 (32), 121 (28)
3	Terpinoleno	23,488	23,487	2,2	2,01	93 (100), 121 (80), 91 (62), 136 (61)	93 (100), 121 (80), 91 (62), 136 (61), 79 (46)
4	Fenchona	23,574	23,575	1,63	1,76	81 (100), 69 (51), 41 (26)	81 (100), 69 (51), 41 (26)
5	Safrol	32,332	32,289	72,68	82,52	162 (100), 131 (51), 104 (45), 77 (32)	162 (100), 131 (51), 104 (45), 77 (32), 51 (20)
6	Cariofileno	37,765	-	1,88	-	91 (100), 93 (95), 41 (85), 69 (82), 79 (80)	-
7	Germacreno D	40,661	40,651	4,02	1,63	161 (100), 105 (100), 91 (83), 119 (60)	105 (100), 161 (93), 91 (83), 119 (60), 79 (52)
8	Ácido 1,3-bencenodicarboxílico	-	63,048	-	1,77	-	70 (100), 149 (62), 57 (38), 261 (30), 112 (30)

NPMW: Aceite esencial extraído por hidrodestilación asistida por microondas de la colecta de la parte aérea en Nocaima

NPHC: Aceite esencial extraído por hidrodestilación convencional de la colecta de la parte aérea en Nocaima

**Tabla 5-2:** Resultados GC-MS del aceite esencial de Hierba santa, colectado en Doradal.

No.	Compuesto	% de coincidencia			tr (min)			Área (%)			Iones de fragmentación principales (m/z,% abundancia)		
		DIHC	DHHC	DTHC	DIHC	DHHC	DTHC	DIHC	DHHC	DTHC	DIHC	DHHC	DTHC
1	$\alpha$ -pineno	96	-	96	10,344	-	10,342	1,03	-	1,51	93 (100), 91 (43,48), 92 (37,61), 77 (30,1), 79 (25,4)	-	93 (100), 91 (45,48), 92 (36,85), 77 (31,21), 79 (25,47)
2	Biciclo [2.2.1] heptano	-	-	97	-	-	10,947	-	-	1,13	-	-	93 (100), 121,1 (62,58), 79 (37,84), 91 (34,23), 67 (28,25)
3	$\alpha$ - Felandreno	91	-	-	13,087	-	-	1,12	-	-	93 (100), 91 (59,45), 77 (38,95), 92 (30,47), 136,05 (21,69)	-	-
4	1,3-ciclohexadieno	98	-	-	13,502	-	-	1,04	-	-	121 (100), 93 (87,87), 91 (52,97), 136,05 (48,23), 77 (35,79)	-	-
5	$\gamma$ -Terpineno	97	97	-	15,098	15,094	-	2,76	1,34	-	93 (100), 91 (55,23), 77 (36,68), 136,05 (36,32), 121,1 (29,63)	93 (100), 91 (54,27), 77 (36,4), 136 (35,81), 121,1 (29,16)	-
6	Terpinoleno	98	98	-	16,147	16,142	-	3,7	1,83	-	93 (100), 121,1 (96,55), 136,05 (79,63), 91 (56,97), 79 (43,05)	93 (100), 121,1 (95,02), 136 (80,55), 91 (58,47), 79 (44,25)	-
7	2-Nonanona	-	-	94	-	-	16,3	-	-	1,89	-	-	58 (100), 43 (90,22), 57 (24,17), 71 (24,17), 59 (22,72)
8	(+)-2-Bornanona	-	-	98	-	-	18,435	-	-	2,84	-	-	95,1 (100), 81 (68,95), 41 (42,64), 108,1 (38,74), 69 (33,74)
9	Safrol	98	98	98	23,69	23,684	23,669	82,19	87,75	80,49	162,1 (100), 104,1 (52,87), 131,05 (48,90), 103,1 (39,61), 135 (34,33)	162,1 (100), 104,1 (53,38), 131 (48,56), 103,1 (39,92), 135 (34,24)	162,1 (100), 104,1 (54,75), 131 (48,5), 103,1 (41,14), 77 (35,13)
10	Cariofileno	-	99	99	-	27,904	27,904	-	1,75	1,52	-	93 (100), 91 (92,96), 133 (86,64), 41 (83,62), 79 (78,78)	93 (100), 91 (89,59), 41 (84,16), 133 (83,1), 79 (80,82)
11	1,3-Benzodioxol	-	-	99	-	-	30,946	-	-	2,69	-	-	192,1 (100), 91 (43,5), 119 (29,2), 165 (25,79), 65 (25)

DIHC: Aceite esencial de la colecta de las inflorescencias en Doradal

DHHC: Aceite esencial de la colecta de las hojas en Doradal

DTHC: Aceite esencial de la colecta de los tallos en Doradal

**Tabla 5-3:** Resultados GC-MS de la unión de todos los baches del aceite esencial de las hojas de Hierba santa, colectado en Doradal (DH).

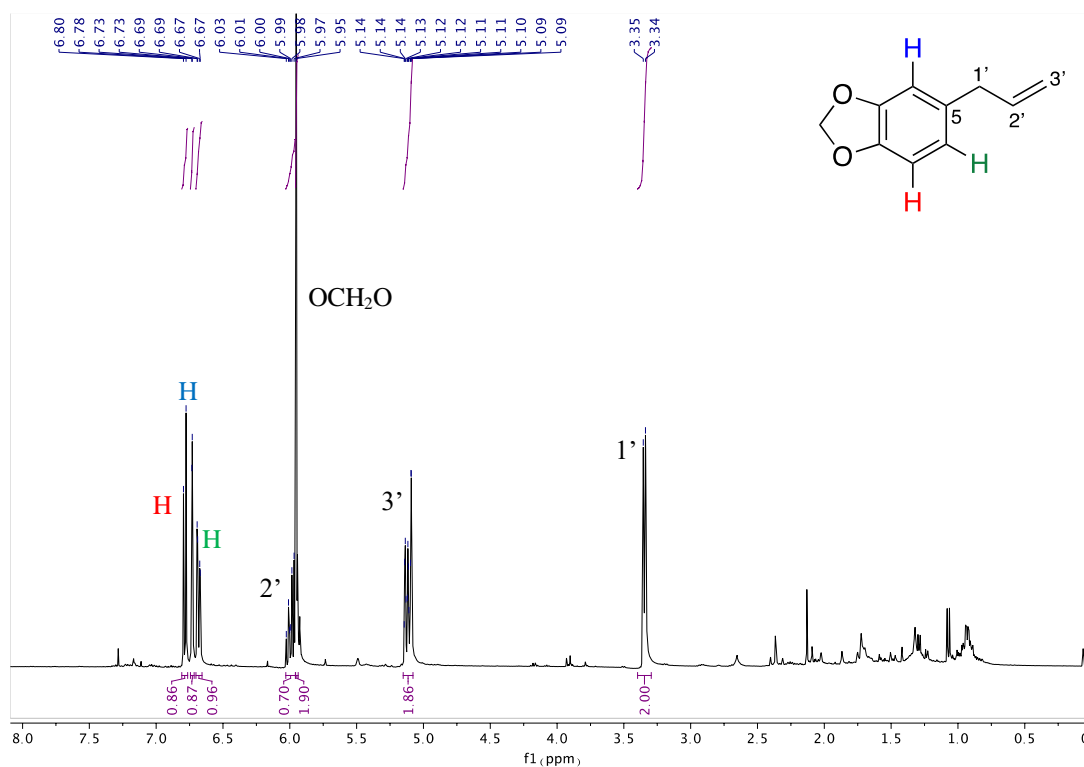
No.	Compuesto	tr (min)	Área (%)	Iones de fragmentación principales (m/z, % abundancia)
1	$\gamma$ -Terpineno	15,112	1,08	93 (100), 91 (62,4), 77 (38,3), 136 (32,62), 121,1 (28,86)
2	Terpinoleno	16,160	1,41	93 (100), 121,2 (88,79), 136 (69,32), 91 (64,46), 79 (43,53)
3	Safrol	23,707	89,56	162,2 (100), 104,1 (60,24), 131 (49,4), 103,2 (45,13), 77,1 (37,55)
4	Cariofileno	27,922	1,66	91,2 (100), 93,2 (92,78), 79,2 (86,55), 41,2 (83,56), 133 (75,97)

## 6. Anexo: Capítulo 3

### 6.1 Nitración con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$

5-alilbenzo[d][1,3]dioxol (1)

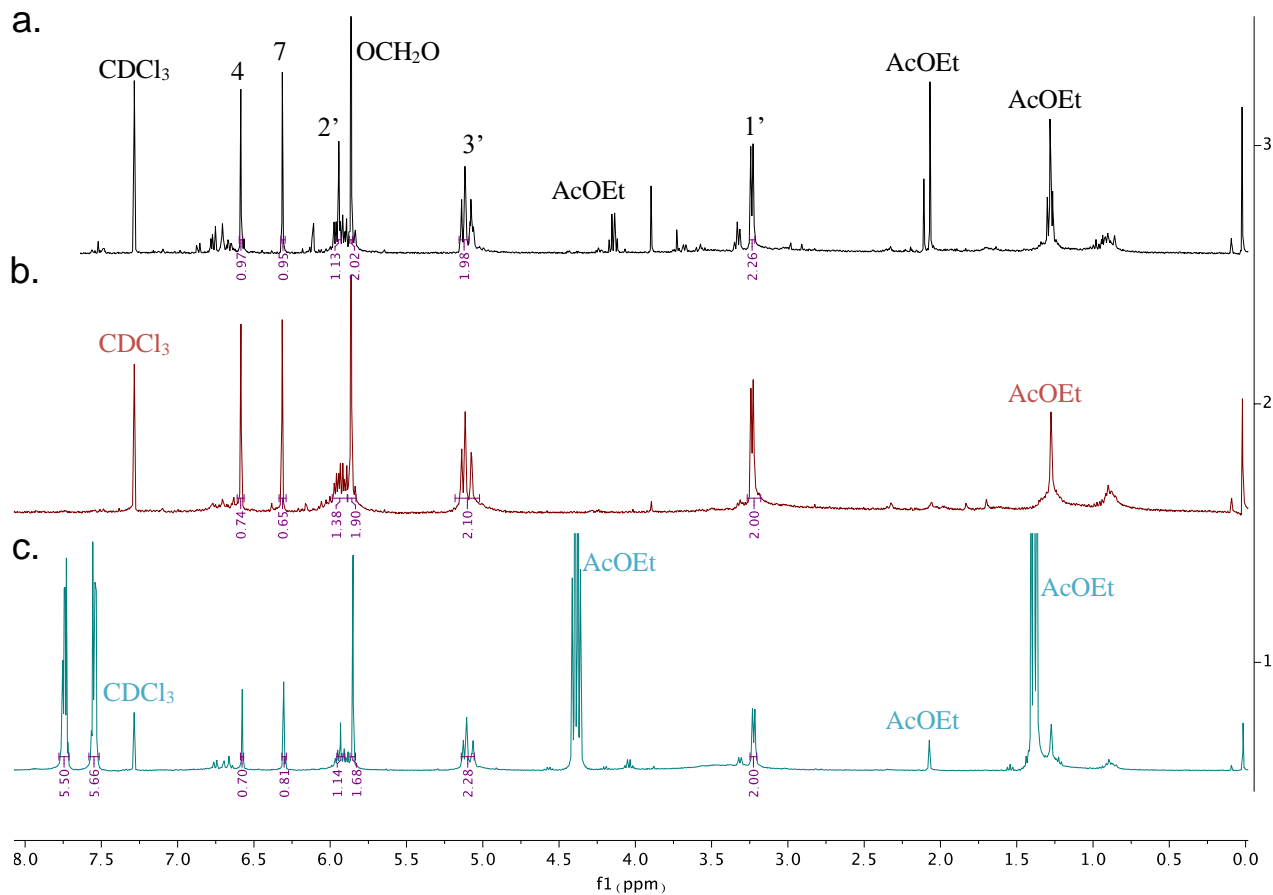
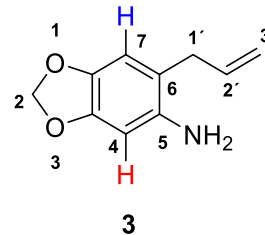
**Figura 6-1:** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción de la nitración realizada con  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ .



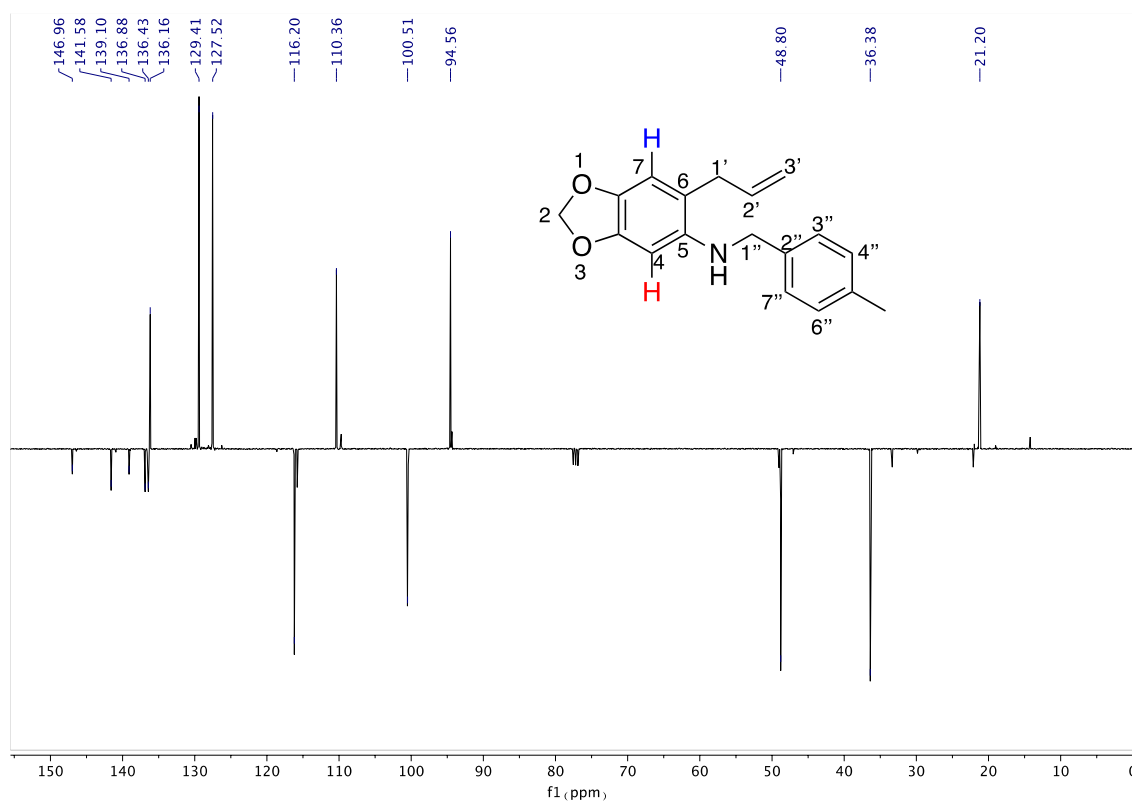
## 6.2 6-alilbenzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (aminosafrol, 3)

### 6.2.1 Reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

**Figura 6-2:** Caracterización estructural del crudo de reacción de la reducción con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , variando el método de reacción: (a) reflujo por 16 h en 20 mL de acetato de etilo, (b) acetato de etilo 3 h en MW, y (c) reflujo por 17 h en etanol.

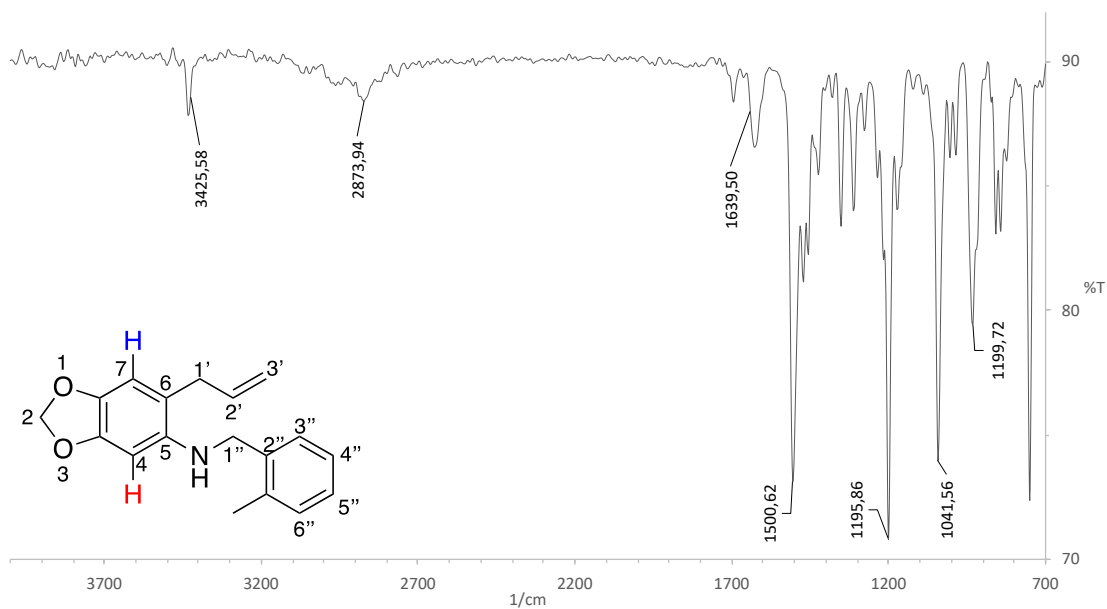




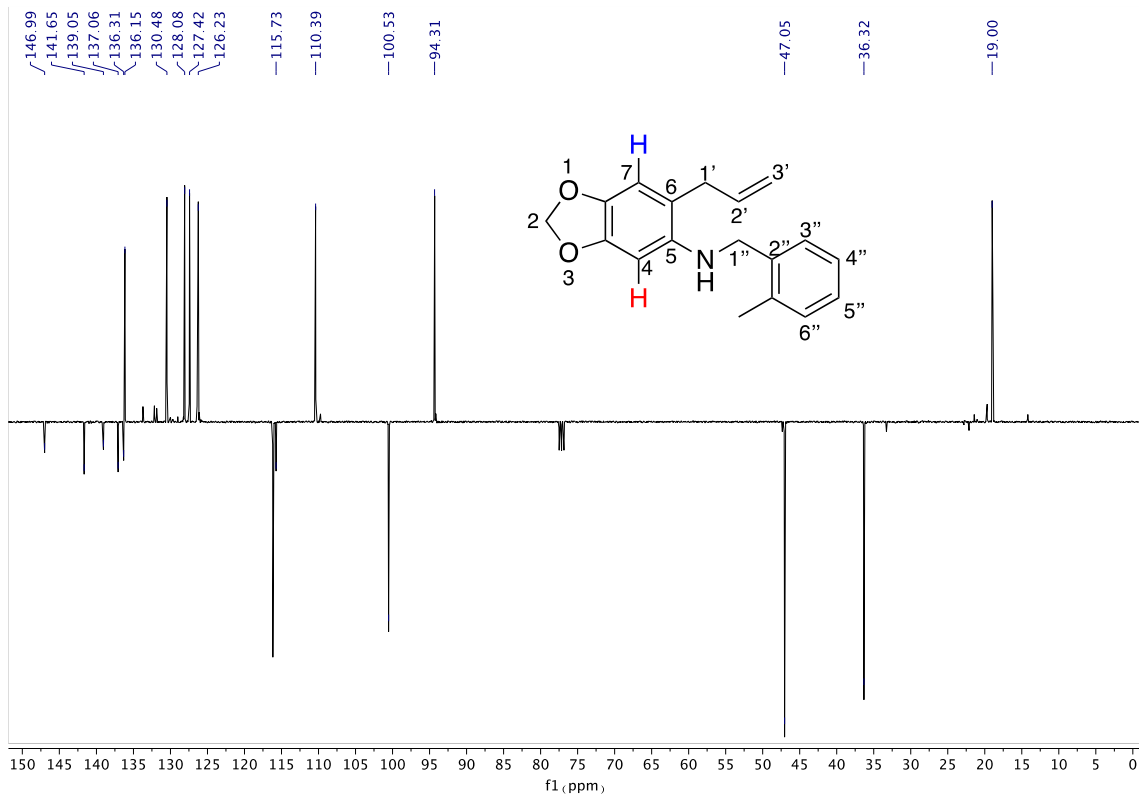
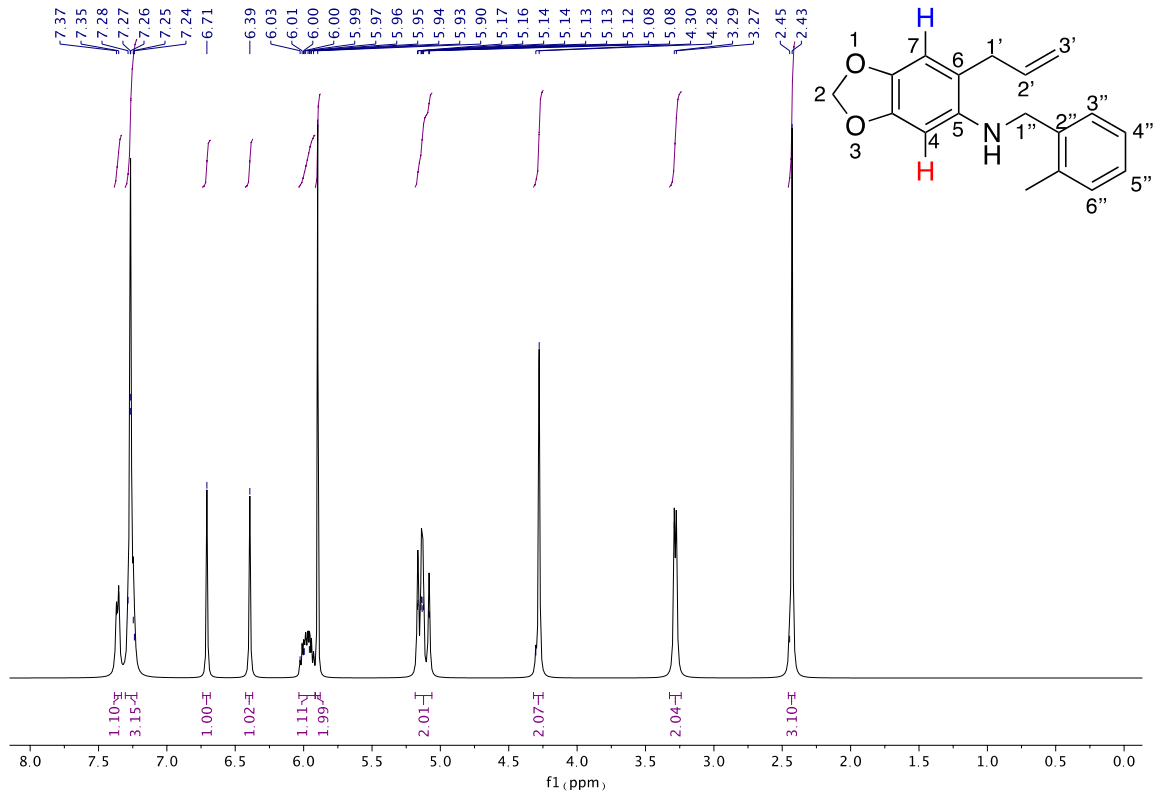


#### 6-allyl-N-(4-metilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4c)

**Figura 6-4:** Caracterización estructural de 4c: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup>H, c) Espectro APT.

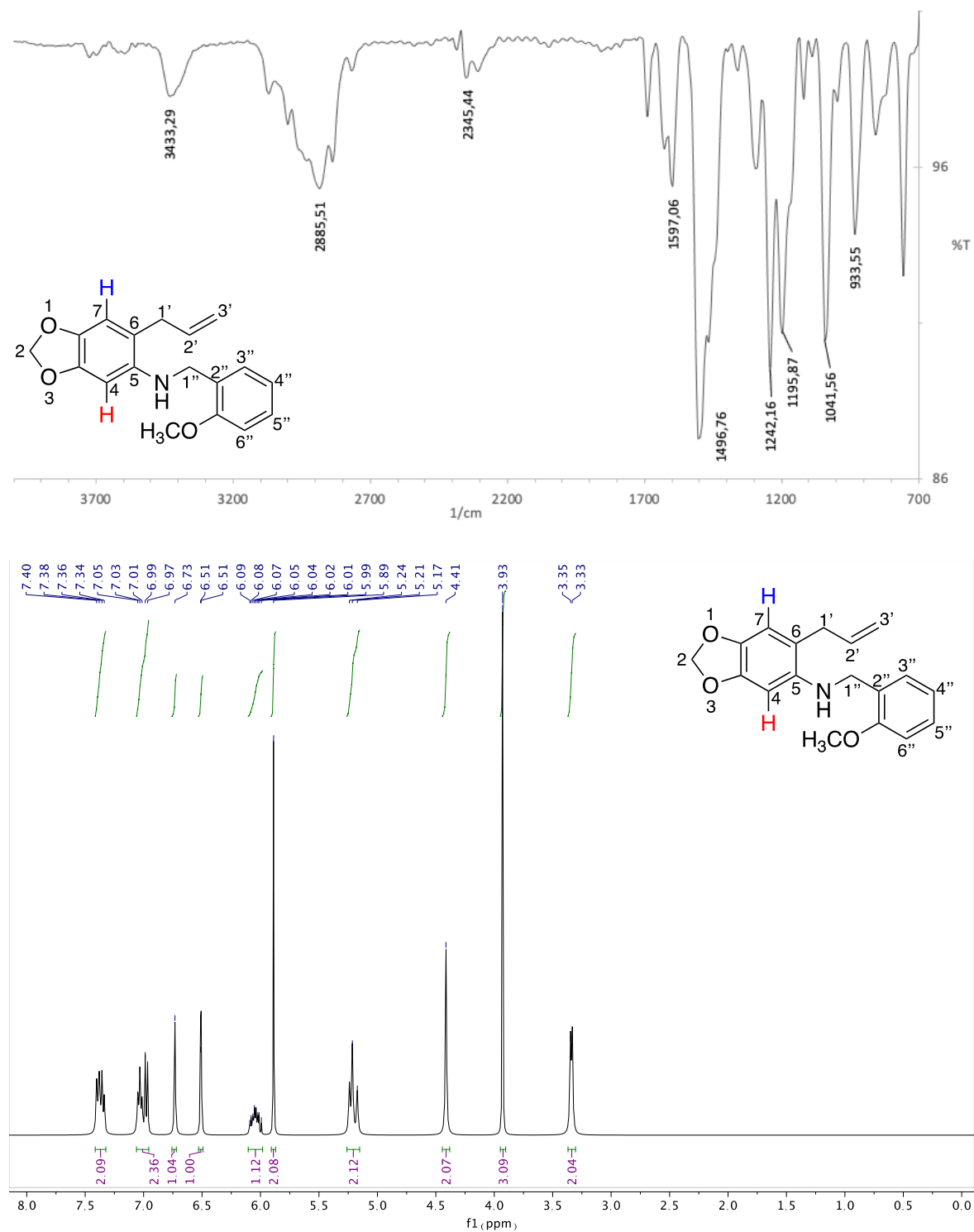


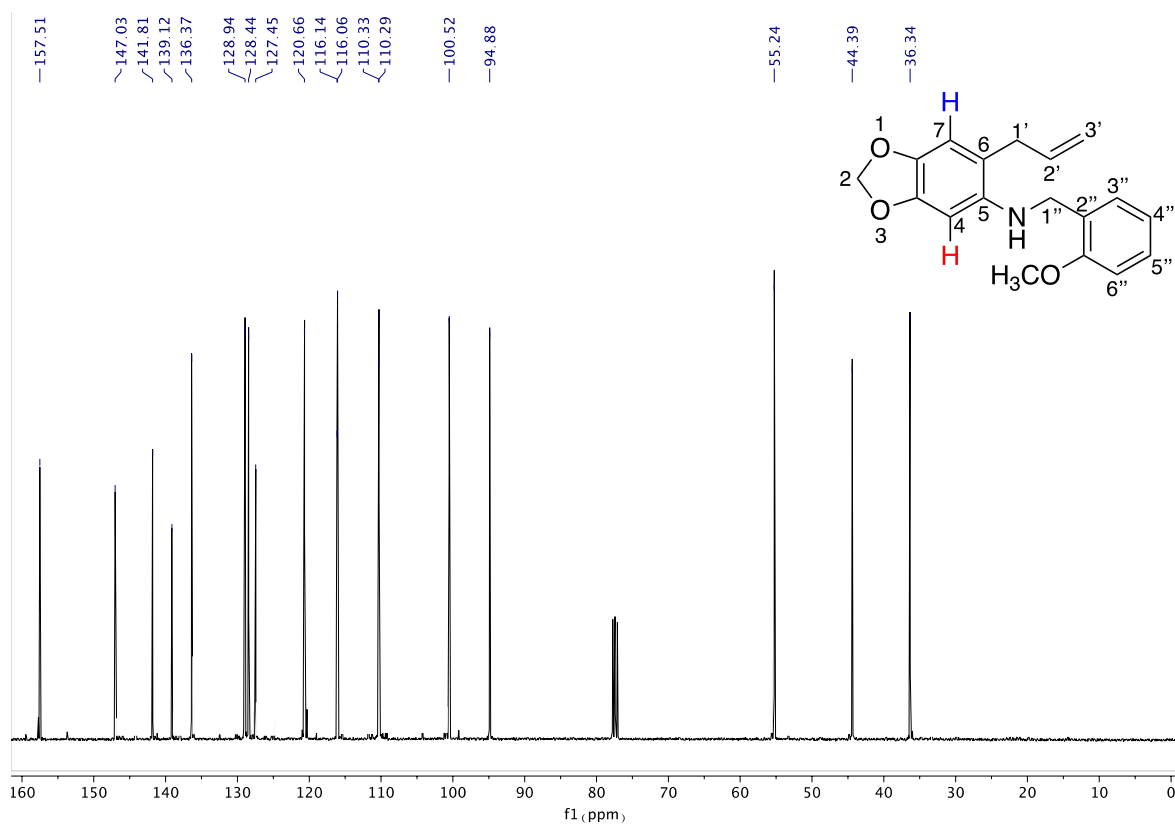




## 6-alil-N-(2-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4d)

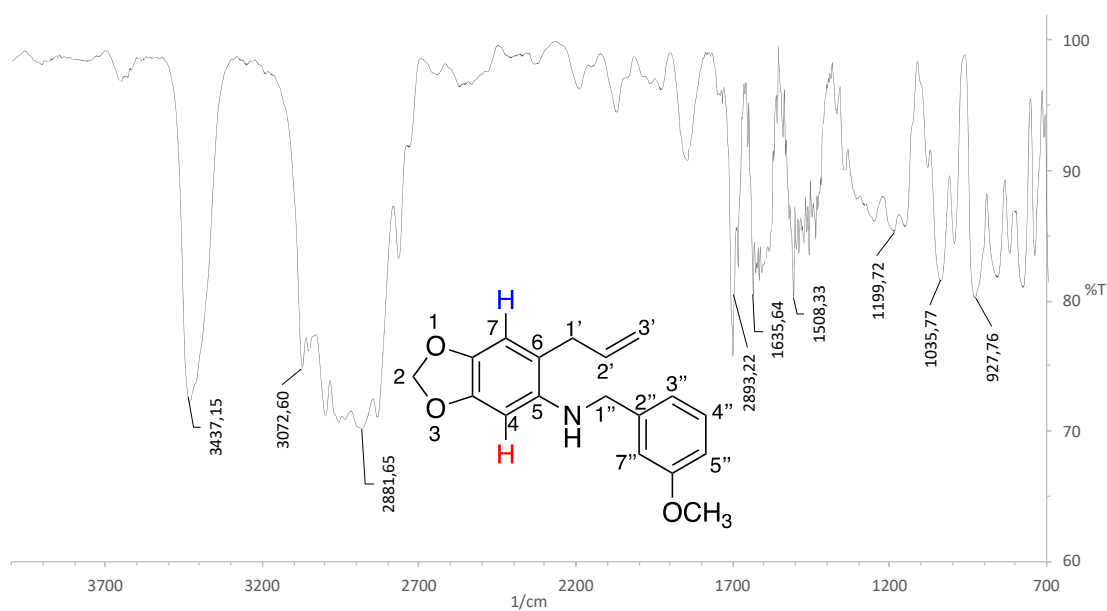
**Figura 6-5:** Caracterización estructural de 4d: a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .

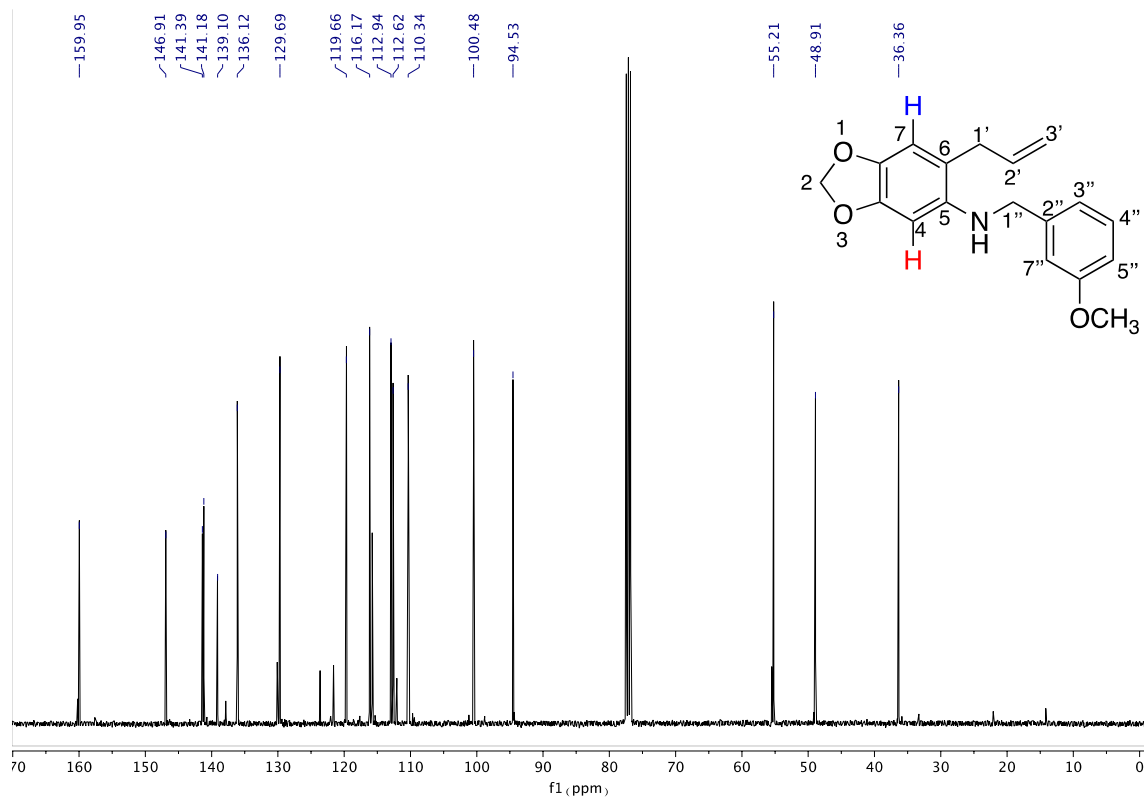
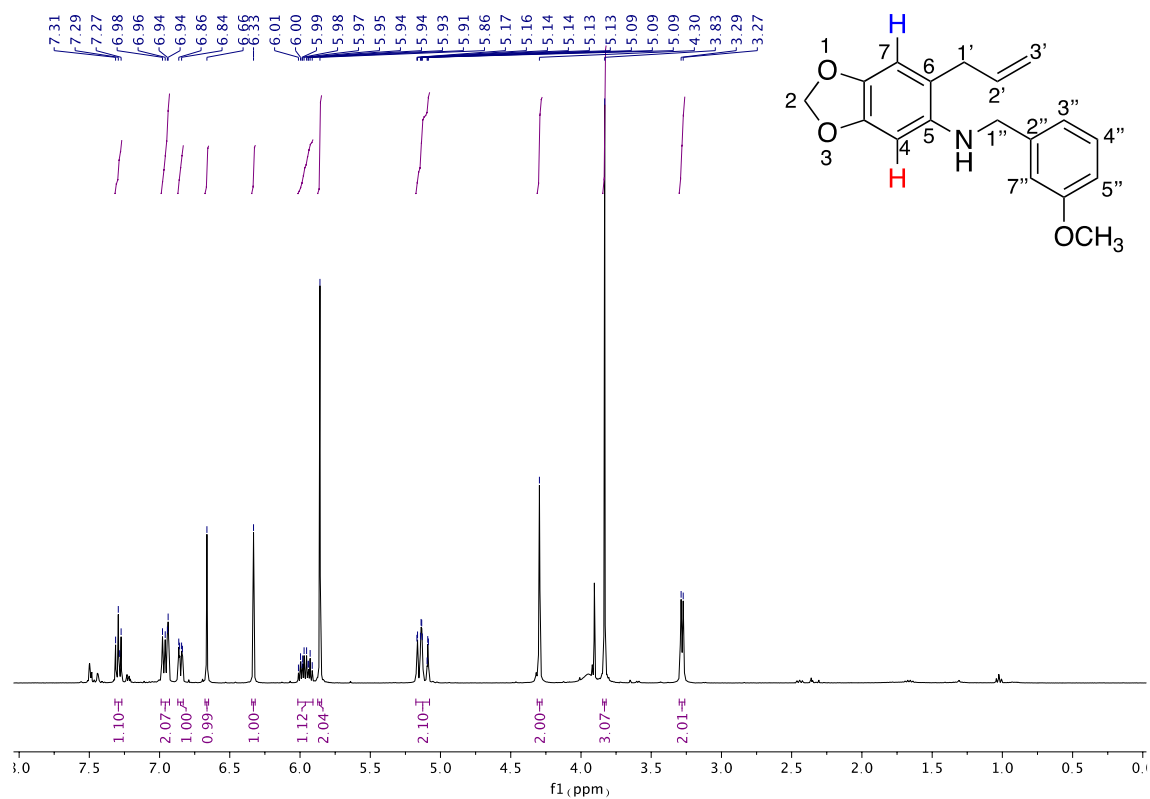




### 6-allyl-N-(3-metoxibencil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4e)

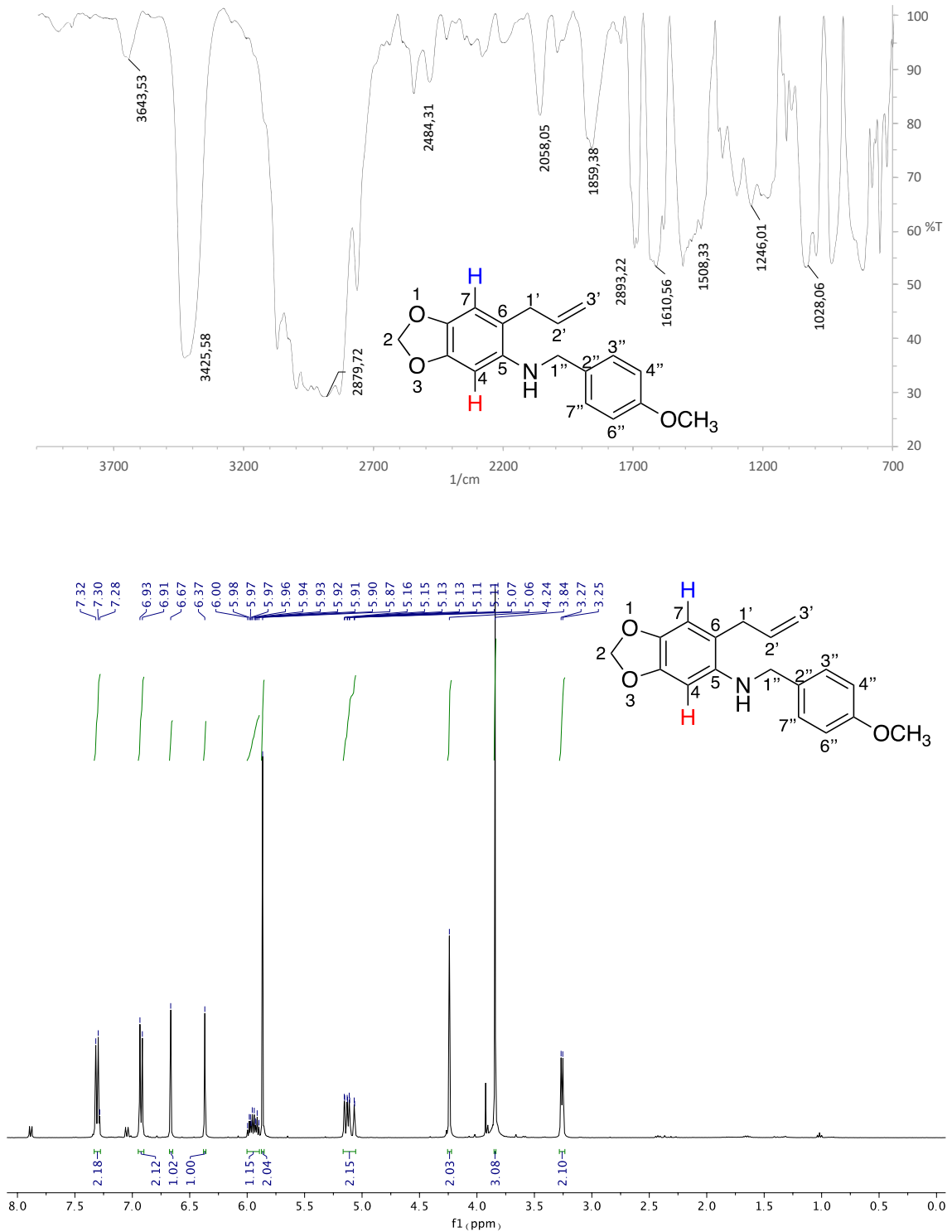
**Figura 6-6:** Caracterización estructural de 4e: a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .

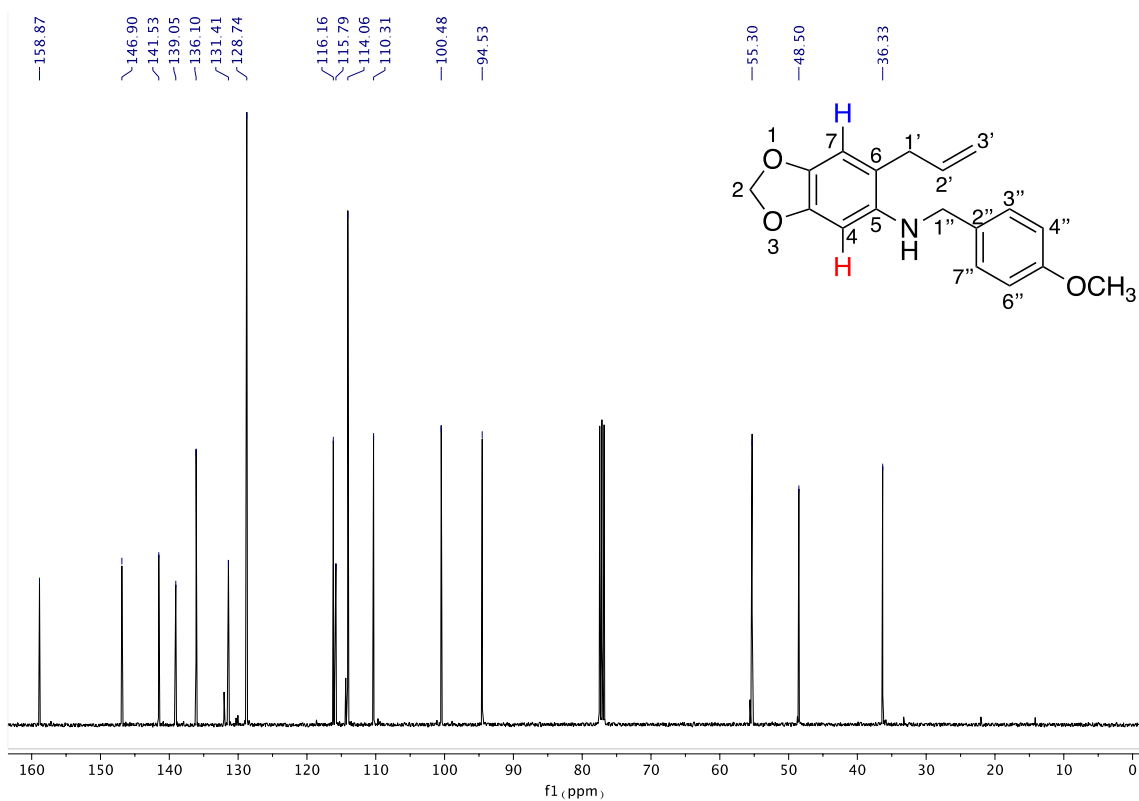




6-alil-*N*-(4-metoxibencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4f)

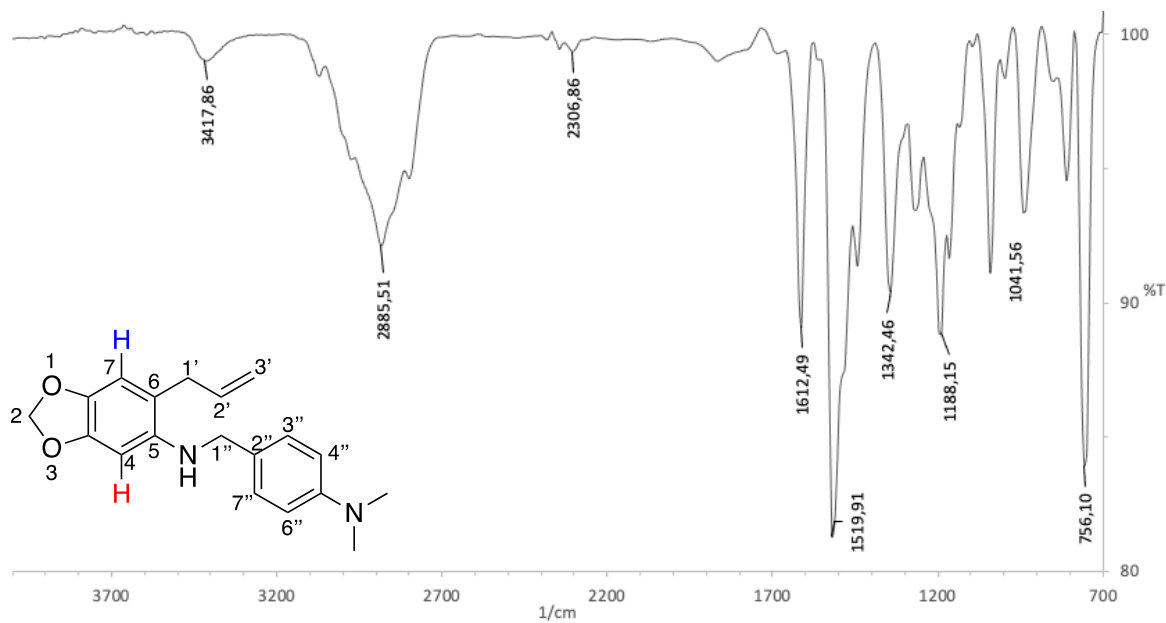
**Figura 6-7:** Caracterización estructural de 4f: a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .

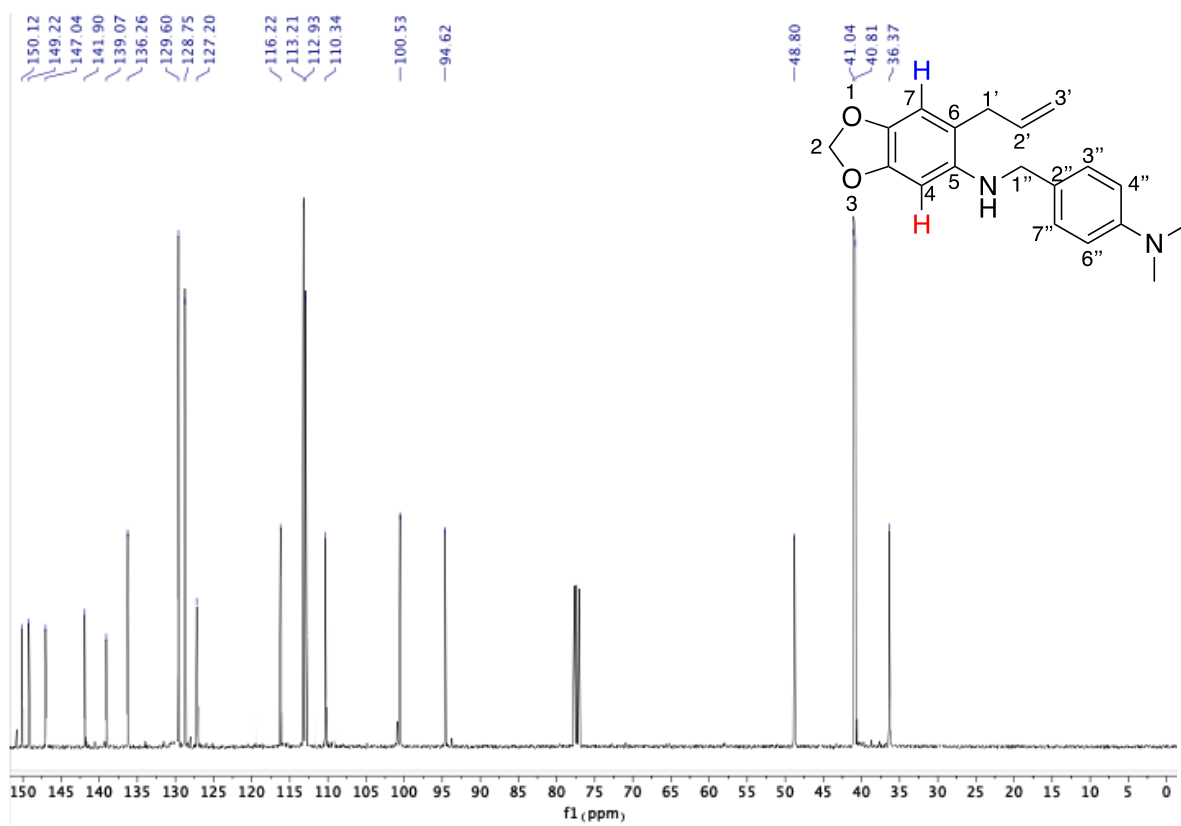
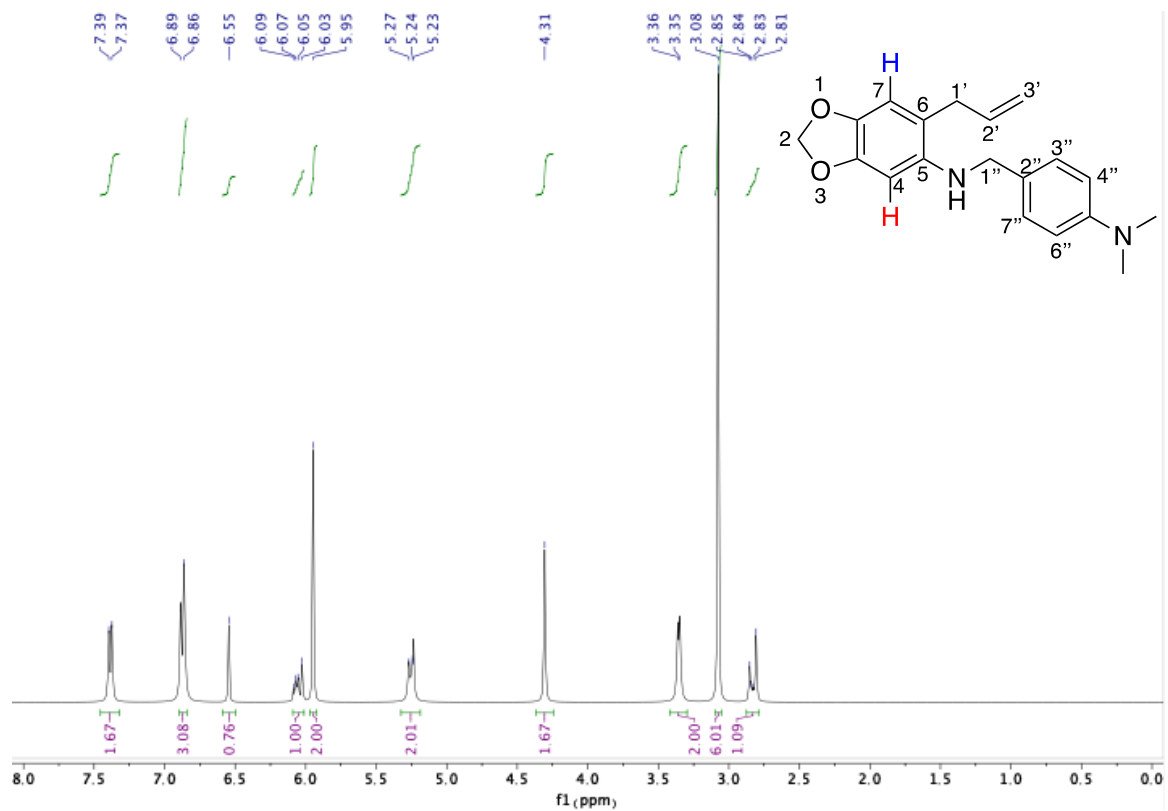




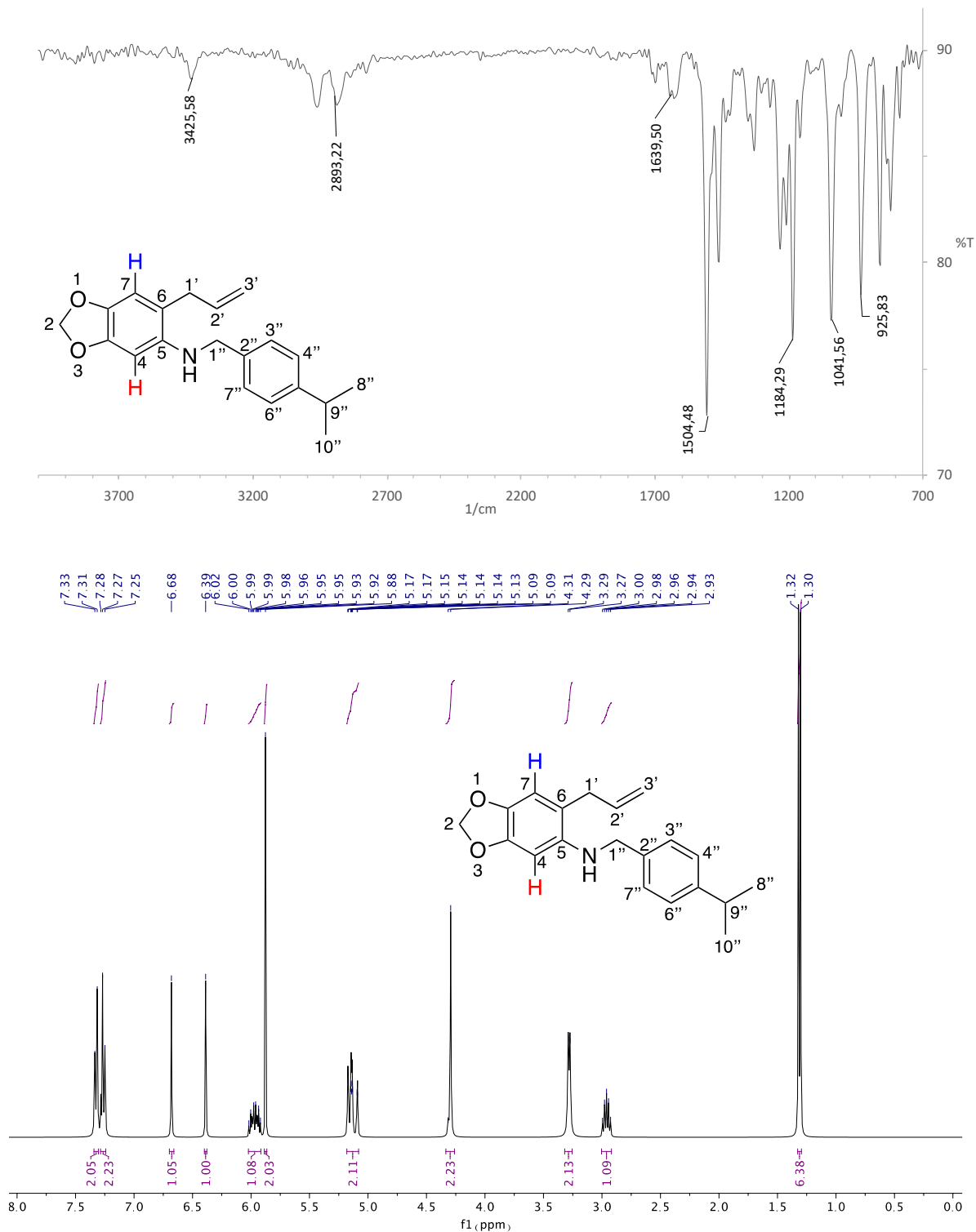
### 6-allyl-N-(4-(dimetilamino)benzil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4g)

**Figura 6-8:** Caracterización estructural de 4g: a) Espectro IR, b) Espectro RMN <sup>1</sup>H, c) Espectro RMN <sup>13</sup>C.

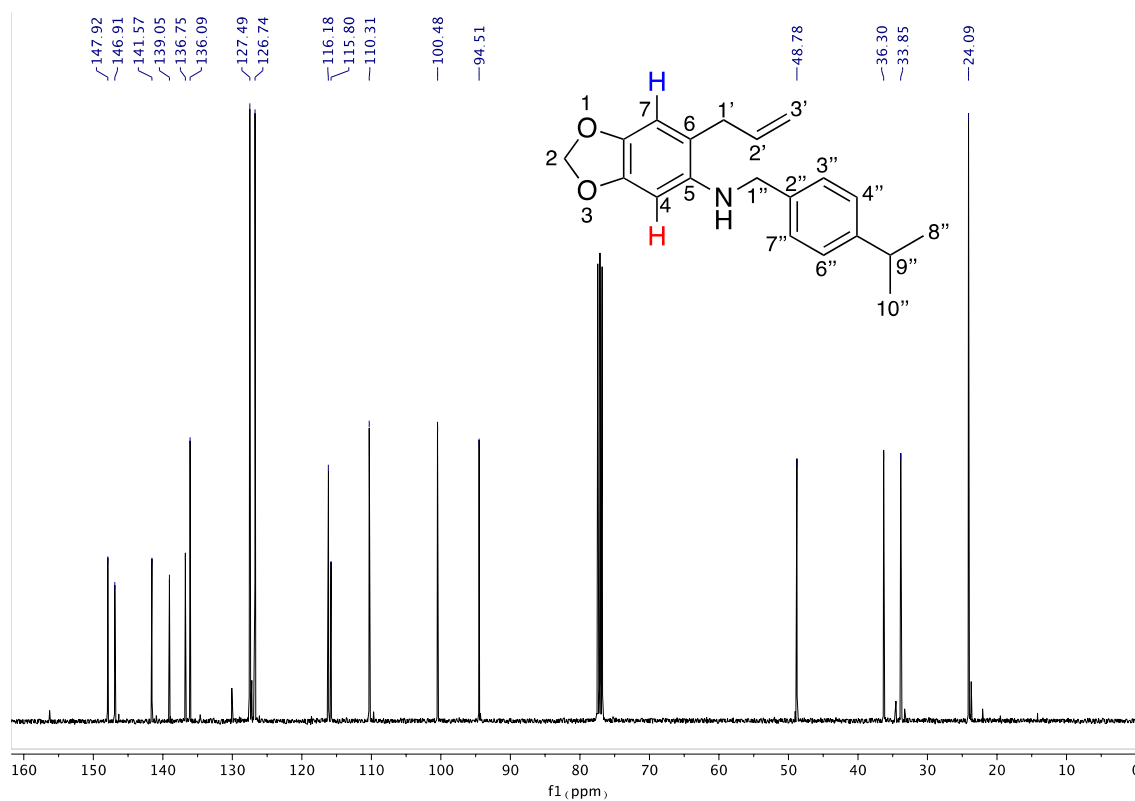




## 6-alil-N-(4-isopropilbencil)benzo[d][1,3]dioxol-5-amina (4h)

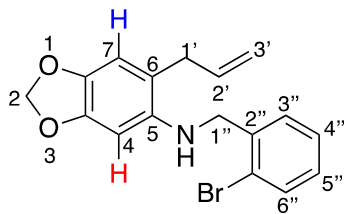
**Figura 6-9:** Caracterización estructural de 4h: a) Espectro IR, b) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , c) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .

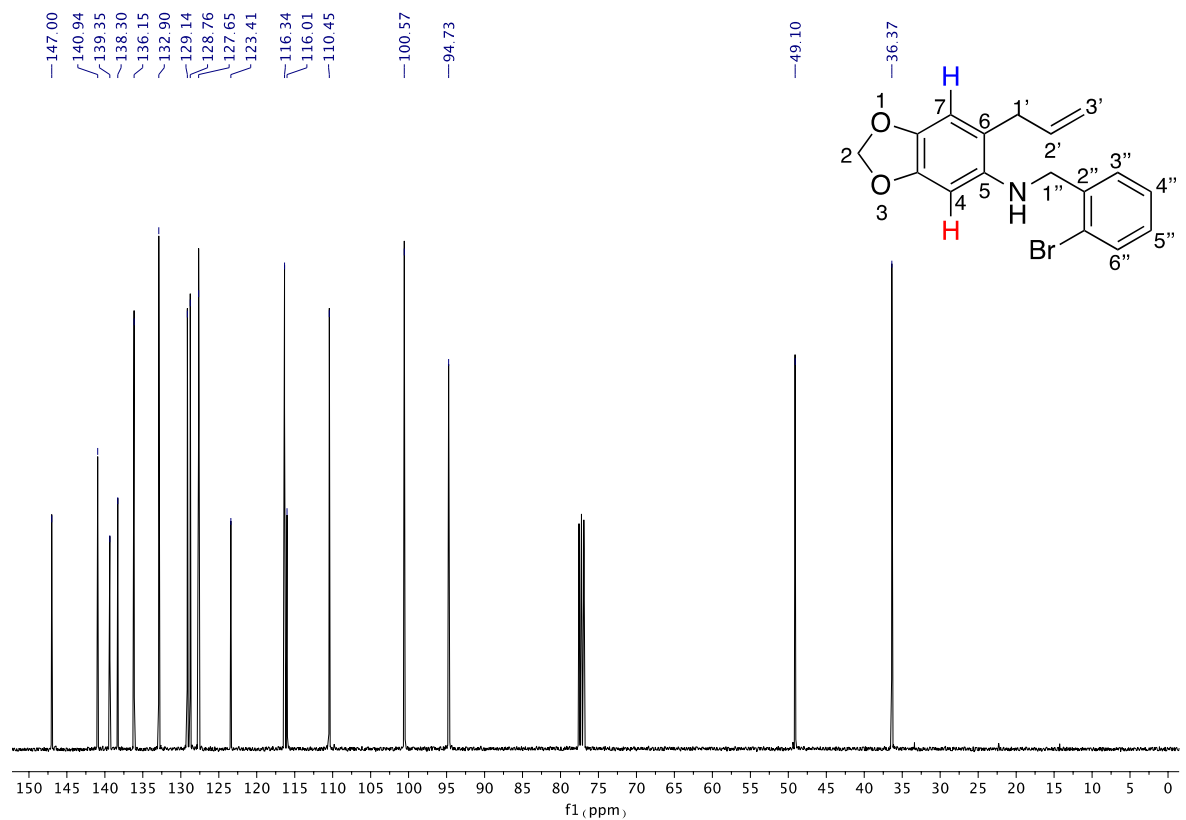
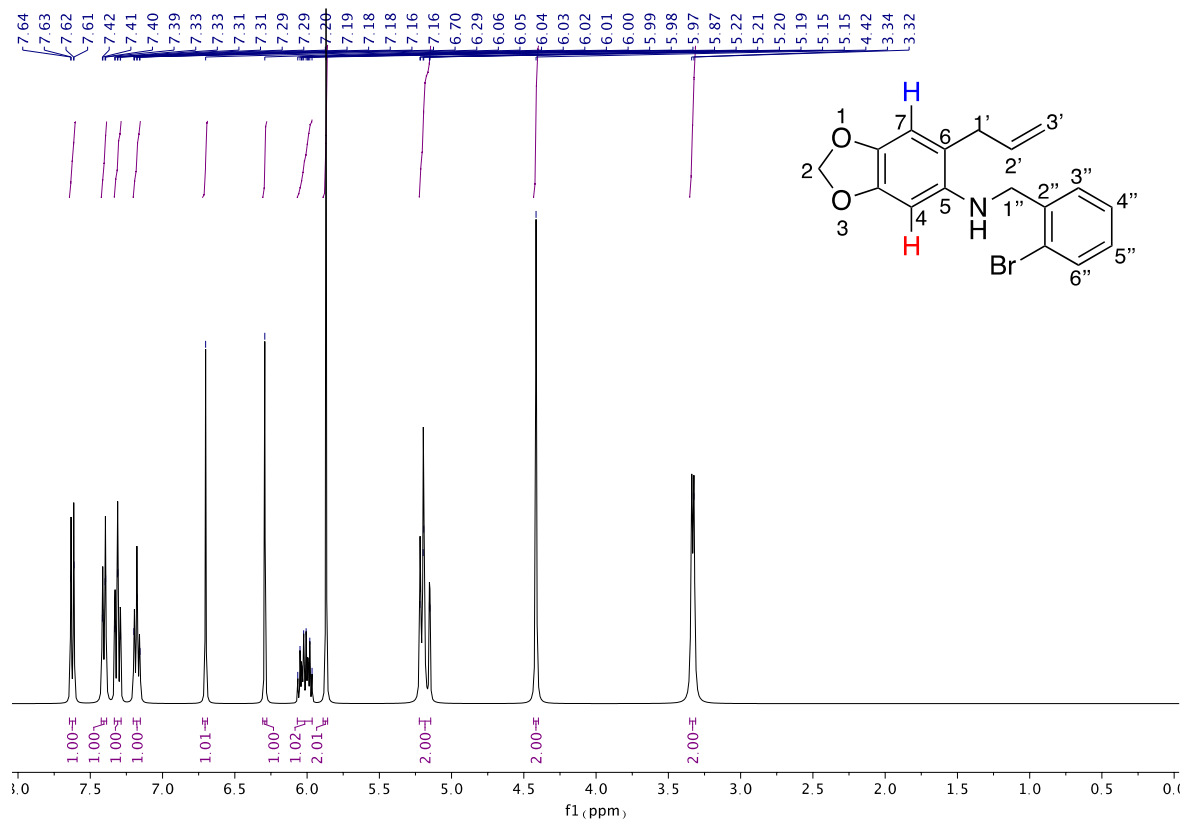




6-allyl-*N*-(2-bromobenzil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4i)

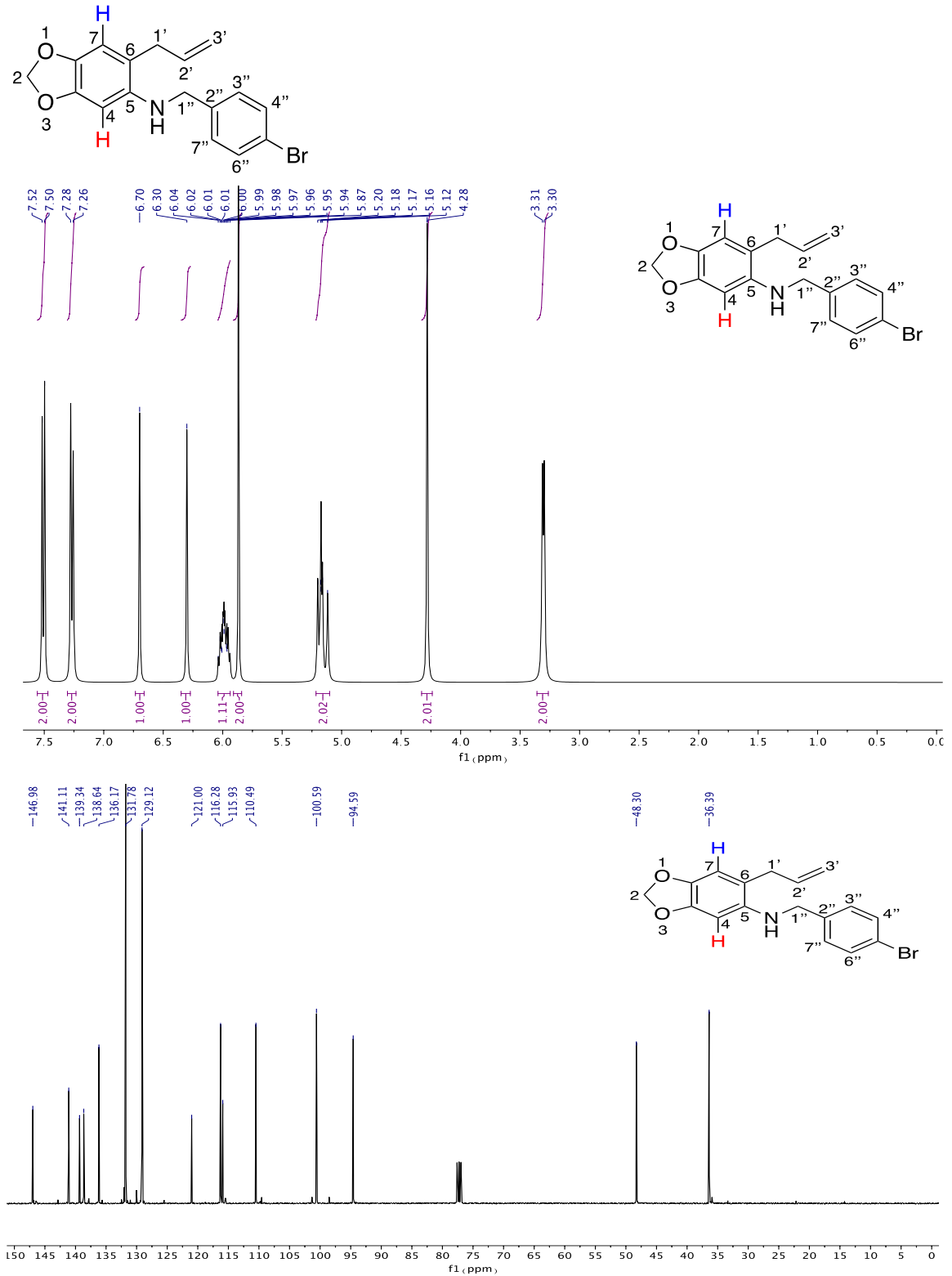
**Figura 6-10:** Caracterización estructural de 4i: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .





6-*alil-N*-(4-bromobencil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-amina (4j)

**Figura 6-11:** Caracterización estructural de 4j: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .



## 6.4 Ciclación intramolecular

### 6.4.1 Estudio de la ciclación tipo Friedel-Crafts para la obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas (5a-j)

Figura 6-12: Espectro RMN  $^1\text{H}$  del experimento 2 de la ciclación intramolecular.

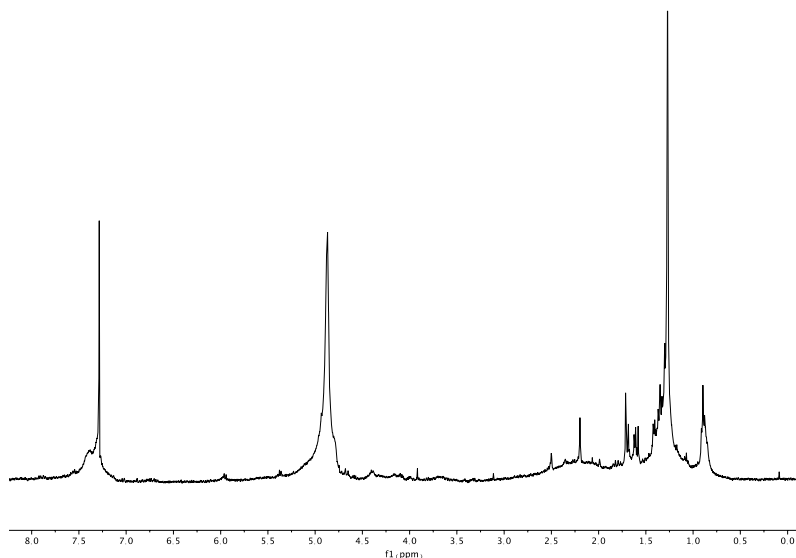
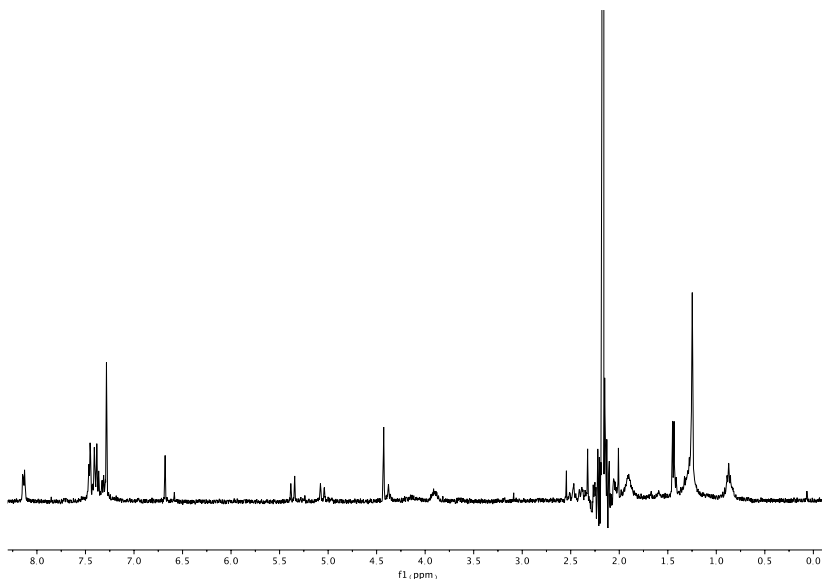


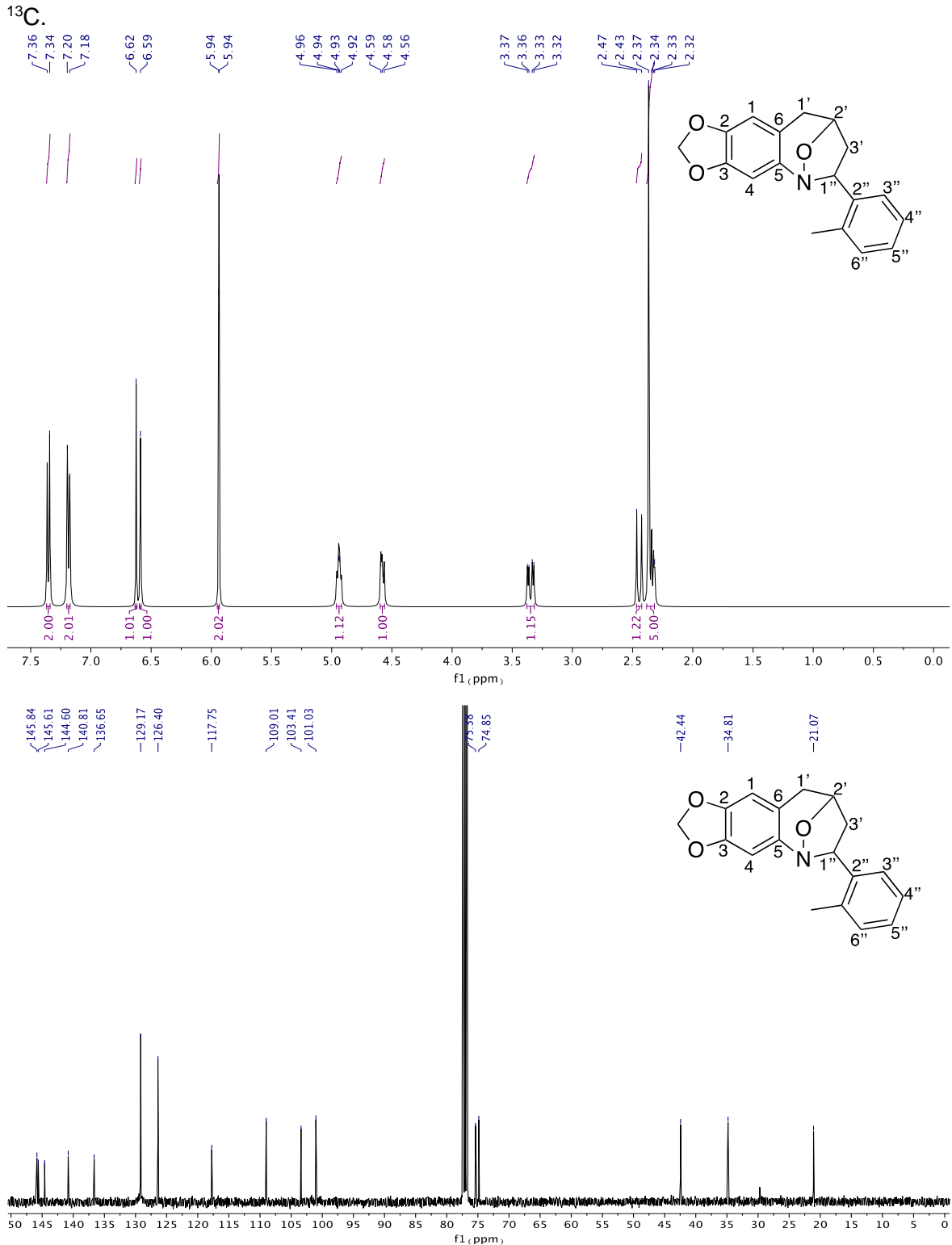
Figura 6-13: Espectro RMN  $^1\text{H}$  del experimento 3 de la ciclación intramolecular.



## 6.4.2 Obtención de benzo[1,2-*b*]azepinas (6a-j)

6-(*o*-tolil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxy[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6b)

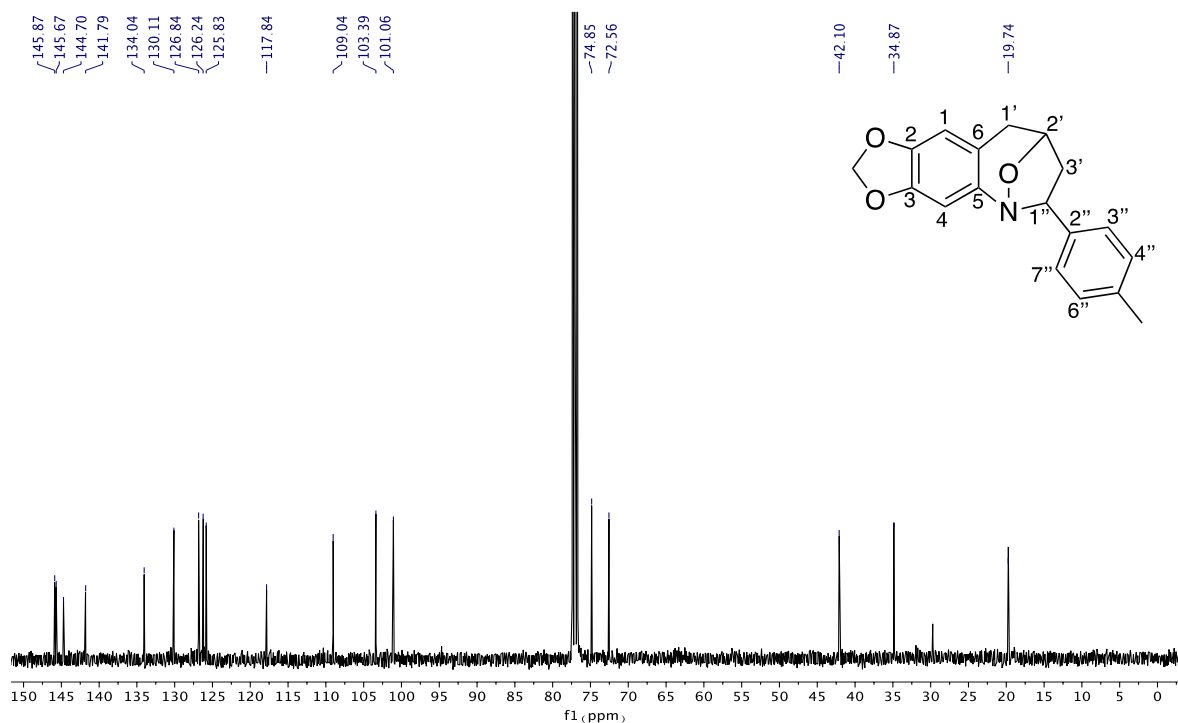
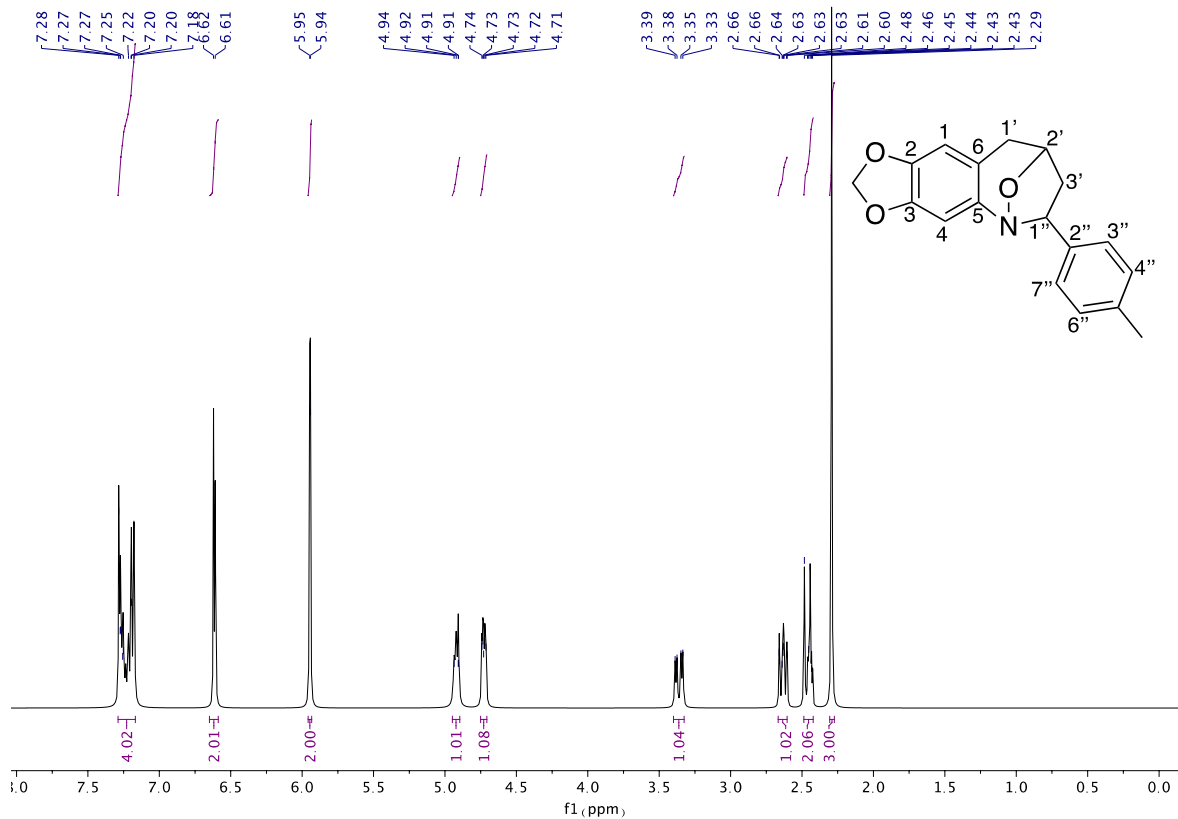
**Figura 6-14:** Caracterización estructural de 6b: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN



6-(*p*-tolil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6c)

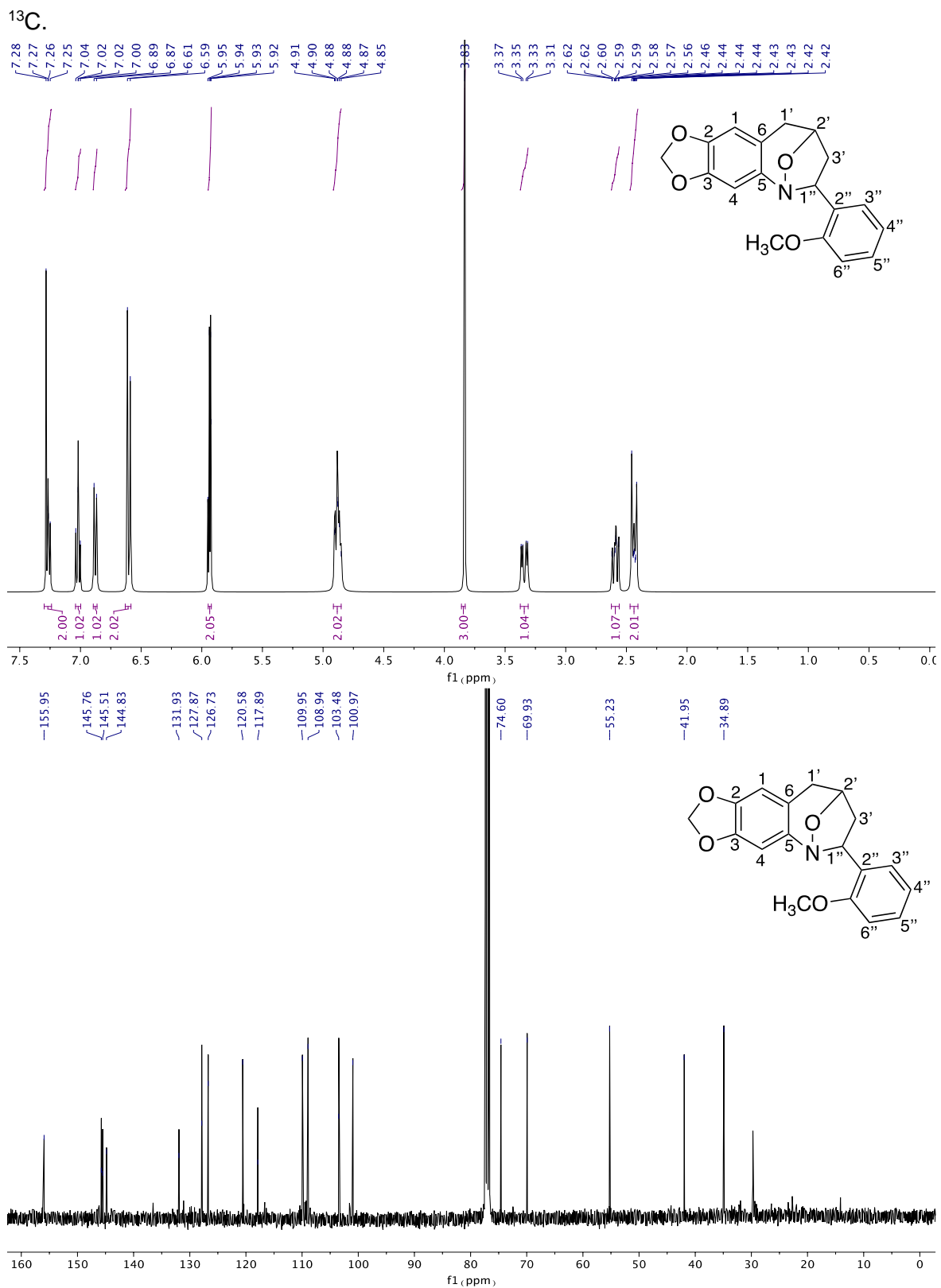
**Figura 6-15:** Caracterización estructural de 6c: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN

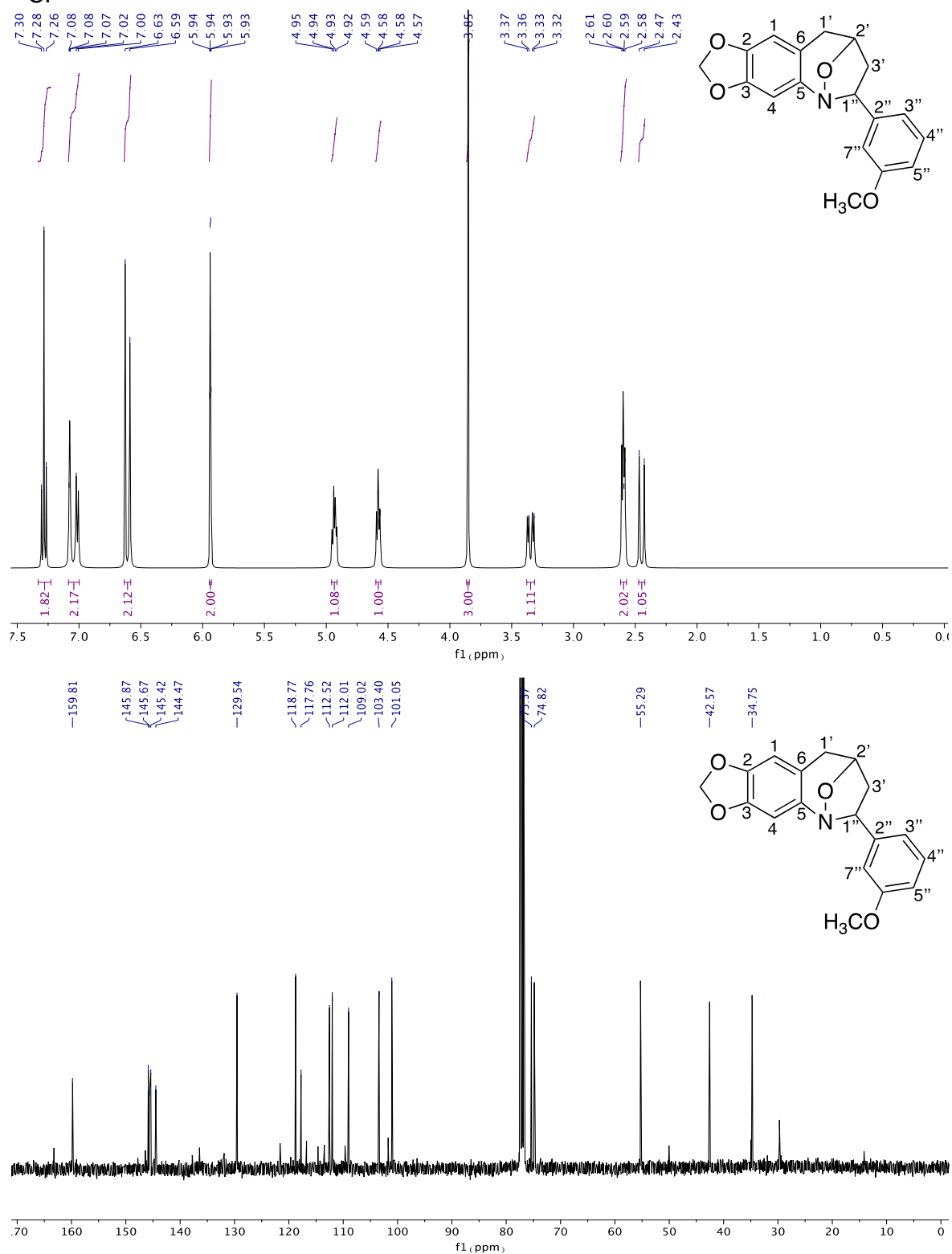
$^{13}\text{C}$ .



6-(2-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5,8-epoxi[1,3]dioxo[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6d)

**Figura 6-16:** Caracterización estructural de 6d: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN



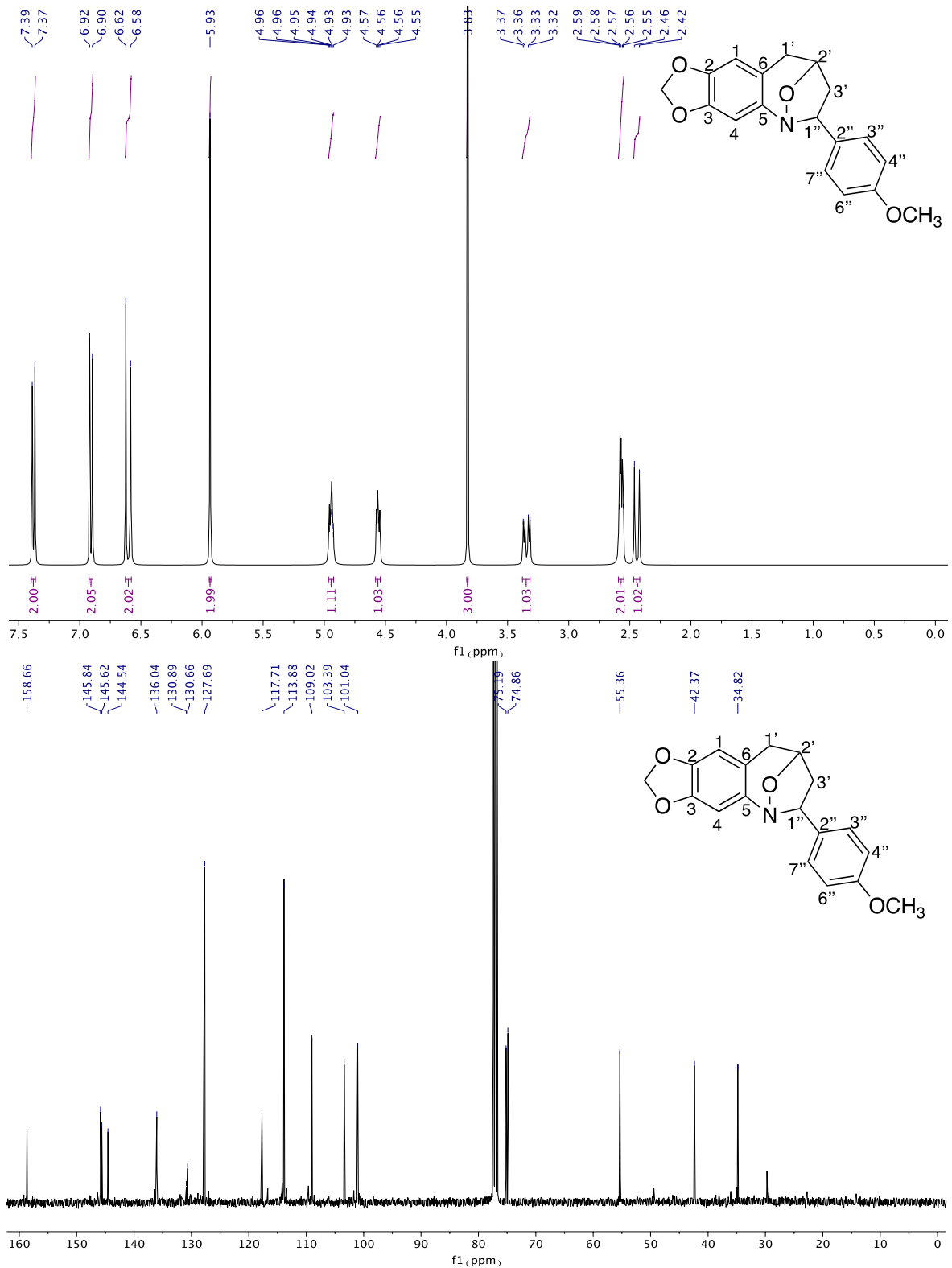
6-(3-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6e)**Figura 6-17:** Caracterización estructural de 6e: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ .



6-(4-metoxifenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxo[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6f)

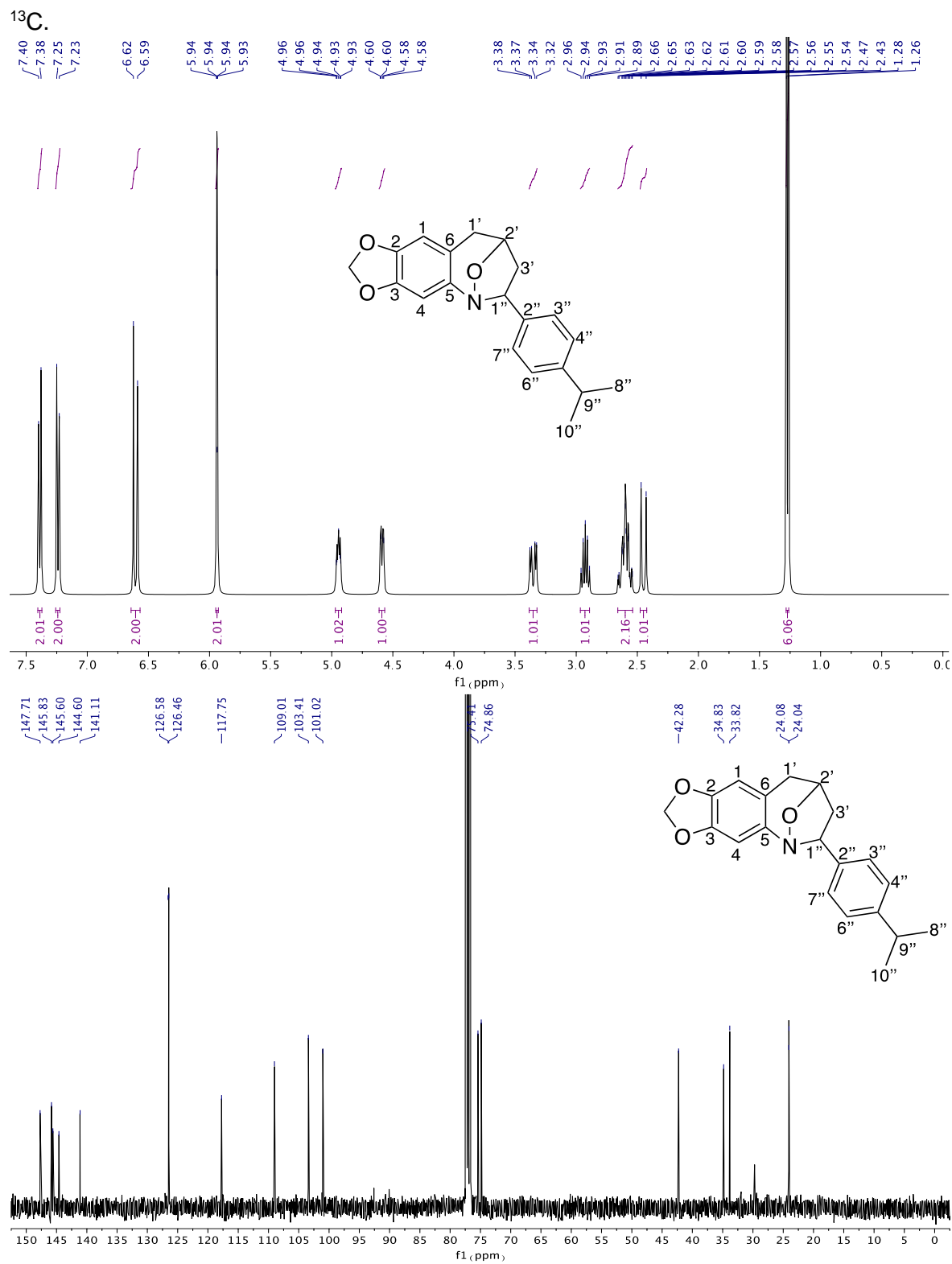
**Figura 6-18:** Caracterización estructural de 6f: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN

$^{13}\text{C}$ .



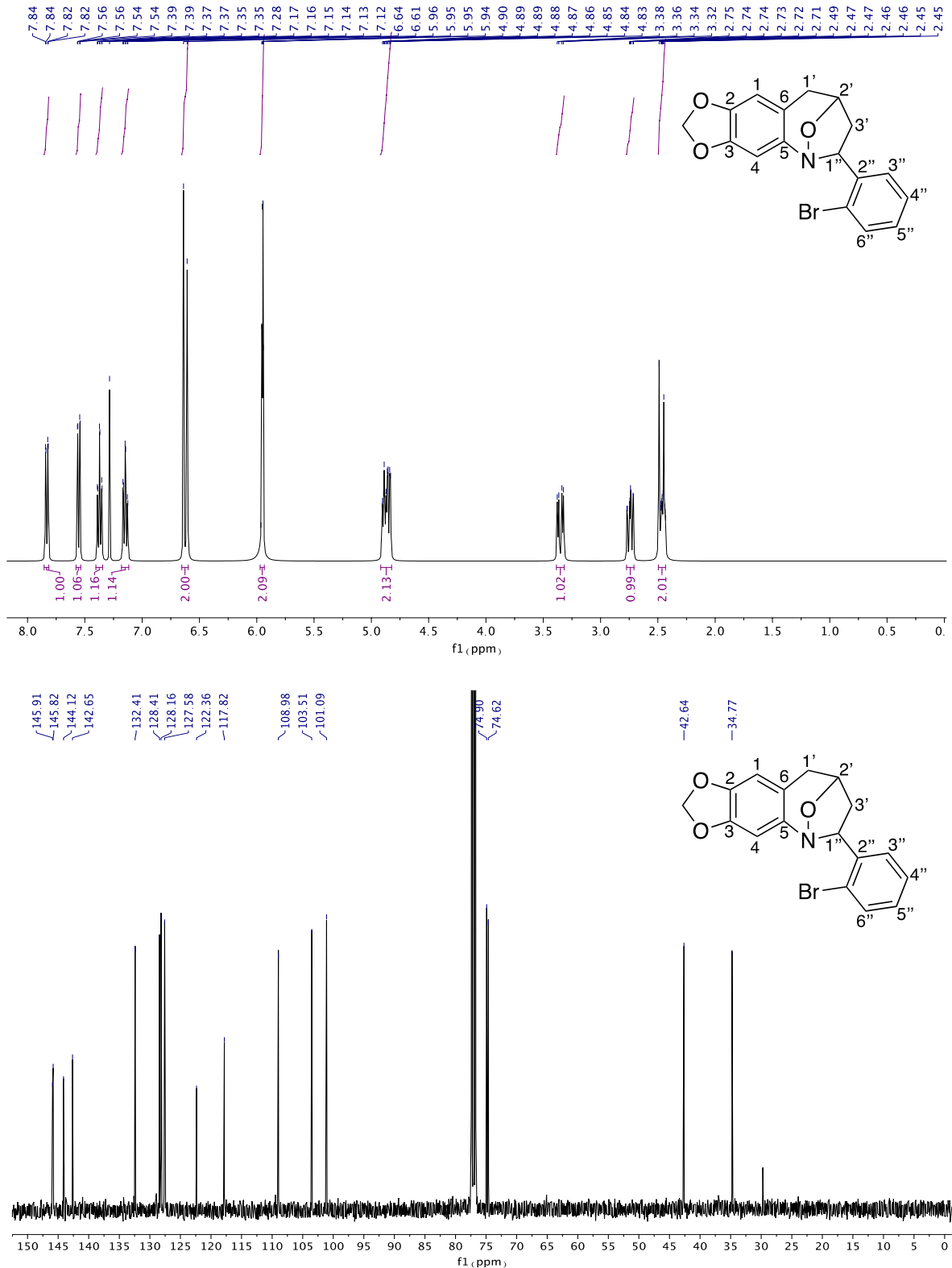
6-(4-isopropilfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina

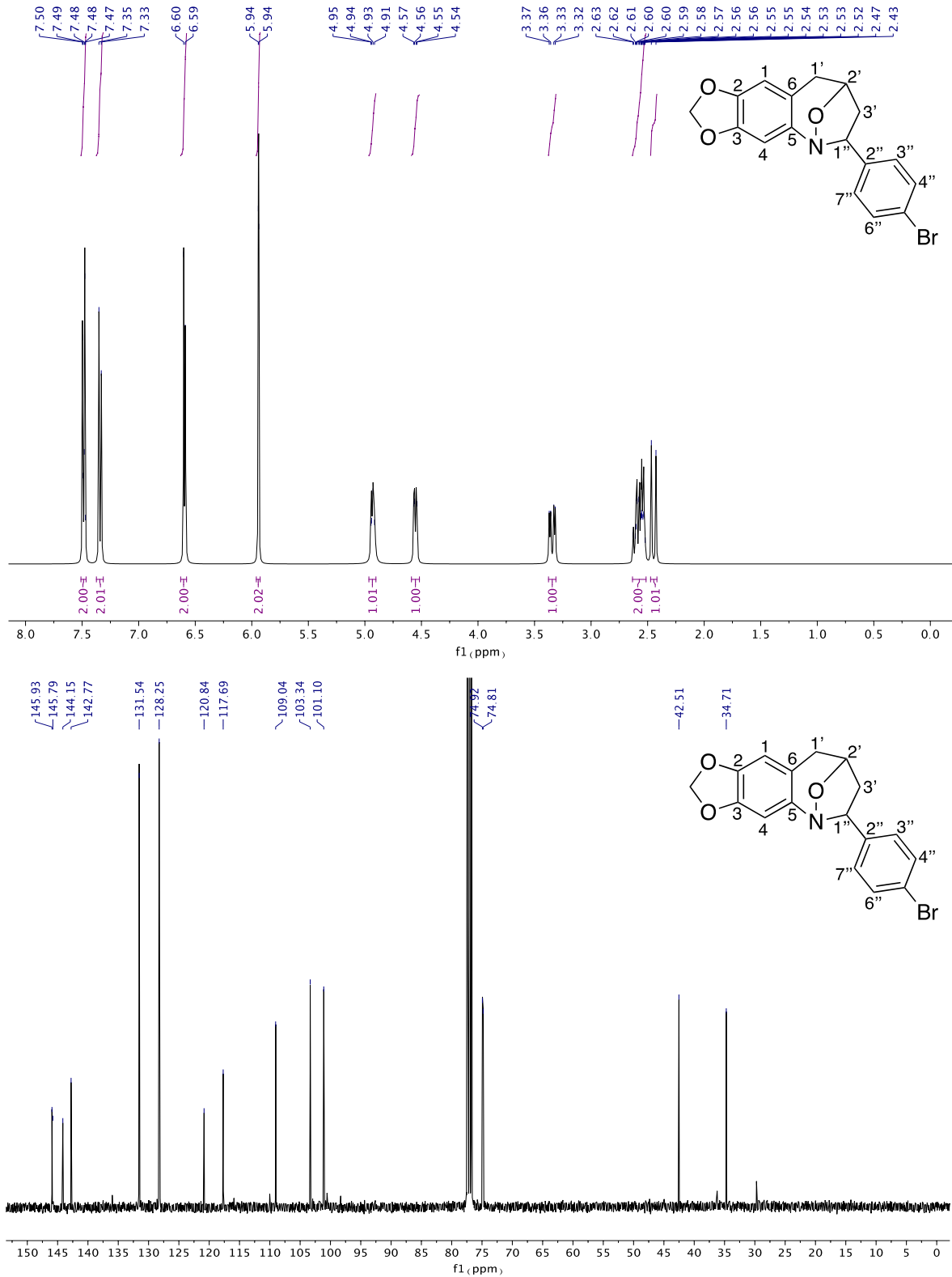
(6h)

**Figura 6-19:** Caracterización estructural de 6h: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN

6-(2-bromofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxi[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6i)

**Figura 6-20:** Caracterización estructural de 6i: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN  $^{13}\text{C}$ .



6-(4-bromofenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5,8-epoxy[1,3]dioxol[4',5':4,5]benzo[1,2-*b*]azepina (6j)**Figura 6-21:** Caracterización estructural de 6j: a) Espectro RMN  $^1\text{H}$ , b) Espectro RMN $^{13}\text{C}$ .

## Bibliografía

1. Vizcaíno Páez, S., Safrol y Apiol: metabolismo, preparación de derivados y actividad antifúngica contra el hongo fitopatógeno *Botryodiplodia theobromae*. *Escuela de Química* **2014**.
2. Secretariat, G., *Piper auritum* kunth. Taxonomy, G. B., Ed. GBIF.org, 2021.
3. (ICN), I. d. C. N. Colecciones Científicas en Línea. <http://www.biovirtual.unal.edu.co/es/>.
4. Martínez, J. R.; Stashenko, E. E.; Leyva, M. A.; Rios, A. G., Determinación de la composición química y actividad antioxidante in vitro del aceite esencial de *Piper auritum* kunth (piperaceae) difundida en la costa colombiana. *Scientia et technica* **2007**, 1 (33), 439-442.
5. Pineda, R. M.; Vizcaíno, S. P.; García, C. M.; Gil, J. H.; Durango, D. L., Chemical composition and antifungal activity of *Piper auritum* kunth and *Piper holtonii* C. DC. against phytopathogenic fungi. *Chilean Journal of Agricultural Research* **2012**, 72 (4), 507.
6. Leal, S. M.; Pino, N.; Stashenko, E. E.; Martínez, J. R.; Escobar, P., Antiprotozoal activity of essential oils derived from *Piper* spp. grown in Colombia. *Journal of Essential Oil Research* **2013**, 25 (6), 512-519.
7. Jairo René Martínez, E. E. S., Miguel Antonio Leyva, Alejandro Garcia Rios, Determinación de la composición química y actividad antioxidante in vitro del aceite esencial de *Piper auritum* kunth (piperaceae) difundida en la costa colombiana. *Scientia et technica* **2007**, 1 (33), 439-442.
8. nations, F. a. a. o. t. u., Flavours and fragrances of plant origin Roma, 1995; p. 22. <https://www.fao.org/publications/card/es/c/ca4004e4-8bdf-5c46-9c08-8601c91231c1/>.
9. Jeurissen, S. M.; Bogaards, J. J.; Awad, H. M.; Boersma, M. G.; Brand, W.; Fiamegos, Y. C.; van Beek, T. A.; Alink, G. M.; Sudhölter, E. J.; Cnubben, N. H., Human cytochrome P450 enzyme specificity for bioactivation of safrole to the proximate carcinogen 1'-hydroxysafrole. *Chemical research in toxicology* **2004**, 17 (9), 1245-1250.
10. Kouznetsov, V. V., Essential Oils as Chemical Reagents in Heterocyclic Synthesis. *Natural Product Communications* **2019**, 14 (1).
11. Li, Y.; Fabiano-Tixier, A.-S.; Chemat, F., *Essential oils as reagents in green chemistry*. Springer International Publishing: 2014; Vol. 1.
12. Bakkali, F.; Averbeck, S.; Averbeck, D.; Idaomar, M., Biological effects of essential oils—a review. *Food chemical toxicology* **2008**, 46 (2), 446-475.

13. Raut, J. S.; Karuppayil, S. M., A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial crops products* **2014**, *62*, 250-264.
14. Pavela, R., Essential oils for the development of eco-friendly mosquito larvicides: a review. *Industrial crops products* **2015**, *76*, 174-187.
15. Dewick, P. M., *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. John Wiley & Sons: 2002.
16. Yazdani, F.; Mafi, M.; Farhadi, F.; Tabar-Heidar, K.; Aghapoor, K.; Mohsenzadeh, F.; Darabi, H. R., Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of essential oil from clove bud: Effect of operation conditions on the selective isolation of eugenol and eugenyl acetate. *Zeitschrift für Naturforschung B* **2005**, *60* (11), 1197-1201.
17. Kouznetsov, V. V., Conexión de Biología y Química vía Síntesis Orgánica dirigida a la Diversidad molecular. *Revista de la Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales* **2014**, 129-141.
18. Kaufman, T. S., The multiple faces of eugenol. A versatile starting material and building block for organic and bio-organic synthesis and a convenient precursor toward bio-based fine chemicals. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2015**, *26* (6), 1055-1085.
19. Lima, L. M., Safrole and the versatility of a natural biophore. *Rev. Virtual Quim* **2015**, *7*, 495-538.
20. Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H., Biological activities of quinoline derivatives. *Mini reviews in medicinal chemistry* **2009**, *9* (14), 1648-1654.
21. Khanam, H., Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *European journal of medicinal chemistry* **2015**, *97*, 483-504.
22. Kouznetsov, V. V.; Bohorquez, A. R. R.; Stashenko, E. E., Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48* (50), 8855-8860.
23. Peñaranda Gómez, A. I.; Rodríguez Bejarano, O.; Kouznetsov, V. V.; Ochoa-Puentes, C., One-Pot Diastereoselective Synthesis of Tetrahydroquinolines from Star Anise Oil in a Choline Chloride/Zinc Chloride Eutectic Mixture. *ACS Sustainable Chemistry Engineering* **2019**, *7* (22), 18630-18639.
24. J Hitce, M. C., C Bourdon, A Vivés,; X Marat, M. D.-C., Flash-metathesis for the coupling of sustainable (poly) hydroxyl  $\beta$ -methylstyrenes from essential oils. *Green Chemistry* **2015**, *17* (7), 3756-3761.
25. Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D.; Romero Bohorquez, A., PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49* (19), 3097-3100.
26. Gadkari, R. R.; Suwalka, S.; Yogi, M. R. A., Wazed; Das, A.; Alagirusamy, R., Green synthesis of chitosan-cinnamaldehyde cross-linked nanoparticles: Characterization and antibacterial activity. *Carbohydrate polymers* **2019**, *226*, 115298.
27. Kaur, B.; Markan, M.; Singh, M., Green synthesis of gold nanoparticles from *Syzygium aromaticum* extract and its use in enhancing the response of a colorimetric urea biosensor. *BioNanoScience* **2012**, *2* (4), 251-258.

28. Zhang, Y.; Shareena Dasari, T. P.; Deng, H.; Yu, H., Antimicrobial activity of gold nanoparticles and ionic gold. *Journal of Environmental Science Health, Part C* **2015**, *33* (3), 286-327.
29. Li, X.; Robinson, S. M.; Gupta, A.; Saha, K.; Jiang, Z.; Moyano, D. F.; Sahar, A.; Riley, M. A.; Rotello, V. M., Functional gold nanoparticles as potent antimicrobial agents against multi-drug-resistant bacteria. *ACS nano* **2014**, *8* (10), 10682-10686.
30. Villamizar, M. C. O.; Zubkov, F. I.; Galvis, C. E. P.; Méndez, L. Y. V.; Kouznetsov, V. V., The study of metal-free and palladium-catalysed synthesis of benzochromenes via direct C–H arylation using unactivated aryl benzyl ethers derived from essential oils as raw materials. *Organic Chemistry Frontiers* **2017**, *4* (9), 1736-1744.
31. Acelas, M.; Camargo, H. A.; Henao, J. A.; Kouznetsov, V. V.; Bohórquez, A. R. R.; Dugarte-Dugarte, A.; Delgado, J. M.; de Delgado, G. D., Synthesis, characterization and crystal structure of two polymorphs of trans *N*-benzyl-3,9,9-trimethyl-1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydroacridine. *Journal of Molecular Structure* **2020**, *1215*, 128222.
32. Nascimento, J. E.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F., Catalyst-free synthesis of octahydroacridines using glycerol as recyclable solvent. *Tetrahedron letters* **2011**, *52* (20), 2571-2574.
33. Sakane, S.; Matsumura, Y.; Yamamura, Y.; Ishida, Y.; Maruoka, K.; Yamamoto, H., Olefinic cyclizations promoted by Beckmann rearrangement of oxime sulfonate. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105* (3), 672-674.
34. Kouznetsov, V.; Palma, A.; Rozo, W.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J., A facile Brønsted acidic-mediated cyclisation of 2-allyl-1-arylamino-cyclohexanes to octahydroacridine derivatives. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41* (36), 6985-6988.
35. Anastas, P. T. W. J. C., *Green chemistry : theory and practice*. Oxford University Press: Oxford [England]; New York, 1998.
36. (EPA), E. P. A. Basics of Green Chemistry. <https://www.epa.gov/greenchemistry/basics-green-chemistry>.
37. Řebíčková, K.; Bajer, T.; Šilha, D.; Ventura, K.; Bajerová, P., Comparison of Chemical Composition and Biological Properties of Essential Oils Obtained by Hydrodistillation and Steam Distillation of *Laurus nobilis* L. *Plant Foods for Human Nutrition* **2020**, *75* (4), 495-504.
38. Barcena, H.; Chen, P., An anesthetic drug demonstration and an introductory antioxidant activity experiment with “Eugene, the sleepy fish”. *Journal of Chemical Education* **2016**, *93* (1), 202-205.
39. Just, J.; Bunton, G. L.; Deans, B. J.; Murray, N. L.; Bissemer, A. C.; Smith, J. A., Extraction of eugenol from cloves using an unmodified household espresso machine: an alternative to traditional steam-distillation. *Journal of Chemical Education* **2016**, *93* (1), 213-216.

40. Erdoğan, M.; Daştan, A., Synthesis of N-substituted dibenzoazepine–pyridazine derivatives as potential neurologically active drugs. *Synthetic Communications* **2020**, *50* (24), 3845-3853.
41. Tafurt, G.; Martínez, J.; Stashenko, E.; Gómez, S.; Palma, A., Reactividad química en la alquilación intramolecular de friedel-crafts de *orto*-alilanilinas *N*-bencilo sustituidas. *Revista Colombiana de Química* **2009**, *38* (3), 409-423.
42. Van der Burg, W.; Bonta, I.; Delobelle, J.; Ramon, C.; Vargaftig, B., Novel type of substituted piperazine with high antiserotonin potency. *Journal of Medicinal Chemistry* **1970**, *13* (1), 35-39.
43. Moriconi, E. J.; Maniscalco, I. A., .pi.-Equivalent heterocyclic congeners of tropone. Azatropones. *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37* (2), 208-215.
44. Sasakura, K.; Sugasawa, T., Synthesis of 11-phenyl-5,6-dihydro-11*H*-dibenz(*b,e*)azepine derivatives. *Chemischer Informationsdienst* **1981**, *12* (21), no-no.
45. Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L., Synthesis of heterocycles via Pd-ligand controlled cyclization of 2-chloro-*N*-(2-vinyl) aniline: preparation of carbazoles, indoles, dibenzazepines, and acridines. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (40), 14048-14051.
46. Della Ca', N.; Maestri, G.; Malacria, M.; Derat, E.; Catellani, M., Palladium-Catalyzed Reaction of Aryl Iodides with *ortho*-Bromoanilines and Norbornene/Norbornadiene: Unexpected Formation of Dibenzazepine Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (51), 12257-12261.
47. Hilt, G.; Galbiati, F.; Harms, K., A modular approach for the synthesis of dibenzazepine derivatives. *Synthesis* **2006**, *2006* (21), 3575-3584.
48. Palma, A.; Barajas, J. J.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E.; Bahsas, A., 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 Methodologies. *Synlett* **2004**.
49. León Méndez, G.; Osorio Fortich, M. d. R.; Martínez Useche, S. R., Comparación de dos métodos de extracción del aceite esencial de *Citrus sinensis* L. *Revista Cubana de Farmacia* **2015**, *49* (4), 0-0.
50. Muñiz, O. D. M.; Hernández, M. V.; Cruz, I. M., Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Piper auritum* kunth related to the type of soil at Veracruz, Mexico. *Academic Journal of Science* **2016**.
51. Chacón, C.; Granados, J. M.; Lau, N. R.; Rivera, S. L.; Valdiviezo, V. M. R.; Miceli, F. A. G., Actividad antifúngica de extractos de hierba santa (*Piper auritum*) y jarilla (*baccharis glutinosa*) contra *fusarium spp.* *Agrociencia* **2020**, *54* (4), 531-538.
52. Cruz, G.; Morales, S.; López, M., Extracción asistida con microondas de aceite esencial de acuyo (*Piper auritum*) y evaluación de su efecto antifúngico contra *Penicillium expansum*. *Investigación Y Desarrollo En Ciencia Y Tecnología De Alimentos* **2016**, *1* (1), 173-178.
53. Espinoza Catalán, L.; Madrid Villegas, A.; Taborga Liber, L.; Villena García, J. C. F., Mauricio; Carrasco Altamirano, H., Synthesis of nine safole derivatives



and their antiproliferative activity towards human cancer cells. *Journal of the Chilean Chemical Society* **2010**, *55*, 219-222.

54. Behzad Zeynizadeh; Zahmatkesh, K., First and Efficient Method for Reduction of Aliphatic and Aromatic Nitro Compounds with Zinc Borohydride as Pyridine Zinc Tetrahydroborato Complex: A New Stable Ligand-Metal Borohydride. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2003**, *50* (2), 267-271.

55. Sung-eun Yoo, S.-h. L., Reduction of organic compounds with sodium borohydride-copper (II) sulfate system. *Synlett* **1990**, *1990* (07), 419-420.

56. D Gowda, B. M., Shankare Gowda, Zinc-catalyzed ammonium formate reductions: rapid and selective reduction of aliphatic and aromatic nitro compounds. *Indian Journal of Chemistry* **2001**, *40B*, 75-77.

57. FD Bellamy, K. O., Selective reduction of aromatic nitro compounds with stannous chloride in non acidic and non aqueous medium. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (8), 839-842.

58. Korich, A. L.; Hughes, T. S., A facile, one-pot procedure for forming diarylimines from nitroarenes and benzaldehydes. *Synlett* **2007**, *2007* (16), 2602-2604.

59. Roa, D. A.; Urbina, J. M., Obtención de 2-Fenil lepidinas durante la alquilación de Friedel-Crafts asistida por microondas de *N*-(1- $\alpha$ -alilbencil) anilinas soportadas en sílica-ácido sulfúrico. *Ingeniería y competitividad* **2013**, *15* (1), 71-77.

60. Flores, K. P.; Omega, J. L. O.; Cabatingan, L. K.; Go, A. W.; Agapay, R. C.; Ju, Y.-H., Simultaneously carbonized and sulfonated sugarcane bagasse as solid acid catalyst for the esterification of oleic acid with methanol. *Renewable energy* **2019**, *130*, 510-523.

61. Azevedo-Barbosa, H.; Ferreira-Silva, G. Á.; Silva, C. F.; de Souza, T. B.; Dias, D. F.; Chagas de Paula, A. C.; Ionta, M.; Carvalho, D. T., Phenylpropanoid-based sulfonamide promotes cyclin D1 and cyclin E down-regulation and induces cell cycle arrest at G1/S transition in estrogen positive MCF-7 cell line. *Toxicology in Vitro* **2019**, *59*, 150-160.

62. Wąsińska, M.; Korczewska, A.; Giurg, M.; Skarżewski, J., Improved protocol for mononitration of phenols with bismuth (III) and iron (III) nitrates. *Synthetic Communications* **2015**, *45* (1), 143-150.

63. Canales, L.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K., Bismuth nitrate pentahydrate-induced novel nitration of Eugenol. *Organic medicinal chemistry letters* **2011**, *1* (1), 1-3.

64. Vizcaíno-Páez, S.; Pineda, R.; García, C.; Gil, J.; Durango, D., Metabolism and anti fungal activity of saffrole, dillapiole, and derivatives against *Botryodiplodia theobromae* and *Colletotrichum acutatum*. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* **2016**, *15* (1), 1-17.

65. Gamble, A. B.; Garner, J.; Gordon, C. P.; O'Conner, S. M.; Keller, P. A., Aryl nitro reduction with iron powder or stannous chloride under ultrasonic irradiation. *Synthetic Communications* **2007**, *37* (16), 2777-2786.

66. Baghernejad, B., Application of p-toluenesulfonic Acid (PTSA) in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry* **2011**, *15* (17), 3091-3097.
67. Sutharchanadevi, M.; Murugan, R., Eight-membered Rings with One Nitrogen Atom. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* **1996**, 403–428.
68. Stashenko, E. E.; Martínez, J. R.; Tafurt-García, G.; Palma, A.; Bofill, J. M., A computational study and valence bond approach to the intramolecular electrophilic aromatic substitution mechanism of ortho-allyl-*N*-benzylanilines. *Tetrahedron Letters* **2008**, *64* (30-31), 7407-7418.
69. Acosta Quintero, L. M.; Palma, A.; Cobo, J.; Glidewell, C., Diastereoisomeric forms of 11-ethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-6-carboxamide: syntheses and the molecular and supramolecular structure of the minor form (6*RS*,11*RS*)-11-ethyl-6,11-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepine-6-carboxamide. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry* **2016**, *72* (7), 549-554.
70. Cheng, D.; Yan, X.; Shen, J.; Pu, Y.; Xu, X.; Yan, J., Synthesis of 2,4-diarylquinoline Derivatives via Chloranil-Promoted Oxidative Annulation and One-Pot Reaction. *Synthesis* **2020**, *52* (12), 1833-1840.
71. Nallagonda, R.; Rehan, M.; Ghorai, P., Synthesis of functionalized indoles via palladium-catalyzed aerobic oxidative cycloisomerization of *o*-allylanilines. *Organic letters* **2014**, *16* (18), 4786-4789.
72. 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 Letters* **2010**, *66* (43), 8392-8401.
73. Acosta, L. M.; Bahsas, A.; Palma, A.; Cobo, J.; Low, J. N.; Glidewell, C., Three styryl-substituted tetrahydro-1,4-epoxy-1-benzazepines: configurations, conformations and hydrogen-bonded chains. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **2008**, *64* (9), o514-o518.
74. Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S., Tungstate-catalyzed oxidation of secondary amines to nitrones. alpha-Substitution of secondary amines via nitrones. *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55* (6), 1736-1744.