

**PREPARACIÓN DE NUEVAS N-BENCILCINAMAMIDAS EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE Y ESTUDIO DE SU
TRANSFORMACIÓN HACIA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS
5-FENIL-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2-BENZAZEPIN-3-ONAS**

JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ BARAJAS

**Trabajo de grado para
optar al título de Químico**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
LQOBio-CIBIMOL
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
2007**

**PREPARACIÓN DE NUEVAS N-BENCILCINAMAMIDAS EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE Y ESTUDIO DE SU
TRANSFORMACIÓN HACIA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS
5-FENIL-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2-BENZAZEPIN-3-ONAS**

Autor:

JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ BARAJAS

Co-directora:

LEONOR Y. VARGAS MÉNDEZ, *Qca, MSc.*

Director:

VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc.*



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
LQOBio-CIBIMOL
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
2007**

DEDICATORIA

A todos aquellos que jamás hicieron algo que imposibilitara esta ciclación.

A mi familia:

A mis padres, a mi hermana Juliana que fue mi primer profesora, a mi hermano Freddy que nunca ha dejado de ser mi profesor, a mis sobrinos Silvana, Daniela y Dubbier, que espero pronto sean mis alumnos y a Sugey Maryuri quien me acompañó amorosamente siempre en mi educación.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de la forma más afectuosa y cordial.

Al profesor *Vladimir V. Kouznetsov, Químico PhD., DSc.*, Director del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio-UIS), quien estuvo siempre muy atento de mi trabajo y me permitió ser parte de sus ingeniosas y exitosas ideas.

A *Leonor Yamile Vargas, Química MSc.*, por orientarme durante cada uno de los días que se extendió este proyecto, por su inconmensurable ayuda y por su descomunal paciencia hacia mí.

A la profesora *Elena E. Stashenko, Qca. Ph D.*, por todo el conocimiento e información que pude extraer de sus interesantes asignaturas y además por su invariable amabilidad a la hora de la toma de los espectros de masas.

A *Diego Amado, Arnold Romero, Amner Muñoz*, de quienes aprendí gran cantidad de detalles que catalizaron eficazmente este proyecto.

A *Sugey Maryuri Martínez y Diego Rolando Merchán* con quienes compartí incontables y anecdóticos momentos que van desde extensas noches académicas, pasando por discusiones acerca del temible futuro, hasta succulentos y engañosos *minialmuerzos*.

A *Josué S. Bello y John Herwin Bermúdez*, compañeros de aventuras, quienes me enseñaron más que la versatilidad del indol y lo efectivo de Diels-Alder.

Título: PREPARACIÓN DE NUEVAS N-BENCILCINAMAMIDAS EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE Y ESTUDIO DE SU TRANSFORMACIÓN HACIA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS 5-FENIL-1,2,4,5-TETRAHIDRO-2-BENZAZEPIN-3-ONAS^{SR}

Autor: HERNÁNDEZ BARAJAS, José Gregorio^{SR}

Palabras claves: Haloarilación, Tetrahydrobenzazepinonas, Ciclación Intramolecular.

Contenido:

Las tetrahydrobenzazepinonas son moléculas con reconocida actividad biológica que actúan sobre el sistema nervioso central operando por ejemplo como ligandos específicos para los receptores serotonina y dopamina; Estructuralmente, cuentan con un núcleo azepínico fusionado a un anillo bencénico. Este esqueleto tetrahydrobenzazepínico convierte las benzazepinonas en sencillos análogos relacionados con Galantamina, un alcaloide usado ampliamente en el tratamiento de la demencia senil, y más concretamente aquella relacionada con la enfermedad de Alzheimer, dadas sus propiedades inhibitorias de la acetilcolinesterasa cerebral.

El interés del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de evaluar la actividad anti-AChE de derivados que contengan el núcleo tetrahydrobenzazepínico, motivó el diseño de una nueva ruta sintética que acoplaba dos diferentes tipos de reacción y que culminaba con la obtención de tetrahydrobenzazepinonas: El primer proceso, una condensación clásica realizada entre el ácido *trans*-cinámico y diversas bencilaminas sustituidas, catalizado por ácido bórico, produjo una pequeña galería de *N*-bencilcinamamidas. Sobre estos compuestos se realizó un proceso de haloarilación, que necesitó de *N*-bromosuccinimida y triflato de iterbio como catalizador.

La reacción de haloarilación mostró que solo en las *N*-bencilcinamamidas sustituidas con grupos electrodadores en el anillo aromático **A**, el proceso de ciclación intramolecular resultaba más ventajoso que la reacción de adición electrofílica sobre el sector olefínico de las *N*-bencilcinamamidas. El mismo proceso de adición en cinamamidas desactivadas produjo derivados dibromados en todos los casos.

^{SR} Trabajo de Grado.

^{SR} Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.

Title: PREPARATION OF NEW *N*-BENZYLCINNAMAMIDES UNDER GREEN CHEMISTRY CONDITIONS AND STUDY OF THEIR TRANSFORMATION TO THE OBTENTION OF NEW 5-PHENYL-1,2,4,5-TETRAHYDRO-2-BENZAZEPIN-3-ONES.³¹

Author: HERNÁNDEZ BARAJAS, José Gregorio^{31,32}

Keywords: Haloarylation, Tetrahydrobenzazepinones, Intramolecular Cyclization.

Content:

Tetrahydrobenzazepinones are molecules with grateful biological activities, they act as serotonin and dopamine receptor subtypes specific ligands on the central nervous system. Structurally, they have an azepinic nucleus fused with a benzene ring. This tetrahydrobenzazepinic skeleton converts the benzazepinones in structural analogs of Galanthamine, an alkaloid used thoroughly in treatment of senile dementia, and more concretely that related with the Alzheimer disease, given their inhibitory properties on cerebral acetylcholinesterase.

The interest of the Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (Laboratory of Organic and Biomolecular Chemistry) to evaluate the anti-AChE activity of some derivates possessing the tetrahydrobenzazepinic nucleus, have motivated the design of a new synthetic route coupling two different reactions and ends with the synthesis of tetrahydrobenzazepinones: The first process, a classic condensation realized between *trans*-cinnamic acid, substituted benzylamines and boric acid as catalyst, produced a small gallery of *N*-benzylcinnamamides. These latter were subjected into a halo-arylation process, which needs *N*-bromosuccinimide and ytterbium triflate as catalyst.

The halo-arylation showed that only in the *N*-benzylcinnamamides substituted with electrowithdrawing groups on the aromatic ring **A**, the intramolecular cyclization process was more advantageous than the electrophilic addition reaction over the olefinic site. The same process in unactivated cinnamamides produced dibromides derivatives in all cases.

³¹ Work of Grade.

^{31,32} Faculty of Sciences, School of Chemistry. Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.

CONTENIDO

	Pag.
INTRODUCCIÓN	
2. ESTADO DEL ARTE	4
2.1. Historia e importancia de las tetrahydrobenzazepinas	4
2.2. Estereoquímica en anillos de siete miembros	9
2.3. Formación de amidas	12
2.4. Importancia biológica de las cinamamidas	14
2.5. Formación de enlaces carbono-carbono	17
2.6. Hidroarilación de alquenos y alquinos con arenos	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO	24
5. OBJETIVOS	25
5.1. General	25
5.2. Específicos	25
6. PARTE EXPERIMENTAL	26
6.1. Obtención de las <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamidas sustituidas (<u>3a-3j</u>)	27
6.1.1. Metodología general	27
6.2. Hidroarilación de las <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamidas (<u>3a-g</u>) catalizada por ácido polifosfórico (PPA)	33
6.2.1. Metodología general	33
6.3 Obtención de las 4-bromo-5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-onas sustituidas (<u>4a-4j</u>)	34
6.3.1. Metodología general	34
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
7.1. Síntesis de las <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-en-amidas sustituidas (<u>3a-i</u>)	39
7.2. Estudio de la ciclación de las <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamidas sustituidas (<u>3a-i</u>).	47

7.3. Ciclación de las <i>N</i> -bencilcinamamidas 3a-i promovida por NBS y Yb(OTf) ₃	51
7.4. Resultados de los estudios de bioactividad de los compuestos sintetizados	68
7.4.1 Evaluación de la actividad inhibitoria de enzima acetilcolinesterasa	68
7.4.2 Evaluación de la actividad Actividad antifúngica	72
8. CONCLUSIONES	75
9. RECOMENDACIONES	77
ANEXOS	78

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Isómeros del sistema tetrahydrobenzazepínico.	5
Figura 2. Alcaloides naturales con estructura tetrahydrobenzazepínica.	5
Figura 3. Derivados 2-benzazepínicos sintéticos.	6
Figura 4. Fenil-tetrahydrobenzazepinonas con importancia médica en estudios farmacológicos.	6
Figura 5. Conformaciones del cicloheptano.	10
Figura 6. Diferencia energética entre las conformaciones de la 7-amino-perhidroazepin-2-ona (A).	10
Figura 7. Inversión del anillo azepínico en las tetrahydro-2-benzazepinas.	11
Figura 8. Catalizadores de boro para la formación de amidas.	13
Figura 9. Derivados de la cinamamida con actividad sobre el SNC.	14
Figura 10. Cinamamidas estudiadas como agentes inhibidores de la 17 β -HSDs.	15
Figura 11. Estructura de la serotonina y de algunas cinamamidas antagonistas de esta hormona.	15
Figura 12. <i>N</i> -Bencilamidas con actividad anticonvulsiva.	16
Figura 13. Efecto de la sustitución en las <i>N</i> -bencilbenzamidas sobre la actividad inhibitoria de la enzima tirosinasa.	17
Figura 14. Alcaloides 2-benzazepínicos aislados de la familia <i>Amaryllidaceae</i> .	21
Figura 15. Diversas <i>N</i> -bencilcinamamidas sintetizadas.	39
Figura 16. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-metil-bencil)cinamamida 3h .	42
Figura 17. Fragmentogramas de los isómeros de la <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcinamamida 3c .	43

Figura 18. Atropisomerismo encontrado en la <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilcinamamida 3c .	44
Figura 19. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -bencilcinamamida 3a .	45
Figura 20. Diferencia espectral en la fragmentación de la <i>N</i> -bencilcinamamida 3a y la 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona 5a .	49
Figura 21. Espectro ¹ H-RMN de la 3-fenil-acrilamida 5a .	50
Figura 22. Espectro Infrarrojo de la benzazepinona 4f .	54
Figura 23. Espectro de ¹ H-RMN de la benzazepinona 4f .	55
Figura 24. Comparación de las señales de ¹³ C-RMN entre la cinamamida 3f y la azepinona 4f .	56
Figura 25. Espectro de COSY de la benzazepinona 4f .	57
Figura 26. Posible conformación espacial de la benzazepinona 4f .	58
Figura 27. Zona aromática del espectro COSY de la benzazepinona 4f .	59
Figura 28. Interacción entre los protones 5-H y 6-H con el carbono 5a-C observada a través de HMBC.	60
Figura 29. Datos de RMN para la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona 4f .	61
Figura 30. Efecto de los grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo A sobre la reacción de haloarilación.	62
Figura. 31. Resultados visuales del ensayo de fusión sódica sobre los compuestos 3g y 4g .	66
Figura. 32. Gráfica comparativa de la actividad anti-AChE de los productos 4f y 4g con relación a la galantamina.	72

LISTA DE ESQUEMAS

Pag.

Esquema 1. Diversas formas de obtención del núcleo 2-benzazepínico.	7
Esquema 2. Síntesis de 1,2-dihidro-2-benzazepin-3-onas mediante formación de enlace C-C.	7
Esquema 3. Síntesis de 4-amino-2-benzazepin-3-onas mediante formación de enlace C-N.	8
Esquema 4. Síntesis de la 5-fenil-tetrahydro 2-benzazepin-3-ona 12 mediante formación de enlace C-N.	9
Esquema 5. Reacción general para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.	12
Esquema 6. Ciclo catalítico del ácido bórico durante la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.	13
Esquema 7. Hidroarilación en su versión intermolecular.	18
Esquema 8. Hidroarilación en su versión intramolecular.	19
Esquema 9. Hidroarilación intramolecular catalizada por ácido trifluoroacético (TFA).	19
Esquema 10. Síntesis de las 3-bromo-2-quinolonas catalizada por Sm(OTf) ₃ .	20
Esquema 11. Búsqueda racional de nuevos modelos sencillos en base de 2-benzazepina analizando la arquitectura molecular de la galantamina.	22
Esquema 12. Estrategia propuesta para la obtención de las 5-fenil-1,2,4,5-tetrahydro 2-benzazepin-3-onas.	23
Esquema 13. Síntesis de las <i>N</i> -bencil-4-fenilprop-2-enamida (3a-3j).	27
Esquema 14. Reacción de las <i>N</i> - bencilcinamamidas (3a-3g) con PPA.	33
Esquema 15. Reacción haloarilación de las <i>N</i> -bencilcinamamidas (3a-3j).	34

Esquema 16. Esquema de reacción propuesto para la formación de las <i>N</i> -bencilcinamidas (3a-3j).	40
Esquema 17. Posible ruta de fragmentación de las <i>N</i> -bencilcinamidas (3a-i).	41
Esquema 18. Equilibrio <i>E-Z</i> de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida 3c .	43
Esquema 19. Intentos de construcción del anillo azepinónico usando diferentes catalizadores ácidos.	48
Esquema 20. Hidroarilación de <i>N</i> -bencilcinamidas promovida por PPA.	49
Esquema 21. Hidrólisis de las <i>N</i> -bencilcinamidas promovida por ácidos.	50
Esquema 22. Acceso directo a las bromobenzazepinonas.	51
Esquema 23. Detalles estructurales del intermediario A .	52
Esquema 24. Posible formación del intermediario B .	63
Esquema 25. Posible formación de los productos dibromados durante la reacción de hidroarilación.	64
Esquema 26. Obtención de la cinamamida 3j mediante reducción catalítica del producto 4i .	65
Esquema 27. Posibles productos clorados de la reacción entre la cinamamida 3b con la NCS.	65
Esquema 28. Reacción enzimática base, del método colorimétrico para determinar la actividad enzimática de la AChE.	69

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Características de las <i>N</i> -bencilcinamamidas sintetizadas.	41
Tabla 2. Datos espectrales de ¹ H-RMN de las diversas <i>N</i> -bencilcinamamidas sintetizadas.	46
Tabla 3. Datos espectrales de ¹³ C-RMN de las diversas <i>N</i> -bencilcinamamidas sintetizadas.	46
Tabla 4. Características de los productos de la reacción de haloarilación.	53
Tabla 5. Porcentaje de inhibición de la enzima AChE y valores de IC ₅₀ de las cinamamidas <u>3a-j</u> .	70
Tabla 6. Porcentaje de inhibición de la enzima AChE y valores de IC ₅₀ para los derivados <u>4a-4i</u> .	71
Tabla 7. Valores de MIC (µg/mL) de las cinamamidas <u>3a-j</u> contra un panel de hongos patógenos.	73

LISTA DE ANEXOS

	Pag.
ANEXOS I. Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados.	79
Anexo I-3A. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3a</u> .	80
Anexo I-3B. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3b</u> .	80
Anexo I-3C. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3c</u> .	81
Anexo I-3D. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3d</u> .	81
Anexo I-3E. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3e</u> .	82
Anexo I-3F. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3f</u> .	82
Anexo I-3G. Espectro Infrarrojo de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3g</u> .	83
Anexo I-3H. Espectro Infrarrojo de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3h</u> .	83
Anexo I-3I. Espectro Infrarrojo de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3i</u> .	84
Anexo I-4A. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4a</u> .	84
Anexo I-4B. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	85
Anexo I-4C. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4c</u> .	85
Anexo I-4D. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	86
Anexo I-4E. Espectro Infrarrojo de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4e</u> .	86
Anexo I-4F. Espectro Infrarrojo de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	87
Anexo I-4G. Espectro Infrarrojo de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4g</u> .	87
Anexo I-4H. Espectro Infrarrojo de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4h</u> .	88
Anexo I-4I. Espectro Infrarrojo de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4i</u> .	88
ANEXOS II. Fragmentogramas de los compuestos sintetizados.	89
Anexo II-3A. Fragmentograma de la <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3a</u> .	90
Anexo II-3B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3b</u> .	90

Anexo II-3C. Fragmentograma de un isómero de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3c</u> .	91
Anexo II-3C*. Fragmentograma de un isómero de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3c*</u> .	91
Anexo II-3D. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3d</u> .	92
Anexo II-3E. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3e</u> .	92
Anexo II-3F. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3f</u> .	93
Anexo II-3G. Fragmentograma de la (±)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3g</u> .	93
Anexo II-3H. Fragmentograma de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3h</u> .	94
Anexo II-3I. Fragmentograma de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3i</u> .	94
Anexo II-4A. Fragmentograma de la <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4a</u> .	95
Anexo II-4B. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	95
Anexo II-4C. Fragmentograma de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4c</u> .	96
Anexo II-4D. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	96
Anexo II-4E. Fragmentograma de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4e</u> .	97
Anexo II-4F. Fragmentograma de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	97
Anexo II-4G. Fragmentograma de la (±)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4g</u> .	98
Anexo II-4H. Fragmentograma de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4h</u> .	98
Anexo II-4I. Fragmentograma de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4i</u> .	99
ANEXOS III. Espectros de RMN de los compuestos sintetizados.	100
Anexo III-3A-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3a</u> .	101
Anexo III-3B-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3b</u> .	101
Anexo III-3C-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3c</u> .	102
Anexo III-3D-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3d</u> .	102
Anexo III-3E-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3e</u> .	103
Anexo III-3F-1. Espectro de ¹ H-RMN de la <i>N</i> -(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3f</u> .	103

Anexo III-3G-1. Espectro de ^1H -RMN de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3g</u> .	104
Anexo III-3H-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3h</u> .	104
Anexo III-3I-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3i</u> .	105
Anexo III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3a</u> .	105
Anexo III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3b</u> .	106
Anexo III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-3-fenilprop-2-enamida <u>3c</u> .	106
Anexo III-3D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3d</u> .	107
Anexo III-3E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3e</u> .	107
Anexo III-3F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida <u>3f</u> .	108
Anexo III-3G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3g</u> .	108
Anexo III-3H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3h</u> .	109
Anexo III-3I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida <u>3i</u> .	109
Anexo III-4A-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4a</u> .	110
Anexo III-4B-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	110
Anexo III-4C-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4c</u> .	111
Anexo III-4D-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	111
Anexo III-4E-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4e</u> .	112
Anexo III-4F-1. Espectro de ^1H -RMN de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	112
Anexo III-4G-1. Espectro de ^1H -RMN de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4g</u> .	113
Anexo III-4H-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4h</u> .	113
Anexo III-4I-1. Espectro de ^1H -RMN de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4i</u> .	114

Anexo III-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4a</u> .	114
Anexo III-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	115
Anexo III-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4c</u> .	115
Anexo III-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	116
Anexo III-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>N</i> -(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4e</u> .	116
Anexo III-4F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	117
Anexo III-4G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la (\pm)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4g</u> .	117
Anexo III-4H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>R</i> *-(+)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4h</u> .	118
Anexo III-4I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la <i>S</i> *-(-)- <i>N</i> -(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4i</u> .	118
Anexo III-3A-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3a</u> .	119
Anexo III-3B-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3b</u> .	119
Anexo III-3C-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3c</u> .	120
Anexo III-3G-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3g</u> .	120
Anexo III-3H-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3h</u> .	121
Anexo III-4B-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	121
Anexo III-4C-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4c</u> .	122
Anexo III-4D-3. Espectro COSY de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	122
Anexo III-4F-3. Espectro COSY de la benzazepinona <u>4f</u> .	123
Anexo III-3A-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3a</u> .	123
Anexo III-3B-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3b</u> .	124
Anexo III-3C-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3c</u> .	124
Anexo III-3G-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3g</u> .	125

Anexo III-3H-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3h</u> .	125
Anexo III-4B-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	126
Anexo III-4D-4. Espectro HMQC de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	126
Anexo III-4F-4. Espectro HMQC de la 7-metoxi-4-bromo-5-fenil-tetrahidro benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	127
Anexo III-3A-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3a</u> .	127
Anexo III-3B-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3b</u> .	128
Anexo III-3C-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3c</u> .	128
Anexo III-3H-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -bencilcinamamida <u>3h</u> .	129
Anexo III-4B-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4b</u> .	129
Anexo III-4D-5. Espectro HMBC de la <i>N</i> -(4-fluorbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida <u>4d</u> .	130
Anexo III-4F-5. Espectro HMBC de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2 benzazepin-3-ona <u>4f</u> .	130

LISTA DE ABREVIATURAS

- AChE:** Enzima acetilcolinesterasa (EC 3.1.1.7).
- Boc:** Terbutoxi-carbonilo (-COOCMe₃).
- c:** Cuartete.
- °C:** Grados Celsius.
- CC:** Cromatografía en Columna.
- CCF:** Cromatografía en Capa Fina.
- CG-MS:** Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas.
- COSY:** Correlated Spectroscopy H-H.
- ¹³C RMN:** Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13.
- d:** Doblete.
- dd:** Doble Doblete.
- DEPT:** Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
- EDC:** 1-Etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodimida.
- EM:** Espectrometría de Masas.
- HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Correlation.
- HMQC:** Heteronuclear Multiple-Quantum Coherente.
- ¹H RMN:** Resonancia Magnética Nuclear de Protón.
- 17 β-HSDs:** Enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (EC 1.1.1.62).
- Hz:** Hertz.
- IC₅₀:** Concentración efectiva media.

IR: Espectroscopia Infrarroja.

J: Constante de acoplamiento.

Kcal: Kilocaloría.

m: Multiplete.

Me: Metilo (CH₃).

MIC: Concentración Inhibitoria Mínima.

mL: Mililitros.

m/z: Relación masa/carga.

NBS: *N*-Bromo Succinimida.

NCS: *N*-Cloro Succinimida.

NOE: Nuclear Overhauser Efect.

NOESY: Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy.

OMe: Metoxi (OCH₃).

OTf: Ión triflato (CF₃SO₃)⁻.

Pf: Punto de fusión.

Ph: Fenilo (C₆H₆).

P.M: Peso Molecular.

PPA: Ácido Polifosfórico.

ppm: Partes por millón.

R_f: Factor de Retención.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

s: Singulete.

SNC: Sistema Nervioso Central.

t: Triplete.

TFA: Ácido trifluoroacético.

t_R : Tiempo de Retención en EM.

***p*-TsOH:** Ácido *para*-tolúensulfónico.

Vib. T: Vibración de tensión.

δ : Desplazamiento químico.

ϕ : Ángulo dihedro.

μ M: Micromolar.

INTRODUCCIÓN

El aumento vertiginoso de la expectativa de vida en la población mundial, está en general, patrocinado por avances científicos en áreas relacionadas muy de cerca con el campo de la medicina. Esta realidad lejos de ser un motivo de tranquilidad, se ha convertido con el tiempo en una fuente de nuevas enfermedades, muchas de ellas, más que desconocidas, históricamente habían estado siempre latentes aguardando únicamente lo que la medicina en nuestros días ofrece: el tiempo.

La química orgánica y la química medicinal son en parte actores responsables por el incremento en el promedio de vida de los seres humanos, al continuar enfocadas hacia la forma tradicional de obtener medicamentos a partir de fuentes naturales o el giro dado hacia la síntesis de compuestos bioactivos, han facilitado el control tanto de los padecimientos clásicos sufridos por el hombre, como también de las nacientes enfermedades relacionadas con el envejecimiento celular (Alzheimer o Parkinson). Y es precisamente una de estas enfermedades, el Alzheimer, la que motiva esta investigación. Esta enfermedad es básicamente un proceso neurodegenerativo lento y progresivo del sistema nervioso central (SNC), con causas aún no aclaradas y caracterizado por un paulatino deterioro de las funciones cognitivas e intelectuales.

No han sido pocos los esfuerzos invertidos en tratar de dar solución a esta enfermedad, desde el año de 1906 cuando el neuropatólogo Alois Alzheimer publicó el caso de una mujer de 51 años, cuyas facultades intelectuales habían desaparecido gradualmente en un período de 4 años. Los trabajos científicos enfocados hacia las causas y cura de esta enfermedad se han intensificado, generándose el mayor interés a partir de la década de los setentas del siglo pasado.

En la actualidad existen pocas alternativas para enfrentar el mal de Alzheimer. Los medicamentos actuales sólo proporcionan una mejoría modesta y transitoria de la sintomatología, siendo común encontrar que algunas personas obtengan más beneficios que otras y solo una tercera parte de los pacientes presentan mejorías. Además, los medicamentos tienen efectos secundarios a corto plazo que hacen que entre el 10-20% de los pacientes dejen de tomarlos. Al mismo tiempo que existen pocos estudios que se hayan centrado en evaluar su seguridad a largo plazo.

El donepezilo, la memantina, la rivastigmina y la galantamina son algunos de los medicamentos más efectivos con los que cuentan los especialistas hoy en día para tratar el Alzheimer. La galantamina, uno de éstos, es un alcaloide con propiedades inhibitorias de la acetilcolinesterasa cerebral reportadas, por primera vez, por Mashkovsky y Kruglikova-Lvova (1951). Este alcaloide fue aislado originalmente a partir del bulbo del *Galanthus woronowii* por Proskurnina y Yakovleva en 1952. Diez años más tarde, Barton presentó la primera síntesis de este alcaloide a través de la biooxidación de derivados fenólicos. Los rendimientos alcanzados desde aquella primera experiencia hasta las actuales no son los más alentadores.

Es por esto que los esfuerzos en obtener la galantamina o mejor aun derivados estructurales más sencillos igualmente bioactivos, son en la actualidad aportes muy apreciados por la comunidad científica, pues escasean las metodologías cortas y de rendimientos razonables que ayuden en ampliar de forma directa la galería de agentes farmacológicos activos frente a esta enfermedad.

El laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular motivado por su misión, sus objetivos y comprometido con los problemas actuales de la química medicinal a nivel mundial, se propuso ampliar su campo de investigación hacia la síntesis de nuevos compuestos con actividad sobre el SNC complementando así sus metodologías ya consolidadas para la construcción de moléculas con actividad antifúngica, antiparasitaria, antiprotozoaria y anticancerígena entre otras.

Luego de realizar un análisis sutil sobre la estructura de la galantamina, se evidencia que el sistema tetrahydrobenzazepínico debe ser responsable en gran medida de la alta bioactividad mostrada por este alcaloide. Existen además otros alcaloides como la narwedina, la ribasina y fitotoxinas tales como la aurantioclavina y el ácido clavicipítico que también contienen en su estructura el esqueleto de la tetrahydrobenzazepina. Por esto, el sistema tetrahydrobenzazepínico se cataloga como estructura privilegiada en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos, de ahí que nuevas tácticas y estrategias sintéticas para obtener los derivados de este sistema *N*-heterocíclico están en estudio constante por parte de los químicos orgánicos.

Continuando nuestra investigación sistemática acerca de la química y síntesis de nuevas tetrahydro-2-benzazepinas, en este trabajo se estudió un novedoso diseño sintético que facilita la obtención de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-tetrahydro-2-benzazepin-3-ona, molécula promisoría en los futuros estudios farmacológicos. Pues cabe anotar que además de su similitud estructural con la galantamina, derivados de la tetrahydro 2-benzazepin-3-ona han mostrado potente actividad

sobre el SNC, actuando selectivamente sobre los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos y podrían ser eficaces en el tratamiento de la psicosis.

El camino seguido para la construcción de este heterociclo, se inició con la síntesis de una serie de *N*-bencilcinamamidas. El fácil acceso a estos compuestos, como también los rendimientos obtenidos y las condiciones suaves usadas, hicieron de esta metodología la mejor opción para alcanzar las diversas *N*-bencilcinamamidas antes mencionadas.

Determinar las condiciones para promover la ciclación intramolecular en las *N*-bencilcinamamidas fue una tarea considerablemente más exigente. Estudios con sustratos similares a los nuestros enfocaron nuestras esperanzas hacia el reconocimiento de la reacción de arilación (hidro y halo-arilación) de los alquenos como la reacción más viable.

La valoración y los resultados de diversos catalizadores ácidos, en cuanto a su capacidad para inducir la formación de un nuevo enlace C-C, llevaron a convergir hacia el empleo de ácidos de Lewis como la opción más efectiva, específicamente hacia el uso del triflato de iterbio.

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. Historia e importancia de las tetrahydrobenzazepinas

En el campo de la química heterocíclica, el sistema benzazepínico es reconocido y apreciado por una exuberante actividad biológica y biomédica. Sus derivados forman parte de algunos metabolitos secundarios (alcaloides, fitotoxinas etc.), y pueden ser utilizados como precursores valiosos en el desarrollo de nuevos fármacos.

A pesar de que esta clase de heterociclos es conocida desde hace más de 100 años,¹ su obtención por síntesis, y el estudio de su bioactividad, solo fue iniciada de forma sistemática desde hace cuarenta años, promovida por el creciente interés mundial en la producción sintética de alcaloides que surgió en esta época. Como resultado de estos esfuerzos aparecieron publicaciones que abarcaban la química de las benzazepinas isómeras² y la construcción de los alcaloides con el esqueleto de la 3-benzazepina.³ Luego, a mediados de los años ochenta del siglo pasado, el auge cesó y solo desde finales del siglo pasado los estudios sintéticos y farmacológicos resurgieron gracias al descubrimiento de la actividad anti-AChE de la galantamina.

Hoy en día, la búsqueda de nuevas rutas para la construcción del sistema 2-benzazepínico y el estudio de las propiedades químicas y biológicas de sus derivados son de suma importancia.⁴

Estructuralmente, las benzazepinas parcialmente reducidas son biciclos formados por la fusión entre un anillo bencénico **1** con otro de perhidroazepina **2**. La anelación de estos anillos proporciona tres posibles tetrahydrobenzazepinas isómeras **3-5**, dependiendo de la posición del átomo de nitrógeno en el anillo azepínico (Figura 1).

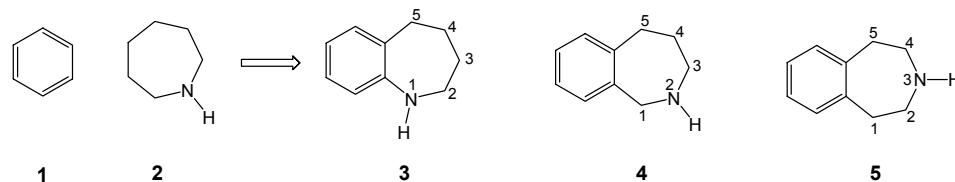
¹ SAMMES, P. G. *En: Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Chemistry*; Barton D.H.R. Ollis, W.D., Ed., Pergamon Pres: Oxford, Vol. 4 (1979); p. 592-594.

² KASPAREK, S. "1-, 2-, and 3-benzazepines". *En: Adv. Heterocycl. Chem.* Vol. 17 (1974); p. 45-98.

³ KAMETANI, T.; NEMOTO, H.; SUZUKI, K. and FUKUMOTO, K. "A New Synthetic Approach to the 3-Benzazepine Skeleton through Pinacol-Pinacolone Rearrangement". *En: J. Org. Chem.* Vol. 41(1976); p. 2988-2990.

⁴ KOUZNETSOV, V. V.; PALMA, A. and EWERT, C. "Synthesis and Applicability of Partially Reduced 2- Benzazepines". *En: Curr. Org. Chem.* Vol. 5 (2001); p. 519-551.

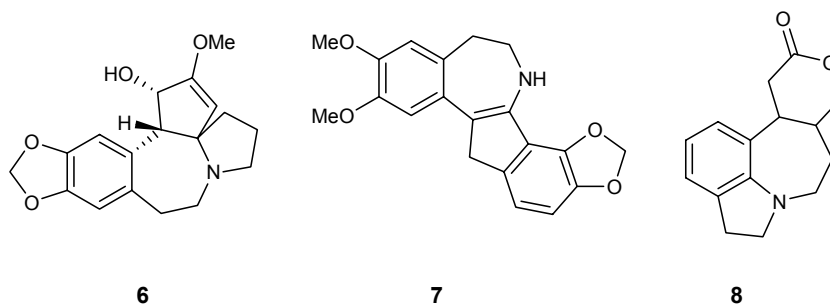
Figura 1. Isómeros del sistema tetrahydrobenzazepínico.



Las tetrahydrobenzazepinas **3-5** y sus derivados polifuncionalizados han sido más estudiadas que sus análogas completamente insaturadas, debido a la alta estabilidad que presentan y a una amplia gama de propiedades fisiológicas. Algunas de las propiedades más relevantes descubiertas son las actividades neurolépticas,⁵ neurotrópicas,⁶ antivirales,⁷ eficacia en el tratamiento de problemas cardiacos,⁸ de hipertensión y glaucoma.⁹

En la naturaleza existen gran cantidad de sustancias que contienen el esqueleto tetrahydrobenzazepínico, como ejemplos se puede nombrar a los tres siguientes alcaloides: la cefalotaxina **6** usada en el tratamiento de la leucemia, la bulgaramina **7** y la eritroidina **8** (Figura 2).

Figura 2. Alcaloides naturales con estructura tetrahydrobenzazepínica.



⁵ EFANGE, S. M. N.; MASH, D. C.; KHARE, A. B. and OUYANG, Q. "Modified Ibogaine Fragments: Synthesis and Preliminary Pharmacological Characterization of 3-Ethyl-5-phenyl-1,2,3,4,5,6-hexahydroazepino[4,5-b]benzothiophenes". *En: J. Med. Chem.* Vol. 41 (1988); p. 4486-4491.

⁶ CHUMPRADIT, S.; KUNG, H. F.; BILLINGS, J.; KUNG, M. P. and PAN, S. "(±)-7-Chloro-8-hydroxy-1-(4'-[¹²⁵I]iodophenyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine: a Potential CNS D-1 Dopamine Receptor Imaging Agent". *En: J. Med. Chem.* Vol. 32 (1989); p. 1431-1435.

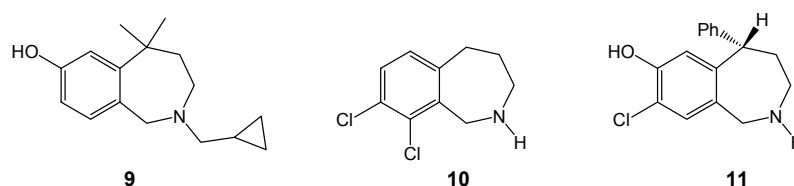
⁷ KUKLA, M. J.; BRESLIN, H. J.; DIAMOND, C. J. et. al. "Synthesis and Anti-HIV-1 Activity of 4,5,6,7-tetrahydro-5-methylimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-one (TIBO) Derivatives. 2". *En: J. Med. Chem.* Vol. 34 (1991); p. 3187-3197.

⁸ NEUMEYER, J. L.; KULA, N. S. and Ross J. "Stereoisomeric Probes for the D1 Dopamine Receptor: Synthesis and Characterization of R-(+) and S-(-) enantiomers of 3-allyl-7,8-dihydroxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine and its 6-bromo Analog". *En: J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 1466-1471

⁹ KIMBALL, S. D.; FLOYD, D. M.; DAS, J.; et. al. "Benzazepinone Calcium Channel Blockers. 4. Structure-Activity Overview and Intracellular Binding Site". *En: J. Med. Chem.* Vol. 35 (1992); p. 780-793.

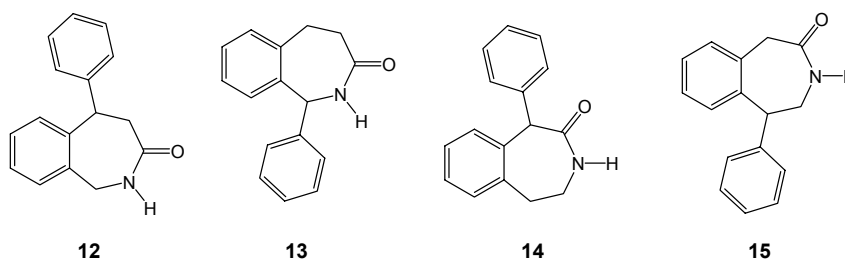
De igual manera los análogos sintéticos sencillos de los alcaloides 2-benzazepínicos poseen un amplio espectro de bioactividad: la 7-hidroxi-1*H*-2-benzazepina **9** es un poderoso analgésico,¹⁰ el agente LY 134046 **10** es un inhibidor de la norepinefrina *N*-metiltransferasa,¹¹ y la 5-fenil-tetrahidrobenzazepina **11** es un potente antagonista para los receptores dopaminérgicos¹² (Figura 3).

Figura 3. Derivados 2-benzazepínicos sintéticos.



Otros derivados tetrahidrobenzazepínicos muy importantes son sus oxoderivados: las fenil-tetrahidro-2-benzazepinonas **12**, **13** y las fenil-tetrahidro-3-benzazepinonas **14**, **15**, que han generado gran interés como modelos farmacológicos de ligandos específicos para los receptores serotonina y dopamina¹³ (Figura 4).

Figura 4. Fenil-tetrahidrobenzazepinonas con importancia médica en estudios farmacológicos.



¹⁰ SAWA, Y.; KATO, T.; MASUDA, T.; HORI, M. and FUJIMURA, H. "Studies on the Syntheses of Analgesics. IV. Syntheses of 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzazepine derivatives". *En: Chem. Pharm. Bull.* Vol. 23 (1975); p. 1917-1927.

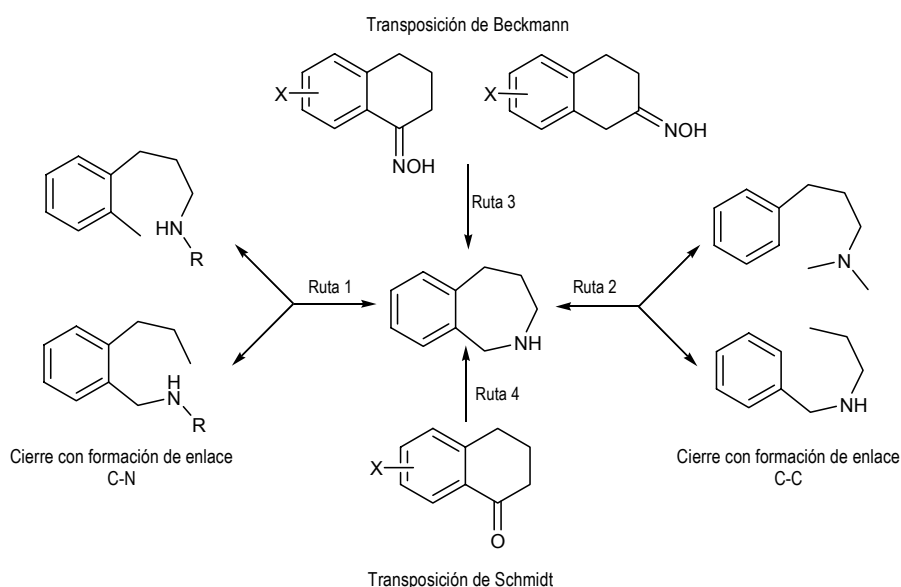
¹¹ FULLER, R. W.; MOLLOY, B. B. and HEMRICK, S. "Inhibition *in vitro* of Rabbit Adrenal Norepinephrine *N*-methyltransferase by 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines". *En: Biochem. Pharmacol.* Vol. 28 (1979); p. 528-530.

¹² HYTTEL, J. "SCH 23390-The First Selective Dopamine D-1 Antagonist". *En: Eur. J. Pharmacol.* Vol. 91 (1983); p. 153-154.

¹³ GÁMEZ-MONTAÑO, R.; CHÁVEZ, M. I.; ROUSSI, G. and CRUZ-ALMANZA, R. "Asymmetric Synthesis of 1-aryl 2,3,4,5-tetrahydro-2-benzazepines". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 42 (2001); p. 9-12.

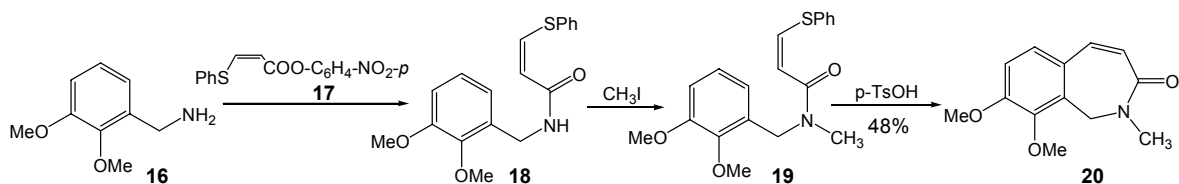
Hablando de su preparación, hay que mencionar que existen tres diferentes tácticas sintéticas para la construcción de las tetrahidro-2-benzazepinas. Estas tácticas utilizan el cierre del anillo azepínico vía formación de un enlace C-N (ruta 1), C-C (ruta 2), o en algunos casos expansión de un anillo de menos miembros (rutas 3 y 4) (Esquema 1).

Esquema 1. Diversas formas de obtención del núcleo 2-benzazepínico.



Algunas de las rutas reportadas en la literatura científica para la formación de las tetrahidro-2-benzazepin-3-onas desarrollan procesos de ciclación donde ocurre formación tanto de enlaces C-C¹⁴ (Esquema 2), como de enlaces C-N¹⁵ (Esquemas 3,4).

Esquema 2. Síntesis de 1,2-dihidro-2-benzazepin-3-onas mediante formación de enlace C-C.



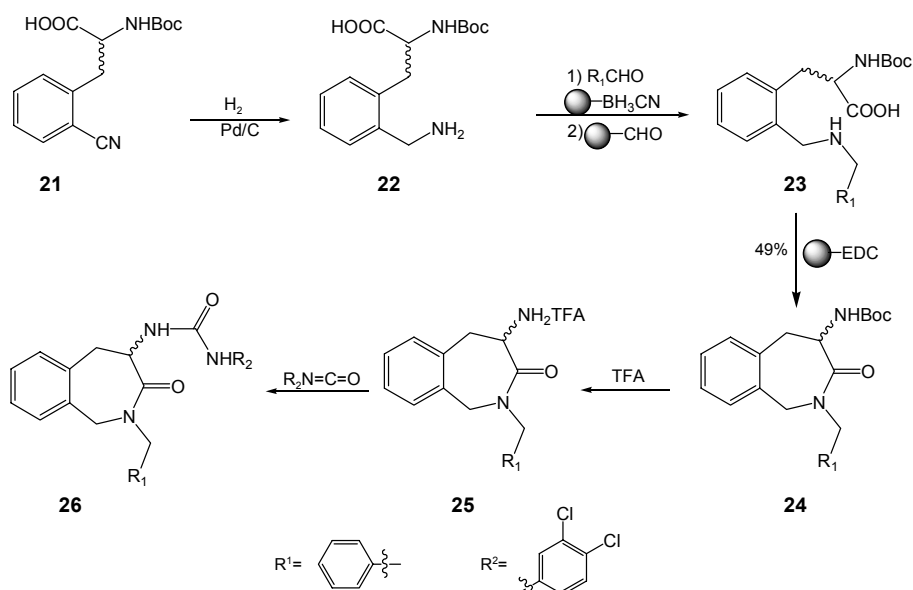
¹⁴ HORIZUCHI, Y.; SAITOH, T.; KASHIWAGI, L.; KATURA, L.; ITAGAKI, M.; TODA, J. and SANJO, T. "Synthesis of 1,2-Dihydrobenz[c]azepin-3-One Via Acid-catalyzed Cyclization of *N*-Arylmethyl-*N*-methyl-3-phenylsulfanylacrylamide". *En: Heterocycles*. Vol. 57 (2002); p.1063-107.

¹⁵ VAN DEN EYNDE, I.; VAN ROMPAEY, K.; DE KIMPE, N. and TOURWÉ, D. "A Versatile Synthesis of 2-substituted 4-amino-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepine-3-ones". *En: Tetrahedron*. Vol. 59 (2003); p. 4421-4432.

La síntesis de la 2-benzazepin-3-ona **20** consta de varias etapas a partir de la bencilamina dimetoxisustituida **16**: la reacción de ésta con el acrilato de *p*-nitrofenil-*cis*-3-(fenilsulfanilo) **17** genera la acrilamoida **18**, cuya reacción de *N*-metilación (CH₃I) permite tener el precursor **19**, clave en esta síntesis. La ciclación intramolecular de la enamida **19** y la posterior eliminación del grupo SP_h fueron inducidas por el ácido de Brønsted *p*-TsOH.¹⁴

La tetrahidro-2-benzazepinona amidosustituida **26** se preparó vía una síntesis multietapas en fase sólida, a partir de la *N*-Boc-*o*-cianofenilalanina **21**. Su reducción catalítica condujo a la *N*-Boc-*o*-(aminometil)fenilalanina **22**, el precursor clave en la construcción del anillo 2-benzazepínico. La posterior alquilación reductiva de la bencilamina *o*-sustituida **22** dio la amina secundaria **23**, la cual fue sometida a ciclación intramolecular con EDC anclada en resinas ¹⁵ (Esquema 3).

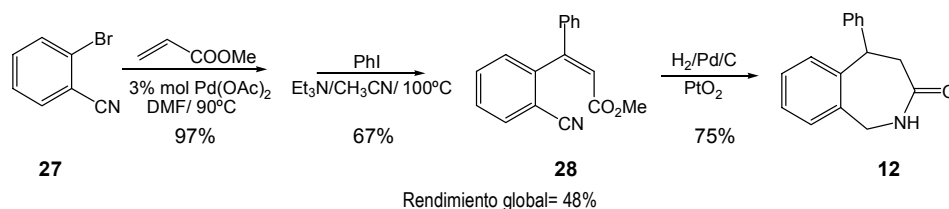
Esquema 3. Síntesis de 4-amino-2-benzazepin-3-onas mediante formación de enlace C-N.



La formación de la benzazepinona **12** se dio por una ruta de tres pasos: conversión del *o*-bromobenzonitrilo **27** en el éster **28**, a través de dos subsecuentes arilaciones catalizadas por Paladio, y ciclación reductiva con formación de enlace C-N. La 5-fenil-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **12** se preparó con un rendimiento total del 48%¹⁶ (Esquema 4).

¹⁶ BUSACCA, C. A.; and JOHNSON, R. E. "Synthesis of Novel Tetrahydrobenzazepinones". *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 33 (1992); p. 165-168.

Esquema 4. Síntesis de la 5-fenil-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **12** mediante formación de enlace C-N.



La revisión de la literatura química muestra que son muy escasas las rutas sintéticas para la obtención de las 5-fenil-tetrahidro-2-benzazepin-3-onas, y que ninguna de ellas emplea las *N*-bencilcinamamidas como precursores.

Como el diseño de nuestra ruta hacia estos derivados heterocíclicos involucra el uso de las cinamamidas es conveniente dar una breve información adicional sobre la formación de amidas; cabe anotar que la bencilamina fue usada en la síntesis de tetrahidro-2-benzazepinonas.²³ También se consideró que una breve mención sobre la estructura espacial de nuestras moléculas de interés o sus análogos, será útil para el desarrollo de nuestro trabajo.

2.2. Estereoquímica en anillos de siete miembros.

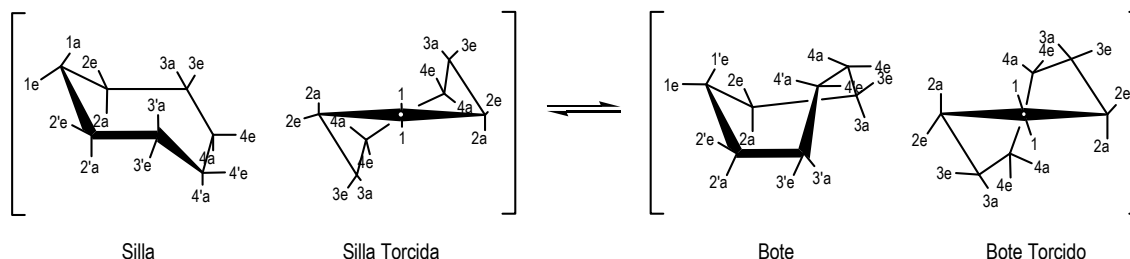
El estudio de la estereoquímica de compuestos cíclicos de siete miembros ha sido desarrollado durante varias décadas.¹⁷⁻¹⁹ El caso más sencillo para este tipo de anillos corresponde al cicloheptano. Dentro la gran cantidad de conformaciones que puede adoptar el cicloheptano destacan dos familias: una comprende las conformaciones silla y silla torcida, mientras la segunda la constituyen las conformaciones bote y bote torcido. Esta molécula puede interconvertirse desde una familia hasta la otra: la inversión energética para superar la barrera de este proceso es de 8.5 kcal/mol.

En general en el cicloheptano, el orden de estabilidad entre estos grupos de conformaciones está encabezado por el bote torcido que supera termodinámicamente por 2.49 kcal/mol a la conformación menos estable, la silla torcida (Figura 5).

¹⁷ SAURIOL-LORD, F. and GRINDLEY, B. "A New Approach to the Conformational Analysis of Seven-Membered Rings". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 103 (1981); p. 936-938.

¹⁸ HART, H. and CORBIN, L. "Conformations of Seven-Membered Rings. Benzocycloheptenes". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 87 (1965); p. 3135-3139.

Figura 5. Conformaciones del cicloheptano.

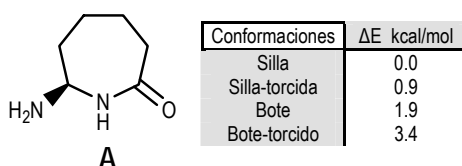


El estudio conformacional de estos compuestos y de otros relacionados se realizaron a través de técnicas como la RMN, del estudio de los espectros vibracionales y la difracción de rayos X. Estas técnicas, además de entregar información de las conformaciones, permiten realizar mediciones termodinámicas de estabilidad.

En el caso de los heterociclos los nitrogenados saturados, el análogo estructural más cercano es la perhidroazepina **2** (Figura 1). El nitrógeno al igual que los carbonos del cicloheptano poseen hibridación sp^3 , sin embargo los métodos de análisis conformacional usados para estudiar los carbociclos no siempre pueden aplicarse a modelos heterocíclicos como éste,²⁰ en los cuales, los pares de electrones p desapareados hacen una contribución sustancial a los ángulos entre los átomos, evidenciándose esto en el cambio de la barrera energética para la inversión.

A medida que nos alejamos más de la molécula modelo, el cicloheptano, existiran variaciones en comparación a la conformación basal de este carbociclo, esta situación puede dar lugar a que se presenten otras clases de conformaciones. Un ejemplo claro de este efecto se presenta en la perhidroazepin-2-ona **A** mostradas en la Figura 6. Para esta molécula la conformación silla resultó ser la más estable, superando al confórmero bote torcido por 3.4 kcal/mol.²¹

Figura 6. Diferencia energética entre las conformaciones de la 7-amino-perhidroazepin-2-ona (**A**).



¹⁹ ALLINGER, N. and PAMPHILIS, L. "Conformational Analysis. LXXXIX. Stereochemical Studies of Some Dimethylated Six- and Seven-Membered-Ring Hydrocarbons". *En: J. Org. Chem.* Vol. 38 (1973); p. 315-319.

²⁰ ARMAREGO, W. "Stereochemistry of heterocyclic compounds". *En: Chem. Heterocycl. Comp.* Vol. 14 (1978); p. 703-704.

²¹ YANAGISAWA, H.; ISHIHARA, S.; ANDO, A.; KANAZAKI, J.; MIYAMOTO, S. and HATA, T. "Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. 2. Perhydroazepin-2-one Derivatives". *En: J. Med. Chem.* Vol. 31 (1988); p. 422-428.

La estereoquímica de los *N*-heterociclos de siete eslabones benzofusionados, también ha sido ilustrada en la literatura científica.²²⁻²⁴ La presencia del fragmento insaturado en el anillo azepínico añade restricciones a las conformaciones. En comparación al cicloheptano donde se exhibe pseudorotación entre ambas familias conformacionales,²⁵ en el ciclohepteno existe rigidez en la conformación silla que imposibilita la pseudorotación y por ende la interconversión hacia otras familias.²⁶ Este hecho afecta considerablemente la estereoquímica de las benzazepinas para las cuales se encuentran, por lo general, únicamente tres conformaciones: silla, bote y bote torcido y su preferencia depende de la posición del heteroátomo en el ciclo. Por ejemplo en el caso de las 1,3,4,5-tetrahidro-1-*H*-2-benzazepinas *N*-alquil-sustituidas en solución de CDCl₃, éstas solo existen en dos conformaciones silla enantiomórficas que se interconvierten entre sí, pero nunca tienden hacia las conformaciones bote (Figura 7). El estudio de este fenómeno en las benzazepinas se llevó a cabo a través de resonancia magnética nuclear (¹H-¹H COSY, NOE diferencial y NOESY).

Figura 7. Inversión del anillo azepínico en las tetrahidro-2-benzazepinas.



La inexistencia de conformaciones de otras familias en las tetrahidro-2-benzazepinas se debe a que termodinámicamente el beneficio entrópico de la conformación silla supera al aporte entrópico que proporciona la diversidad de conformaciones. Además el valor de 11 kcal/mol para su interconversión entre las conformaciones silla, se encuentra en el mismo intervalo junto a compuestos benzoanelados que también presentan este fenómeno. El ΔG^* de interconversión para las benzazepinas es mayor que el presentado en los heteroanálogos

²² KATRIZKY, R. A.; NOVRUZ, G. A.; GHIVIRIGA, I. and MAIMAIT, R. "Conformational NMR Study of *N*-substituted-1,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepines". *En: J. Chem. Soc. Perkin. Trans. Vol. 2* (2002); p. 1986-1993.

²³ KEENAN, R. *Et al.* "Conformational Preferences in a Benzodiazepine Series of Potent Nonpeptide Fibrinogen Receptor Antagonists". *En: J. Med. Chem. Vol. 42* (1999); p. 545-559.

²⁴ AVBELJ, F.; KOCJAN, D.; and HADZI, D. "QCFF/PI Conformational Study of two Tetrahydroazepines and Cycloheptene". *En: J. Molec. Struct. Theochem. Vol. 152* (1987); p. 137-143.

²⁵ HENDRICKSON, J.; BOECKMAN, R.; GLICKSON, J. and GRUNWALD, E. "Proton Magnetic Resonance Studies of Cycloheptane Conformations". *En: J. Am. Chem. Soc. Vol. 95* (1973); p. 494-505.

²⁶ GLAZER, R.; KNORR, R.; GANTER, C. and ROBERTS, J. "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Conformational Equilibration of Cycloheptane and Cycloheptene Derivates". *En: J. Am. Chem. Soc. Vol. 94* (1972); p. 6026-6032.

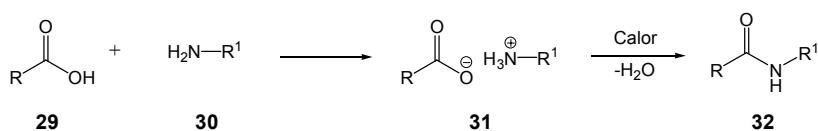
oxigenados, las 1,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzoxepinas, pero menor que la energía necesaria para interconvertir los benzocicloheptenos o las 1,3,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-2-onas (análogos de nuestros modelos).²⁵

2.3. Formación de amidas

Una gran cantidad de procedimientos para la formación de amidas de ácidos carboxílicos se encuentran reportados en la literatura. Los métodos más extensamente usados emplean cloruros de ácidos carboxílicos como electrófilos; éstos reaccionan con amoniaco o aminas en presencia de una base como el hidróxido de sodio para dar la amida respectiva. A pesar de que estos procedimientos abarcan gran cantidad de sustratos, también presentan severos inconvenientes. Los más notables son la limitada estabilidad de muchos cloruros de ácidos y la necesidad de utilizar sustratos peligrosos y tóxicos para su preparación (cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno etc.), los cuales desprenden productos volátiles y corrosivos. Además, casi todo grupo funcional adicional, que esté presente en la reacción, necesita ser protegido para dar con seguridad la formación quimioselectiva de la amida. Otras formas de lograr la síntesis de amidas hacen uso de anhídridos o ésteres, pero estos son menos reactivos hacia las aminas.²⁷

Las amidas también se preparan directamente a partir de ácidos carboxílicos y aminas, en un proceso de dos etapas. La primera etapa es una reacción ácido-base, en la cual el ácido **29** y la amina **30** se combinan para formar un carboxilato amónico **31**. El posterior calentamiento de la sal **31** promueve la deshidratación, conduciendo a la formación de la amida **32** (Esquema 5).

Esquema 5. Reacción general para la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.



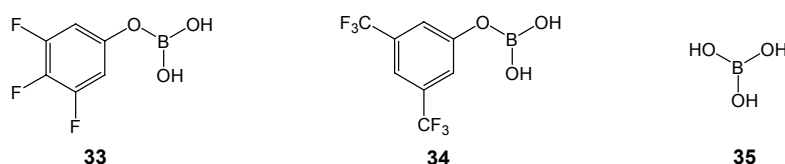
En la práctica, ambas etapas se combinan en una sola, calentando simplemente el ácido carboxílico y la amina juntos en presencia del catalizador.³⁰ Este tipo de

²⁷ MARCH, J. Advanced Organic Chemistry "Reactions, Mechanisms, and Structure". 4^a Ed. New York: John Wiley & Sons. 1991. p 417-425.

reacción ha sido favorablemente catalizada mediante el empleo estequiométrico de compuestos de boro.²⁸⁻³⁰

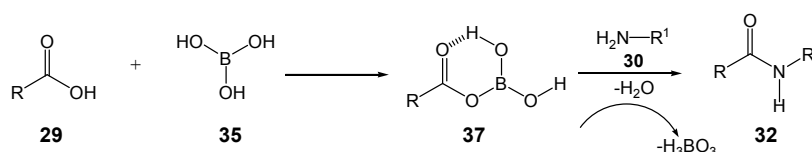
Los mejores resultados se obtuvieron usando ácidos aril-bóricos como catalizadores, que poseían grupos sustituyentes electroattractores, en posición meta- o para-, como el ácido 3,4,5-trifluorofenilbórico **33** o el ácido 3,5-bis(trifluorometil)fenilbórico **34**. Al igual que estos catalizadores, el ácido bórico $B(OH)_3$ **35** también presenta actividad catalítica en la formación directa de amidas (Figura 8). Algunas de las ventajas más prominentes del ácido bórico son su bajo costo, su alta actividad catalítica, su reducida toxicidad y su reducido impacto medioambiental.

Figura 8. Catalizadores de boro para la formación de amidas.



Se ha propuesto que el ácido bórico **35** reacciona con el ácido carboxílico **29** para formar un éster (mezcla anhídrido), que corresponde al verdadero agente acilante **37**. Al reaccionar con la amina **30**, este intermediario forma la deseada amida **32** y posteriormente se regenera el ácido bórico catalíticamente activo (Esquema 6).³¹

Esquema 6. Ciclo catalítico del ácido bórico durante la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.



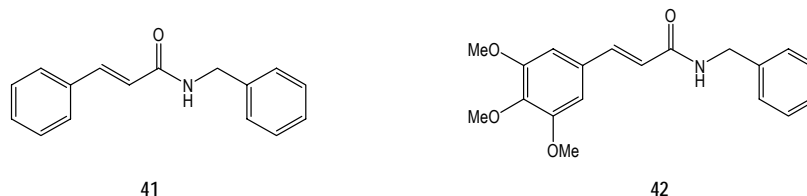
²⁸ ISHIHARA, K.; OHARA, S. and YAMAMOTO, H. "3,4,5-(Trifluorophenyl)Boronic Acid-Catalyzed Amide Formation From Carboxylic Acids and Amines: *N*-Benzyl-4-Phenylbutyramide". *En: Org. Synth. Collective Volume 10* (2004); p. 80, Annual Volume 79 p. 176.

²⁹ PELTER, A.; LEVITT, T. E. "Investigations of the Mechanisms of Interaction of Acyloxyalkoxyboranes with Amines". *En: Tetrahedron. Vol. 26* (1970); p. 1545-1553.

³⁰ COLLUM, D. B.; CHEN, S. and GANEM, C. "A New Synthesis of Amides and Macrocyclic Lactams". *En: J. Org. Chem. Vol. 43* (1978); p. 4393-4394.

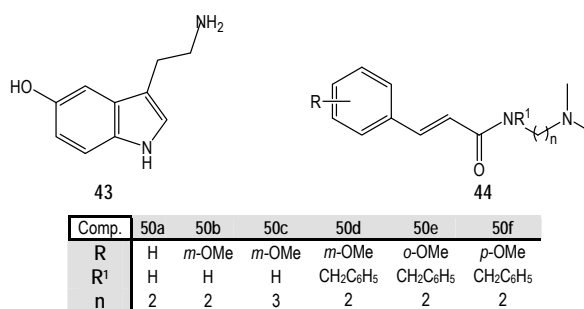
³¹ ISHIHARA, K.; OHARA, S. and YAMAMOTO, H. "3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as Extremely Active Amidation Catalyst". *En: J. Org. Chem. Vol. 61* (1996); p. 4196-4197.

Figura 10. Cinamamidas estudiadas como agentes inhibidores de la 17 β -HSDs.



Otros estudios realizados mostraron que cinamamidas con grupos alquílicos enlazados al nitrógeno amídico resultaron ser análogos estructurales de la serotonina **43** y actuaron como antimetabolitos de ésta.³⁶ En estos estudios se sintetizaron una gran cantidad de cinamamidas y se evaluó su actividad antiserotonina, mostrando que la introducción de un grupo hidroxilo en la posición *meta* del anillo bencénico aumentaba no solo la analogía estructural con la serotonina, sino además la actividad inhibitoria frente a esta hormona (Figura 11).

Figura 11. Estructura de la serotonina y de algunas cinamamidas antagonistas de esta hormona.



La ruta usada para llevar a cabo la síntesis de las cinamamidas consistió en hacer reaccionar cloruros de ácido cinámico (*orto* o *para*-hidroxi sustituidos), con las respectivas alquilaminas empleando benceno como disolvente, para posteriormente obtener los derivados O-metilados.

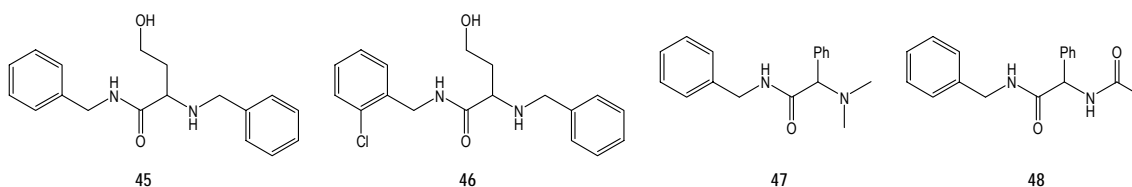
Los resultados de bioensayos revelaron que los compuestos **44b-d** mostraron valores menores que el valor de inhibición exhibido por la 1-bencil-2-metil-5-metoxi-triptamina, para la inhibición máxima media de la concentración de serotonina, estos resultados son sobresalientes si se considera la alta actividad

³⁶ DOMBRO, S. and WOOLLEY, W. "Cinnamamides as Structural Analogs Antagonists of Serotonin". En: *Biochem. Pharmacol.* Vol. 13 (1964); p. 569-576.

antagonista frente a la serotonina exhibida por este derivado de la triptamina, que es comúnmente usado como referencia.

Además de la mencionada bioactividad de derivados de la cinamamida comentada anteriormente, derivados de las *N*-bencilamidas han presentado de igual forma actividad farmacológica destacable. Desde los años cincuenta del siglo pasado, los trabajos de Kushner³⁷ enfocados en las propiedades anticonvulsivas de las bencilamidas promovieron su estudio, a tal punto que en la actualidad continúan vigentes. Las moléculas mostradas en la Figura 12 han sido resaltadas por sus propiedades como agentes anticonvulsivos.^{38,39}

Figura 12. *N*-Bencilamidas con actividad anticonvulsiva.



En general todos estos trabajos tienen como objetivo primordial ampliar el espectro de compuestos que potencialmente podrían convertirse en agentes terapéuticos contra enfermedades como la epilepsia, logrando disminuir algunas de las desventajas que conlleva el uso de las drogas actualmente usadas.⁴⁰

La actividad inhibitoria de la tirosinasa es otra de las propiedades estudiada de las *N*-bencilamidas. La tirosinasa es una enzima que cataliza la hidroxilación de monofenoles y la oxidación de *o*-difenoles a *o*-quinoles. Estas reacciones convierten a la enzima en la clave para la síntesis de pigmentos, como es el caso de la melanina,⁴¹ tanto en eucariotas como en procariotas. Es frecuente que diversas enfermedades conlleven a alteraciones en la síntesis de la melanina, por esto es importante diseñar moléculas que puedan convertirse en reguladoras del comportamiento de esta enzima.

³⁷ KUSHNER, S.; CASSELL, R.; MORTON, J. and WILLIAMS, H. "Anticonvulsants *N*-Benzylamides". *En: Contribution from the Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Co.* (1951); p. 1283-1288.

³⁸ MALAWSKA, B.; KULIG, K.; SPIEWAKA, A. and STABLESB, J. "Investigation into New Anticonvulsant Derivatives of α -Substituted *N*-Benzylamides of γ -Hydroxy- and γ -Acetoxybutyric Acid". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12 (2004); p. 625-632.

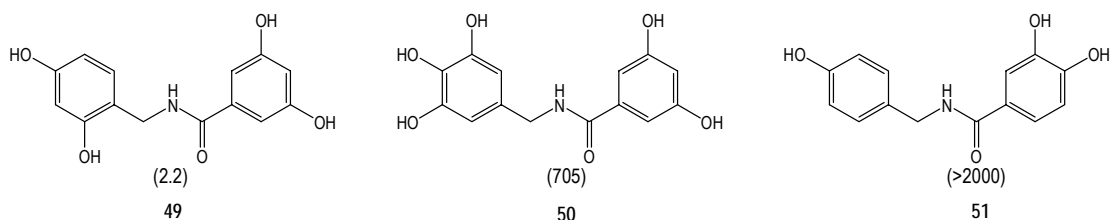
³⁹ BÉGUIN, C.; LeTIRAN, A.; STABLES, J. and KOHN, H. "*N*-Substituted Amino Acid *N*-Benzylamides: Synthesis, Anticonvulsant, and Metabolic Activities". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12 (2004); p. 3079-3096.

⁴⁰ SANDER, J. "The use of Antiepileptic Drugs-Principles and Practice". *En: Epilepsia.* Vol. 45 (2004); p. 28-34.

⁴¹ NELSON, D. and COX, M. "Lehninger Principles of Biochemistry". 4ª Ed. OMEGA, 2005. p. 677.

Dentro de los reportes recientes se encuentran los trabajos de Cho y sus colaboradores,⁴² quienes sintetizaron un conjunto de nuevas *N*-bencilbenzamidias empleando bencilaminas sustituidas y cloruros de acilo. El efecto inhibitor *in vitro* sobre la tirosinasa de las *N*-bencilbenzamidias fue evaluado, encontrando que la cantidad y disposición de los grupos hidroxilo en el par de anillos aromáticos determina considerablemente la actividad de estos compuestos. La Figura 13 muestra algunas de las *N*-bencilbenzamidias junto a sus IC₅₀ (μM) en paréntesis, permitiendo observar el efecto de la ubicación y del número grupos -OH con la actividad.

Figura 13. Efecto de la sustitución en las *N*-bencilbenzamidias sobre la actividad inhibitoria de la enzima tirosinasa.



2.5. Formación de enlaces carbono-carbono

Dentro de las estrategias mostradas en el Esquema 1 para favorecer el cierre del anillo azepínico, se encuentran las reacciones que promueven la formación de un nuevo enlace carbono-carbono (ruta 2). Estas reacciones en particular se enfocan en acoplar un carbono sp^2 a otro sp^3 . Sin embargo, nuestra metodología requiere del acople entre dos carbonos sp^2 , uno proveniente del arilo y otro del fragmento olefínico.

Entre algunos de los procedimientos reportados en la literatura científica que cumplen con estos requisitos se destacan la reacción de Heck que genera un nuevo enlace C-C a partir de haluros de arilo y alquenos activados en presencia de una base; esta reacción es catalizada por paladio.⁴³ Los alcances de la reacción de Heck se extienden hasta la síntesis del alcaloide galantamina, en

⁴² CHO, J.; RHO, S.; SUN, S.; KIM, H. and PARK, D. "*N*-Benzylbenzamides: A New Class of Potent Tyrosinase Inhibitors". *En: Bioorg. Med. Chem.* Vol. 16 (2006); p. 2682-2684.

⁴³ CUI, X.; LI, Z.; TAO, Z.; XU, Y.; LI, J. and LUI, L. "*N,N*-Dimethyl-β-alanine as an Inexpensive and Efficient Ligand for Palladium-Catalyzed Heck Reaction". *En: Org. Lett.* Vol. 8 (2006); p. 2467-2470.

donde la versión intramolecular de esta reacción facilita la construcción del sistema benzofurano, parte esencial de este alcaloide.⁴⁴

Actualmente, existen otras vías que permiten acoplar pares de carbonos como los requeridos por nuestra metodología. Por ejemplo, las reacciones de hidroarilación y haloarilación son conocidas ya hace varios años y actualmente estas reacciones están siendo muy usadas en síntesis orgánica.^{45,46}

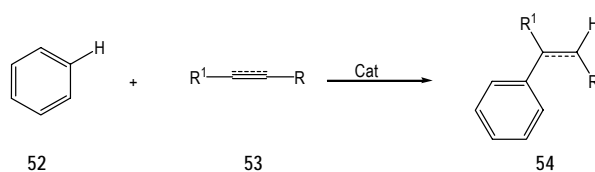
2.6. Hidroarilación de alquenos y alquinos con arenos

El proceso de hidroarilación consiste en la adición de enlaces C-H, provenientes de un areno, a una sustancia olefínica o a un alquino, generando de esta manera la formación de un nuevo enlace C-C, favorecido por el empleo de catalizadores que optimizan el proceso. La reacción de hidroarilación es considerada como una sustitución electrofílica aromática, que guarda gran similitud con la reacción de alquilación de Friedel-Crafts.⁴⁷

El desarrollo de catalizadores para la reacción hidroarilación de olefinas y alquinos ha recibido gran atención por los químicos orgánicos. Estas reacciones son particularmente interesantes porque el proceso de hidroarilación exhibe gran economía, al prescindir de reactivos tanto costosos como contaminantes.

Este proceso puede realizarse de dos maneras: cuando los sustratos aromáticos **52** y los alquenos o alquinos **53**, reaccionan entre sí, por separado, para dar el producto **54** (Esquema 7) o cuando los arenos **55** que contienen una cadena olefínica (o alquínica) se transforman en los productos cíclicos **56** (Esquema 8).

Esquema 7. Hidroarilación en su versión intermolecular.



⁴⁴ PARSONS, J.; CHARLES, M.; HARVEY, D. SUMOREEAH, R.; SHELL, A.; SPOORS, G.; GILL, A. and SMITH, S. "A General Approach To The Galanthamine Ring System". *En: Tetrahedron. Lett.* Vol. 42 (2001); p. 2209-2211.

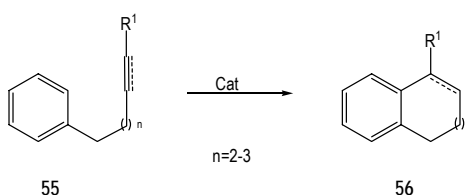
⁴⁵ KENNY, R.; MASHELKAR, U.; RANE, D. and BEZAWADA, D. "Intramolecular Electrophilic Hydroarylation via Claisen Rearrangement: Synthesis of Chromenes, Heterothiochromenes and Heterodihydrothiochromenes". *En: Tetrahedron* Vol. 62 (2006); p. 9280-9288.

⁴⁶ LAPIS, A.; DaSILVEIRA NETO, B.; SCHOLTEN, J. and Dupont, J. "Intermolecular Hydroamination and Hydroarylation Reactions of Alkenes in Ionic Liquids". *En: Tetrahedron. Lett.* Vol. 47 (2006); p. 6775-6769.

⁴⁷ TUNGE, J. A. and FORESEE, L. N. "Mechanistic Studies of Fujiwara Hydroarylation. C-H Activation versus Electrophilic Aromatic Substitution". *En: Organometallics.* Vol. 24 (2005); p. 6440-6444.

Gran cantidad y variedad de catalizadores se han empleado para favorecer el proceso de hidroarilación, entre ellos se destacan ácidos de Lewis, Brönsted, complejos de paladio y platino; estos últimos han sido usados para el estudio estequiométrico en el proceso de adición y eliminación de enlaces C-H a un centro metálico electrofílico.⁴⁸

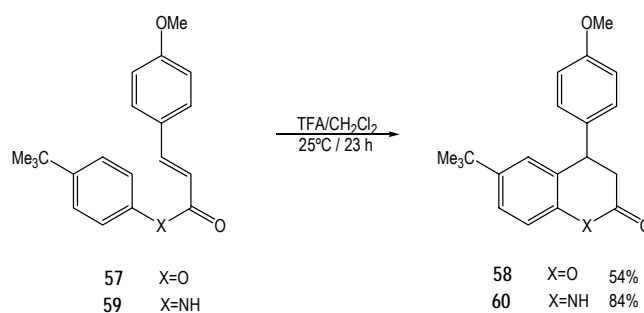
Esquema 8. Hidroarilación en su versión intramolecular.



La reacción de hidroarilación intramolecular resultó ser útil en la construcción de varios heterociclos, por ejemplo, cumarinas, cromanos, tetrahydroquinolinas, entre otros.⁴⁹

La revisión de la literatura química indica que actualmente la reacción de hidroarilación intramolecular catalizada por diversos ácidos es una herramienta poderosa en la síntesis de heterociclos de seis eslabones, como las dihidrocumarinas **58** y dihidroquinolin-2-onas **60**⁵⁰ (Esquema 9).

Esquema 9. Hidroarilación intramolecular catalizada por ácido trifluoroacético (TFA).



Otros trabajos reportan el empleo de catalizadores como el ácido polifosfórico (PPA) y el tricloruro de aluminio (AlCl₃), para inducir ciclaciones intramoleculares

⁴⁸ OGATA, Y.; TAKAGI, K. and ISHINO, I. "Photocyclization of Acrylanilides". *En: J. Org. Chem.* Vol. 36 (1971); p. 3975-3979.

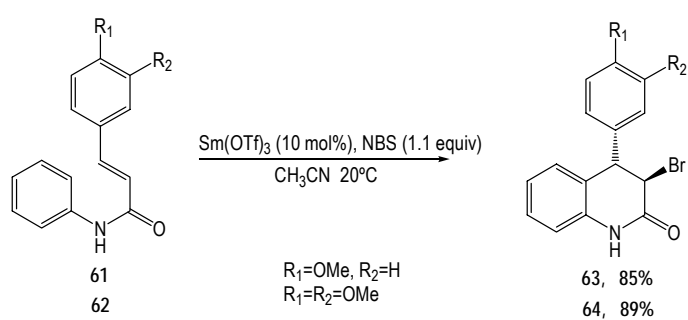
⁴⁹ JIA, C.; PIAO, D.; KITAMURA, T. and FUJIWARA, Y. "New Method for Preparation of Coumarins and Quinolones via Pd-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of C-C Triple Bonds". *En: J. Org. Chem.* Vol. 65 (2000); p. 7516-7522.

⁵⁰ LI, K.; FORESEE, N. and TUNGE, A. "Trifluoroacetic Acid-Mediated Hydroarylation: Synthesis of Dihydrocoumarins and Dihydroquinolones" *En: J. Org. Chem.* Vol. 70 (2005); p. 2881-2883.

de sustratos como las *N*-arilcinamidas mediante reacciones hidroarilación que culminan con la obtención de 3,4-dihidroquinolin-2-onas.^{51,52}

Modificaciones de la reacción de hidroarilación han sido desarrolladas, como la reportada por Hajra,⁵³ donde se encontró que los triflatos metálicos favorecían la reacción de halo-arilación, para la formación de 3-bromo-4-fenil-2-quinolonas **63** y **64**. Esta reacción ocurre vía condiciones suaves con buenos rendimientos y alta regio y diaestereoselectividad (Esquema 10).

Esquema 10. Síntesis de las 3-bromo-2-quinolonas catalizada por Sm(OTf)₃.



Cabe mencionar que no hay información química acerca de la construcción de *N*-heterociclos de siete miembros mediante el empleo de las reacciones de hidro o haloarilación catalizadas por ácidos.

⁵¹ ELLIOT, M. C. and WORDINGHAM, S. V. "Reversibility in Lewis-acid Promoted Reactions of *N*-Arylcinnamamides". *En: Synlett*, Vol. 5 (2004); p. 898-900.

⁵² CONLEY, R. and KNOPKA, W. "The Cyclization of *N*-Phenylcinnamamides to 3,4-Dihydro-4-phenylcarbostyrils with Polyphosphoric Acid". *En: J. Org. Chem.* Vol. 29 (1964); p. 496.

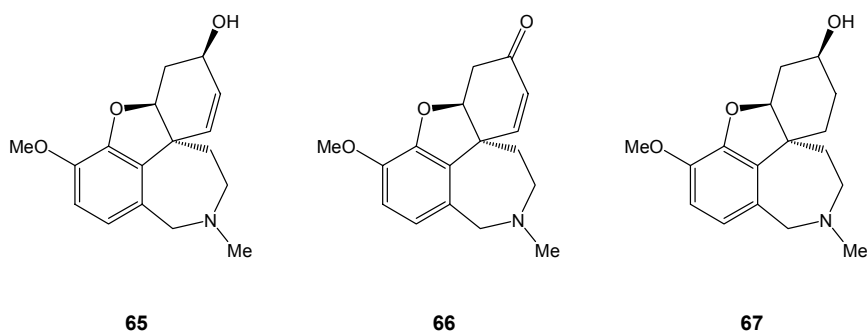
⁵³ HAJRA, S.; MAJI, B. and KARMAKAR, A. "Lewis Acid Catalyzed Intramolecular Halo-arylation of Tethered Alkenes using *N*-halosuccinimide (NXS) as the Halogen Source: a General Method for the Synthesis of Chromanones, Chromans, Quinolones, Tetrahydroquinolines and Tetralins" *En: Tetrahedron Lett.* Vol. 46 (2005); p. 8599-8603.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los rendimientos extremadamente bajos, y los procesos de síntesis basados en estrategias que envuelven secuencias muy largas para acceder a los alcaloides del grupo *Amaryllidaceae*, como la galantamina **65**, la narwedina **66** y la licoramina **67** (Figura 14), o para obtener análogos estructurales que contengan el núcleo 2-benzazepínico, dificultan ampliar el estudio de estos heterociclos, valiosos por su conocida actividad inhibitoria frente a la AChE, y estudiados como potenciales agentes para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y otros desordenes del SNC.

La mayor dificultad para avanzar en la realización de pruebas evaluativas de bioactividad, resulta ser la obtención con alta pureza de cantidades considerables de esta clase de heterociclos. Hoy en día existen dos alternativas diferentes para alcanzar este tipo de benzazepinas: la extracción a partir de un tipo de plantas Caucásicas, pertenecientes a la familia *Amaryllidaceae*, (*Galanthus woronowii*, *G. nivalis*, *G. narcissus*, *G. leucojum* y *G. crinum*) y la obtención por síntesis de estas benzazepinas.

Figura 14. Alcaloides 2-benzazepínicos aislados de la familia *Amaryllidaceae*.



Los principales problemas, implícitos, en los métodos de obtención mediante extracción de los productos naturales, radican en la gran cantidad de metabolitos secundarios presentes en los extractos de las plantas *Galanthus*, que imposibilitan enormemente el aislamiento de los derivados benzazepínicos de interés, además de un limitado acceso a las fuentes naturales.^{54,55} El inconveniente sintético más

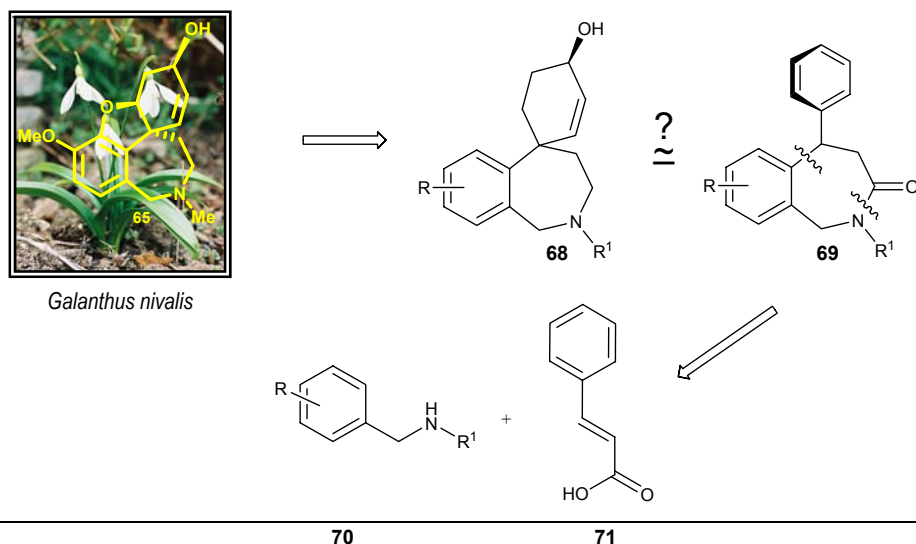
⁵⁴ VLAHOV, R.; KRIKORIAN, D.; SPASSOV, G. and CHINOVA, M. I. "Synthesis of Galanthamine and Related Alkaloids - New Approaches." *En: Tetrahedron*. Vol. 45 (1989); p. 3329-3345.

relevante, resulta ser la escasez de rutas cortas y de rendimientos sobresalientes. A medida que aumenta la cantidad de pasos sintéticos se incrementa la posibilidad de pérdidas de material intermedio, que merman el rendimiento total del proceso sintético. Es por esto que además de concentrar los esfuerzos en mejorar el rendimiento del proceso sintético de la galantamina,⁵⁶ los químicos orgánicos han venido centrando sus energías en diseñar nuevas rutas, más efectivas y construir análogos estructurales de estos *N*-heterociclos, que a su vez han mostrado alta bioactividad sobre los receptores del SNC.⁵⁷

Al examinar la estructura de la galantamina **65** se puede destacar el anillo tetrahidro-2-benzazepínico, que va unido a dos anillos diferentes (tetrahydrofurano y ciclohexeno), y es el responsable por la bioactividad a nivel enzimático.

Tal vez, la simplificación de la arquitectura molecular de este alcaloide, resulte ser útil en la búsqueda de nuevos modelos 2-benzazepínicos que sean farmacológicamente activos; así, se pensó, que nuestros modelos, las 5-fenil-tetrahydro-2-benzazepin-3-onas **69**, generadas a través del análisis retrosintético de la galantamina **65**, ofrece sustratos de partida de fácil acceso como los son las bencilaminas sustituidas y el ácido cinámico (Esquema 11).

Esquema 11. Búsqueda racional de nuevos modelos sencillos en base de 2-benzazepina analizando la arquitectura molecular de la galantamina.



⁵⁵ KAMETANI, T.; YAMAKI, K.; YAGI, H. and FUKUMOTO, K. "Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCCXV. Modified total Synthesis of (-)-Galanthamine Through Phenol Oxidation". *En: J. Chem. Soc.* Vol. 18 (1969); p. 2602-2605.

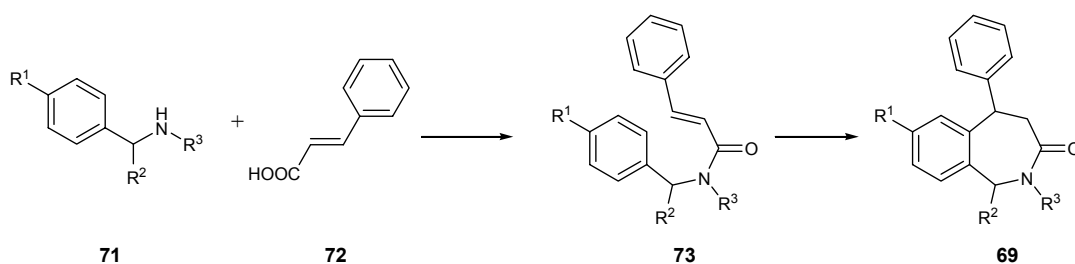
⁵⁶ SZEWCZYK, J.; WILSON, J.; LEWIN, A. H. and CARROLL, I. F. "Facile Synthesis of (+)-, and (-)-Galanthamine". *En: J. Heterocyclic Chem.* Vol. 32 (1995); p.195-199.

⁵⁷ LEWIN, A.; SZEWEZYK, J.; WILSON, J. W. and CARROLL, F. I. "Galanthamine analogs: 6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e*,*f*][1]benzazepine and 6*H*-benzofuro[3*a*,3,2-*e*,*f*][3]benzazepine". *En: Tetrahedron.* Vol. 61 (2005); p. 7144-7152.

En este trabajo se propone una posible ruta lineal, diseñada en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, para acceder a derivados de la 2-benzazepin-3-ona **69**, como aporte a la búsqueda de derivados de la 2-benzazepina, empleando los estudios sobre hidroarilación de *N*-fenilcinamamidas, publicados en la literatura científica,⁵¹⁻⁵³ y en presencia de diversos ácidos de Brønsted y ácidos de Lewis.

Estos trabajos han estado siempre encaminados hacia la obtención de *N*-heterociclos de seis miembros, no existiendo reportes previos acerca de la construcción del anillo azepínico mediante este proceso. La síntesis de las nuevas 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-onas, propuesta en este trabajo, consta de dos pasos: la preparación de las *N*-bencilcinamamidas **73** a partir de las bencilaminas sustituidas **71** y ácido cinámico **72** comerciales, y la hidroarilación de estas amidas en las condiciones ácidas que conducirán a la formación de nuevas benzazepinonas **69** (Esquema 12).

Esquema 12. Estrategia propuesta para la obtención de las 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-onas.



4. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Al revisar la información de trabajos científicos anteriores sobre síntesis de amidas en presencia de ácido bórico como catalizador, se cree que es posible lograr preparar las *N*-bencilcinamamidas mediante condensación del ácido cinámico y bencilaminas sustituidas con buenos rendimientos.

Analizando los buenos resultados de procesos de hidroarilación y haloarilación llevados a cabo sobre *N*-arilcinamamidas reportados en la literatura científica, se prevé, que es posible extrapolar y evaluar el conjunto de condiciones sintéticas establecidas, aplicándolas así sobre las *N*-bencilcinamamidas obtenidas, para realizar un estudio del proceso de ciclación intramolecular mediante el empleo de ácidos de Brønsted y/o Lewis como catalizadores, tratando siempre de evadir ciclaciones intermoleculares indeseadas o en el peor caso degradación estructural promovida por la fuerza del ácido usado o por las exigencias térmicas del proceso.

5. OBJETIVOS

Establecida la anterior hipótesis nos propusimos probarla desarrollando este trabajo de investigación, para lo cual se formularon los siguientes objetivos:

5.1. GENERAL

Diseñar y desarrollar una nueva ruta sintética para la obtención de 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro 2-benzazepin-3-onas, como posibles agentes inhibidores de la enzima AChE.

5.2. ESPECÍFICOS

- 5.2.1 Preparar diversas *N*-bencilcinamamidas vía condensación entre las bencilaminas y ácido cinámico comerciales, analizando y adaptando los procedimientos existentes en la literatura.
- 5.2.2 Determinar las condiciones más adecuadas, que involucren las variables (solvente, temperatura, tipo de ácido y tiempo de reacción) para favorecer la ciclación intramolecular de los derivados intermedios (*N*-bencilcinamamidas), que conduzcan a la formación de las feniltetrahidrobenzazepinonas de interés, con rendimientos razonables.
- 5.2.3 Caracterizar todos los compuestos sintetizados, mediante técnicas instrumentales IR, CG-MS, RMN ¹H, ¹³C, y la medición de las constantes físicas pertinentes, según sea el estado de agregación de los productos.
- 5.2.4 Preparar una serie representativa de los productos obtenidos, para evaluar su actividad en bioensayos enzimáticos *in vitro* de inhibición de la acetilcolinesterasa bovina y actividad antifúngica.

6. PARTE EXPERIMENTAL

✂ *Materiales y reactivos*

Todos los productos de partida comerciales empleados (Aldrich, Merck) fueron usados directamente sin purificación previa. Los disolventes usados en las reacciones y en cromatografía fueron destilados y secados previamente a su uso.

La pureza de las sustancias y la composición de las mezclas de reacción se monitorearon por cromatografía de capa fina sobre cromatofolios de Silufol UV254, visualizando las manchas con luz UV de 254 nm o yodo como revelador. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando como soporte sólido óxido de aluminio neutro (grado de actividad I, 70-230 Mesh), gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) y como eluyentes mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo en proporciones adecuadas.

Los reactivos empleados para los ensayos de inhibición enzimáticos de acetilcolinesterasa bovina fueron suministrados por Sigma-Aldrich.

▣ *Equipos*

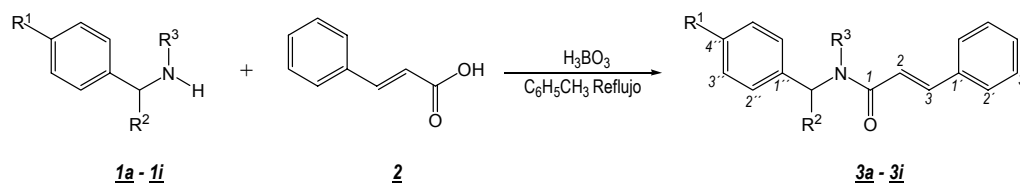
Los puntos de fusión se midieron en un fusiómetro Fisher Johns. Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en el equipo Perkin Elmer Tensor 27 con transformada de Fourier. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C y 2D) se registraron en el espectrómetro Bruker 400 y Bruker 300, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia. Los espectros de masas se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado al detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV).

Las rotaciones específicas se determinaron en un polarímetro SR-6 Full con fuente de luz halógena de 589 nm (tubo de medición de 2.0 dm y a la temperatura que se indica en cada caso). Las mediciones se realizaron en solución de CHCl_3 . Las concentraciones se expresan en g/mL.

Las medidas de absorbancia para los ensayos de inhibición de la AChE bovina, se realizaron mediante el lector de microplacas VERSAmark, empleando una longitud de onda de 410nm.

6.1 Obtención de las *N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amidas sustituidas (**3a-3i**)

Esquema 13. Síntesis de las *N*-bencil-4-fenilprop-2-en-amida (**3a-3i**).



Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H	H	H

6.1.1. Metodología general

A una solución de ácido *trans*-cinámico (42.2 mmol) en tolueno anhidro (80 mL), se le adicionó el ácido bórico (5.0 mol %) y posteriormente la bencilamina (21.1 mmol); la mezcla obtenida se calentó a reflujo, utilizando una trampa de Dean-Stark, entre 5 y 9 horas dependiendo de la amina, hasta colectar un volumen de agua constante (cerca a la cantidad estequiométrica esperada). Esta información, junto al control por cromatografía en capa fina (CCF) señaló la finalización de la reacción. Luego se eliminó la mayor parte del disolvente. La precipitación de los productos deseados **3a-i** se realizó por adición de *n*-hexano. La purificación de las *N*-bencilcinamamidas **3a-i** se efectuó mediante cromatografía en columna (CC) sobre alúmina, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes.

N-bencil-3-fenilprop-2-enamida (**3a**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 6.24 g (42.2 mmoles), ácido bórico 0.13 g (5.0 mol %), bencilamina 2.26 g (21.1 mmoles). Después de cromatografía en columna la amida **3a** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento cuantitativo (5.00 g, 42.2 mmoles); **R_f** = 0.51 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 97-99 °C; **IR** (KBr): 3297 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1654 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1616 $\nu_{\text{(C=C)}}$, 1560 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1227 $\nu_{\text{(C-N)}}$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.55 (1H, d, *J* = 15.6 Hz, =CHPh), 7.35 (2H, dd, *J* = 6.8, 2.1 Hz, 2'-H_{Ar}), 7.24-7.13 (8H, m, H_{Ar}), 6.43 (1H, br.s, H-N),

6.39 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 4.42 (2H, d, $J = 5.8$ Hz, -CH₂) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 164.9, 140.2 (+), 137.2, 133.8, 128.6 (+), 127.9 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 127.6 (+), 126.9 (+), 126.8 (+), 126.7 (+), 126.6 (+), 126.4 (+), 119.6 (+), 42.7 (-) ppm. **Correlación COSY** [δ_H/δ_H]: 7.55/6.39 [3-H/2-H], 7.35/7.24-7.13 [2'-H_{Ph}/H_{Ph}], 7.24-7.13/7.35 [H_{Ph}/2'-H_{Ph}], 7.24-7.13/7.35-7.25 [H_{Bn}/H_{Bn}], 6.39/7.55 [2-H/3-H], 6.13/4.42 [H-NH/H-CH₂], 4.42/6.13 [CH₂/NH]. **Correlación HMQC** [δ_H/δ_C]: 7.35/140.2 [3-H/3-C], 7.35/126.6 [2'-H_{Ar}/2'-C_{Ar}], 7.24-7.13/128.6-126.6 [H_{Ar}-C_{Ar}], 6.39/119.6 [2-H/2-C], 4.42/42.7 [H-CH₂/C-CH₂]. **Correlación HMBC** [δ_H/δ_C]: 7.55/165.9/129.6/120.6 [3-H/1-C/1'-C_{Ar}/2'-C_{Ar}/2-C], 7.35/141.1/128.7 [2'-H_{Ar}/3-C/3'-C_{Ar}], 7.25-7.13/134.7/128.7 [3'H_{Ar}/1'-C_{Ar}/2'-C_{Ar}/4'-C_{Ar}], 7.25-7.13/138.2/127.8/127.7/127.4 [2''-H_{Ar}/3''-C_{Ar}/4''-C_{Ar}/1''-C_{Ar}], 7.25-7.13/134.7/129.6/128.7 [4'-H_{Ar}/1'-C_{Ar}/2'-C_{Ar}/3'-C_{Ar}], 6.39/165.9/141.1/134.7 [2-H/1-C/3-C/1'-C_{Ar}], 4.42/165.9/138.2/127.7 [H-CH₂/1-C/1''-C_{Ar}/2''-C_{Ar}]. **CG-EM**: t_R : 23.8 min; m/z (%): 237 (M⁺, 73), 131 (100), 103 (66), 91 (22), 77 (50). **Fórmula empírica**: C₁₆H₁₅NO (**P.M.**: 237.30 g/mol).

N-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida (**3b**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 5.89 g (39.8 mmoles), ácido bórico 0.12 g (5.0 mol %), 4-metil-bencilamina 2.41 g (19.9 mmoles), después de cromatografía en columna la amida **3b** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 89% (4.45 g, 17.7 mmoles); $R_f = 0.85$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 119-120 °C; **IR** (KBr): 3254 $\nu_{(NH)}$, 1649 $\nu_{(C=O)}$, 1616 $\nu_{(C=C)}$, 1546 $\nu_{(NH)}$, 1218 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.65 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.46 (2H, dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.30-7.10 (7H, m, H_{Ar}), 6.45 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.41 (1H, br.s, H-N), 4.50 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, -CH₂), 2.32 (3H, s, -CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 165.8, 141.0 (+), 137.2, 135.1, 134.8, 129.5 (+), 129.3 (+), 129.2 (+), 129.1 (+), 128.7 (+), 128.2 (+), 127.8 (+), 127.7 (+), 127.5 (+), 120.6 (+), 43.5 (-), 21.0 (+) ppm. **Correlación COSY** [δ_H/δ_H]: 7.65/6.45 [3-H/2-H], 7.46/7.20-7.10 [2'-H_{Ph}/H_{Ph}], 7.30-7.20/7.46 [H_{Ph}/2'-H_{Ph}], 7.20-7.10/7.20-7.10 [H_{Bn}/H_{Bn}], 6.45/7.65 [2-H/3-H], 6.41/4.50 [H-NH/H-CH₂], 4.50/6.41 [H-CH₂/H-NH]. **Correlación HMQC** [δ_H/δ_C]: 7.65/141.0 [3-H/3-C], 7.46/128.8 [2'-H_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.30-7.10/128.5-126.6 [H_{Ar}-C_{Ar}], 6.45/120.6 [2-H/2-C], 4.50/43.5 [H-CH₂/C-CH₂]. **Correlación HMBC** [δ_H/δ_C]: 7.55/165.8/135.2/129.3/120.6 [3-H/1-C/1'-C_{Ph}/2'-C_{Ph}/2-C], 7.46/141.1/135.2/128.7 [2'-H_{Ph}/3-C/1'-C_{Ph}/3'-C_{Ph}], 7.37-7.32/135.0-127.0 [3'-H_{Ph}, 4'-H_{Ph}/1'-C_{Ph}, 2'-C_{Ph}, 3'-C_{Ph}, 4'-C_{Ph}], 7.21/137.1/134.8/127.7/43.5 [2''-H_{Bn}/1''-C_{Bn}/4''-C_{Bn}/3''-C_{Bn}/C-CH₂], 7.13/137.1/134.8/129.5/43.5/21.0 [3''-H_{Bn}/C_{Bn}/C-CH₂/C-Me], 6.93/141.0/135.2 [2-H/3-C/1'-C_{Ph}], 4.50/165.8/137.1/129.5 [H-CH₂/1-C/1''-C_{Bn}/2''-C_{Bn}], 2.32/137.1/134.8/129.5/127.7 [H-Me/4''-C_{Bn}/3''-C_{Bn}/2''-C_{Bn}/1''-C_{Bn}]. **CG-EM**: t_R : 24.8 min; m/z (%): 251 (M⁺, 47), 131 (55), 120 (42), 103 (85), 91 (38), 77 (100). **Fórmula empírica**: C₁₇H₁₇NO (**P.M.**: 251.32 g/mol).

N-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida (**3c**).

Preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 5.89 g (39.8 mmoles), ácido bórico 0.12 g (5.0% mol), *N*-metil-bencilamina 2.41 g (19.9 mmoles), después de cromatografía en columna el compuesto **3c** se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros, esta mezcla sólida de color blanco tuvo un rendimiento del 60%, (3.01 g, 11.9 mmoles); $R_f = 0.55$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 75 °C; **IR** (KBr): 1648 $\nu_{(C=O)}$, 1601 $\nu_{(C=C)}$, 1252 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz) Isómero (*Z*): δ 7.77 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.54 (H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 6'-H_{Ar}), 7.45 (1H, dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.40-7.14 (8H, m, H_{Ar}), 6.93 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 4.71 (2H, s, -CH₂) 3.06 (3H, d, -CH₃) ppm. Isómero (*E*): δ 7.76 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.26 (H, dd, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 6'-H_{Ar}), 7.45 (1H, dd, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.40-7.14 (8H, m, H_{Ar}), 6.88 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 4.71 (2H, s, -CH₂) 3.05 (3H, d, -CH₃) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz) Isómero (*Z*): δ 177, 142.9 (+), 136.7, 135.1, 129.4 (+), 128.7 (+), 128.5 (+), 127.7 (+), 127.2 (+), 126.3 (+), 117.2 (+), 53.4 (-), 34.2 (+) ppm. Isómero (*E*): δ 165.5, 143.0 (+), 137.2, 135.2, 129.5 (+), 128.8 (+), 128.6 (+), 127.7 (+), 127.6 (+), 127.9 (+), 117.2 (+), 51.2 (-), 34.8 (+) ppm. **Correlación COSY** Isómero mayoritario (*Z*) [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.77/6.93 [3-H/2-H], 7.41-7.17/7.41-7.17/4.71 [H_{Ar}/H_{Ar}/CH₂], 6.93/7.77 [2-H/3-H], 4.71/7.20-7.13/3.06 [H-CH₂/ H_{Ar}/C-Me], 3.06/4.71 [H-Me/C-CH₂]. **Correlación HMQC** Isómero mayoritario (*Z*) [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.77/142.9 [3-H/3-C], 7.54/127.9 [2'-H_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.41-7.17/129.5-126.3 [H_{Ar}-C_{Ar}], 6.93/117.2 [2-H/2-C], 4.71/53.4 [H-CH₂/C-CH₂], 3.06/34.2 [H-Me/C-Me] **Correlación HMBC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.77/177.0/135.1/127.7/117.2 [3-H/1-C/1'-C_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.54/135.2/129.3 [2'-H_{Ph}/1'-C_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.17-7.41/135.1/129.5-126.3 [H_{Ar}/1'-C_{Ph}/C_{Ar}], 177.0/142.9/135.1 [2-H/1-C/3-C/1'-H_{Ph}], 4.71/177.0/136.7/129.3-126.3 [H-CH₂/1-C/1''-C_{Bn}/C-_{Ar}], 3.06/177.0 [H-Me/1-C]. **CG-EM**: t_R : 23.3 min; m/z (%): 251 (M⁺), 174, 131, 93, 103, 91, 77. **Fórmula empírica**: C₁₇H₁₇NO (**P.M.**: 251.32 g/mol).

N-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-enamida (**3d**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 5.80 g (39.2 mmoles), ácido bórico 0.12 g (5.0mol %), 4-fluoro-bencilamina 2.45 g (19.6 mmoles), después de cromatografía en columna el producto **3d** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 84% (4.21 g, 16.5 mmoles); $R_f = 0.71$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 121-122 °C; **IR** (KBr): 3265 $\nu_{(\text{NH})}$, 1650 $\nu_{(C=O)}$, 1614 $\nu_{(C=C)}$, 1543 $\nu_{(\text{NH})}$, 1221 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 7.55 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.26 (2H, dd, $J = 6.3, 3.2$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.37- 7.32(3H, m, 3',4'-H_{Ar}), 7.30-7.25 (2H, m, 2''-H_{Ar}), 7.02 (2H, dd, $J = 8.7, 8.8$ Hz, 4'',3''-H_{Ar}), 6.42 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.23 (1H, br.s, H-N), 4.50 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, -CH₂) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 165.9, 163.4, 160.9, 141.5 (+), 134.7 (+), 134.1, 129.8 (+), 129.6 (+), 129.5 (+), 128.8 (+), 127.8 (+), 120.3 (+), 115.7 (+), 115.5 (+), 43.1 (-) ppm. **CG-**

EM: t_R : 23.9 min; m/z (%): 255 (M^+ , 50), 131 (100), 103 (58), 91 (3), 77 (47).
Fórmula empírica: $C_{16}H_{14}FNO$ (**P.M.:** 255.29 g/mol).

N-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida (**3e**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 5.44 g (36.8 mmoles), ácido bórico 0.11 g (5.0 mol %), 4-cloro-bencilamina 2.60 g (18.4 mmoles), después de cromatografía en columna la amida **3e** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 78% (3.91 g, 14.3 mmoles); $R_f = 0.57$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 155-156 °C; **IR** (KBr): 3258 $\nu_{(NH)}$, 1656 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=C)}$, 1570 $\nu_{(NH)}$, 1232 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz): δ 7.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.26 (2H, dd, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.30-7.23 (3H, m, 3',4'-H_{Ar}), 7.21-7.12 (4H, m, 2'', 3''-H_{Ar}), 6.42 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.97 (1H, br.s, H-N), 4.42 (2H, d, $J = 5.9$ Hz, -CH₂) ppm. **^{13}C RMN** (75 MHz): δ 165.8, 141.7 (+), 136.8, 134.6, 133.4, 129.8 (+), 129.2 (+), 128.8 (+), 127.8 (+), 120.1 (+), 43.1 (-) ppm. **CG-EM:** t_R : 26.1 min; m/z (%): 271 (M^+ , 36), 140 (28), 131 (100), 103 (56), 77 (50).
Fórmula empírica: $C_{16}H_{14}ClNO$ (**P.M.:** 271.74 g/mol).

N-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida (**3f**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 3.31 g (22.4 mmoles), ácido bórico 0.07 g (5.0 mol %), 4-metoxi-bencilamina 1.54 g (11.2 mmoles), después de cromatografía en columna el producto **3f** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 87% (2.61 g, 9.7 mmoles); $R_f = 0.33$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 110-111 °C; **IR** (KBr): 3297 $\nu_{(NH)}$, 1640 $\nu_{(C=O)}$, 1623 $\nu_{(C=C)}$, 1550 $\nu_{(NH)}$, 1225 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz): δ 7.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.47 (2H, dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.28-7.21 (3H, m, 3',4'-H_{Ar}), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2''-H_{Ar}), 6.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3''-H_{Ar}), 6.33 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.02 (1H, br.s, H-N), 4.38 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, -CH₂), 3.69 (3H, s, -OCH₃) ppm. **^{13}C RMN** (75 MHz): δ 165.7, 159.0, 141.2 (+), 134.8, 130.1, 129.6 (+), 129.3 (+), 128.8 (+), 127.7 (+), 120.5 (+), 114.1 (+), 55.3 (+), 43.3 (-) ppm. **CG-EM:** t_R : 26.7 min; m/z (%): 267 (M^+ , 83), 136 (100), 131 (93), 121 (43), 103 (63), 91 (10), 77 (65). **Fórmula empírica:** $C_{17}H_{17}NO_2$ (**P.M.:** 267.32 g/mol).

(±)-*N*-(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida (**3g**).

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 3.52 g (23.8 mmoles), ácido bórico 0.07 g (5.0 mol %), α -metil-bencilamina recémica 1.44 g (11.9 mmoles), después de cromatografía en columna el producto **3g** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 74% (2.22 g, 8.8 mmoles); $R_f = 0.66$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 139-141 °C; **IR** (KBr): 3265 $\nu_{(NH)}$, 1655 $\nu_{(C=O)}$, 1616

$\nu_{(C=C)}$, 1554 $\nu_{(NH)}$, 1228 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.45 (2H, dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.38-7.28 (8H, m, -H_{Ph}, -H_{Bn}), 6.43 (1H, d, $J = 15.5$ Hz, =CHCO), 6.21 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz, H-N), 5.26 (1H, dc, $J = 7.0, 7.1$ Hz, CH), 1.54 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃), ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ 164.9, 143.1, 141.0 (+), 134.8, 129.5 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 127.7 (+), 127.3 (+), 126.2 (+), 120.8 (+), 48.8 (+), 21.7 (+) ppm. **Correlación COSY** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.62/6.43 [3-H/2-H], 7.45/7.38-7.28 [2'-H_{Ph}/H_{Ph}], 7.38-7.28/7.38-7.28 [H_{Bn}/H_{Bn}], 7.38-7.28/7.45 [H_{Ph}/2'-H_{Ph}], 6.43/7.62 [2-H/3-H], 6.21/5.26 [H-CH/H-NH], 5.26/6.21 [H-NH/H-CH], 5.26/1.54 [H-CH/H-Me], 1.54/5.26 [H-Me/H-CH]. **Correlación HMQC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.62/141.1 [3-H/3-C], 7.45/128.6 [2'-H_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.38-7.28/130-125 [H_{Ar}-C_{Ar}], 7.24/129.6 [4'-H_{Ph}/4'-C_{Ph}], 6.43/120.8 [2-H/2-C], 5.26/48.9 [H-CH/C-CH], 1.54/21.7 [H-Me/C-Me]. **CG-EM**: t_{R} : 23.5 min; m/z (%): 251 (M⁺, 52), 131 (100), 120 (60), 103 (62), 91 (3), 77 (54). **Fórmula empírica**: C₁₇H₁₇NO (**P.M.**: 251.32 g/mol).

*R**(+)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida (**3h**).

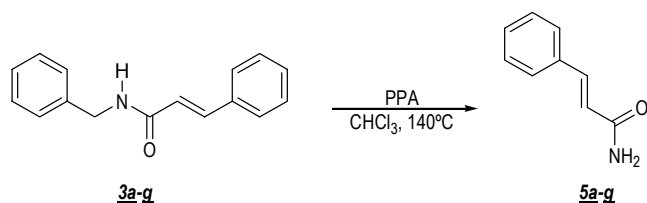
Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 3.52 g (23.8 mmoles), ácido bórico 0.07 g (5.0 mol %), α -(*R*)-metil-bencilamina 1.44 g (11.9 mmoles), después de cromatografía en columna el producto **3h** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 78% (2.34 g, 9.3 mmoles); $R_f = 0.66$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 140-141 °C; [α]_D²⁶ = +83.7 ($c = 0.036$, CHCl₃), **IR** (KBr): 3308 $\nu_{(NH)}$, 1654 $\nu_{(C=O)}$, 1622 $\nu_{(C=C)}$, 1545 $\nu_{(NH)}$, 1225 $\nu_{(C-N)}$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz): δ 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.45 (2H, dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.38-7.28 (7H, m, 3',4',2'',3''-H_{Ar}), 7.25 (1H, tt, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 2''-H_{Ar}), 6.43 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.20 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz, H-N), 5.26 (1H, dc, $J = 7.0, 7.1$ Hz, CH), 1.54 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃) ppm. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz): δ 165.0, 143.1, 141.1 (+), 134.8, 129.5 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 127.7 (+), 127.3 (+), 126.2 (+), 120.8 (+), 48.8 (+), 21.7 (+) ppm. **Correlación COSY** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.62/6.43 [3-H/2-H], 7.45/7.38-7.28 [2'-H_{Ph}/H_{Ph}], 7.38-7.28/7.38-7.28 [H_{Bn}/H_{Bn}], 7.38-7.28/7.45 [H_{Ph}/2'-H_{Ph}], 6.43/7.62 [2-H/3-H], 6.21/5.26 [H-NH/H-CH], 5.26/6.21 [H-NH/H-CH], 5.26/1.54 [H-CH/H-Me], 1.54/5.26 [H-Me/H-CH]. **Correlación HMQC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.62/141.1 [3-H/3-C], 7.45/128.6 [2'-H_{Ph}/2'-C_{Ph}], 7.38-7.28/130-125 [H_{Ar}-C_{Ar}], 7.24/129.6 [4'-H_{Ph}/4'-C_{Ph}], 6.43/120.8 [2-H/2-C], 5.26/48.9 [H-CH/C-CH], 1.54/21.7 [H-Me/C-Me]. **Correlación HMBC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.62/164.9/134.8/127.7/120.8 [3-H/1-C/2'-C_{Ph}/1'-C_{Ph}, 2-C], 7.45/141.1/134.8/129.5 [2'-H_{Ph}/3-C/1'-C_{Ph}/3'-C_{Ph}], 7.38-7.28/143.1/134.8/135.0-129.0/48.9 [H_{Ar}/1''-C_{Bn}/1'-C_{Ar}/C_{Ar}-C_{Ar}/C-Me], 6.43/165.0/141.1/134.8/ [2-H/1-C/3-C/1'-C_{Ph}], 5.25/164.9/143.1/21.7 [H-CH/1-C/1''-C_{Bn}/C-Me], 1.54/143.1/48.8 [H-Me/1''-C_{Ph}/C-CH]. **CG-EM**: t_{R} : 23.8 min; m/z (%): 251 (M⁺, 31), 131 (100), 120 (50), 103 (52), 91 (4), 77 (49). **Fórmula empírica**: C₁₇H₁₇NO (**P.M.**: 251.32 g/mol).

S(-)-N-(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida (3i).*

Compuesto preparado a partir de ácido *trans*-cinámico 3.52 g (23.8 mmoles), ácido bórico 0.07 g (5.0 mol %), α -(*S*)-metil-bencilamina 1.44 g (11.9 mmoles), después de cromatografía en columna el producto **3i** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 75% (2.25 g, 8.9 mmoles); $R_f = 0.66$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 140-141 °C; $[\alpha]_D^{26} = -80.9$ ($c = 0.036$, CHCl₃), **IR** (KBr): 3307 $\nu_{(NH)}$, 1655 $\nu_{(C=O)}$, 1619 $\nu_{(C=C)}$, 1545 $\nu_{(NH)}$, 1226 $\nu_{(C-N)}$ cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.62 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.44 (2H, dd, $J = 6.6, 3.1$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.37-7.28 (7H, m, 3',4',2'',3''-H_{Ar}), 7.25 (1H, tt, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 2''-H_{Ar}), 6.44 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 6.30 (1H, br. d, $J = 7.6$ Hz, H-N), 5.26 (1H, dc, $J = 7.0, 7.0$ Hz, CH), 1.53 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, CH₃), ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 164.9, 143.1, 141.1 (+), 134.8, 129.5 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 127.7 (+), 127.3 (+), 126.2 (+), 120.8 (+), 48.9 (+), 21.7 (+) ppm. **CG-EM:** t_R : 23.7 min; m/z (%): 251 (M⁺, 35), 131 (100), 120 (50), 103 (52), 91 (4), 77 (48). **Fórmula empírica:** C₁₇H₁₇NO (**P.M.:** 251.32 g/mol).

6.2 Hidroarilación de las *N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amidas (**3a-g**) catalizada por ácido polifosfórico (PPA).

Esquema 14. Reacción de las *N*-bencilcinamamidas (**3a-3g**) con PPA.



6.2.1. Metodología general

A una solución de *N*-bencilcinamamida **3a-g** (1.00 g) en cloroformo (5 mL) se le adicionó el ácido polifosfórico en relación 1:10 p/p. La mezcla obtenida se calentó a 140°C por 30 min evaporando el cloroformo. El control por cromatografía en capa fina (CCF) señaló la finalización de la reacción. Posteriormente se neutralizó el PPA remanente a 0°C con hidróxido de amonio, se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de concentrar el crudo, éste se purificó mediante cromatografía en columna (CC) sobre alúmina, usando mezclas de acetato de etilo y éter de petróleo como eluyentes.

3-Fenil-acrilamida (**5a**).^{*}

Compuesto preparado a partir de la *N*-bencilcinamamidas **3a** 1.02 g (4.30 mmoles), ácido polifosfórico 10.08 g. Después de cromatografía en columna la amida **5a** se obtuvo como sólido blanco con rendimiento del 60% (0.38 g, 2.58 mmoles); $R_f = 0.16$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 147-148 °C; **IR** (KBr): $\nu_{(NH)}$ 3374, $\nu_{(C=O)}$ 1662, $\nu_{(C=C)}$ 1606, $\nu_{(NH)}$ 1633, $\nu_{(C-N)}$ 1243 cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.64 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHPh), 7.51 (2H, dd, $J = 6.8, 2.3$ Hz, 2'-H_{Ar}), 7.42-7.35 (3H, m, 3',4'-H_{Ar}), 6.46 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, =CHCO), 5.67 (1H, br.d, H-N) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 164.2, 142.6 (+), 130.0, 128.9 (+), 128.0 (+), 119.4 (+) ppm. **CG-EM**: t_R : 12.7 min; m/z (%): 147 (M⁺, 48), 146 (100), 131 (52), 103 (80), 77 (62). **Fórmula empírica**: C₉H₉NO (**P.M.** 147.17 g/mol).

^{*}Compuesto obtenido anteriormente: ITO, Y.; HOSOMI, H. and OHBA, S. I. "Compelled Orientational Control of the Solid-State Photodimerization of *trans*-Cinnamamides: Dicarboxylic Acid as a Non-covalent Linker". *En: Tetrahedron*. Vol. 52 (2000); p. 6833-6844.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.0 (1H, H-N), 7.60-7.20 (10H, m, H_{Ar}), 5.60 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, 3-H), 5.30 (1H, d, *J* = 11.7 Hz, 2-H), 4.40 (2H, m, -CH₂), ppm. **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.7, 138.7, 138.5, 129.0 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 128.1 (+), 128.7 (+), 127.3 (+), 127.0 (+), 51.8 (+), 49.0 (+), 42.5 (-) ppm. **CG-EM**: *t*_R: 23.5 min; *m/z* (%): 237 (M⁺-Br₂, 72), 131 (100), 103 (58), 91 (21), 77 (60). **Fórmula empírica**: C₁₆H₁₅Br₂NO (**P.M.**: 397.10 g/mol).

N-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4b**).

Compuesto preparado a partir de la *N*-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida **3b** 0.50 g (1.99 mmoles), triflato de iterbio 135.8 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.39 g (2.19 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.38 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (8.7% benzazepinona, 71.2% dibromopropanamida, 20.1% benzazepinona); **R_f** = 0.44 (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 186-187 °C **IR** (KBr): 3257 ν_(NH), 1654 ν_(C=O), 1226 ν_(C-N), 1569 ν_(NH), 598 ν_(C-Br) cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz): δ 7.46-7.28 (5H, m, H_{Ph}), 7.23-7.17 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, 2''-H_{Bn}), 7.17-7.11 (2H, d, *J* = 7.9 Hz, 3''-H_{Bn}), 6.34 (1H, H-N), 5.51 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, 3-H), 4.76 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, 2-H), 4.48 (2H, m, -CH₂), 2.33 (3H, s, -CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz): δ 166.7, 138.0, 137.5, 137.1, 134.0, 129.4 (+), 129.1 (+), 128.7 (+), 128.2 (+), 127.8 (+), 51.3 (+), 50.4 (+), 44.0 (-), 21.1(+) ppm. **Correlación COSY** [δ_H/δ_H]: 7.46-7.28/7.46-7.28 [H_{Ph}/H_{Ph}], 7.23-7.17/7.17-7.11/2.33 [2''-H_{Bn}/3''-H_{Bn}/H-CH₃], 7.17-7.11/7.23-7.17/2.33 [3''-H_{Bn}/2''-H_{Bn}/H-CH₃], 6.34/4.48 [H-NH/H-CH₂], 5.51/4.76 [3-H/2-H], 4.76/5.51 [2-H/3-H], 4.48/6.34/2.33 [H-CH₂/H-NH/H-CH₃], 2.33/7.23-7.17/7.17-7.11/4.48 [H-CH₃/3''-H_{Bn}/2''-H_{Bn}/H-CH₂]. **Correlación HMQC** [δ_H/δ_C]: 7.46-7.28/131.0-125.0 [H-H_{Ph}/C-C_{Ph}], 7.23-7.17/127.8 [2''-H_{Bn}/2''-C_{Bn}], 7.17-7.11/129.4 [3''-H_{Bn}/3''-C_{Bn}], 5.51/51.3 [3-H/3-C], 4.76/50.4 [2-H/2-C], 4.48/44.0 [H-CH₂/C-CH₂], 2.33/21.1 [H-CH₃/C-CH₃]. **Correlación HMBC** [δ_H/δ_C]: 7.46-7.28/138.0/129.0-127.0/51.3 [H_{Ph}/1'-C_{Ph}/C_{Ph}/3-C], 7.23-7.17/137.5/129-127/44.0 [2''-H_{Bn}/1''-C_{Bn}/C_{Bn}/C-CH₂], 7.17-7.11/134.0/129.3/21.1 [3''-H_{Bn}/4''-C_{Bn}/2''-C_{Bn}/C-CH₃], 5.51/166.7/138.0/128.2/50.4 [3-H/1'-C/1'-C_{Ph}/2'-C_{Ph}/2-C], 4.76/166.7/138.0/51.3 [2-H/1'-C/1'-C_{Ph}/3-C], 4.48/166.7/134.0/129-127 [H-CH₂/1'-C/1''-C_{Bn}/C_{Bn}], 2.33/137.5/134.0/129.3 [H-CH₃/1''-C_{Bn}/4''-C_{Bn}/2''-C_{Bn}]; **CG-EM**: *t*_R: 24.6 min; *m/z* (%): 251 (M⁺-Br₂, 63), 131 (100), 120 (72), 103 (65), 91 (212), 77 (65). **Fórmula empírica**: C₁₇H₁₇Br₂NO (**P.M.**: 411.13 g/mol).

N-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4c**).

Compuesto preparado a partir de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c** 0.50 g (1.99 mmoles), triflato de iterbio 135.8 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.39 g (2.19 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.42 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (2.5% benzazepinona, 95.6% dibromopropanamida, 1.9% benzazepinona); **R_f** = 0.60 (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 135-136 °C;

IR (KBr): 1654 $\nu_{(C=O)}$, 1226 $\nu_{(C-N)}$, 587 $\nu_{(C-Br)}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 7.50-7.25 (10H, m, H_{Ar}), 5.67 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 3-H), 5.17 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 2-H), 4.72 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 3.09 (3H, s, $-\text{CH}_3$) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 167.4, 138.3, 136.4, 129.3, 129.2 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 126.7 (+), 53.9 (+), 52.3 (+), 51.3 (+), 44.6 (-), 35.0 (+) ppm. **Correlación COSY** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.47-7.27/7.47-7.27 [$\text{H}_{\text{Ar}}/\text{H}_{\text{Ar}}$], 5.67/5.17 [3-H/2-H], 5.17/5.67 [2-H/3-H]. **CG-EM**: t_{R} : 23.0 min; m/z (%): 251 (M^{+-}Br_2 , 54), 174 (26), 131 (100), 120 (24), 103 (70), 91 (29), 77 (61). **Fórmula empírica**: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$ (**P.M.**: 411.13 g/mol).

N-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4d**).

Compuesto preparado a partir de la *N*-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3d** 0.50 g (1.96 mmoles), triflato de iterbio 121.5 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.38 g (2.16 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.40 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (2.0% benzazepinona, 93.9% dibromopropanamida, 4.1 % benzazepinona); $R_f = 0.38$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 174-175 °C; **IR** (KBr): 3253 $\nu_{(\text{NH})}$, 1654 $\nu_{(C=O)}$, 1224 $\nu_{(C-N)}$, 1568 $\nu_{(\text{NH})}$, 599 $\nu_{(C-Br)}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 7.45-7.33 (5H, m, H_{Ph}), 7.33-7.24 (2H, m, 2''- H_{Bn}), 7.10-6.95 (2H, dd, $J = 9.3, 8.6$ Hz, 3''- H_{Bn}), 6.20 (1H, H-N), 5.52 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 3-H), 4.73 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 2-H), 4.52 (2H, m, H- CH_2) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 167.1, 160.9, 137.5, 132.9, 129.5 (+), 129.3 (+), 128.7 (+), 128.2 (+), 115.6 (+), 51.3 (+), 50.4 (+), 43.6 (-) ppm. **Correlación COSY** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.43-7.33/7.43-7.33 [$\text{H}_{\text{Ph}}/\text{H}_{\text{Ph}}$], 7.33-7.24/7.10-6.95 [2''- $\text{H}_{\text{Bn}}/3''-\text{H}_{\text{Bn}}$], 7.10-6.95/7.33-7.24 [3''- $\text{H}_{\text{Bn}}/2''-\text{H}_{\text{Bn}}$], 6.20/4.52 [H-NH/H- CH_2], 5.52/4.73 [3-H/2-H], 4.73/5.52 [2-H/3-H], 4.48/6.20 [H- CH_2 /H-NH]. **Correlación HMQC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.43-7.33/130.0-128.0 [H- $\text{H}_{\text{Ph}}/\text{C}-\text{C}_{\text{Ph}}$], 7.33-7.24/129.5 [2''- $\text{H}_{\text{Bn}}/2''-\text{C}_{\text{Bn}}$], 7.10-6.95/115.6 [3''- $\text{H}_{\text{Bn}}/3''-\text{C}_{\text{Bn}}$], 5.52/51.3 [3-H/3-C], 4.73/50.4 [2-H/2-C], 4.52/43.6 [H- $\text{CH}_2/\text{C}-\text{CH}_2$]. **Correlación HMBC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.43-7.33/135.7/130.0-127.0/51.3 [$\text{H}_{\text{Ph}}/1'-\text{C}_{\text{Ph}}/\text{C}_{\text{Ph}}/3-\text{C}$], 7.33-7.24/160.9/129.5/115.6/43.6 [2''- $\text{H}_{\text{Bn}}/4''-\text{C}_{\text{Bn}}/2''-\text{C}_{\text{Bn}}/3''-\text{C}_{\text{Bn}}/\text{C}-\text{CH}_2$], 7.17-7.11/160.9/132.9/115.6 [3''- $\text{H}_{\text{Bn}}/4''-\text{C}_{\text{Bn}}/1''-\text{C}_{\text{Bn}}/3''-\text{C}_{\text{Bn}}$], 5.52/167.1/138.0/128.2/50.4 [3-H/1-C/1'- $\text{C}_{\text{Ph}}/2'-\text{C}_{\text{Ph}}/2-\text{C}$], 4.76/166.7/138.0/51.3 [2-H/1-C/1'- $\text{C}_{\text{Ph}}/3-\text{C}$], 4.48/166.7/132.9/129-127 [H- $\text{CH}_2/1-\text{C}/1''-\text{C}_{\text{Bn}}/\text{C}_{\text{Bn}}$], 2.33/137.5/134.0/129.3 [H- $\text{CH}_3/1''-\text{C}_{\text{Bn}}/4''-\text{C}_{\text{Bn}}/2''-\text{C}_{\text{Bn}}$]. **CG-EM**: t_{R} : 23.4 min; m/z (%): 255 (M^{+-}Br_2 , 60), 131 (100), 124 (38), 103 (57), 77 (51). **Fórmula empírica**: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{FNO}_2$ (**P.M.**: 415.09 g/mol).

N-(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4e**).

Compuesto preparado a partir de la *N*-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3e** 0.50 g (1.84 mmoles), triflato de iterbio 114.1 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.36 g (2.03 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.30 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (3.2% benzazepinona, 90.5% dibromopropanamida, 6.3%

benzazepinona); $R_f = 0.22$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 191-192 °C; **IR** (KBr): 3253 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1654 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1224 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 1568 $\nu_{\text{(NH)}}$, 598 $\nu_{\text{(C-Br)}}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.0 (1H, H-N), 7.60-7.20 (9H, m, H_{Ar}), 5.60 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 3-H), 5.25 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 2-H), 4.40 (2H, m, $-\text{CH}_2$), ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO- d_6): δ 167.2, 139.2, 138.1, 131.9, 129.6 (+), 129.3 (+), 128.8 (+), 128.5 (+), 52.2 (+), 49.3 (+), 44.6 (-) ppm. **CG-EM:** t_R : 25.9 min; m/z (%): 271 ($M^{+-}\text{Br}_2$, 47), 140 (27), 131 (100), 103 (56), 77 (55). **Fórmula empírica:** $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{ClNO}_2$ (**P.M.:** 431.55 g/mol).

Trans-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona (**4f**).

Compuesto preparado a partir de la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f** 0.50 g (1.87 mmoles), triflato de iterbio 115.9 mg (10.0 mol%), *N*-bromosuccinimida 0.37 g (2.06 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo a **4f** como sólido blanco con rendimiento del 52% (0.34 g, 0.90 mmoles); $R_f = 0.22$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 194-195 °C; **IR** (KBr): 3261 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1667 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1567 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1226 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 598 $\nu_{\text{(C-Br)}}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz): δ 7.52 (1H, d, $J = 15.6$ Hz, 6-H), 7.45-7.25 (5H, m, H_{Ph}), 7.24 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 8-H), 6.87 (1H, d, $J = 8.47$ Hz, 9-H), 6.17 (1H, br.t, $J_{\text{AX}} = 5.8$ Hz, H-N), 5.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 5-H), 4.72 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 4.47 (2H, ABX, $J_{\text{AB}} = 14.5, J_{\text{AX}} = 5.8$ Hz, $-\text{CH}_2$), 3.89 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz): δ 166.9, 155.5, 137.8, 132.8(+), 130.7, 129.3 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 128.2 (+), 128.1 (+), 112.0 (+), 56.3 (+), 51.3 (+), 50.4 (+), 43.1 (-) ppm. **Correlación COSY** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.52/7.24 [6-H/8-H], 7.44-7.32/7.44-7.32 [$H_{\text{Ph}}/H_{\text{Ph}}$], 7.24/7.52/6.87 [8-H/6-H/9-H], 6.87/7.24 [9-H/8-H], 6.17/4.47 [NH/1-H], 5.51/4.72 [5-H/4-H], 4.72/5.51 [4-H/5-H], 4.47/6.17 [1-H/NH]. **Correlación HMQC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.52/138.8 [6-H/6-C], 7.44-7.32/130.8-128.8 [$H_{\text{Ph}}/2'-\text{C}/3'-\text{C}/4'-\text{C}$], 7.24/128.1 [8-H/8-C], 6.87/112.0 [9-H/9-C], 5.51/51.3 [5-H/5-C], 4.72/50.4 [4-H/4-C], 4.47/43.1 [1-H/1-C], 3.89/56.3 [H- $\text{CH}_3/\text{C}-\text{CH}_3$]. **Correlación HMBC** [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.52/155.5/128.4/112.0/43.1 [6-H/7-C/5a-C/7-C/9-C/1-C], 7.44-7.32/137.8/130.8-128.8 [$H_{\text{Ph}}/1'-\text{C}/\text{C}_{\text{Ph}}$], 7.24/155.2/132.8/43.1 [8-H/7-C/6-C/1-C], 6.87/155.5/130.7/112.0 [9-H/7-C/9a-C/9-C], 5.51/137.8/50.4 [5-H/1'-C/5a-C/4-C], 4.72/166.9/51.3 [4-H/3-C/5-C], 4.47/166.9/130.7 [1-C/3-C/9a-C], 3.89/155.5 [H-Me/7-C]. **CG-EM:** t_R : 32.1 min; m/z (%): 347 (M^+ , [Br⁸¹], 21), 345 (M^+ , [Br⁷⁹], 22), 216 ([Br⁸¹], 28), 214 ([Br⁷⁹], 32), 131 (100), 103 (55), 77 (58), 51 (23). **Fórmula empírica:** $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ (**P.M.:** 346.22 g/mol).

(±)-N-(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4g**).

Compuesto preparado a partir de la *(±)-N*-(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida **3g** 0.50 g (1.99 mmoles), triflato de iterbio 135.8 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.39 g (2.19 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.41 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (3.8% benzazepinona, 91.5% dibromopropanamida, 4.7% benzazepinona); $R_f = 0.43$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 194-195 °C;

IR (KBr): 3270 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1655 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1225 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 1560 $\nu_{\text{(NH)}}$, 600 $\nu_{\text{(C-Br)}}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz) δ 7.50-7.20 (10H, m, H_{Ar}), 6.40 (1H, H-N), 5.50 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, 3-H), 5.20 (1H, c, $J = 6.9$ Hz -CH), 4.81 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, 2-H), 1.55 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz): δ 165.9, 142.0, 138.0, 129.2 (+), 128.7 (+), 128.2 (+), 127.6 (+), 126.3 (+), 126.2 (+), 51.5 (+), 50.6 (+), 49.6 (-) ppm. **CG-EM**: t_{R} : 23.3 min; m/z (%): 251 (M^{+-}Br_2 , 46), 131 (100), 120 (50), 103 (51), 77 (53). **Fórmula empírica**: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$ (**P.M.**: 411.13 g/mol).

*R**-(+)-*N*-(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4h**).

Compuesto preparado a partir de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida **3h** 0.50 g (1.99 mmoles), triflato de iterbio 135.8 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.39 g (2.19 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.38 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (3.0% benzazepinona, 94.9% dibromopropanamida, 2.0% benzazepinona); $R_{\text{f}} = 0.43$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 193-194 °C; **IR** (KBr): 3269 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1655 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1224 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 1565 $\nu_{\text{(NH)}}$, 599 $\nu_{\text{(C-Br)}}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.90 (1H, H-N), 7.56-7.18 (10H, m, H_{Ar}), 5.52 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 3-H), 5.31 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, 2-H), 4.96 (1H, c, $J = 6.21$ Hz -CH), 1.38 (3H, d, $J = 6.21$ Hz) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 165.7, 143.4 138.8, 129.0 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 126.9 (+), 126.1 (+), 125.9 (+), 50.8 (+), 49.1 (+), 48.5 (-), 22.3 (+) ppm. **CG-EM**: t_{R} : 23.3 min; m/z (%): 251 (M^{+-}Br_2 , 47), 131 (100), 120 (50), 103 (51), 77 (53). **Fórmula empírica**: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$ (**P.M.**: 411.13 g/mol).

*S**-(-)-*N*-(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida (**4i**).

Compuesto preparado a partir de la *S**-(-)-*N*-(1-feniletíl)-3-fenilprop-2-enamida **3i** 0.50 g (1.99 mmoles), triflato de iterbio 135.8 mg (10.0% mol), *N*-bromosuccinimida 0.39 g (2.19 mmoles), después de cromatografía en columna se obtuvo 0.42 g de un sólido blanco que consistió en una mezcla de composición según CG (2.3% benzazepinona, 93.3% dibromopropanamida, 4.4% benzazepinona); $R_{\text{f}} = 0.43$ (3:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 193-195 °C; **IR** (KBr): 3273 $\nu_{\text{(NH)}}$, 1655 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1223 $\nu_{\text{(C-N)}}$, 1563 $\nu_{\text{(NH)}}$, 599 $\nu_{\text{(C-Br)}}$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.90 (1H, H-N), 7.55-7.19 (10H, m, H_{Ar}), 5.52 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 3-H), 5.28 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, 2-H), 5.00 (1H, c, $J = 6.64$ Hz -CH), 1.39 (3H, d, $J = 6.55$ Hz) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 165.5, 143.4 138.8, 129.0 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 128.2 (+), 128.0 (+), 126.9 (+), 126.1 (+), 125.9 (+), 51.8 (+), 49.1 (+), 48.5 (-), 22.3 (+) ppm. **CG-EM**: t_{R} : 23.3 min; m/z (%): 251 (M^{+-}Br_2 , 47), 131 (100), 120 (55), 103 (51), 77 (53). **Fórmula empírica**: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$ (**P.M.**: 411.13 g/mol).

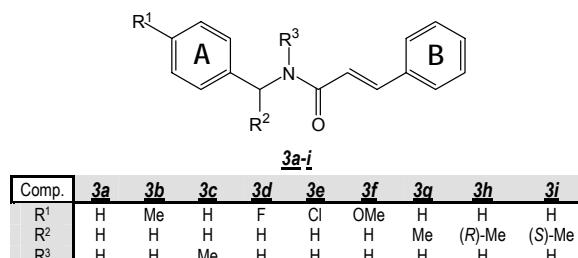
7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La ruta sintética diseñada por el Laboratorio de Química Orgánica Biomolecular (LQOBio) para la obtención de las benzazepinonas se compuso de dos etapas sintéticas: en primer lugar se realizó la síntesis de las *N*-bencilcinamamidas y la segunda etapa consistió en estudio de ciclación por diversas rutas.

7.1 Síntesis de las *N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amidas sustituidas (**3a-i**)

En la primera etapa de nuestro plan sintético para llegar a las benzazepinonas, se logró preparar una nueva serie de *N*-bencilcinamamidas (**3a-3i**) (Figura 15), mediante condensación entre diversas bencilaminas y ácido *trans*-cinámico, empleando tolueno anhidro como disolvente y haciendo uso de las bondades catalíticas del ácido bórico en procesos que conducen a la formación de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas.

Figura 15. Diversas *N*-bencilcinamamidas sintetizadas.



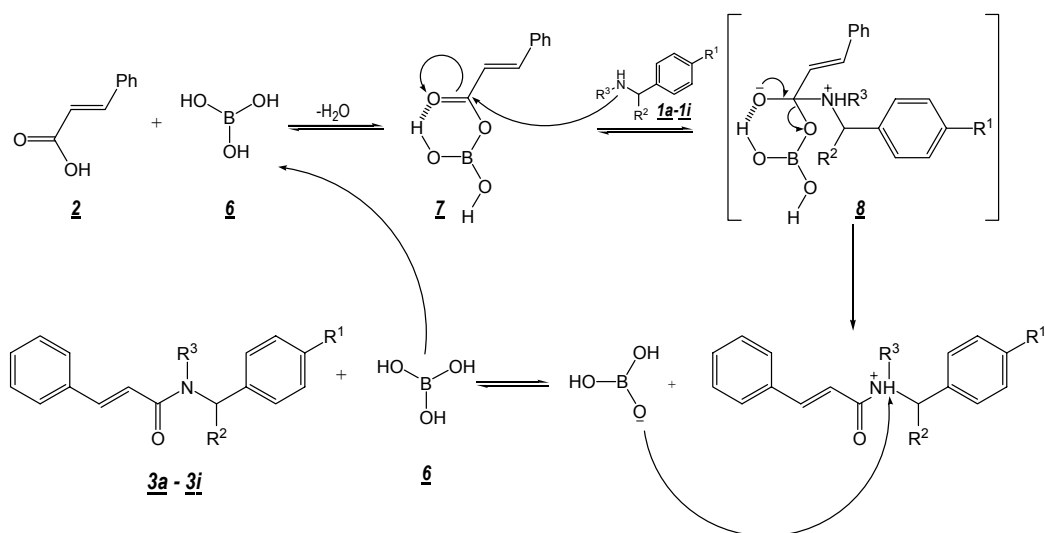
El proceso de condensación entre las bencilaminas y el ácido cinámico generó diversas *N*-bencilcinamamidas **3** con rendimientos que oscilaron entre el 60% y el 100% (Tabla 1). La amida obtenida con el menor de estos porcentajes fue la *N*-metil-*N*-bencilcinamamida **3c**. Al parecer, comparativamente dentro de la serie de bencilaminas usadas como precursores, el efecto del grupo metilo enlazado al átomo de nitrógeno posiblemente, como es de esperar, aumenta la basicidad de este átomo, sin embargo el bajo porcentaje obtenido para el compuesto **3c** muestra que por el contrario la nucleofilia del átomo de nitrógeno en esta amina secundaria se reduce de forma considerable a causa del impedimento estérico

adicional que impone la sustitución de un átomo de hidrógeno por un grupo metilo más voluminoso.

El rendimiento cuantitativo de la reacción de condensación solo fue alcanzado para la formación de la cinamamida **3a**. La presencia de grupos electrodadores en la posición C-4' del anillo **A** de las diversas bencilaminas no mantuvo este excelente rendimiento, pero sí estuvo siempre por encima de los rendimientos alcanzados para aminas sustituidas con grupos electroattractores en esa misma posición e incluso para las α -metil-bencilaminas.

La obtención de las *N*-bencilcinamamidas (**3a-3j**) ocurre a través de una sustitución nucleofílica a un carbono trigonal (A_N-D_N)⁵⁸. Se cree que el ataque llevado a cabo por el nitrógeno de las bencilaminas está precedido por una reacción ácido-base entre el ácido bórico **6** y el ácido *trans*-cinámico **2**.³³ La interacción de estos dos ácidos produce posiblemente una mezcla anhídrida, que corresponde al verdadero agente acilante **7**, en el cual el carbono carbonílico sp^2 resulta aún más susceptible al ataque por parte de la bencilamina. En la parte final del proceso el ión borato formado abstrae un protón de la sal cuaternaria formada, regenerando el ácido bórico para hacerlo circular de nuevo en el ciclo catalítico y producir la *N*-bencilcinamamida respectiva (Esquema 16).

Esquema 16. Esquema de reacción propuesto para la formación de las *N*-bencilcinamidas (**3a-3j**).



⁵⁸ MARCH, J. Advanced Organic Chemistry "Reactions, Mechanisms, and Structure". 4^a Ed. New York: John Wiley & Sons. 1991. p 331-333.

Todas las *N*-bencilcinamamidas preparadas se obtuvieron como sólidos estables y de color blanco. Estos compuestos se analizaron mediante espectroscopia infrarroja y espectrometría de masas (EM), identificando las bandas de absorción típicas para amidas y además se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de estos derivados, respectivamente (Tabla 1).

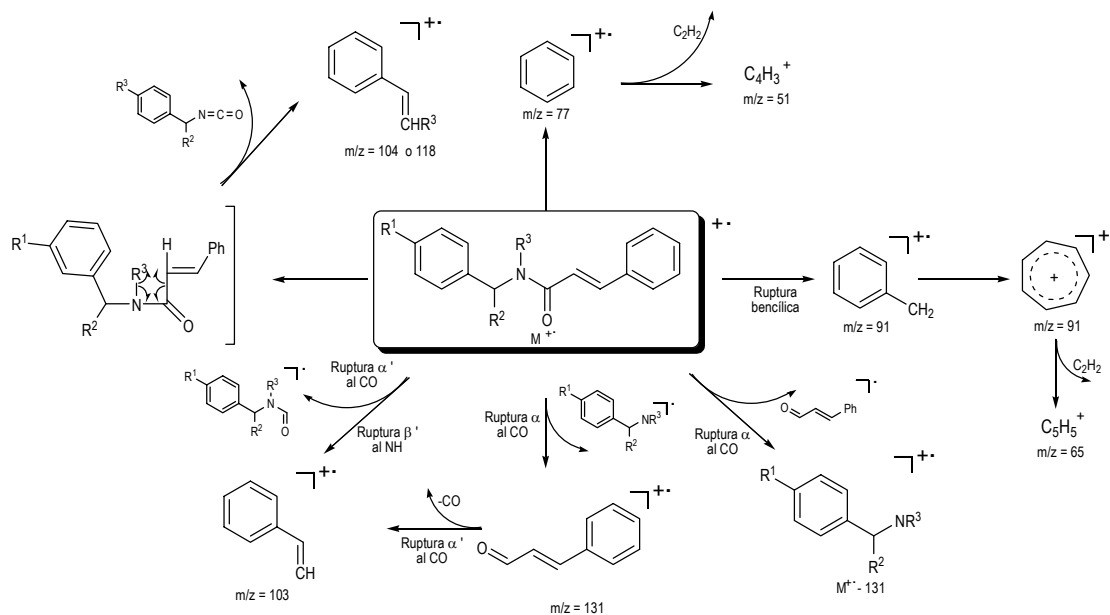
Tabla 1. Características de las *N*-bencilcinamamidas sintetizadas.

Comp.	Fórmula molecular	P.M. (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R min	R _f	P.f (°C)	Rend. (%)	Bandas de absorción IR (cm ⁻¹)				
								Vib. T. N-H	Vib. T. NC=O	Vib. T. C=C	Flexión N-H	Tensión C-N
3a	C ₁₆ H ₁₅ NO	237.12	237	23.8	0.51	97-99	100	3297	1654	1616	1560	1227
3b	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	24.8	0.85	119-120	89	3254	1649	1616	1546	1218
3c **	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	23.3	0.55	75-76	60	---	1648	1601	---	1252
3d	C ₁₆ H ₁₄ FNO	255.11	255	23.9	0.71	121-122	84	3265	1650	1614	1543	1221
3e	C ₁₆ H ₁₄ ClNO	271.08	271	26.1	0.57	155-156	78	3258	1656	1619	1570	1232
3f	C ₁₇ H ₁₇ NO ₂	267.13	267	26.7	0.33	110-111	87	3297	1654	1623	1550	1227
3g	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	23.5	0.66	139-141	74	3263	1655	1616	1554	1228
3h	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	23.8	0.66	140-141	78	3308	1654	1622	1545	1225
3i	C ₁₇ H ₁₇ NO	251.13	251	23.7	0.66	140-141	76	3307	1655	1619	1545	1226

*Placas Silulof UV254, Éter de Petróleo : Acetato etilo (2:1) **Mezcla de Isómero Z y E

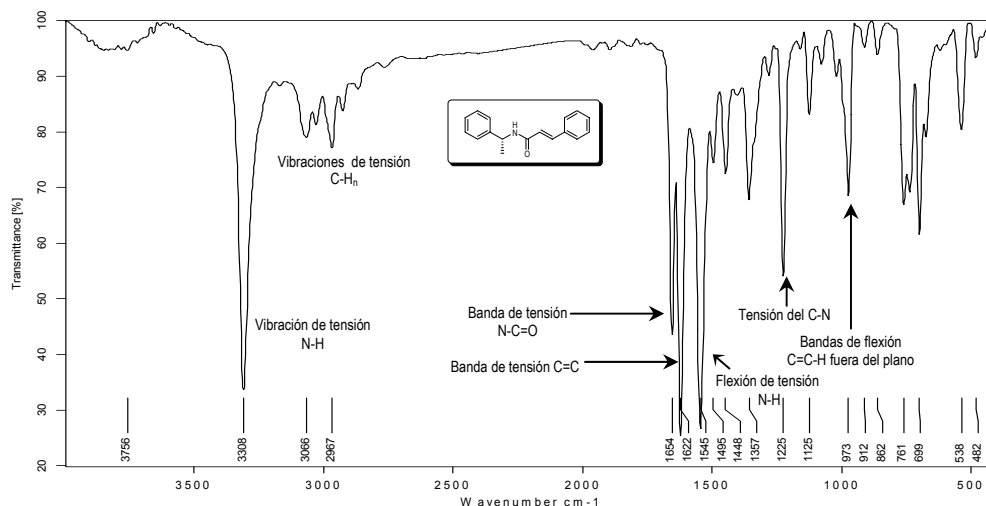
En general los fragmentogramas de estas cinamamidas describieron un patrón característico que se mantuvo para toda la serie (ANEXOS I y II).

Esquema 17. Posible ruta de fragmentación de las *N*-bencilcinamamidas (**3a-i**).



El análisis por espectroscopía infrarroja señaló coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace N-H en la mayoría de amidas (exceptuando **3c**), junto con la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbonilo amídico en la región de 1640-1650 cm^{-1} dan certeza del éxito en el proceso de condensación desarrollado (Figura 16). Otras bandas importantes encontradas corresponden a las vibraciones C-H_n alifáticas centradas alrededor de 3000 cm^{-1} , la tensión del C-N entre 1220-1250 cm^{-1} y la tensión C=C en 1610-1620 cm^{-1} . Esta última banda resultó fundamental posteriormente en los procesos de haloarilación para apreciar la conversión del par de carbonos sp^2 a carbonos sp^3 .

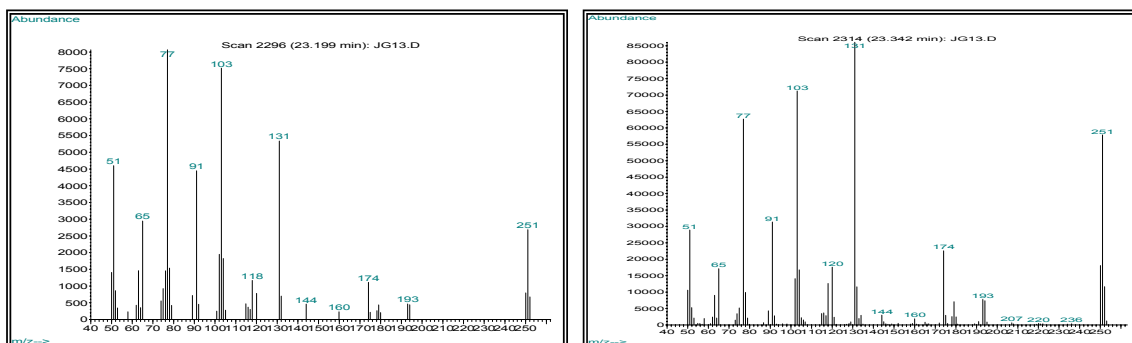
Figura 16. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-metil-bencil)cinamamida **3h**.



La información obtenida por CG-EM y resonancia magnética nuclear (RMN) mostró que la configuración *trans* proveniente del ácido cinámico precursor se mantuvo en todas las *N*-bencilcinamamidas sintetizadas. Un caso particular en los resultados de CG-EM sucedió con *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amida **3c**. Un estudio cuidadoso de la corriente iónica total reconstruida (cromatograma), reveló que sectores particulares dentro del pico cromatográfico poseían patrones de fragmentación considerablemente diferentes en cuanto a relación de intensidades para los iones, pero que respondían a un peso molecular de m/z 251 coherente con la estructura de **3c**. La figura 17 permite apreciar la diferencia existente en los patrones de fragmentación de este par de isómeros. Estos dos compuestos coeluidos resultaron ser posibles conforméromos de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amida **3c** (Esquema 16). La confirmación final de este hecho particular, así

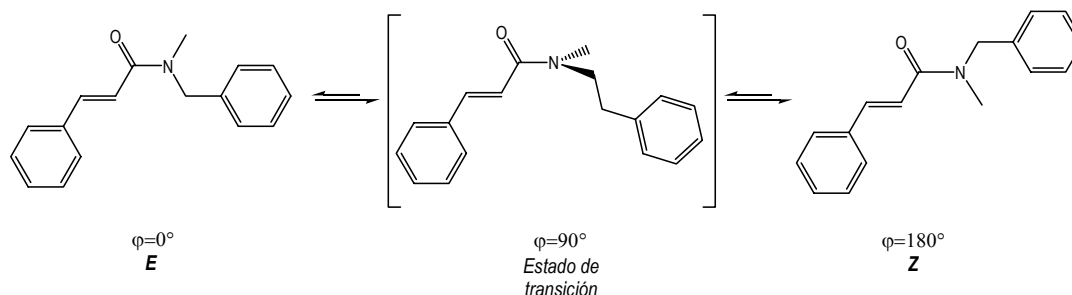
como la relación en la cual se encontraban los isómeros, se determinó por ^1H -RMN, encontrándose un 52.6% para el isómero mayoritario y un 47.4% para el minoritario.

Figura 17. Fragmentogramas de los isómeros de la *N*-bencil-*N*-metilcinamamida **3c**.



Una posible explicación para la existencia de isómeros en la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amida **3c**, viene del proceso de isomerización *E-Z* del enlace amídico. La barrera de rotación para el enlace C-N, tanto en fase gaseosa como en solución está en un rango de 15-23 kcal/mol.⁵⁹ Este valor de energía intermedia, entre la barrera de rotación para enlaces sencillos y para enlaces dobles carbono-carbono, genera la posibilidad de encontrar conformémeros en esta molécula y está atribuida a un enlace doble parcial que puede ser descrito mediante estructuras de resonancia. Este carácter de doble enlace debido a la conjugación se pierde cuando el ángulo diedro φ alcanza 90° (estado de transición) (Esquema 18).

Esquema 18. Equilibrio *E-Z* de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c**.

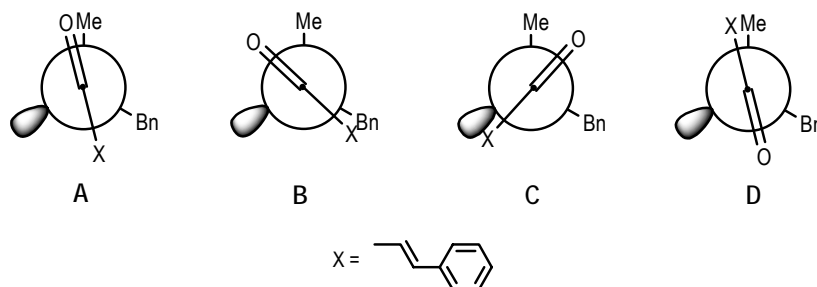


⁵⁹ PAULSEN, H. and TODT, K. "Magnetic Anisotropy of the Amide Group". *En: Angew. Chem.* Vol. 5 (1966); p. 899-900.

La medición de las constantes de acoplamiento en ^1H -RMN de los protones olefínicos de la mezcla de isómeros de **3c** mostró dos sistemas de protones magnéticamente equivalentes. Los valores de estos acoplamientos en ambos isómeros fueron de 15.6 Hz (Tabla 2). Estas magnitudes permiten descartar la posible formación del par de diastereoisómeros *cis-trans* en la cinamamida **3c** como consecuencia de la presencia del doble enlace carbono-carbono, ya que valores de J_{AB} en protones olefínicos no geminales, por encima de 12 Hz corresponde exclusivamente a acoplamientos *trans*.⁶⁰

La diferencia en el ambiente magnético de los sustituyentes del nitrógeno en este par de conformeros, promovida por el doble enlace (C=O) puede emplearse en el método de ^1H -RMN para determinar qué isómero prevalece. Trabajos experimentales han mostrado que el sustituyente de menor tamaño,⁵⁹ dispuesto de manera *trans* (**D**) con respecto al oxígeno amídico, resuena a campos más bajos que el *cis* (**A**) (Figura 18). El equilibrio de este proceso de isomerización para la amida **3c** mostró una relación de 1.0:0.9 para los isómeros *Z* y *E* respectivamente.

Figura 18. Atropisomerismo encontrado en la *N*-bencil-*N*-metilcinamamida **3c**.



La Figura 18 muestra cuatro de los posibles conformeros que pueden presentarse en el compuesto **3c** como resultado de la rotación restringida a través del enlace sencillo $\text{N}(sp^3) - \text{C}(sp^2)$. De estos estereoisómeros, las formas **A** y **D** aunque separados por una barrera energética rotacional, son los que corresponden a los mínimos energéticos del proceso de interconversión y posiblemente fueron éstos detectados mediante los métodos fisicoquímicos de CG-EM y RMN.

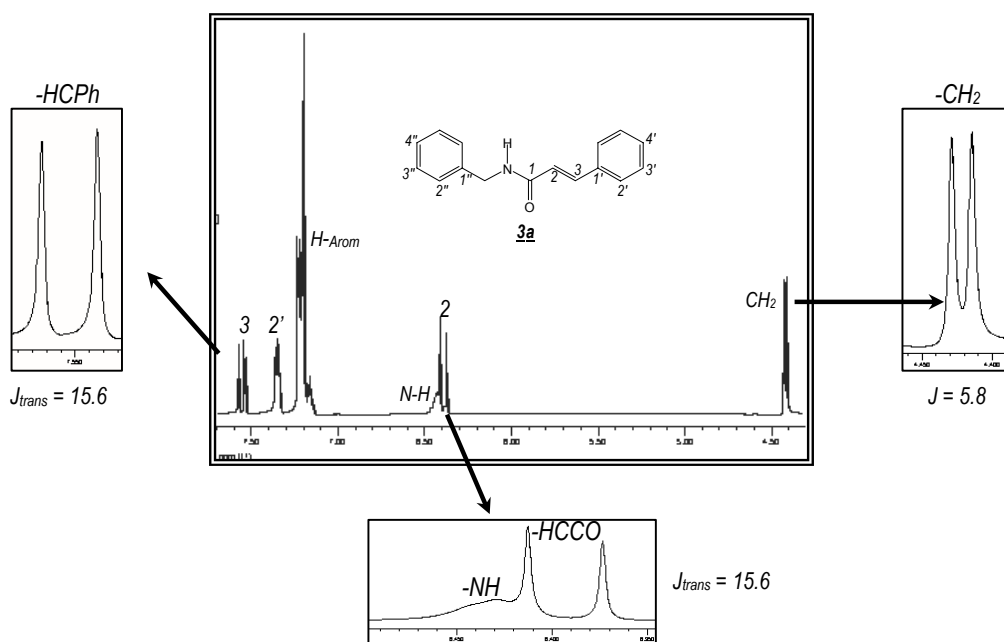
Finalmente para confirmar la estructura de todas las *N*-bencilcinamamidas (**3a-3j**) y estudiar la stereoquímica alrededor del enlace doble (C=C) se realizaron

⁶⁰ ELIEL, E. L. and WILEN, S. H. "Stereochemistry of Organic Compounds". 4^a Ed. New York: John Wiley & Sons. (1994); p 570-573.

análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT 135) y en algunos casos experimentos bidimensionales (COSY, HMQC, HMBC) (ANEXOS III).

En el espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencilcinamamida **3a** (Figura 19) se diferencian con claridad diversos grupos de protones. Comenzando desde bajas a altas frecuencias, se ubica el sistema de protones metilénicos a 4.42 ppm (2H, d, $J = 5.8$ Hz, $-\text{CH}_2$). Hacia valores de campo más bajo se encuentra uno de los protones olefinicos en 6.39 ppm (1H, d, $J = 15.6$ Hz, $=\text{CHCO}$) y junto a éste la señal del N-H a 6.43 ppm (1H, br.s, H-N). Avanzando hacia la región aromática 7.24-7.13 ppm, se ubican todos los protones del anillo aromático **A** heredados de la bencilamina, junto con los protones 3'-H y 4'-H. Un poco más desplazados se diferencian los dos protones 2'-H en 7.35 ppm (2H, dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 2'-H_{Ar}), la señal encontrada a campo más bajo en el espectro, 7.55 ppm, corresponde al segundo protón olefinico ($=\text{CHPh}$) que se distingue como un doblete y que acopla de manera *trans* con el proton 2-H, teniendo una constante grande de $J = 15.6$ Hz.

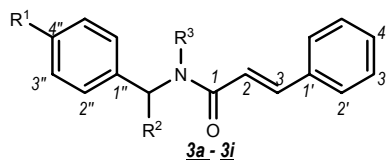
Figura 19. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencilcinamamida **3a**.



El eficiente análisis desarrollado a los espectros de ^1H -RMN de la serie de *N*-bencilcinamamidas, entregó información tangible que corroboró el éxito del proceso de condensación.

Toda la información de RMN adicional dispuesta para la caracterización de las demás *N*-bencilcinamamidas se encuentra organizada en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Datos espectrales de ^1H -RMN de las *N*-bencilcinamidas sintetizadas **3a-3i**.



Datos de ^1H -RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])												
Comp.	Me	CH ₂	CH	2-H	N-H	2'-H	3'-H	4'-H	2''-H	3''-H	4''-H	3-H
3a	---	4.42, d J = 5.8	---	6.39, d J _{2,3} = 15.6	6.43 br.s	7.35, dd J _{2,3} = 6.8 J _{2,4} = 2.1	7.25-7.13 m	7.25-7.13 m	7.25-7.13 m	7.25-7.13 m	7.25-7.13 m	7.55, d J _{3,2} = 15.6
3b	2.32 s	4.50, d J = 5.7	---	6.45, d J _{2,3} = 15.6	6.41 br.s	7.46, dd J _{2,3} = 6.8 J _{2,4} = 2.3	7.30-7.35 m	7.30-7.35 m	7.21, d J = 8.0	7.13, d J = 7.8	---	7.65, d J _{3,2} = 15.6
3c[†]	3.06 s	4.71, s	---	6.93, d J _{2,3} = 15.6	---	7.54, dd J _{2,3} = 7.3 J _{2,4} = 1.9	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.77, d J _{3,2} = 15.6
3c^{††}	3.05 s	4.71, s	---	6.88, d J _{2,3} = 15.5	---	7.26, dd J _{2,3} = 7.7 J _{2,4} = 3.6	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.17-7.41 m	7.76, d J _{3,2} = 15.5
3d	---	4.50, d J = 5.9	---	6.42, d J _{2,3} = 15.6	6.23 br.s	7.26, dd J _{2,3} = 6.3 J _{2,4} = 3.2	7.37-7.32 m	7.37-7.32 m	7.30-7.25 m	7.02, dd J _{3',19F} = 8.7 J _{3'',2''} = 8.8	---	7.55, d J _{3,2} = 15.6
3e	---	4.42, d J = 5.9	---	6.33, d J _{2,3} = 15.6	6.33 br.s	7.47, dd J _{2,3} = 7.2 J _{2,4} = 2.9	7.30-7.23 m	7.30-7.23 m	7.12-7.21 m	7.12-7.21 m	---	7.56, d J _{3,2} = 15.6
3f	3.69 s	4.38, d J = 5.7	---	6.32, d J _{2,3} = 15.6	6.02 br.s	7.37, dd J _{2,3} = 6.3 J _{2,4} = 2.3	7.28-7.21 m	7.28-7.21 m	7.15, d J _{2',3'} = 8.4	6.76, d J _{3',2'} = 8.4	---	7.56, d J _{3,2} = 15.6
3g	1.54, d J CH ₃ CH = 6.9	---	5.26, dc J = 7.0 J = 7.1	6.43, d J _{2,3} = 15.5	6.21 br.d J = 7.5	7.45, dd J _{2,3} = 6.6 J _{2,4} = 3.0	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.24, tt J _{4',3'} = 6.8 J _{4',2'} = 1.7	7.62, d J _{3,2} = 15.6
3h	1.54, d J CH ₃ CH = 7.0	---	5.26, dc J = 7.0 J = 7.1	6.43, d J _{2,3} = 15.6	6.20 br.d J = 7.5	7.45, dd J _{2,3} = 6.6 J _{2,4} = 3.1	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.38-7.28 m	7.25, tt J _{4',3'} = 6.8 J _{4',2'} = 1.7	7.62, d J _{3,2} = 15.6
3i	1.53, d J CH ₃ CH = 7.0	---	5.26, dc J = 7.0 J = 7.0	6.44, d J _{2,3} = 15.6	6.20 br.d J = 7.5	7.44, dd J _{2,3} = 6.6 J _{2,4} = 3.1	7.37-7.28 m	7.37-7.28 m	7.37-7.28 m	7.37-7.28 m	7.24, tt J _{4',3'} = 6.8 J _{4',2'} = 1.8	7.62, d J _{3,2} = 15.6

[†] Isómero Z, ^{††} Isómero E.

Tabla 3. Datos espectrales de ^{13}C -RMN de las *N*-bencilcinamidas sintetizadas **3a-3i**.

Datos de ^{13}C -RMN (δ [ppm])														
Comp.	Me	CH ₂	CH	1-C	2-C	3-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C	1''-C	2''-C	3''-C	4''-C
3a	---	43.7	---	165.9	120.6	141.1	134.7	129.6	128.7	128.6	138.2	127.7	127.8	127.4
3b	21.0	43.5	---	165.8	120.6	141.0	135.2	129.3	128.7	127.8	137.1	129.5	127.7	134.8
3c[†]	34.2	53.4	---	177.0	117.2	142.9	135.1	127.7	126.3	127.2	136.7	128.7	128.5	129.4
3c^{††}	34.8	51.2	---	165.5	117.2	143.0	135.2	127.7	127.9	127.6	137.2	128.6	128.8	129.5
3d	---	43.1	---	165.8	120.3	141.5	134.0	128.8	127.8	129.8	134.1	129.5, d ³ J _{13C,19F} = 8.8 Hz	115.5, d ² J _{13C,19F} = 21.4 Hz	162.2, d ¹ J _{13C,19F} = 246.2 Hz
3e	---	43.1	---	165.8	120.1	141.7	134.6	128.8	127.8	129.8	136.8	128.7	129.2	133.3
3f	55.2	43.3	---	165.7	120.5	141.2	134.8	128.7	127.7	129.2	130.3	129.6	114.1	159.0
3g	21.7	---	48.9	165.0	120.8	141.1	134.8	128.6	126.2	129.6	143.1	128.7	127.7	127.3
3h	21.7	---	48.9	165.0	120.8	141.1	134.8	128.6	126.2	129.5	143.1	128.7	127.7	127.3
3i	21.7	---	48.9	165.0	120.7	141.1	134.8	128.6	126.2	129.6	143.1	128.7	127.7	127.3

[†] Isómero Z, ^{††} Isómero E.

En resumen, la formación de las *N*-bencilcinamamidas se logró haciendo uso del ácido bórico como catalizador y aprovechando no solo sus cualidades de selectividad y economía, sino a la vez demostrando que cumple con algunos de los principios más importantes de la química verde como lo son: prevenir la producción de desechos antes que tratar de eliminarlos, poseer una alta inocuidad ante el medio ambiente y ser una materia prima abundante y de fácil acceso. Estas características hacen que el uso del ácido bórico como catalizador dentro de nuestra metodología, aventaje enormemente a otras estrategias que tienen también como finalidad la formación de un nuevo enlace amídico. Este es el caso de procesos que involucran el empleo de haluros de ácidos, con todo y la limitada estabilidad que estos poseen, junto con los riesgos de generación de subproductos volátiles y corrosivos. Todo esto, encamina día a día, y cada vez más, al relevo de estas metodologías por procesos ambientalmente amigables, como el que tratamos de implementar.

Continuando con el desarrollo de esta investigación, se dió pasó al estudio de diversas formas de promover la ciclación intramolecular sobre las *N*-Bencilcinamamidas **3a-i**, que nos condujeran finalmente a las deseadas azepinonas.

7.2 Estudio de la ciclación de las *N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amidas sustituidas **3a-i**

Los sustratos obtenidos en la parte anterior son modelos interesantes tanto desde el punto de vista sintético como desde el punto de vista farmacológico.

Analizando la información química acerca de la construcción de nuevos heterociclos nitrogenados a partir de estos sustratos, se encontró que no existen reportes del uso sintético de las *N*-bencilcinamamidas como elementos de partida para la construcción de *N*-heterociclos de siete miembros.

Teniendo en mente la importancia biomédica de las 2-benzazepinas y sus derivados (ver estado del arte, página 6) y teniendo la experiencia propia de las ciclaciones catalizadas por ácidos,⁶¹ se anticipó que el anillo **A** de las *N*-bencilcinamamidas podría interactuar con el doble enlace C=C formando el

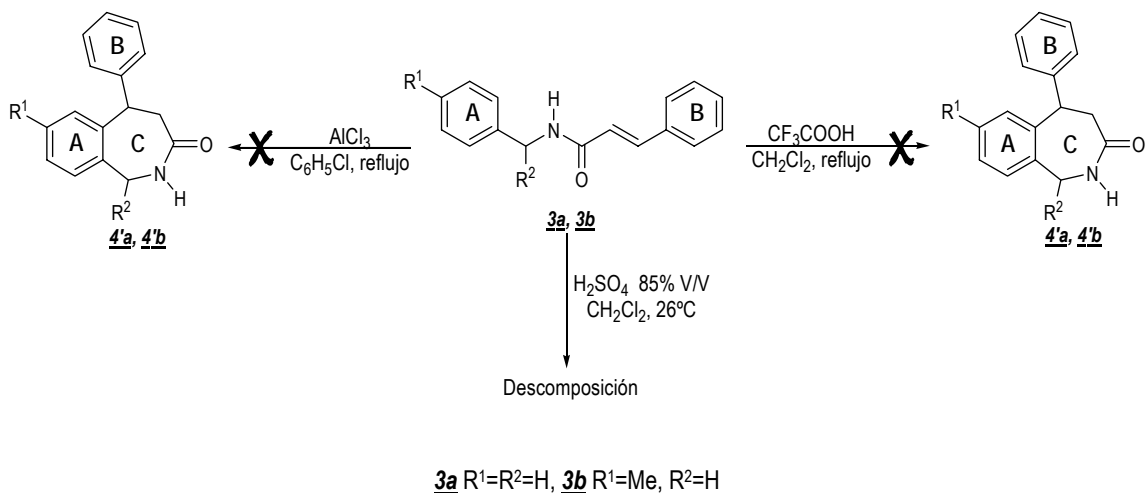
⁶¹ KOUZNETSOV, V.; PALMA, A.; SALAS, S. and STASHENKO, E." Two-Step Synthesis of New 1,2,4,5-Tetrahydrospiro-[3*H*-2-benzazepine-3,4'-piperidines] from 4-Iminopiperidines". *En: J. Heterocyclic. Chem.* Vol. 38 (2001); p. 837-842.

anillo **C** de siete miembros que resultaría en la construcción de las nuevas 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro 2-bezazepin-3-onas (Esquema 19).

Tratando de encontrar las condiciones óptimas para ensamblar el anillo azepinónico **C**, se estudió en primera instancia la reacción de hidroarilación catalizada por ácidos de Brønsted y Lewis. Los catalizadores ácidos usados en estas pruebas fueron el ácido trifluoroacético (TFA), el tricloruro de aluminio (AlCl_3), el ácido sulfúrico (H_2SO_4) y el ácido polifosfórico (PPA).

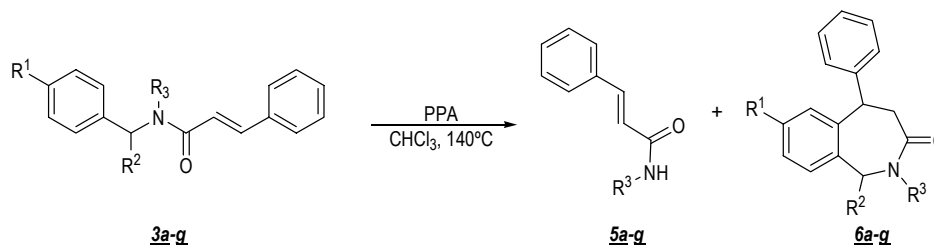
Tanto las reacciones con TFA en diclorometano como con AlCl_3 en clorobenceno, estudiadas sobre las *N*-bencilcinamamidas **3a** y **3b** no produjeron cambios estructurales sobre éstas. En estos estudios se emplearon rangos de temperatura y diferentes proporciones de catalizadores sin lograr promover la ciclación en los sustratos antes mencionados. De igual manera se probó el proceso de hidroarilación empleando H_2SO_4 al 85 % V/V en diclorometano a temperatura ambiente, bajo esta concentración el ácido sulfúrico descompuso las amidas **3a** y **3b** produciendo con muy bajo rendimientos múltiples compuestos que no fueron separados (Esquema 19).

Esquema 19. Intentos de construcción del anillo azepinónico usando diferentes catalizadores ácidos.



Además la reacción de hidroarilación de las *N*-bencilcinamamidas **3a-3g** se estudió bajo condiciones ácidas promovidas por PPA. La purificación por CC de la masa de reacción de los procesos de ciclación condujo a la obtención de la 3-fenilacrilamida **5a**, mientras a partir de la *N*-bencil-*N*-metilcinamamida **3c** se obtuvo la *N*-metil-3-fenilacrilamida **5c** con porcentajes alrededor del 60% (Esquema 20).

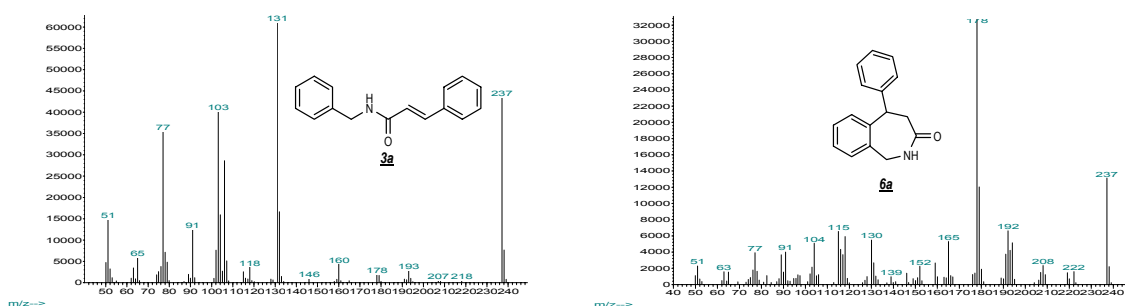
Esquema 20. Hidroarilación de *N*-bencilcinamamidas promovida por PPA.



Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H

El análisis de los crudos a través de CG-EM mostró la formación en menor proporción de un compuesto del mismo peso molecular a la *N*-bencilcinamida de partida, pero con diferente patrón de fragmentación (Figura 20). Estos compuestos posiblemente fueron las 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-onas, producto deseado de la ciclación.

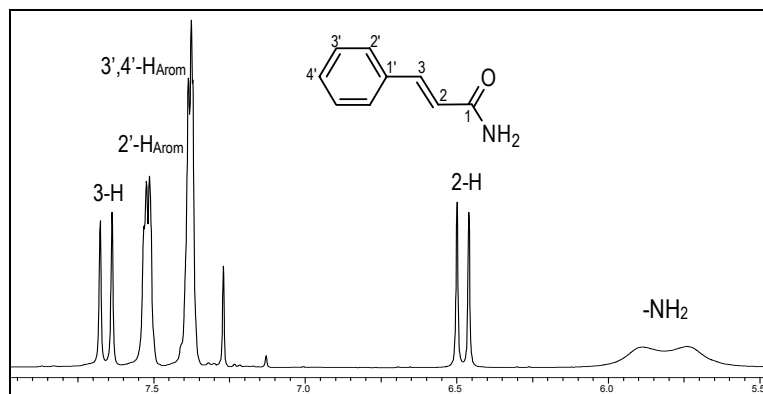
Figura 20. Diferencia espectral en la fragmentación de la *N*-bencilcinamida **3a** y la 5-fenil-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **6a**.



La 3-fenil-acrilamida **5a** aislada se caracterizó por métodos espectrométricos y espectroscópicos. El espectro de ¹H-RMN de este compuesto se muestra en la Figura 21. En él se observan las señales de los protones del grupo amino en 5.67 ppm, además los protones olefínicos se localizan en 6.46 y 7.64 ppm; ambos como dupletas y con constantes de acoplamiento de 15.6 Hz. La región aromática concentra cinco protones de los cuales los protones 2'H aparecen como dobles dobles en 7.51 ppm con constantes de acoplamiento *orto* y *para* por la

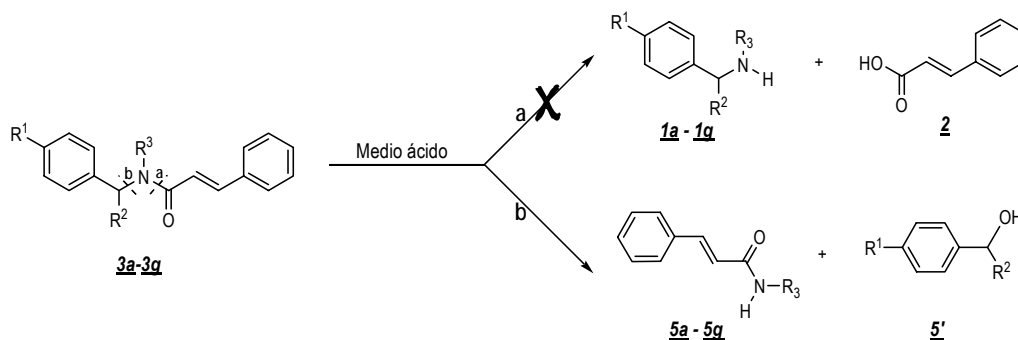
interacción con los protones 3' y 4'H. A su vez estos dos últimos protones aparecen solapados entre 7.42 y 7.35 ppm y se visualizan como multipletes.

Figura 21. Espectro $^1\text{H-RMN}$ de la 3-fenil-acrilamida **5a**.



La ruptura ocurrida sobre las *N*-bencilcinamidas al emplear PPA no corresponde a un proceso típico de hidrólisis ácida (ruptura del enlace NH-CO). La ruptura aunque α al nitrógeno, podía igualmente seguir dos rutas diferentes denominadas **a** o **b** (Esquema 21).

Esquema 21. Hidrólisis de las *N*-bencilcinamidas promovida por ácidos.



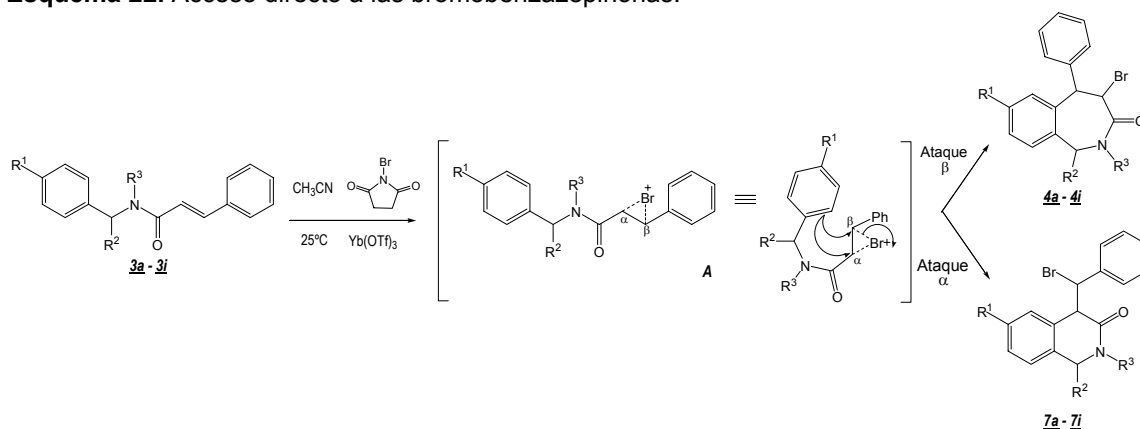
El estudio de los productos de la reacción mostró que no se produjo el ácido cinámico **2** y la bencilamina respectiva **1**, como lo sugiere la hidrólisis según el camino **a**, sino por el contrario en todos los casos estudiados existió ruptura bencílica, ruta **b**, que propició la formación de la 3-fenil-acrilamida **5a** o de la *N*-metil-3-fenilacrilamida **5c** (Esquema 21).

7.3 Ciclación de las *N*-bencilcinamamidas **3a-3i** promovida por NBS y Yb(OTf)₃.

Analizando los resultados obtenidos anteriormente al intentar desarrollar el proceso de ciclación con ácido polifosfórico y alentados por la posible formación de la lactama **6a** (Esquema 20), se buscaron otras condiciones donde la fuerza del ácido y el calentamiento excesivo no fueran una desventaja. Es así, como se encontró que la variante de la reacción de arilación, la haloarilación, exigía condiciones de reacción mucho más suaves: ácidos de Lewis como por ejemplo triflatos y temperatura ambiente.

Estimulados por lo expuesto anteriormente se orientó la segunda etapa de nuestro trabajo hacia el estudio de la reacción de haloarilación sobre las *N*-bencilcinamamidas **3a-3i** preparadas previamente. En este proceso se usó la *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente del halógeno, además se evaluó la actividad del triflato de iterbio, triflato de gadolinio y triflato de samario como catalizadores ácidos, usando acetonitrilo como disolvente. El esquema 22 muestra la ruta estudiada para la construcción la pequeña galería de 2-benzazepinonas deseadas.

Esquema 22. Acceso directo a las bromobenzazepinonas.



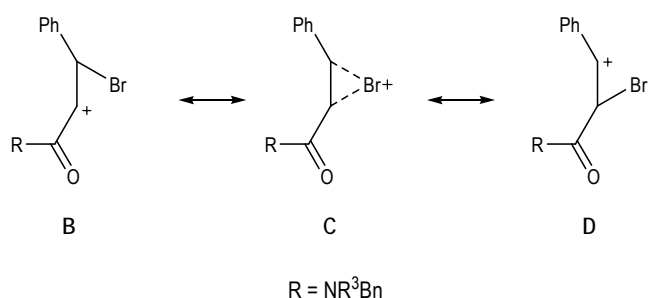
Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	(<i>R</i>)-Me	(<i>S</i>)-Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H	H	H

Como se mencionó en el marco teórico, la reacción de haloarilación es, en términos globales, una sustitución electrofílica aromática que guarda similitud con

la reacción de alquilación de Friedel-Crafts. El proceso de adición de enlaces C-H provenientes del areno al fragmento olefínico está facilitado en la reacción de haloarilación debido a la presencia del halógeno que hace aún más factible el ataque del areno y la posterior formación del nuevo enlace C-C. El intermediario **A** un catión bromonio cíclico es formado posiblemente durante la reacción y favorece el proceso de ciclación.⁵³

Luego de la posible formación del catión ciclobromonio existen aparentemente dos sitios potenciales sobre los cuales sería factible un ataque por parte del areno. Si el ataque se lleva a cabo sobre el carbono α al carbono carbonílico podría obtenerse una isoquinolona 4-bencil-sustituida **7** o en el caso que el ataque ocurra en la posición β se obtendrían las deseadas azepinonas **4a-i**. El esquema 23 presenta algunas de las posibles estructuras de resonancia en el catión bromonio cíclico. Una explicación para justificar la formación preferencial de las benzazepinonas sobre las isoquinolonas, se encuentra al analizar las estructuras B, C y D del esquema siguiente.

Esquema 23. Detalles estructurales del intermediario **A**.



Entre las estructuras B y D es considerablemente más estable esta última, ya que el carbocation bencílico generado supera en estabilidad al carbocatión B a pesar que éste posee de igual forma posibilidad de deslocalización de la carga positiva en oxígeno amídico. La estructura real del intermediario **A**, será un “híbrido” de todas las posibles estructuras de Lewis coherentes, incluidas B, C y D (Esquema 23). Sin embargo la asimetría entre los enlaces C-Br del ión bromonio hace que exista mayor afinidad del areno por realizar el ataque sobre la posición β (catión bencílico).

Basados en estos análisis se preveía que si el proceso de haloarilación ocurría en las *N*-bencilcinamamidas, lo más seguro de esperarse era productos de ciclación de siete miembros.

Luego de la reacción todos los productos se obtuvieron como sólidos blancos estables. Estos compuestos se analizaron inicialmente mediante espectroscopia infrarroja permitiendo identificar la variación espectral ocurrida en relación con los sustratos de partida **3a-3i**. Además para investigar el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos de la reacción se realizó el análisis por espectrometría de masas, (Tabla 4). El conjunto de espectros infrarrojos y los fragmentogramas de las moléculas preparadas, se encuentran dispuestos en los ANEXOS I y II.

Los resultados obtenidos por CG-EM mostraron que la reacción de haloarilación produjo tres compuestos diferentes para la mayoría de amidas estudiadas; dos de ellos, los de menor proporción correspondieron a los productos monobromados y posiblemente ciclados. El pico mayoritario poseía un peso molecular igual a la amida de partida respectiva. La tabla 4 contiene la relación porcentual medida a través de CG en la que se encontraron estos tres productos al interior de la mezcla.

Tabla 4. Características de los productos de la reacción de haloarilación.

Producto	EM (M ⁺ , m/z), %**	EM (M ⁺ , m/z), %**	EM (M ⁺ , m/z), %**	R _f [*]	P.f (°C)	Bandas de absorción en el IR (cm ⁻¹)				
						Vib. T. N-H	Vib. T. NC=O	Flexión N-H	Tensión C-N	Vib. T. C-Br
4a	(315, 317), 3.1	(237), 88.8	(315, 317), 8.2	0.41	178-179	3270	1654	1565	1226	598
4b	(329, 331), 8.7	(251), 71.2	(329, 331), 20.1	0.44	186-187	3257	1654	1569	1226	598
4c	(329, 331), 4.4	(251), 95.6	(329, 331), 1.9	0.60	135-136	---	1641	---	1233	587
4d	(333, 335), 2.0	(255), 93.9	(333, 335), 4.1	0.38	174-175	3271	1655	1560	1225	599
4e	(349, 351), 3.2	(271), 90.5	(349, 351), 6.3	0.22	191-192	3253	1654	1568	1224	598
4f	---	(345, 347), 100	---	0.22	194-195	3261	1655	1567	1226	598
4g	(329, 331), 3.8	(251), 91.5	(329, 331), 4.7	0.43	194-195	3270	1655	1560	1225	600
4h	(329, 331), 3.0	(251), 94.9	(329, 331), 2.0	0.43	193-194	3269	1655	1565	1224	599
4i	(329, 331), 1.7	(251), 93.9	(329, 331), 4.4	0.43	193-195	3273	1655	1563	1223	599

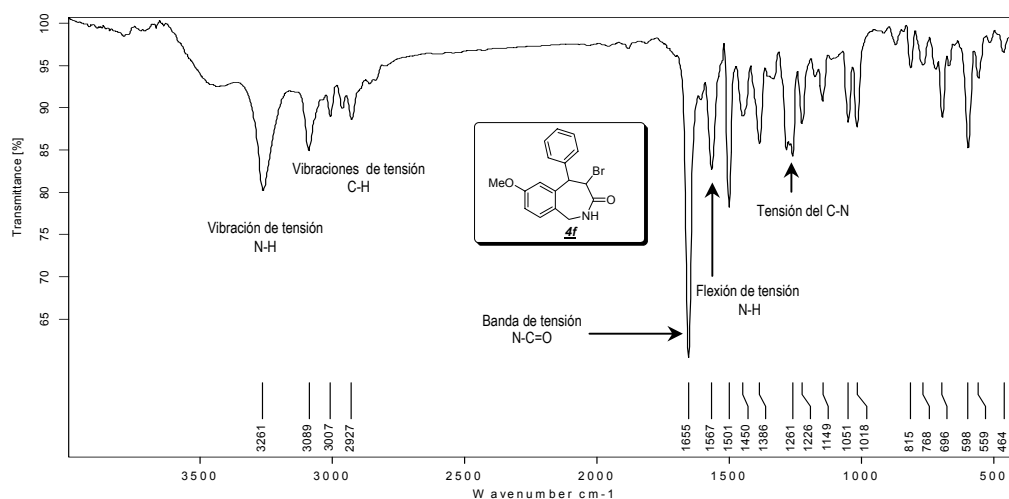
** Porcentaje medido a través de CG-EM

Únicamente la haloarilación desarrollada sobre la amida **3f** generó la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f** con rendimiento moderado (52%), pero sin promover los productos colaterales vistos en las demás amidas de la serie.

El análisis por espectroscopia infrarroja entregó evidencia veraz acerca de la modificación estructural sufrida por las *N*-bencilcinamamidas luego del proceso de haloarilación. Bandas que existían previamente desde las cinamamidas y que permanecen en los productos como de la tensión y flexión N-H en la mayoría de

amidas (exceptuando **4c**), o la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbonilo amídico en la región de $1640-1655\text{ cm}^{-1}$ fueron ubicadas con certeza. Otras bandas importantes encontradas corresponden a las vibraciones C-H_n alifáticas centradas alrededor de 3000 cm^{-1} y la tensión del C-N entre $1220-1240\text{ cm}^{-1}$. La desaparición de la tensión C=C encontrada anteriormente en todas las *N*-benzilcinamamidas **3a-3i** en $1610-1620\text{ cm}^{-1}$ junto a la pérdida de la banda debida a la flexión C=C-H fuera del plano muestra de manera tangible que existió reacción de adición sobre ese doble enlace carbono-carbono (Figura 22). Esta aseveración se confirmó posteriormente con los análisis de RMN.

Figura 22. Espectro Infrarrojo de la benzazepinona **4f**.

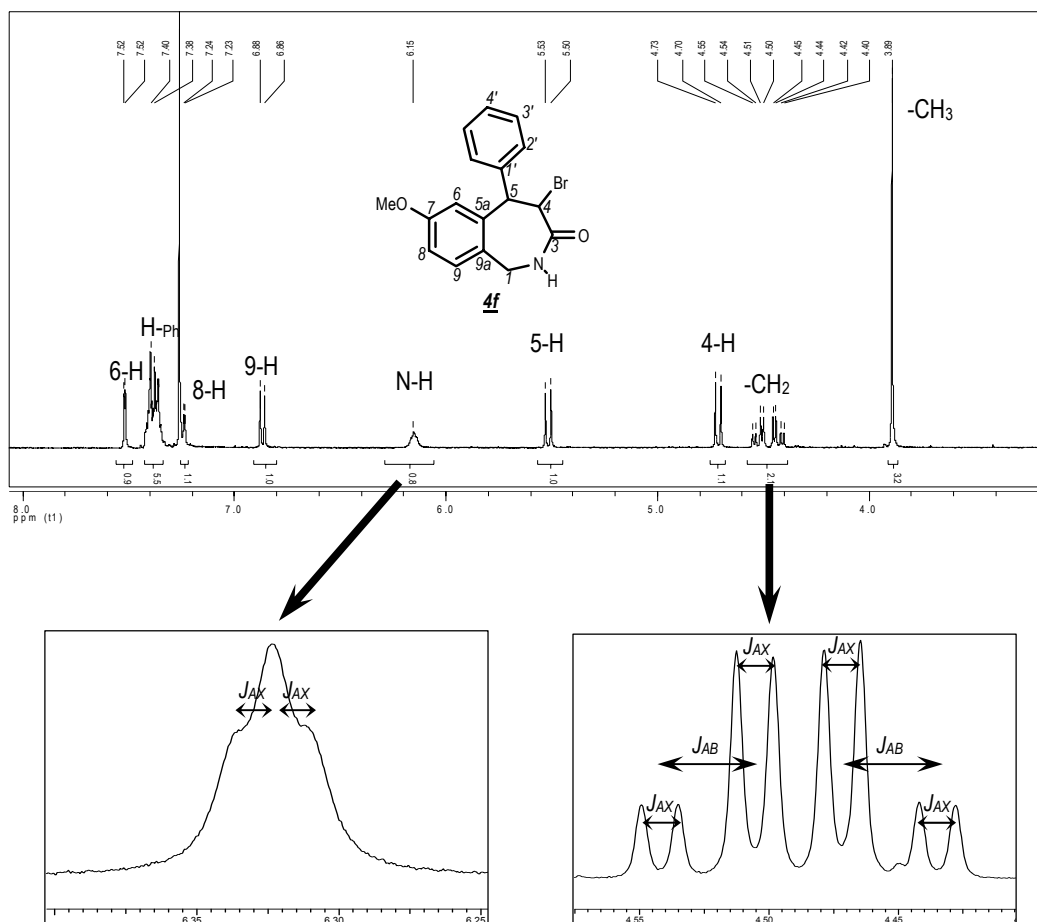


Las moléculas obtenidas en la etapa de ciclación fueron analizadas mediante resonancia magnética nuclear tanto protónica como de carbono además de espectros bidimensionales. Este estudio entregó información útil para el proceso de elucidación estructural.

En el espectro de ^1H -RMN de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f** (Figura 23) se aprecian las señales correspondientes a los diferentes protones de la molécula. La señal propia del metoxi se halla en 3.89 ppm, a frecuencias mayores 4.72 ppm aparece la señal de los protones metilénicos, que resultaron ser anisócronos (diastereotópicos) y formaron un sistema **ABX** de segundo orden con el proton del N-H (6.15 ppm) amídico. El aspecto de este sistema se observa en la figura 5. Este interesante fenómeno ocurre cuando dos de los núcleos de dicho sistema, **A** y **B**, poseen $J_{AB} \sim \nu_o \bar{\Delta}_{AB}$ mientras que el tercer otro núcleo **X** aparece separado de los otros dos por una diferencia de desplazamientos químicos que es relativamente grande comparada con los acoplamientos J_{AX} y J_{BX} . Es común lograr reunir estos requisitos en los

protones metilénicos de compuestos cíclicos, como en el caso de los cicloalcanos, para estos compuestos la 2J está en un intervalo de 12-15 Hz, por otro lado, los protones 1-H en las 2-benzazepinas tienen valores de J_{AB} con magnitudes de 14.5 Hz.²²

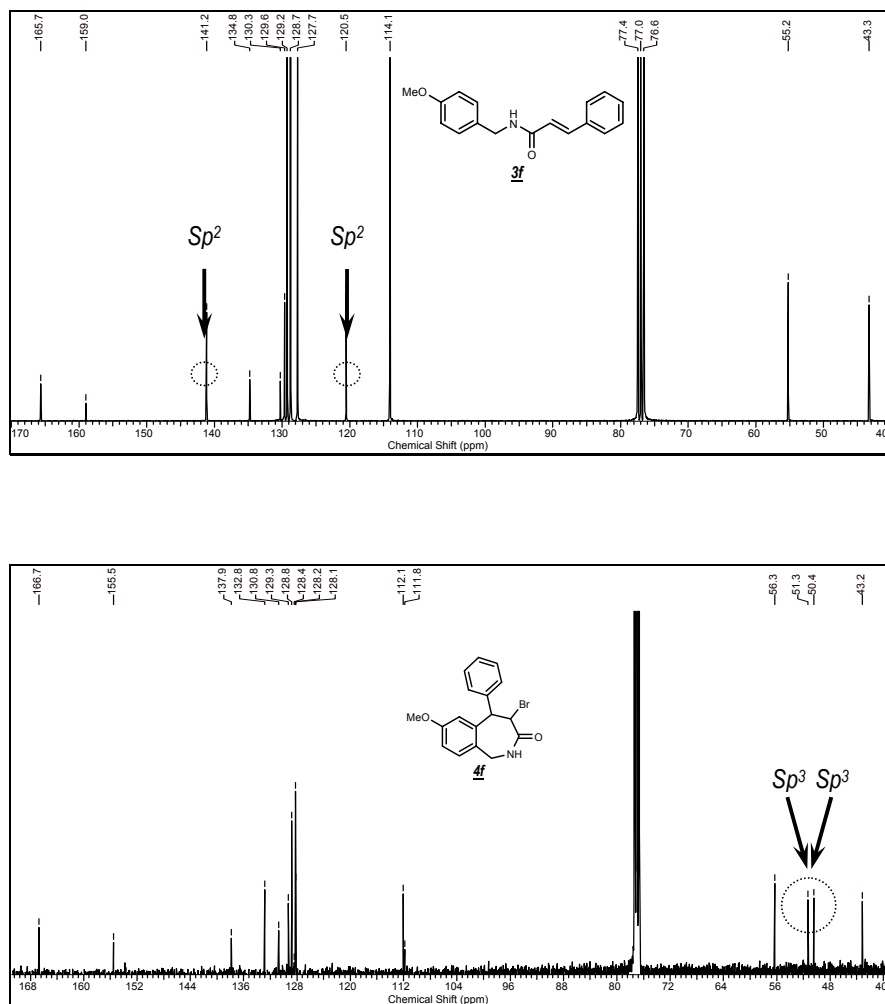
Figura 23. Espectro de ^1H -RMN de la benzazepinona **4f**.



El valor encontrado para la constante de acoplamiento geminal entre los protones metilénicos J_{AB} para la benzazepinona **4f** fue de 14.7 Hz, mientras que la J_{AX} tuvo una magnitud de 5.8 Hz.

El análisis del espectro de ^{13}C -RMN de la benzolactama **4f** indicó la desaparición de las señales correspondientes a los carbonos sp^2 del doble enlace carbono-carbono encontrados anteriormente en 141.2 y 120.5 ppm para la *N*-bencilcinamamida **3f**. Las nuevas señales situadas en regiones típicas para carbonos sp^3 (51.3 y 50.4 ppm) muestran que se completó el proceso de adición por parte del bromo al fragmento olefínico (Figura 24).

Figura 24. Comparación de las señales de ^{13}C -RMN entre la cinamamida **3f** y la azepinona **4f**.

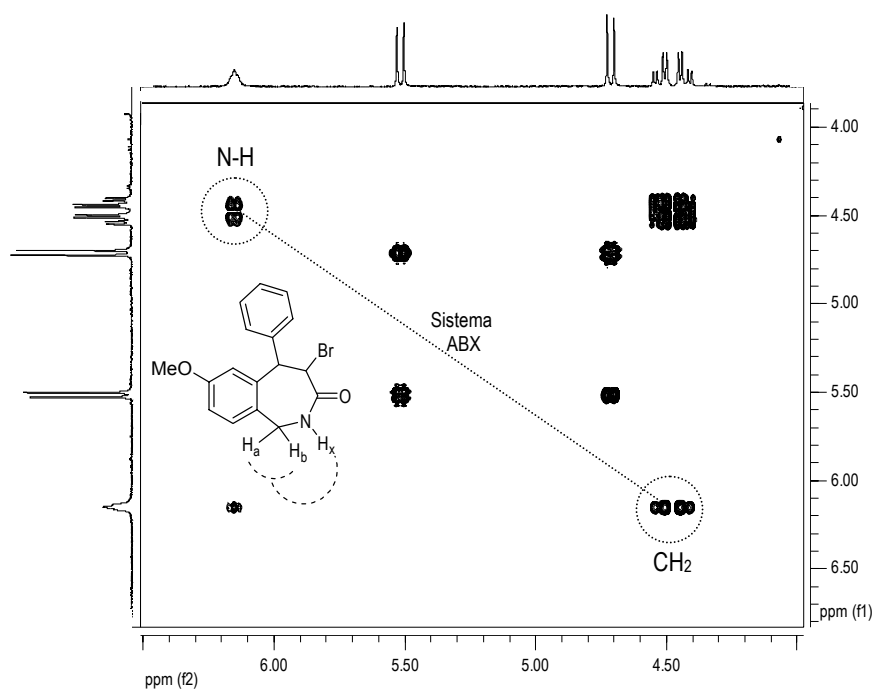


Junto a la información expuesta previamente, el conjunto de espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 también arrojaron detalles acerca de la zona aromática de la benzazepinona **4f**. En esta región se encontraron las señales del grupo de carbonos cuaternarios provenientes de la amida precursora **3f** y la aparición de un nuevo carbono cuaternario 5a-C en 128.4 ppm, esta nueva señal demuestra la consecución de reacción de sustitución electrofílica ocurrida sobre el sistema aromático.

El acoplamiento a tres enlaces entre los protones metilénicos y el protón amídico a pesar de la presencia de del heteroátomo se confirma no solo con el patrón de desdoblamiento explicado anteriormente, el espectro COSY de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro 2-benzazepin-3-ona **4f** termina por corroborar este

hecho. En el sector mostrado de este espectro bidimensional se aprecia la interacción existente entre estos dos grupos de protones (Figura 25).

Figura 25. Espectro de COSY de la benzazepinona **4f**.



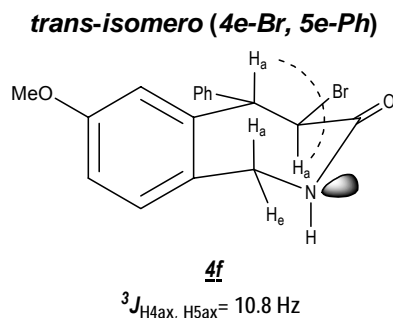
Además de las señales del metilo y metileno se observan las correspondientes al par de CH en 4.72 y 5.52 ppm. Estos dos metinos de la molécula acoplan entre sí, manifestándose esto a través de la aparición de dobletes con constante de acoplamiento 3J de 10.8 Hz.

Aunque es apresurado señalar la estereoquímica exhibida por las azepinas sintetizadas, el valor de 3J igual a 10.8 Hz entre los protones 4-H y 5-H da información valiosa acerca de que tipo de orientación prevalece entre estos protones.

Estudios relacionados con la conformación más estable de las tetrahydro-2-benzazepinas²² indican probablemente que la disposición axial-axial entre los protones metínicos (4H y 5H) es la que predomina en la 2-benzazepinona **4f** sintetizada. La figura 26 muestra la posible distribución espacial de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-ona **4f** donde la conformación de

silla según los estudios antes señalados, prima sobre las conformaciones bote y bote torcido.

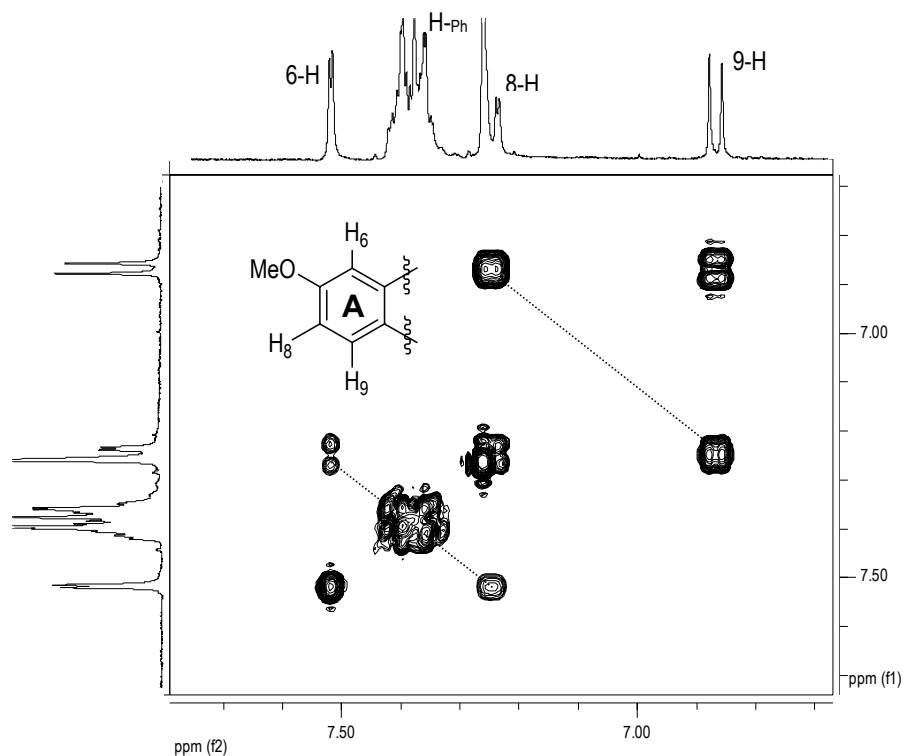
Figura 26. Posible conformación espacial de la benzazepinona **4f**.



El estudio de las señales para los protones aromáticos (anillo **A**) así como sus desdoblamientos aportaron valiosa información para confirmar el éxito del proceso de ciclación. Alrededor de los protones fenílicos (anillo **B**) 7.32-7.44 ppm, se sitúan las señales de los protones 6,8,9-H, la interacción entre este conjunto de protones se analizó mediante el espectro COSY.

El protón encontrado a valores de campo más altos fue 9-H, ubicado en 6.87 ppm, este núcleo interaccionó únicamente con el protón 8-H (figura 26), provocando un desdoblamiento en doblete con constante de acoplamiento de 8.4 Hz (típico valor para *J-orto*). El protón 8-H encontrado en 7.24 ppm no solo interaccionó con 9-H sino que a su vez acopló con el protón 6-H, el doblete esperado resultó parcialmente solapado por la señal característica del disolvente (CDCl_3). Sin embargo, la medición de las constantes para este sistema fue posible y mostró acoplamientos *orto* ($J = 8.4 \text{ Hz}$) con 9-H y *meta* ($J = 2.1 \text{ Hz}$) con 6-H. Por último, el protón 6-H apareció como doblete ubicado en 7.52 ppm, este único desdoblamiento con valor de *J meta* muestra la ausencia del núcleo 5-H, pues no se encontró en el espectro señal alguna para este protón y además no presentó acoplamiento entre ningún protón del anillo **A** con el protón hipotético 5-H (Figura 27).

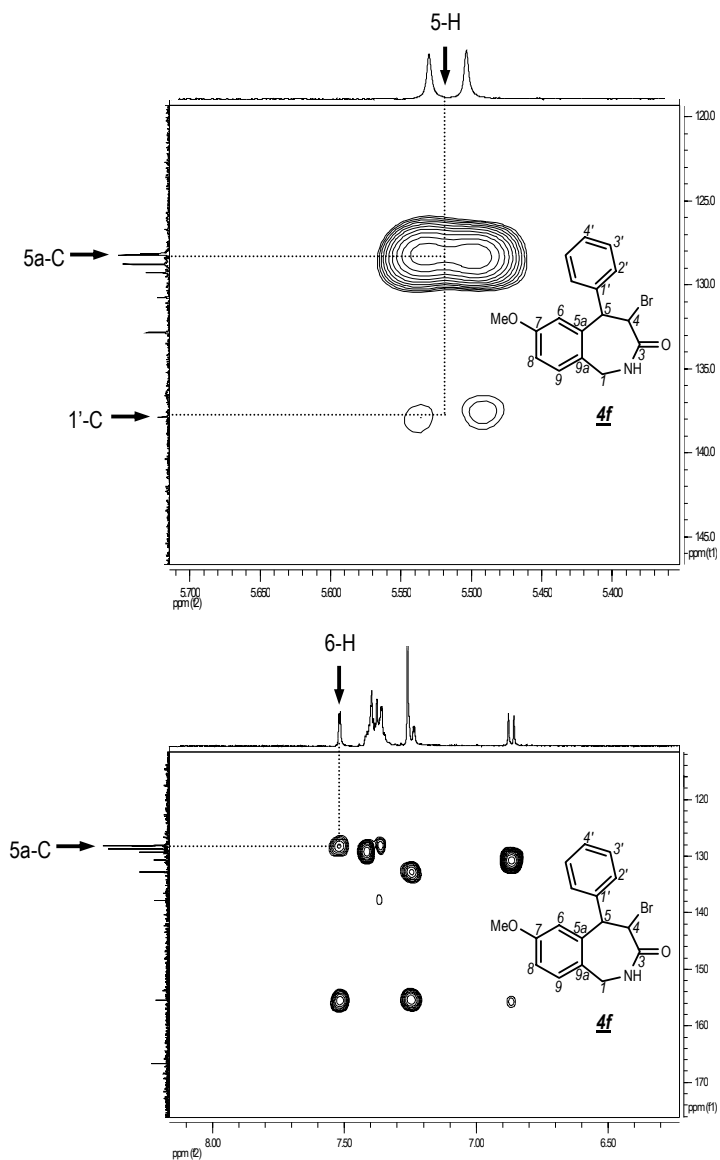
Figura 27. Zona aromática del espectro COSY de la benzazepinona **4f**.



Además del experimento COSY se realizaron experimentos bidimensionales de acoplamiento heteronuclear como HMQC y HMBC. Estos estudios favorecieron no solo la asignación de todos los carbonos claves presentes en la molécula sino que además ayudaron notoriamente a confirmar el éxito en la reacción de haloarilación.

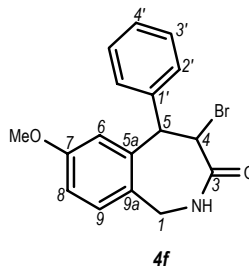
Dentro de los aportes más destacados del experimento HMBC estuvo permitir distinguir entre los protones de los carbonos metínicos 4-C y 5-C al mismo tiempo que se corroboró el acople entre 5-H con dos carbonos cuaternarios 1'-C y con 5a-C. Este último acople junto a la interacción vista a dos en enlaces del protón 6-H, igualmente con 5a-C, indicó que la construcción del anillo azepinónico tan deseado había sido un hecho (Figura 28).

Figura 28. Interacción entre los protones 5-H y 6-H con el carbono 5a-C observada a través de HMBC.



Toda la información de RMN (^1H y ^{13}C) usada para la caracterización de la benzazepinona **4f** se encuentra dispuesta en la parte experimental (3.3) de este trabajo, además la asignación inequívoca de las señales a los núcleos respectivos tanto protones como carbonos se puede apreciar en la figura 29.

Figura 29. Datos de RMN para la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**.



Datos de ¹ H-RMN (δ [ppm], multiplicidad, J [Hz])									
Comp.	Me	1-H	4-H	5-H	6-H	8-H	9-H	H-Ph	N-H
4f	3.89	4.50, m	4.72, d J _{4,5} = 10.8	5.52, d J _{5,4} = 10.8	6.87 d J _{6,8} = 2.10	7.24 dd J _{8,6} = 8.42 J _{8,9} = 2.10	7.51 d J _{9,8} = 8.42	7.32-7.44 m	6.15 br.t J _{NH,1} = 5.8

Datos de ¹³ C-RMN (δ [ppm])															
Comp.	Me	1-C	3-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	1'-C	2'-C	3'-C	4'-C
4f	56.3	43.1	166.7	50.4	51.3	128.4	132.8	155.5	128.1	112.0	130.7	137.8	128.0-129.5	128.0-129.5	128.0-129.5

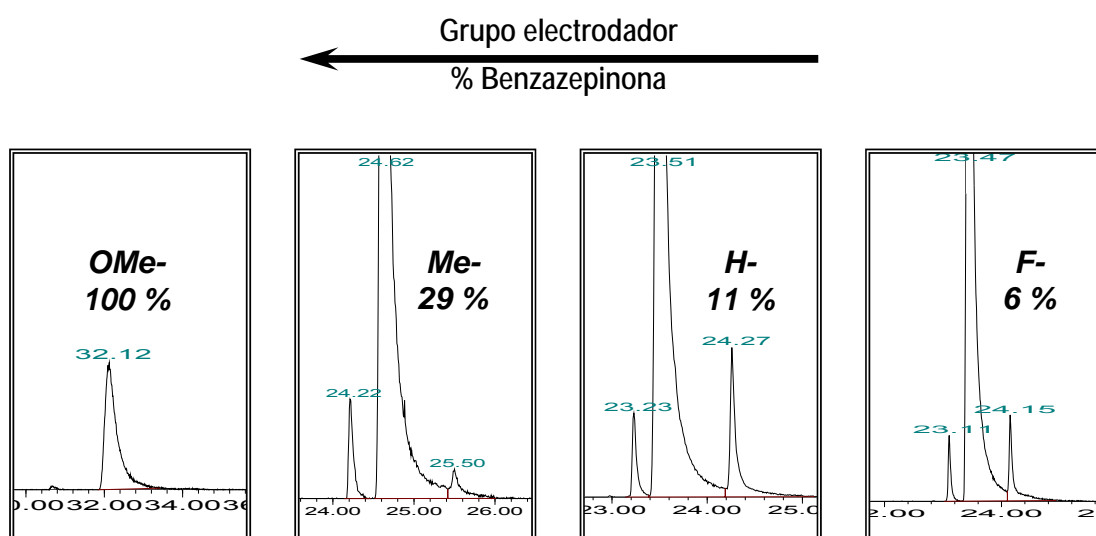
Teniendo toda la información espectral sobre el compuesto **4f**, se puede afirmar que la ciclación de la amida **3f** promovida por NBS y Yb(OTf)₃ ocurre de manera diastereoselectiva ofreciendo la formación del *trans*- (4e-Br, 5e-Ph)-benzazepinona **4f**.

Además de la ciclación lograda sobre la cinamamida **3f**, el conjunto de reacciones llevadas a cabo en el resto de la serie de compuestos **3a - 3i** arrojó información valiosa, relacionada con las exigencias que la reacción de haloarilación impone sobre los sustratos que pretenden ser ciclados. La presencia de grupos como los metilos ubicados en las posiciones α al nitrógeno amídico (**3g - 3i**) o enlazado directamente con el nitrógeno como en la cinamamida **3c** no contribuyen a favorecer la ciclación intramolecular. Esta afirmación está basada en los análisis cromatográficos efectuados acerca de la proporción en que se formaron las benzolactamas esperadas en relación al compuesto mayoritario obtenido de la reacción.

Esta misma clase de análisis se realizó sobre la serie de cinamamidas donde se varió el sustituyente de la posición 4 de anillo **A** (fragmento bencílico). Los resultados obtenidos a través de cromatografía de gases, indican claramente la relevancia que tiene la presencia de un grupo electrodonador ubicado en el anillo **A**, para el caso nuestro en la posición 4. Como se discutió anteriormente el proceso de hidroarilación sobre la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-en-amida **3f** permitió

obtener la benzazepinona **4f**. Sin embargo, a medida que se cambió el sustituyente en esa posición, pasado desde grupos electrodonadores hasta electroatrayentes, la proporción en que se formaron las benzazepinonas se redujo de forma notoria. En la figura 30 se puede apreciar de manera gráfica el efecto que tuvo sobre las áreas de los picos cromatográficos la variación del sustituyente en la posición 4. Al pasar desde un grupo dador como metoxi hasta uno fuertemente atractor como lo es el fluor.

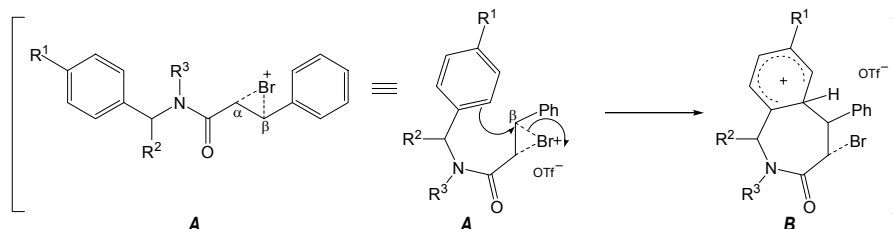
Figura 30. Efecto de los grupos electrodonadores y electroattractores en el anillo **A** sobre la reacción de haloarilación.



Recordando que la haloarilación es un proceso que guarda amplia similitud con la reacción de Friedel-Crafts y que es en general una reacción de sustitución electrofílica aromática, debe buscarse en sus bases la explicación sobre la reactividad del fragmento aromático en relación a los grupos sustituyentes.

Como se explicó anteriormente en esta misma sección y se ilustró en el esquema 22. El posible mecanismo de la haloarilación envolvía la formación probablemente de un intermediario como el denominado **A**. En el caso que la reacción transcurra mediante el ataque electrofílico intramolecular en este intermediario, podría eventualmente formarse otro intermediario del estilo de un complejo de Wheland (intermediario **B**) (Esquema 24).

Esquema 24. Posible formación del intermediario **B**.



Basados en la posible formación del intermediario **B** se puede entender lo ocurrido experimentalmente con los diferentes grupos sustituyentes. El complejo de Wheland probablemente formado, se sabe que es afectado por el grado y clase de sustitución que exista en el areno. Es bien conocido que el efecto estabilizador de los sustituyentes dadores depende no solo de su existencia en el areno sino de la ubicación con respecto al carbono aromático que realiza la S_E2 , y aunque en nuestro caso los grupos OMe o Me no se encuentran en la mejor posición, es considerablemente más beneficioso para la estabilidad del intermediario **B** que existan grupos dadores que puedan a través de efecto inductivo positivo aportar a su estabilidad. El caso de las reacciones llevadas a cabo con H, F o Cl en la posición 4, revelan que anillos no activados o desactivados se resisten a sufrir la reacción de haloarilación, pues basados en el mismo análisis anterior, aplicado ahora a los grupos electrodadores, estos tres grupos no tienen ventajas para ofrecer que promuevan la existencia del complejo de Wheland, vital para el proceso.

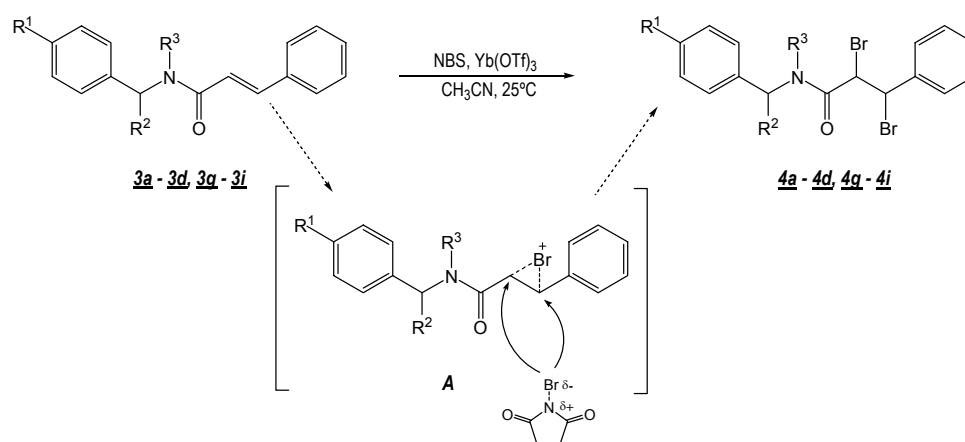
Anteriormente se mencionó que la reacción de haloarilación generó tres compuestos para la mayoría de reacciones, con excepción de la obtención exclusiva de **4f**. De estos tres compuestos el mayoritario siempre tuvo un peso molecular, según EM, igual al del sustrato de partida. Los fragmentogramas de estos compuestos conservaban los mismos iones que las amidas de partida, pero sus intensidades variaban lo suficiente para ser detectados. Además, los puntos de fusión de estos productos fueron mucho mayores que los de sus precursores, encontrándose diferencias de hasta 81°C para la pareja **3a** -**4a**. Otra marcada diferencia que se halló, fueron los factores de retención medidos en CCF que para los todos los productos de la haloarilación fueron considerablemente menores a las cinamamidas.

El análisis de los espectros de infrarrojo para la serie de compuestos obtenidos mostró que al igual que para **4f**, ocurrió desaparición de la banda producto de la tensión C=C en la región de 1610-1620 cm^{-1} , indicando esto que la instauración de

este sector fue transformado por un proceso de adición al doble enlace. Los nuevos carbonos alifáticos se encontraron a través de ^{13}C -RMN en la región cerca de 50 ppm. El análisis por ^1H -RMN de los respectivos protones mostró que se ubicaron no solo en regiones atípicas para protones olefínicos, sino que además los valores para las constantes de acoplamiento eran diferentes a los presentados por los protones olefínicos en los sustratos de partida **3**.

Teniendo entonces ya claro que el producto mayoritario de la haloarilación no se trababa, simplemente de la misma *trans*-cinamamida de partida o de su isómero *cis*. Se trató con la información colectada hasta ese momento determinar la estructura de ese producto. Para descartar una estructura cíclica se realizó el mismo análisis usado con **4f**. El conjunto de experimentos de RMN indicó que el compuesto poseía un esqueleto análogo al de las cinamamidas, pero que carecía de la instauración del ácido cinámico precursor. Así que la tarea consistía ahora en determinar que grupos habían sido adicionados al fragmento olefínico. Bajo las condiciones de reacción usadas (NBS, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y CH_3CN) las posibilidades se redujeron y orientaron hacia un producto dibromado (Esquema 25).

Esquema 25. Posible formación de los productos dibromados durante la reacción de hidroarilación.

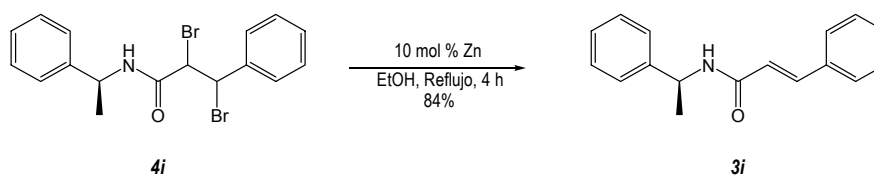


El exceso de NBS usado y la reactividad del doble enlace, quizá hicieron prevalecer el proceso de adición electrofílica $\text{Ad}_{\text{E}2}$, sobre la reacción de haloarilación, en donde otra molécula de NBS probablemente a través de una adición *anti* sobre el intermediario **A**, generó los compuestos dibromados.

Para confirmar químicamente que las condiciones de haloarilación promovieron una reacción de adición electrofílica, se tomó una parte del producto **4i** y se sometió a un proceso reductivo (probablemente una desbromación de dibromuros

vecinales), que debía conducir a la $S^*-(-)-N$ -(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3i** (Esquema 26).

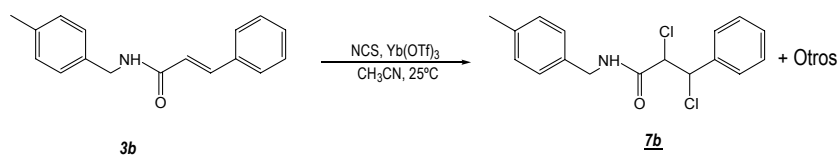
Esquema 26. Obtención de la cinamamida **3i** mediante reducción catalítica del producto **4i**.



Efectivamente la reducción suave del producto **4i** generó la cinamamida esperada, esto se confirmó mediante CG-EM e IR. Ratificando lo supuesto hasta este momento.

Ensayos posteriores de la misma reacción de haloarilación empleando *N*-clorosuccinimida (NCS) como fuente del halógeno, mostraron que igualmente el proceso de Ad_E2 primava sobre la S_E2 aromática. Para este caso se usó la cinamamida **3b** encontrando según CG-EM que la reacción produjo el derivado diclorado por adición al doble enlace olefínico además simultáneamente derivados monoclorado y diclorados (Esquema 27).

Esquema 27. Posibles productos clorados de la reacción entre la cinamamida **3b** con la NCS.



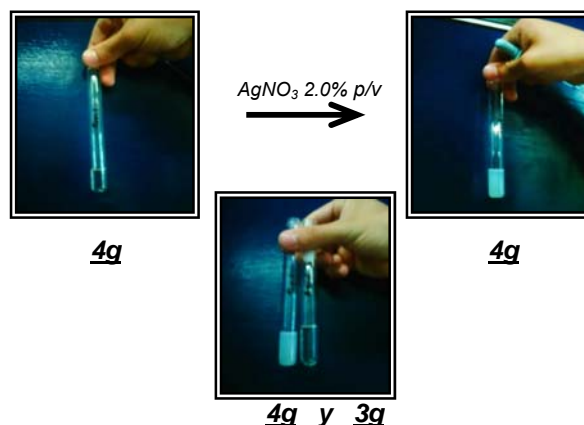
Para los derivados clorados fue posible encontrar los respectivos iones moleculares en espectrometría de masas, esta particularidad estuvo ausente en los derivados bromados. Teniendo en cuenta que el cloro ostenta mayor carácter electronegativo y menor tamaño que el bromo, se hace evidente que la fuerza del enlace es mayor que el respectivo enlace C-Br. Esto justificaría en parte la ausencia del ión molecular en los compuestos bromados, donde el enlace más lábil y la estabilidad de las cinamamidas hacen que probablemente exista en primer lugar eliminación de una molécula de bromo, con restauración del doble enlace y posterior ruptura adicional, De ahí la similitud en los patrones de fragmentación entre las amidas y los productos bromados.

La determinación de compuestos orgánicos halogenados es uno de procedimientos más comunes en los trabajos de química analítica, encontrándose un volumen considerable de información en la literatura científica, donde destacan los ensayos clásicos.^{62,63} En general todos los métodos incluyen inicialmente la descomposición de la muestra orgánica halogenada, con el objetivo de reducir el contenido de halógenos hasta sus formas ionizada. En segundo lugar se prosigue a la identificación del ión haluro por métodos convencionales.

Dentro de los métodos de descomposición más usados se encuentran el empleo de la bomba de peróxidos Parr, la bomba de oxígeno, la combustión Winter, el empleo de sodio en solución de amonio o la fusión sódica. Luego de la etapa de descomposición, viene la confirmación de la presencia del halógeno que se consigue comúnmente mediante la precipitación del halogenuro de plata.

Para corroborar de forma experimental la presencia de bromo en los compuestos que carecían de ión molecular en EM, se realizó la fusión sódica de las muestras. Para esta prueba se usaron blancos de la matriz y blanco negativo. La precipitación del bromuro de plata se logró por adición de solución de nitrato de plata en baja concentración. Los resultados visuales de estos ensayos se muestran en la Figura 31.

Figura. 31. Resultados visuales del ensayo de fusión sódica sobre los compuestos **3g** y **4g**.



⁶² VAUGHN, T. and NIEUWLAND J. "Determination of Organic Halogen by Liquid Ammonia-Sodium Process". *En: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* Vol. 3 (1931); p. 274-275.

⁶³ DAINS, F. and BREWSTER, R. "The Liquid Ammonia-Sodium Method for the Determination of Halogen in Organic Compounds". *En: J. Am. Chem. Soc.* Vol. 42 (1920); p. 1573-1579.

Tanto el ensayo realizado a la benzazepinona **4f** como a algunos de los demás productos **4** (exceptuando obviamente a **4d** y **4f**), mostraron presencia de halógeno en la estructura. La turbidez apreciada al interior del tubo de ensayo que contenía a **4g** (Figura 31), es producto de la suspensión y posterior precipitación de bromuro de plata. Ni la matriz en ausencia de analito (blanco), ni tampoco el ensayo para el blanco negativo usando a **3g**, indicaron presencia de halógenos por contaminación cruzada.

Estas observaciones reforzaron la aseveración hecha anteriormente acerca de la obtención de los productos dibromados.

7.4 Resultados de los estudios de bioactividad de los compuestos sintetizados.

En nuestra investigación un objetivo importante consistió en preparar muestras representativas para diversos ensayos de actividad farmacológica. El estudio de bioactividad se inició con ensayos evaluativos de la actividad anticolinesterásica sobre los compuestos **3a-3i**, **3j** y **4a-4i**,

De igual forma, en esta investigación también se realizaron ensayos para valorar la actividad antifúngica sobre diferentes tipos de cepas. En este caso las muestras evaluadas correspondieron a toda la serie de *N*-bencilcinamamidas preparadas y adicionalmente se estudió la *N*-(2-metilfural)cinamamida **3j** igualmente sintetizada durante el trabajo experimental.

7.4.1 Evaluación de la actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa.

Dentro de los diversos sistemas de neurotransmisores implicados en la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, el que hasta hoy está mejor caracterizado es el sistema colinérgico. Fisiológicamente, la sinapsis colinérgica asegura su funcionalidad con la síntesis de acetilcolina a nivel de la terminal presináptica, su unión a receptores muscarínicos y nicotínicos y su rápida degradación por la enzima acetilcolinesterasa. De ahí que exista un gran interés, y se haya centrado la atención recientemente en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa que, al prevenir la hidrólisis de la acetilcolina, aumenta la biodisponibilidad del neurotransmisor en las sinapsis colinérgicas. Al inhibir la enzima, se van a elevar indiscriminadamente los niveles de acetilcolina sináptica, facilitando los efectos del neurotransmisor, tanto a nivel nicotínico como a nivel muscarínico⁶⁴.

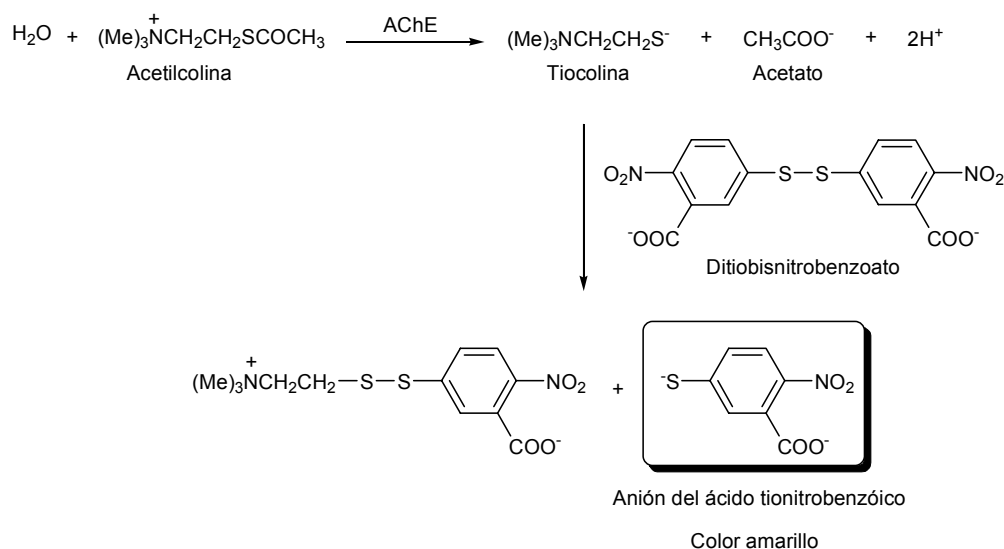
La única estrategia farmacoterápica que ha demostrado hasta ahora cierta eficacia para detener el progreso de la enfermedad de Alzheimer es la encaminada a evitar la degradación de la acetilcolina, con la pretensión de contrarrestar su déficit cerebral. Así, por ejemplo, fármacos que inhiben de forma reversible la acetilcolinesterasa cerebral, como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina o la galantamina, evitan la degradación del neurotransmisor y de esta manera favorecen la elevación de los niveles de acetilcolina en la hendidura sináptica.

⁶⁴ GARCIA, A. and GANDÍA, L. *En*: "Fronteras en la Enfermedad de Alzheimer" Serie Científica; Universidad Autónoma de Madrid. Cap. 7, (2002); p. 120-139.

Sustentados en esta información, se decidió desarrollar estudios sobre inhibición de la enzima acetilcolinesterasa bovina, en todos los productos obtenidos. Este trabajo se realizó en las instalaciones de Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional del Rosario-Argentina por la Qca, MSc. Leonor Y. Vargas Méndez, La metodología seguida para los ensayos está basada en el procedimiento descrito por Ellman⁶⁵.

El método colorimétrico utilizado para determinar la capacidad de una muestra para inhibir a la acetilcolinesterasa, es una modificación del empleado por Ellman, en el cual la actividad enzimática se determina mediante el incremento de color producido por la tiocolina, precedente de la hidrólisis de la acetilcolina, cuando ésta reacciona con el ión ditiobisnitrobenzoato para formar el anión del ácido tiobisnitrobenzónico que posee coloración amarilla (Esquema 28).

Esquema 28. Reacción enzimática base, del método colorimétrico para determinar la actividad enzimática de la AChE.

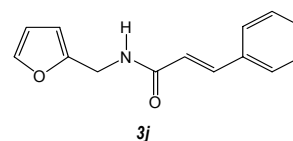
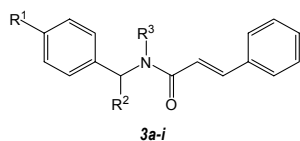


Los resultados de los ensayos de inhibición de AChE bovina se presentan en las Tablas 5 y 6.

⁶⁵ ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V. and FEATHER-STONE, R. "A New And Rapid Colorimetric Determination Of Acetylcholinesterase Activity". *En: Biochem Pharmacol.* Vol. 7, (1961); p. 88-95.

Tabla 5. Porcentaje de inhibición de la enzima AChE y valores de IC₅₀ de las cinamamidas **3a-j**.

Resultados de la actividad anticolinesterásica para las cinamamidas 3a-3j											
Compuesto.	Porcentaje de Inhibición %									IC ₅₀	
	1x10 ⁻³ M	5x10 ⁻⁴ M	1x10 ⁻⁴ M	5x10 ⁻⁵ M	1x10 ⁻⁵ M	1x10 ⁻⁶ M	1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁸ M	1x10 ⁻⁹ M	μM	μg/mL
3a	86,18	-	38,84	-	18,10	17,36	16,07	15,42	14,82	188	44,56
3b	76,74	-	32,33	-	-	-	-	-	-	256	64,26
3c	84,64	-	31,57	-	-	-	-	-	-	199	49,95
3d	80,13	64,41	28,77	23,61	-	-	-	-	-	262	66,81
3e	81,84	68,62	32,95	26,18	-	-	-	-	-	216	58,54
3f	88,28	-	41,92	-	18,94	18,78	18,13	16,30	16,17	136	36,31
3g	69,16	-	21,34	-	6,02	5,89	5,77	3,25	2,48	407	102,1
3h	82,21	68,05	31,23	25,10	-	-	-	-	-	227	56,98
3i	58,44	-	31,77	-	3,22	2,76	1,70	1,48	1,08	463	116,2
3j	82,14	-	33,28	-	-	-	-	-	-	180	40,86
Galantamina	100,0	-	97,83	-	95,89	46,63	6,15	2,43	2,11	0,75	0,22
Fisostigmina	100,0	-	100,0	-	97,04	70,37	52,80	42,97	37,77	0,05	0,014



Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	(R)-Me	(S)-Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H	H	H

Junto a los ensayos realizados sobre las cinamamidas **3a-j**, se evaluó la actividad que presentaban las mezclas producto de la reacción de haloarilación, incluyendo, la benzazepinona **4f** (Tabla 6).

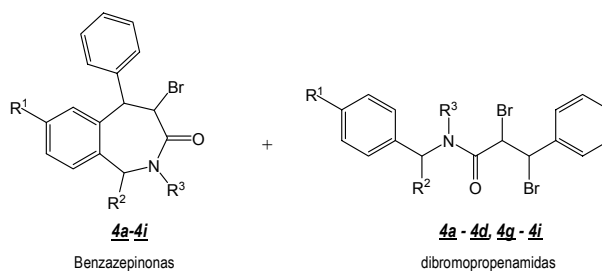
La ilustración del comportamiento inhibitorio presentado por la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f** y la (±)-*N*-(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4g**, se presenta en la Figura 32.

Tabla 6. Porcentaje de inhibición de la enzima AChE y valores de IC₅₀ para los derivados **4a-4i**.

Resultados de la actividad anticolinesterásica para los compuestos 4a-4i										
Comp.	Porcentaje de Inhibición %								IC ₅₀	
	1x10 ⁻³ M	5x10 ⁻⁴ M	1x10 ⁻⁴ M	5x10 ⁻⁵ M	1x10 ⁻⁵ M	1x10 ⁻⁶ M	1x10 ⁻⁷ M	1x10 ⁻⁸ M	μM	μg/mL
4a	86,84 (7,97x10 ⁻⁴)*	-	46,95 (7,97x10 ⁻⁵)	-	16,67 (7,97x10 ⁻⁶)	4,61 (7,97x10 ⁻⁷)	2,83 (7,97x10 ⁻⁸)	1,93 (7,97x10 ⁻⁹)	105,3	41,81
4b	82,12 (8x10 ⁻⁴)	64,07 (4x10 ⁻⁴)	32,12 (8x10 ⁻⁵)	21,59 (4x10 ⁻⁵)	-	-	-	-	196,6	80,84
4c	81,57 (8x10 ⁻⁴)	71,89 (4x10 ⁻⁴)	35,43 (8x10 ⁻⁵)	13,10 (4x10 ⁻⁵)	-	-	-	-	150,9	62,02
4d	78,15 (8,00x10 ⁻⁴)	-	34,55 (8,00x10 ⁻⁵)	-	14,62 (8,00x10 ⁻⁶)	3,10 (8,00x10 ⁻⁷)	2,99 (8,00x10 ⁻⁸)	1,69 (8,00x10 ⁻⁹)	187,5	77,85
4e	92,22 (8,12x10 ⁻⁴)	66,21 (4,06x10 ⁻⁴)	34,96 (8,12x10 ⁻⁵)	21,54 (4,06x10 ⁻⁵)	-	-	-	-	179,1	77,29
4f	84,31	72,41	33,96	22,47	-	-	-	-	192,4	66,63
4g	99,84 (8,02x10 ⁻⁴)	-	81,56 (8,02x10 ⁻⁵)	-	14,73 (8,02x10 ⁻⁶)	4,20 (8,02x10 ⁻⁷)	2,37 (8,02x10 ⁻⁸)	1,94 (8,02x10 ⁻⁹)	32,2	13,24
4h	94,56 (8,03x10 ⁻⁴)	72,90 (4,01x10 ⁻⁴)	33,76 (8,03x10 ⁻⁵)	25,38 (4,01x10 ⁻⁵)	-	-	-	-	153,2	62,98
4i	82,15 (8,03x10 ⁻⁴)	57,40 (4,01x10 ⁻⁴)	19,67 (8,03x10 ⁻⁵)	8,63 (4,01x10 ⁻⁵)	-	-	-	-	251,2	103,3
10**	100,0	-	97,83	-	95,89	46,63	6,15	2,43	0,75	0,22
11**	100,0	-	100,0	-	97,04	70,37	52,80	42,97	0,05	0,014

* Las concentraciones molares en paréntesis están calculadas en base al peso molecular del producto mayoritario

** Compuestos de referencia: Galantamina **10**, Fisostigmina **11**.

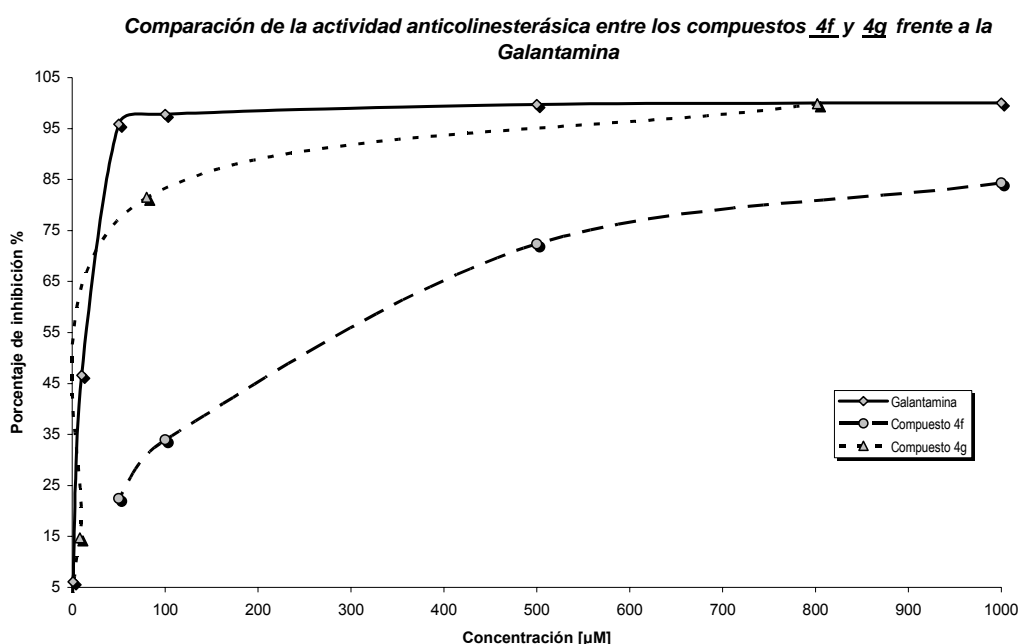


Comp.	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	(R)-Me	(S)-Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H	H	H

En general todas las cinamamidas **3a-3j** mantuvieron valores de IC₅₀ por encima de 135 μM. La menor concentración efectiva media, fue presentada por la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f**.

Por otra parte, dentro de la serie de compuestos **4a-4i**, los mejores valores inhibitorios resultaron estar atribuidos al producto **4g**, el cual mostró un IC₅₀ de 32.2 μM. Los resultados anti-AChE de la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**, no fueron tan esperanzadores con se esperaban, debido a que su concentración efectiva media se mantuvo dentro de las más altas de todos los compuestos, 192 μM.

Figura. 32. Gráfica comparativa de la actividad anti-AChE de los productos **4f** y **4g** con relación a la galantamina.



Como se mencionó anteriormente, es posible apreciar en la Figura 32, que el compuesto **4g**, conservó no solo la misma tendencia que la galantamina, sino que además presentó un porcentaje de inhibición de más del 90%, para una concentración moderada, 13,24 μg/mL.

7.4.2 Evaluación de la actividad antifúngica

Los hongos son un grupo diverso de organismos unicelulares o pluricelulares que se alimentan mediante la absorción directa de nutrientes. Usualmente habitan en equilibrio con su hospedero sin causar serios problemas, debido a que el sistema natural de defensa del organismo es capaz de controlarlos y combatirlos. Sin

embargo, existe una gran cantidad de enfermos con el sistema inmune deficiente y las infecciones de este tipo ponen en riesgo su vida.

El gran parecido entre los hongos y el hombre a nivel bioquímico, dificulta considerablemente el uso de fungicidas para el tratamiento de enfermedades causadas por estos organismos. De ahí que la búsqueda de nuevos fármacos con acción más selectiva es actualmente un reto vigente y de gran valor. Es por esto que el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) continúa con su búsqueda de compuestos con potencial actividad farmacológica y en unión al grupo de investigación de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario-Argentina, se ha venido realizando la valoración de la actividad antifúngica de los compuestos sintetizados en el LQOBio.

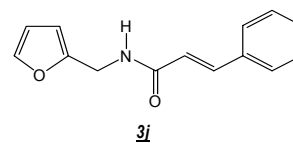
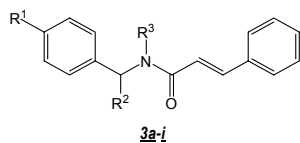
Los test de propiedades antifúngicas se llevaron a cabo por medio de dilución en agar.⁶⁶ Estos estudios los realizó la Qca, MSc. Leonor Y. Vargas Méndez. Los resultados de los ensayos en diversas cepas de hongos se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Valores de MIC ($\mu\text{g/mL}$) de las cinamamidas **3a-j** contra diversas cepas de hongos.

Resultados de bioactividad para las cinamamidas 3a-j frente a diversas cepas de hongos										
Comp.	C.a	C.t	S.c	C.n	A.fu	A.fl	A.n	M.g	T.r	T.m
3a	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3b	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3c*	250	250	250	>250	250	250	250	125	62.5	31.2
3d	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3e	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3f	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3g	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	125
3h	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3i	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3j	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	125	125

*Mezcla de rotámetros

Ca: *Candida albicans* ATCC 10231 Ct: *Candida tropicalis* C 131 2000 Sc: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763
 Cn: *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264 Afu: *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934 Afl: *Aspergillus flavus* ATCC 9170
 An: *Aspergillus niger* ATCC 9029 Mg: *Microspurium gypseum* C 115 2000 Tr: *Trichophyton rubrum* C 113 2000
 Tm: *Trichophyton mentagrophytes*



Comp.	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h	3i
R ¹	H	Me	H	F	Cl	OMe	H	H	H
R ²	H	H	H	H	H	H	Me	(R)-Me	(S)-Me
R ³	H	H	Me	H	H	H	H	H	H

⁶⁴ ZACCHINO, S.; RODRÍGUEZ, G.; PEZZENATI, G.; ORELLANA, G.; ENRIZ, R. and GONZÁLEZ, M. "In Vitro Evaluation of Antifungal Properties of 8.O.4'-Neolignans". *En: J. Nat. Prod.* Vol. 60, (1997); p. 659.

Tres de las cinamamidas evaluadas mostraron significativa actividad (MIC<250 µg/mL) en los test realizados.

El derivado **3c**, logró inhibir los hongos *Microsporum gypseum*, *Trichophyton rubrum* y al *Trichophyton mentagrophytes* con los valores de MIC más bajos, llegando hasta 31.2 µg/mL para el *T. mentagrophytes*. Los derivados **3g** y **3j** presentaron inhibición frente a los hongos *T. rubrum* y al *T. mentagrophytes*

8. CONCLUSIONES

Se logró preparar una serie de nuevas cinamamidas *N*-sustituidas por condensación entre el ácido *trans*-cinámico con *N*-bencilamina, bajo condiciones de reacción suaves. El proceso de adición-eliminación realizado se facilitó a través del poder catalítico del ácido bórico; un catalizador económico y además de escaso impacto ambiental. Los rendimientos alcanzados usando esta metodología superaron los previstos, encontrándose un rendimiento promedio cercano al 81%, destacándose el rendimiento cuantitativo para el proceso de condensación de uno de los derivados.

Dentro de las diversas cinamamidas sintetizadas, la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida presentó un inusual tipo de isomerismo no observado en el resto de amidas preparadas, pero sí documentado previamente en la literatura científica. Este fenómeno pareció estar limitado únicamente a amidas terciarias.

Mediante el estudio y la información extraída de los análisis espectrométricos y espectroscópicos, consiguió demostrarse experimentalmente que existía atropoisomerismo: una clase de estereoisomerismo (*E*, *Z*) que tiene lugar en sistemas donde la rotación a través de enlaces sencillos se encuentra parcial o totalmente limitada.

La reacción de hidroarilación estudiada sobre las *N*-bencilcinamamidas mostró que en comparación al mismo tipo de reacción desarrollado sobre las *N*-fenilcinamamidas (trabajo antes reportado), las primeras no sufrían el proceso de ciclación buscado. La interacción entre las dos clases de amidas con los catalizadores ácidos no era entonces análoga. Esta perturbación favorece al proceso de hidrólisis acontecido y ya antes discutido. Analizando los resultados de todos los ácidos en todas las proporciones ensayadas se puede destacar que el único que no alteraba desfavorablemente las cinamamidas fue el tricloruro de aluminio, esto indica que eventualmente un ácido de Lewis más activo podría catalizar la ciclación intramolecular sin perjuicio estructural para las *N*-bencilcinamamidas.

El estudio de la ciclación mediante la reacción de haloarilación, proporcionó abundante información relacionada con los requerimientos estructurales que esta ruta imponía. Únicamente en arenos activados con grupos electrodonadores, la reacción transcurre hacia la ciclación intramolecular. A medida que el areno se torna electrónicamente “*pobre*”, la reacción de adición electrofílica sobre el sector

olefínico se convierte en el proceso termodinámico preferido, obteniéndose así primordialmente productos de adición en lugar de los compuestos cíclicos derivados de la sustitución electrofílica aromática.

Dentró de todos los compuestos evaluados frente a la capacidad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa bovina, el 80% de estos compuestos mantuvo valores de $IC_{50} < a 250 \mu M$, alcanzándose el mejor de los resultados para el derivado **4g**, la (\pm)-*N*-(1-feniletíl)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida con IC_{50} de $32.2 \mu M$. Sin embargo, no fue evidente una relación entre las estructuras evaluadas y el nivel de actividad presentada.

Los estudios de actividad antifúngica evaluados sobre diversas cepas de hongos, revelaron que la inhibición efectiva por parte de las amidas está limitada a ciertos parámetros estructurales muy específicos. Ni la existencia de grupos dadores ni aceptores de densidad electrónica sobre el anillo aromático **A**, aportan favorablemente a acrecentar la bioactividad. Los mejores resultados se consiguieron luego de la sustitución del anillo bencénico por el núcleo del furano. En relación al sector acíclico que conecta los dos núcleos aromáticos ocurrió que contar con una amida *N*-metilada condujo a obtener los MIC más bajos. Además en cuanto a la relevancia de los grupos metilos en la posición *alfa* a la función amida, solo la amida racémica exhibió de forma moderada actividad inhibitoria. Esto hace pensar por ejemplo que en el caso de la cepa *Trichophyton mentagrophytes*, los factores estereoquímicos en este sector de la molécula juegan un papel excluyente.

9. RECOMENDACIONES

Aprovechar las bondades del método establecido, para aumentar la galería de cinamamidas y de esta forma conseguir estudiar más a fondo la relación estructura-actividad antifúngica de estos nuevos productos, incluyendo dentro de estos compuestos, derivados de la combinación entre de la *N*-(2-metilfuril)cinamamida y la *N*-bencil-*N*-metilcinamamida.

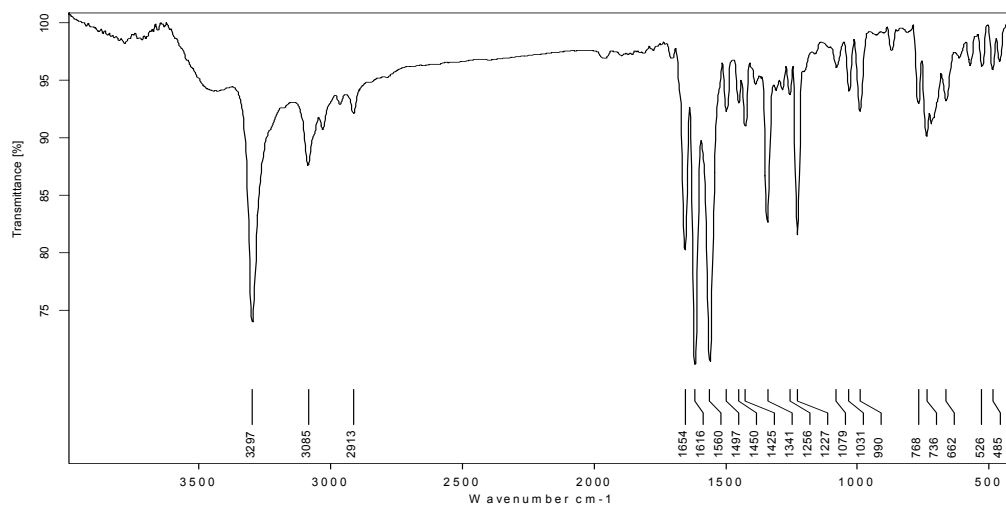
Dentro de los futuros derivados de la *N*-bencilcinamamida se recomienda, que sobre aquellos sustituidos con grupos electrodonadores sea probado el proceso de haloarilación, en búsqueda no solo de corroborar los resultados de este trabajo de investigación, sino además de incrementar la cantidad de benzazepinonas para realizar mayor número de ensayos inhibitorios de acetilcolinesterasa bovina, y evaluar así de forma más exhaustiva la actividad biológica de este sistema *N*-heterocíclico.

ANEXOS

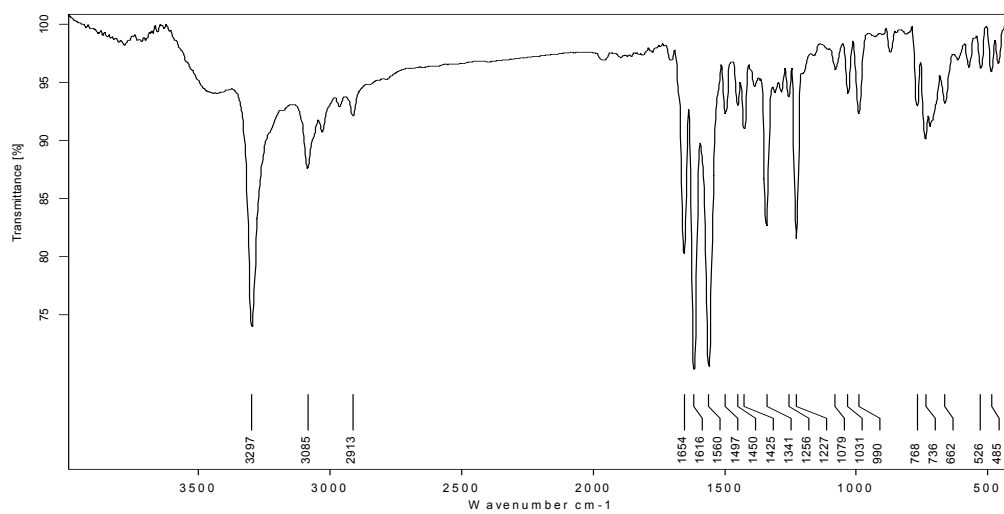
ANEXOS I

Epectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados

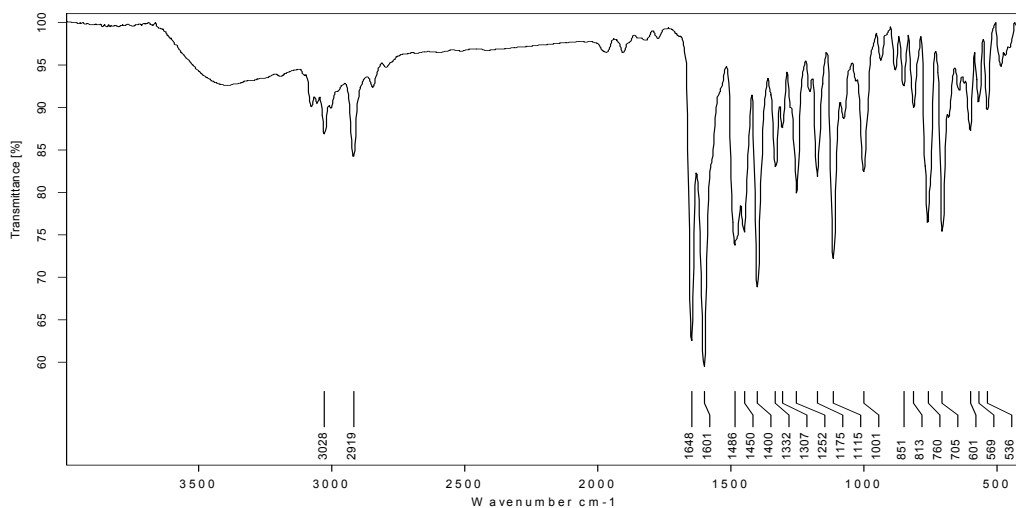
Anexo I-3A. Espectro Infrarrojo de la *N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3a**.



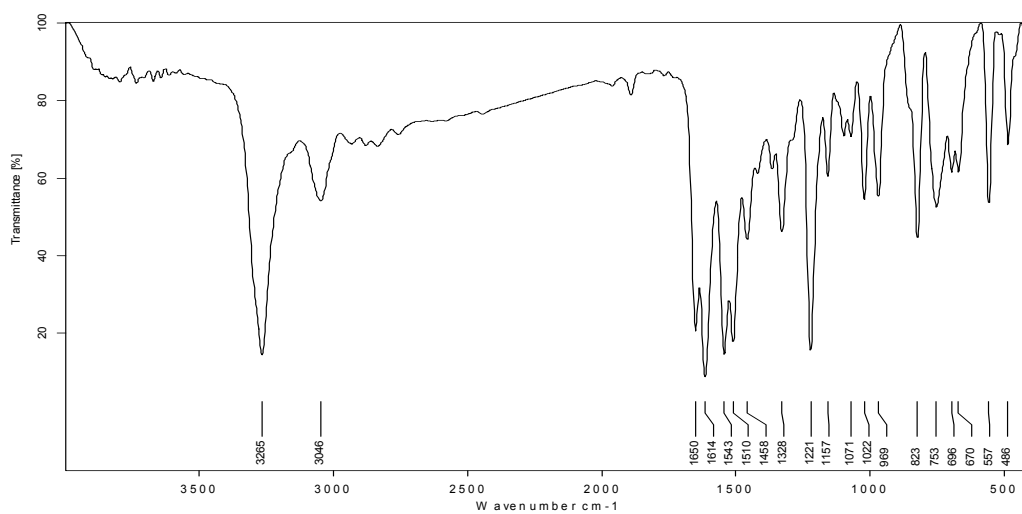
Anexo I-3B. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida **3b**.



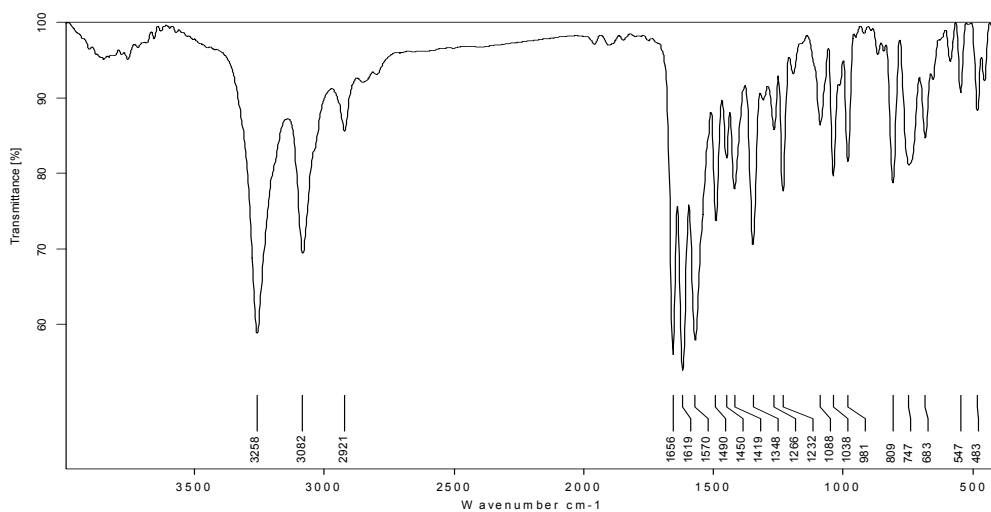
Anexo I-3C. Espectro Infrarrojo de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c**.



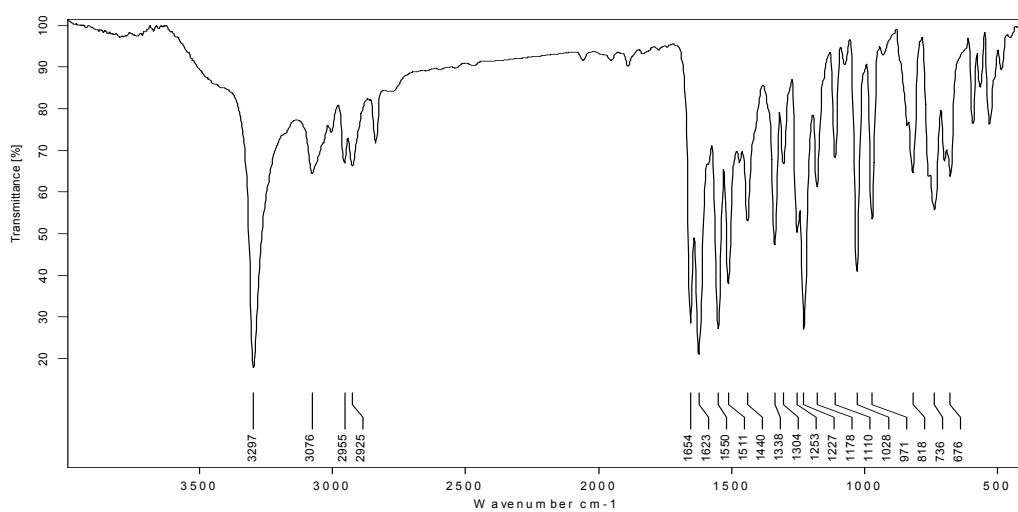
Anexo I-3D. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3d**.



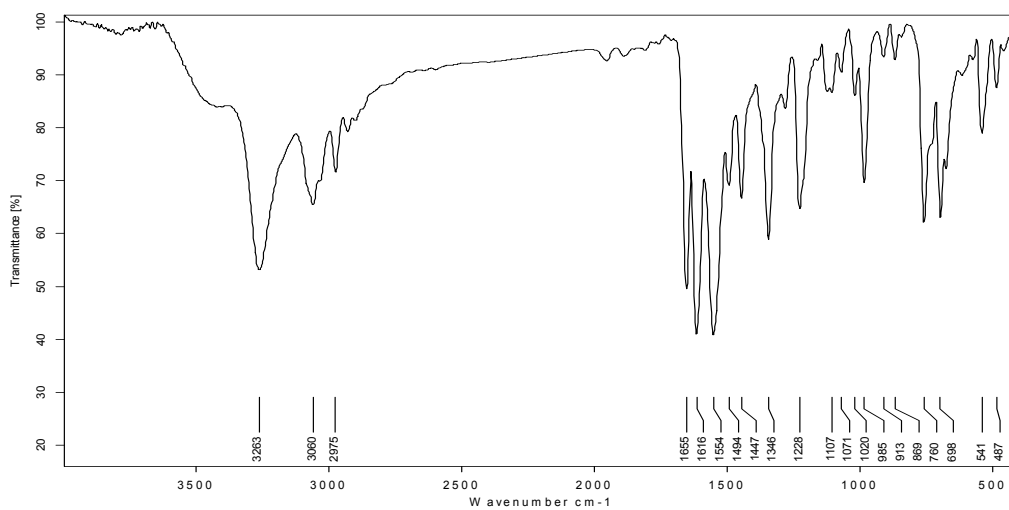
Anexo I-3E. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3e**.



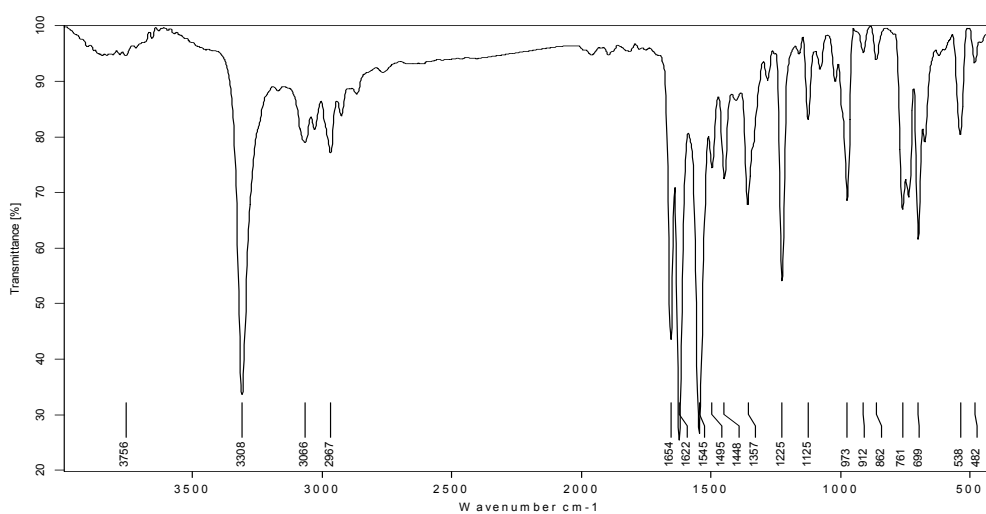
Anexo I-3F. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f**.



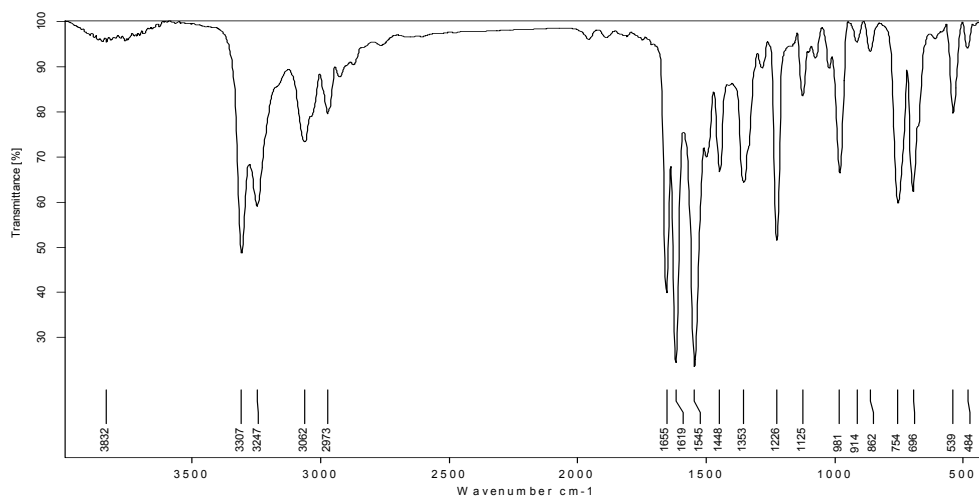
Anexo I-3G. Espectro Infrarrojo de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3g**.



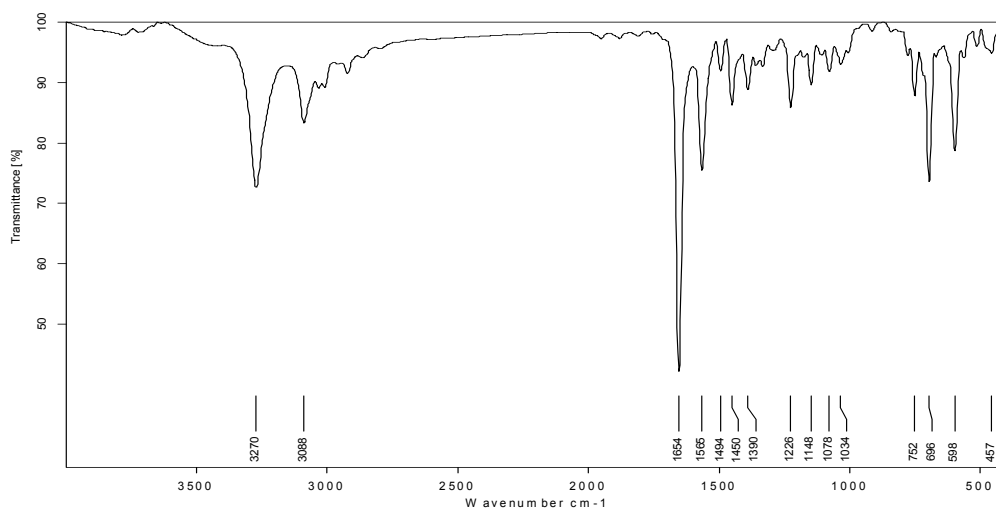
Anexo I-3H. Espectro Infrarrojo de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3h**.



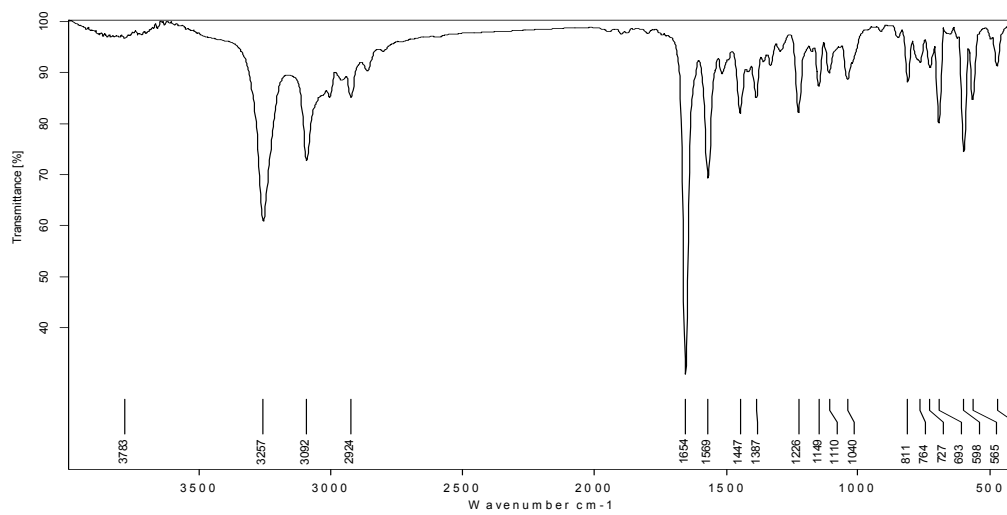
Anexo I-3I. Espectro Infrarrojo de la *S*^{*}-(-)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3i**.



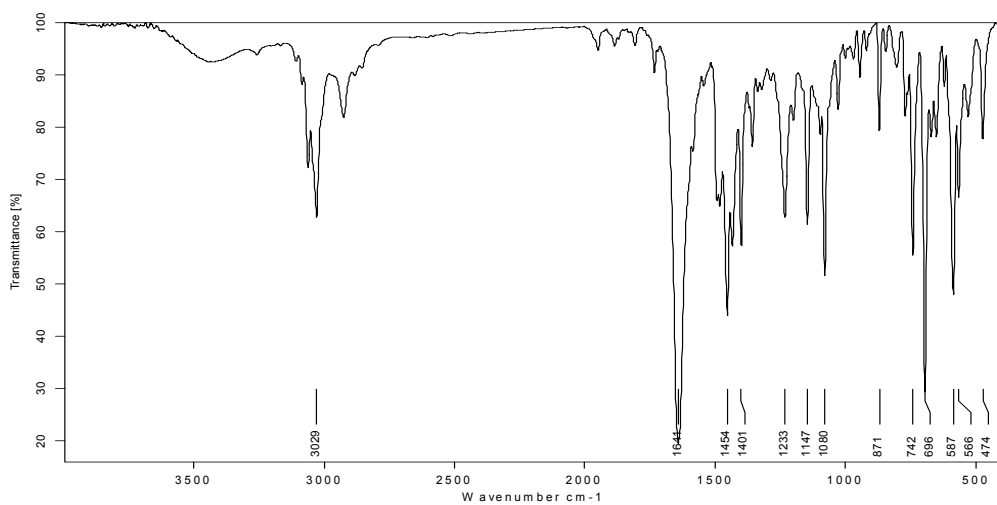
Anexo I-4A. Espectro Infrarrojo de la *N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4a**.



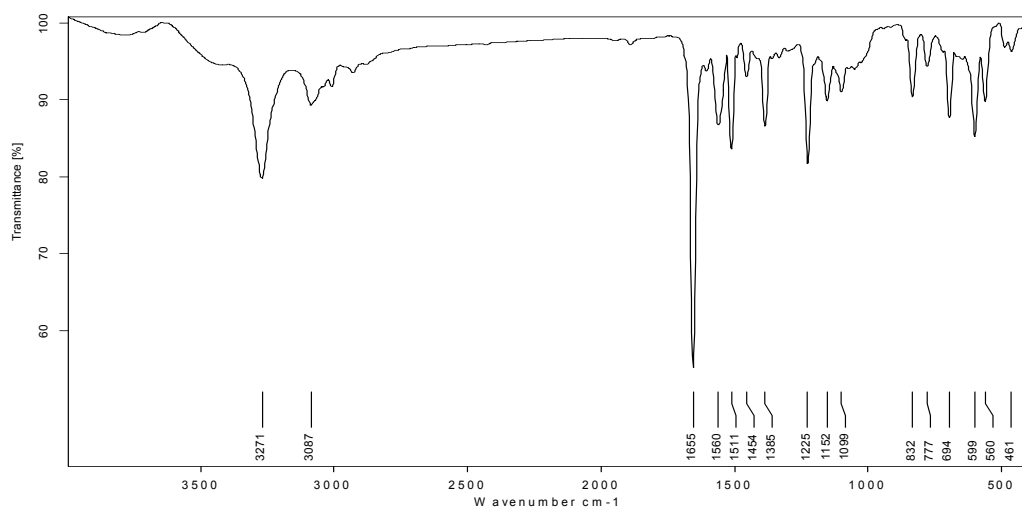
Anexo I-4B. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



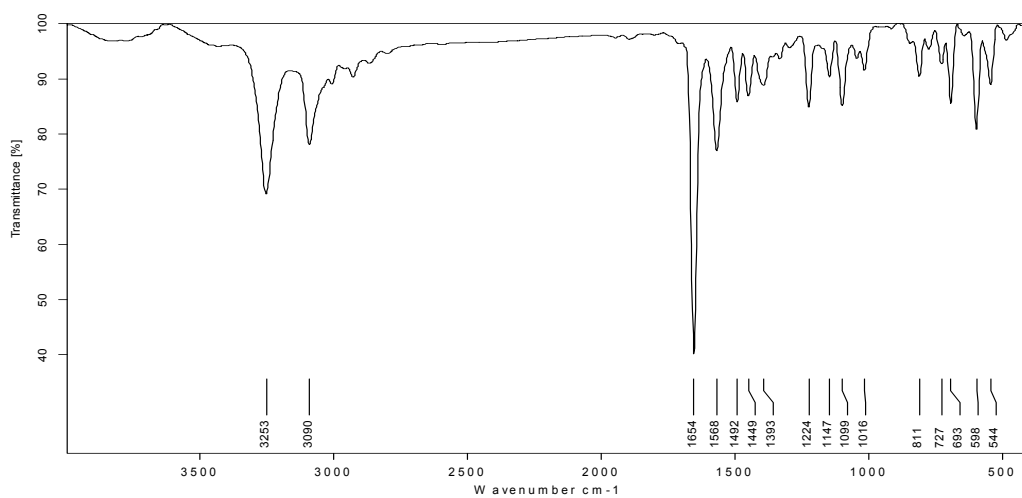
Anexo I-4C. Espectro Infrarrojo de la *N*-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4c**.



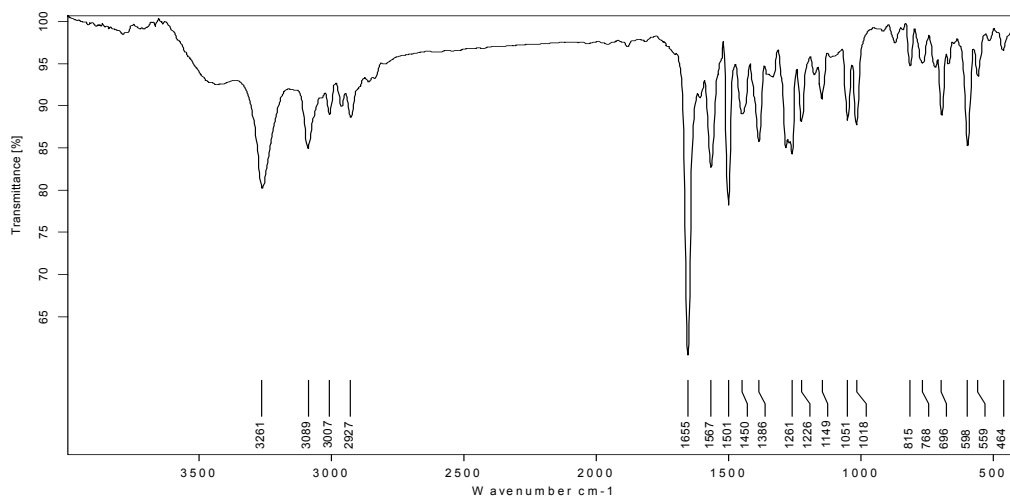
Anexo I-4D. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



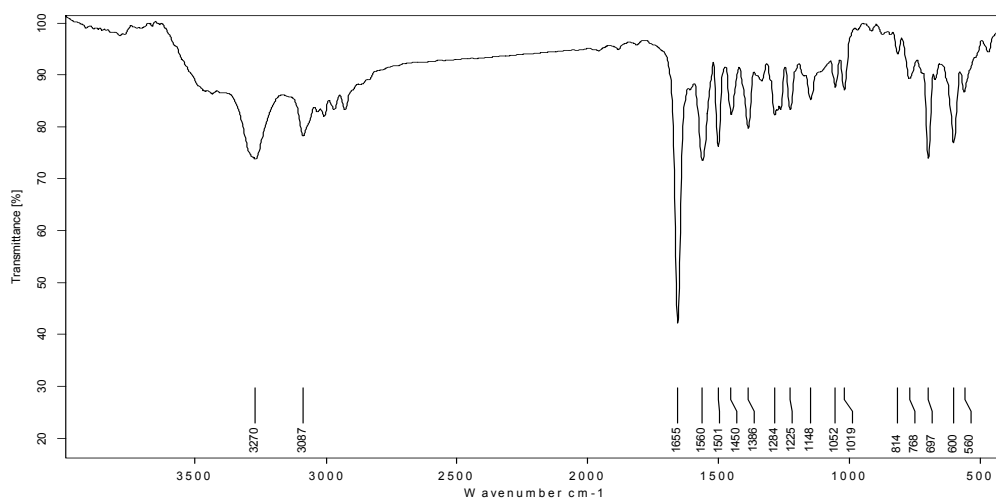
Anexo I-4E. Espectro Infrarrojo de la *N*-(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4e**.



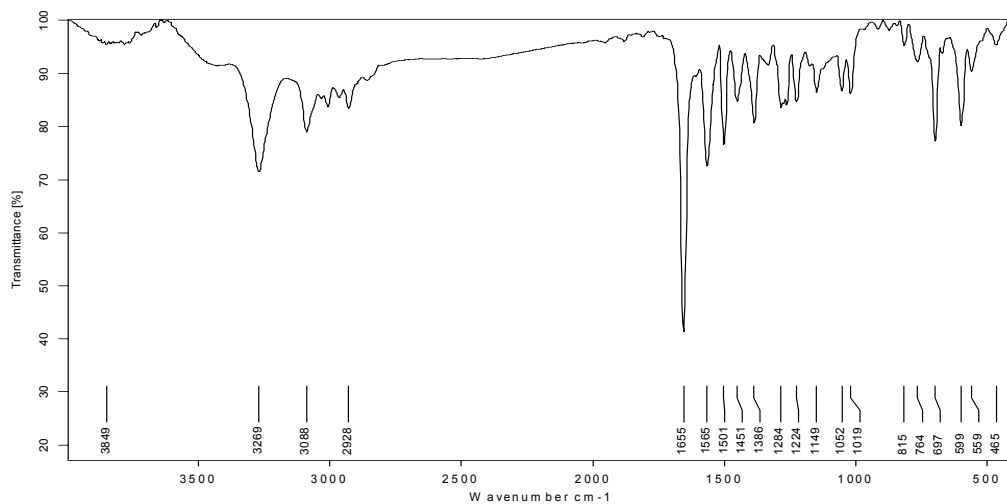
Anexo I-4F. Espectro Infrarrojo de la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**.



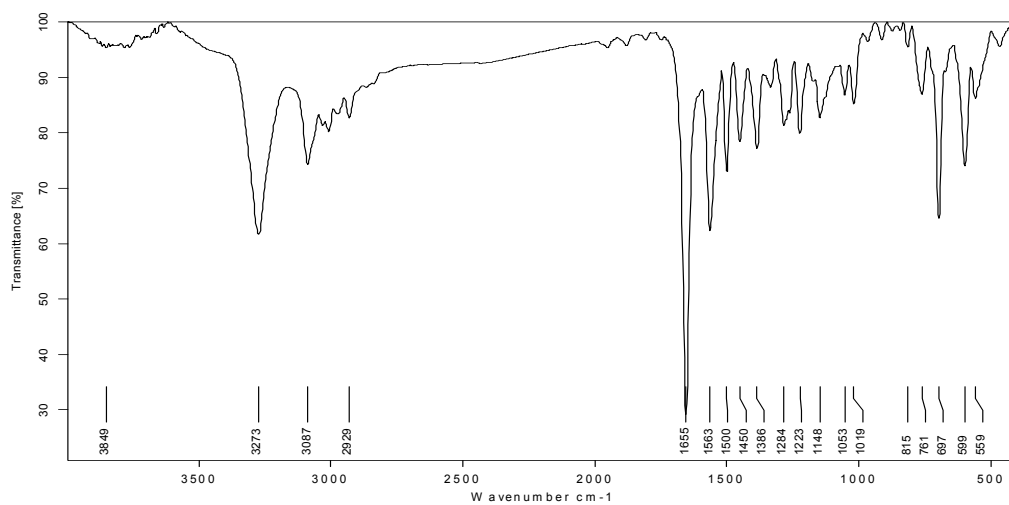
Anexo I-4G. Espectro Infrarrojo de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4g**.



Anexo I-4H. Espectro Infrarrojo de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4h**.



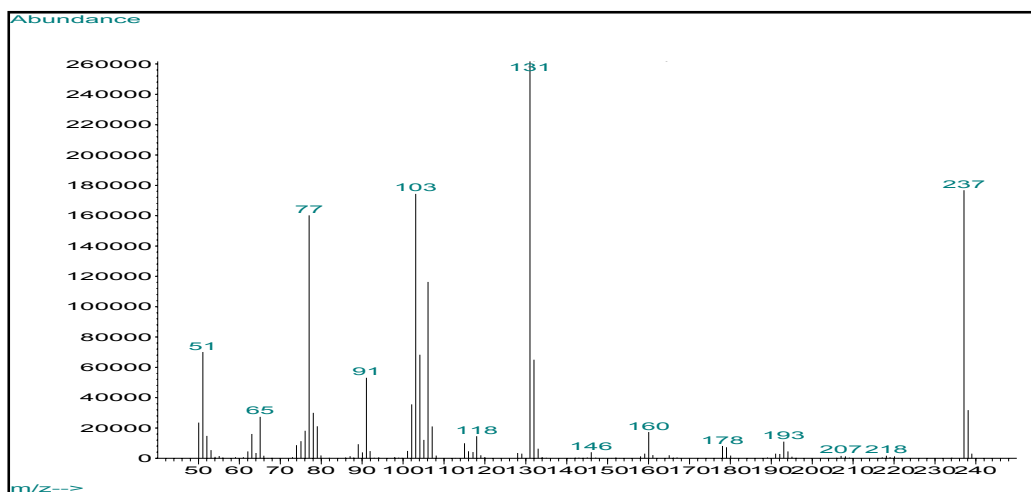
Anexo I-4I. Espectro Infrarrojo de la *S**-(-)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4i**.



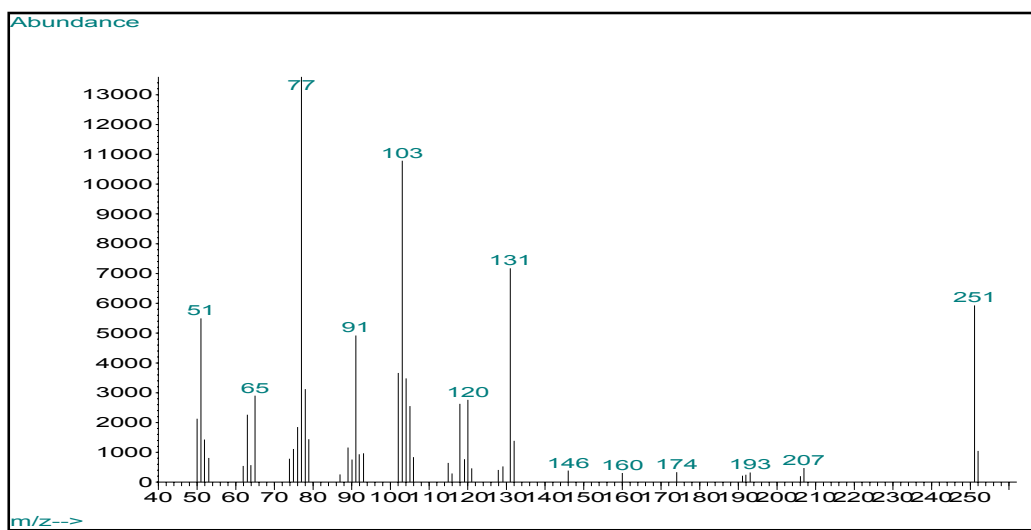
ANEXOS II

Fragmentogramas de los compuestos sintetizados

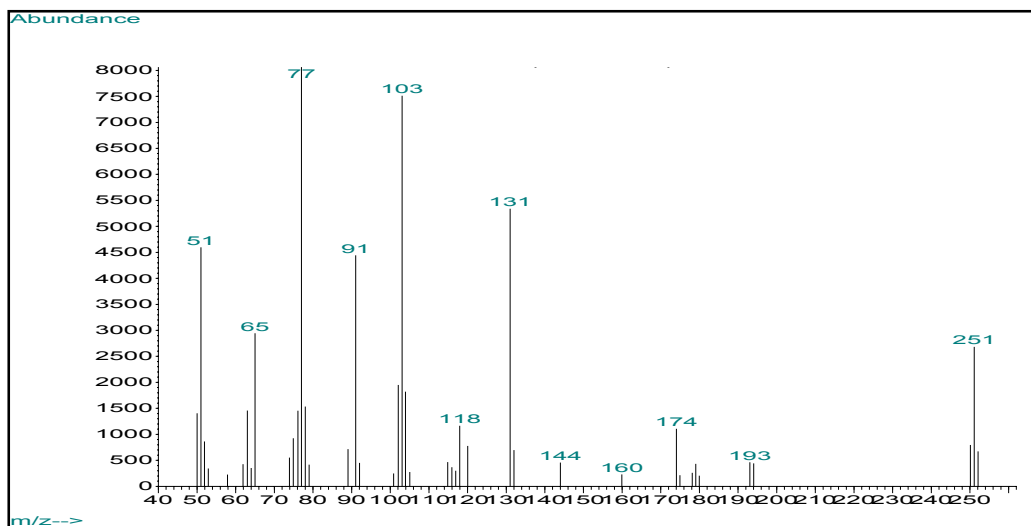
Anexo II-3A. Fragmentograma de la *N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3a**.



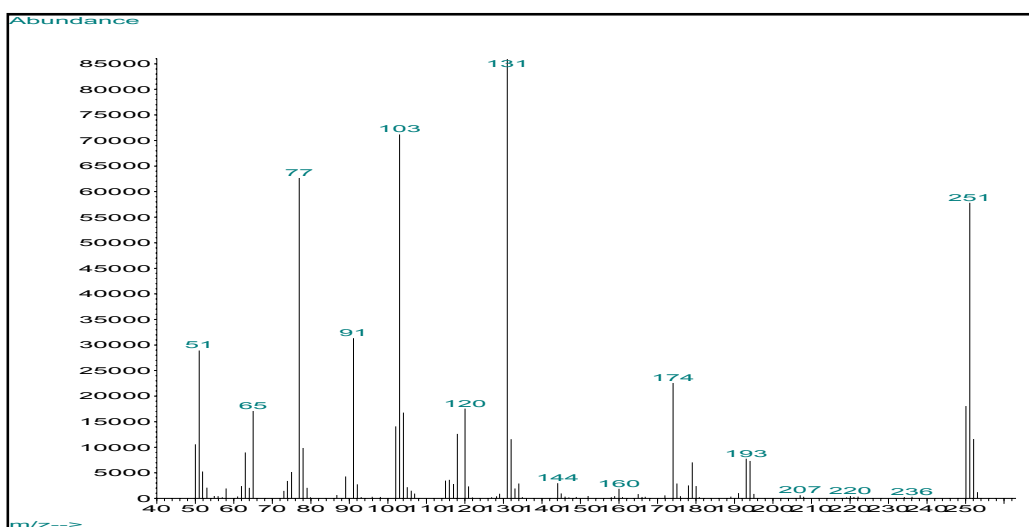
Anexo II-3B. Fragmentograma de la *N*-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida **3b**.



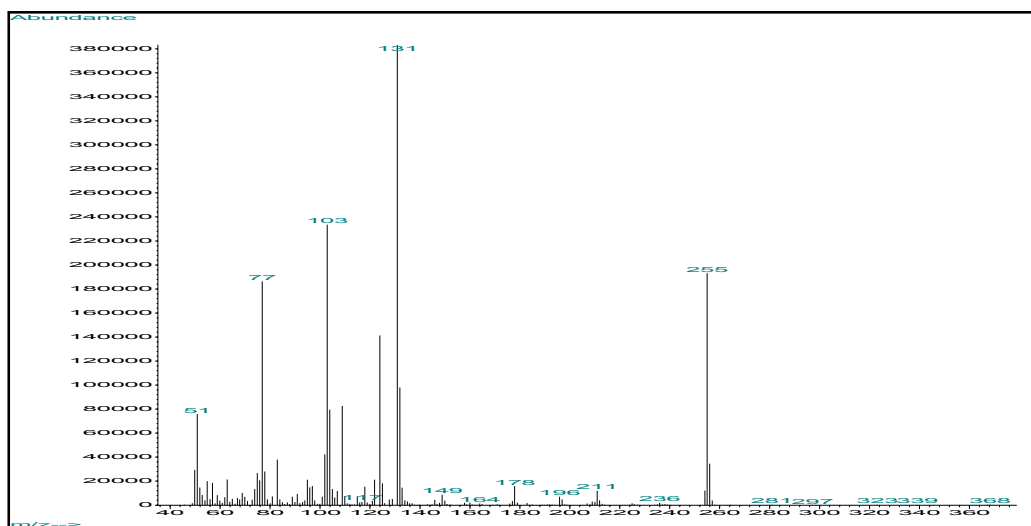
Anexo II-3C. Fragmentograma de un isómero de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c**.



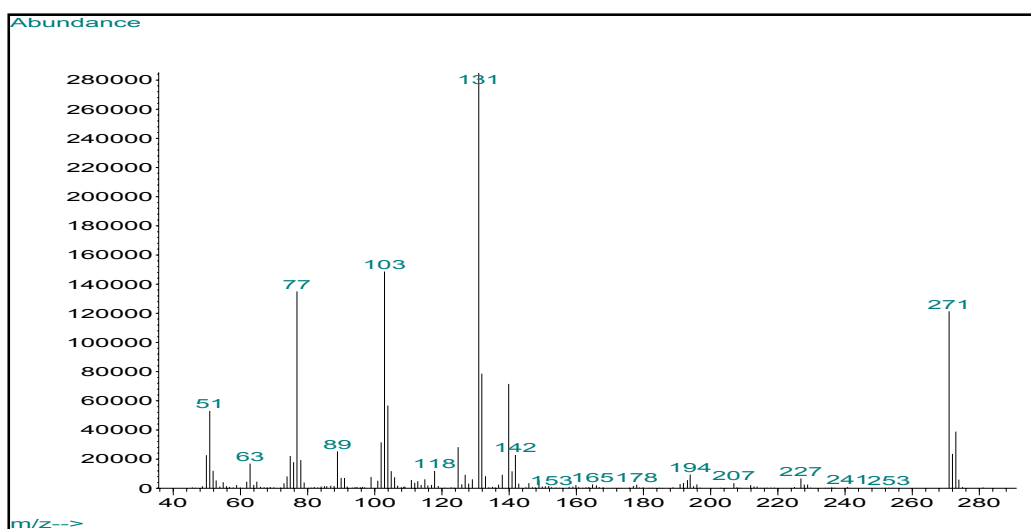
Anexo II-3C. Fragmentograma de un isómero de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c**.



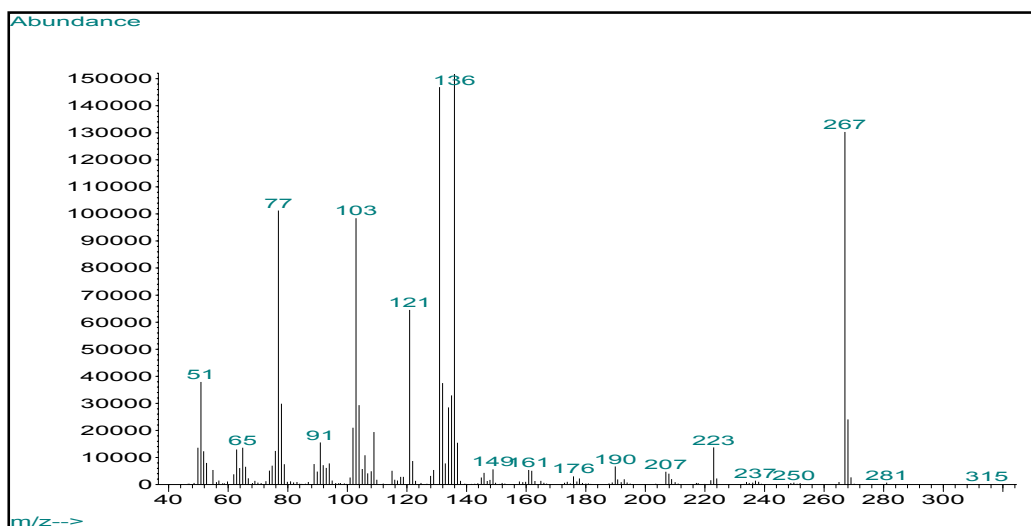
Anexo II-3D. Fragmentograma de la *N*-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3d**.



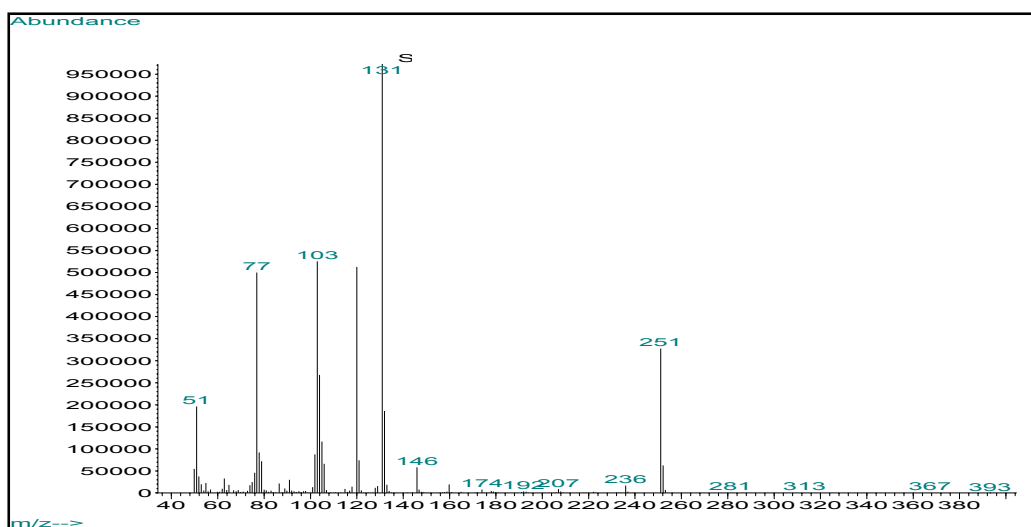
Anexo II-3E. Fragmentograma de la *N*-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3e**.



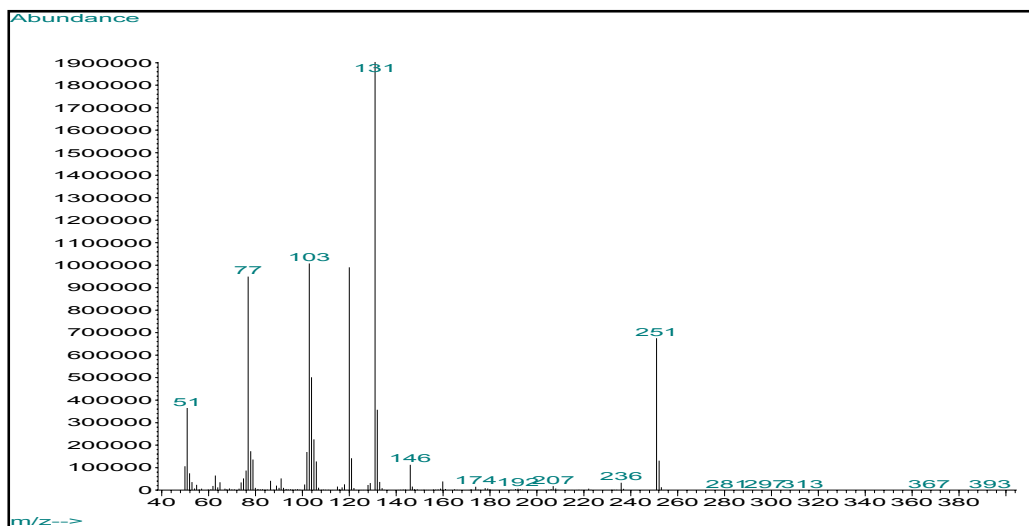
Anexo II-3F. Fragmentograma de la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f**.



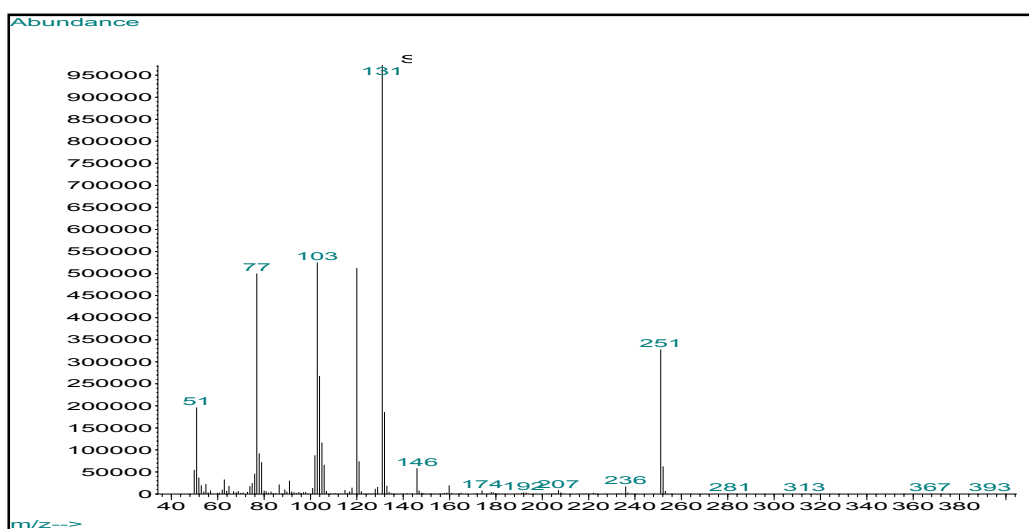
Anexo II-3G. Fragmentograma de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3g**.



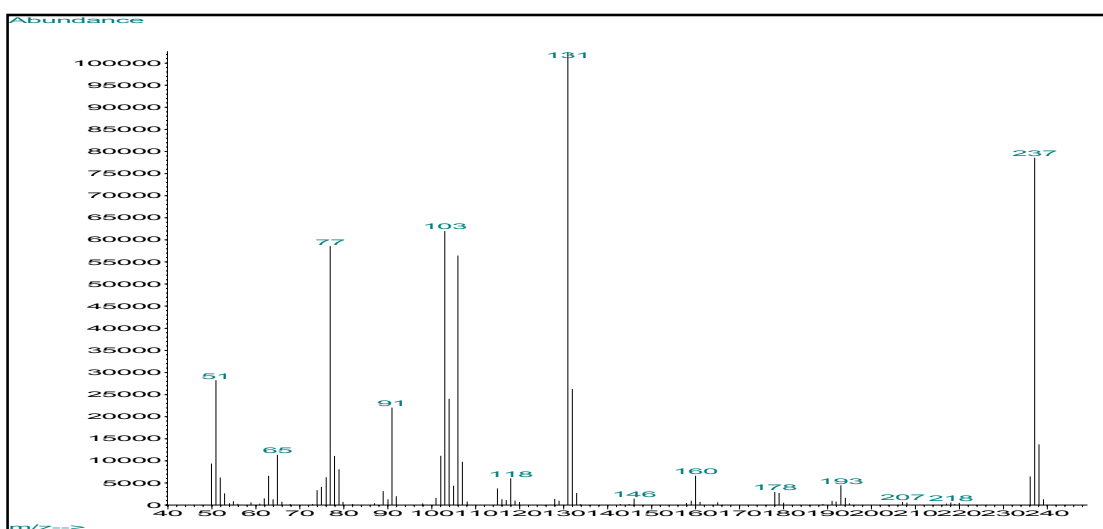
Anexo II-3H. Fragmentograma de la $R^+(+)$ -*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3h**.



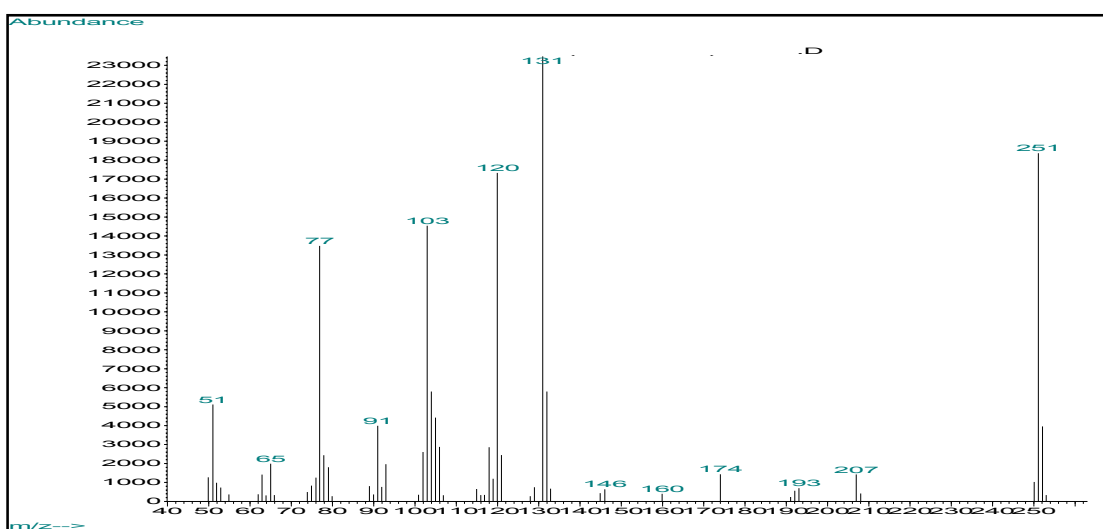
Anexo II-3I. Fragmentograma de la $S^*(-)$ -*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3i**.



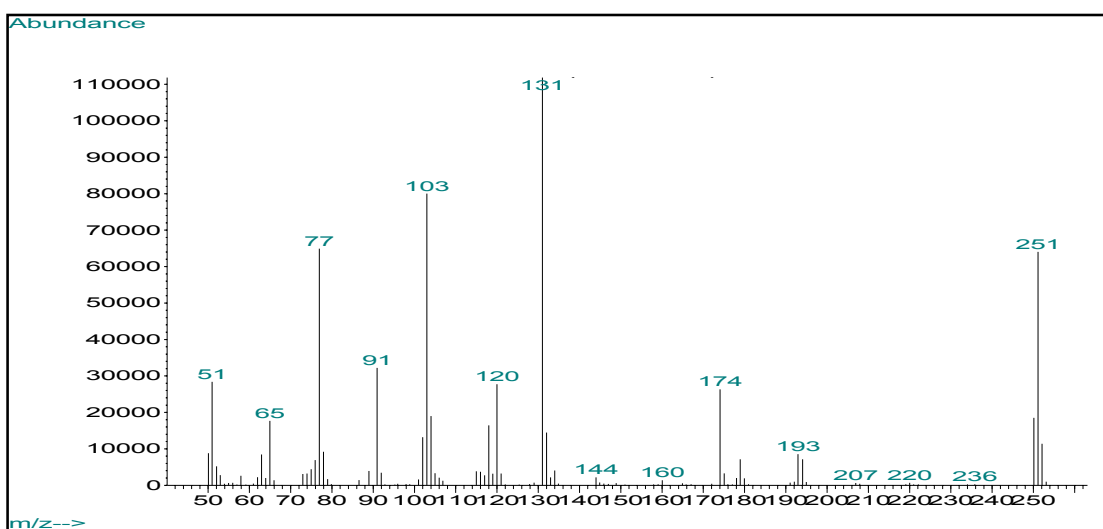
Anexo II-4A. Fragmentograma de la *N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4a**.



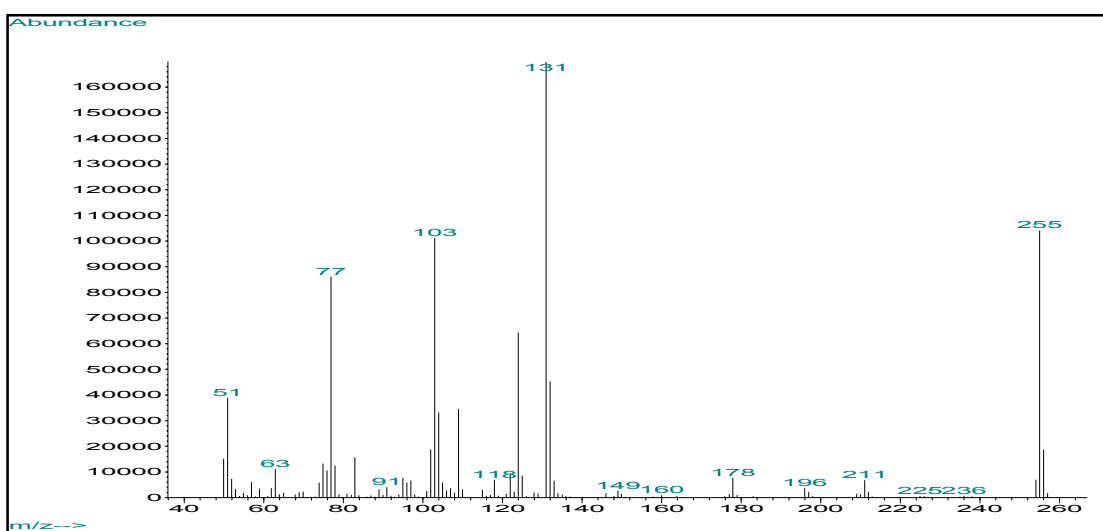
Anexo II-4B. Fragmentograma de la 4 *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



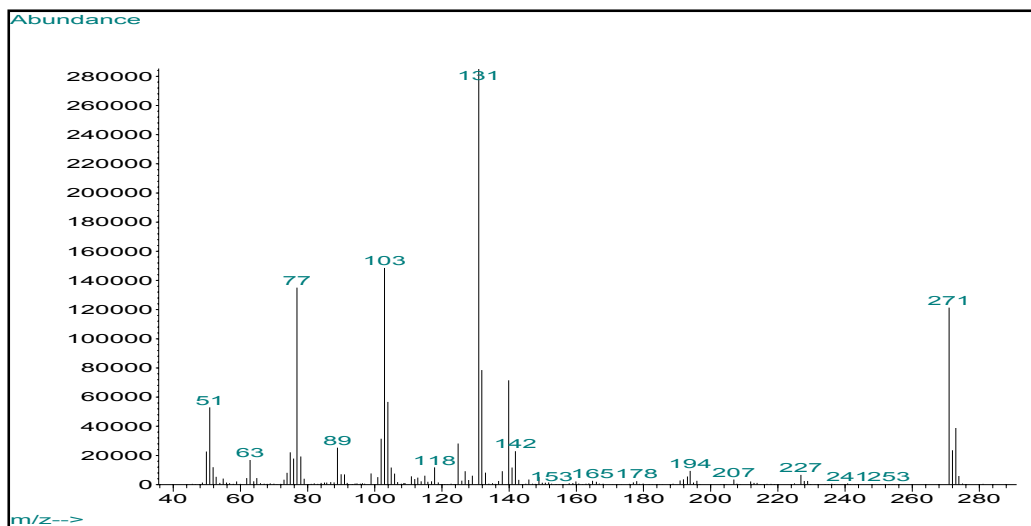
Anexo II-4C. Fragmentograma de la *N*-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4c**.



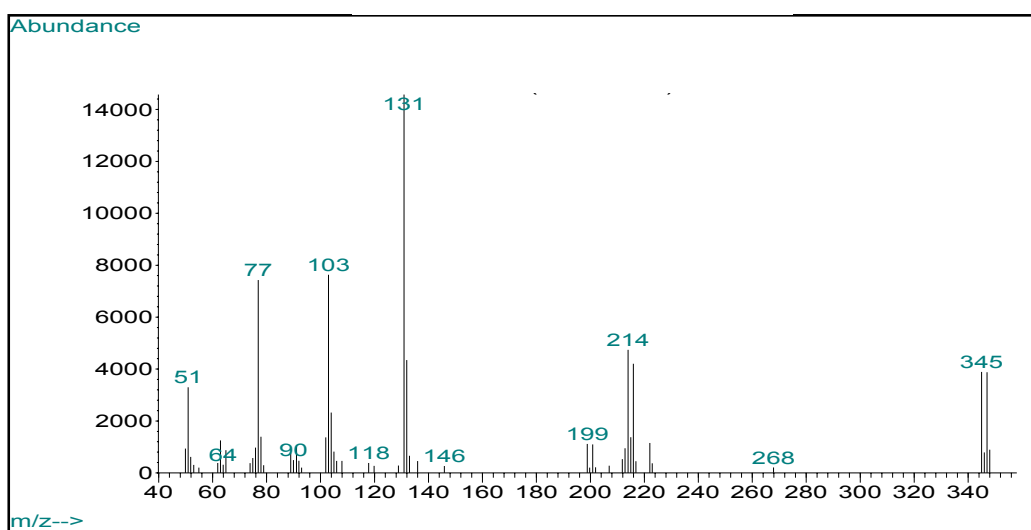
Anexo II-4D. Fragmentograma de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



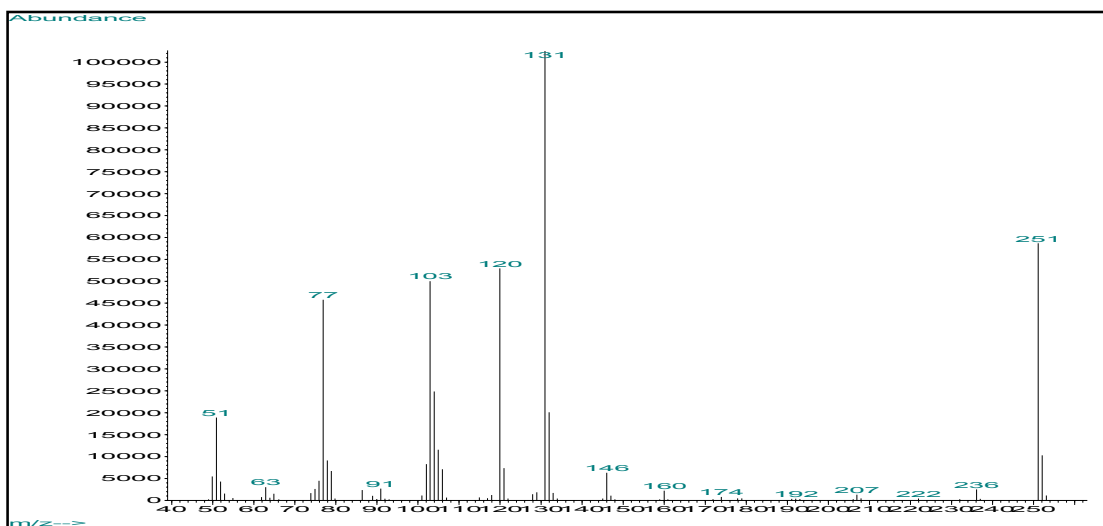
Anexo II-4E. Fragmentograma de la *N*-(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4e**.



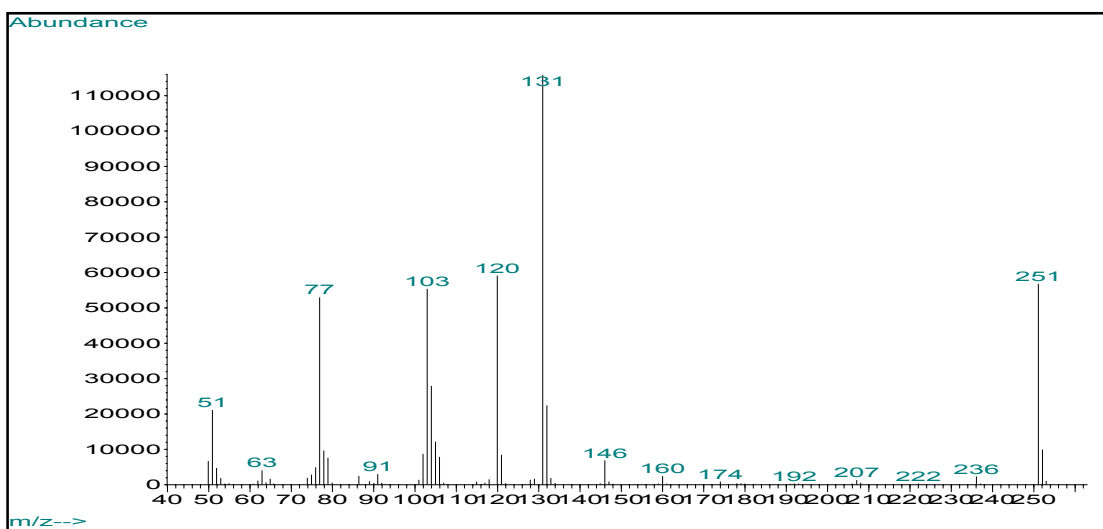
Anexo II-4F. Fragmentograma de la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**.



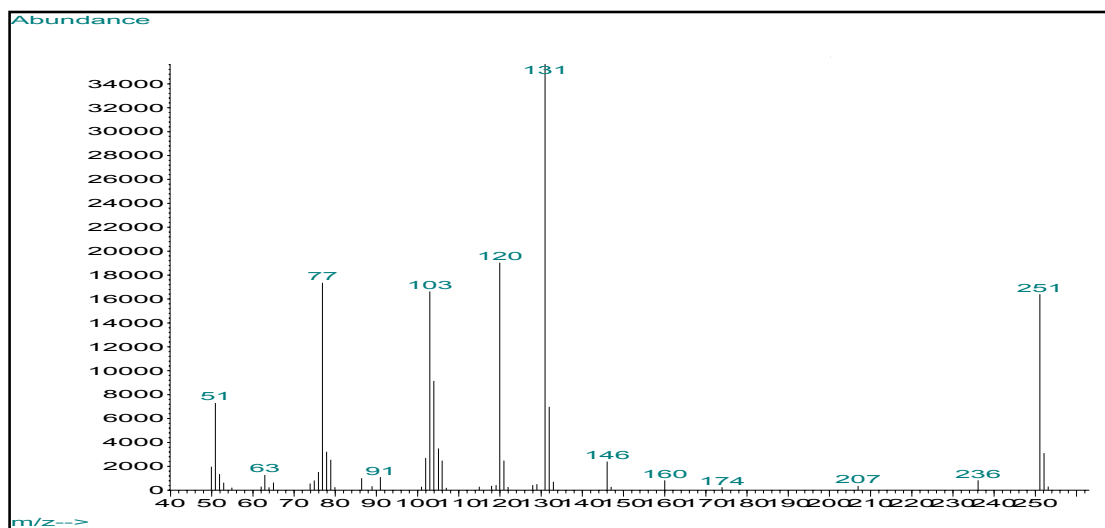
Anexo II-4G. Fragmentograma de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4g**.



Anexo II-4H. Fragmentograma de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4h**.



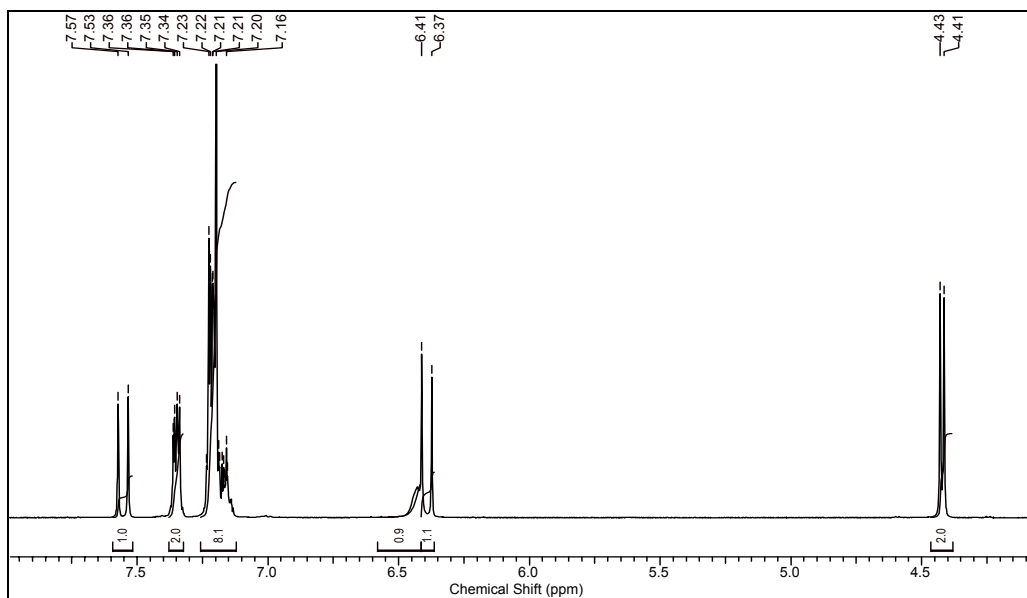
Anexo II-4I. Fragmentograma de la S*(-)-N-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4i**.



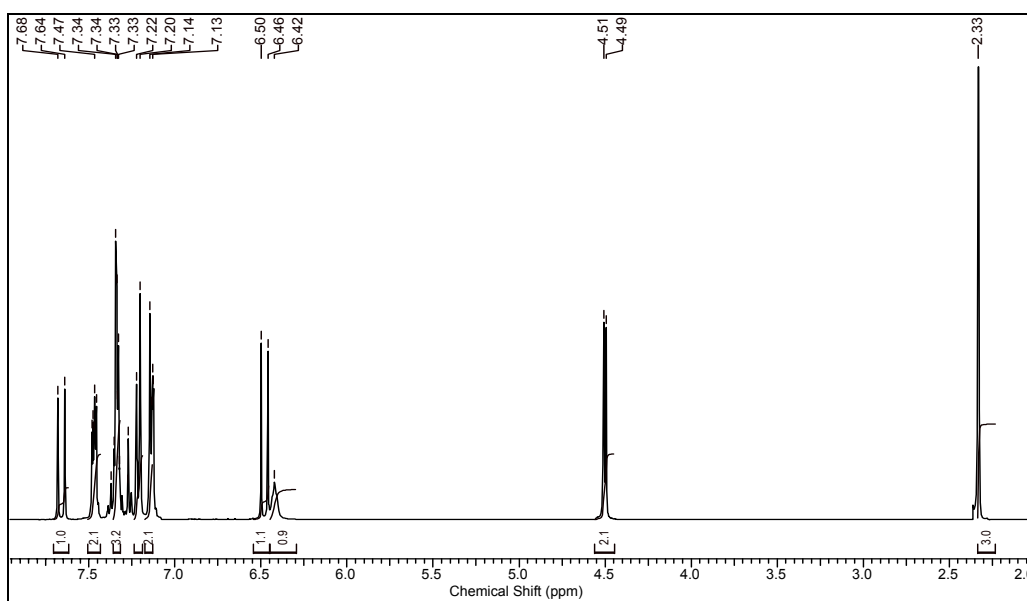
ANEXOS III

Espectros de RMN de los compuestos sintetizados

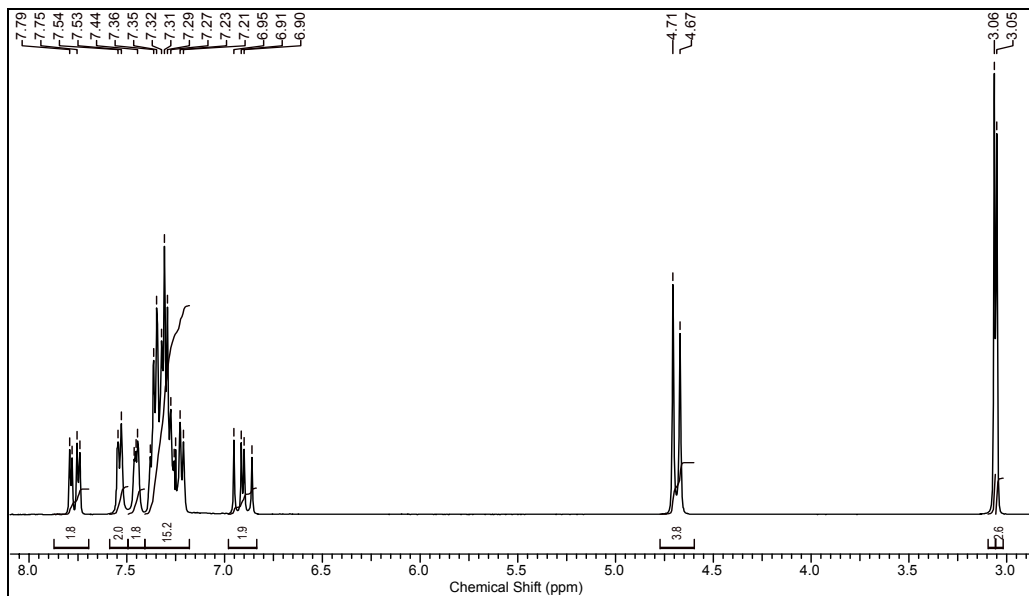
Anexo III-3A-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3a**.



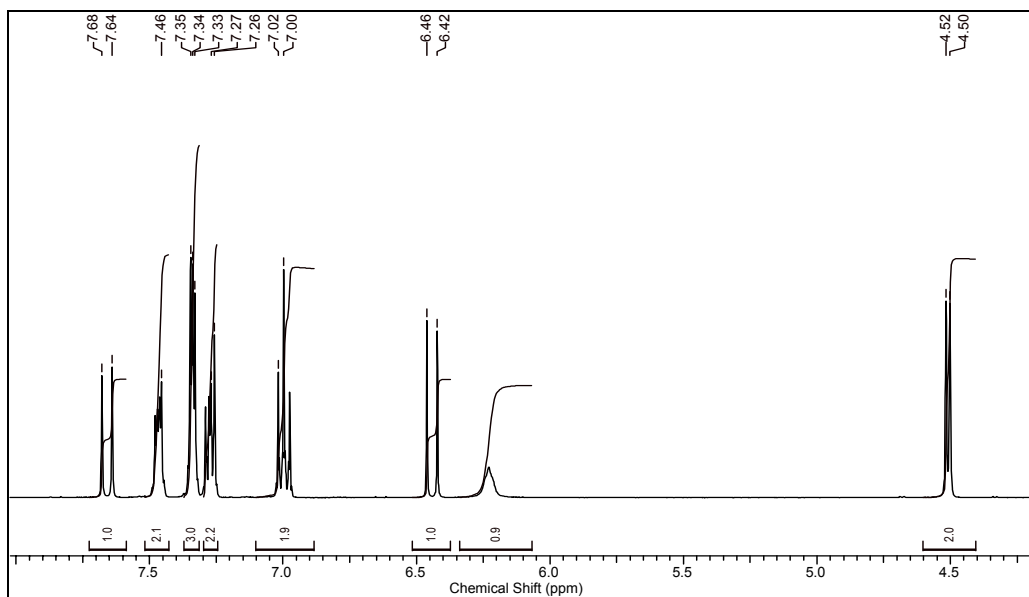
Anexo III-3B-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida **3b**.



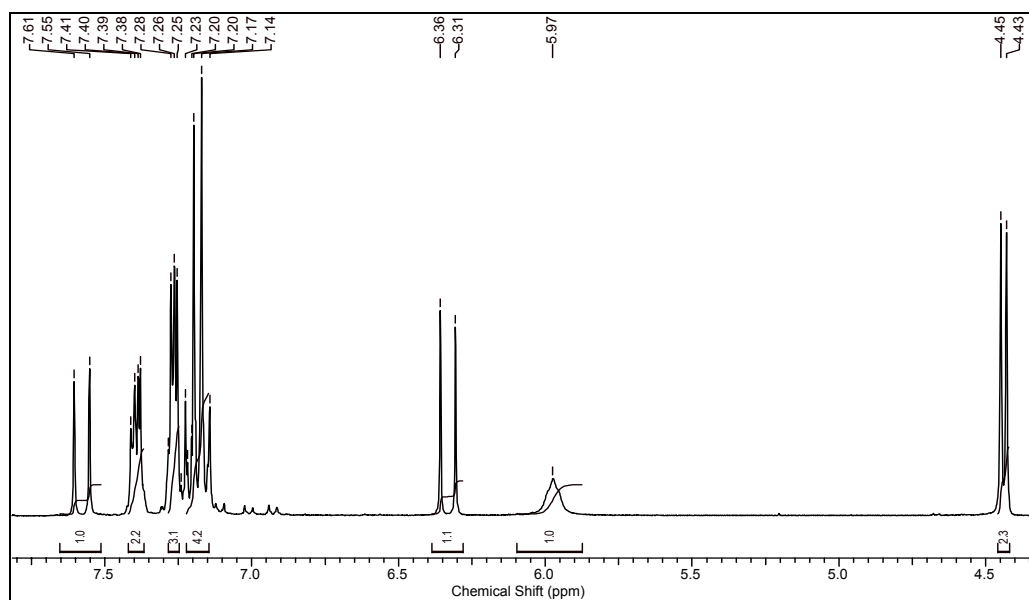
Anexo III-3C-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-en-amida **3c**.



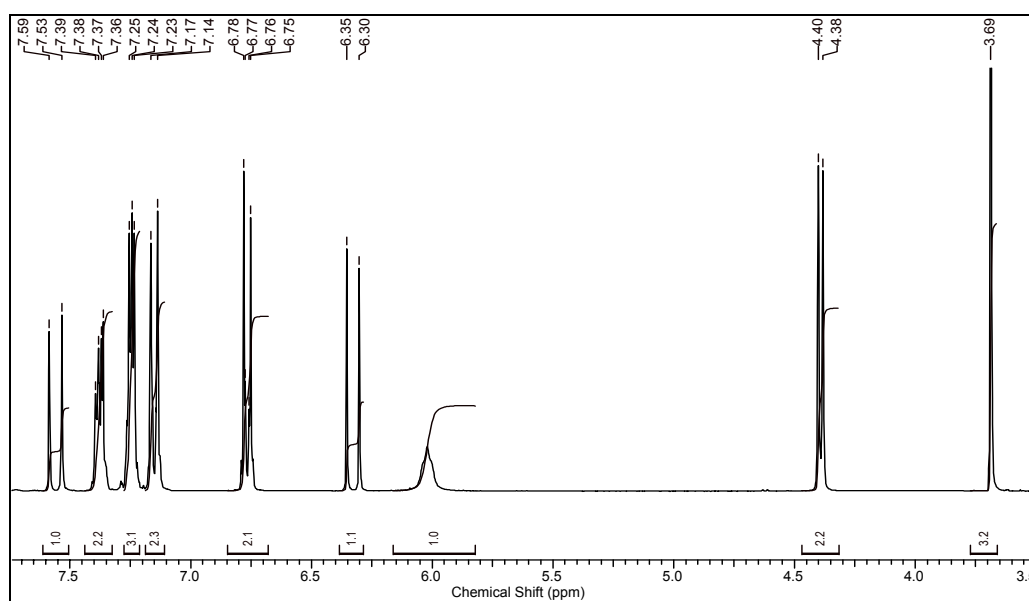
Anexo III-3D-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-en-amida **3d**.



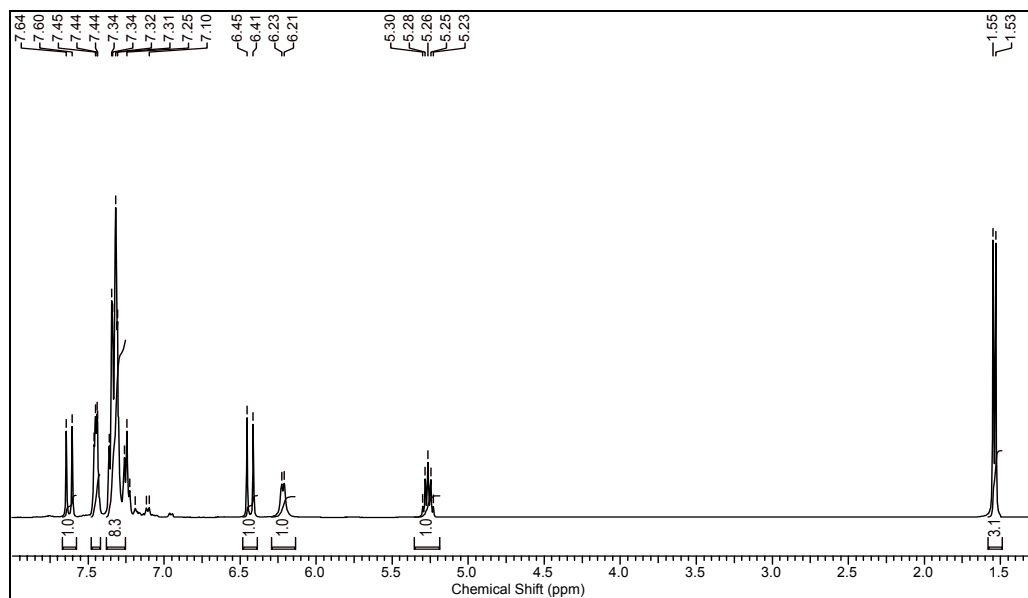
Anexo III-3E-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3e**.



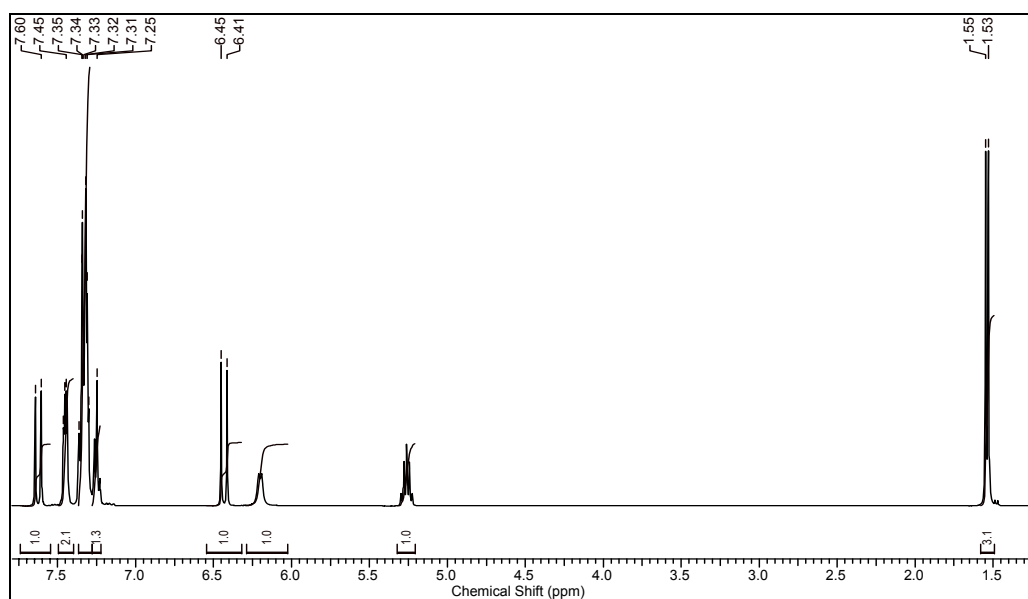
Anexo III-3F-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f**.



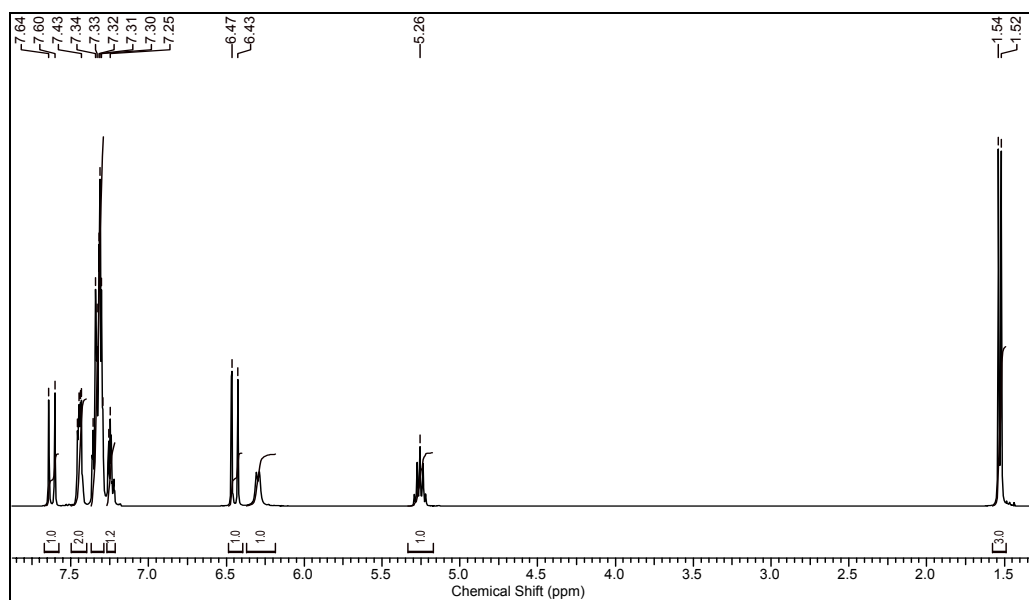
Anexo III-3G-1. Espectro de ^1H -RMN de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3g**.



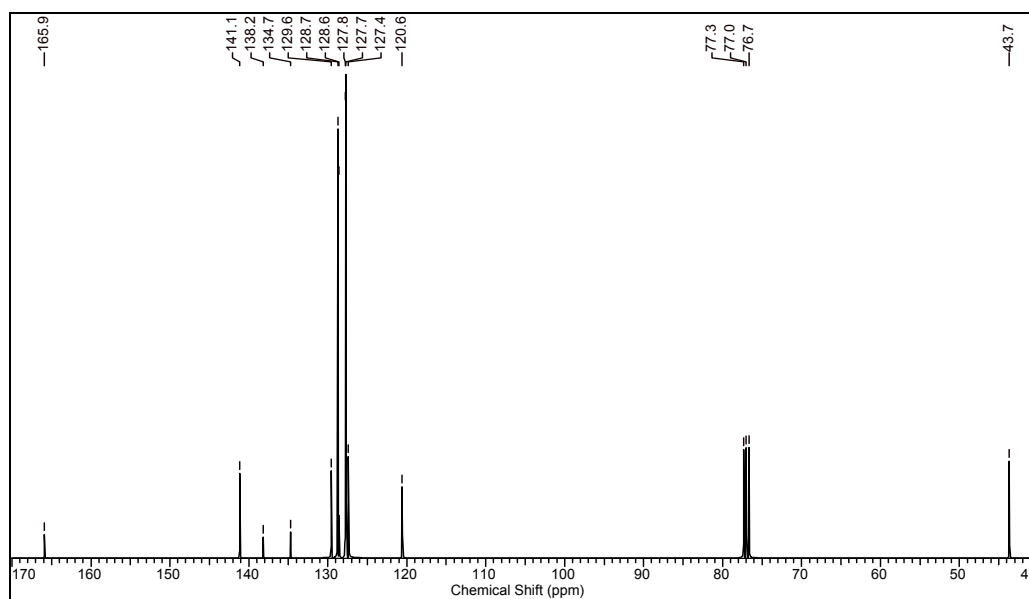
Anexo III-3H-1. Espectro de ^1H -RMN de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3h**.



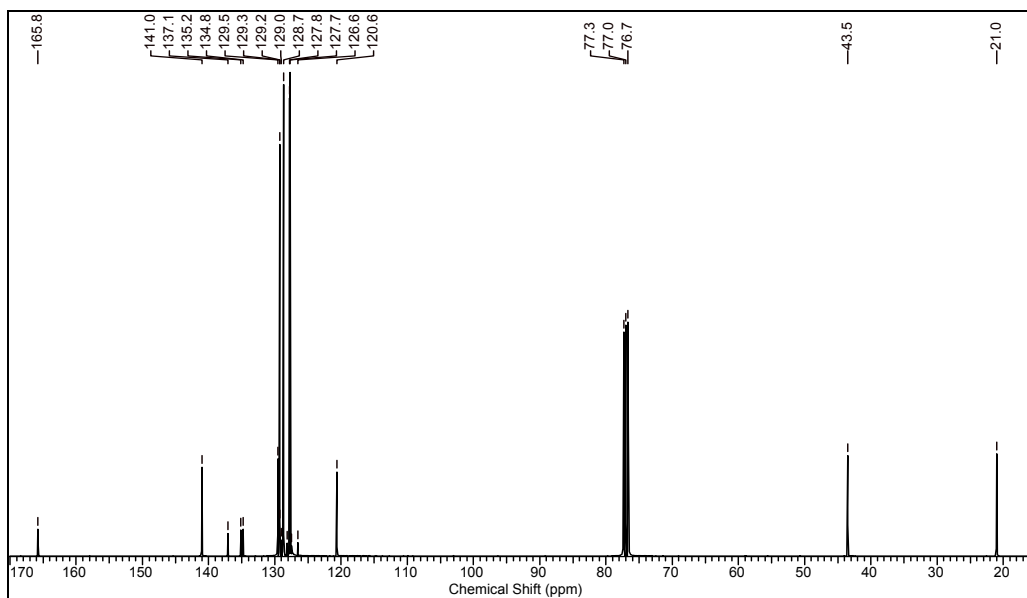
Anexo III-3I-1. Espectro de ^1H -RMN de la $S^*(-)-N$ -(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3i**.



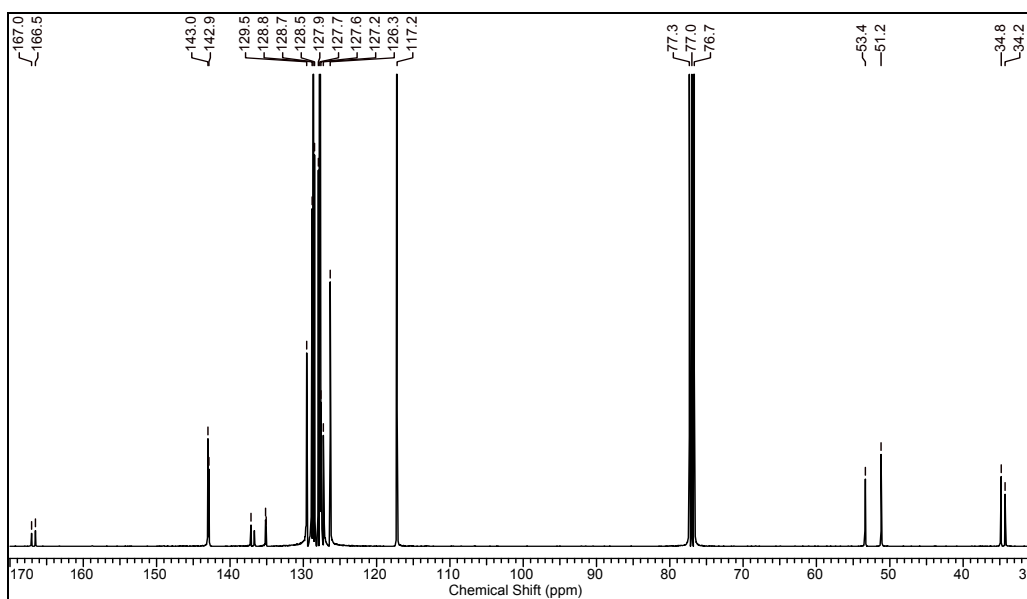
Anexo III-3A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la N -bencil-3-fenilprop-2-enamida **3a**.



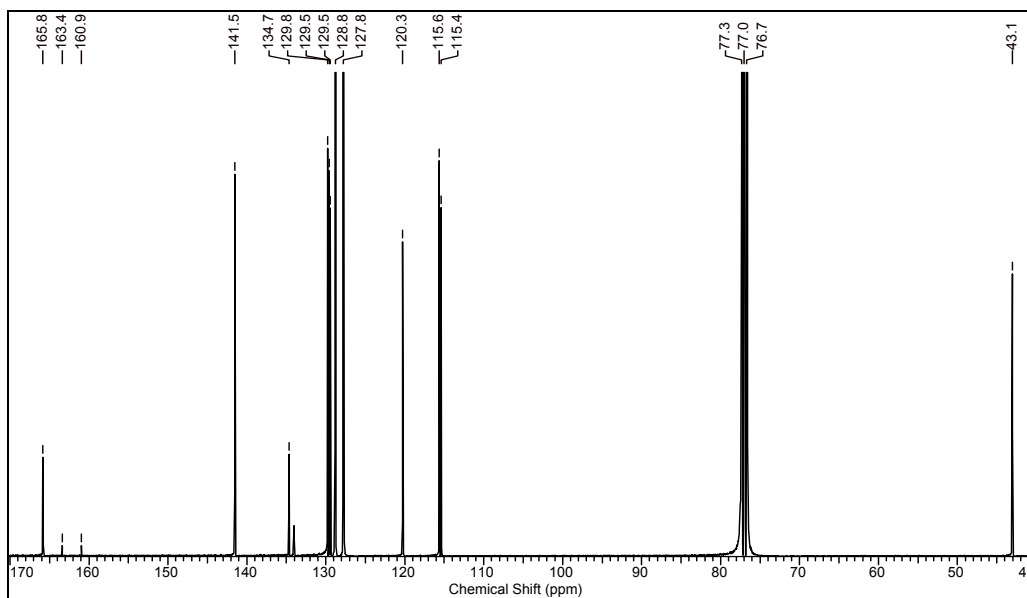
Anexo III-3B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-metilbencil)-3-fenilprop-2-enamida **3b**.



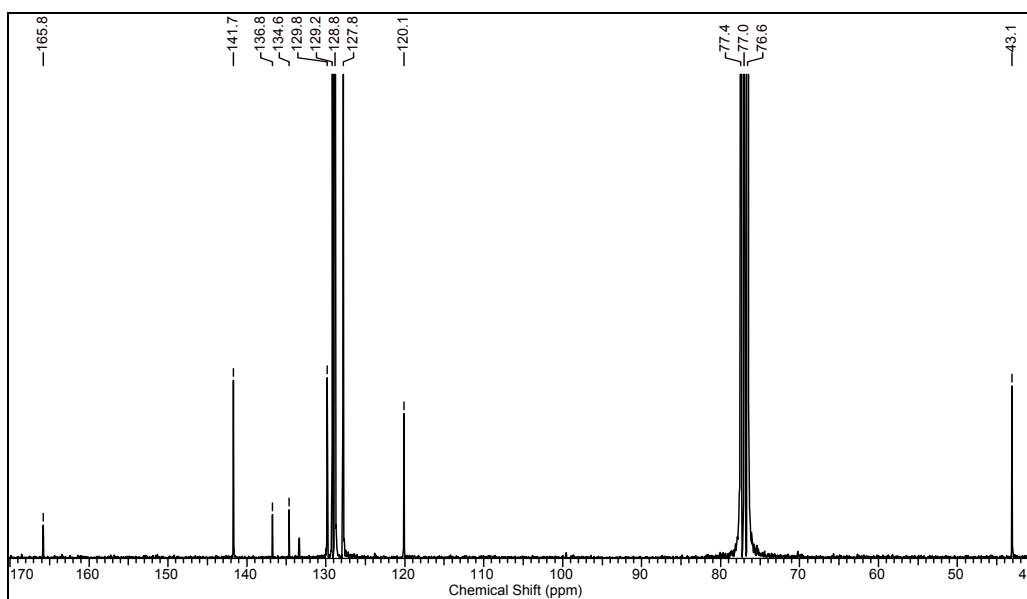
Anexo III-3C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-metil-*N*-bencil-3-fenilprop-2-enamida **3c**.



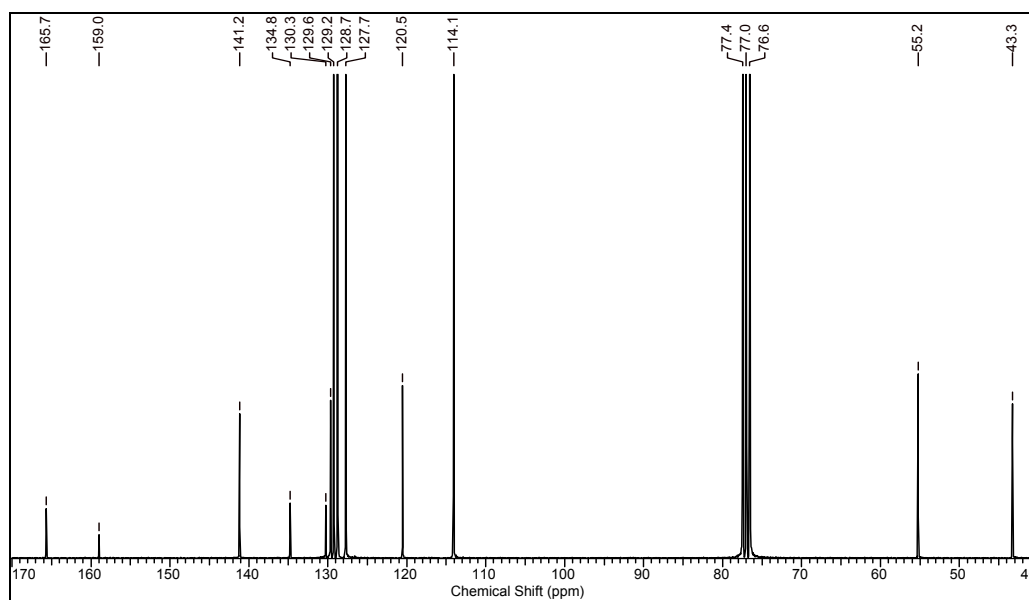
Anexo III-3D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-fluorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3d**.



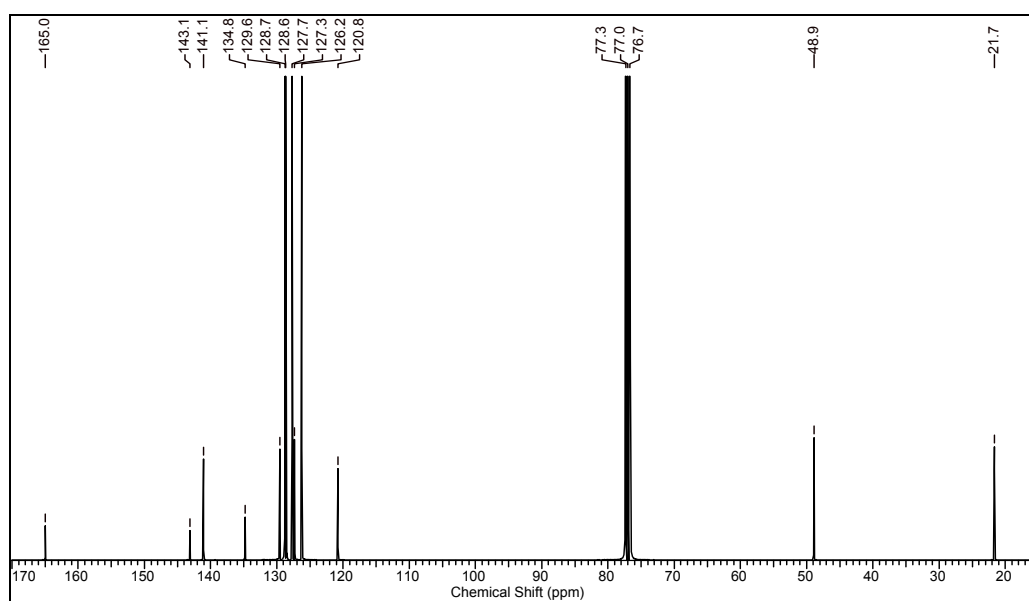
Anexo III-3E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-clorobencil)-3-fenilprop-2-enamida **3e**.



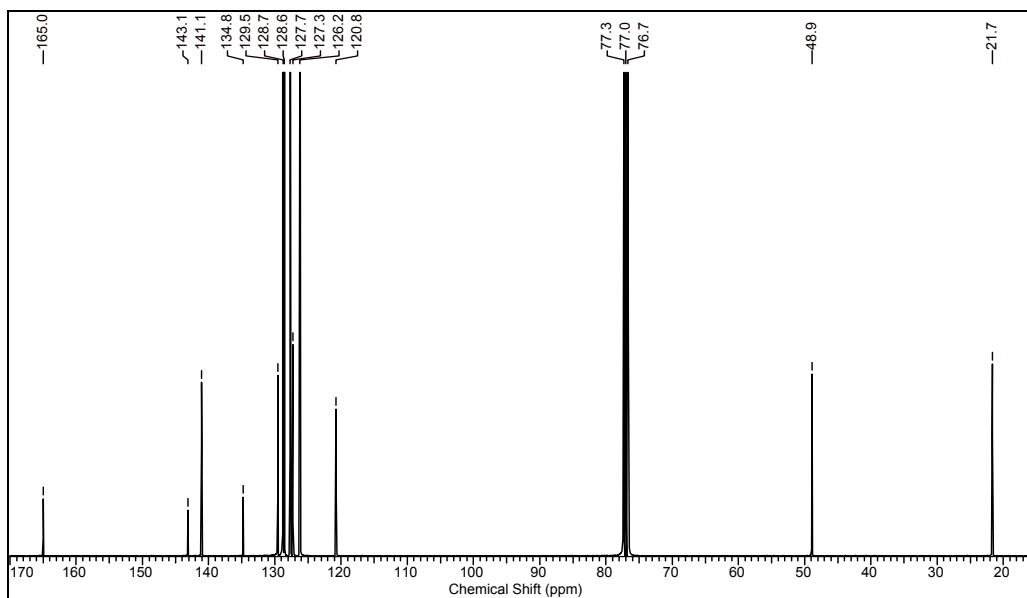
Anexo III-3F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-metoxibencil)-3-fenilprop-2-enamida **3f**.



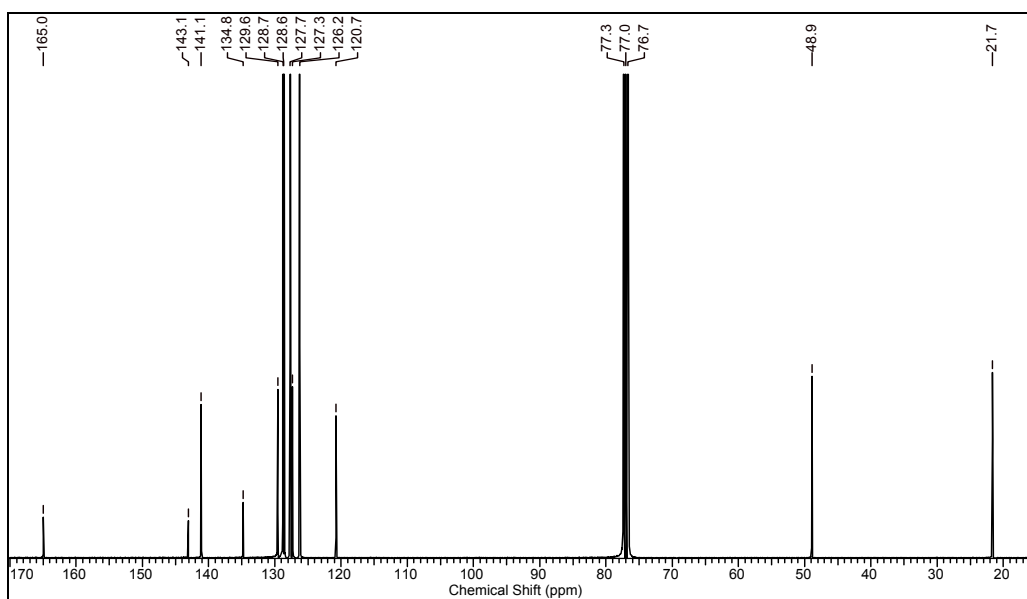
Anexo III-3G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3g**.



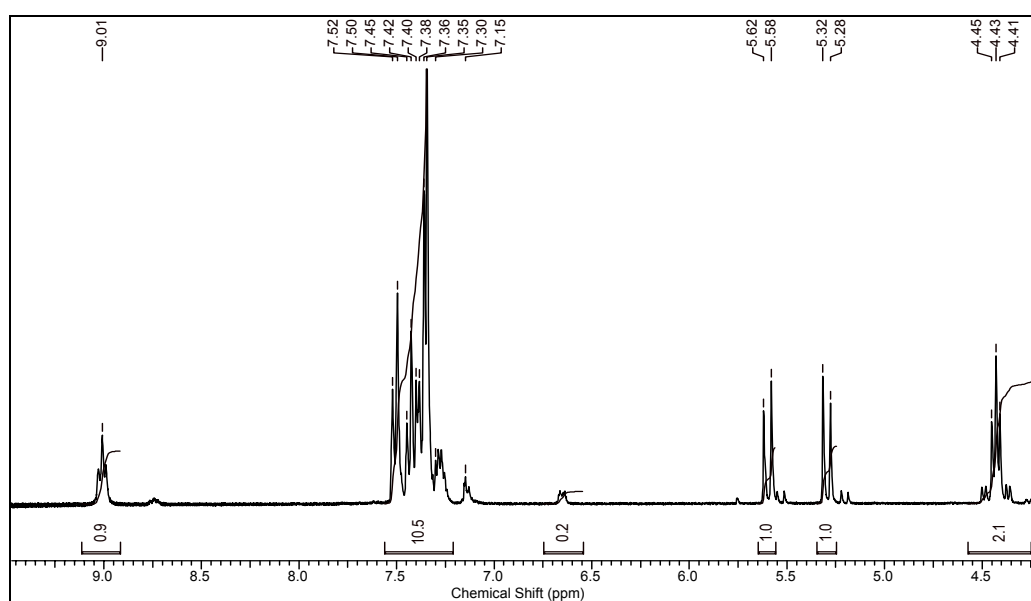
Anexo III-3H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la R^+ (+)- N -(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3h**.



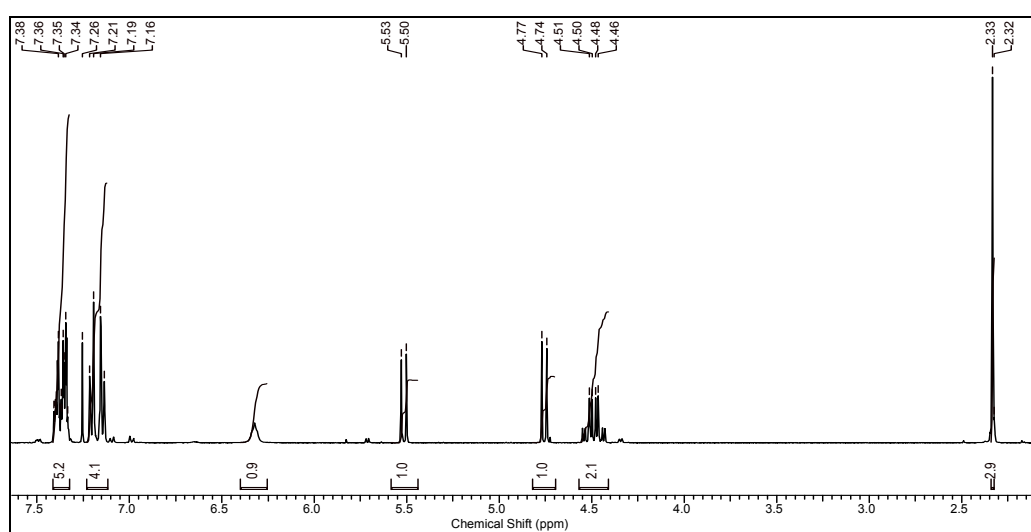
Anexo III-3I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la S^* (-)- N -(1-feniletil)-3-fenilprop-2-enamida **3i**.



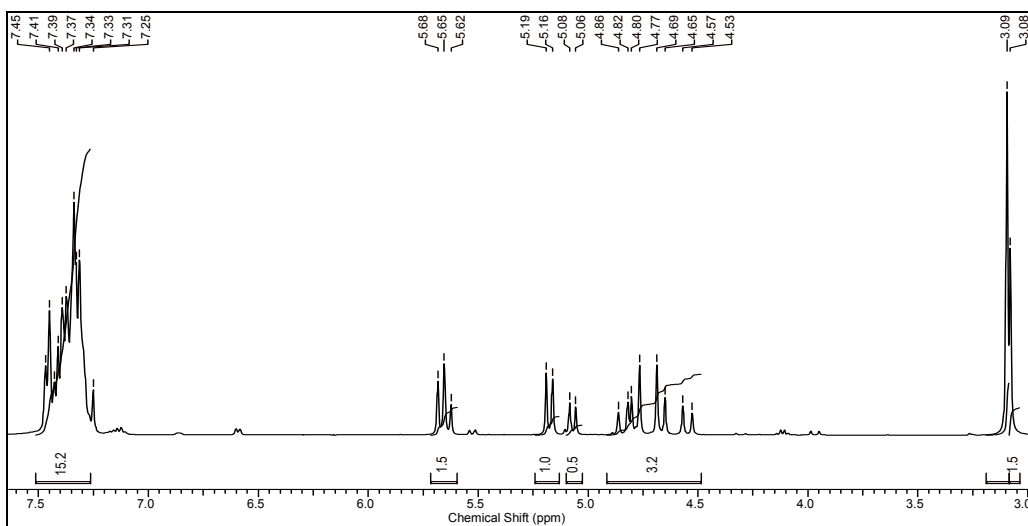
Anexo III-4A-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4a**.



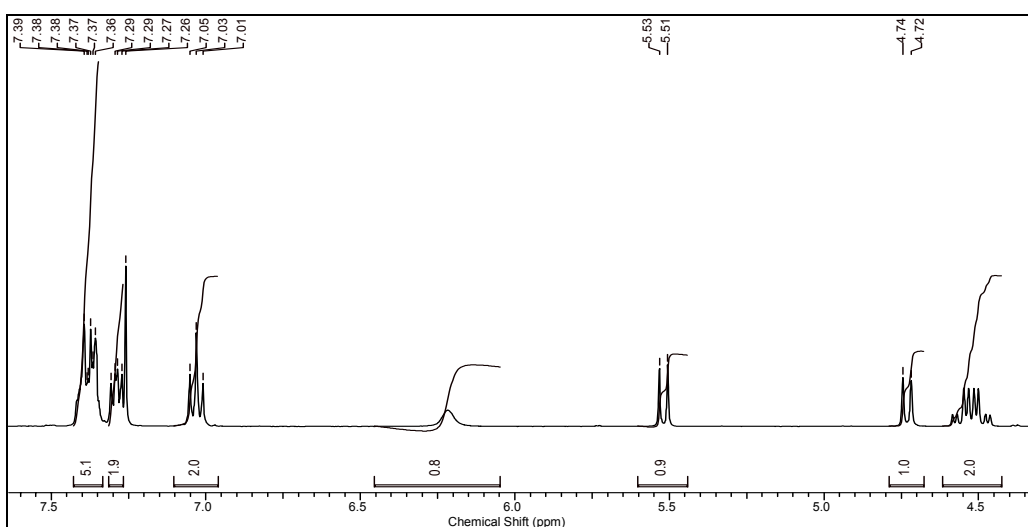
Anexo III-4B-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



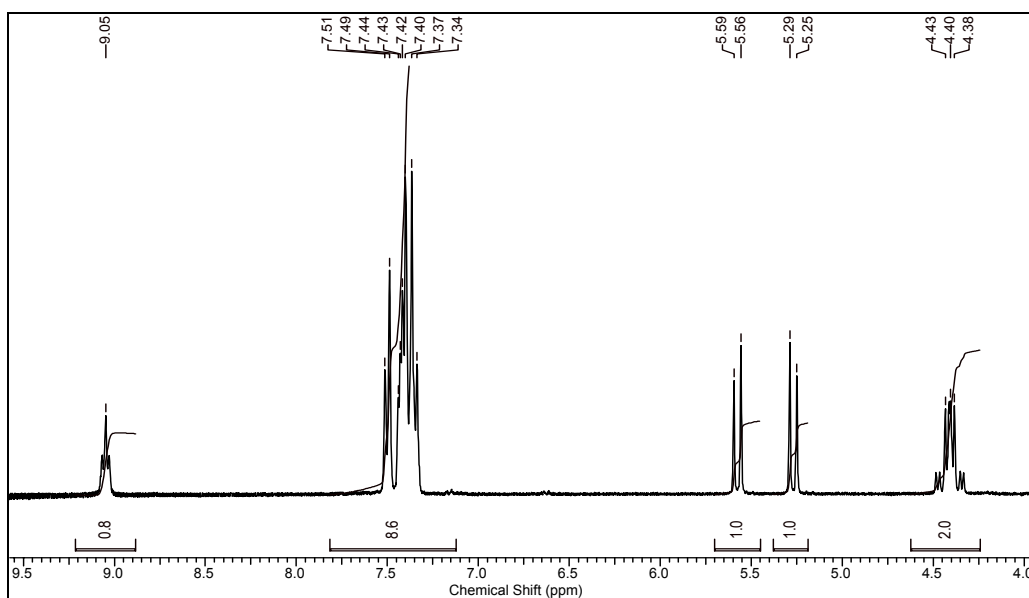
Anexo III-4C-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4c**.



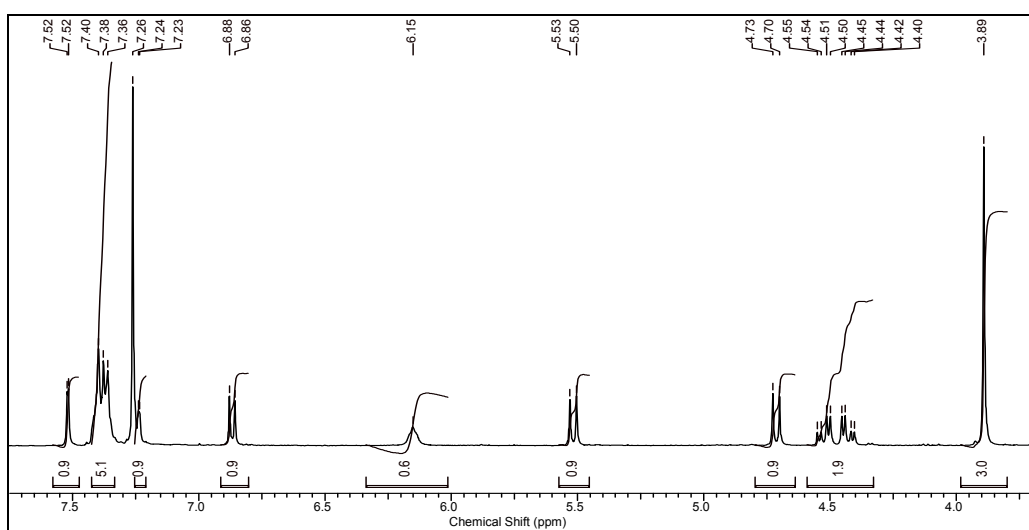
Anexo III-4D-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



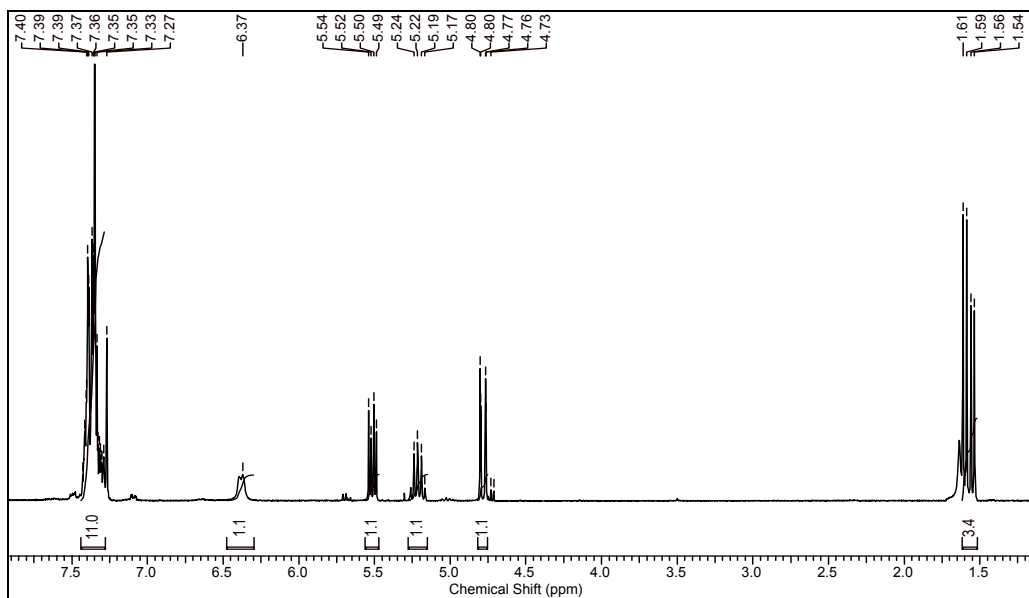
Anexo III-4E-1. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4e**.



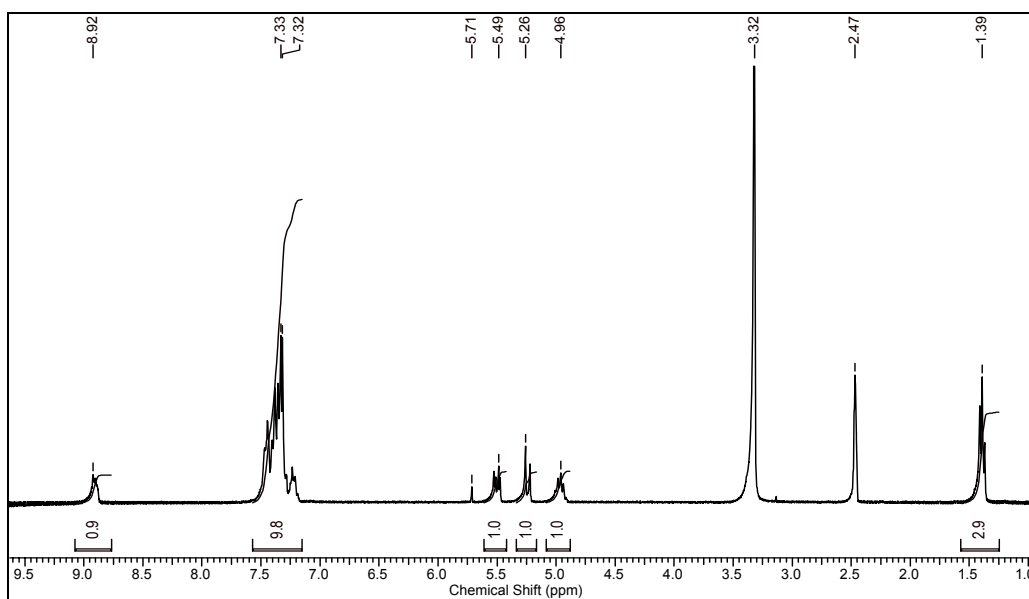
Anexo III-4F-1. Espectro de ^1H -RMN de la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-2-benzazepin-3-ona **4f**.



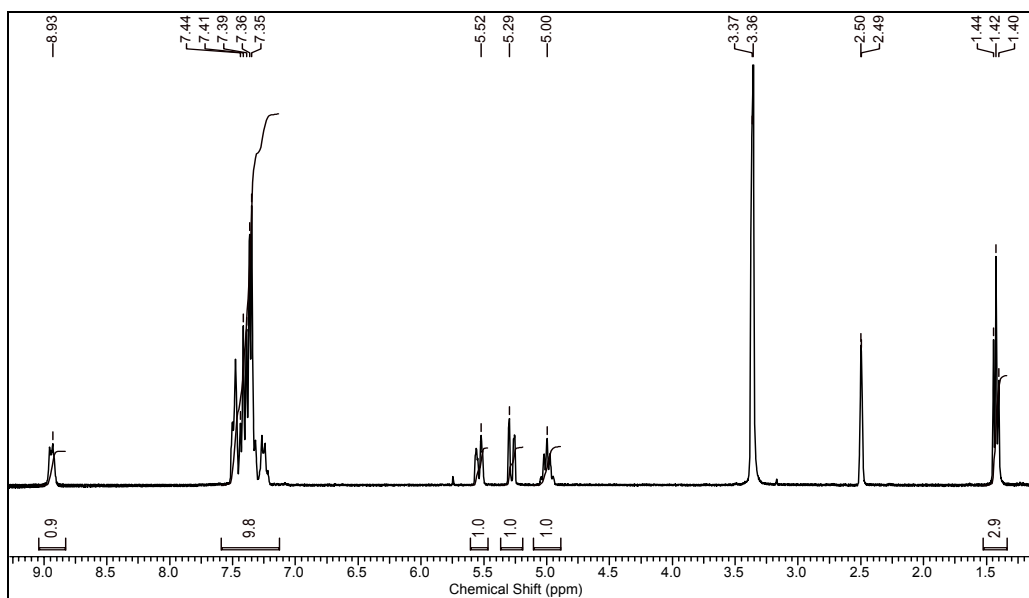
Anexo III-4G-1. Espectro de ^1H -RMN de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4g**.



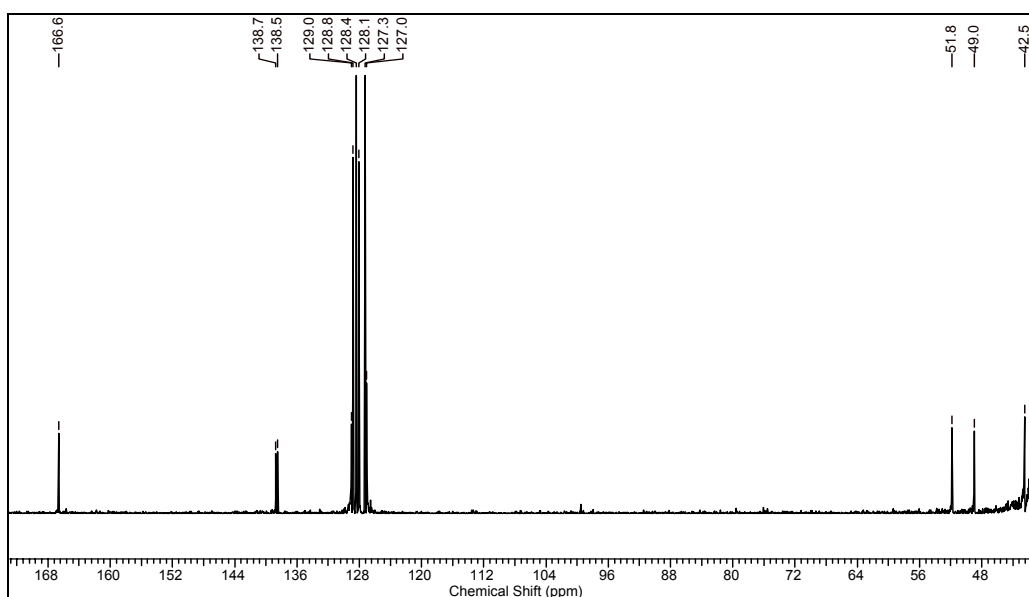
Anexo III-4H-1. Espectro de ^1H -RMN de la *R**-(+)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4h**.



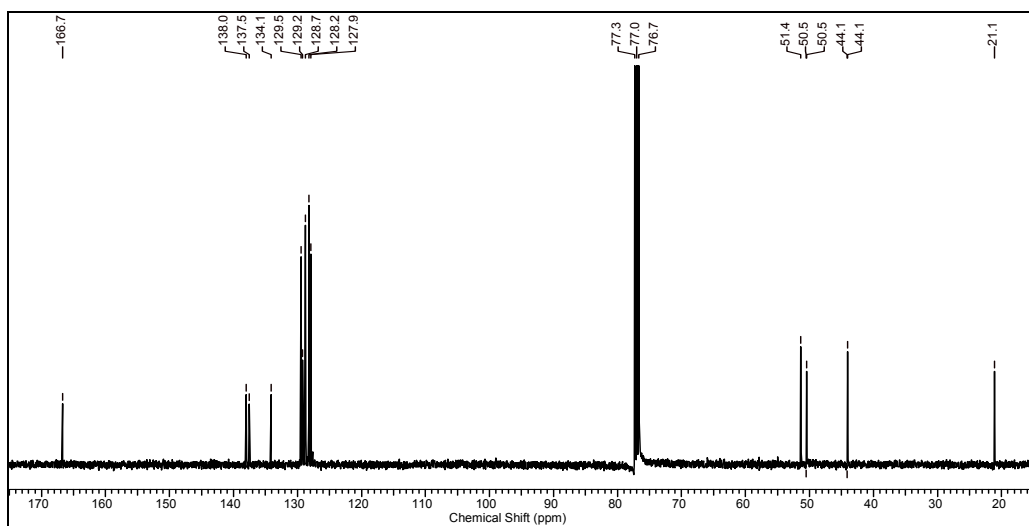
Anexo III-4I-1. Espectro de ^1H -RMN de la $S^*(-)-N$ -(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4i**.



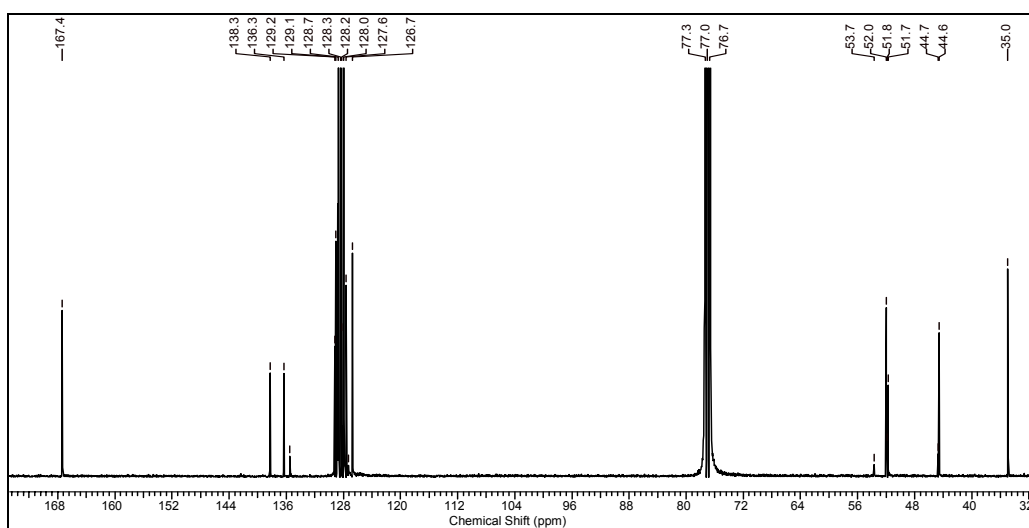
Anexo III-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la N -bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4a**.



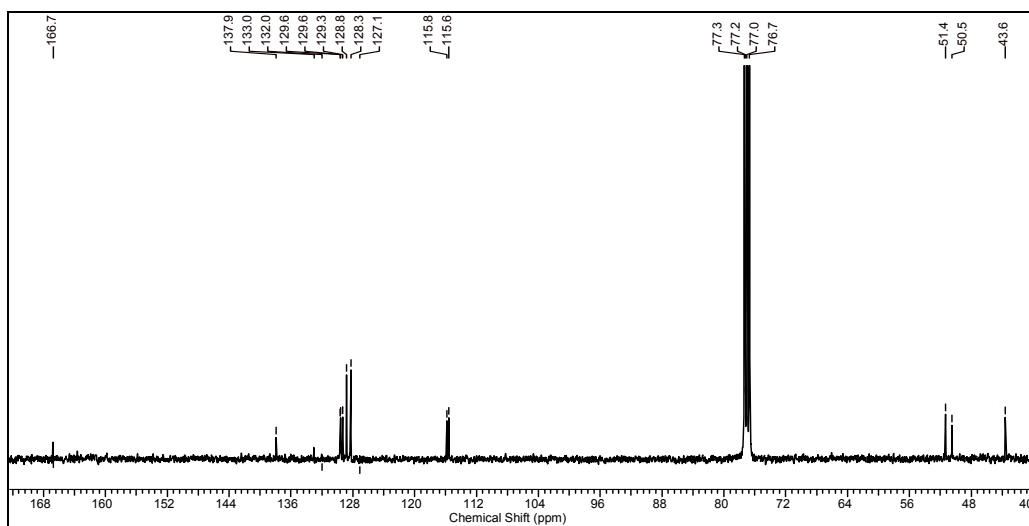
Anexo III-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



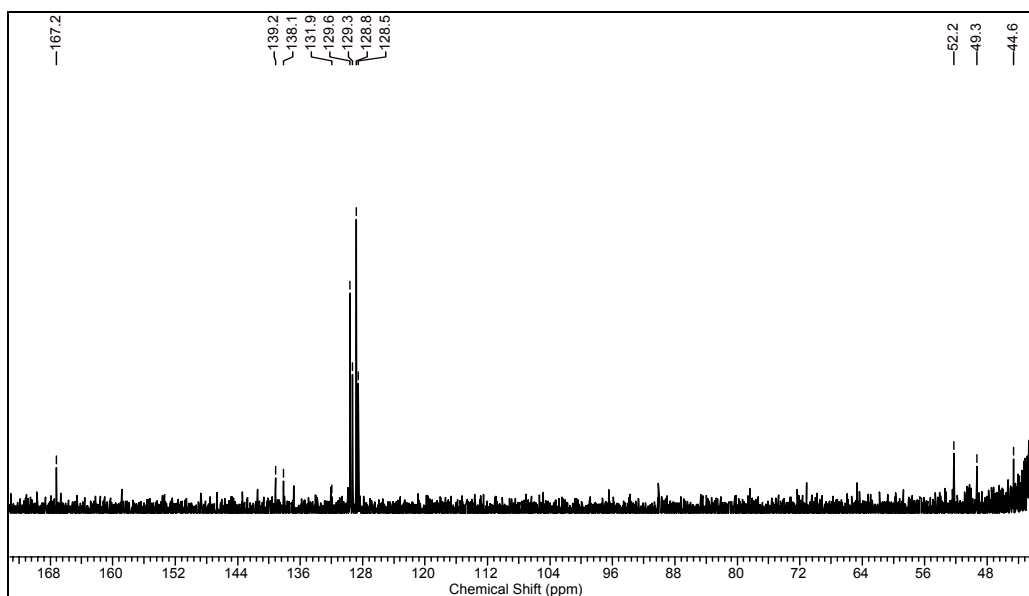
Anexo III-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4c**.



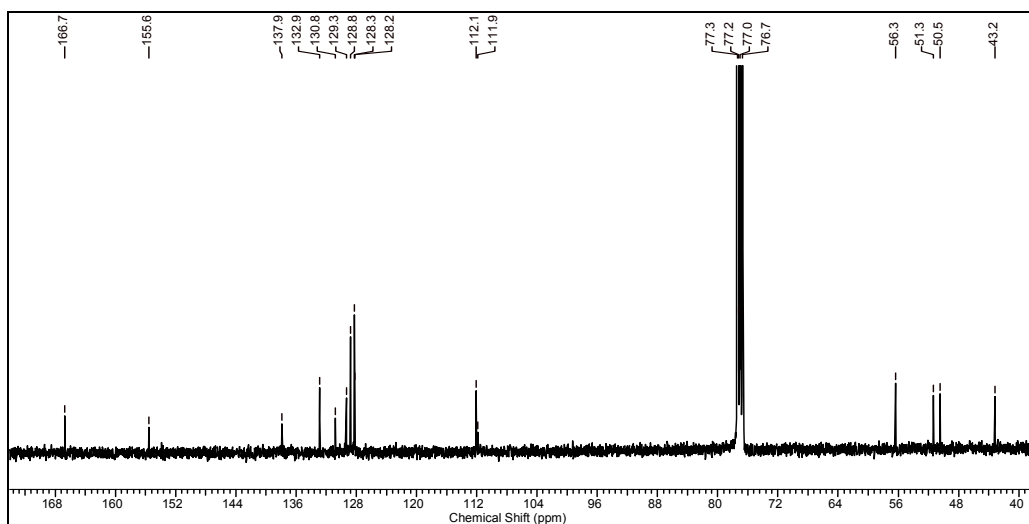
Anexo III-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



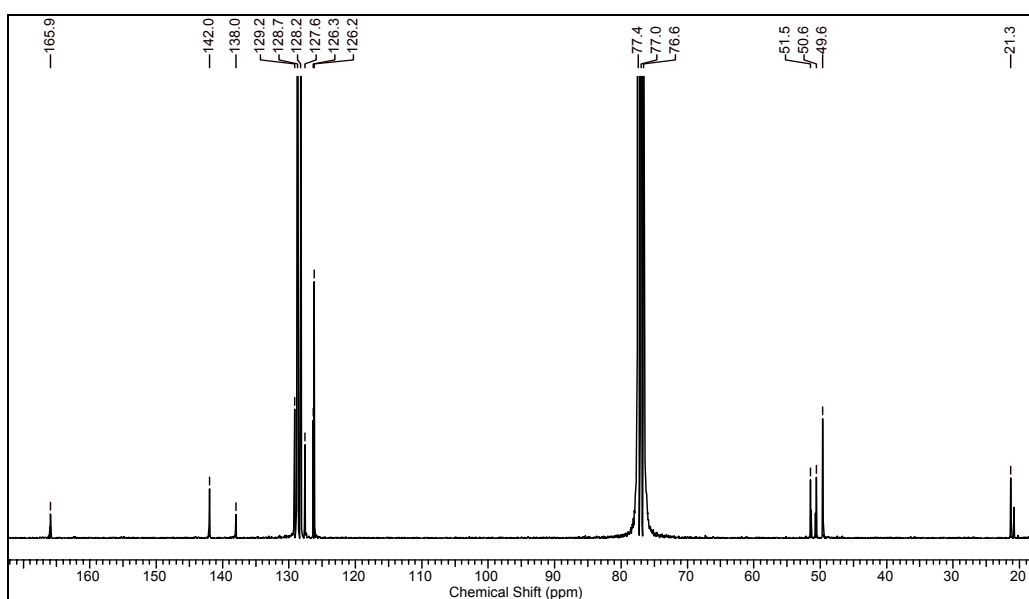
Anexo III-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4-clorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4e**.



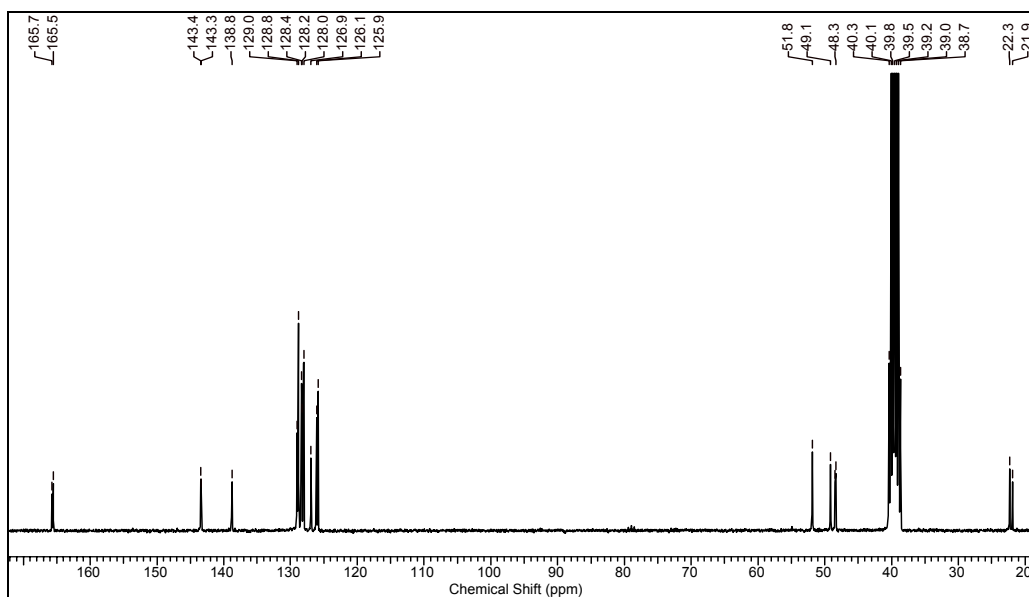
Anexo III-4F-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la *trans*-4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**.



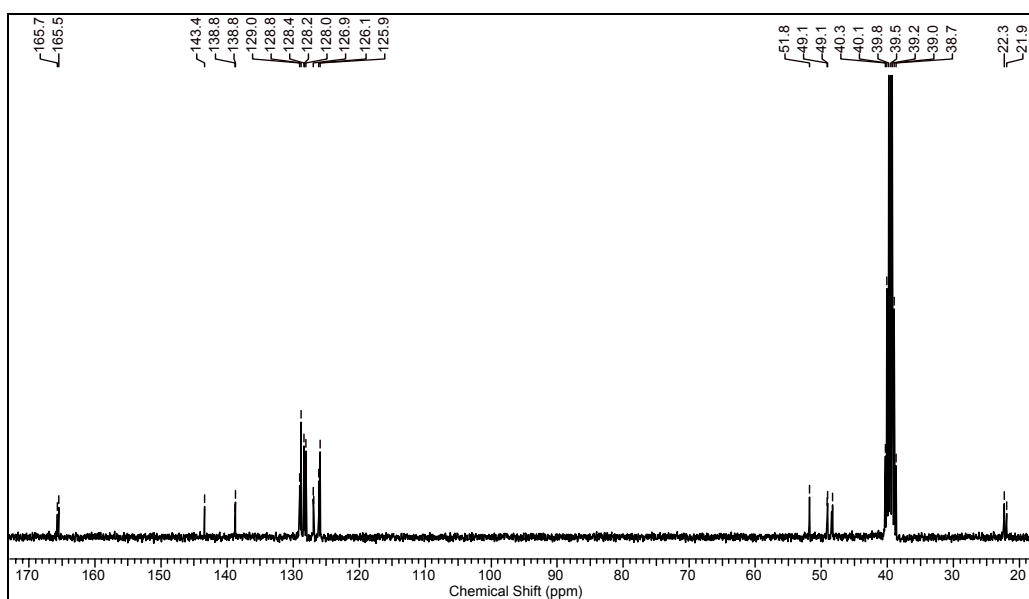
Anexo III-4G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la (\pm)-*N*-(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4g**.



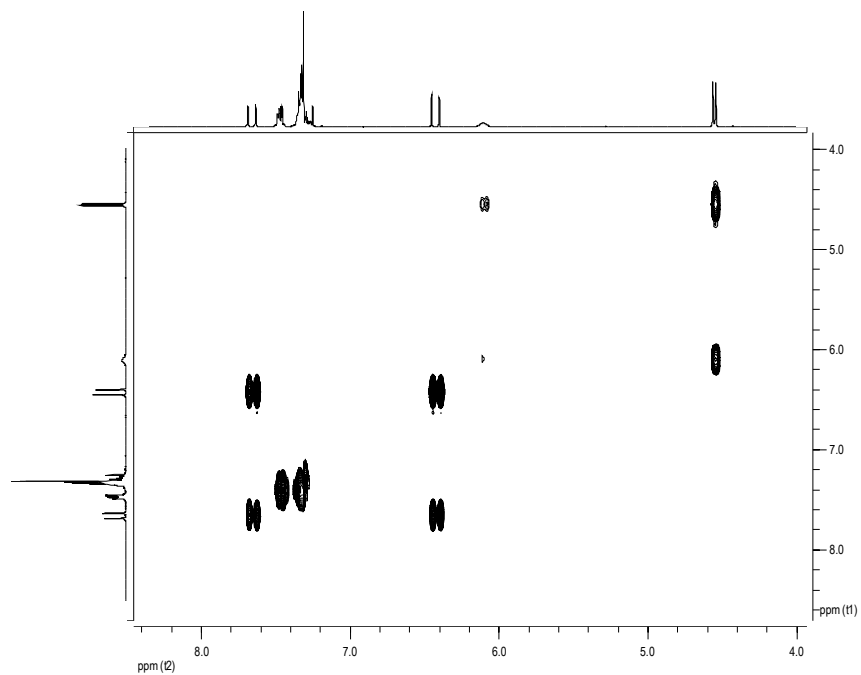
Anexo III-4H-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la $R^*(+)$ - N -(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4h**.



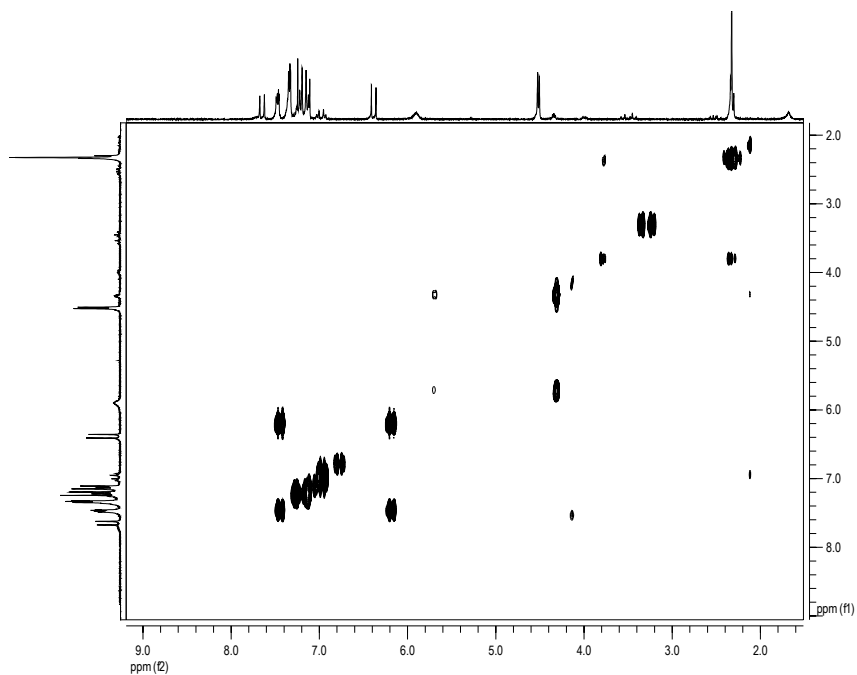
Anexo III-4I-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la $S^*(-)$ - N -(1-feniletil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4i**.



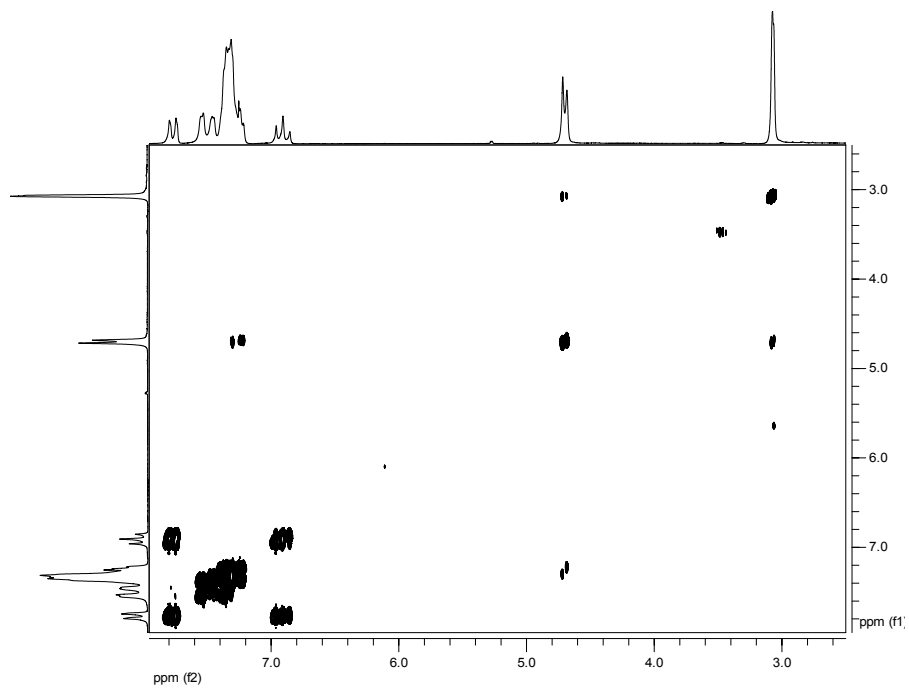
Anexo III-3A-3. Espectro COSY de la *N*-bencilcinamamida **3a**.



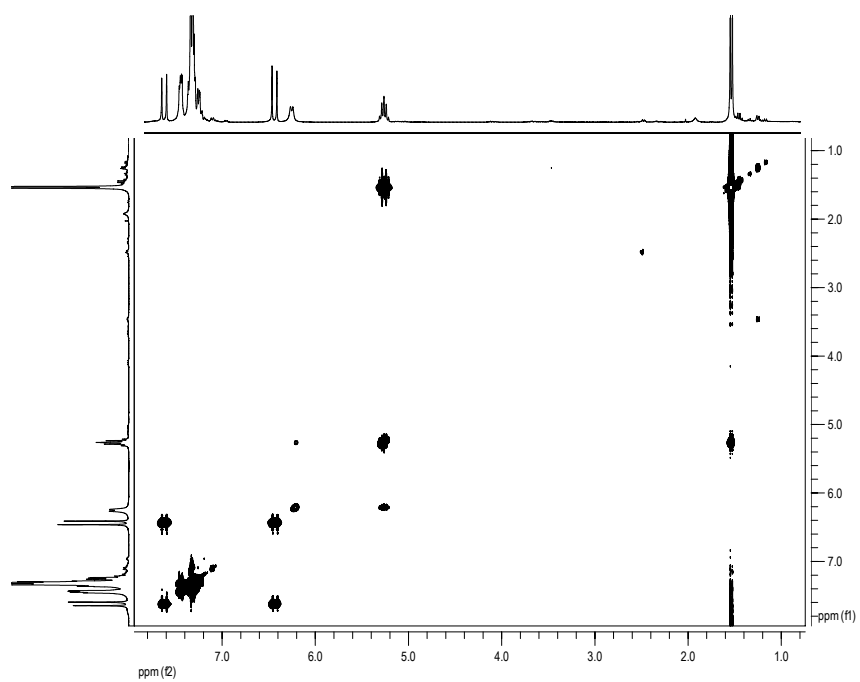
Anexo III-3B-3. Espectro COSY de la *N*-bencilcinamamida **3b**.



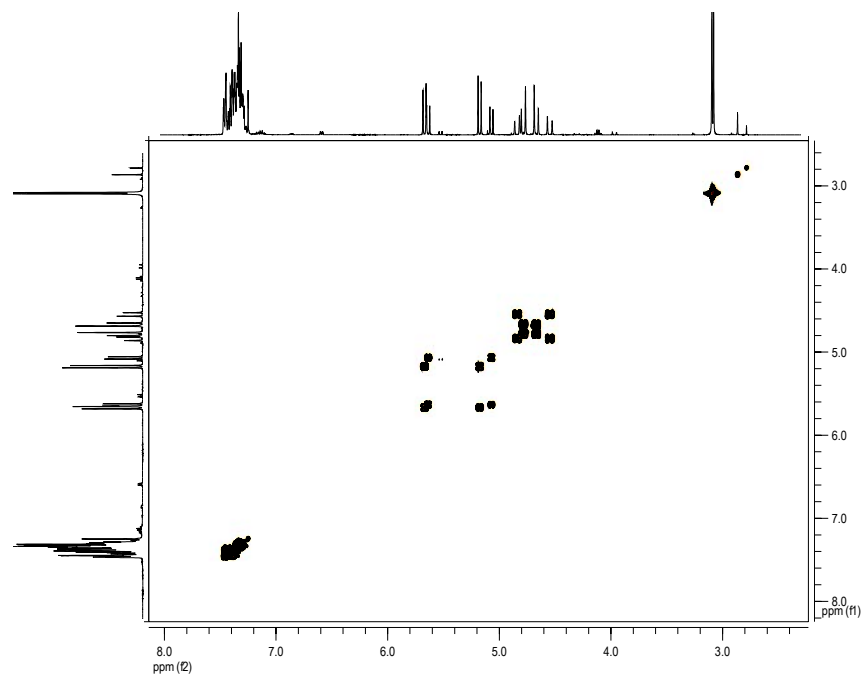
Anexo III-3C-3. Espectro COSY de la *N*-bencilcinamamida **3c**.



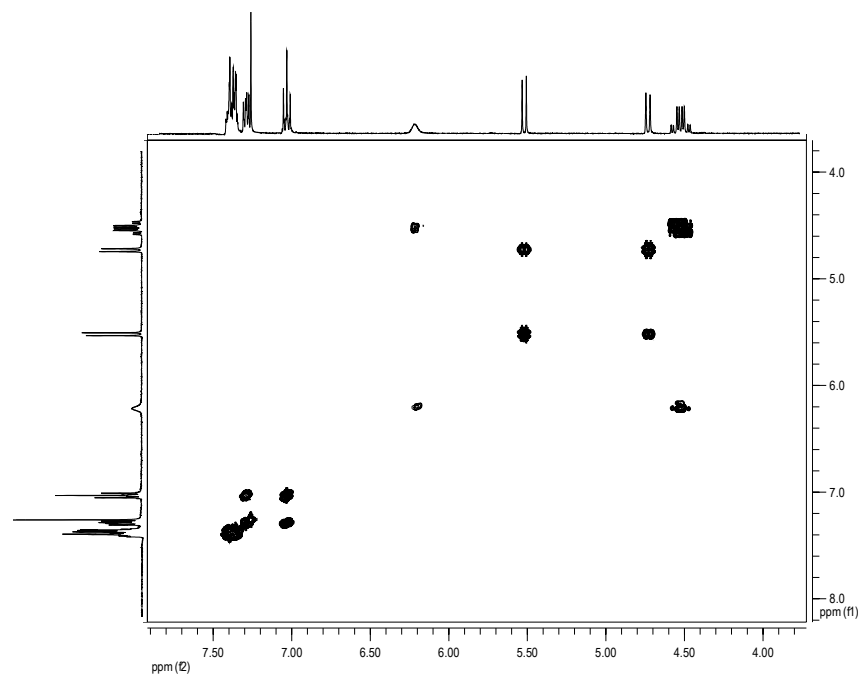
Anexo III-3G-3. Espectro COSY de la *N*-bencilcinamamida **3g**.



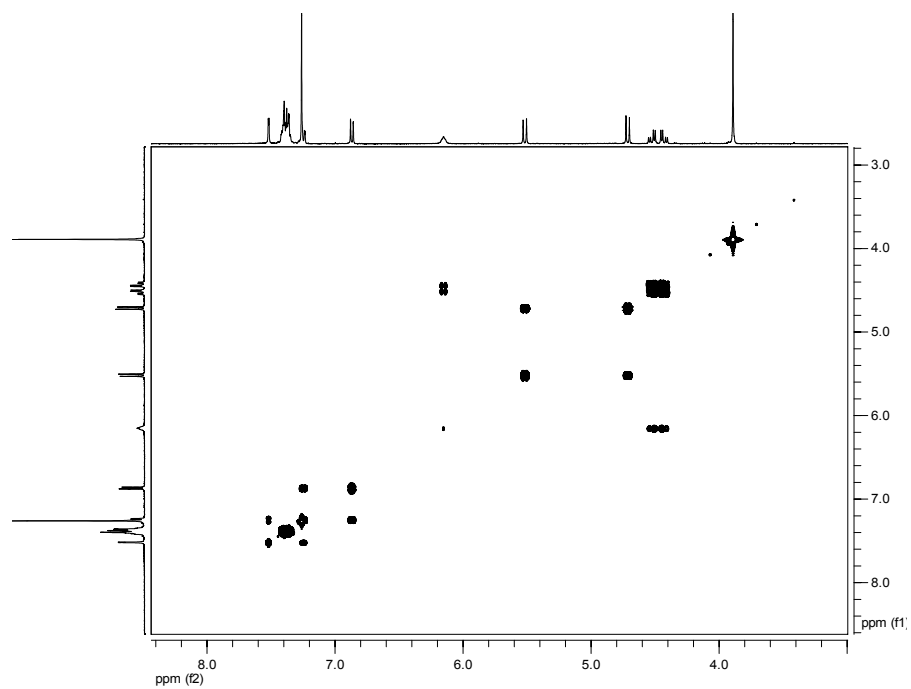
Anexo III-4C-3. Espectro COSY de la *N*-metil-*N*-bencil-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4c**.



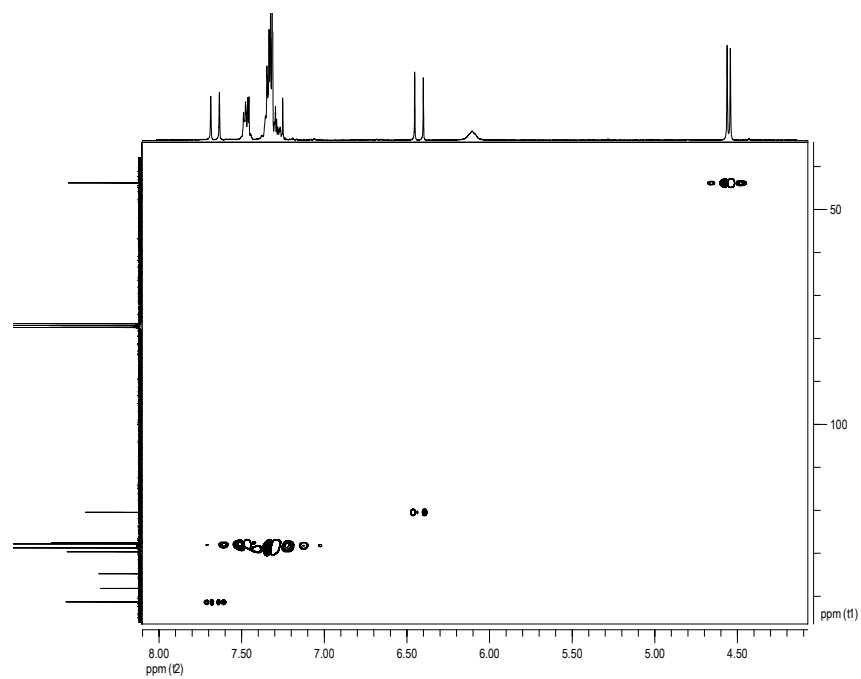
Anexo III-4D-3. Espectro COSY de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



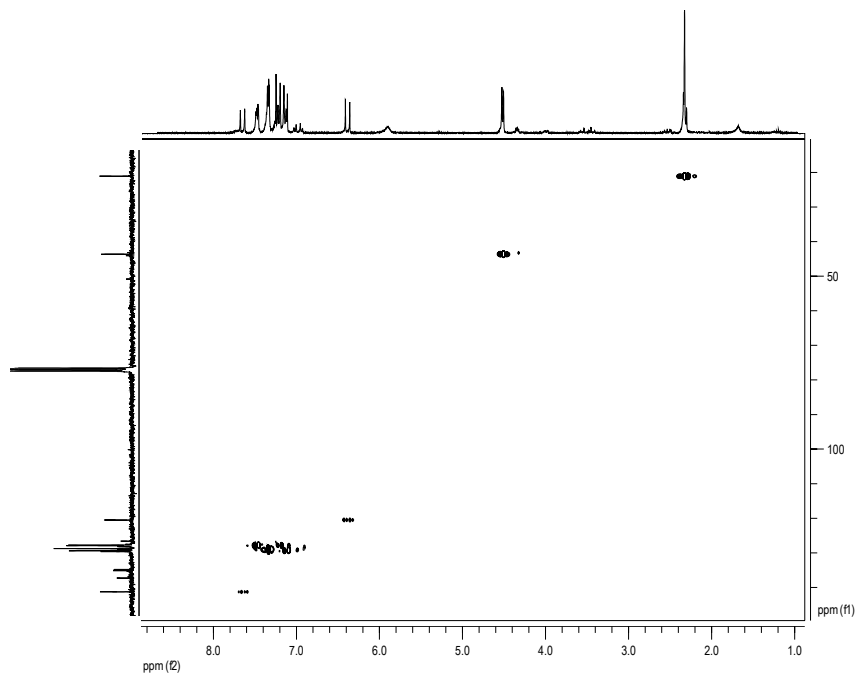
Anexo III-4F-3. Espectro COSY de la benzazepinona **4f**.



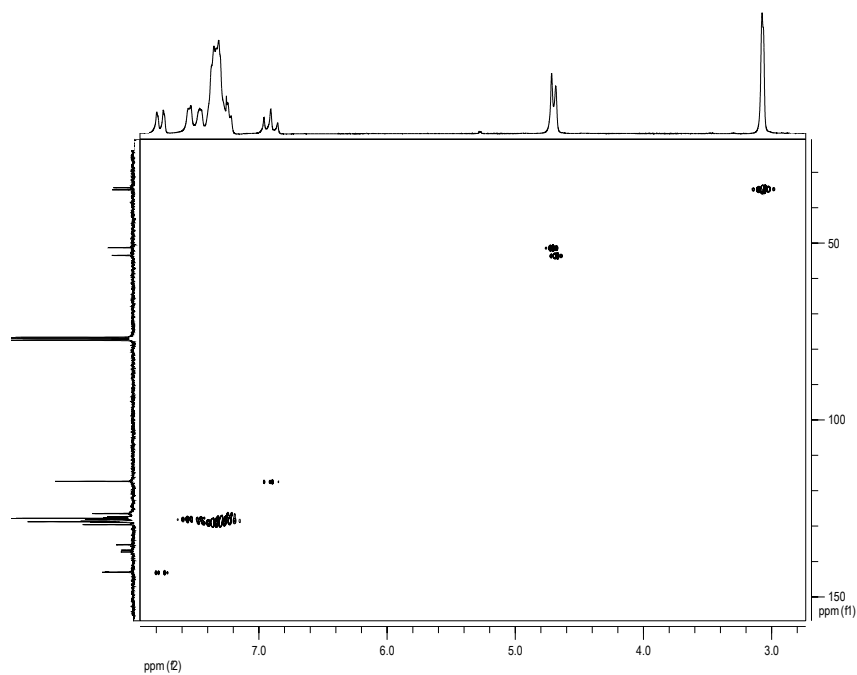
Anexo III-3A-4. Espectro HMQC de la *N*-bencilcinamamida **3a**.



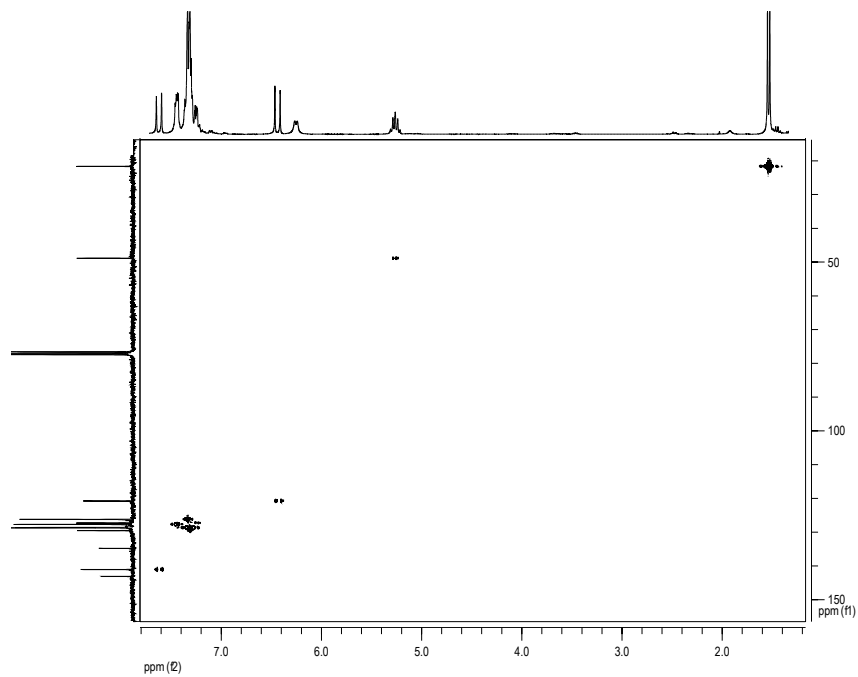
Anexo III-3B-4. Espectro HMQC de la *N*-bencilcinamamida **3b**.



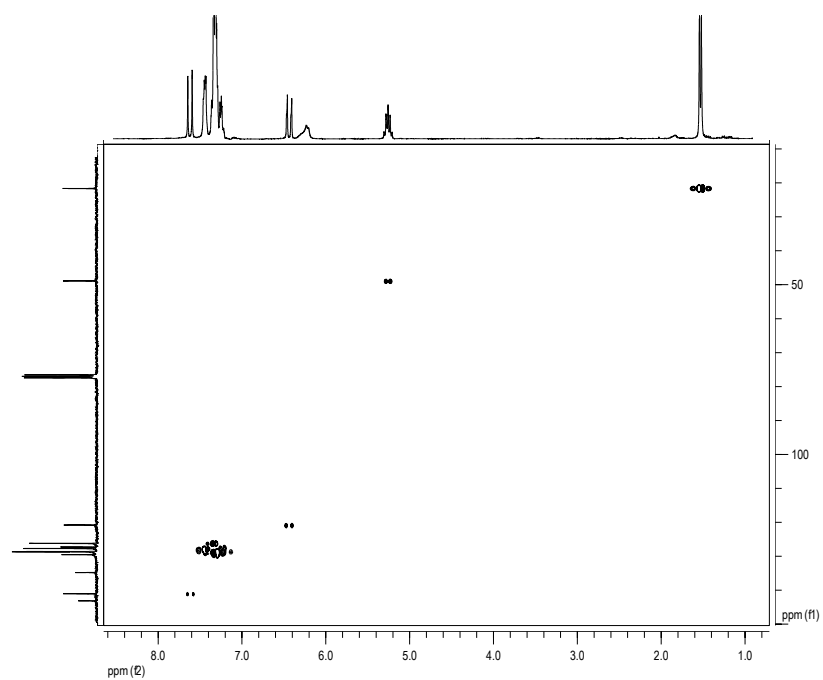
Anexo III-3C-4. Espectro HMQC de la *N*-bencilcinamamida **3c**.



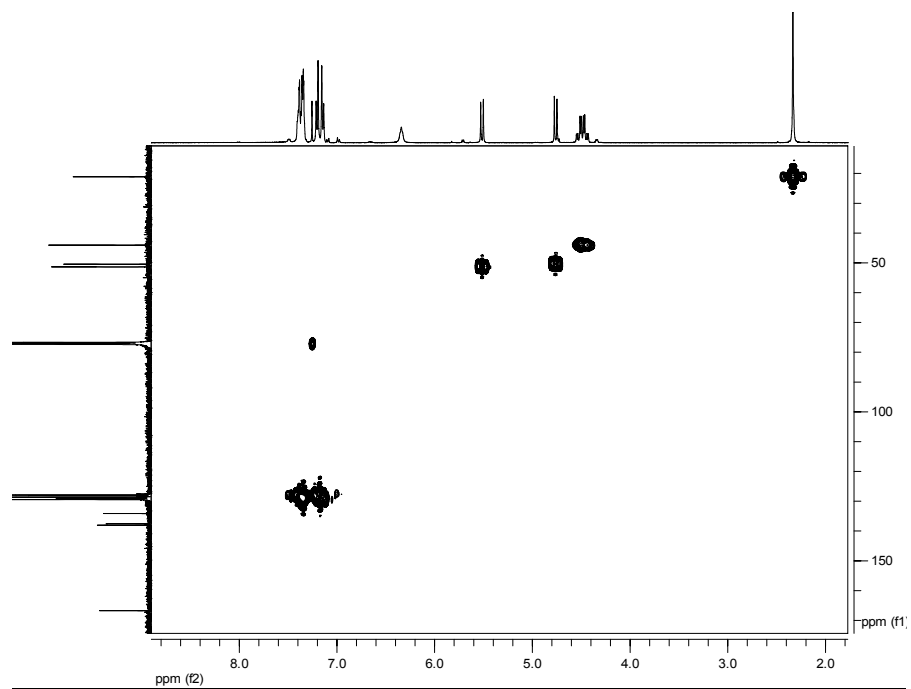
Anexo III-3G-4. Espectro HMQC de la *N*-bencilcinamamida **3g**.



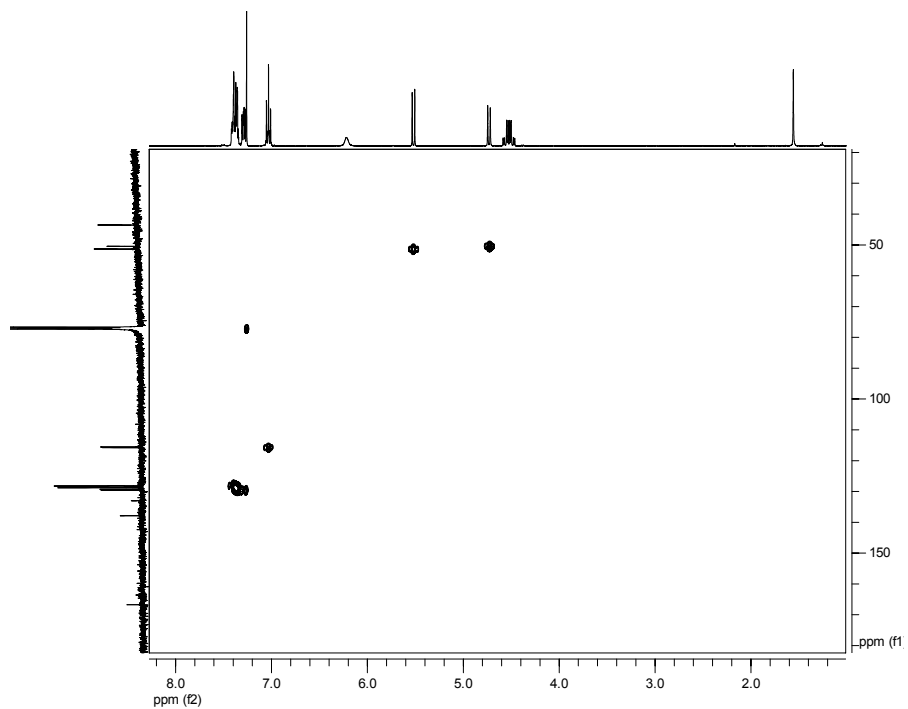
Anexo III-3H-4. Espectro HMQC de la *N*-bencilcinamamida **3h**.



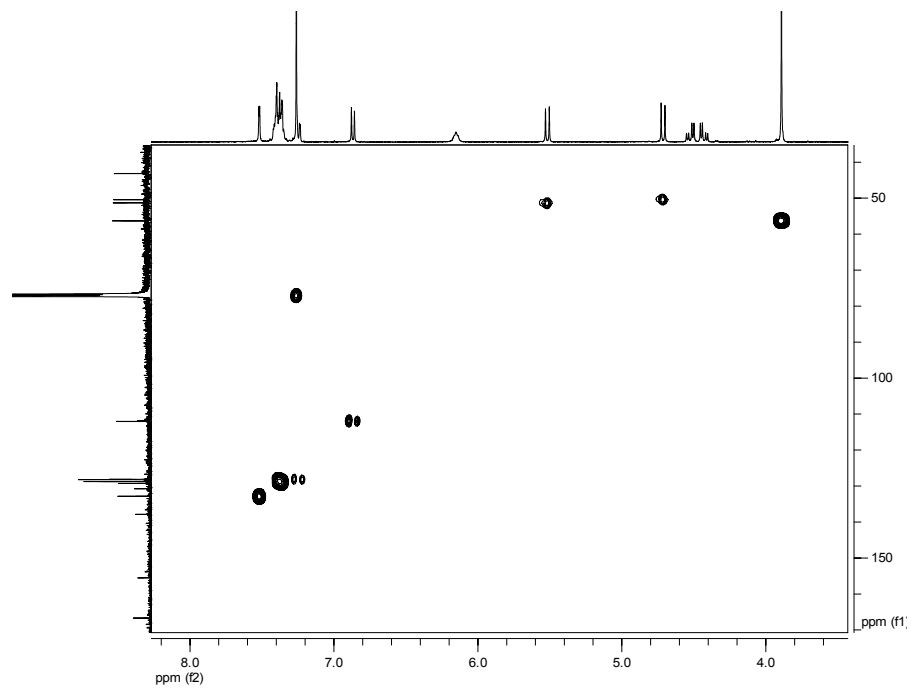
Anexo III-4B-4. Espectro HMQC de la *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



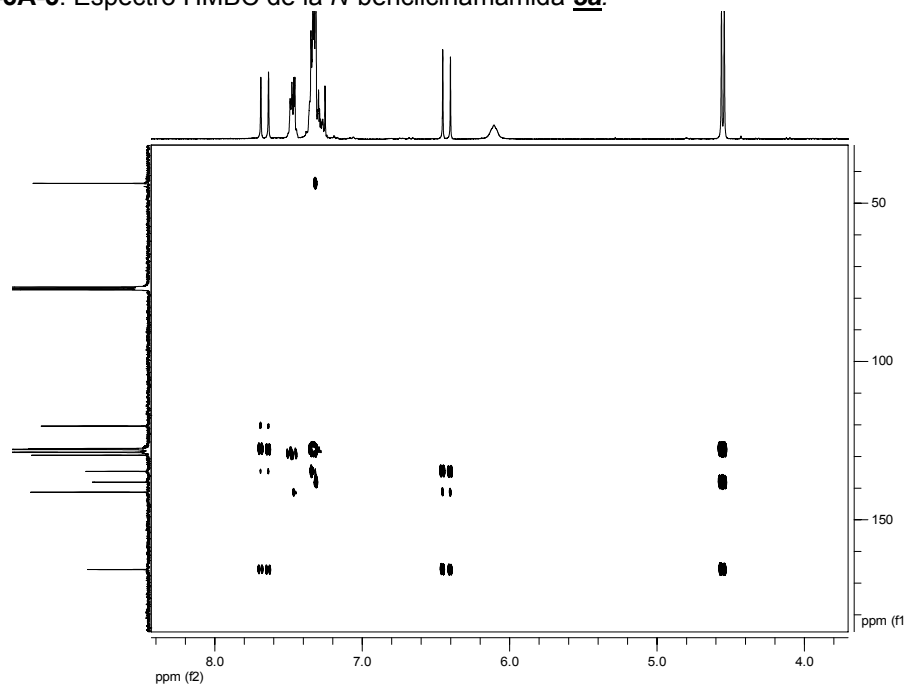
Anexo III-4D-4. Espectro HMQC de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



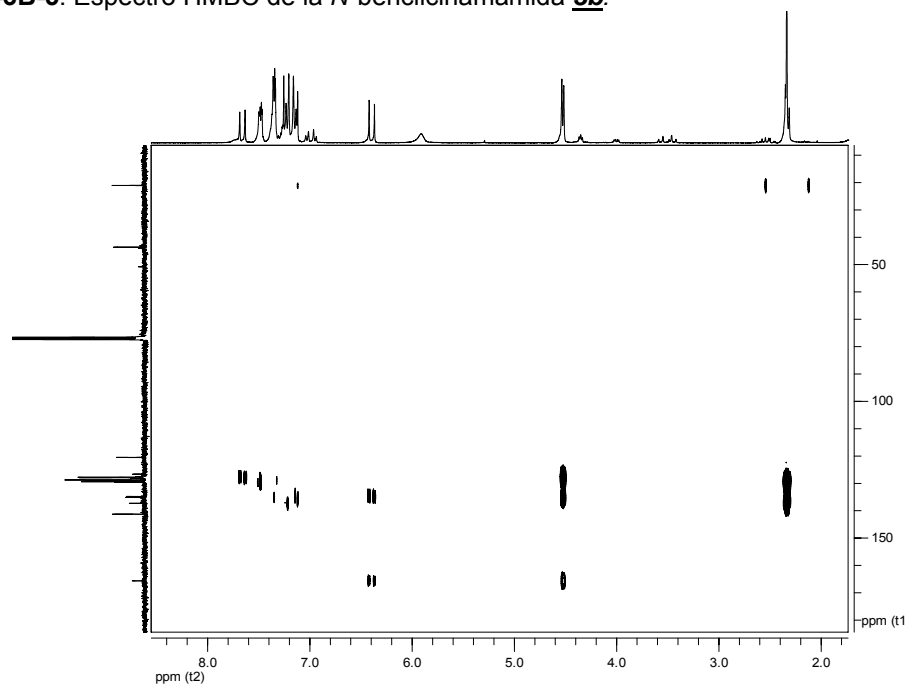
Anexo III-4F-4. Espectro HMQC de la 7-metoxi-4-bromo-5-fenil-tetrahydrobenzazepin-3-ona **4f**.



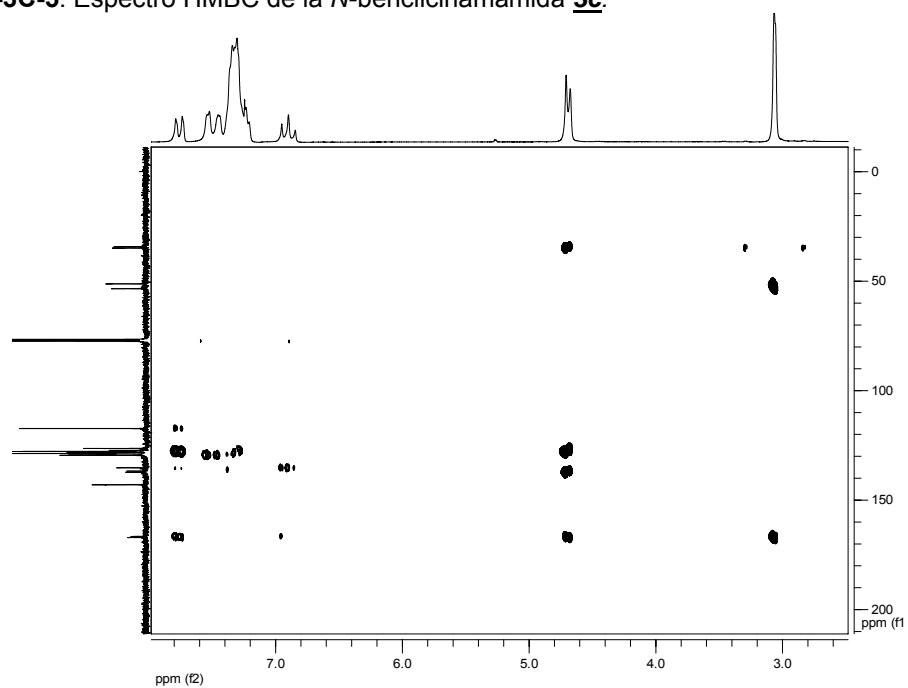
Anexo III-3A-5. Espectro HMBC de la *N*-bencilcinamamida **3a**.



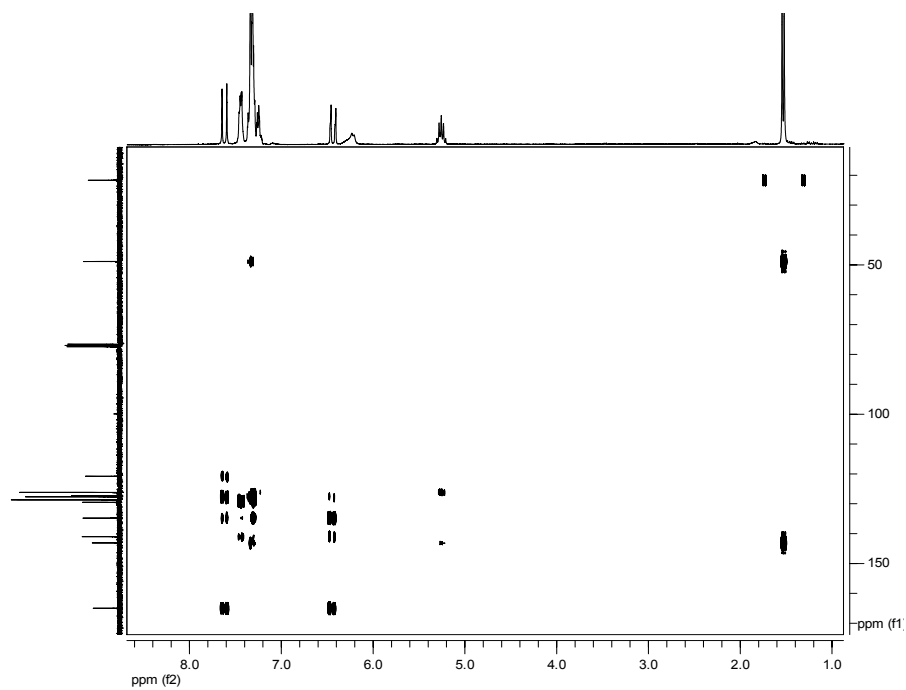
Anexo III-3B-5. Espectro HMBC de la *N*-bencilcinamamida **3b**.



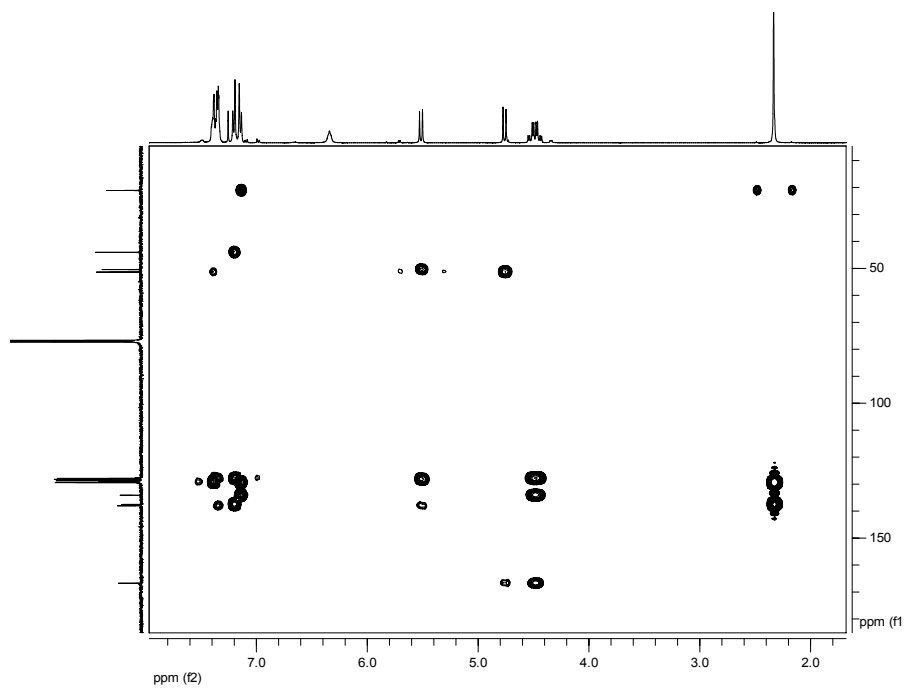
Anexo III-3C-5. Espectro HMBC de la *N*-bencilcinamamida **3c**.



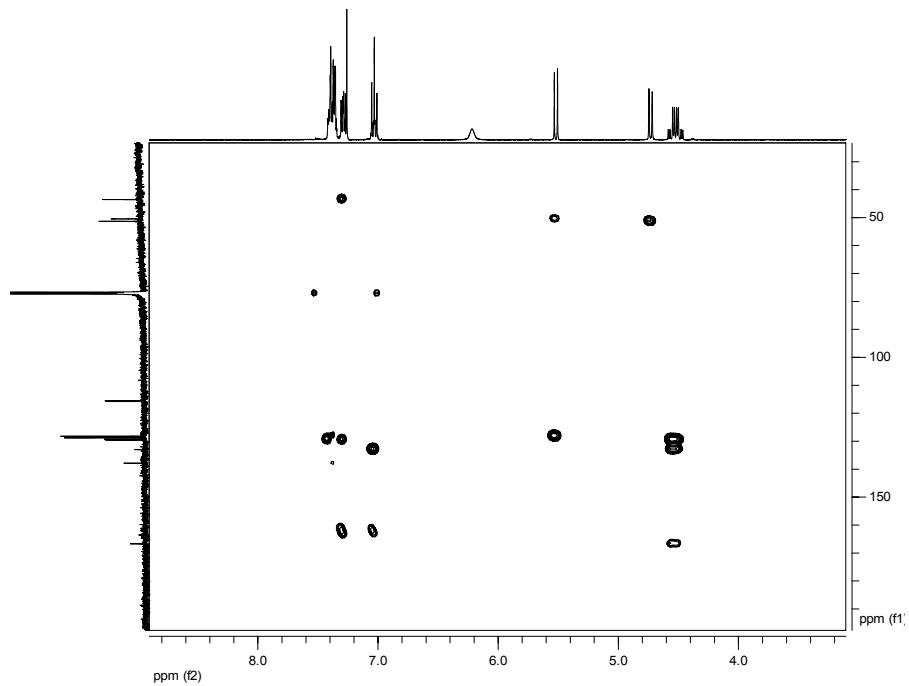
Anexo III-3H-5. Espectro HMBC de la *N*-bencilcinamamida **3h**.



Anexo III-4B-5. Espectro HMBC de la *N*-(4-metilbencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4b**.



Anexo III-4D-5. Espectro HMBC de la *N*-(4-fluorobencil)-2,3-dibromo-3-fenilpropanamida **4d**.



Anexo III-4F-5. Espectro HMBC de la 4-bromo-5-fenil-7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-2-benzazepin-3-ona **4f**.

