

**DESARROLLO DE UNA RUTA DE SÍNTESIS SENCILLA PARA REALIZAR LA
CONSTRUCCIÓN DE NUEVOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
POLINITROGENADOS CENTRADOS EN EL ANILLO DE LA PIRIMIDINA**

JORGE ENRIQUE JURADO TASCO

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA

2014

**DESARROLLO DE UNA RUTA DE SÍNTESIS SENCILLA PARA REALIZAR LA
CONSTRUCCIÓN DE NUEVOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
POLINITROGENADOS CENTRADOS EN EL ANILLO DE LA PIRIMIDINA**

JORGE ENRIQUE JURADO TASCO

Trabajo de Grado para optar el título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ, *Ph.D*

Co-Directora

LINA MARÍA ACOSTA QUINTERO, Química, *M.Sc*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA

2014

A Dios, por ser mi guía e inspiración para ser cada día una mejor persona

*A mi papá Benjamín, mi mamá María y mis hermanos Cristian, Diana y Juan, por su amor
y apoyo en cada una de las etapas de mi vida.*

A mi familia, ellos son la esencia de mi vida.

Lo más importante

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma, por haberme dado la oportunidad de pertenecer a su grupo de investigación, por transmitirme parte de sus conocimientos en química orgánica y contribuir en mi formación como profesional.

A Lina María Acosta Quintero, por acompañarme a lo largo de mi estancia en el LSO compartiéndome su amplio conocimiento como Co-directora del presente trabajo, y por aguantar tantas locuras y principalmente por ser una excelente compañera de trabajo.

A la profesora Elena Stashenko, Directora del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los espectros de GC-MS.

Al profesor Daniel Molina y a Mary Helena Torres del Laboratorio de RMN de la UIS, por la paciencia y la toma de los espectros de RMN.

A Alejandro Torres y Mónica Hernández del Laboratorio Instrumental de Análisis Químico de la UIS, por la colaboración en la toma de los espectros de IR.

Al profesor Justo Cobo Domingo de la Universidad de Jaén, España, por la toma de los espectros de masas de alta resolución y por el análisis por difracción de rayos X de monocristal.

A mis compañeros de Laboratorio de síntesis Orgánica, Adriana Luque “Adrilu”, Carlos Mario por su amistad y colaboración en mi estancia en el LSO. A Sergio, “yeyito”, y a Jeferson “el compadrito” por todos los momentos gratos, por las ocurrencias y por su colaboración a lo largo de este proyecto.

A Jair “Parcero”, Johanny “Rulos”, Oscar “Compañero”, Fabian “Cachetes”, Jonathan “el maestro”, Alberto “Maestro de maestros”, Alba “ternurita” y Zayda, por su compañía y amistad a lo largo de toda la carrera, por hacer que esta fuera una de las mejores épocas de mi vida.

ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
APTS	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
ATR	Reflectancia Total Atenuada
cm	Centímetros
CCF	Cromatografía en Capa Fina
COSY ¹ H- ¹ H	Correlation Spectroscopy
DHFR	Dihidrofolato reductasa
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltios
GC-MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
g	Gramos
g/mol	gramos por mol
h	Horas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDL	Lipoproteína de baja densidad

m/z	Relación masa carga
M^+	Ión molecular
MHz	Megahertz
mL	Mililitro
mmoles	Milimoles
min	Minutos
P.f.	Punto de fusión
ppm	partes por millón
R_f	Factor de retención
RMN ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Adquirida
ν	Longitud de onda
δ	Desplazamiento químico

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	21
1 MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	23
1.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PIRIMIDINAS	23
1.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS DIBENZO[<i>b,f</i>]AZEPINAS	25
1.3 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DE LOS SISTEMAS DE LA 10,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -BENZO[<i>b,f</i>]AZEPINA Y LA 5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPINA	27
1.4 USO DE LAS 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINAS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA HETEROCÍCLICO DE LA PIRROLO[2,3- <i>d</i>]PIRIMIDINA	34
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	37
4 OBJETIVOS	38
4.1 OBJETIVO GENERAL	38
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
5 PARTE EXPERIMENTAL	39
5.1 PREPARACIÓN DE LA <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -DIMETIL- <i>N</i> ³ -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA <u>1</u>	40
5.2 PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -METILANILINAS <u>2a-d</u>	41
5.3 PREPARACIÓN DE LA 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINA <u>3</u>	43
5.4 SÍNTESIS DE LAS 5-ALIL-6-CORO- <i>N</i> -METIL- <i>N</i> -FENILPIRIMIDIN-4-AMINAS <u>4a-e</u> Y <i>N</i> ¹ -(5-ALIL-6-COROPIRIMIDIN-4-IL)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ³ -DIMETIL- <i>N</i> ¹ -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA <u>4f</u>	45
5.5 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 5-ALIL-6-CORO-4-AMINOPIRIMIDINAS <u>4a-f</u> : OBTENCIÓN DE LA 4-	

	COLORO-6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPINAS 5a-e Y 3-(4-COLORO-6-METIL-5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPIN-11-IL)- <i>N,N</i> -DIMETILPROPAN-1-AMINA 5f	49
5.6	PREPARACIÓN DEL 2-((6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPIN-4-IL)AMINO)ETANOL 6	51
5.7	OBTENCIÓN DEL SISTEMA TETRACICLICO DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPINA 7	53
6	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
6.1	PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-6-COLORO- <i>N</i> -METIL- <i>N</i> -FENILPIRIMIDIN-4-AMINAS 4a-e Y LA <i>N</i> '-(5-ALIL-6-COLOROPIRIMIDIN-4-IL)- <i>N</i> ³ , <i>N</i> ³ -DIMETIL- <i>N</i> ¹ -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA 4f	56
6.2	CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 4-AMINOPIRIMIDINAS 4a-f : OBTENCIÓN DE LA 4-COLORO-6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPINAS 5a-e Y 3-(4-COLORO-6-METIL-5,6-DIHIDRO-11 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]AZEPIN-11-IL)- <i>N,N</i> -DIMETILPROPAN-1-AMINA 5f	68
6.3	OBTENCIÓN DEL SISTEMA TETRACÍCLICO DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7 <i>H</i> -BENZO[<i>b</i>]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4- <i>f</i>]-AZEPINA 7	81
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	91
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93
	BIBLIOGRAFÍA	97
	ANEXOS	101

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Estructura química de la Tiamina	23
Figura 2. Derivados de la pirimidina con propiedades inhibitoras de la DHFR y anticancerígena	24
Figura 3. Derivados bicíclicos de la pirimidina con propiedades fármaco-biológicas	24
Figura 4. Derivados de la 4-aminotieno[2,3- <i>d</i>]pirimidinas biológicamente activos	25
Figura 5. Antidepresivos tricíclicos derivados de la dibenzo[<i>b,f</i>]azepina	26
Figura 6. Estructuras de los anticonvulsivos Carbamazepina y Oxcarbazepina	26
Figura 7. Dibenzo[<i>b,f</i>]azepinas con actividad antioxidante	27
Figura 8. Dibenzo[<i>b,f</i>]azepinas sintetizadas por Thiele y Holzinger en 1899	28
Figura 9. Derivados de la pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina biológicamente activas	34
Figura 10. Estructura de la <i>N</i> ¹ , <i>N</i> ¹ -Dimetil- <i>N</i> ³ -fenilpropano-1,3-diamina 1	40
Figura 11. Estructura de las <i>N</i> -metilanilinas 2a-e	41
Figura 12. Estructura de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3	43
Figura 13. Estructura de las 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidinas 4a-f	45
Figura 14. Estructura de las 11-sustituido-4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-f	49
Figura 15. Estructura del <i>N</i> -sustituido-aminoetanol 6	51
Figura 16. Estructuras de las 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 7 y la 7,12-dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 7'	53
Figura 17. Representación orbital de la diamina 1	60
Figura 18. Espectros de RMN ¹ H de los 4-aminopirimidinas 4f y 4a	66
Figura 19. Espectro de correlación homonuclear COSY ¹ H- ¹ H de la diamina 4f	67
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 5a	75

Figura 21. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 5a	76
Figura 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones del producto 5f	79
Figura 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del producto 5f	79
Figura 24. Espectro NOESY de la 4,8-dicloro-6,11-dimetilo-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 5a	80
Figura 25. Diagrama ORTEP de la benzopirimidoazepina 5e	81
Figura 26. Espectro de RMN ^1H del amino-etanol 6	84
Figura 27. Espectros de RMN ^1H de los sistemas tetracíclicos 7 y 7'	89
Figura 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones del sistema tetracíclico 7	90
Figura 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del sistema tetracíclico 7	90

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Rutas sintéticas generales para la construcción del sistema de la dihidroibenzo[<i>b,f</i>]azepina (21)	28
Esquema 2. Metodología desarrollada por Bergmann para la obtención de la <i>N</i> -acetil-10,11-dihidroibenzo[<i>b,f</i>]azepina (24) y la <i>N</i> -acetildibenzo[<i>b,f</i>]azepina (25)	29
Esquema 3. Síntesis de la 10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepina (21) a través de la ciclación intramolecular del <i>o,o'</i> -diaminodibencilo (29)	29
Esquema 4. Síntesis de las 10,11-dihidroibenzo[<i>b,f</i>]azepinas <i>N</i> -sustituidas (31), vía el acople C-N	30
Esquema 5. Metodología desarrollada por Jorgensen para la obtención de la 10,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,f</i>]azepina (21)	31
Esquema 6. Obtención de la dibenzo[<i>b,f</i>]azepina (21) por medio de la expansión anular de la acridina (37)	32
Esquema 7. Síntesis de Kobayashi de las 5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas (45)	33
Esquema 8. Síntesis de Buchwald y Tselikhovsky de la 2,4-dimetil-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina (48)	34
Esquema 9. Construcción del sistema de la pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidina (53) a partir de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina	35
Esquema 10. Síntesis de las 2-amino-4-cloropirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidinas (58)	36
Esquema 11. Análisis retrosintético para la obtención de los sistemas fusionados de la pirimidina análogos de la dibenzo[<i>b,f</i>]azepina	37
Esquema 12. Secuencia de transformaciones químicas empleada para acceder a las 4-cloro-6-metil-11-alquil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-f	55
Esquema 13. Transformaciones químicas realizadas a la 4-Cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 5e	55

Esquema 14. Preparación de la N^1, N^1 -dimetil- N^3 -fenilpropano-1,3-diamina 1 y las N -metilanilinas 2a-d	57
Esquema 15. Preparación de las 5-alil-6-cloro- N -metil- N -fenilpirimidin-4-aminas 4a-e y N^1 -(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)- N^3, N^3 -dimetil- N^1 -fenilpropano-1,3-diamina 4f	58
Esquema 16. Efectos electrónicos de los átomos de cloro sobre los carbonos 4 y 6 de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3	59
Esquema 17. Productos formados en la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3 con la N -(3-dimetilaminopropil)anilina 1	60
Esquema 18. Posible reacción de eliminación de Hofmann de la sal cuaternaria 4f'' promovida por la DIPEA	61
Esquema 19. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidina 4f	63
Esquema 20. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos de aminólisis 4a-e	64
Esquema 21. Ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de los precursores 4a-f	69
Esquema 22. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-Cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-e	71
Esquema 23. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de 5f	72
Esquema 24. Síntesis del 2-((6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepin-4-il)amino)etanol 6	82
Esquema 25. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular del amino-etanol 6	83
Esquema 26. Construcción de los sistemas tetracíclicos de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 7 y la 7,12-dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepina 7'	86
Esquema 27. Patrón de fragmentación propuesto para el sistema tetracíclico 7	87
Esquema 28. Patrón de fragmentación propuesto para el sistema tetracíclico 7'	87

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Ensayos de ciclación electrofílica intramolecular de la 5-alil-6-cloro- <i>N</i> -(fenil)- <i>N</i> -metilpirimidin-4-amina 4e con diferentes ácidos	69
Tabla 2. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-f	70
Tabla 3. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-e	71
Tabla 4. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en el espectro de masas del compuesto 5f	73
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-e	77
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pirimido[5,4- <i>f</i>]azepinas 5a-e	78

LISTA DE ANEXOS

	Página
ANEXO 1. ESPECTROS IR, Y MS DE LA <i>N,N</i>-DIMETIL-<i>N</i>3-FENILPROPANO-1,3-DIAMINA <u>1</u>.	
Anexo 1. 1. Espectro IR	102
Anexo 1. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 178.28 g/mol (C ₁₁ H ₁₈ N ₂)	102
ANEXO 2. ESPECTROS IR, Y MS DE LA <i>N</i>-METIL-4-CLOROANILINA <u>2a</u>.	
Anexo 2. 1. Espectro IR	103
Anexo 2. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 141.60 g/mol (C ₇ H ₈ ClN)	103
ANEXO 3. ESPECTROS IR, MS, HRMS, RMN ¹H, RMN ¹³C, Y HSQC DE LA 5-ALIL-6-CLORO-<i>N</i>-(4-CLOROFENIL)-<i>N</i>-METILPIRIMIDIN-4-AMINA <u>4a</u>	
Anexo 3. 1. Espectro IR	104
Anexo 3. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 293.09 g/mol (C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃)	104
Anexo 3. 3. Espectro de masas de alta resolución. 293.0478 g/mol	105
Anexo 3. 4. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	105
Anexo 3. 5. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	106
Anexo 3. 6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	106
ANEXO 4. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, Y HSQC DE LA <i>N</i>¹-(5-ALIL-6-CLOROPYRIMIDIN-4-IL)-<i>N</i>³,<i>N</i>³-DIMETIL-<i>N</i>¹-FENILPROPANO-1,3-DIAMINA <u>4f</u>	
Anexo 4. 1. Espectro IR	107
Anexo 4. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 330.86 g/mol (C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄)	107
Anexo 4. 3. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	108
Anexo 4. 4. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	108
Anexo 4. 5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	109

ANEXO 5. ESPECTROS IR, MS, HRMS, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, Y HSQC DE LA 4,8-DICLORO-6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA <u>5a</u>	
Anexo 5. 1. Espectro IR	109
Anexo 5. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 293.09 g/mol (C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃)	110
Anexo 5. 3. Espectro de masas de alta resolución. 293.0498 g/mol	110
Anexo 5. 4. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	111
Anexo 5. 5. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	111
Anexo 5. 6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC	112
ANEXO 6. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹ H Y RMN ¹³ C 3-(4-CLORO-6-METIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f] AZEPIN-11-IL)-N,N-DIMETILPROPAN -1-AMINA <u>5f</u>	
Anexo 6. 1. Espectro IR	112
Anexo 6. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 330.86 g/mol (C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄)	113
Anexo 6. 3. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	113
Anexo 6. 4. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	114
ANEXO 7. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹ H, Y RMN ¹³ C DEL 2-((6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPIN-4-IL)AMINO)ETANOL <u>6</u>	
Anexo 7. 1. Espectro IR	114
Anexo 7. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 284.36 g/mol (C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O)	115
Anexo 7. 3. Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	115
Anexo 7. 4. Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	116
ANEXO 8. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹ H, RMN ¹³ C Y HSQC DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA <u>7</u>	
Anexo 8. 1. Espectro IR	116

Anexo 8. 2.	Espectro de masas (EI 70 eV) 264.33 g/mol (C ₁₆ H ₁₆ N ₄)	117
Anexo 8. 3.	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	117
Anexo 8. 4.	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	118
Anexo 8. 5.	Espectro de correlación heteronuclear HSQC	118
ANEXO 9.	ESPECTROS IR, MS, RMN ¹ H, Y RMN ¹³ C DE LA LA 7,12-DIMETIL-2,3,12,13-TETRAHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f] AZEPINA <u>7'</u>	
Anexo 9. 1.	Espectro IR	119
Anexo 9. 2	Espectro de masas (EI 70 eV) 266.35 g/mol (C ₁₆ H ₁₈ N ₄)	119
Anexo 9. 3.	Espectro de RMN ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz)	120
Anexo 9. 4.	Espectro de RMN ¹³ C (CDCl ₃ , 100 MHz)	120

TÍTULO: DESARROLLO DE UNA RUTA DE SÍNTESIS SENCILLA PARA REALIZAR LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVOS SISTEMAS HETEROCÍCLICOS POLINITROGENADOS CENTRADOS EN EL ANILLO DE LA PIRIMIDINA *

Autor: Jorge Enrique Jurado Tasco**

Palabras Claves: Pirimidina, dibenzo[*b,f*]azepinas, sustitución nucleofílica aromática, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas

Los sistemas heterocíclicos nitrogenados de la pirimidina y la dibenzo[*b,f*]azepina han demostrado tener un amplio espectro de actividad biológica, lo que los ha convertido en blanco de interés en los campos de la química sintética y farmacéutica. Por esta razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se diseñó e implementó una ruta de síntesis, basada en dos reacciones clásicas la reacción de sustitución nucleofílica aromática y la ciclación electrofílica intramolecular de Friedel-Crafts.

Con el propósito de crear nuevas moléculas de estos dos sistemas heterocíclicos, en el presente Trabajo de Grado se propuso la posibilidad de acceder a análogos estructurales de la dibenzo[*b,f*]azepina, núcleo en el cual un anillo de benceno es sustituido por uno de pirimidina, con el fin de profundizar en la comprensión de las características estructurales de este tipo de derivados, como base para propiciar el posterior estudio de su potencial biológico y sintético.

Por otra parte, durante el estudio e implementación de la ruta de síntesis se encontró que el sustrato de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina por sus características estructurales, constituye una nueva y eficaz alternativa para acceder a nuevos derivados de la benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas sustituidas no descritas en la literatura, como las reportadas en la presente investigación.

* Trabajo de Grado para optar al título de Químico

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
Director: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D.* Co-directora: Lina María Acosta Quintero, *MSc.*

TITLE: DEVELOPMENT OF A SIMPLE SYNTHESIS ROUTE TO NEW HETEROCYCLIC POLY-NITROGENATED SYSTEMS WITH A PYRIMIDINE RING CORE

Author: Jorge Enrique Jurado Tasco**

Key Words: Pyrimidine, dibenz[*b,f*]azepines, nucleophilic aromatic substitution, intramolecular Friedel-Crafts cyclization, benz[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines.

Nitrogen based heterocyclic systems of pyrimidine and dibenz[*b,f*]azepine have shown a wide spectrum of biological activity, which has become the target of interest in synthetic and pharmaceutical chemistry fields. For this reason, in the Laboratory of Organic Synthesis (LSO) a synthesis route, was designed and implemented based on two classical reactions: the nucleophilic aromatic substitution and the intramolecular electrophilic Friedel-Crafts cyclization.

With the purpose of create new molecules of these two heterocyclic systems, in this paper we suggested the possibility to access structural analogues of dibenz[*b,f*]azepine, nucleus in which a benzene ring is replaced by a pyrimidine, in order to deepen the understanding of the structural characteristics of this type of derivatives, as a basis to encourage further study of their biological and synthetic potential.

Moreover, during the study and implementation of the synthetic route was found the substrate 5-allyl-4,6-dichloropyrimidine with structural features represent a new alternative to access new derivatives of benz[*b*]pyrimido[5,4-*f*]azepines substituted not reported in the literature, such as those presented in the current investigation.

* Paperwork required to obtain the degree of Chemist title

** Science Faculty. Chemistry Department. Laboratory of Organic Synthesis. Director: Alirio Palma Rodriguez, *Ph.D.* Co-director: Lina Maria Acosta Quintero, *MSc.*

INTRODUCCIÓN

El papel que desempeñan los compuestos heterocíclicos en el desarrollo de la química orgánica y de sectores estratégicos de la sociedad, es ampliamente reconocido y su impacto es cada día más evidente. Son los andamios estructurales básicos de muchas moléculas prodigiosas producidas por la naturaleza, las cuales presentan un amplio rango de actividad biológica, y son, por tanto, utilizadas en el diseño y desarrollo de nuevos y más eficaces medicamentos para el tratamiento y la prevención de numerosas enfermedades y trastornos que afectan a los seres humanos. El interés hacia este tipo de compuestos propició el desarrollo e implementación de nuevas metodologías viables y reproducibles para su obtención, lo cual propició el surgimiento de la síntesis orgánica como una herramienta encargada del diseño y la construcción planificada de compuestos con base en el carbono. Hoy en día, centenares de compuestos heterocíclicos son sintetizados y extraídos de fuentes naturales para su posterior semisíntesis, de los cuales la gran mayoría presentan un interés particular debido a su potente actividad farmacológica.

El estudio de compuestos heterocíclicos de reconocida actividad fármaco-biológica, ha despertado el interés de los químicos orgánicos hacia el desarrollo de nuevos métodos para llevar a cabo su preparación, así como la de nuevos heterosistemas que no se han encontrado en la naturaleza. Este tipo de compuestos se caracteriza por presentar en su estructura un heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno, siendo los compuestos nitrogenados de seis y siete miembros unos de los más usados en la creación de fármacos promisorios. Entre los compuestos heterocíclicos nitrogenados se encuentran las dibenzo[*b,f*]azepinas, las cuales han sido y continúan siendo intensamente estudiadas debido a que este núcleo tricíclico hace parte de la estructura de reconocidos fármacos como la imipramina, la desimipramina y la clomipramina, que son fármacos eficaces para el tratamiento sintomático de trastornos mentales, especialmente como anticonvulsivos y antidepresivos, y que pertenecen a los denominados antidepresivos tricíclicos.

Otro de los sistemas heterocíclicos ampliamente estudiado es el de la pirimidina, quizás, uno de los más importantes, ya que está presente en un buen número de moléculas que juegan un papel importante en procesos fundamentales, como es el caso de las bases nitrogenadas del ADN. También son de especial interés las 2-amino- y las 2,4-diaminopirimidinas, porque son farmacóforos reconocidos que se usan frecuentemente en el diseño de nuevos fármacos. Sin embargo, si bien se ha sintetizado un gran número de derivados fusionados de la pirimidina que han encontrado aplicación útil dentro de la química medicinal, es poca la información de carácter sintético y biológico que se tiene acerca de la 5,6-dihidro-1*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un sistema heterocíclico diaza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, en el cual están fusionados el núcleo de la pirimidina y la 1-benzoazepina.

Motivados por la reconocida actividad antidepresiva de los derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina, así como por la privilegiada actividad biológica que han mostrado los derivados pirimidínicos, y también con el fin de recopilar información sobre el nuevo sistema tricíclico de la 5,6-dihidro-1*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, en el presente trabajo de grado se describe la síntesis y caracterización estructural de una serie de nuevos derivados de este heterosistema, compuestos que no se encuentran reportados en la literatura.

1 MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En este apartado se hará una breve descripción de los principales métodos de preparación y las propiedades biológicas más relevantes de las pirimidinas y las dibenzo[*b,f*]azepinas.

1.1 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PIRIMIDINAS

Uno de los sistemas heterocíclicos que más se ha estudiado es el de la pirimidina, un importante patrón estructural que está presente en un número grande de moléculas que juegan un papel trascendental en procesos biológicos fundamentales. Como ejemplos se pueden citar las bases nitrogenadas del ADN y la tiamina (**1**), también conocida como vitamina B₁, cuya estructura está constituida por un anillo de pirimidina unido por un puente metilénico a un núcleo de tiazol en su forma de sal cuaternaria (tiazolidinio). Esta molécula fue obtenida por primera vez, en 1926, cuando los químicos holandeses Jansen y Donath la aislaron y la cristalizaron a partir del salvado de arroz, y luego la nombraron Aneurina por ser identificada como vitamina antineurítica. Pero fue solo hasta 1935 cuando Robert R. Williams, químico estadounidense, reportó su composición química y su síntesis.¹

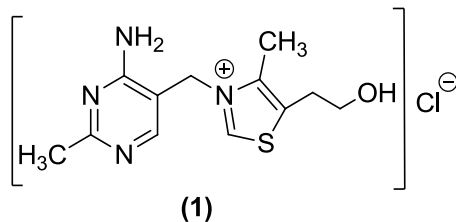


Figura 1. Estructura química de la Tiamina

Por otro lado, un gran número de derivados de la pirimidina y de la pirimidina fusionada con otros heterociclos, se destacan por sus importantes actividades fármaco-biológicas. Dentro de este tipo de compuestos, cuyas características estructurales y su rica y variada bioactividad han sido reportadas en la literatura, se encuentran la piritrexima (**2**) y el trimetoprim (**3**), que son dos de los inhibidores más potentes de la dihidrofolato reductasa (DHFR) utilizados en el tratamiento y el control de infecciones oportunistas tales como la

neumonía, la toxoplasmosis e infecciones del tracto urinario en pacientes con SIDA,^{2,3} y la 2,7-diamino-6-arylpiridopirimidina (4) y sus derivados, que se han estudiado ampliamente como agentes anticancerígenos.^{4,5}

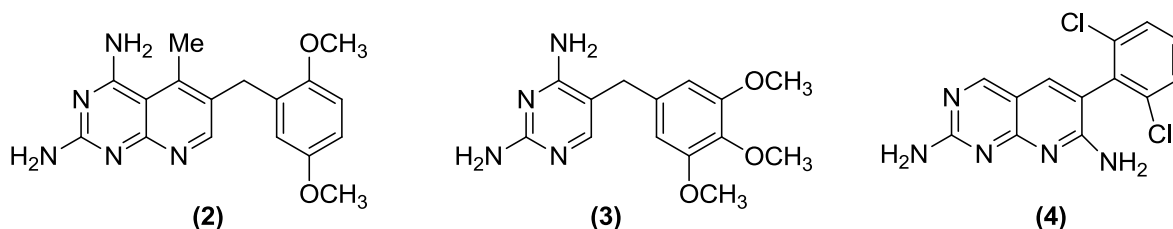


Figura 2. Derivados de la pirimidina con propiedades inhibitoras de la DHFR y anticancerígena

Entre la gran cantidad de derivados de sistemas fusionados de la pirimidina, cuya síntesis se encuentra reportada en la literatura especializada y que se destacan por sus aplicaciones en la química medicinal, se encuentran también la 4-aminopirazolo[3,4-*d*]pirimidina (5), que presentó actividad antitumoral, así como propiedades inhibitoras del crecimiento, y la 8-azaguanina (5-amino-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-ol) (6), un conocido agente antitumoral.⁶

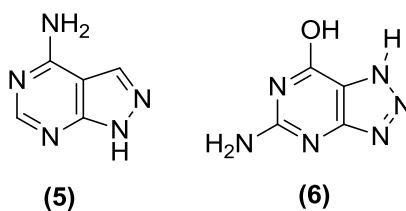


Figura 3. Derivados bicíclicos de la pirimidina con propiedades fármaco-biológicas

Por otro lado, compuestos derivados de la 4-aminotieno[2,3-*d*]pirimidina son objeto de investigación como agentes terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades. Como antitumorales pueden citarse: los derivados de la 4-amino-*N*-(3-((3-fenilureido) metil)fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina-5-carboxamida (7),⁷ las moléculas del tipo 4-morfolinotieno[2,3-*d*]pirimidinas (8),⁸ el derivado (9),⁹ y los dos compuestos (10) y (11).¹⁰

Entre otros ejemplos de tienopirimidinas de importancia biológica, se pueden citar la *N*-alil-5,6,7,8-tetrahidrobenzo[4,5]tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-amina (**12**), que presentó actividad antifúngica,¹¹ y los derivados de la bisfosfonatotieno[2,3-*d*]pirimidina (**13**), que presentaron actividad contra enfermedades óseas líticas, incluyendo la osteoporosis y el cáncer de metástasis ósea.¹²

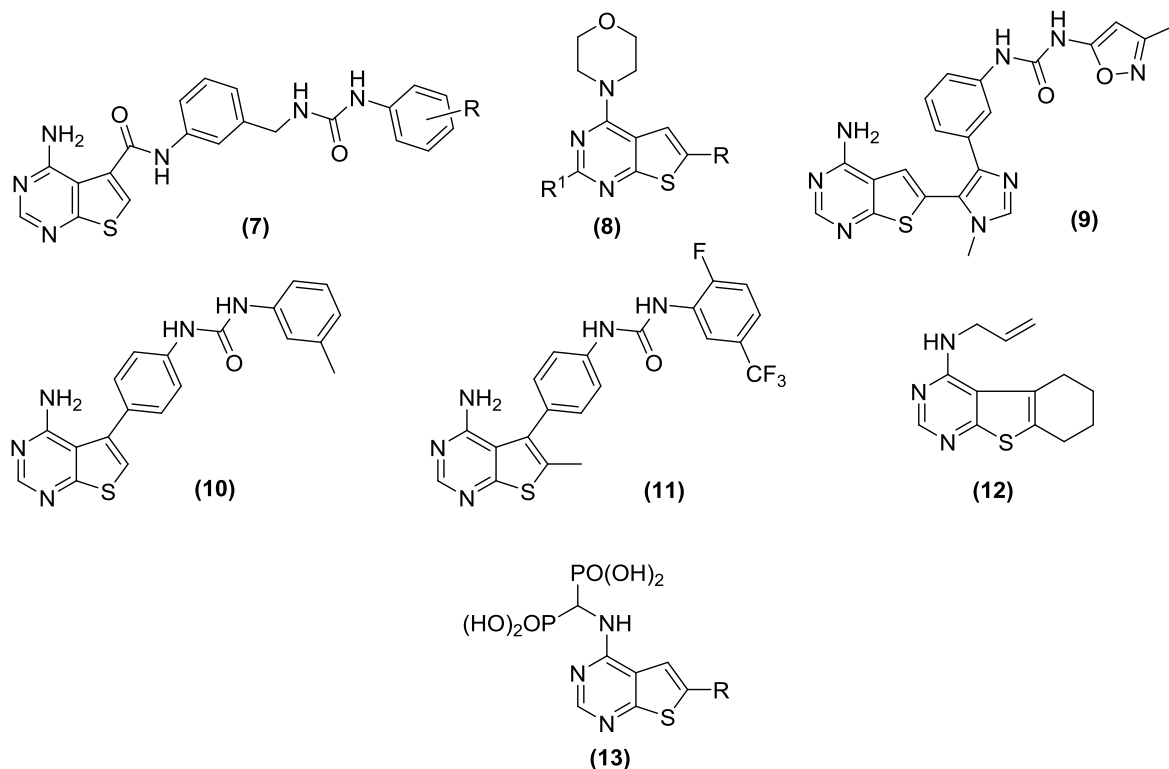


Figura 4. Derivados de la 4-aminotieno[2,3-*d*]pirimidinas biológicamente activos

1.2 ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS DIBENZO[*b,f*]AZEPINAS

Otro de los sistemas que ha sido blanco de intenso estudio debido a que un número significativo de sus derivados ha sido o es empleado en el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades y trastornos que afectan a los seres humanos, es el de la dibenzo[*b,f*]azepina, un sistema tricíclico nitrogenado en cuya estructura un anillo central de azepina se encuentra fusionado por sus caras *b* y *f* con dos anillos de benceno. Una de las aplicaciones farmacéuticas más importante de los derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina,

es en el tratamiento de desórdenes del sistema nervioso central. Así por ejemplo, los denominados antidepresivos tricíclicos, entre cuyos representantes se encuentran la clomipramina (**14**), la desimipramina (**15**), y la imipramina (**16**), pertenecen a la familia de las dibenzo[*b,f*]azepinas.¹³ De estos medicamentos se sabe que actúan sobre los receptores presinápticos específicos de las aminas biogénicas (*e.g.*, la serotonina y la noradrenalina), bloqueando la recaptación de estas aminas en la neurona a nivel de la membrana celular.¹⁴

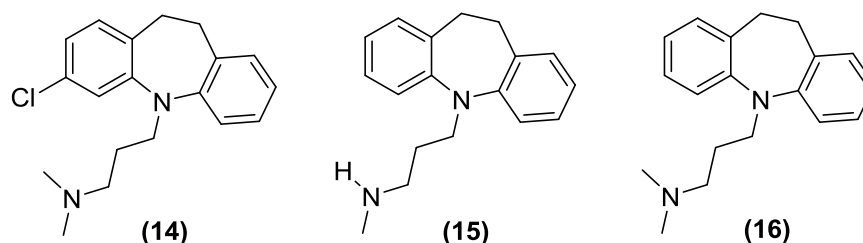


Figura 5. Antidepresivos tricíclicos derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina

Otros derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina son prescritos actualmente como anticonvulsivos en el tratamiento de la epilepsia. Entre éstos se destacan la Carbamazepina (**17**), sintetizada por primera vez por Schindler en 1960, y la Oxcarbazepina (**18**), que surgió de realizar una modificación estructural a la carbamazepina; apareció en el mercado en 1990.¹⁵

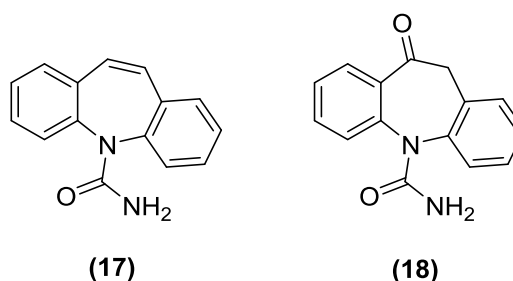


Figura 6. Estructuras de los anticonvulsivos Carbamazepina y Oxcarbazepina

La serie de 3-cloro-1-(5*H*-dibenzo[*b,f*]azepin-5-il)propan-1-onas (**19a-k**), (Figura 7), mostró una significativa actividad antioxidante al ser evaluadas con el sistema modelo β -caroteno-ácido linoleico, así como en el ensayo de inhibición de la lipoproteína de baja densidad humana (LDL). El compuesto (**19d**) mostró la mayor actividad antioxidante seguido por (**19h**), (**19i**), (**19j**), y (**19k**).¹⁶

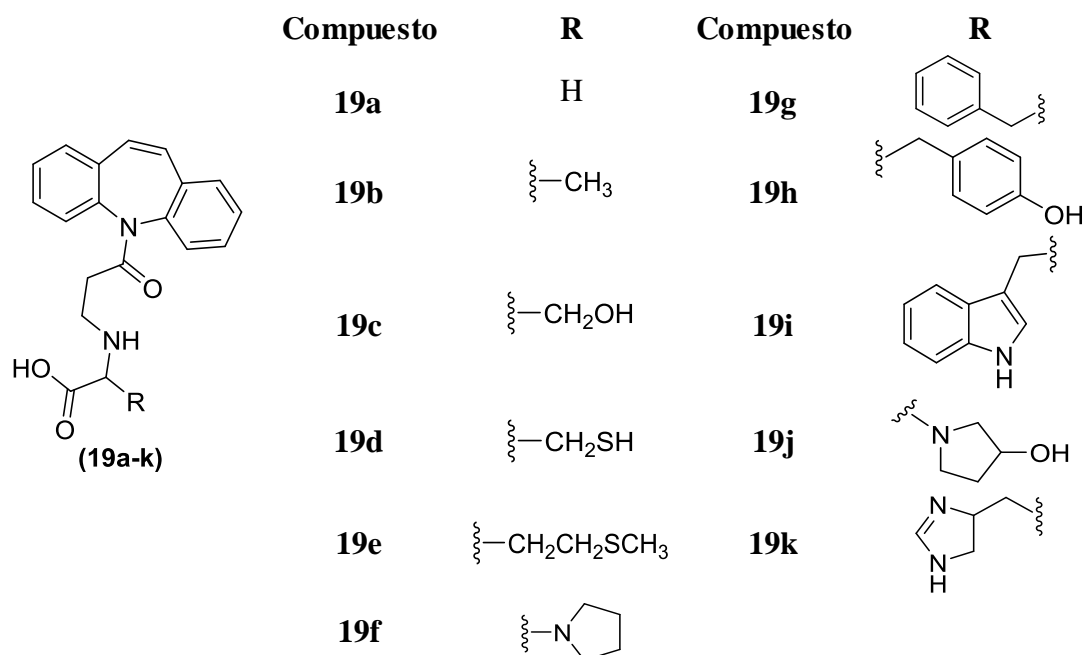


Figura 7. Dibenzo[*b,f*]azepinas con actividad antioxidante

Los ejemplos presentados en las anteriores dos secciones constituyen tan sólo una pequeña muestra del gran arsenal de compuestos derivados de la pirimidina y de la dibenzo[*b,f*]azepina que han encontrado aplicaciones útiles en la química medicinal y en la farmacología.

1.3 ASPECTOS SINTÉTICOS: CONSTRUCCIÓN DE LOS SISTEMAS DE LA 10,11-DIHIDRO-5*H*-BENZO[*b,f*]AZEPINA Y DE LA 5,6-DIHIDRO-11*H*-BENZO[*b*]PIRIMIDO[5,4-*f*]AZEPINA

El amplio espectro biológico que presentan los derivados de la dibenzo[*b,f*]azepina ha impulsado la implementación de protocolos de síntesis, que han permitido acceder a estos compuestos de una forma sencilla. La primera síntesis de los núcleos de la 5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina (**20**) y la 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina (**21**) (Figura 8) fue realizada por Thiele y Holzinger en 1899. Solo 50 años después fue posible desarrollar metodologías efectivas que permitieran acceder a análogos estructurales de estos dos sistemas heterocíclicos.¹⁷

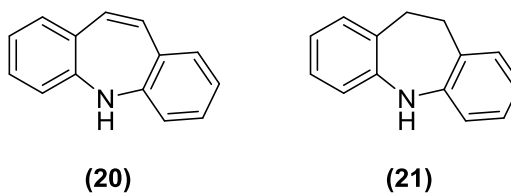
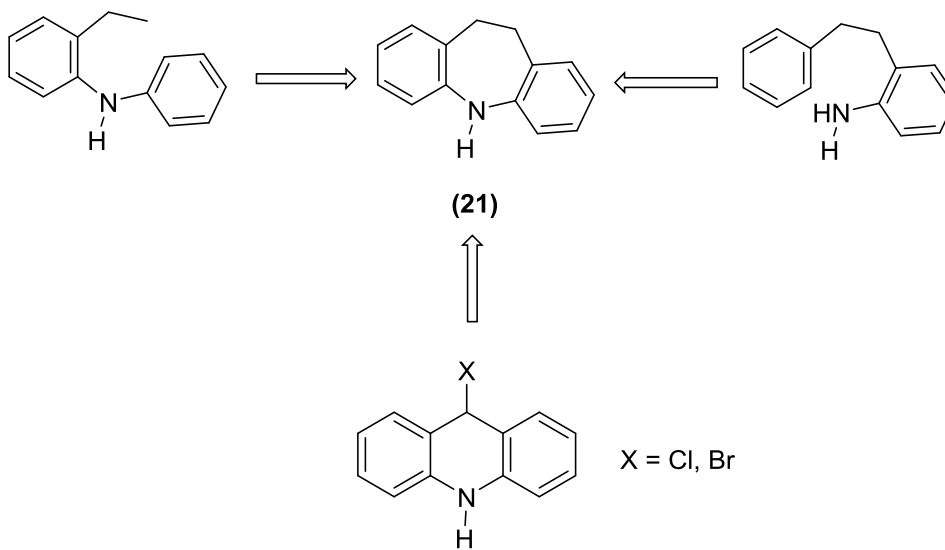


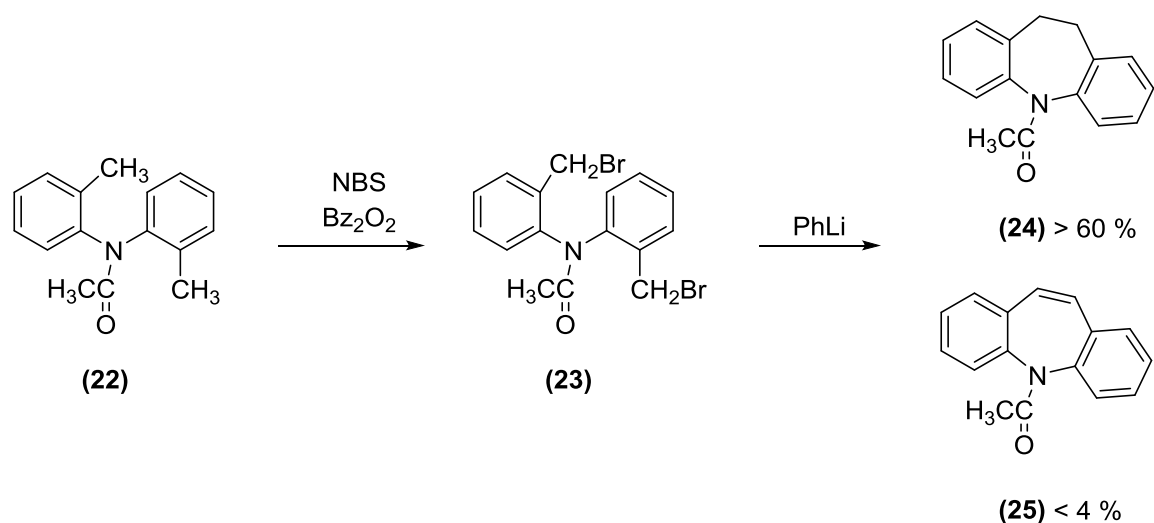
Figura 8. Dibenzo[*b,f*]azepinas sintetizadas por Thiele y Holzinger en 1899

En general, el núcleo de la dihidrodibenzo[*b,f*]azepina (**21**) es construido a través de reacciones de ciclación intramolecular de derivados apropiados de anilinas, que implican la formación de nuevos enlaces carbono-carbono y/o carbono-nitrógeno, y por expansión del anillo central de derivados halogenados de la acridina. A continuación se describen algunos ejemplos de las metodologías que se han empleado para la construcción de este sistema heterocíclico.



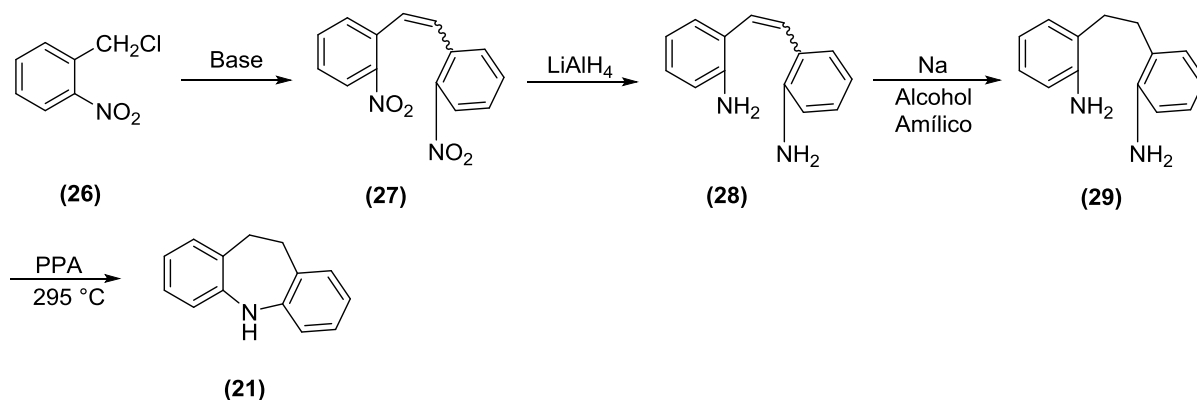
Esquema 1. Rutas sintéticas generales para la construcción del sistema de la dihidrodibenzo[*b,f*]azepina (**21**)

La ciclación intramolecular de la *N*-acetil-2,2'-di(bromometil)-difenilamina (**23**) promovida por el fenil-litio, para obtener las dibenzoazepinas *N*-acetiladas (**24**) (producto mayoritario) y (**25**) (producto minoritario) (Esquema 2), es un ejemplo de construcción del sistema tricíclico, vía el acople C-C, desarrollado por Bergmann.¹⁸



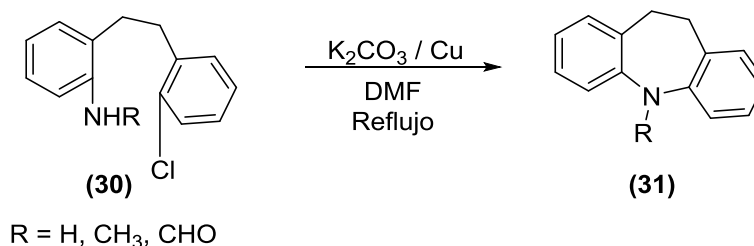
Esquema 2. Metodología desarrollada por Bergmann para la obtención de la *N*-acetil-10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]azepina (**24**) y la *N*-acetildibenzo[*b,f*]azepina (**25**)

Una de las metodologías comúnmente empleada para preparar dibenzo[*b,f*]azepinas consiste en la ciclación de *o,o'*-diaminofeniletanos. Así por ejemplo, la síntesis de (**21**) se realizó mediante la ciclación intramolecular del *o,o'*-diaminodibencilo (**29**) promovida por el ácido polifosfórico (PPA) a 295 °C, siguiendo la secuencia de reacciones presentada en el Esquema 3;¹⁷ este es un ejemplo de construcción del sistema tricíclico, vía el acople C-N.



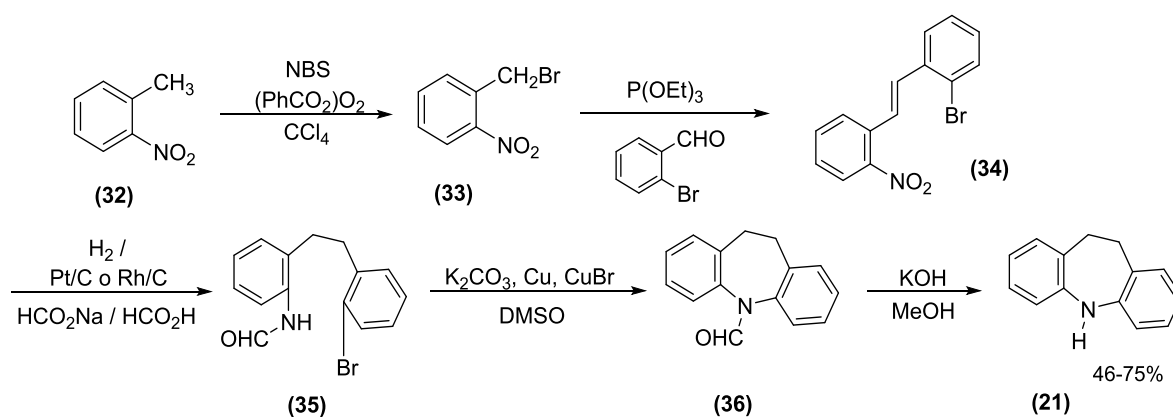
Esquema 3. Síntesis de la 10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,f*]azepina (**21**) a través de la ciclación intramolecular del *o,o'*-diaminodibencilo (**29**)

Las dibenzo[*b,f*]azepinas (**31**) se sintetizaron mediante la deshidrocloración intramolecular de los *o*-amino-*o'*-clorodibencilos (**30**) (Esquema 4), para lo cual estos compuestos fueron calentados en DMF en la presencia de carbonato de potasio y cantidades catalíticas de cobre (reacción tipo Ullmann).^{17,19,20}



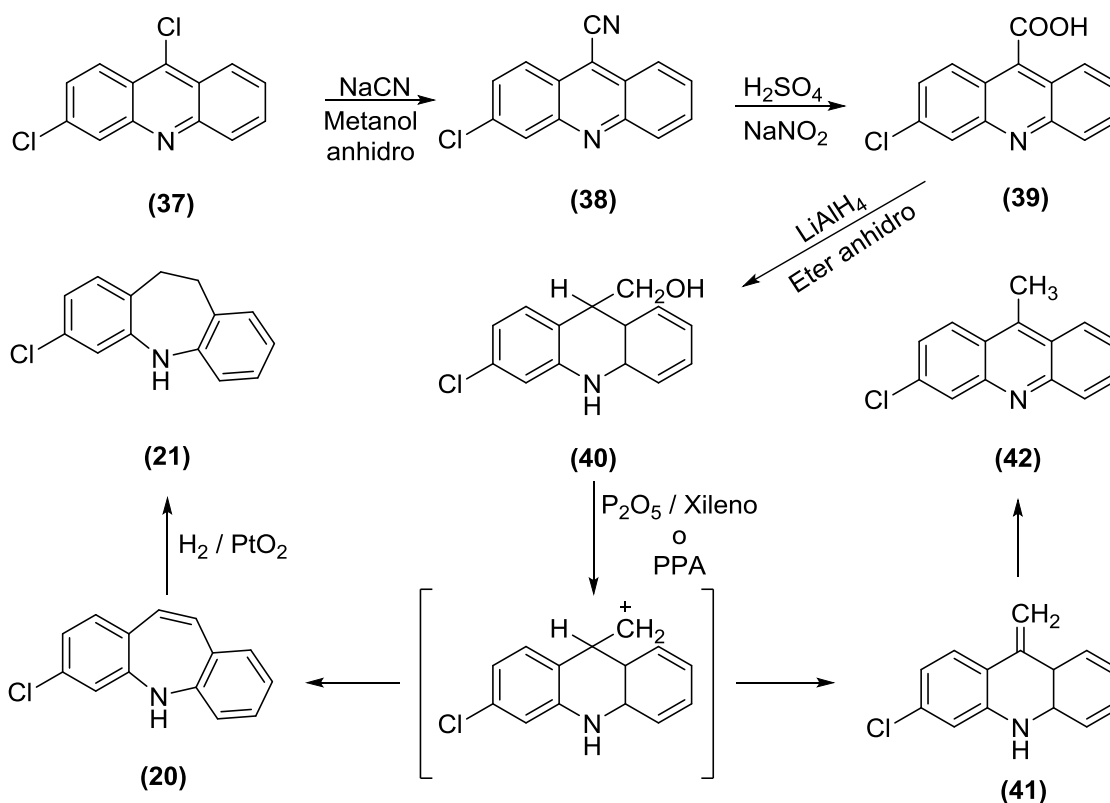
Esquema 4. Síntesis de las 10,11-dihidrodibenzo[*b,f*]azepinas *N*-sustituidas (**31**), vía el acople C–N

Jorgensen en 1996 desarrolló una ruta sintética para obtener el compuesto (**21**) a partir del 2-nitrotolueno (**32**). La metodología empleada constó de las cinco etapas que se presentan en el Esquema 5. La primera etapa consistió en la bromación del *o*-nitrotolueno (**32**) con *N*-bromosuccinimida en la presencia de pequeñas cantidades de peróxido de dibenzoilo, para obtener el 2-bromometilnitrobenceno (**33**), compuesto que a continuación fue transformado en el *o*-nitro-*o'*-bromoestilbeno (**34**) bajo las condiciones de la reacción de Wittig–Horner–Emmons. Una vez obtenido el compuesto (**34**), se realizó la reducción catalítica del grupo nitro a grupo amino. Mediante la *N*-formilación del recién formado grupo amino se obtuvo el compuesto (**35**), el cual finalmente fue sometido a una reacción de ciclación intramolecular en las condiciones de la reacción de Goldberg para generar la dibenzo[*b,f*]azepina *N*-formilada (**36**), la cual mediante hidrólisis básica fue transformada en (**21**).²¹



Esquema 5. Metodología desarrollada por Jorgensen para la obtención de la 10,11–dihidro–5H–dibenzo[b,f]azepina (**21**)

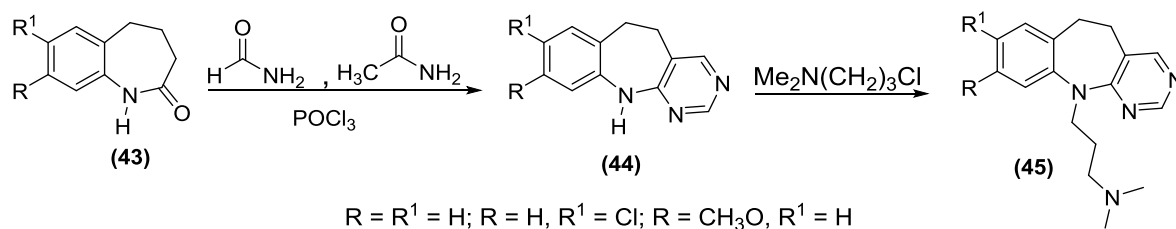
La expansión del anillo central de la acridina a un anillo de siete miembros, es otro de los métodos utilizados para la obtención de derivados de la dibenzo[b,f]azepina. Tal como se puede apreciar en el ejemplo presentado en el Esquema 6, la 9–cloroacridina (**37**), por sustitución nucleofílica con cianuro de sodio en metanol anhidro, inicialmente es transformada en la 9–cianoacridina (**38**), que por tratamiento con ácido sulfúrico y nitrito de sodio fue transformada en el ácido (**39**), el que, a su vez, fue esterificado y posteriormente reducido con hidruro de litio y aluminio al alcohol primario (**40**). El tratamiento de (**40**) con pentóxido de fósforo o PPA promovió su deshidratación y la subsecuente migración del grupo metilénico al fenil exocíclico (vía carbocatión puenteado de tres centros) para producir la dibenzoazepina (**20**). La reducción catalítica del doble enlace $\text{C}_{10}=\text{C}_{11}$ de la dibenzoazepina (**20**) proporcionó el producto deseado (**21**). Una reacción colateral que también tiene lugar durante la deshidratación del alcohol primario (**40**) es la formación del 9–metileno–9,10–dihidroacridina (**41**), la cual se oxida a la acridina isomérica (**42**).^{17,22–24}



Esquema 6. Obtención de la dibenzo[*b,f*]azepina (21) por medio de la expansión anular de la acridina (37)

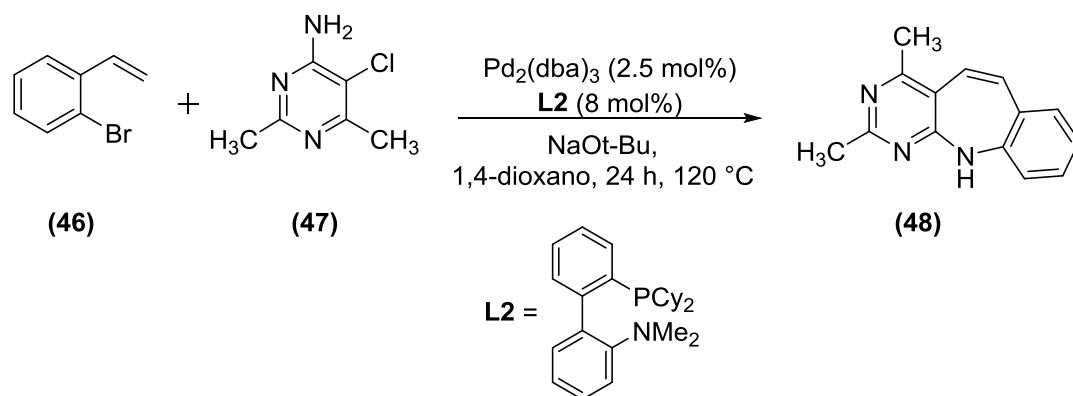
Dada la importancia que tienen las dibenzo[*b,f*]azepinas en la química medicinal, son muchos los trabajos en los cuales se reporta la síntesis de nuevos derivados de este heterosistema. De otra parte, y tal como se expuso anteriormente, los sistemas fusionados de la pirimidina también juegan un rol muy importante dentro de la química medicinal y la quimioterapia moderna, razón por la cual abundan los reportes en los que también se describe la síntesis de esta clase de compuestos. No obstante, y a pesar de la importancia biológica de estos dos sistemas heterocíclicos, es prácticamente inexistente la información de carácter sintético y biológico que se puede encontrar del sistema tricíclico de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un diaza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, en el cual un anillo de benceno ha sido sustituido por un anillo de pirimidina que está, a su vez, fusionado a la cara *f* del anillo de la tetrahidrobenzo[*b*]azepina.

El sistema de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina se ha construido por medio de dos metodologías, las cuales se describen a continuación. En los años 70, Kobayashi, mediante la ciclocondensación de las 1-benzoazepin-2-onas (**43**) con una mezcla de acetamida y formamida en presencia de cloruro de fosforilo, obtuvo las 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (**44**), las cuales seguidamente fueron *N*-alquiladas con el cloruro de 3-dimetilaminopropilo para obtener los análogos estructurales de la imipramina (**45**) (Esquema 7).²⁵



Esquema 7. Síntesis de Kobayashi de las 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas (**45**)

La otra metodología fue desarrollada por Buchwald y Tselikhovsky,²⁶ quienes obtuvieron la 2,4-dimetil-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina (**48**) a través de una reacción tándem directa, catalizada por *tert*-butóxido de sodio y un complejo de paladio con el ligando **L2** (Esquema 8), que consistió en una sustitución nucleofílica aromática y un posterior acople carbono-carbono de tipo Heck entre el 2-bromoestireno (**46**) y la 4-amino-5-cloro-2,6-dimetilpirimidina (**47**).



Esquema 8. Síntesis de Buchwald y Tselikhovsky de la 2,4-dimetil-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina (**48**)

1.4 USO DE LAS 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINAS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA HETEROCÍCLICO DE LA PIRROLO[2,3-*d*]PIRIMIDINA

El sistema heterocíclico de la pirrolo[2,3-*d*]pirimidina es frecuente encontrarlo como armazón básico de la estructura global de diferentes agentes terapéuticos que son objeto de investigación para el tratamiento de diversas enfermedades que aquejan al ser humano, tal es el caso de la antalarmina (**49**), un medicamento que bloquea el receptor de la hormona liberadora de corticotropina tipo 1 (CRHR₁), reduciendo la liberación de la hormona corticotropina (ACTH) en respuesta al estrés crónico.²⁷⁻³⁰ Otra pirrolopirimidina interesante, es la amida (**50**), descrita como un potente inhibidor de la Aurora Kinasa tipo A y B.⁷

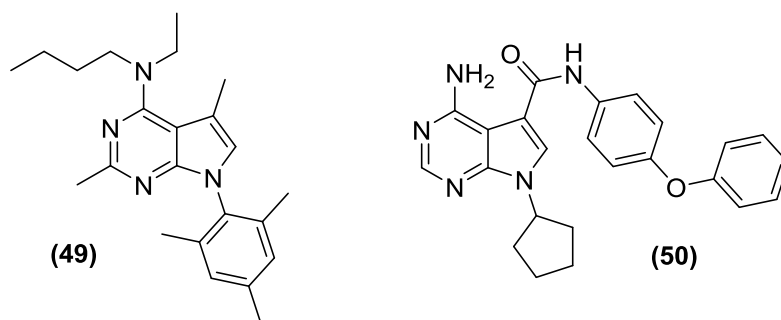
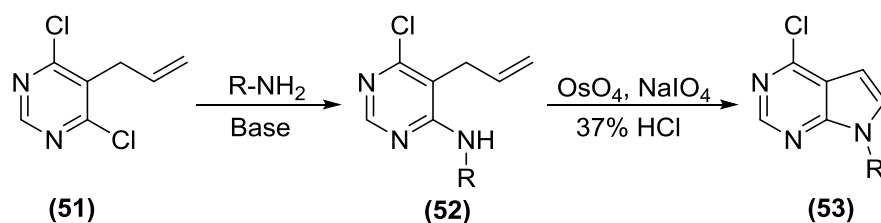


Figura 9. Derivados de la pirrolo[2,3-*d*]pirimidina biológicamente activas

Dada la relevancia que presenta el sistema de la pirrolopirimidina en futuras investigaciones dentro de la química medicinal, el diseño de nuevas rutas sintéticas que permitan su construcción es un desafío de gran interés para los químicos orgánicos. Aunque se conocen diversas metodologías que utilizan diferentes sustratos de partida para tal fin, en esta sección sólo se va a enfatizar en el uso de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina en la construcción de dicho sistema heterocíclico. De los trabajos publicados en los que se describe el uso de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina como precursor clave, se deduce que la construcción del anillo pirrólico y su funcionalización se puede realizar a través de la generación de un nuevo acople C–N, en un proceso de ciclación intramolecular.

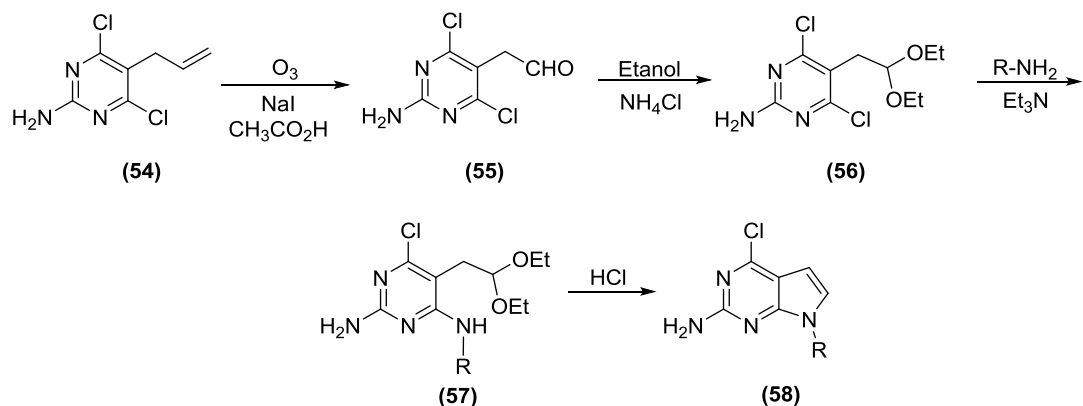
La construcción del sistema de la pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**53**) se efectúa mediante la secuencia de pasos que se describe en el Esquema 9. La sustitución nucleofílica aromática de un átomo cloro de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina por una amina primaria alifática o aromática da como resultado el producto de mono-aminólisis (**52**), el que en un proceso tándem de escisión oxidativa-ciclocondensación promovido con óxido de osmio (VIII) y peryodato de sodio produce el correspondiente hemiaminal, que finalmente se deshidrata por tratamiento con una solución de ácido clorhídrico para formar el sistema aromático más estable de la pirrolopirimidina (**53**).³¹



Esquema 9. Construcción del sistema de la pirrolo[2,3-*d*]pirimidina (**53**) a partir de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina

Por un procedimiento similar al anterior, las 2-aminopirrolopirimidinas (**58**) se preparan a partir de la 5-alil-2-amino-4,6-dicloropirimidina (**54**) (Esquema 10). Así, la ozonólisis del fragmento alilo de (**54**) produce el aldehído correspondiente (**55**). Este aldehído en etanol absoluto y cantidades catalíticas de cloruro de amonio, es seguidamente transformado en su dietilacetal (**56**), el que, a su vez, es sometido a la aminólisis que conduce a la diamina (**57**);

en la etapa final de la síntesis, se desprotege la función aldehído con solución de ácido clorhídrico y se produce la ciclocodensación que conduce al producto deseado (**58**).^{32,33}



Esquema 10. Síntesis de las 2-amino-4-cloropirrolo[2,3-*d*]pirimidinas (**58**)

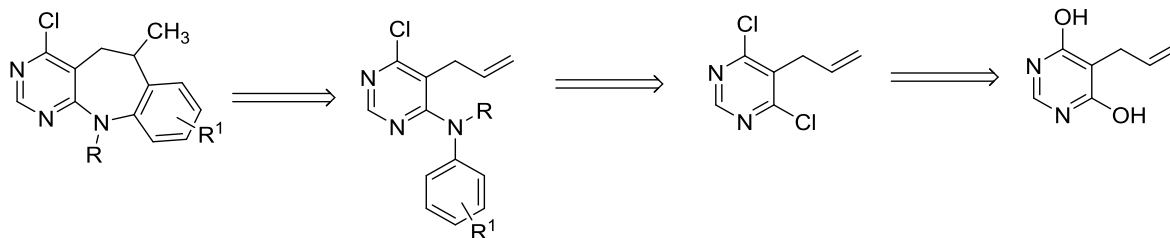
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De lo expuesto en las secciones anteriores queda claro que las dibenzo[*b,f*]azepinas son compuestos con una privilegiada actividad biológica. Queda claro además, que la pirimidina es uno de los heterociclos más importantes desde el punto de vista biológico, tal como quedó demostrado con los ejemplos de sistemas fusionados de pirimidina presentados anteriormente, destacándose, por ejemplo, las 2-amino- y las 2,4-diaminopirimidinas como farmacóforos reconocidos que se usan frecuentemente en el diseño de nuevos fármacos.^{34,35} En correspondencia con lo recién expuesto y tomando como base los enfoques modernos del diseño de nuevos fármacos, en el presente trabajo de grado se planteó la posibilidad de acceder a nuevos derivados de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, un nuevo sistema fusionado de la pirimidina o diaza-análogo de la dibenzo[*b,f*]azepina, en el cual un anillo de benceno se substituyó por uno de pirimidina, utilizando la 5-*alil*-4,6-dicloropirimidina como el precursor idóneo.

De esta manera, la pregunta de investigación que se planteó en este trabajo es la siguiente: ¿Es sintéticamente racional y viable emplear la 5-*alil*-4,6-dicloropirimidina como un sustrato apropiado para la generación de un bloque primario de construcción del sistema

tricíclico de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina mediante las reacciones clásicas de aminólisis y alquilación intramolecular de Friedel-Crafts?

Para dar respuesta a la pregunta de investigación, se planteó el análisis retrosintético que se ilustra en el Esquema 11



Esquema 11. Análisis retrosintético para la obtención de los sistemas fusionados de la pirimidina análogos de la dibenzo[*b,f*]azepina

Por lo anterior, nuestra hipótesis de trabajo consistió en demostrar que la 5-*alil*-4,6-dicloropirimidina es verdaderamente un precursor idóneo, que la ruta diseñada es completamente viable y que su implementación condujo a las dianas de interés de la presente investigación.

3 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El núcleo de la dibenzo[*b,f*]azepina está presente en un considerable número de fármacos que son prescritos actualmente para el tratamiento de diferentes enfermedades. Teniendo en consideración el inherente y reconocido valor fármaco-biológico de este sistema heterocíclico, en la presente investigación se ha planteado la síntesis de nuevos diaza-análogos, en los cuales uno de los anillos de benceno será sustituido por uno de pirimidina. La sustitución de un anillo de benceno por un anillo pirimidínico en los nuevos análogos diseñados queda plenamente justificada si se tiene en cuenta que éste es uno de los heterociclos más importantes desde el punto de vista biológico, tal como quedó demostrado con los ejemplos de sistemas fusionados de pirimidina presentados anteriormente, que

constituyen tan sólo una pequeña muestra del gran arsenal de compuestos derivados de la pirimidina con aplicaciones útiles en la química medicinal y en la farmacología.

Adicionalmente, motivó la presente investigación el hecho de que son muy pocos los trabajos sintéticos donde se reporta la obtención del sistema de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, careciendo por completo de información sobre la actividad biológica de esta clase de compuestos

La información generada en la presente investigación será de gran interés tanto para la química heterocíclica, como para la química medicinal y farmacéutica, dado que los nuevos compuestos sintetizados deberían, en principio, conservar el inherente potencial biológico que caracteriza a cada uno de los núcleos fusionados por separado, lo cual hace meritoria su síntesis y el estudio detallado de sus propiedades físico-químicas y espectroscópicas.

Así pues, para corroborar las anteriores hipótesis y estudiar la viabilidad de la propuesta de investigación, se planearon los siguientes objetivos:

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Construir e intentar funcionalizar el sistema de la 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina a partir de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 4.2.1 Preparar las *N*-alquilanilinas 1 y 2 a-d.
- 4.2.2 Preparar la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3.
- 4.2.3 Realizar la sustitución nucleofílica aromática de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3 con las *N*-alquilanilinas 1 y 2a-d.
- 4.2.4 Sintetizar las nuevas 5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 5a-f.
- 4.2.5 Realizar la construcción del sistema 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina 7

4.2.6 Realizar la elucidación estructural de todos los productos finales e intermediarios sintetizados.

5 PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis, de las marcas Merck, Aldrich y Alfa Aesar. Los disolventes utilizados para las reacciones y como mezclas eluentes para cromatografía en columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker.

El control del avance de las reacciones fue realizado mediante cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄ que se visualizaron en una cámara UV-VIS SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda de 366 y 254 nm y/o se revelaron en una cámara de yodo o en ácido fosfomolibdico. Todos los compuestos (intermedios y finales) fueron purificados mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 y 230-400 Mesh) como fase estacionaria y mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo y/o acetato de etilo-etanol. Los extractos orgánicos fueron concentrados en un rotavapor BUCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BUCHI V-700.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas obtenidas se determinaron en un fusiómetro marca MEL TEMP; el valor reportado corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas. Los espectros de infrarrojo se tomaron en un espectrofotómetro BRUKER TENSOR 27 en una celda de ATR. Los cromatogramas y los fragmentogramas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890 A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ¹H y ¹³C, y bidimensionales de correlación homonuclear (COSY ¹H-¹H) y heteronuclear (HMBC, HSQC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-D₆) como disolventes.

Algunas de las estructuras cristalinas fueron resueltas por rayos X. Los difractogramas de los monocristales se tomaron en un difractorómetro Bruker–Nonius Cappa CCD.

5.1 PREPARACIÓN DE LA N^1,N^1 -DIMETIL- N^3 -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA 1

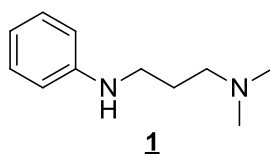


Figura 10. Estructura de la N^1,N^1 -Dimetil- N^3 -fenilpropano-1,3-diamina 1

Metodología

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad conectado a un refrigerante provisto con una trampa de humedad se mezclaron anilina (1.5 mmoles), clorhidrato de 3-cloro- N,N -dimetil propanamina (1 mmoles) y carbonato de sodio (2 mmoles) en tolueno (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 115 °C durante 24 horas, después de las cuales se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Sobre la masa de reacción se adicionaron 8 mL de una solución de hidróxido de potasio 5N y se extrajo con éter etílico (3 x 60 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro; el disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo orgánico fue purificado por cromatografía en columna usando como eluente acetato de etilo y etanol

5.1.1 N^1,N^1 -Dimetil- N^3 -fenilpropano-1,3-diamina 1. De 5.0 g (4.90 mL, 53.69 mmoles) de anilina, 5.66 g (35.79 mmoles) del clorhidrato de 3-cloro- N,N -dimetilpropanamina y 7.59 g (71.58 mmoles) de carbonato de sodio en 10 mL de tolueno, se obtuvieron 4.6 g (25.80 mmoles, 72%) de 1, $C_{11}H_{18}N_2$ (178.27 g/mol), como un aceite rojo de baja viscosidad. $R_f = 0.35$ (metanol). IR : $\nu_{max} = 3295$ (N-H), 2943 (C-H)_{arom}, 1505 (C=C), 1259 (C-N) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 178 (M^+ , 46), 132 (42), 106 (31), 85 (39), 58 (100). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.79 (q, $J = 6.8$ Hz, 2 H, $-CH_2-CH_2-CH_2-$), 2.25 (s, 6 H, $-N(CH_3)_2$), 2.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H, $-CH_2-N(CH_3)_2$), 3.18 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, $NH-CH_2-$), 6.62–6.59 (m, 2

H, 2-H/6-H), 6.69 (tt, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.20–7.15 (m, 2 H, 3-H/5-H).
 RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 27.0 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 42.8 ($\text{NH}-\text{CH}_2-$), 45.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 58.1 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 112.7 (2-C/6-C), 117.1 (4-C), 129.0 (3-C/5-C), 148.6 (1-C).

5.2 PREPARACIÓN DE LAS *N*-METILANILINAS 2a–d

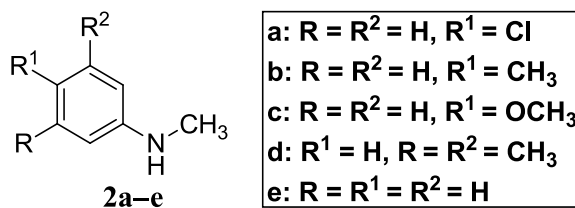


Figura 11. Estructura de las *N*-metilanilinas 2a–e

Metodología A

En un balón de fondo redondo que contenía DMF (15 mL) y carbonato de sodio (1 mmol), se disolvió 4-cloroanilina (1.5 mmoles). A esta solución en agitación, se adicionó gota a gota, yoduro de metilo (1 mmol). La mezcla de reacción se agitó por un período de 4 horas a 0 °C. Finalizada la reacción, se vertió agua sobre la masa de reacción y la fase orgánica fue extraída con cloroformo (3 x 60 mL). La fase orgánica se lavó con agua (9 x 100 mL) y el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez eliminado el solvente a presión reducida, el residuo orgánico fue purificado por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (70:1, 40:1).

Metodología B

En un balón de fondo redondo con 30 mL de metanol anhidro a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se agregaron 100 mmoles de sodio en pequeñas porciones. La solución se dejó en agitación hasta que se consumió por completo el sodio, y a continuación se adicionó la respectiva anilina (20 mmoles). La solución resultante se vertió en una suspensión de paraformaldehído (28 mmoles) en metanol anhidro (20 mL), y se agitó a

temperatura ambiente durante 8 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó borohidruro de sodio (20 mmoles) en pequeñas porciones, y la mezcla se dejó en agitación por 2 horas más. A continuación, se adicionaron sobre la masa de reacción 20 mL de una solución 1M de hidróxido de potasio, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por un período de 2 horas. La fase orgánica se extrajo con diclorometano (3 X 100 mL) y se lavó con agua (2 X 100 mL). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y una vez eliminado el solvente a presión reducida, el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de hexano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (70:1, 40:1). Estos compuestos se identificaron por espectroscopia de IR y por cromatografía de gases acoplada a masas (GC–MS).

5.2.1 *N*-metil-4-cloroanilina 2a. Metodología A. De 10.0 g (78.39 mmoles) de 4-cloroanilina, 3.25 mL (7.42 g, 52.26 mmoles) de yoduro de metilo y 5.54 g (52.26 mmoles) de carbonato de sodio, se obtuvieron 3.7 g (26.13 mmoles, 50%) de 2a, C₇H₈ClN (141.60 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.35$ (6% acetato de etilo/heptano). IR : $\nu_{\max} = 3426$ (N–H), 2887 (C–H)_{arom}, 1499 (C=C), 1258 (C–N) cm⁻¹. GC–MS (EI, 70 eV): m/z (%): 141 (M⁺, 81), 140 (100), 126 (4), 111 (8), 77 (15).

5.2.2 *N*-metil-4-metilanilina 2b. Metodología B. De 5.0 g (46.66 mmoles) de 4-metilanilina, 5.59 g (233.19 mmoles) de sodio en 73 mL (57.41 g, 1.79 mol) de metanol, y 5.89 g (65.32 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 140 mL de metanol, 1.77 g (46.66 mmoles) de NaBH₄ y 50 mL de solución 1M de KOH, y después de 8 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas a 80 °C, se obtuvieron 3.0 g (24,76 mmoles, 53%) de 2b, C₈H₁₁N (121.18 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.33$ (6% acetato de etilo /heptano). IR : $\nu_{\max} = 3409$ (N–H), 2870 (C–H)_{arom}, 1518 (C=C), 1258 (C–N) cm⁻¹. GC–MS (EI, 70 eV): m/z (%): 121 (M⁺, 80), 120 (100), 106 (10), 91 (23), 77 (13).

5.2.3 N-metil-4-metoxianilina 2c. Metodología B. De 5.0 g (40.60 mmoles) de 4-metoxianilina, 4.87 g (203 mmoles) de sodio en 63 mL (49.95 g, 1.56 mol) de metanol, y 5.12 g (56.84 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 122 mL de metanol, 1.54 g (40.60 mmoles) de NaBH₄ y 50 mL de solución 1M de KOH, y después de 8 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas a 80 °C, se obtuvieron 3.08 g (22,45 mmoles, 55%) de 2c, C₈H₁₁NO (137.18 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.15$ (6% acetato de etilo/ heptano). IR : $\nu_{\max} = 3385$ (N-H), 2822 (C-H)_{arom}, 1506 (C=C), 1223 (C-N) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 137 (M⁺, 69), 123 (9), 122 (100), 94 (25), 65 (10).

5.2.4 N-metil-3,5-dimetilanilina 2d. Metodología B. De 5.0 g (41.26 mmoles) de 3,5-dimetilanilina, 4.95 g (206 mmoles) de sodio en 64 mL (50.76 g, 1.58 mol) de metanol, y 5.20 g (57.77 mmoles) de paraformaldehído suspendido en 124 mL de metanol, 1.56 g (41.26 mmoles) de NaBH₄ y 50 mL de solución 1M de KOH, y después de 8 horas de agitación a temperatura ambiente y 2 horas a 80 °C, se obtuvieron 2.9 g (21,45 mmoles, 52%) de 2d, C₉H₁₃N (135.21 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.38$ (6% acetato de etilo/ heptano). IR : $\nu_{\max} = 3405$ (N-H), 2912 (C-H)_{arom}, 1478 (C=C), 1189 (C-N) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 135 (M⁺, 98), 134 (100), 120 (27), 91 (23), 77 (15).

La N-metilanilina 2e es comercial, razón por la cual no fue necesario prepararla.

5.3 PREPARACIÓN DE LA 5-ALIL-4,6-DICLOROPIRIMIDINA 3

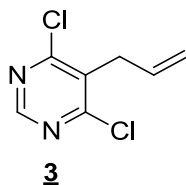


Figura 12. Estructura de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3

Metodología

5.3.1 Etapa 1: Preparación de la 5-alil-4,6-dihidroxipirimidina³⁶

En un balón de fondo redondo de 1000 mL, con atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se adicionó metanol seco (350 mL). Seguidamente, en pequeñas porciones se agregó sodio (5.75 g, 0.25 moles). La solución se dejó en agitación a 0 °C hasta que todo el sodio se consumió. Sobre esta solución a 0 °C se adicionó lentamente el acetato de formamidina (0.08 moles, 8.3 g) y la mezcla resultante se agitó por otros 45 minutos. A continuación, manteniendo la solución resultante a 0 °C, se agregó, gota a gota, el dietil 2-alilmalonato (26.63 g, 0.13 moles, 26 mL) disuelto en metanol (26 mL), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 2 días. Transcurrido este tiempo la mezcla resultante se acidificó con ácido clorhídrico concentrado (30 mL) y el sólido blanco que precipitó fue filtrado, lavado con abundante agua, y posteriormente suspendido y calentado a reflujo en acetato de etilo por 30 minutos. Nuevamente, el sólido resultante fue filtrado, lavado con agua caliente y posteriormente secado en la estufa a 100 °C. En estas condiciones de reacción se obtuvieron 7.17 g (47,1 mmoles, 59%), C₇H₈N₂O₂ (152.15 g/mol) del producto esperado, el cual fue usado en la siguiente etapa de la reacción sin ser analizado por las técnicas espectroscópicas convencionales.

5.3.2 Etapa 2. Preparación de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3³⁷

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad conectado a un refrigerante, se adicionaron 9.5 g (63.32 mmoles) de la 5-alil-4,6-dihidroxipirimidina y 100 mL (168 g, 1.09 moles) de cloruro de fosforilo (17.3 mmoles). La mezcla se colocó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar la masa de reacción hasta la temperatura ambiente, ésta fue vertida, muy lentamente, en pequeñas porciones sobre hielo finamente picado, después de lo cual se extrajo con diclorometano (4 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio, las cuales se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El extracto orgánico se pasó a través de una columna con sílica gel, y después de que fue eliminado el solvente a presión reducida, se obtuvieron 7.283 g (38.53 mmoles, 61%) de 3, C₇H₆Cl₂N₂ (189.04 g/mol), como un aceite amarillo de baja

viscosidad. $R_f = 0.43$ (6% acetato de etilo/heptano). IR: $\nu_{\max} = 1639$ (C=C alilo), 1540 (C=N)_{arom}, 1513 (C=C)_{arom}, 909 (=C-H), 778 (C-Cl) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 189 (M^+ , ^{35}Cl , 11), 188 (100), 152 (50), 117 (52), 90 (64).

5.4 SÍNTESIS DE LAS 5-ALIL-6-CLORO-N-METIL-N-FENILPIRIMIDIN-4-AMINAS 4a-e Y N^1 -(5-ALIL-6-CLOROPIRIMIDIN-4-IL)- N^3,N^3 -DIMETIL- N^1 -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA 4f

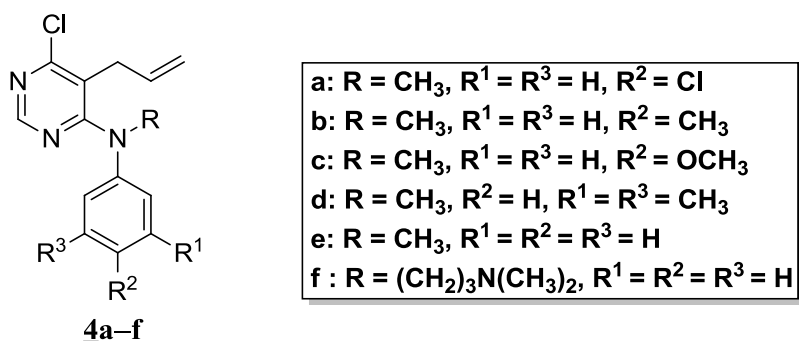


Figura 13. Estructura de las 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidinas **4a-f**

Metodología general

En los tubos cerrados del sintetizador en paralelo a presión autógena, fueron disueltas en etanol (5 mL) la propanodiamina-1,3 **1** y/o las *N*-metilanilinas **2a-e** (1 mmol) junto con la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** (1 mmol) y la DIPEA (1.3 mmoles). Cada una de las mezclas de reacción fue calentada a 110 °C durante 3-17 días. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura del ambiente, el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo orgánico remanente fue extraído con acetato de etilo (4 x 60 mL). El extracto orgánico se lavó con suficiente agua para eliminar la DIPEA remanente (5 x 100 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Una vez que fue eliminado el solvente a presión reducida, el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna

usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (50:1, 20:1).

5.4.1 5-Alil-6-cloro-N-(4-clorofenil)-N-metilpirimidin-4-amina 4a. De 0.75 g (5.29 mmoles) de la N-metil-4-cloroanilina 2a, 1.0 g (5.29 mmoles) de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3, y 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 17 días de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.43 g (1.46 mmoles, 27%) de 4a, C₁₄H₁₃Cl₂N₃ (293.09 g/mol), como un sólido amarillo. p.f. 55–56 °C (heptano). *R_f* = 0.33 (11% acetato de etilo /heptano). HRMS (EI-70eV), calculada para C₁₄H₁₃Cl₂N₃: 293.0487, encontrada: 293.0478, IR : ν_{\max} = 2909 (C–H)_{arom}, 1634 (C=C alilo), 1549 (C=N)_{arom}, 1516 (C=C)_{arom}, 1249 (C–N), 1061 (C–Cl), 931 (=C–H) cm⁻¹. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 293 (M⁺, ³⁵Cl, 69), 292 (76), 278 (100), 258 (40). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.97 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, –CH₂–), 3.40 (s, 3 H, –N–CH₃), 4.70 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 4.89 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.44 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.0 Hz, 1 H, –CH=), 6.99–6.95 (m, 2 H, 2'–H/6'–H), 7.32–7.28 (m, 2 H, 3'–H/5'–H), 8.52 (s, 1 H, 2–H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 32.4 (–CH₂–), 42.3 (–N–CH₃), 116.4 (=CH₂), 119.6 (5–C), 125.6 (2'–C/6'–C), 130.0 (3'–C/5'–C), 131.0 (4'–C), 132.4 (–CH=), 145.9 (1'–C), 155.5 (2–C), 161.6 (6–C), 164.2 (4–C)

5.4.2 5-Alil-6-cloro-N-(4-metilfenil)-N-metilpirimidin-4-amina 4b. De 0.64 g (5.29 mmoles) de N-metil-4-metilanilina 2b, 1.0 g (5.29 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3, y 1.18 mL (0.89 g, 6.88 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 5 días y 20 horas de agitación a 110 °C, se obtuvieron 1.17 g (4.27 mmoles, 80%) de 4b, C₁₅H₁₆ClN₃ (273.76 g/mol), como un aceite transparente de baja viscosidad. *R_f* = 0.38 (11% acetato de etilo/heptano). HRMS (EI-70eV), calculada para C₁₅H₁₆ClN₃: 273.1033, encontrada: 273.1026, IR : ν_{\max} = 2919 (C–H)_{arom}, 1637 (C=C alilo), 1547 (C=N)_{arom}, 1507 (C=C)_{arom}, 1250 (C–N), 1064 (C–Cl), 939 (=C–H) cm⁻¹. GC–MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 273 (M⁺, ³⁵Cl, 90), 272 (95), 258 (100), 238 (35). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.34 (s, 3 H, 4'–CH₃), 2.91 (dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2 H, –CH₂–), 3.39 (s, 3 H, –N–CH₃), 4.71 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 4.86 (dq, *J* = 10.2,

1.6 Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.41 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, -CH=), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, 3'-H/5'-H), 8.48 (s, 1 H, 2-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.0 (4'-CH₃), 32.3 (-CH₂-), 42.6 (-N-CH₃), 116.0 (=CH₂), 118.7 (5-C), 124.9 (2'-C/6'-C), 130.5 (3'-C/5'-C), 132.8 (-CH=), 136.0 (4'-C), 144.7 (1'-C), 155.2 (2-C), 161.1 (6-C), 164.2 (4-C).

5.4.3 5-Alil-6-cloro-N-(4-metoxifenil)-N-metilpirimidin-4-amina 4c. De 0.51 g (3.70 mmoles) de N-metil-4-metoxianilina 2c, 0.7 g (3.70 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3, y 0.82 mL (0.62 g, 4.81 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 6 días de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.83 g (2.86 mmoles, 83%) de 4c, C₁₅H₁₆ClN₃O (289.76 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. $R_f = 0.25$ (11% acetato de etilo/heptano). IR : $\nu_{\max} = 2919$ (C-H)_{arom}, 1606 (C=C alilo), 1549 (C=N)_{arom}, 1504 (C=C)_{arom}, 1242 (C-N), 1066 (C-Cl), 938 (=C-H) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 289 (M⁺, ³⁵Cl, 100), 288 (48), 274 (84), 254 (26). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.90 (dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 2 H, -CH₂-), 3.37 (s, 3 H, -N-CH₃), 3.80 (s, 3 H, -OCH₃), 4.70 (dq, $J = 17.0, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 4.86 (dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.38 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, -CH=), 6.84-6.88 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 6.99-7.03 (m, 2 H, 2'-H/6'-H), 8.46 (s, 1 H, 2-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 32.2 (-CH₂-), 43.0 (-N-CH₃), 55.5 (-OCH₃), 115.0 (3'-C/5'-C), 116.0 (=CH₂), 118.0 (5-C), 126.7 (2'-C/6'-C), 132.7 (-CH=), 140.2 (1'-C), 155.2 (2-C), 157.9 (4'-C), 161.1 (6-C), 164.1 (4-C).

5.4.4 5-Alil-6-cloro-N-(3,5-dimetilfenil)-N-metilpirimidin-4-amina 4d. De 0.51 g (3.70 mmoles) de N-metil-3,5-dimetilanilina 2d, 0.7 g (3.70 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina 3, y 0.82 mL (0.62 g, 4.81 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 6 días de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.47 g (1.63 mmoles, 43%) de 4d, C₁₆H₁₈ClN₃ (287.79 g/mol), como un sólido rojo. p.f. 57-58 °C (heptano). $R_f = 0.40$ (11% acetato de etilo/heptano). IR : $\nu_{\max} = 2915$ (C-H)_{arom}, 1599 (C=C alilo), 1544 (C=N)_{arom}, 1446 (C=C)_{arom}, 1242 (C-N), 1086 (C-Cl), 938 (=C-H) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 287 (M⁺, ³⁵Cl, 78), 286 (100), 272 (92), 252 (47). RMN ¹H (400

MHz, CDCl₃) δ : 2.27 (s, 6 H, 3'-/5'-CH₃), 2.94 (dt, $J = 5.6, 1.6$ Hz, 2 H, -CH₂-), 3.39 (s, 3 H, -N-CH₃), 4.68 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 4.87 (dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.41 (ddt, $J = 17.2, 10.0, 5.6$ Hz, 1 H, -CH=), 6.66 (s, 2 H, 2'-H/6'-H), 6.83 (s, 1 H, 4'-H), 8.49 (s, 1 H, 2-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 21.2 (3'-/5'-CH₃), 32.3 (-CH₂-), 42.5 (-N-CH₃), 115.8 (=CH₂), 119.0 (5-C), 122.6 (2'-C/6'-C), 127.8 (4'-C), 132.7 (-CH=), 139.6 (3'-C/5'-C), 147.2 (1'-C), 155.3 (2-C), 161.1 (6-C), 164.3 (4-C).

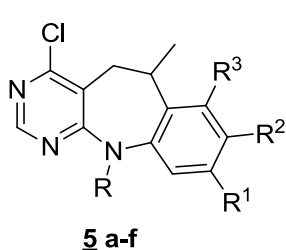
5.4.5 5-Alil-6-cloro-N-(fenil)-N-metilpirimidin-4-amina 4e. De 0.85 g (7.93 mmoles) de N-metilnilina, 1.5 g (7.93 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3**, y 1.77 mL (1.33 g, 10.31 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 72 horas de agitación a 110 °C, se obtuvieron 1.08 g (4.16 mmoles, 48%) de **4e**, C₁₄H₁₄ClN₃ (259.74 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. HRMS (EI-70eV), calculada para C₁₄H₁₄ClN₃: 259.0876, encontrada: 259.0863, $R_f = 0.33$ (11% acetato de etilo/heptano). IR : $\nu_{\max} = 2918$ (C-H)_{arom}, 1595 (C=C alilo), 1546 (C=N)_{arom}, 1515 (C=C)_{arom}, 1250 (C-N), 939 (=C-H), 1064 (C-Cl) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 259 (M⁺, ³⁵Cl, 59), 258 (100), 244 (87), 224 (31). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.94 (dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 2 H, -CH₂-), 3.44 (s, 3 H, -N-CH₃), 4.71 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 4.87 (dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1 H, =CH_AH_B), 5.42 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, -CH=), 7.05 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.20 (tt, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.35 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 8.52 (s, 1 H, 2-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 32.3 (-CH₂-), 42.4 (-N-CH₃), 116.2 (=CH₂), 119.2 (5-C), 124.8 (2'-C/6'-C), 126.0 (4'-C), 129.9 (3'-C/5'-C), 132.6 (-CH=), 147.3 (1'-C), 155.3 (2-C), 161.2 (6-C), 164.8 (4-C).

5.4.6 N¹-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-N³,N³-dimetil-N¹-fenilpropano-1,3-

diamina 4f. De 0.47 g (2.64 mmoles) de la propanodiamina-1,3 **1**, 0.5 g (2.65 mmoles) de 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3**, y 0.54 mL (0.41 g, 3.17 mmoles) de DIPEA en 5 mL de etanol, y después de 5 días de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.20 g (0.60 mmoles, 19%) de **4f**, C₁₈H₂₃ClN₄ (330.86 g/mol), como un aceite amarillo de baja

viscosidad. $R_f = 0.28$ (metanol). IR : $\nu_{\max} = 2944$ (C-H)_{arom}, 1638 (C=C alilo), 1547 (C=N)_{arom}, 1515 (C=C)_{arom}, 1250 (C-N), 1066 (C-Cl), 917 (=C-H) cm^{-1} . GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 330 (M^+ , ^{35}Cl , < 1), 285 (21), 272 (26), 259 (48), 244 (32), 85 (24), 58 (100). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85–1.77 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.19 (s, 6 H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.31 (ta, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.86 (dt, $J = 6.0, 1.6$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2-$ alilo), 3.95–3.91 (m, 2 H, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.67 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 4.85 (dq, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 1 H, $=\text{CH}_A\text{H}_B$), 5.39 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, $-\text{CH}=\text{)$, 7.05–7.01 (m, 2 H, 2'-H/6'-H), 7.19–7.15 (m, 1 H, 4'-H), 7.34–7.29 (m, 2 H, 3'-H/5'-H), 8.46 (s, 1 H, 2-H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.5 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 32.2 ($-\text{CH}_2-$ alilo), 45.3 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 52.5 ($-\text{N}-\text{CH}_2-$), 57.0 ($-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 116.1 ($=\text{CH}_2$), 119.1 (5-C), 122.2 (2'-C/6'-C), 125.9 (4'-C), 129.8 (3'-C/5'-C), 132.8 ($-\text{CH}=\text{)$, 146.1 (1'-C), 155.3 (2-C), 161.4 (6-C), 163.6 (4-C).

5.5 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 5-ALIL-6-CLORO-4-AMINOPYRIMIDINAS 4a-f: OBTENCIÓN DE LA 4-CLORO-6,11-DIMETIL-5,6-DIHI-DRO-11H-BENZO[b]PYRIMIDO[5,4-f]AZEPINAS 5a-e Y 3-(4-CLORO-6-METIL-5,6-DIHI-DRO-11H-BENZO[b]PYRIMIDO[5,4-f]AZEPIN-11-IL)-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINA 5f



a: R = CH ₃ , R ¹ = R ³ = H, R ² = Cl
b: R = CH ₃ , R ¹ = R ³ = H, R ² = CH ₃
c: R = CH ₃ , R ¹ = R ³ = H, R ² = OCH ₃
d: R = CH ₃ , R ² = H, R ¹ = R ³ = CH ₃
e: R = CH ₃ , R ¹ = R ² = R ³ = H
f: R = (CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂ , R ¹ = R ² = R ³ = H

Figura 14. Estructura de las 11-sustituido-4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas 5a-f

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad se depositó la correspondiente 4-amino-5-alil-6-cloropirimidina 4a-f (1 g). Luego, a cada una de estas pirimidinas se

adicionó el ácido metanosulfónico (4 mL), y la mezcla resultante se calentó a 120 °C con agitación constante por un período de 10–15 minutos (control por CCF). Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 8 y luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (3 x 50 mL) y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de heptano–acetato de etilo (10:1)

5.5.1 4,8–Dicloro–6,11–dimetil–5,6–dihidro–11H–benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 5a.

De 0.16 g (0.54 mmoles) de 4a y 0.64 mL de ácido metanosulfónico, y después de 15 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.140 g (0.48 mmoles, 87%) del producto 5a, C₁₄H₁₃Cl₂N₃ (293.09 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 141–143 °C (heptano). *R_f* = 0.38 (sílica gel, 20% acetato de etilo/heptano). HRMS (EI–70eV), calculada para C₁₄H₁₃Cl₂N₃: 293.0487, encontrada: 293.0498.

5.5.2 4–Cloro–6,8,11–trimetil–5,6–dihidro–11H–benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina 5b.

De 0.30 g (1.09 mmoles) de 4b y 1.2 mL de ácido metanosulfónico, y después de 13 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.175 g (0.64 mmoles, 79%) del producto 5b, C₁₅H₁₆ClN₃ (273.76 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 133–135 °C (heptano). *R_f* = 0.45 (sílica gel, 20% acetato de etilo/heptano).

5.5.3 4–Cloro–6,11–dimetil–8–metoxi–5,6–dihidro–11H–benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]

azepina 5c. De 0.30 g (1.04 mmoles) de 4c y 1.2 mL de ácido metanosulfónico, y después de 10 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.220 g (0.76 mmoles, 73%) del producto 5c, C₁₅H₁₆ClN₃O (289.76 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 138–140 °C (heptano). *R_f* = 0.32 (sílica gel, 20% acetato de etilo/heptano).

5.5.4 4–Cloro–6,7,9,11–tetrametil–5,6–dihidro–11H–benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina

5d. De 0.35 g (1.22 mmoles) de 4d y 1.4 mL de ácido metanosulfónico, y después de 13 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.287 g (0.99 mmoles, 82%) del

producto **5d**, C₁₆H₁₈ClN₃ (287.79 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 103–105 °C (heptano). *R_f* = 0.50 (sílica gel, 20% acetato de etilo/heptano).

5.5.5 4-Cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina 5e. De 0.16 g (0.62 mmoles) de **4e** y 0.64 mL de ácido metanosulfónico, y después de 10 minutos de calentamiento, se obtuvieron 0.144 g (0.55 mmoles, 90%) del producto **5e**, C₁₄H₁₄ClN₃ (259.74 g/mol), como un sólido blanco. p.f. 111–113 °C (heptano). *R_f* = 0.43 (sílica gel, 20% acetato de etilo/heptano). HRMS (EI-70eV), calculada para C₁₄H₁₄ClN₃: 259.0876, encontrada: 259.0875.

5.5.6 3-(4-Cloro-6-metil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepin-11-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina 5f. De 0.15 g (0.45 mmoles) de **4f** y 1.05 mL de ácido metanosulfónico, y después de 15 minutos de calentamiento, se obtuvieron 100 mg (0.30 mmoles, 66%) de **5f**, C₁₈H₂₃ClN₄ (330.86 g/mol), como un aceite amarillo de baja viscosidad. *R_f* = 0.30 (sílica gel, metanol).

5.6 PREPARACIÓN DEL 2-((6,11-DIMETIL-5,6-DIHI-DRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPIN-4-IL)AMINO)ETANOL **6**

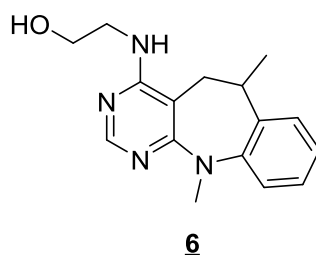


Figura 15. Estructura del *N*-sustituido-aminoetanol **6**

Metodología

5.6.1 En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad, se preparó una solución compuesta por la 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina **5e** (0.2 g,

0.77 mmoles) y el amino-etanol (188 mg, 3.08 mmoles) en etanol (12 mL). La mezcla fue calentada a 110 °C durante 3 días. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura del ambiente, se destiló el solvente a presión reducida y la fase orgánica fue extraída con acetato de etilo (3 x 60 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (5 x 100 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro; una vez que fue eliminado el solvente a presión reducida, el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo con incremento gradual de la polaridad (20:1, 10:1). En estas condiciones de reacción se obtuvieron 192 mg (0.68 mmoles, 87%) de **6**, C₁₆H₂₀N₄O (284.36 g/mol), como un aceite amarillo de alta viscosidad; $R_f = 0.35$ (sílica gel, acetato de etilo). IR: $\nu_{\max} = 3333$ (O-H), 2874 (C-H)_{arom}, 1574 (C=N)_{arom}, 1474 (C=C)_{arom}, 1284 (C-N) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 284 (M⁺, 73), 269 (55), 253 (57), 251 (23), 225 (90), 211 (100). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 6-CH₃), 2.32 (dd, $J = 15.2, 11.2$ Hz, 1 H, 5-CH_AH_B), 2.68 (dd, $J = 15.2, 2.8$ Hz, 1 H, 5-CH_AH_B), 3.46 (s, 3 H, -N-CH₃), 3.62-3.53 (m, 2 H, -NH-CH₂-), 3.79-3.71 (m, 3 H, 6-H/-CH₂-OH), 4.73 (t, $J = 4.4$ Hz, 1 H, -NH-), 7.15-7.09 (m, 2 H, 8-H/10-H), 7.24-7.18 (m, 2 H, 7-H/9-H), 8.20 (s, 1 H, 2-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.8 (6-CH₃), 32.2 (6-C), 37.6 (5-C), 39.2 (-N-CH₃), 45.1 (-NH-CH₂-), 63.9 (-CH₂-OH), 97.5 (4a-C), 121.7 (7-C), 123.9 (10-C), 124.6 (8-C), 126.8 (9-C), 140.2 (6a-C), 147.2 (10a-C), 153.2 (2-C), 159.0 (11a-C), 161.3 (4-C).

5.7 OBTENCIÓN DEL SISTEMA TETRACICLICO DE LA 7,12-DIMETIL-
12,13-DIHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f]
AZEPINA 7

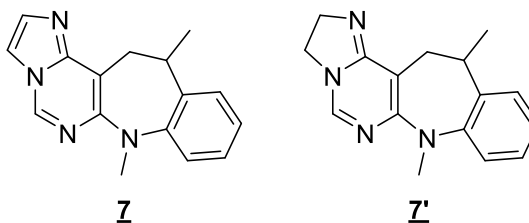


Figura 16. Estructuras de las 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7H-benzo[b]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-f]azepina 7 y la 7,12-dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7H-benzo[b]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-f]azepina 7'

Metodología

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad conectado a un refrigerante provisto con trampa de humedad, se depositaron 0.25 g (0.88 mmol) de 6 y 17.25 mL (28.98 g, 0.19 mmol) de oxiclورو de fosforilo (POCl_3), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura del ambiente, ésta se vertió muy lentamente sobre hielo finamente picado, y se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL). Posteriormente, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de carbonato de sodio y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, quedando un residuo orgánico de 0.11 g, el cual se disolvió en 8.33 mL de DMSO y a continuación se calentó a 120 °C durante 72 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 60 mL). El extracto orgánico se lavó con agua (3 x 50 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna usando como eluente mezclas de heptano-acetato de etilo (1:1) y metanol-trietilamina (6:1). Los productos aislados fueron el sistema tetracíclico 7 y su precursor no aromatizado 7', respectivamente.

5.7.1 7,12-Dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7H-benzo[b]imidazo[1',2':1,6]pirimido

[5,4-f]azepina **7'**. Rendimiento: 45 mg (0.17 mmoles, 18%), C₁₆H₁₈N₄ (266.35 g/mol), aceite amarillo muy viscoso. $R_f = 0.20$ (sílica gel, 25% trietilamina/metanol). IR : $\nu_{\max} = 2960$ (C-H)_{arom}, 1568 (C=N)_{arom}, 1475 (C=C)_{arom}, 1284 (C-N) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (M⁺, 100), 265 (38), 251 (88), 237 (66), 223 (38). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 3 H, 12-CH₃), 2.43 (dd, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 1 H, 13-CH_AH_B), 2.82 (dd, $J = 17.0, 2.6$ Hz, 1 H, 13-CH_AH_B), 3.40 (s, 3 H, -N-CH₃), 3.48-3.56 (m, 1 H, 12-H), 3.97-3.90 (m, 2 H, 2-CH₂-), 3.98-4.03 (m, 2 H, 3-CH₂-), 7.06-7.12 (m, 2 H, 8-H/10-H), 7.15-7.19 (m, 2 H, 9-H/11-H), 7.65 (s, 1 H, 5-H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.5 (12-CH₃), 33.1 (12-C), 37.7 (13-C), 39.8 (-N-CH₃), 47.0 (3-CH₂-), 52.4 (2-CH₂-), 96.3 (13a-C), 121.7 (8-C), 124.6 (11-C), 124.7 (10-C), 126.5 (9-C), 140.8 (11a-C), 142.3 (5-C), 147.1 (7a-C), 154.1 (6a-C), 158.0 (1a-C).

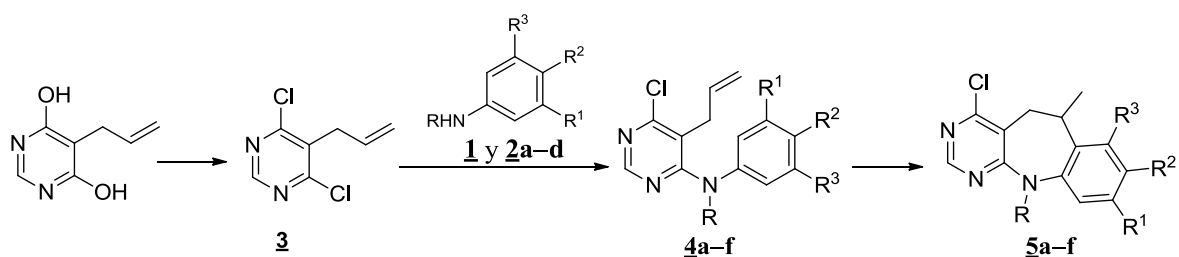
5.7.2 7,12-Dimetil-12,13-dihidro-7H-benzo[b]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-f]

azepina **7**. Rendimiento: 25 mg (0.09 mmoles, 10%), C₁₆H₁₆N₄ (264.33 g/mol), aceite rojo y viscoso. $R_f = 0.38$ (sílica gel, acetato de etilo). IR : $\nu_{\max} = 2960$ (C-H)_{arom}, 1528 (C=N)_{arom}, 1489 (C=C)_{arom}, 1298 (C-N), 700 (H-C=C-H) cm⁻¹. GC-MS (EI, 70 eV): m/z (%): 264 (M⁺, 100), 249 (50), 235 (19), 222 (41).

6 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

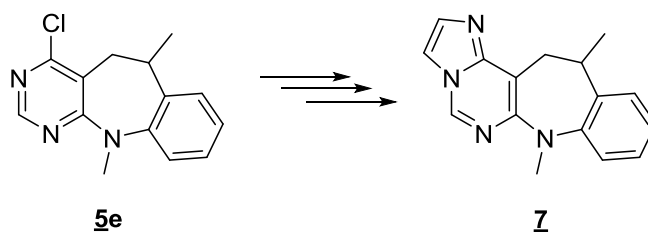
Motivados por las interesantes y reconocidas propiedades fármaco-biológicas de las dibenzo[b,f]azepinas y tomando en consideración el potencial biológico inherente que caracteriza a los sistemas de heterociclos fusionados que contienen en su estructura el núcleo de la pirimidina, en el presente trabajo de grado se planteó como objetivo principal la búsqueda de condiciones idóneas que faciliten la síntesis efectiva de nuevos diaza-análogos del sistema de la dibenzo[b,f]azepina del tipo benzo[b]pirimido[5,4-f]azepinas **5a-f**, en los cuales un anillo de benceno es reemplazado por uno de pirimidina.

Cabe resaltar nuevamente que son muy pocos los trabajos que se han realizado en los que se describe la síntesis de benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas *N*-sustituidas, así como el hecho de que la 5-alil-4,6-dicloropirimidina, hasta la fecha, no ha sido utilizada como sustrato clave en la síntesis de dicho sistema heterocíclico. Antes de entrar a discutir en detalle cada una de las transformaciones químicas que permitieron la preparación de las nuevas benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas *N*-alquiladas diseñadas **5a-f**, en el Esquema 12 se presenta la ruta de síntesis general que permitió su obtención.



Esquema 12. Secuencia de transformaciones químicas empleada para acceder a las 4-cloro-6-metil-11-alquil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **5a-f**

Con el propósito de crear moléculas más complejas y de interés biológico, en el presente trabajo de grado, adicionalmente se realizaron algunas transformaciones químicas a la 4-Cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5e** sintetizada (Esquema 13), la cual también se discutirá en detalle en esta sección.



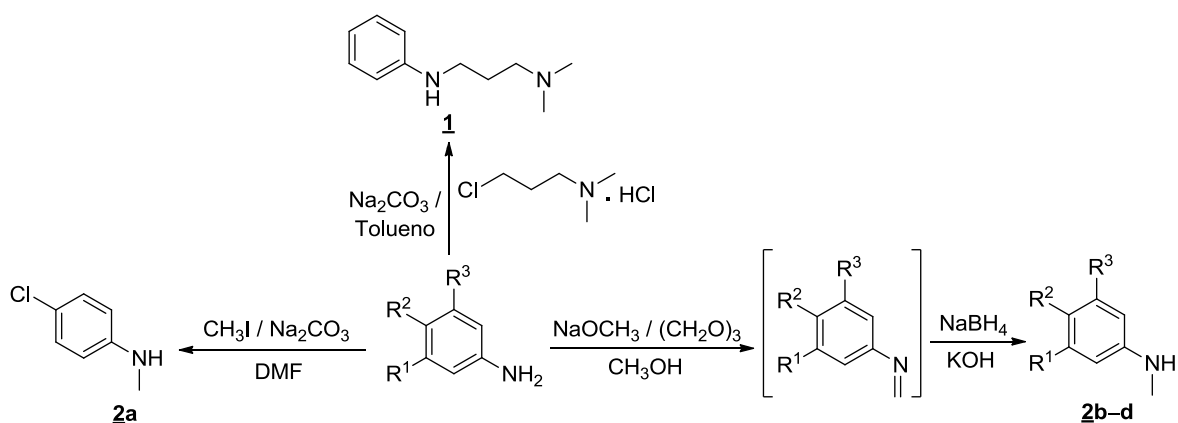
Esquema 13. Transformaciones químicas realizadas a la 4-Cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5e**

6.1 PREPARACIÓN DE LAS 5-ALIL-6-CLORO-N-METIL-N-FENILPIRIMIDIN-4-AMINAS **4a-e** Y LA N^1 -(5-ALIL-6-CLOROPYRIMIDIN-4-IL)- N^3,N^3 -DIMETIL- N^1 -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA **4f**

Con el fin de obtener los precursores estratégicos **4a-f**, fue necesario preparar previamente las *N*-alquilanilinas **1** y **2a-d** (Esquema 14), empleando para ello metodologías reportadas en la literatura. Así, para preparar la *N*-(3-(*N,N*-dimetilamino)propil)anilina **1**, la anilina disuelta en tolueno fue tratada con el clorhidrato del 3-cloro-*N,N*-dimetilpropanamina en la presencia de carbonato de sodio, según la metodología de Wright y colaboradores.³⁸ Bajo estas condiciones de reacción, se aisló únicamente el producto esperado con un rendimiento del 72%.

De otra parte, para preparar la *N*-metilanilina **2a** la 4-cloroanilina se sometió a una reacción de *N*-metilación con yoduro de metilo en la presencia de carbonato de sodio y empleando DMF como solvente (Metodología A). En estas condiciones de reacción, el producto esperado se aisló como un aceite amarillo con un rendimiento del 50%, y adicionalmente se aisló como producto colateral la *N,N*-dimetil-4-cloroanilina.

Con el fin de evitar la doble metilación de las otras anilinas seleccionadas, se empleó la metodología de amino-reducción desarrollada por Barluenga y colaboradores (Metodología B),³⁹ según la cual las anilinas se hacen reaccionar con paraformaldehído en la presencia de metóxido de sodio en metanol anhidro para formar las correspondientes iminas intermediarias, las que a continuación se reducen con exceso de borohidruro de sodio. Aplicando esta metodología, se obtuvieron las mono-*N*-metilanilinas esperadas **2b-d** como productos únicos y con rendimientos moderados del 55-52%. Si bien los rendimientos de la reacción no mejoraron con respecto al obtenido en la reacción de *N*-metilación de la anilina vía la sustitución nucleofílica del yoduro de metilo, sí se evitó la formación del producto no deseado de doble metilación.



Esquema 14. Preparación de la *N*¹,*N*¹-dimetil-*N*³-fenilpropano-1,3-diamina **1** y las *N*-metilanilinas **2a-d**

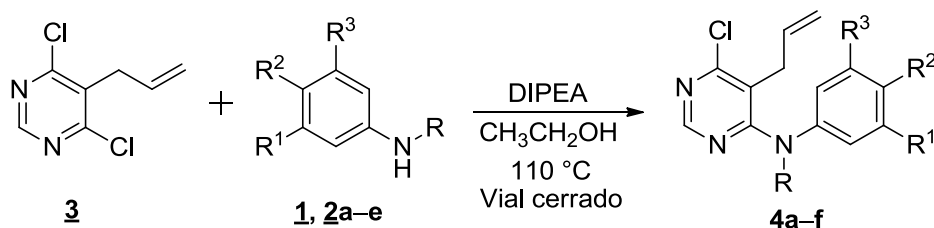
Una vez purificados y aislados por cromatografía en columna los productos de *N*-alquilación deseados, se procedió a su caracterización estructural empleando las técnicas espectroscópicas convencionales, espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas por impacto de electrones (70 eV) y resonancia magnética nuclear, en el caso del producto **1**, mientras que las anilinas **2a-d** se caracterizaron únicamente por las dos primeras técnicas.

Los espectros de IR (anexos 1.1 y 2.1) de **1** y **2a-d** aportan la primera evidencia de su identidad, al registrar la banda de absorción característica para aminas secundarias en 3295 cm⁻¹, en el caso de **1**, y en 3385–3426 cm⁻¹, en el caso de **2a-d**.

En los espectros de masas de **1** y **2a-d** (anexos 1.2 y 2.2) se registran los iones moleculares de alta intensidad, (46%) para **1**, y (69–98%) para **2a-d**, que coinciden con las masas nominales de sus fórmulas moleculares condensadas. Es de notar que la fragmentación que presenta el ión molecular de **1** compromete principalmente al fragmento 3-dimetilaminopropilo, mediante una ruptura alfa respecto al átomo de nitrógeno, que condiciona la formación del correspondiente ión pico de base.

Los rendimientos, las bandas de absorción en la región de infrarrojo más características, los iones moleculares y los principales iones fragmento con sus respectivas intensidades para los compuestos **1** y **2a-d**, así como los desplazamientos químicos de los protones y carbonos del producto **1** se reportan en la parte experimental (sección 5.1).

Con las *N*-metilanilinas **2a-e** y la diamina **1** en las manos y ya identificadas, se procedió a la preparación de los precursores claves de las dianas de interés finales, las 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidinas **4a-f**, mediante la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** con **1** y **2a-e** (Esquema 15). La pirimidina diclorada **3** fue sintetizada previamente a partir del acetato de formamidina y el éster alildietilmalónico, de acuerdo a protocolos previamente reportados por Dillon y colaboradores³⁶ y Montgomery y Hewson.³⁷ La reacción de aminólisis se realizó en etanol absoluto a 110 °C en un sistema cerrado a presión autógena, mezclando cantidades equimolares de **3** y la correspondiente *N*-alquilanilina en la presencia de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como catalizador básico.

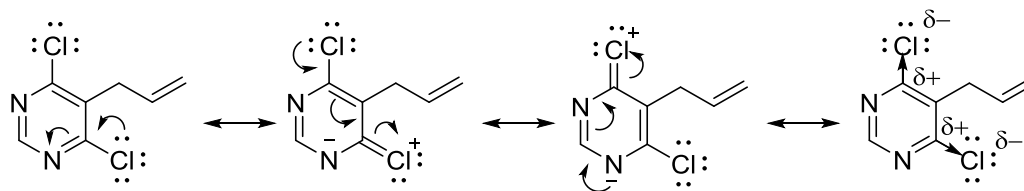


Esquema 15. Preparación de las 5-alil-6-cloro-*N*-metil-*N*-fenilpirimidin-4-aminas **4a-e** y *N*¹-(5-alil-6-cloropirimidin-4-il)-*N*³,*N*³-dimetil-*N*¹-fenilpropano-1,3-diamina **4f**

Bajo estas condiciones de reacción, la aminólisis de **3** con las *N*-metilanilinas **2a-e** proporcionó, como productos exclusivos y después de 3-17 días de reacción, las correspondiente 5-alil-6-cloro-4-aminopirimidinas **4a-e** esperadas con rendimientos del 27-83%.

Dado el carácter electrodeficiente de los carbonos α y γ (C₄ y C₆) del anillo pirimidínico, las pirimidinas halógeno sustituidas son usualmente empleadas en reacciones de sustitución nucleofílica aromática.⁴⁰ En el caso particular de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3**, la electrodeficiencia de los carbonos 4 y 6 se ve acentuada al estar sustituidos por dos átomos de cloro (Esquema 16). No obstante, el efecto mesomérico por el cual el átomo de cloro cede densidad electrónica a los carbonos 4 y 6, hace que la electrofilia de éstos no sea tan

marcada como sí lo es en el caso de pirimidinas sustituidas por grupos fuertemente electroattractores, lo cual repercute en los tiempos de reacción de las reacciones efectuadas.

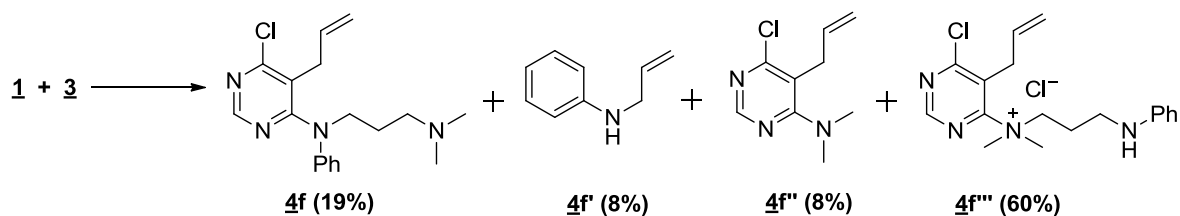


Esquema 16. Efectos electrónicos de los átomos de cloro sobre los carbonos 4 y 6 de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3**

Además de la naturaleza de los sustituyentes sobre los carbonos 4 y 6 de la pirimidina, otros factores que influyen en las reacciones de sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) son el nucleófilo y el solvente utilizados, así como la fortaleza de la base que cataliza la reacción. En este caso particular, al emplearse nucleófilos neutros y una base débil como la DIPEA, la reacción transcurriría muy lentamente, por lo que se requirieron tiempos de reacción prolongados. Adicionalmente, de los rendimientos de los productos de aminólisis obtenidos y de los tiempos de reacción registrados, se puede inferir que la naturaleza de los sustituyentes en el benceno de las *N*-metilanilinas empleadas como nucleófilos, también tiene un marcado efecto sobre la velocidad de reacción; es quizás esta la causa de que la reacción con la anilina **2a** sustituida por un átomo de cloro registrara el mayor tiempo (17 días) y el menor rendimiento (27%). Por esta razón, las demás *N*-metilanilinas que se seleccionaron tenían sustituyentes electrodonadores, con lo cual se lograron tiempos de reacción más cortos y mejores rendimientos de los productos de aminólisis. Con el objetivo de mejorar los rendimientos y disminuir los tiempos de reacción, se llevaron a cabo otros ensayos variando la fuerza de la base y la naturaleza del disolvente (NaH en THF, K_2CO_3 en acetonitrilo), pero, infortunadamente, no se obtuvieron mejores resultados.

Durante el proceso de purificación por cromatografía en columna del crudo de la reacción de la aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** con **1**, además del producto esperado **4f**, se aislaron tres productos más (**4f'**, **4f''** y **4f'''**) (Esquema 17). El análisis de los espectros de RMN 1H y ^{13}C monodimensionales y bidimensionales de cada uno de los

productos aislados permitió concluir que el producto mayoritario correspondía a la sal cloruro de 5-alil-6-cloro-*N,N*-dimetil-*N*-(3-(fenilamino)propil)pirimidin-4-amonio **4f'''**, producto que se formó como resultado de la sustitución de uno de los dos átomos de cloro presentes en **3** por el nitrógeno más básico de los dos presentes en la estructura de la *N*-(3-dimetilaminopropil)anilina **1**.



Esquema 17. Productos formados en la reacción de aminólisis de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** con la *N*-(3-dimetilaminopropil)anilina **1**

Este resultado no es del todo inesperado, pues al observar la estructura de la diamina **1** (Figura 17) se evidencia la presencia de dos átomos de nitrógeno con diferente basicidad, un nitrógeno con hibridación sp^3-sp^2 conectado a un anillo de benceno y un nitrógeno con hibridación sp^3 conectado a fragmentos alifáticos, siendo este último el más básico y, por lo tanto, el más apto para llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica aromática. No obstante la mayor basicidad de este nitrógeno, se esperaba, sin embargo, que al estar trisustituido, estos mismos sustituyentes alifáticos por efectos conformacionales podrían crear suficiente impedimento estérico para que dificultara el ataque nucleofílico, pero esto, infortunadamente, no fue lo que sucedió.

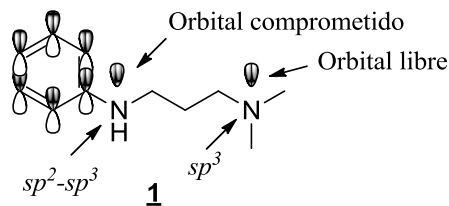
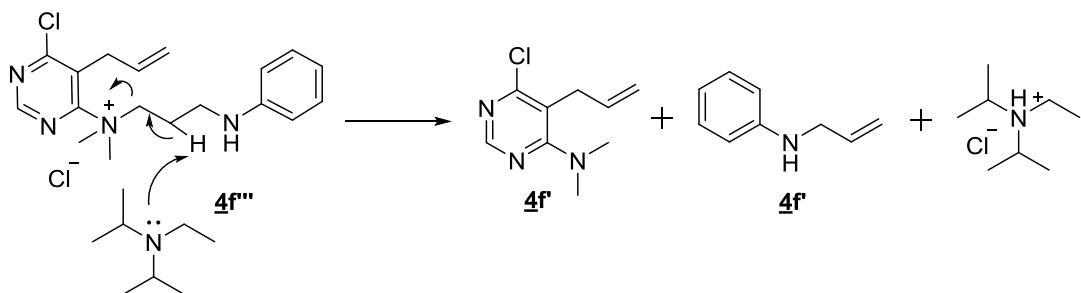


Figura 17. Representación orbital de la diamina **1**

La formación de los productos colaterales **4f'** y **4f''** pudo tener lugar a partir de la sal de amonio **4f'''**, por medio de una reacción de eliminación de Hofmann promovida por la DIPEA (Esquema 18).



Esquema 18. Posible reacción de eliminación de Hofmann de la sal cuaternaria **4f'''** promovida por la DIPEA

Con el fin de favorecer la formación del producto de interés **4f**, y evitar, en lo posible, la formación de la sal **4f'''**, se variaron las condiciones de la reacción de aminólisis, empleando hidruro de sodio como base y THF anhidro como disolvente. La reacción se efectuó a 65 °C y empleando una relación equimolar de los reactantes. Infortunadamente, bajo estas condiciones de reacción, tampoco se formó el producto esperado, y se recuperaron intactos los productos de partida.

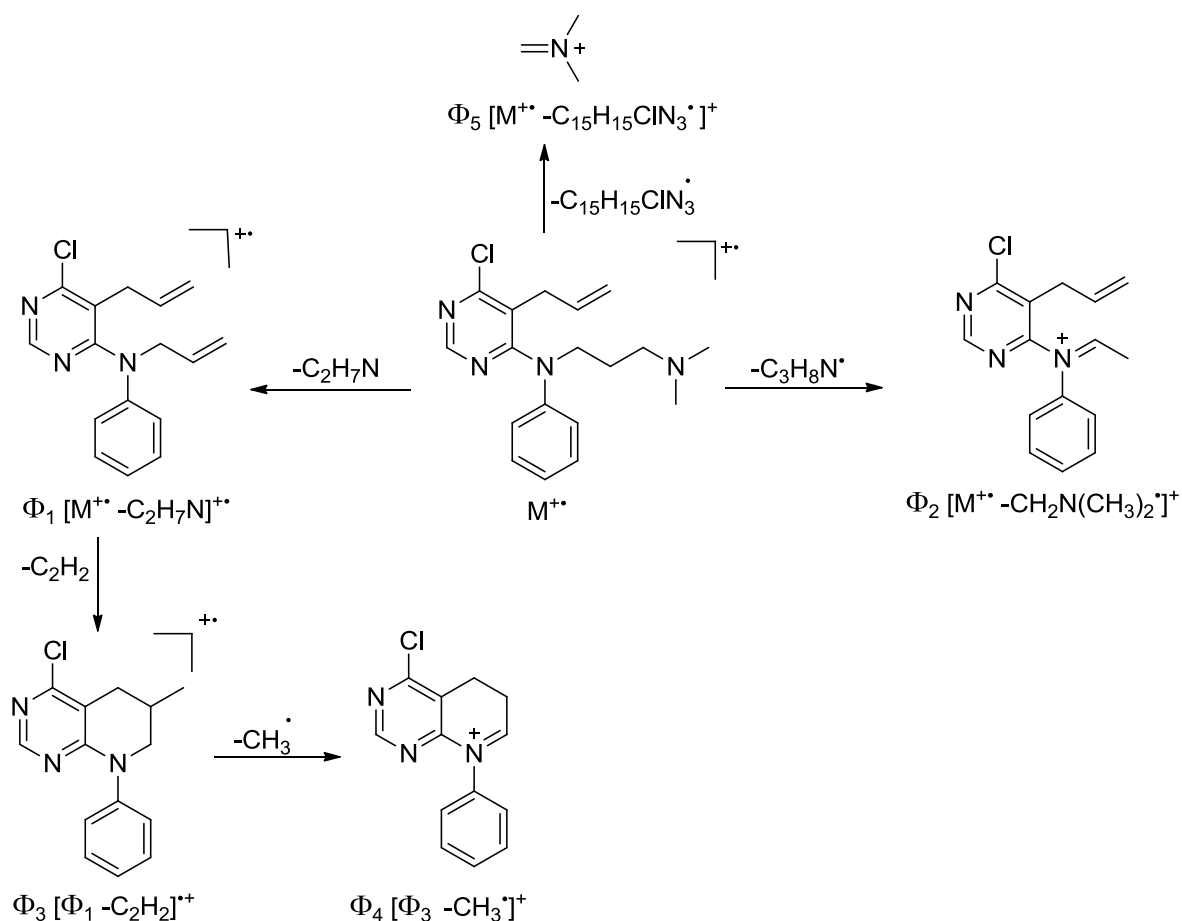
A la luz de estos resultados poco alentadores, se tomó la decisión de abortar las aminólisis de la 5-allyl-4,6-dichloropyrimidina **3** con otras *N*-(3-dimetilaminopropil)anilinas que se habían previsto en este Trabajo de Grado, pero actualmente se está trabajando en el LSO en la búsqueda de otras alternativas que permitan la obtención efectiva de estas diaminas, que son los precursores idóneos de diaza-análogos del antidepresivo imipramina.

El primer indicio de la identidad de los productos **4a-f** se encuentra en sus espectros de IR (anexos 3.1 y 4.1), en los que se registra, entre 2909–2944 cm^{-1} , la banda de tensión del enlace $\text{C}(sp^2)\text{-H}$ aromático, y la ausencia de las bandas de tensión del grupo N–H. En estos espectros también se puede constatar la presencia de las bandas de absorción características del fragmento alilo: la vibración de tensión del enlace $\text{C}=\text{C}$, en 1595–1638 cm^{-1} , la vibración de flexión fuera del plano del enlace $=\text{C-H}$, en 931–948 cm^{-1} , y la banda de

vibración de tensión del enlace C=C, en 1446–1516 cm^{-1} ; en ellos también se registra la banda de vibración de tensión del enlace $\text{C}(sp^2)\text{-Cl}$, en 1061–1086 cm^{-1} .

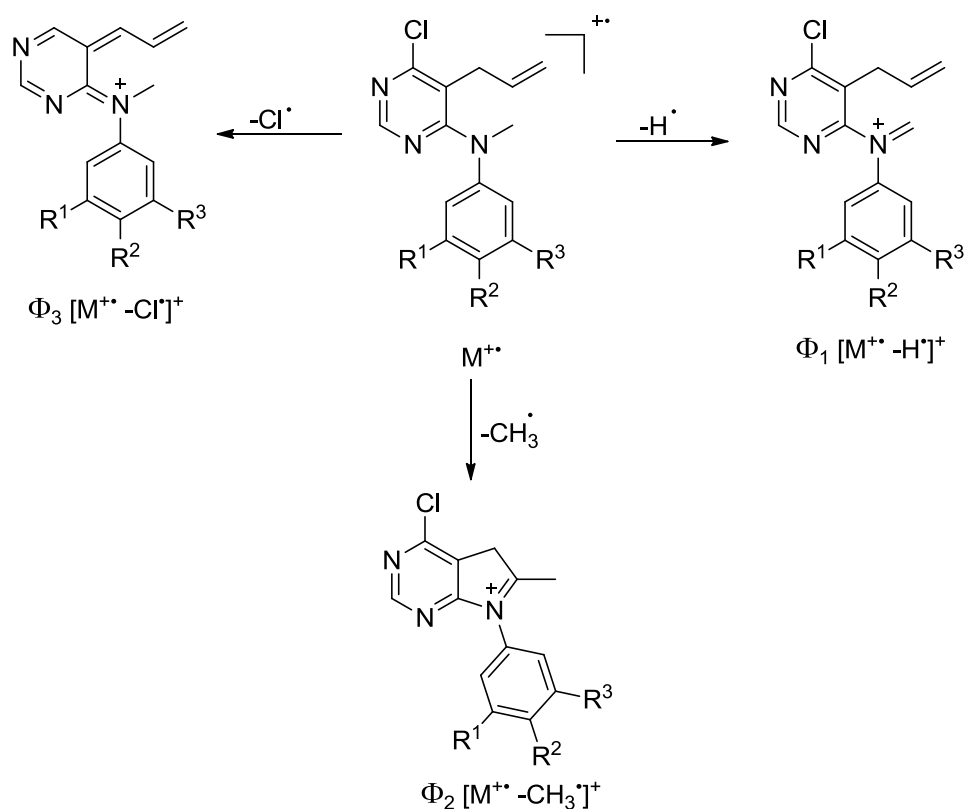
Los espectros de masas de estos compuestos (anexos 3.2 y 4.2) también corroboraron su formación, al registrar los picos de los iones moleculares, cuyas unidades de relación masa–carga m/z coincidieron con el peso molecular de las correspondientes fórmulas condensadas.

La principal fragmentación del ión molecular del precursor **4f** involucra al fragmento 3–dimetilaminopropilo, del cual, mediante la pérdida de 45 unidades de masa correspondientes a una molécula de *N,N*–dimetilamina, se genera el catión radical Φ_1 , el cual, a su vez y mediante la pérdida de una molécula de eteno, decae y genera una estructura cíclica de tipo 5,6,7,8–tetrahydroquinolinio Φ_3 , a partir de la cual se pierde un fragmento metilo (15 unidades de masa) que condiciona la formación del catión de tipo 5,6–dihydroquinolinio Φ_4 . El ión molecular, mediante una ruptura beta respecto al átomo de nitrógeno alifático, decae por dos canales de fragmentación; por el primero, pierde 58 unidades de masa para transformarse en el catión Φ_2 , y por el segundo canal, pierde 272 unidades de masa para formar el catión *N,N*–dimetil–*N*–metilnamonio Φ_5 , que es el ión pico de base. La posible ruta de fragmentación del ión molecular del compuesto **4f** se muestra en el Esquema 19.



Esquema 19. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular de la 5-*alil*-6-*cloro*-4-*aminopirimidina* **4f**

La principal fragmentación de los iones moleculares de **4a–e** está determinada por la pérdida de 1, 15 y 35 unidades de masas, que dan origen a los iones fragmento Φ_1 , Φ_2 , y Φ_3 , respectivamente. El ión pico de base para los derivados **4d** y **4e** corresponde al catión Φ_1 , mientras que para los derivados **4a** y **4b** corresponde al catión de tipo indolinio Φ_2 . En el caso particular del derivado **4c**, su ión pico de base es el mismo ion molecular. La pérdida de 35 unidades de masa (correspondiente a un átomo de cloro) desde los iones moleculares, condiciona la formación del catión tipo anilinio Φ_3 . En el Esquema 20 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **4a–e**.



Esquema 20. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los productos de aminólisis **4a–e**

El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo 3.3), proporcionó las masas exactas y las fórmulas condensadas de los iones moleculares de los derivados **4a**, **4b** y **4e** de esta serie (ver Parte Experimental).

La estructura de las aminopirimidinas **4a–f** quedó plenamente confirmada con el análisis detallado del conjunto de espectros de RMN 1H (anexos 3.4 y 4.3), RMN ^{13}C (anexos 3.5 y 4.4), y los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY 1H – 1H , y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexos 3.6 y 4.5).

En la región de campo intermedio de todos los espectros de RMN 1H de estos compuestos, se observan las señales generadas por los protones del fragmento alilo: entre 2.86–2.97 ppm, un doblete–tripleto (dt) generado por los protones metilénicos ($-CH_2-$), entre 4.67–4.71 ppm y 4.85–4.89 ppm, dos doblete–cuarteto (dq) generados por cada uno los protones

metilénicos terminales ($=\text{CH}_2$), y por último, entre 5.38–5.44 ppm, un doblete–doblete–tripleto (ddt) generado por el protón metínico ($=\text{CH}-$). En la región aromática, además de las señales de los protones aromáticos del fenilo, en 8.46–8.52 ppm, se registra un singulete que integra para un protón y es el que corresponde al protón del carbono C-2 del anillo de pirimidina.

En la región ubicada entre 3.37–3.44 ppm de los espectros de las aminopirimidinas **4a–e** se registra un singulete (s), que es generado por los protones metílicos ($\text{N}-\text{CH}_3$), en las regiones de campo alto y medio del espectro del compuesto **4f** se encuentran registradas las señales que fueron generadas por los protones del fragmento dimetilaminopropilo, cuyas asignaciones se hicieron de la siguiente manera: el multiplete que se encuentra centrado en 1.37 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono intermedio del fragmento propilo ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), el singulete que se encuentra centrado en 2.19 ppm fue asignado a los protones de los dos grupos metilo enlazados al átomo de nitrógeno alifático, el tripleto que está centrado en 2.31 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono enlazado directamente al átomo de nitrógeno alifático, y por último, el multiplete que está centrado en 3.93 ppm fue asignado a los protones metilénicos del carbono enlazado al átomo de nitrógeno exocíclico de la pirimidina.

Las anteriores asignaciones de los protones se pueden apreciar con más claridad en los espectros de RMN ^1H de los derivados **4f** y **4a**, que reproducen en la Figura 18.

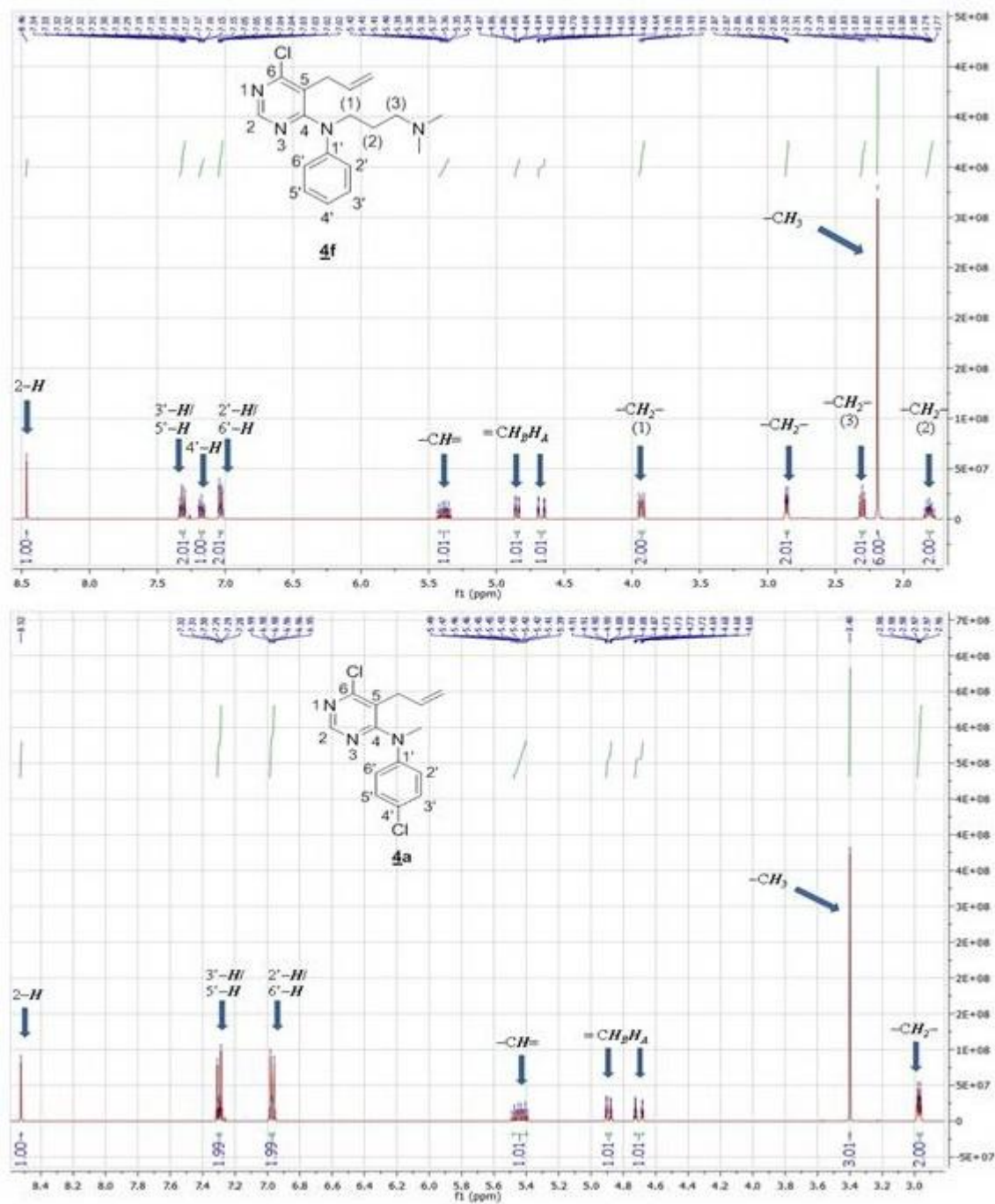


Figura 18. Espectros de RMN ^1H de los 4-aminopirimidinas **4f** y **4a**

Las asignaciones de los protones alifáticos y aromáticos de los compuesto **4a-f**, se verificaron con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H . Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 19 se reproduce el espectro COSY ^1H - ^1H de la diamina **4f**,

en el que se resaltan con líneas coloreadas las mutuas correlaciones vecinales de los protones, así: las interacciones de los protones metilénicos (2) con los protones metilénicos (3) (línea azul) y con los protones metilénicos (1) (línea gris), la correlación vecinal entre los protones del metileno alílico y los protones metilénicos diastereotópicos H_A (línea verde) y H_B (línea morada), y el protón metínico (línea amarilla), y la interacción entre este último y los protones metilénicos diastereotópicos H_A (línea naranja) y H_B (línea roja). Así mismo, se observa la correlación de los protones aromáticos 2'-H/6'-H con los protones 3'-H/5'-H (línea negra), y la correlación del protón 4'-H con los protones 3'-H/5'-H (línea celeste).

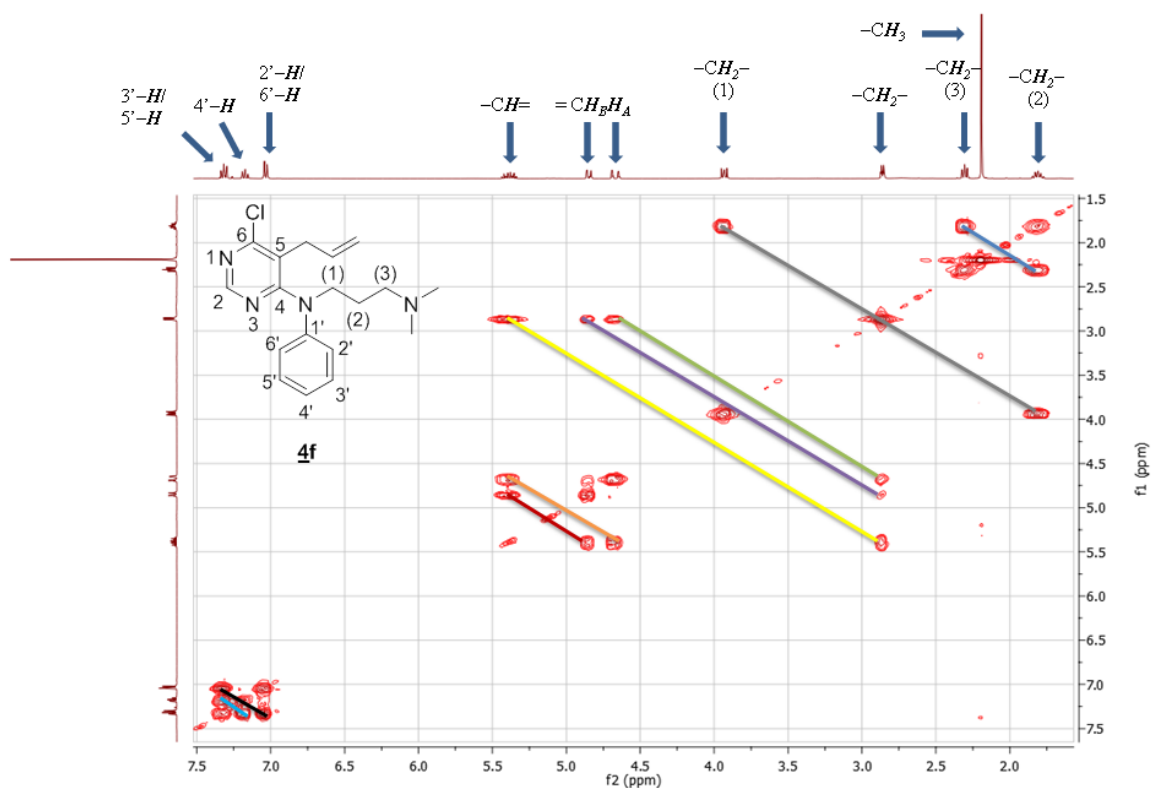


Figura 19. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la diamina **4f**

Finalmente, las asignaciones de los desplazamientos químicos de todos los carbonos se realizaron mediante la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC, reconfirmándose, de esta manera, la identidad de los productos aislados.

Los rendimientos, las bandas más características en la región del infrarrojo, sus iones moleculares y los principales picos de fragmentación, así como los desplazamientos químicos de los protones y carbonos de los productos **4a–f** se reportan en la parte experimental (sección 5.4). En la parte experimental también se reportan los datos de masas de alta resolución de los derivados **4a**, **4b** y **4e**.

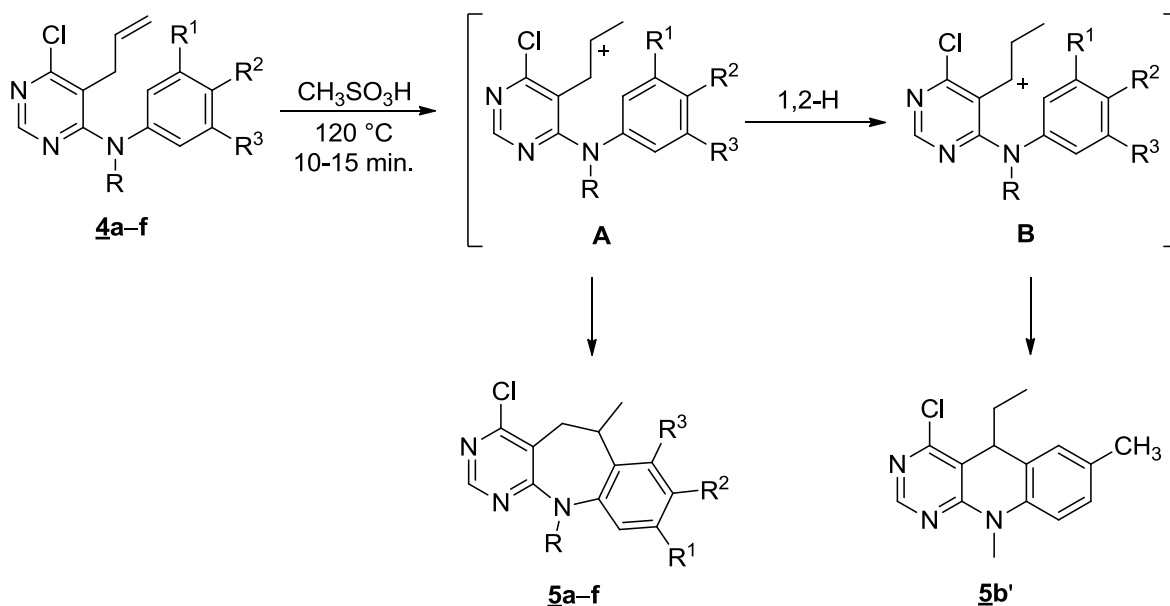
6.2 CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL–CRAFTS DE LAS 4-AMINOPIRIMIDINAS **4a–f: OBTENCIÓN DE LA 4-CLORO–6,11-DIMETIL–5,6-DIHIDRO–11H–BENZO[*b*]PIRIMIDO[5,4-*f*]AZEPINAS **5a–e** Y 3-(4-CLORO–6-METIL–5,6-DIHIDRO–11H–BENZO[*b*]PIRIMIDO[5,4-*f*]AZEPIN–11-IL)–*N,N*-DIMETILPROPAN–1-AMINA **5f****

Una vez sintetizados y caracterizados los precursores **4a–f**, éstos fueron sometidos a un proceso de ciclación intramolecular de Friedel–Crafts en condiciones fuertemente ácidas. Con el fin de establecer las condiciones óptimas para la reacción de ciclación, se seleccionó la aminopirimidina **4e** como compuesto modelo, y con ésta se realizaron varios ensayos preliminares con diferentes ácidos (sulfúrico concentrado, trifluorometanosulfónico, metanosulfónico y *para*-toluensulfónico) (ver Tabla 1). Los resultados de dichos ensayos indicaron que con el ácido metanosulfónico se obtenían los mejores rendimientos, razón por la cual se seleccionó este ácido para promover la ciclación de las demás aminopirimidinas (Esquema 21). También se estableció que la mejor relación sustrato–ácido era cuando se empleaban 4 mL de ácido por gramo de sustrato (1:4 p/v), y cuando la ciclación se realizaba a una temperatura de 120 °C. En estas condiciones de reacción, se formaron los productos de ciclación 7-*exo-trig* **5a–f** con rendimientos del 66–90%. En el caso particular de la ciclación del precursor **4b**, además del producto de ciclación 7-*exo-trig* **5b**, también se formó el producto de ciclación 6-*exo-trig* **5b'** con un rendimiento del 15%.

Tabla 1. Ensayos de ciclación electrofílica intramolecular de la 5–alil–6–cloro–*N*–(fenil)–*N*–metilpirimidin–4–amina **4e** con diferentes ácidos

Ácido	Temperatura	Tiempo	Relación ácido p/v	Rendimiento (%)*
CH ₃ SO ₃ H	120 °C	10 min	1/4	90
CF ₃ SO ₃ H	120 °C	10 min	1/4	85
H ₂ SO ₄	70 °C	10 min	1/4	88
APTS	120 °C	30 min	1/4 (p/p)	87

*Los rendimientos reportados corresponden al producto aislado después de su purificación por cromatografía en columna



Esquema 21. Ciclación intramolecular de Friedel–Crafts de los precursores **4a–f**

El primer indicio sobre la formación de las benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **5a–f** se encontró en sus espectros de infrarrojo (anexo 5.1 y 6.1), los cuales evidenciaron la desaparición de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y de flexión fuera del plano del enlace =C–H, características del grupo alilo en los espectros de los precursores **4a–f**. En los espectros de IR de **5a–f**, en la región de 2963–2977 cm⁻¹, se registran las bandas de absorción debidas a la vibración de los enlace C–H alifáticos, mientras que las bandas originadas por las vibraciones de tensión del enlace C=N de la pirimidina y del

enlace C=C del anillo de benceno, se registran en 1544–1549 cm^{-1} y 1458–1479 cm^{-1} , respectivamente. También se observan las bandas correspondientes a la vibración de tensión del enlace C–N del anillo central de azepina, en 1282–1288 cm^{-1} , y la vibración de tensión del enlace $\text{C}(sp^2)\text{--Cl}$, en 1062–1096 cm^{-1} .

En la Tabla 2 se reportan las bandas de absorción características en los espectros IR de los productos **5a–f**.

Tabla 2. Bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4–cloro–6–metil–5,6–dihidro–11*H*–benzo[*b*]pirimido[5,4–*f*]azepinas **5a–f**

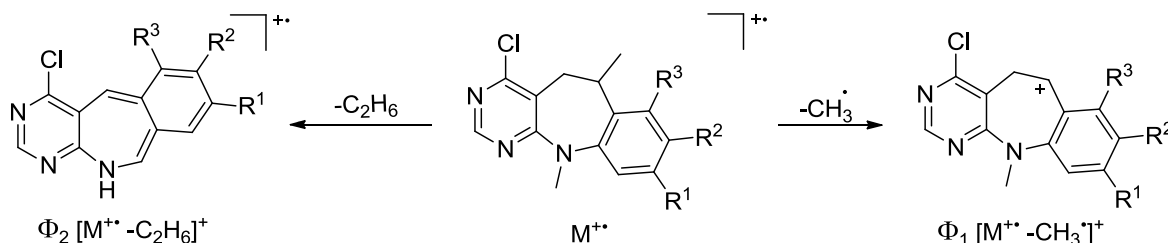
Compuesto	Bandas de absorción (cm^{-1})				
	Vib. T. y F. C–H alifático	Vib. T. C=N aromático	Vib. T. C=C aromático	Vib. T. C–N	Vib. T. C–Cl
5a	2977	1547	1469	1285	1068
5b	2971	1551	1475	1285	1062
5c	2967	1544	1467	1282	1065
5d	2976	1548	1479	1288	1096
5e	2965	1549	1475	1288	1065
5f	2963	1548	1468	1282	1069

El análisis de los compuestos **5a–f** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC–MS), aportó evidencia adicional sobre su identidad. En los fragmentogramas de **5a–e** se registran los picos de alta intensidad de los iones moleculares (75–100%), cuyas relaciones m/z coinciden con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas (anexo 5.2). En general, los iones moleculares de **5a–e** muestran una fragmentación pobre. La principal fragmentación de los iones moleculares está definida por la pérdida de un radical metilo que condiciona la formación del catión Φ_1 de tipo dihidropirimido[5,4–*f*]azepinilio, el cual constituye, en la mayoría de los casos, a excepción del derivado **5c**, el ión pico de base. Para dicho derivado, el ión pico de base lo constituye su mismo ión molecular.

Además de la pérdida de 15 unidades de masa desde el ion molecular, los espectros de masas registran también los iones fragmentos que resultan de la pérdida de 30 unidades de

masa (una molécula de etano), cuyas estructuras más probables son del tipo catión radical benzo[*e*]pirimido[4,5-*b*]azepinilio Φ_2 .

En el Esquema 22 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de los derivados 5a-e, mientras que en la Tabla 3 se consignan los datos referentes a los principales iones y sus intensidades relativas.



Esquema 22. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas 5a-e

Tabla 3. Iones característicos (*m/z*) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas

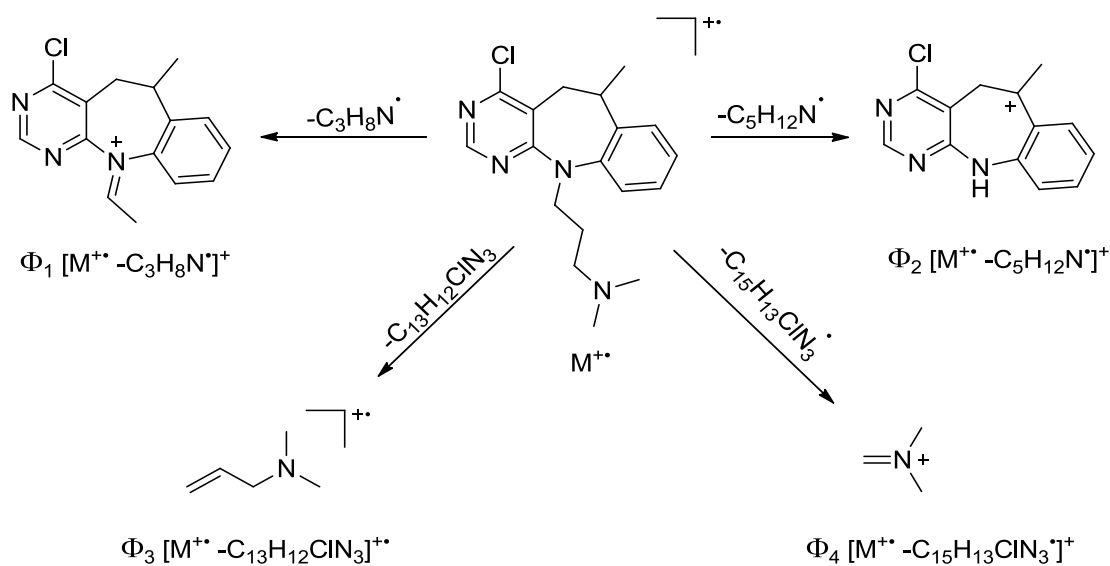
5a-e

Compuesto	IONES (I, %)		
	$M^{+\bullet}$	Φ_1	Φ_2
<u>5a</u>	293 (91) *	278 (100)	263 (26)
<u>5b</u>	273 (82) *	258 (100)	243 (29)
<u>5c</u>	289 (100) *	274 (76)	259 (23)
<u>5d</u>	287 (75) *	272 (100)	257 (38)
<u>5e</u>	259 (78) *	244 (100)	229 (27)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

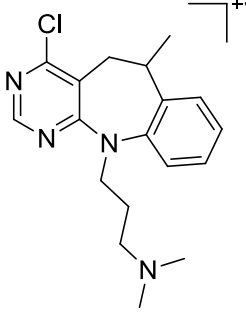
El análisis por espectrometría de masas de alta resolución HRMS (anexo 5.3), proporcionó las masas exactas y las fórmulas condensadas de los iones moleculares de los derivados **5a**, y **5e** de esta serie (ver Parte Experimental).

Con respecto al derivado **5f**, su espectro de masas registra el ión molecular de mediana intensidad (32%), cuya relación m/z coincide con el peso molecular de su fórmula condensada (anexo 6.2). La principal fragmentación del ión molecular se debe a la ruptura de solo dos enlaces: la primera corresponde a la ruptura β del enlace C–C adyacente al átomo de nitrógeno alifático, que condiciona la generación del catión Φ_1 por la pérdida de 58 unidades de masa, o del catión complementario *N,N*-dimetil-*N*-metilnamonio Φ_4 , que corresponde al ión pico de base, generado por la pérdida 272 unidades; la segunda fragmentación se debe a la ruptura α del enlace entre el nitrógeno azepínico y el primer átomo de carbono del fragmento diaminopropilo, que genera el catión tipo dihidropirimido[5,4-*f*]azepinio Φ_2 por la pérdida de 86 unidades de masa, o el catión radical *N,N*-dimetil-2-propenammina Φ_3 por la pérdida de 245 unidades de masa. En el Esquema 23 se presenta una posible ruta de fragmentación del ión molecular de **5f**, y en la Tabla 4 se consignan los datos referentes a sus principales iones y sus intensidades relativas.



Esquema 23. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de **5f**

Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en el espectro de masas del compuesto **5f**

Compuesto	IONES (I, %)				
					
	$M^{+•}$	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4
5f	330 (32)*	272 (31)	244 (23)	85 (30)	58 (100)

*Relativo al isótopo ^{35}Cl

La interpretación de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional de protones (anexo 5.4 y 6.3) y de carbono 13 (anexo 5.5 y 6.4), proporcionó la completa identificación de los nuevos productos sintetizados.

Mediante el análisis riguroso de los espectros de RMN ^1H se constató que la ciclación intramolecular de Friedel–Crafts de los precursores **4a–f** había transcurrido completamente, siendo la ausencia de las señales de los protones del fragmento alílico, así como la aparición a campo alto e intermedio de 4 nuevas señales características del anillo central azepínico y del nuevo grupo metilo formados, las pruebas irrefutables del proceso de ciclación *7-exo-trig*. Así, a campo alto, entre 1.37–1.47 ppm, se encuentra un doblete (d) que integra para tres protones, el cual fue asignado a los protones del grupo metilo de la posición 6 del anillo azepínico. Esta señal es la evidencia más significativa de que la ciclación electrofílica intramolecular tuvo lugar por el modo *7-exo-trig*. En las regiones del espectro comprendidas entre 2.71–2.97 ppm y 3.09–3.18 ppm, se registran las señales de los protones metilénicos diastereotópicos del carbono 5: el protón 5- H_{ax} resuena como un doblete de doblete (dd) con constantes de acoplamiento de 17.0–17.4 Hz ($^2J_{5-\text{H}_{ax}, 5-\text{H}_{eq}}$) y 10.8–11.4 Hz ($^3J_{5-\text{H}_{ax}, 6-\text{H}_{ax}}$), y el 5- H_{eq} se registra también como un doblete de doblete con una constante de acoplamiento geminal ($^2J_{5-\text{H}_{eq}, 5-\text{H}_{ax}}$) de 17.0–17.4 Hz y otra constante de

acoplamiento vecinal ecuatorial-axial (${}^3J_{5\text{-H}_{eq}, 6\text{-H}_{ax}}$) de 2.2–2.8 Hz. La excepción la constituye el derivado **5d**, que tiene constantes de acoplamiento equiparables entre los protones vecinales 5-H_{ax}H_{eq} y el protón 6-H (${}^3J_{5\text{-H}_{ax}, 6\text{-H}_{eq}} = 4.4$ Hz y ${}^3J_{5\text{-H}_{eq}, 6\text{-H}_{eq}} = 3.4$ Hz). Estos valores indican que los ángulos diedros entre estos protones se acercan a valores de 90°, y que el grupo 6-CH₃, en este derivado, tiene una disposición axial, contraria a la observada en los espectros de los otros homólogos. La disposición axial de este grupo puede deberse a las interacciones de repulsión entre los hidrógenos de este grupo con los hidrógenos del grupo 7-CH₃.

Entre 3.54 y 3.65 ppm se registra la señal generada por el protón metínico 6-H, la cual aparece como un multiplete (para los derivados **5b** y **5d**) o como un doblete de quartete de doblete (dqd) (para los derivados **5a**, **5c** y **5e**); el primer doblete corresponde a un acople de tipo axial-axial con el protón 5-H_{ax} con constantes de acoplamiento (${}^3J_{6\text{-H}_{ax}, 5\text{-H}_{ax}}$) entre 13.8–14.0 Hz, el otro doblete corresponde al acoplamiento con el protón 5-H_{eq} con constantes de acoplamiento (${}^3J_{6\text{-H}_{ax}, 5\text{-H}_{eq}}$) entre 2.4–2.8 Hz, y, finalmente, el quartete que resulta del acoplamiento con los protones del grupo metilo 6-CH₃, tiene valores de *J* entre 6.8–7.2 Hz. Este protón 6-H es el que genera la señal que esta desplazada hacia campo más bajo, de las generadas por los protones del anillo dihidroazepínico, y sus constantes de acoplamiento indican que el grupo 6-CH₃ ocupa una disposición ecuatorial (en CDCl₃).

Adicionalmente, en la región de 3.49–3.54 ppm se encuentra un singulete, que es generado por los protones del grupo metilo conectado al átomo de nitrógeno azepínico. Por último, en la región de campo bajo, en 6.76–7.25 ppm, se encuentran las señales pertenecientes a los protones del anillo de benceno, y desplazado a campo más bajo, en 8.35–8.38 ppm, el singulete generado por el hidrógeno pirimidínico ubicado en la posición 2.

Como ejemplos representativos, en la Figura 20 se reproduce el espectro de RMN ¹H del derivado **5a** con todos los protones asignados, y en la Tabla 5 se registran los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de todos los protones de los productos **5a–e**; adicionalmente, en las Figura 22 se presentan los datos de RMN ¹H derivado **5f**.

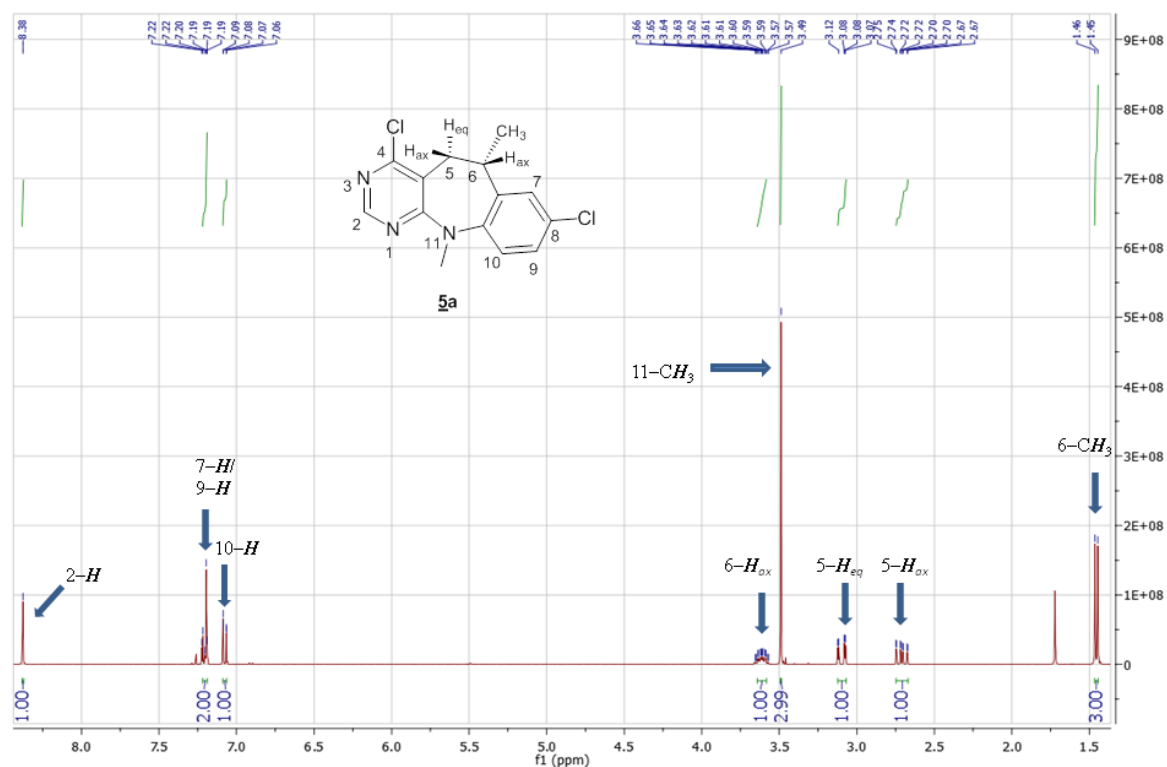


Figura 20. Espectro de RMN ^1H de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a**

Las asignaciones inequívocas de todos los protones se efectuaron con base en la información suministrada por los espectros de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H . A modo de ejemplo, en la Figura 21 se reproduce el espectro COSY de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a**, en el cual se resaltan con líneas coloreadas las interacciones geminales y vecinales que ocurren entre los protones alifáticos del anillo dihidroazepínico central. La línea azul representa la correlación vecinal entre los protones del grupo 6-CH₃ con el protón metínico 6-H; la línea morada, la correlación geminal entre los protones 5-H_{ax} y 5-H_{eq}; y con las líneas verde y roja, las interacciones vecinales de los protones metilénicos 5-H_{ax} y 5-H_{eq} con el protón 6-H, respectivamente. Finalmente, la interacción entre los protones aromáticos 9-H y 10-H, se señala con la línea negra.

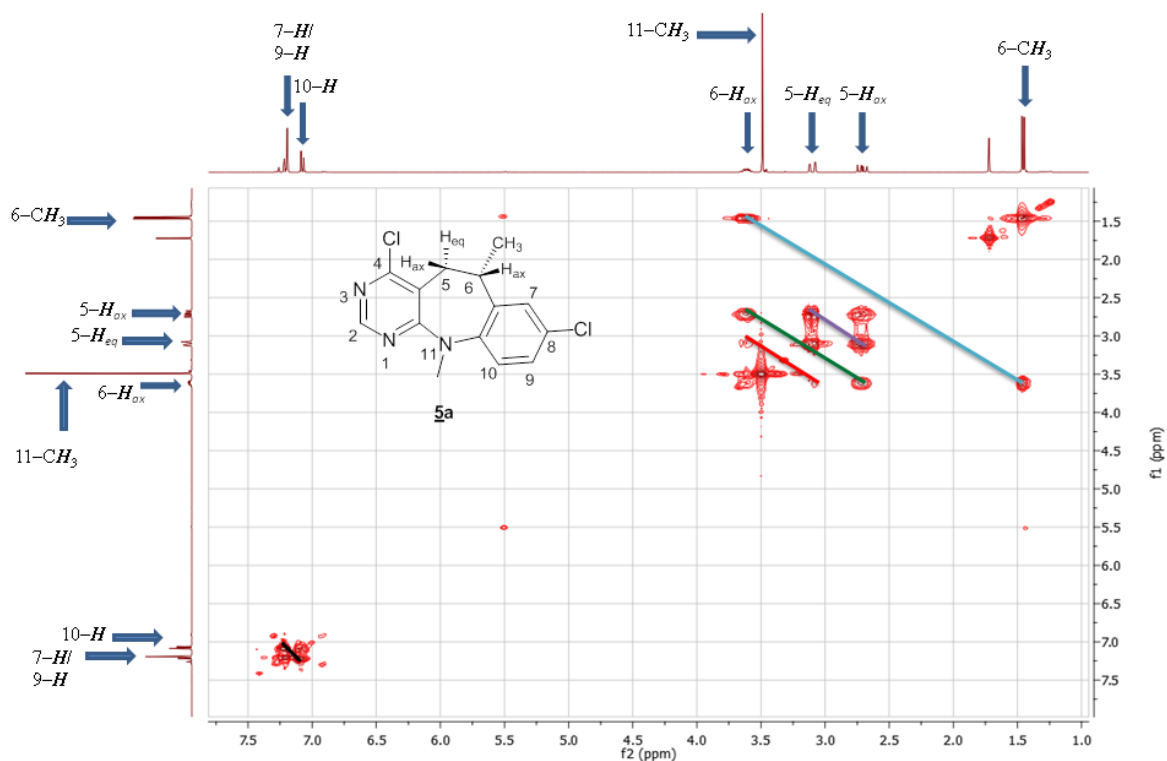


Figura 21. Espectro de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H de la 4,8-dicloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a**

De manera similar, las asignaciones inequívocas de los desplazamientos químicos de todos los carbonos que constituyen las moléculas **5a-f**, se realizaron mediante la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C , HMBC y HSQC (anexo 5.6). En la Tabla 6 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos de los productos **5a-e**, mientras que los valores de los desplazamientos químicos de los carbonos del compuesto **5f** se presentan en la Figura 23.

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **5a-e**

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)													
No.	Protones Pirimidoazepínicos						Protones aromáticos benceno				Otros Protones		
	2-H	5-CH ₂		6-H	6-CH ₃	11-CH ₃	7-H	8-H	9-H	10-H	R ¹	R ²	R ³
5-H _{eq}		5-H _{ax}											
5a	8.38 s	3.10 dd 17.4, 2.8	2.71 dd 17.4, 11.4	3.61 dqd 14.0, 7.0, 2.8	1.46 d 7.0	3.49 s	7.19 d 2.4	—	7.22 d 2.5	7.08 dd 8.2, 0.7	—	—	—
5b	8.36 s	3.09 dd 17.0, 2.2	2.73 dd 17.0, 10.8	3.54-3.63 m	1.46 d 6.8	3.51 s	7.04 s	—	7.04 da 7.2	—	2.35 s	—	—
5c	8.35 s	3.09 dd 17.2, 2.4	2.71 dd 17.2, 11.2	3.58 dqd 13.8, 6.8, 2.4	1.44 d 6.8	3.49 s	6.76 sa	—	6.76 dd 9.4, 3.0	7.08 d 9.4	—	3.82 s	—
5d	8.38 s	3.18 dd 17.4, 4.4	2.97 dd 17.4, 3.4	3.58-3.65 m	1.37 d 7.2	3.54 s	—	6.81 sa	—	6.83 sa	2.27 s	—	2.34 s
5e	8.37 s	3.10 dd 17.0, 2.4	2.74 dd 17.0, 11.0	3.63 dqd 13.9, 7.2, 2.4	1.47 d 7.2	3.53 s	7.25 dd 7.4, 1.6	7.17 td 7.6, 1.2	7.24 td 7.6, 1.6	7.15 dd 7.4, 1.2	—	—	—

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepinas **5a-e**

Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos.																	
No.	Carbonos Pirimidoazepínicos										Carbonos aromáticos				Otros		
	2-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	6a-C	10a-C	11a-C	6-CH ₃	11-CH ₃	7-C	8-C	9-C	10-C	R ¹	R ²	R ³
5a	154.1	160.4	115.9	40.9	32.1	142.0	143.9	161.2	18.3	40.3	124.4	130.8	126.9	123.7	—	—	—
5b	153.9	160.2	115.9	41.4	32.2	139.9	142.7	161.5	18.3	40.3	124.8	135.1	127.5	122.2	—	21.1	—
5c	153.9	160.1	115.7	41.2	32.2	141.7	138.3	161.6	18.3	40.3	110.1	157.1	111.3	123.4	—	55.5	—
5d	154.1	161.2	114.5	38.1	30.6	135.4	145.2	160.5	15.8	41.2	134.8	128.1	136.3	125.5	20.9	—	20.3
5e	154.0	160.2	116.0	41.3	32.2	140.2	145.3	161.4	18.4	40.3	127.0	125.5	124.2	122.3	—	—	—

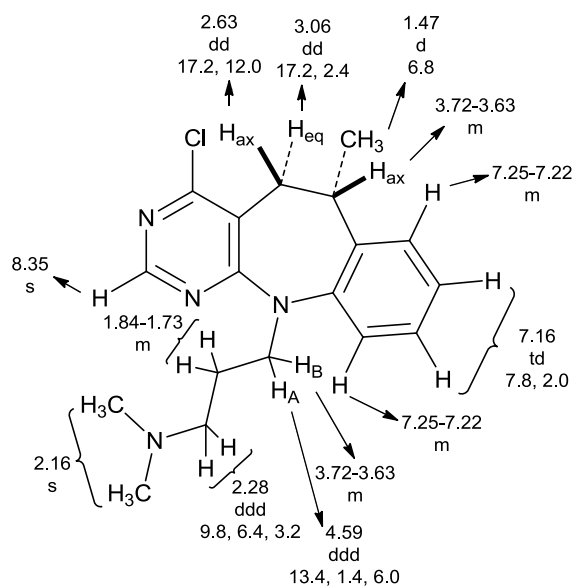


Figura 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones del producto **5f**

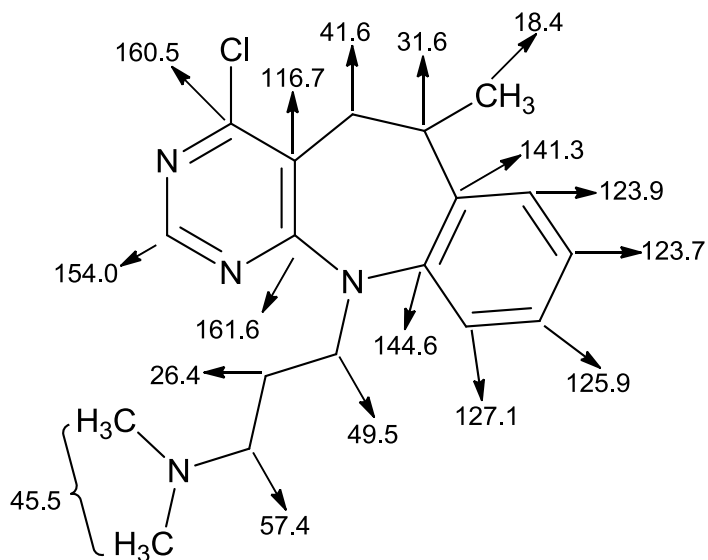


Figura 23. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del producto **5f**

Como ya quedó consignado, la estereoquímica de las dihidrobenzopirimidoazepinas sintetizadas **5a-f** fue determinada a partir de los valores de las constantes de acoplamiento de los protones diastereotópicos 5- H_{ax} / H_{eq} y del protón enantiotópico 6-H, que, según sus constantes de acoplamiento, debería ocupar una disposición axial, y de la interpretación de los correspondientes espectros NOESY.

La disposición axial del protón 6-H puede ser corroborada de manera indirecta con los espectros NOESY, mediante la magnitud de las interacciones de este protón con los protones metilénicos 5- H_{ax} / H_{eq} , especialmente con el protón axial. De esta manera, al inspeccionar los espectros de NOESY, se puede constatar que el cross-peak correspondiente a la interacción del protón 6- H_{ax} con el protón 5- H_{eq} es más intenso (resaltada con un círculo naranja) que el cross-peak correspondiente a la interacción con el 5- H_{ax} (círculo negro), tal como se observa en la Figura 24 que corresponde al espectro NOESY de **5a**, tomado como ejemplo.

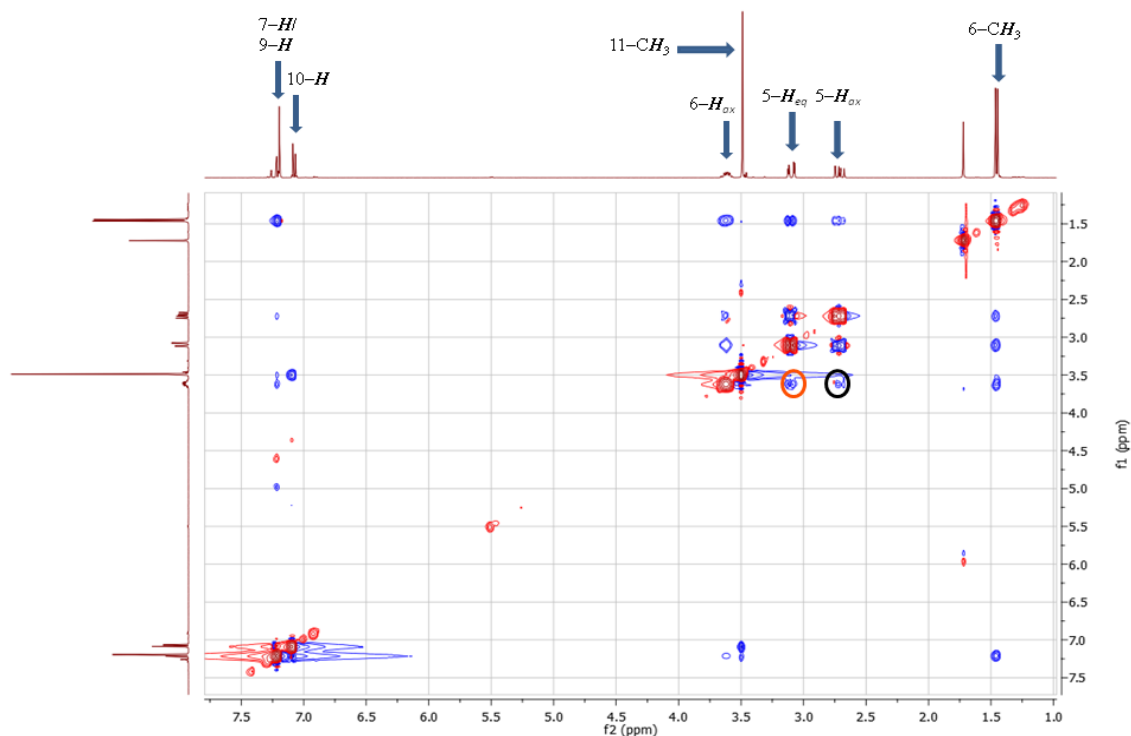


Figura 24. Espectro NOESY de la 4,8-dicloro-6,11-dimetilo-5,6-dihidro-11H-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a**

La esteoquímica y la conformación tipo silla del anillo dihidroazepínico de los compuestos **5a-f** quedó completamente confirmada, gracias a que se logró resolver por difracción de rayos X de monocristal la estructura de un representante de esta serie, el derivado **5e**. De esta manera, se definieron las orientaciones espaciales exactas de todos los átomos dentro de la estructura molecular tridimensional de este compuesto. En la Figura 25 se reproduce el diagrama ORTEP obtenido para el derivado **5e**.

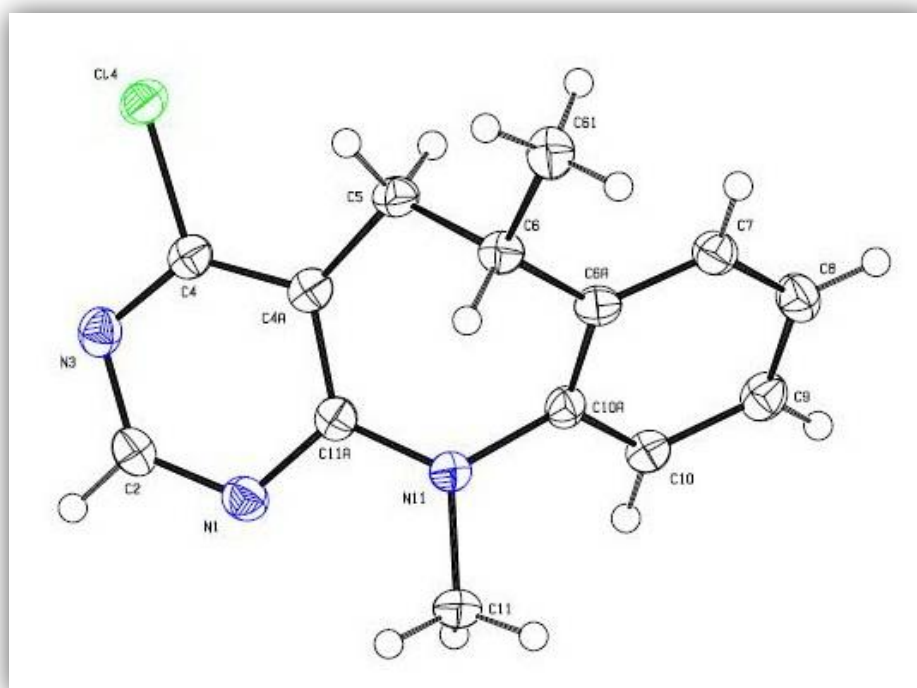


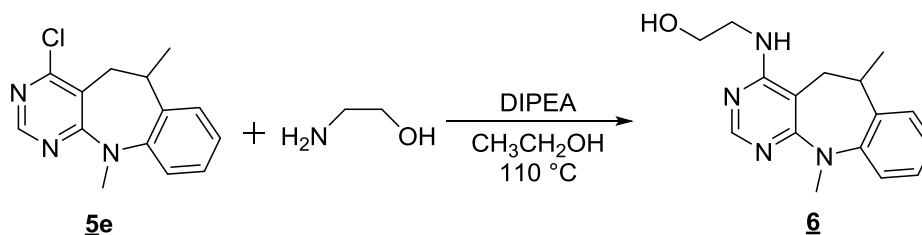
Figura 25. Diagrama ORTEP de la benzopirimidoazepina **5e**

6.3 OBTENCIÓN DEL SISTEMA TETRACÍCLICO DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f]-AZEPINA **7**

La presencia de un átomo de cloro, fácilmente removable, en la posición C-4 del nuevo sistema tricíclico de la 5,6-dihidro-11H-benzo[b]pirimido[5,4-f]azepina ofrece la posibilidad de crear moléculas más complejas y con mayor potencial biológico, a través de

transformaciones químicas relativamente sencillas, como la sustitución nucleofílica aromática. En relación con lo anterior, en esta sección se describe la manera como se transformó la 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5e** en el nuevo compuesto tetracíclico **7**, vía el aminoalcohol **6**.

Para preparar **6** se empleó la misma metodología de sustitución nucleofílica aromática que se usó en la síntesis de los precursores **4a-f** a partir de la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3**, pero en este caso, la 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5e** se hizo reaccionar con etanolamina en etanol a reflujo y en la presencia de DIPEA como catalizador básico (Esquema 24). En esta reacción la etanolamina se empleó en exceso, dada la menor reactividad del anillo pirimidínico hacia una segunda sustitución nucleofílica. Después del correspondiente tratamiento del crudo de reacción y de la purificación del mismo por cromatografía en columna, se obtuvo únicamente el producto **6** como un aceite amarillo y viscoso y con un rendimiento del 87%.

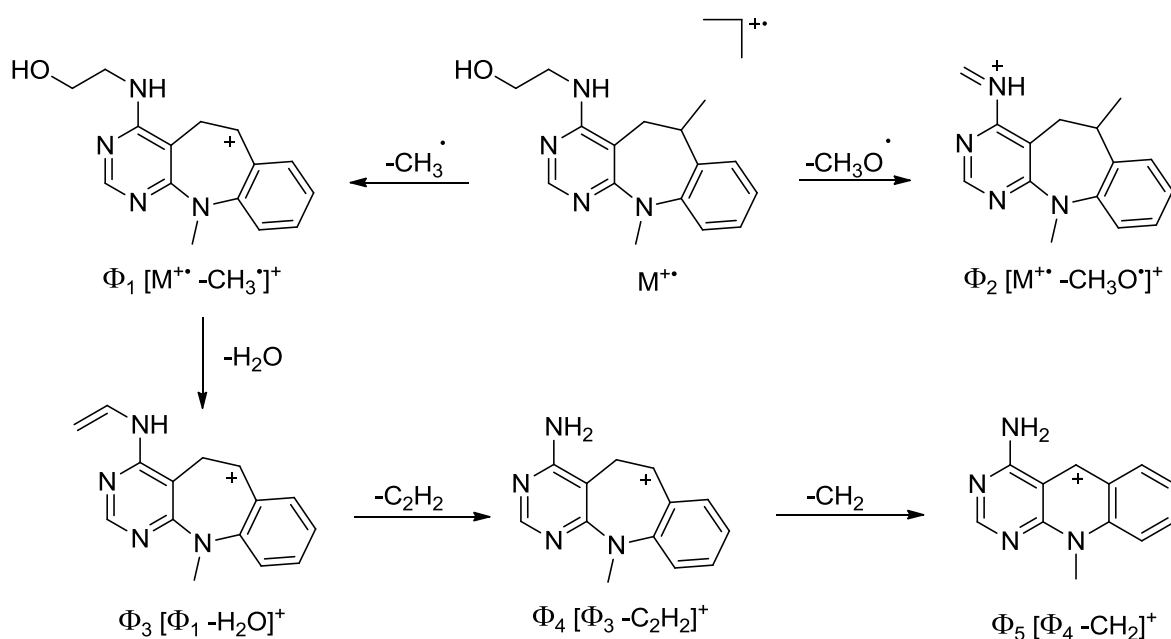


Esquema 24. Síntesis del 2-((6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepin-4-il)amino)etanol **6**

El producto de aminólisis **6** fue caracterizado mediante las mismas técnicas espectroscópicas ya mencionadas en las secciones anteriores. El espectro de infrarrojo (anexo 7.1) de este compuesto aportó la primera evidencia de su identidad, al revelar la aparición de una banda ancha característica, en 3333 cm^{-1} , resultado del solapamiento de las bandas de vibración de tensión de los grupos hidroxilo y amino, y la desaparición de la banda de tensión del enlace $C(sp^2)\text{-Cl}$, que si aparecía en 1065 cm^{-1} en el espectro de **5e**.

El espectro de masas (anexo 7.2) corrobora la formación de **6**, al registrar el pico de su ión molecular que coincide con el peso molecular de su fórmula condensada. Al realizar una

inspección del fragmentograma, se puede deducir que la generación del ión pico de base tiene lugar después de una serie de fragmentaciones sucesivas del ión molecular, comenzando con la pérdida de un radical metilo (15 unidades de masa) que condiciona la formación del catión Φ_1 , del cual, por sucesivas rupturas alfa respecto al átomo de nitrógeno, primero, y de oxígeno, a continuación, se elimina una molécula de agua y se genera el catión Φ_3 . Este, seguidamente pierde una molécula de acetileno y genera el catión Φ_4 , que, a su vez, decae por la pérdida de una molécula de metileno con la formación del catión Φ_5 , que es el que corresponde al ión pico de base. Por otro canal de fragmentación, el ión molecular pierde un radical metoxilo (31 unidades de masa) y se convierte en el catión Φ_2 . En el Esquema 25 se presenta el patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular del amino-alcohol **6**.



Esquema 25. Patrón de fragmentación propuesto para el ión molecular del amino-etanol **6**

El análisis del producto **6** por resonancia magnética nuclear monodimensional y bidimensional corroboró su identidad inequívoca. En su espectro de RMN 1H (anexo 7.3), además de las señales generadas por los protones alifáticos del anillo dihidroazepínico central, y de las generadas por los protones aromáticos 2-H, 7-H/9-H y 8-H/10-H, que también están presentes en el espectro de su precursor **5e**, se registran las señales originadas

por el fragmento 2-aminoetanol. Para abreviar la discusión, sólo se enfatizará en las asignación de de estas nuevas señales. Así, en la región alifática del espectro de RMN ^1H , en el intervalo comprendido entre 3.62–3.53 ppm, se registra la señal, en forma de multiplete, que fue asignada a los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno exocíclico, mientras que la señal generada por los protones del metileno adyacente al hidroxilo aparece en el intervalo comprendido entre 3.79–3.71 ppm, también como un multiplete, en el cual se solapa la señal generada por el protón metínico 6- H_{ax} . Finalmente, centrado en 4.71 ppm, aparece un nuevo triplete con una constante acoplamiento vecinal ($^3J_{\text{NH}, \text{CH}_2}$) de 4.4 Hz, el cual fue asignado al protón NH. En la Figura 26 se reproduce el espectro de **6**, con las asignaciones de todos sus protones.

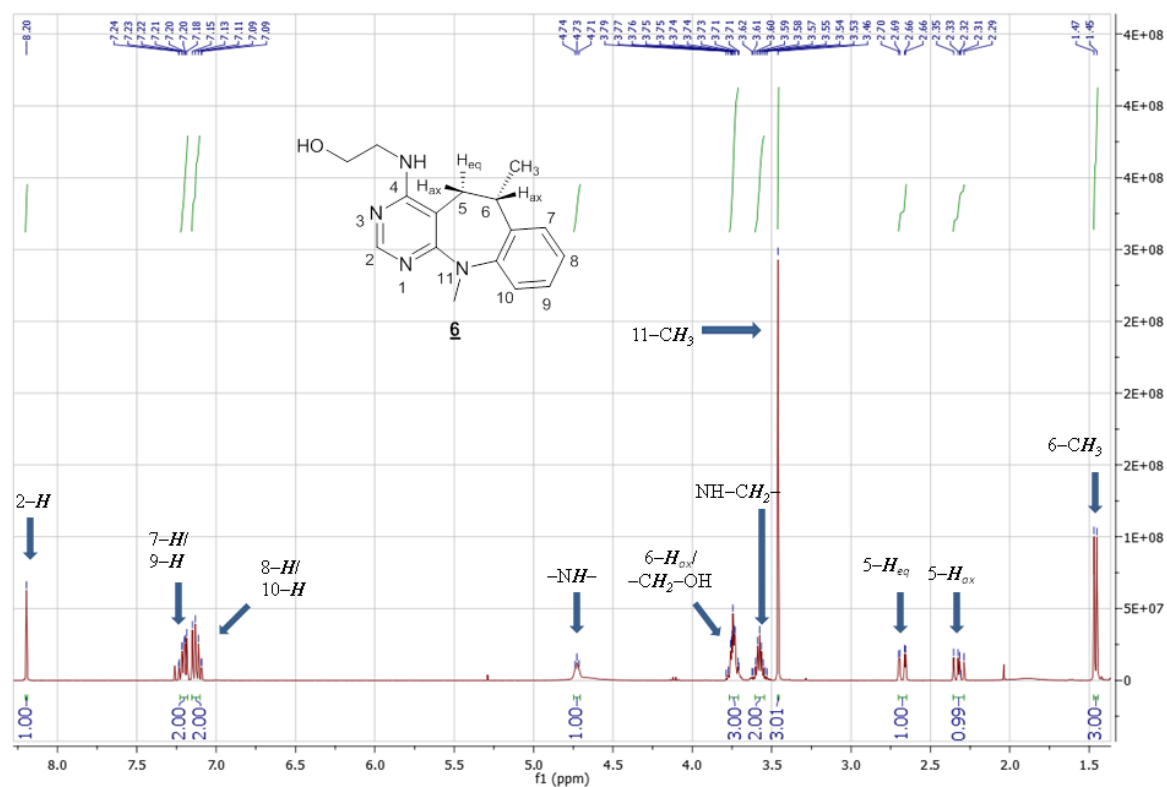
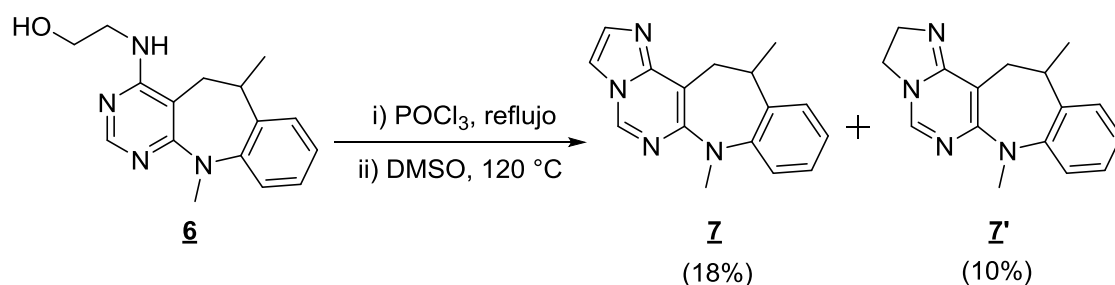


Figura 26. Espectro de RMN ^1H del amino-etanol **6**

La asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones y carbonos de la estructura se corroboró inequívocamente mediante el análisis del espectro RMN ^{13}C (anexo 7.4) y los espectros bidimensionales de correlación homonuclear COSY ^1H - ^1H y heteronuclear HMBC y HSQC.

Las bandas de vibración características en el infrarrojo, los iones fragmento y sus intensidades, así como los desplazamientos químicos de los protones, junto con sus multiplicidades y constantes de acoplamiento, y, adicionalmente, los desplazamientos químicos de todos los carbonos del producto **6** se reportan en la parte experimental (sección 5.4)

En la etapa final de la síntesis se efectuó la ciclación del fragmento amino-etanol del compuesto **6** sobre el nitrógeno pirimidínico N3, para obtener el sistema tetracíclico **7**. Con este fin, el 2-((6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepin-4-il)amino)etanol **6**, se hizo reaccionar con oxiclورو de fósforo a reflujo. Bajo estas condiciones de reacción, se esperaba que ocurriera doble sustitución nucleofílica: primero, la función hidroxilo se debería sustituir por un átomo de cloro, y luego, el nitrógeno pirimidínico N3 debería sustituir al cloro recién incorporado al metileno terminal. El resultado esperado de esta doble sustitución debería ser la formación de la 7,12-dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7*H*-benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina **7'**. Este producto sin ser aislado ni caracterizado, fue, a continuación, disuelto en DMSO y calentado a 120 °C para promover su oxidación (aromatización vía deshidrogenación), y así obtener el producto deshidrogenado **7**. Finalizada esta etapa de oxidación del supuesto producto tetracíclico **7'**, el crudo de la reacción, después de la correspondiente neutralización de la masa de reacción, se sometió a purificación por cromatografía en columna, tras lo cual efectivamente se aislaron el producto aromatizado **7** con un rendimiento pobre del 18%, y el producto **7'** con un rendimiento del 10%. Suponemos, que el bajo rendimiento pudo deberse a que el amino-alcohol precursor **6** se descompuso durante el calentamiento drástico con el oxiclورو de fósforo. Por este motivo, se hace necesario, a futuro, la búsqueda de condiciones que permitan optimizar estas reacciones.

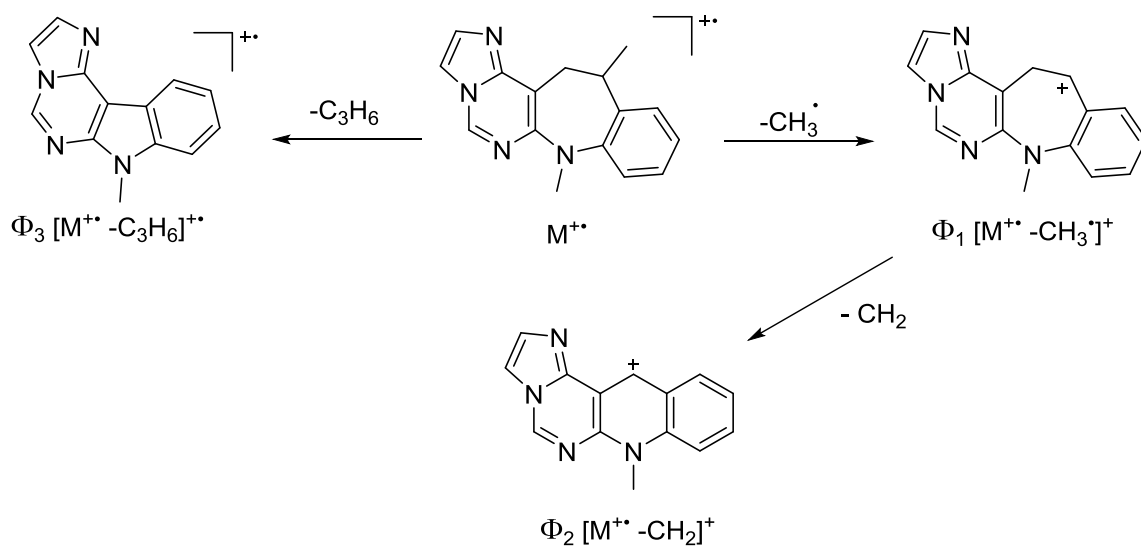


Esquema 26. Construcción de los sistemas tetracíclicos de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina **7** y la 7,12-dimetil-2,3,12,13-tetrahidro-7*H*-benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina **7'**

Al comparar los espectros de infrarrojo de estos dos compuestos (anexos 8.1 y 9.1) con el del precursor **6**, se evidencia que la banda correspondiente a la vibración de tensión del grupo hidroxilo desapareció, pero en el espectro de **7** se registra una banda en 702 cm^{-1} correspondiente a la flexión fuera del plano de los dos hidrógenos del anillo de imidazol.

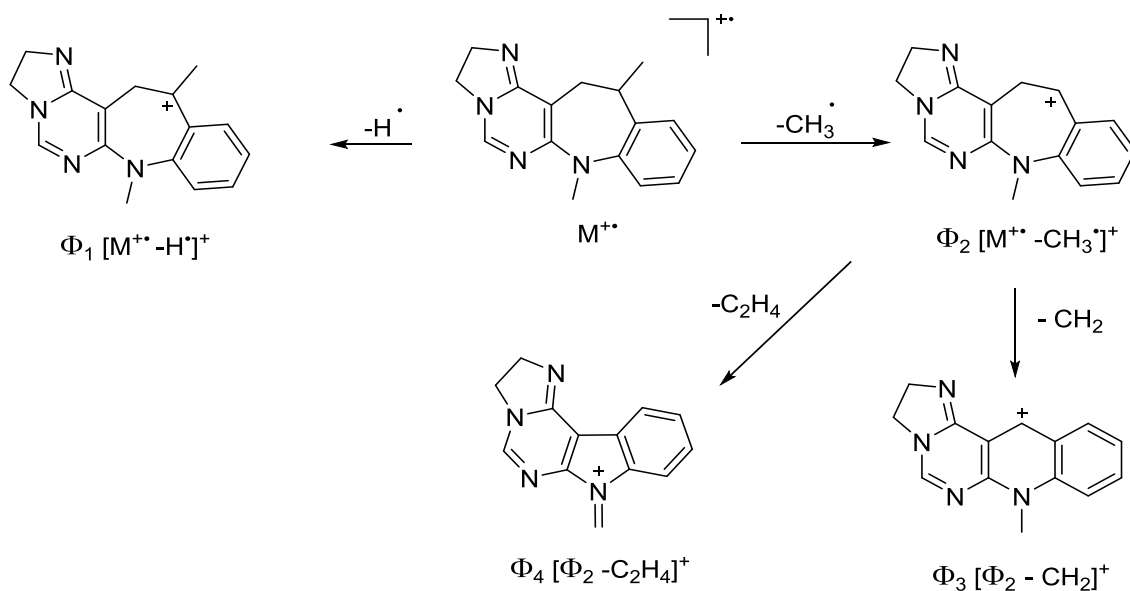
Los espectros de masas (anexos 8.2 y 9.2) confirmaron la formación de los sistemas tetracíclicos **7** y **7'**, al registrar los iones moleculares de alta intensidad que coinciden con los pesos moleculares de estos productos; en ambos casos, los picos de los iones moleculares corresponden a los iones pico de base.

En el Esquema 27 se presentan las dos posibles rutas principales de fragmentación del ion molecular del producto **7**. La primera fragmentación consiste en la pérdida de un radical metilo (15 unidades de masa) para generar el catión de tipo dihidroazepinio Φ_1 , el cual decae por la pérdida de un metileno y forma el catión Φ_2 . La segunda fragmentación involucra la pérdida de una molécula de propeno para generar el catión radical Φ_3 .



Esquema 27. Patrón de fragmentación propuesto para el sistema tetracíclico 7

La posible fragmentación del ión molecular de 7' se muestra en el Esquema 28. Su principal fragmentación involucra la pérdida de un átomo de hidrógeno y de un radical metilo que condicionan la generación de los cationes de tipo dihidroazepinio Φ_1 , y Φ_2 . Del catión Φ_2 , por la pérdida de un metileno y de una molécula de etileno, se generan los cationes Φ_3 y Φ_4 .



Esquema 28. Patrón de fragmentación propuesto para el sistema tetracíclico 7'

Las estructuras de la 7,12-dimetil-12,13-dihidro-7*H*-benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina **7**, así como la de su precursor no aromático **7'** fueron plenamente confirmadas con el análisis minucioso de los espectros de RMN ¹H (anexos 8.3 y 9.3) y RMN ¹³C (anexos 8.4 y 9.4) (ver sección 5.7 para el sistema **7'**), análisis que fue complementado con la información registrada en los espectros de correlación homonuclear COSY ¹H-¹H y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (anexo 9.5).

En el espectro de RMN ¹H de la benzoimidazo[5,4-*f*]azepina **7'**, en la región alifática, entre 3.90–4.903 ppm, además de las señales generadas por los protones azepínicos, aparecen dos multipletes, cada uno de los cuales integra para dos protones, y que se asignaron como pertenecientes a los protones metilénicos de los carbonos 2 y 3. Estas dos señales son las que dan cuenta de la formación del anillo de imidazolina. En el espectro del compuesto **7**, estos dos multipletes no se registran, pero sí aparecen dos nuevos dobletes en la región aromática, uno en 7.40 ppm y el otro en 7.47 ppm, ambos con una constante de acoplamiento de 1.4 Hz. Estas dos señales, que integran para un protón cada una, fueron asignadas a los protones 2-H y 3-H, respectivamente, y constituyen la principal evidencia de que la oxidación del compuesto **7'** ocurrió.

En la Figura 27 se reproducen los espectros de RMN ¹H de las benzoimidazo[5,4-*f*]azepinas **7** y **7'**, con las asignaciones de todos los protones.

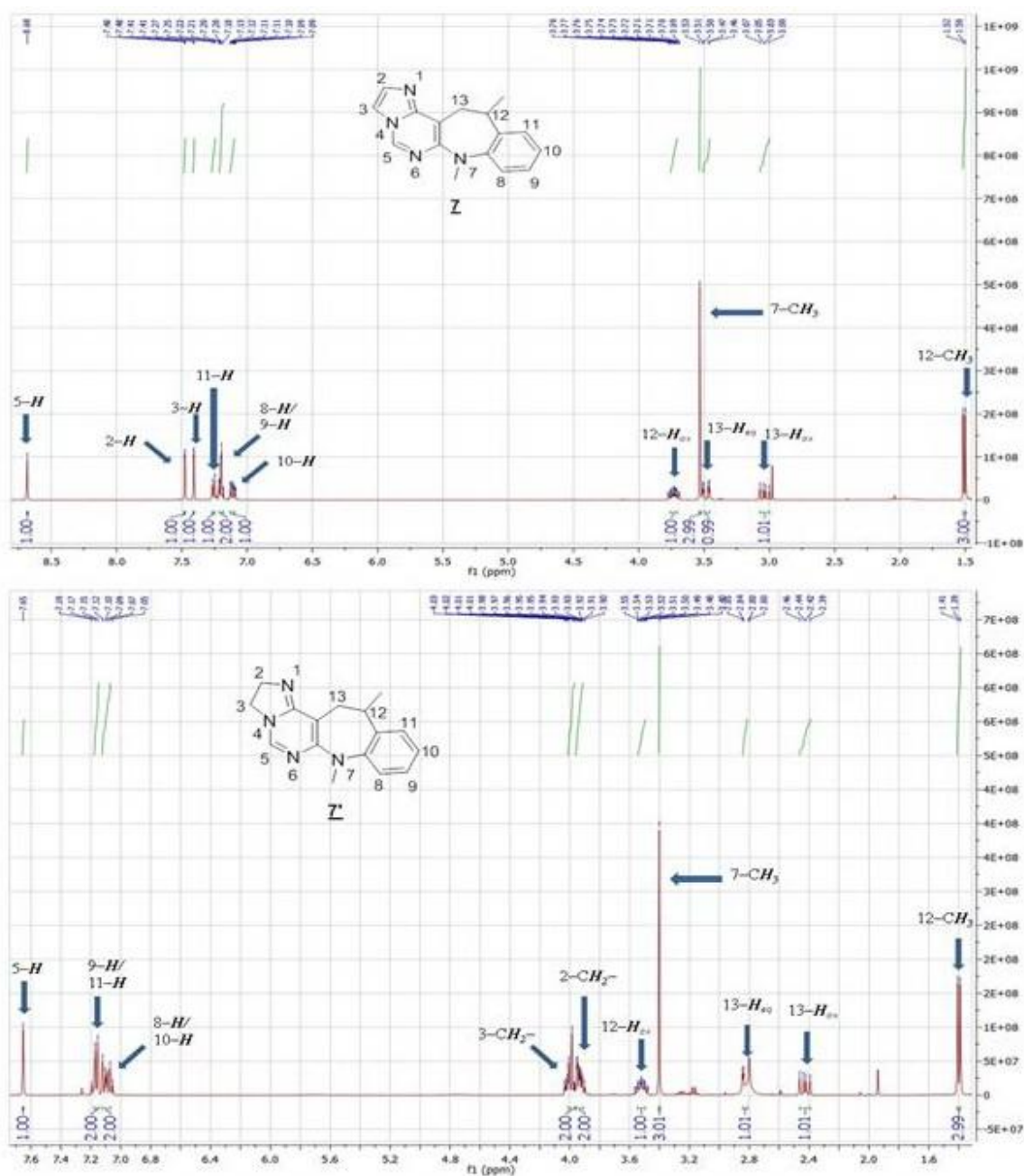


Figura 27. Espectros de RMN ¹H de los sistemas tetracíclicos **7** y **7'**

Finalmente, en el espectro de RMN ¹³C de **7**, las señales que dan prueba de la formación del anillo de imidazol, son las generadas por los carbonos C-2 y C-3, las cuales se registran en 108.1 y 134.9 ppm, respectivamente.

Los desplazamientos químicos de los protones, así como sus multiplicidades y constantes de acoplamiento en el espectro de **7** se presentan la Figura 28, mientras que los desplazamientos químicos de los carbonos se muestran en la Figura 29

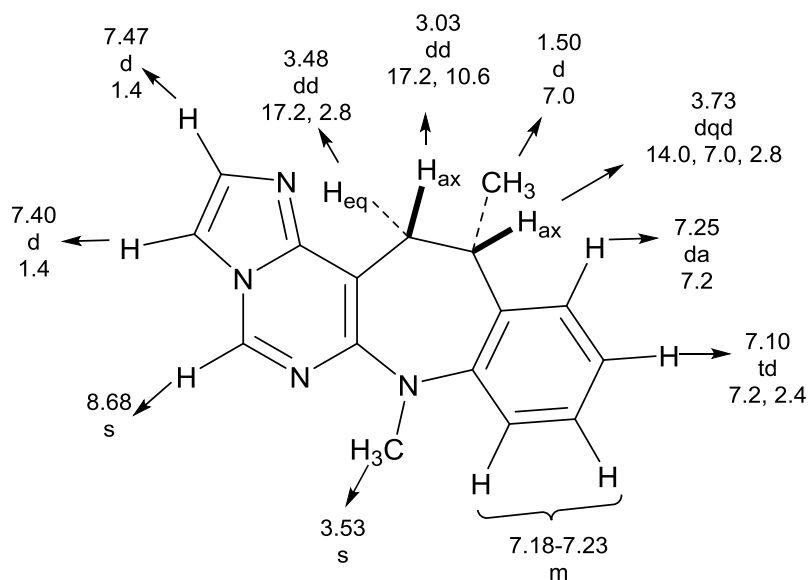


Figura 28. Desplazamientos químicos (δ , ppm), multiplicidades y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones del sistema tetracíclico **7**

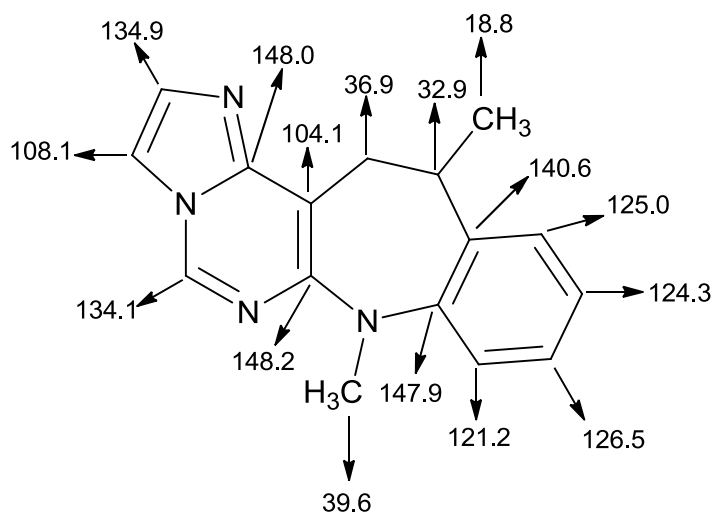


Figura 29. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos del sistema tetracíclico **7**

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La ruta diseñada en el laboratorio es de carácter general y se empleó con éxito en la preparación de los derivados de las 11-sustituido-4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a-f**, cumpliéndose así con el principal objetivo del presente Trabajo de Grado.

Se concluye que la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** es un precursor idóneo en la construcción del sistema dihidrobenzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina, al cual se accedió mediante el uso de reacciones clásicas como la sustitución nucleofílica aromática (S_NAr) y la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts.

Se estableció que la reacción de aminólisis de entre la 5-alil-4,6-dicloropirimidina **3** y las *N*-metilanilinas **2a-e** ocurrió con formación de un único producto y con buenos rendimientos. En cambio, en la aminólisis de **3** con la *N*-(3-dimetilaminopropil)anilina **1** se formaron varios productos, de los cuales el de interés se obtuvo con tan sólo un 19%.

Se encontró que de los ácidos evaluados para promover la ciclación electrofílica intramolecular de **4a-f**, el ácido metanosulfónico fue el que mejores resultados dio con respecto a los porcentajes relativos de rendimiento de esta reacción.

Se demostró la versatilidad de las 4-cloro-6,11-dimetil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a-e**, como bloques estructurales adecuados para construir sistemas tetracíclicos de mayor complejidad como el de la benzo[*b*]imidazo[1',2':1,6]pirimido[5,4-*f*]azepina **7**, un nuevo sistema heterocíclico para el cual se reportan, por primera vez, sus características físicas y espectroscópicas.

Se recomienda evaluar nuevas condiciones para llevar a cabo la transformación del aminoetanol **6** en el derivado **7**, con el fin de optimizar la metodología y obtener un mayor número de derivados de este nuevo sistema heterocíclico.

Se recomienda realizar la aminólisis de las 11-sustituido-4-cloro-6-metil-5,6-dihidro-11*H*-benzo[*b*]pirimido[5,4-*f*]azepina **5a-f** con ésteres de α -amino-ácidos.

Se recomienda explorar nuevas alternativas sintéticas para acceder a nuevos diaza-análogos de la imipramina.

Finalmente, se recomienda evaluar la actividad antidepresiva de los derivados tricíclicos **5a-f**.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Wuest, H. M. Part I. History and Chemistry of Thiamine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1962**, 98, 385–400.
- (2) Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Queener, S. F. Synthesis and Antifolate Activity of 2,4-Diamino-5,6,7,8-Tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine Analogues of Trimetrexate and Piritrexim. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 335–340.
- (3) Gangjee, A.; Guo, X.; Queener, S. F.; Cody, V.; Galitsky, N.; Luft, J. R.; Pangborn, W. Selective Pneumocystis Carinii Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 2,4-Diamino-5-Substituted-Furo[2,3-*d*]pyrimidines. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1263–1271.
- (4) Klutchko, S. R.; Hamby, J. M.; Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Kraker, A. J.; Amar, A. M.; Hartl, B. G.; Shen, C.; Klohs, W. D.; Steinkampf, R. W.; et al. 2-Substituted Aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-Ones. Structure-Activity Relationships Against Selected Tyrosine Kinases and in Vitro and in Vivo Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **1998**, 7, 3276–3292.
- (5) Schroeder, M. C.; Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Grohar, P. J.; Winters, R. T.; Barvian, M. R.; Moore, C. W.; Boushelle, S. L.; Crean, S. M.; Kraker, A. J.; et al. Soluble 2-Substituted Aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl Ureas. Structure – Activity Relationships Against Selected Tyrosine Kinases and Exploration of in Vitro and in Vivo Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1915–1926.
- (6) Robins, R. K. 4-Hydroxy-6-Aminopyrazolo[3,4-*d*]Pyrimidine, A Potential Guanine Antagonist. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 489–490.
- (7) McClellan, W. J.; Dai, Y.; Abad-Zapatero, C.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Glaser, K. B.; Magoc, T. J.; Marcotte, P.; Osterling, D. J.; Stewart, K. D.; et al. Discovery of Potent and Selective Thienopyrimidine Inhibitors of Aurora Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5620–5624.
- (8) Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; et al. Rational Design of Phosphoinositide 3-Kinase α Inhibitors That Exhibit Selectivity over the Phosphoinositide 3-Kinase β Isoform. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 7815–7833.
- (9) Luke, R. W.; Ballard, P.; Buttar, D.; Campbell, L.; Curwen, J.; Emery, S. C.; Griffen, A. M.; Hassall, L.; Hayter, B. R.; Jones, C. D.; et al. Novel

Thienopyrimidine and Thiazolopyrimidine Kinase Inhibitors with Activity Against Tie-2 in Vitro and in Vivo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6670–6674.

- (10) Dai, Y.; Guo, Y.; Frey, R. R.; Ji, Z.; Curtin, M. L.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Arnold, L.; Arries, S. S.; Barlozzari, T.; et al. Thienopyrimidine Ureas as Novel and Potent Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6066–6083.
- (11) Tani, N.; Rahnasto-Rilla, M.; Wittekindt, C.; Salminen, K.; Ritvanen, A.; Ollakka, R.; Koskiranta, J.; Raunio, H.; Juvonen, R. O. Antifungal Activities of Novel Non-Azole Molecules Against *S. Cerevisiae* and *C. Albicans*. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 270–277.
- (12) Leung, C. Y.; Park, J.; De Schutter, J. W.; Sebag, M.; Berghuis, A. M.; Tsantrizos, Y. S. Thienopyrimidine Bisphosphonate (ThPBP) Inhibitors of the Human Farnesyl Pyrophosphate Synthase: Optimization and Characterization of the Mode of Inhibition. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7939–7950.
- (13) García, C.; Oyola, R.; Piñero, L.; Hernández, D.; Arce, R. Photophysics and Photochemistry of Imipramine, Desimipramine, and Clomipramine in Several Solvents: A Fluorescence, 266 nm Laser Flash, and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 168–178.
- (14) Quiñones-Torrelo, C.; Sagrado, S.; Villanueva-Camañas, R. M.; Medina-Hernández, M. J. Development of Predictive Retention-Activity Relationship Models of Tricyclic Antidepressants by Micellar Liquid Chromatography. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3154–3162.
- (15) Benes, J.; Parada, A.; Figueiredo, A. A.; Alves, P. C.; Freitas, A. P.; Learmonth, D. A.; Cunha, R. A.; Garrett, J.; Soares-da-Silva, P. Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-Dibenz[b,f]azepine-5-Carboxamide Derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2582–2587.
- (16) Kumar, H. V.; Kumar, C. K.; Naik, N. Synthesis of Novel 3-Chloro-1-(5H-Dibenz[b,f]azepine-5yl)propan-1-One Derivatives with Antioxidant Activity. *Med. Chem. Res.* **2009**, *20*, 101–108.
- (17) Kricka, L. J.; Ledwith, A. Dibenz[b,f]azepines and Related Ring Systems. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 101–123.
- (18) Bergmann, E. D.; Shahak, L.; Aizenshtat, Z. A New Approach to the Dibenz[b,f]azepine and [b,f]oxepine System. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3469–3470.

- (19) Gailliot, P.; Robert, J. U. S. Patent 2,811,520. *Chem. Abstr.* **1957**, Vol. 52, 5490e.
- (20) Craig, P. N. U. S. Patent 3,074,931. *Chem. Abstr.* **1963**, Vol. 59, 3900f.
- (21) Jorgensen, T. K.; Andersen, K. E.; Lau, J.; Madsen, P.; Huusfeldt, P. O. Synthesis of Substituted 10,11-Dihydro-5H-Dibenz[b,f]azepines; Key Synthons in Syntheses of Pharmaceutically Active Compounds. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 36, 57–64.
- (22) Craig, P. N.; Lester, B. M.; Saggiomo, A. J.; Kaiser, C.; Zirkle, C. L. Analogs of Phenothiazines. I. 5H-Dibenz[b,f]azepine and Derivatives. A New Isostere of Phenothiazine. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 135–138.
- (23) Bergmann, E. D.; Rabinovitz, M.; Bromberg, A. Some Derivatives of 5H-Dibenz[b,f]Azepine. *Tetrahedron* **1968**, 24, 1289–1292.
- (24) Bergmann, E. D.; Rabinovitz, M. 5-Dibenzo[b,f]azepine. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 827–828.
- (25) Kobayashi, S. Synthesis of Pyrimidines and Condensed Pyrimidines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 2835–2839.
- (26) Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of Heterocycles via Pd-Ligand Controlled Cyclization of 2-Chloro-N-(2-Vinyl)aniline: Preparation of Carbazoles, Indoles, Dibenzazepines, and Acridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14048–14051.
- (27) Schulz, D. W.; Mansbach, R. S.; Sprouse, J.; Braselton, J. P.; Collins, J.; Corman, M.; Dunaiskis, A.; Faraci, S.; Schmidt, W.; Seeger, T.; et al. CP-154,526: a Potent and Selective Nonpeptide Antagonist of Corticotropin Releasing Factor Receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10477–82.
- (28) Deak, T.; Nguyen, K. T.; Ehrlich, L.; Watkins, L. R.; Spencer, R. L.; Maier, S. F.; Licinio, J.; Wong, M. L.; Chrousos, G. P.; Webster, E.; et al. The Impact of the Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone Antagonist Antalarmin on Behavioral and Endocrine Responses to Stress. *Endocrinology* **1999**, 140, 79–86.
- (29) Hsin, L.-W.; Tian, X.; Webster, E. L.; Coop, A.; Caldwell, T. M.; Jacobson, A. E.; Chrousos, G. P.; Gold, P. W.; Habib, K. E.; Ayala, A.; et al. CRHR1 Receptor Binding and Lipophilicity of Pyrrolopyrimidines, Potential Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone Type 1 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 175–183.

- (30) Webster, E. L.; Lewis, D. B.; Torpy, D. J.; Zachman, E. K.; Rice, K. C.; Chrousos, G. P. In Vivo and in Vitro Characterization of Antalarmin, a Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Receptor Antagonist: Suppression of Pituitary ACTH Release and Peripheral Inflammation. *Endocrinology* **1996**, *137*, 5747–5750.
- (31) Dyck, B.; McCarthy, J. R. Synthesis of Pyrrolopyrimidine CRF-R1 Antagonists Containing a Tricyclic Core via an Intramolecular Heck Reaction. *Heterocycles* **2004**, *62*, 191–195.
- (32) Legraverend, M.; Ngongo-Tekam, R.-M. N.; Bisagni, E.; Zerial, A. (\pm)-2-Amino-3,4-Dihydro-7-[2,3-Dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-Cyclopentyl]-7H-Pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-Ones: New Carbocyclic Analogues of 7-Deazaguanosine with Antiviral Activity. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1477–1480.
- (33) Legraverend, M.; Bisagni, E. A New Route to 7-Deazaguanine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2001–2002.
- (34) Quiroga, J.; Trilleras, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Noguerras, M.; Marchal, A.; Cobo, J. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines from 2-Amino-4,6-Dichloropyrimidine-5-Carbaldehyde Under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3257–3259.
- (35) Lee, J.; Kim, K.-H.; Jeong, S. Discovery of a Novel Class of 2-Aminopyrimidines as CDK1 and CDK2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4203–4205.
- (36) Dillon, M.; Bois, D. Du; Lai, Y.; Hawley, R. C.; B, W. AZAINDOLE P2X3 AND P2X2/3 MODULATORS. *US Pat. 2010/0144758 A1*, **2010**.
- (37) Montgomery, J.; Hewson, K. Analogs of Tubercidin. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 665–667.
- (38) Wright, W. B. J.; Brabander, H. J.; Hardy, R. A. J. Synthetic Analgesics. II. Basic Anilides and Carbanilates. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 476–485.
- (39) Barluenga, J.; Bayón, A.; Asensio, G. A New and Specific Method for the Monomethylation of Primary Amines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1334–1335.
- (40) Burnett, J. F.; Zahler, R. E. Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.

BIBLIOGRAFÍA

- Barluenga, J.; Bayón, A.; Asensio, G. A New and Specific Method for the Monomethylation of Primary Amines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1334–1335.
- Benes, J.; Parada, A.; Figueiredo, A. A.; Alves, P. C.; Freitas, A. P.; Learmonth, D. A.; Cunha, R. A.; Garrett, J.; Soares-da-Silva, P. Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-Dibenz[b,f]azepine-5-Carboxamide Derivatives. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2582–2587.
- Bergmann, E. D.; Rabinovitz, M. 5-Dibenzo[b,f]azepine. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 827–828.
- Bergmann, E. D.; Rabinovitz, M.; Bromberg, A. Some Derivatives of 5H-Dibenz[b,f]Azepine. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1289–1292.
- Bergmann, E. D.; Shahak, L.; Aizenshtat, Z. A New Approach to the Dibenz[b,f]azepine and [b,f]oxepine System. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3469–3470.
- Burnett, J. F.; Zahler, R. E. Aromatic Nucleophilic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273–412.
- Craig, P. N. U. S. Patent 3,074,931. *Chem. Abstr.* **1963**, Vol. 59, 3900f.
- Craig, P. N.; Lester, B. M.; Saggiomo, A. J.; Kaiser, C.; Zirkle, C. L. Analogs of Phenothiazines. I. 5H-Dibenz[b,f]azepine and Derivatives. A New Isostere of Phenothiazine. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 135–138.
- Dai, Y.; Guo, Y.; Frey, R. R.; Ji, Z.; Curtin, M. L.; Ahmed, A. A.; Albert, D. H.; Arnold, L.; Arries, S. S.; Barlozzari, T.; et al. Thienopyrimidine Ureas as Novel and Potent Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6066–6083.
- Deak, T.; Nguyen, K. T.; Ehrlich, L.; Watkins, L. R.; Spencer, R. L.; Maier, S. F.; Licinio, J.; Wong, M. L.; Chrousos, G. P.; Webster, E.; et al. The Impact of the Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone Antagonist Antalarmin on Behavioral and Endocrine Responses to Stress. *Endocrinology* **1999**, *140*, 79–86.
- Dillon, M.; Bois, D. Du; Lai, Y.; Hawley, R. C.; B, W. AZAINDOLE P2X3 AND P2X2/3 MODULATORS. *US Pat. 2010/0144758 A1*, **2010**.

Dyck, B.; McCarthy, J. R. Synthesis of Pyrrolopyrimidine CRF–R1 Antagonists Containing a Tricyclic Core via an Intramolecular Heck Reaction. *Heterocycles* **2004**, *62*, 191–195.

Gailliot, P.; Robert, J. U. S. Patent 2,811,520. *Chem. Abstr.* **1957**, Vol. 52, 5490e.

Gangjee, A.; Guo, X.; Queener, S. F.; Cody, V.; Galitsky, N.; Luft, J. R.; Pangborn, W. Selective Pneumocystis Carinii Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of New 2,4–Diamino–5–Substituted–Furo[2,3–*d*]pyrimidines. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1263–1271.

García, C.; Oyola, R.; Piñero, L.; Hernández, D.; Arce, R. Photophysics and Photochemistry of Imipramine, Desimipramine, and Clomipramine in Several Solvents : A Fluorescence, 266 nm Laser Flash, and Theoretical Study. *J. Phys. Chem. B.* **2008**, *112*, 168–178.

Heffron, T. P.; Wei, B.; Olivero, A.; Staben, S. T.; Tsui, V.; Do, S.; Dotson, J.; Folkes, A. J.; Goldsmith, P.; Goldsmith, R.; et al. Rational Design of Phosphoinositide 3–Kinase α Inhibitors That Exhibit Selectivity over the Phosphoinositide 3–Kinase β Isoform. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7815–7833.

Hsin, L.–W.; Tian, X.; Webster, E. L.; Coop, A.; Caldwell, T. M.; Jacobson, A. E.; Chrousos, G. P.; Gold, P. W.; Habib, K. E.; Ayala, A.; et al. CRHR1 Receptor Binding and Lipophilicity of Pyrrolopyrimidines, Potential Nonpeptide Corticotropin–Releasing Hormone Type 1 Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 175–183.

Jorgensen, T. K.; Andersen, K. E.; Lau, J.; Madsen, P.; Huusfeldt, P. O. Synthesis of Substituted 10,11–Dihydro–5*H*–Dibenz[*b,f*]azepines; Key Synthons in Syntheses of Pharmaceutically Active Compounds. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *36*, 57–64.

Klutchko, S. R.; Hamby, J. M.; Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Kraker, A. J.; Amar, A. M.; Hartl, B. G.; Shen, C.; Klohs, W. D.; Steinkampf, R. W.; et al. 2–Substituted Aminopyrido[2,3–*d*]pyrimidin–7(8*H*)–Ones. Structure–Activity Relationships Against Selected Tyrosine Kinases and in Vitro and in Vivo Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **1998**, *7*, 3276–3292.

Kobayashi, S. Synthesis of Pyrimidines and Condensed Pyrimidines. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2835–2839.

Kricka, L. J.; Ledwith, A. Dibenz[*b,f*]azepines and Related Ring Systems. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 101–123.

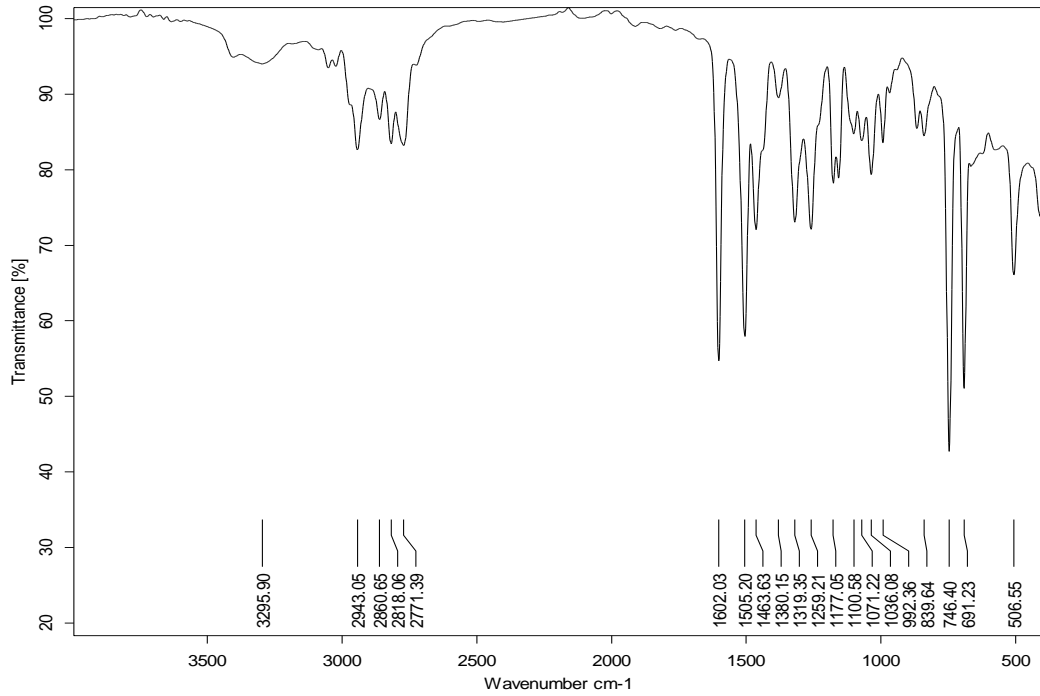
- Kumar, H. V.; Kumar, C. K.; Naik, N. Synthesis of Novel 3-Chloro-1-(5*H*-Dibenz[*b,f*]azepine-5yl)propan-1-One Derivatives with Antioxidant Activity. *Med. Chem. Res.* **2009**, *20*, 101–108.
- Lee, J.; Kim, K.-H.; Jeong, S. Discovery of a Novel Class of 2-Aminopyrimidines as CDK1 and CDK2 Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4203–4205.
- Legraverend, M.; Bisagni, E. A New Route to 7-Deazaguanine Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2001–2002.
- Legraverend, M.; Ngongo-Tekam, R.-M. N.; Bisagni, E.; Zerial, A. (±)-2-Amino-3,4-Dihydro-7-[2,3-Dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1-Cyclopentyl]-7*H*-Pyrrolo [2,3-*d*]pyrimidin-4-Ones: New Carbocyclic Analogues of 7-Deazaguanosine with Antiviral Activity. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1477–1480.
- Leung, C. Y.; Park, J.; De Schutter, J. W.; Sebag, M.; Berghuis, A. M.; Tsantrizos, Y. S. Thienopyrimidine Bisphosphonate (ThPBP) Inhibitors of the Human Farnesyl Pyrophosphate Synthase: Optimization and Characterization of the Mode of Inhibition. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7939–7950.
- Luke, R. W.; Ballard, P.; Buttar, D.; Campbell, L.; Curwen, J.; Emery, S. C.; Griffen, A. M.; Hassall, L.; Hayter, B. R.; Jones, C. D.; et al. Novel Thienopyrimidine and Thiazolopyrimidine Kinase Inhibitors with Activity Against Tie-2 in Vitro and in Vivo. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6670–6674.
- McClellan, W. J.; Dai, Y.; Abad-Zapatero, C.; Albert, D. H.; Bouska, J. J.; Glaser, K. B.; Magoc, T. J.; Marcotte, P.; Osterling, D. J.; Stewart, K. D.; et al. Discovery of Potent and Selective Thienopyrimidine Inhibitors of Aurora Kinases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5620–5624.
- Montgomery, J.; Hewson, K. Analogs of Tubercidin. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 665–667.
- Quiñones-Torrelo, C.; Sagrado, S.; Villanueva-Camañas, R. M.; Medina-Hernández, M. J. Development of Predictive Retention-Activity Relationship Models of Tricyclic Antidepressants by Micellar Liquid Chromatography. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3154–3162.
- Quiroga, J.; Trilleras, J.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Marchal, A.; Cobo, J. Microwave-Assisted Synthesis of Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidines from 2-Amino-4,6-Dichloropyrimidine-5-Carbaldehyde Under Solvent-Free Conditions. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3257–3259.

- Robins, R. K. 4-Hydroxy-6-Aminopyrazolo[3,4-*d*]Pyrimidine, A Potential Guanine Antagonist. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 489–490.
- Rosowsky, A.; Mota, C. E.; Queener, S. F. Synthesis and Antifolate Activity of 2,4-Diamino-5,6,7,8-Tetrahydropyrido[4,3-*d*]pyrimidine Analogues of Trimetrexate and Piritrexim. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 335–340.
- Schroeder, M. C.; Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Grohar, P. J.; Winters, R. T.; Barvian, M. R.; Moore, C. W.; Boushelle, S. L.; Crean, S. M.; Kraker, A. J.; et al. Soluble 2-Substituted Aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl Ureas. Structure – Activity Relationships Against Selected Tyrosine Kinases and Exploration of in Vitro and in Vivo Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1915–1926.
- Schulz, D. W.; Mansbach, R. S.; Sprouse, J.; Braselton, J. P.; Collins, J.; Corman, M.; Dunaiskis, A.; Faraci, S.; Schmidt, W.; Seeger, T.; et al. CP-154,526: a Potent and Selective Nonpeptide Antagonist of Corticotropin Releasing Factor Receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 10477–82.
- Tani, N.; Rahnasto-Rilla, M.; Wittekindt, C.; Salminen, K.; Ritvanen, A.; Ollakka, R.; Koskiranta, J.; Raunio, H.; Juvonen, R. O. Antifungal Activities of Novel Non-Azole Molecules Against *S. Cerevisiae* and *C. Albicans*. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 270–277.
- Tselikhovsky, D.; Buchwald, S. L. Synthesis of Heterocycles via Pd-Ligand Controlled Cyclization of 2-Chloro-*N*-(2-Vinyl)aniline: Preparation of Carbazoles, Indoles, Dibenzazepines, and Acridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14048–14051.
- Webster, E. L.; Lewis, D. B.; Torpy, D. J.; Zachman, E. K.; Rice, K. C.; Chrousos, G. P. In Vivo and in Vitro Characterization of Antalarmin, a Nonpeptide Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Receptor Antagonist: Suppression of Pituitary ACTH Release and Peripheral Inflammation. *Endocrinology* **1996**, *137*, 5747–5750.
- Wright, W. B. J.; Brabander, H. J.; Hardy, R. A. J. Synthetic Analgesics. II. Basic Anilides and Carbanilates. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 476–485.
- Wuest, H. M. Part I. History and Chemistry of Thiamine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1962**, *98*, 385–400.

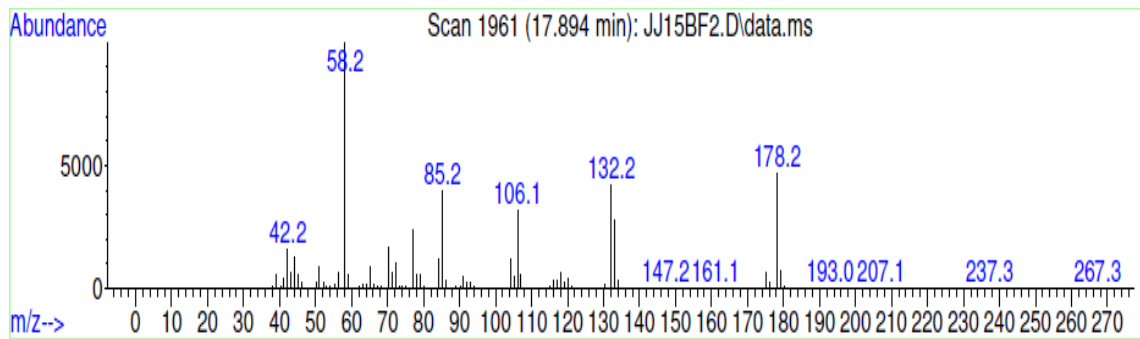
ANEXOS
(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C,
COSY ¹H-¹H, Y HSQC)

ANEXO 1. ESPECTROS IR, Y MS DE LA N^1, N^1 -DIMETIL- N^3 -FENILPROPANO-1,3-DIAMINA 1.

Anexo 1. 1. Espectro IR

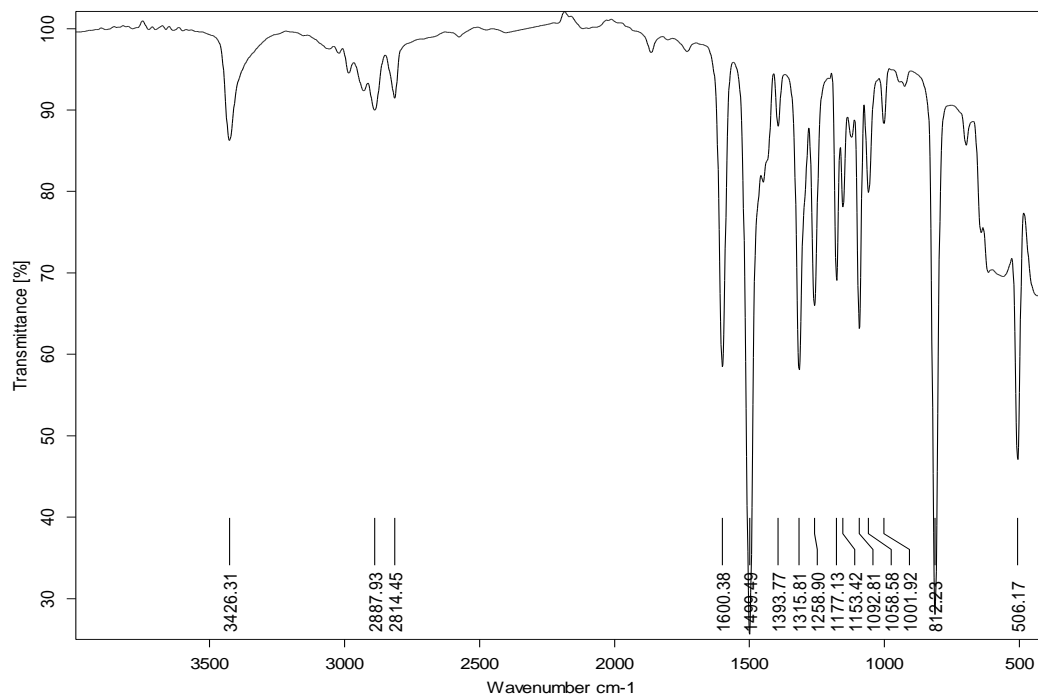


Anexo 1. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 178.28 g/mol ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$)

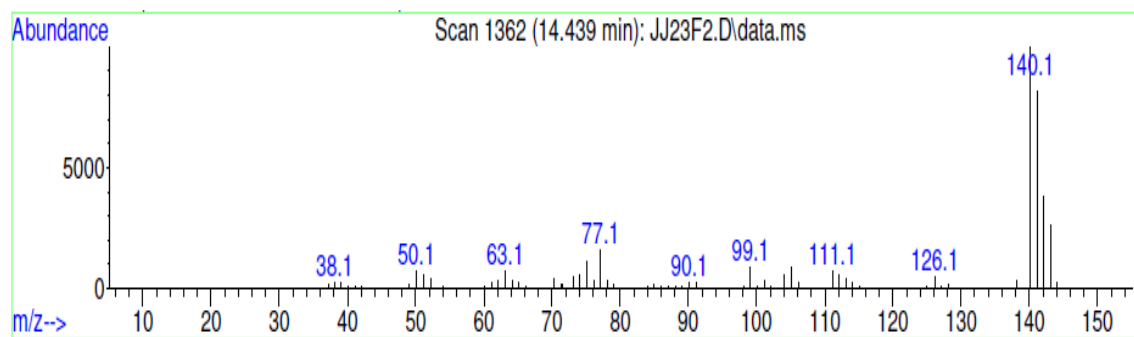


ANEXO 2. ESPECTROS IR, Y MS DE LA *N*-METIL-4-CLOROANILINA **2a**.

Anexo 2. 1. Espectro IR

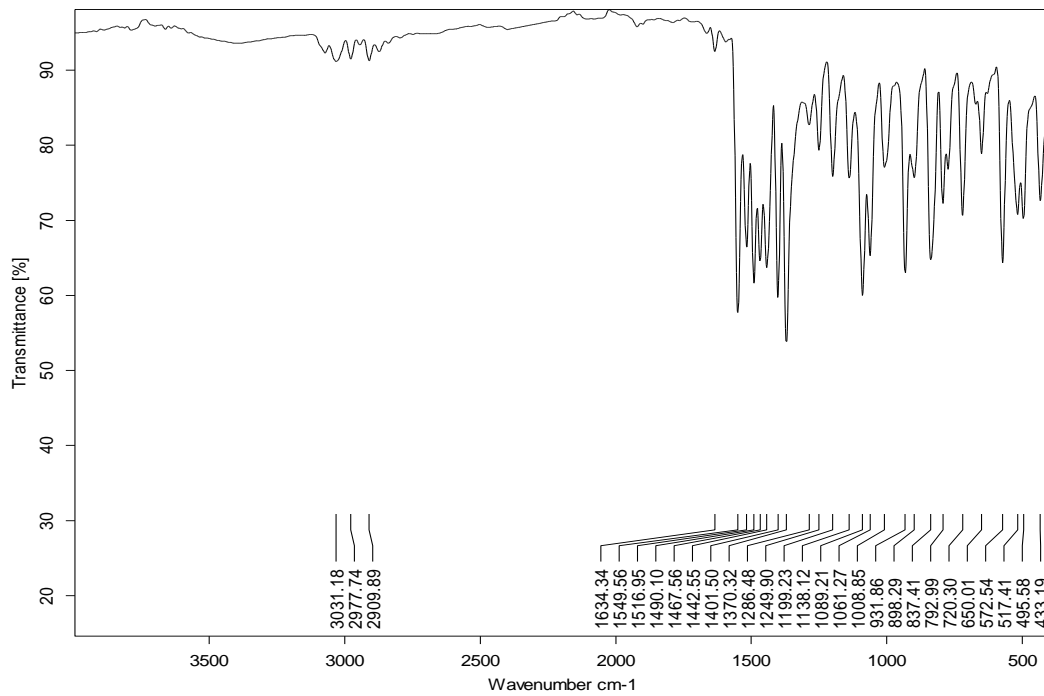


Anexo 2. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 141.60 g/mol (C₇H₈ClN)

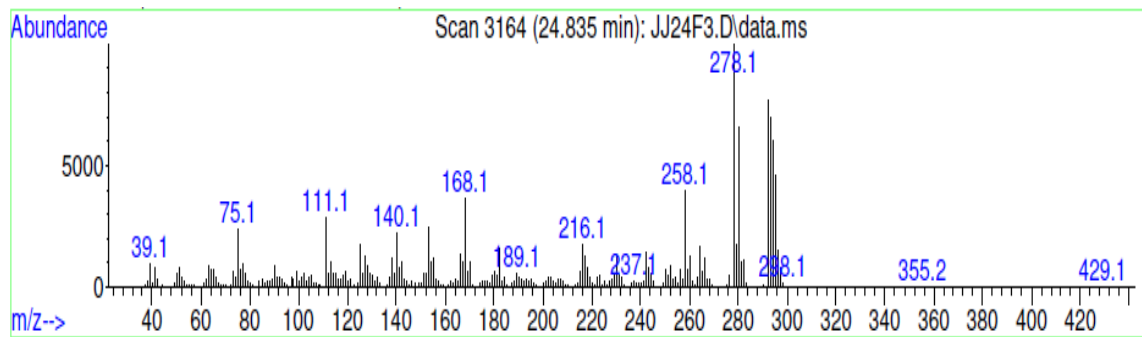


ANEXO 3. ESPECTROS IR, MS, HRMS, RMN ¹H, RMN ¹³C, Y HSQC DE LA 5-ALIL-6-CLORO-N-(4-CLOROFENIL)-N-METILPIRIMIDIN-4-AMINA 4a

Anexo 3. 1. Espectro IR



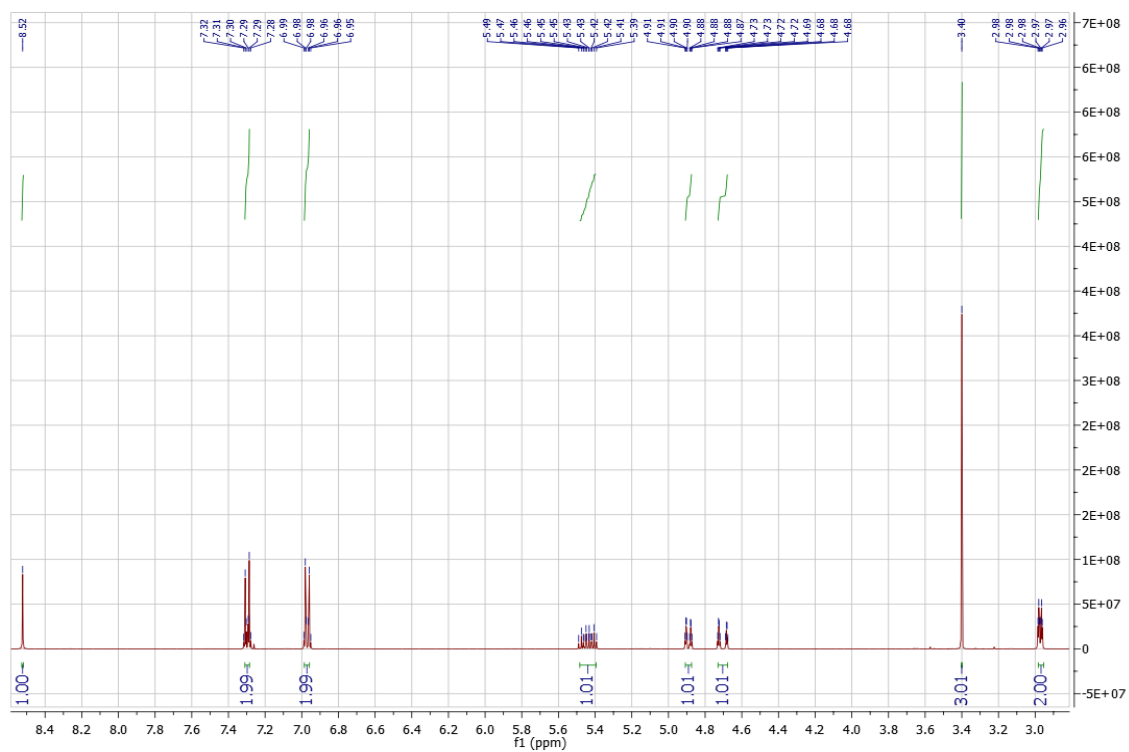
Anexo 3. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 293.09 g/mol (C₁₄H₁₃Cl₂N₃)



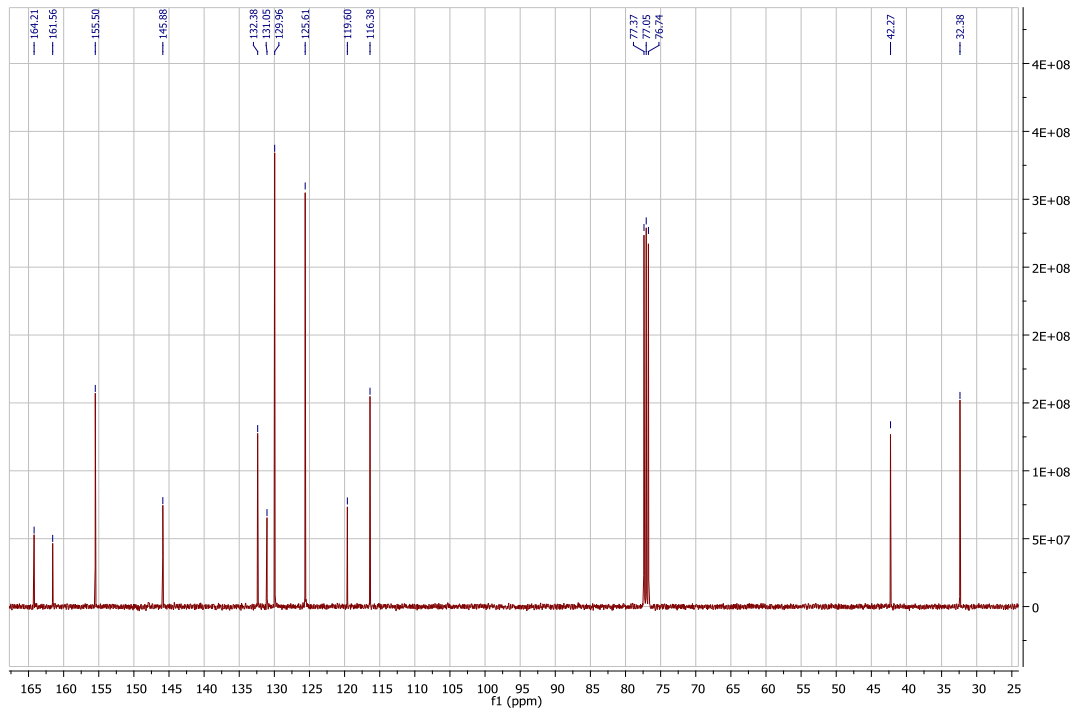
Anexo 3. 3. Espectro de masas de alta resolución. 293.0478 g/mol



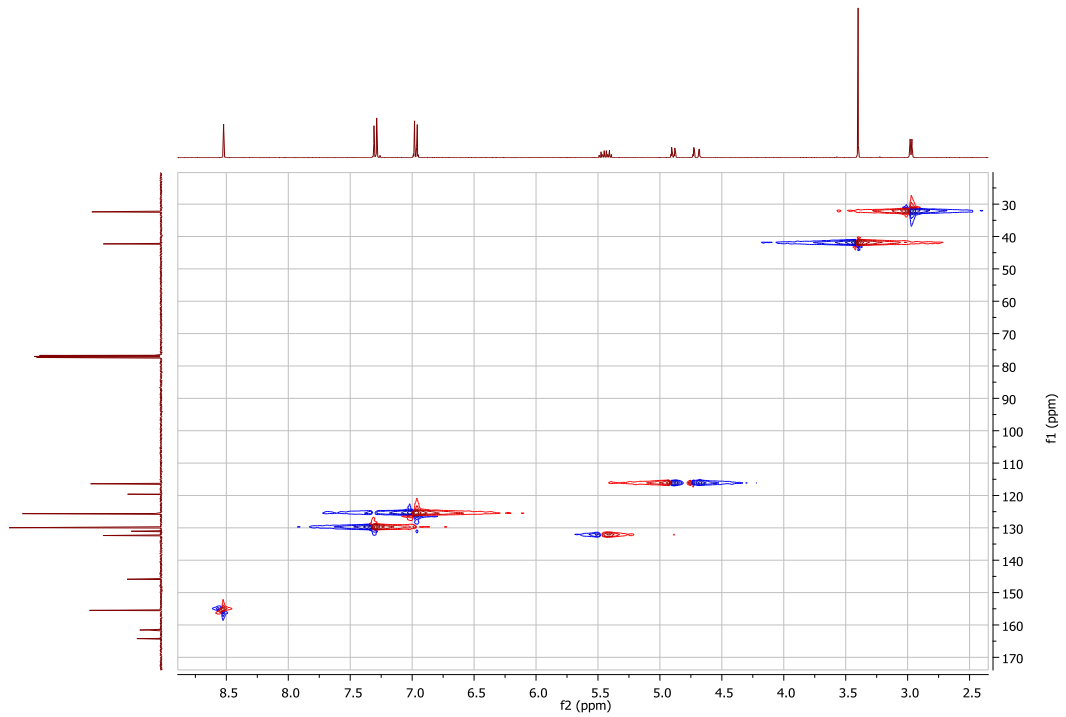
Anexo 3. 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



Anexo 3. 5. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

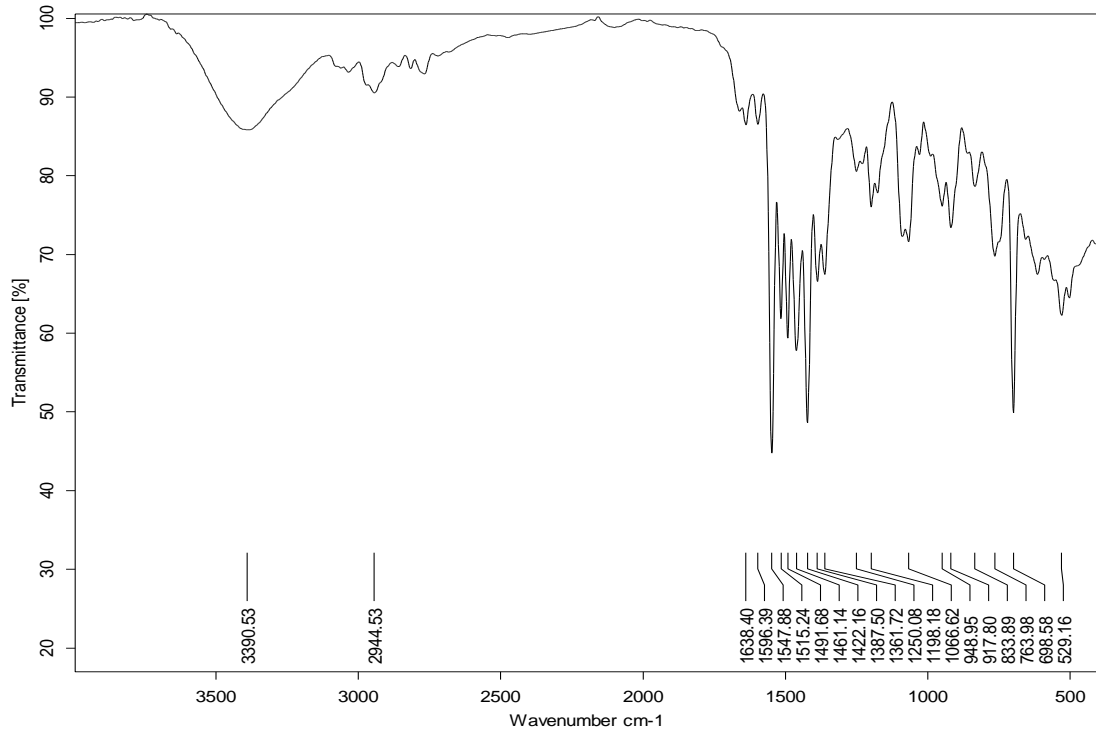


Anexo 3. 6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

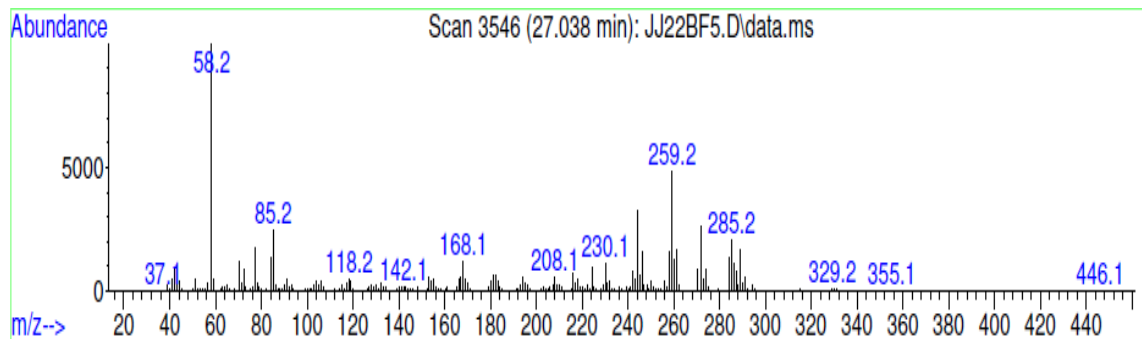


ANEXO 4. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, Y HSQC DE LA N¹-(5-ALIL-6-CLOROPYRIMIDIN-4-IL)-N³,N³-DIMETIL-N¹-FENILPROPANO-1,3-DIAMINA **4f**

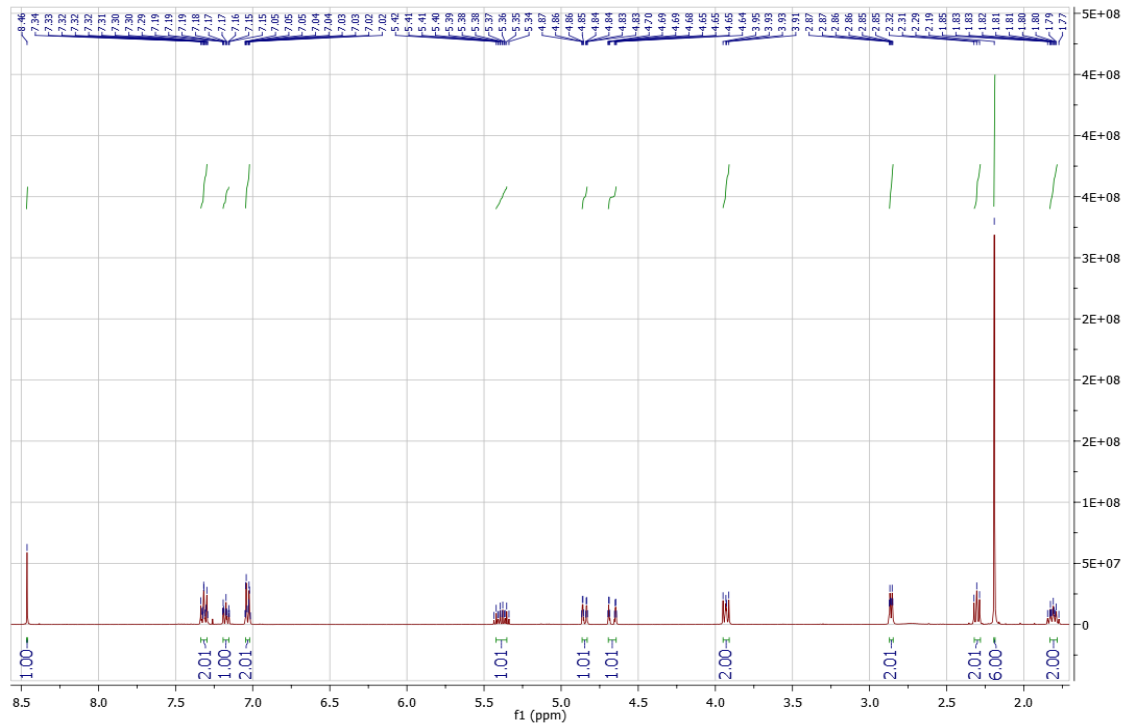
Anexo 4. 1. Espectro IR



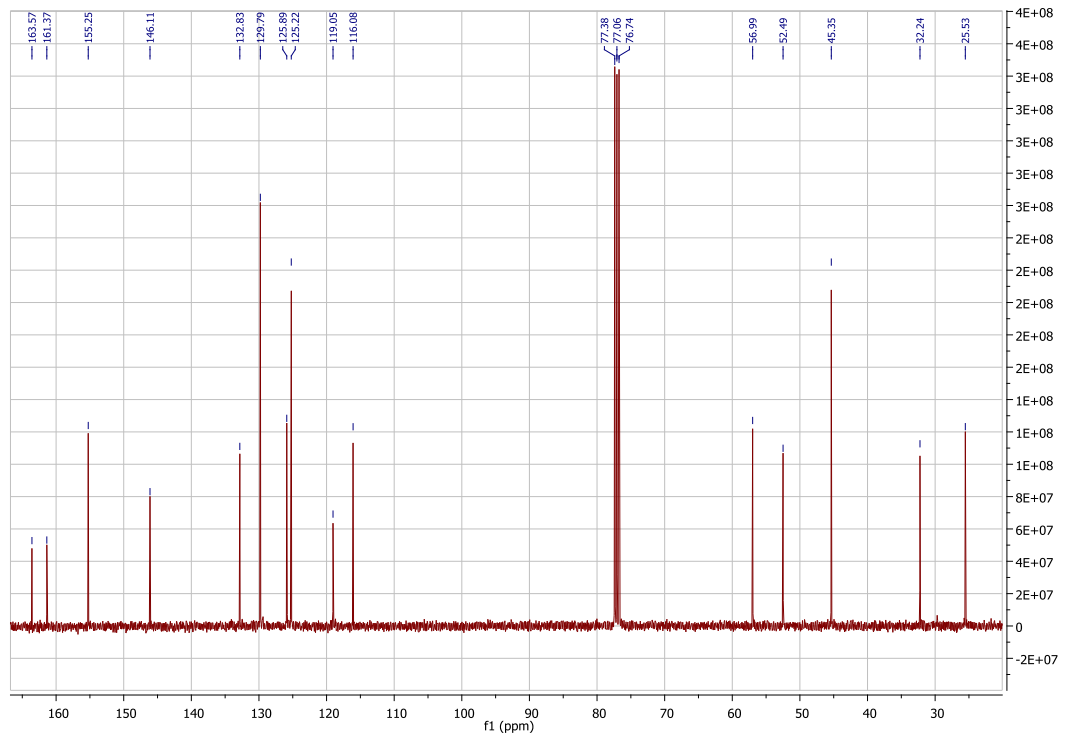
Anexo 4. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 330.86 g/mol (C₁₈H₂₃ClN₄)



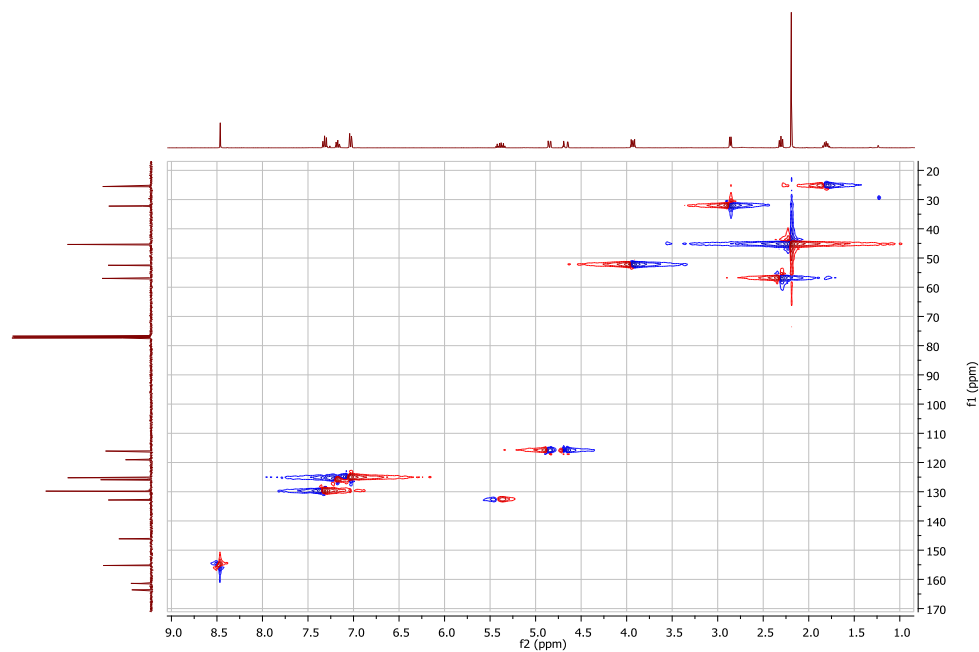
Anexo 4. 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



Anexo 4. 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

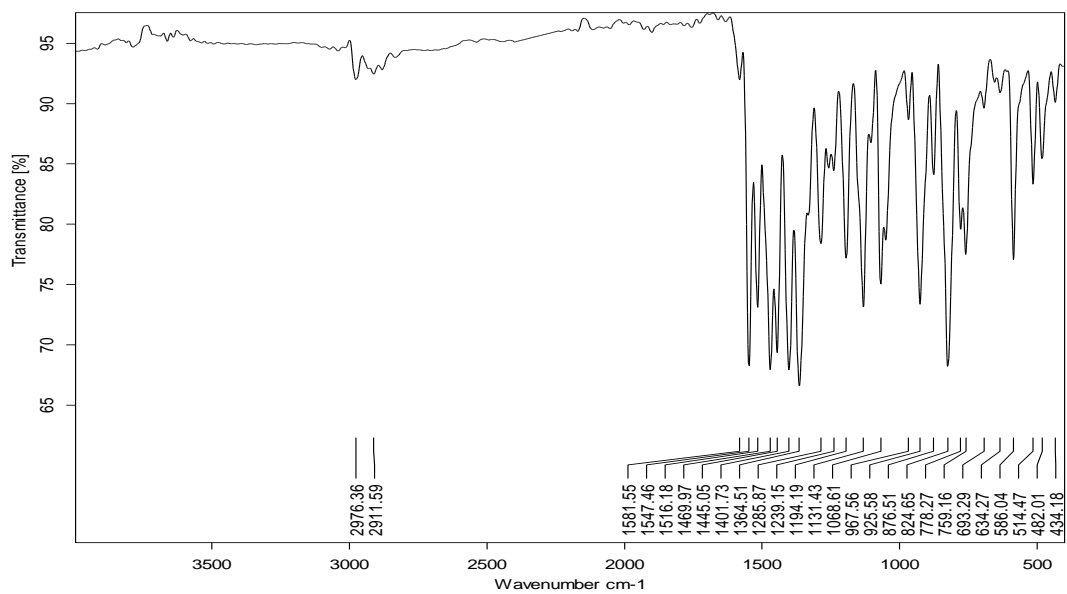


Anexo 4. 5. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

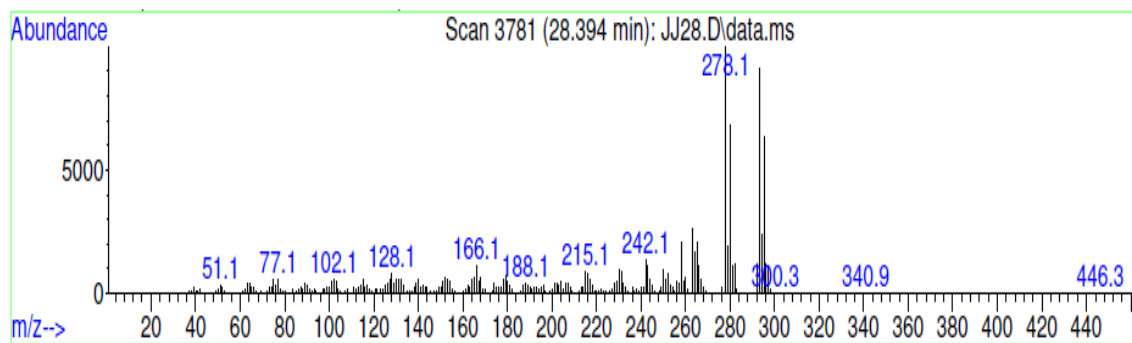


ANEXO 5. ESPECTROS IR, MS, HRMS, RMN ^1H , RMN ^{13}C , Y HSQC DE LA 4,8-DICLORO-6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA
5a

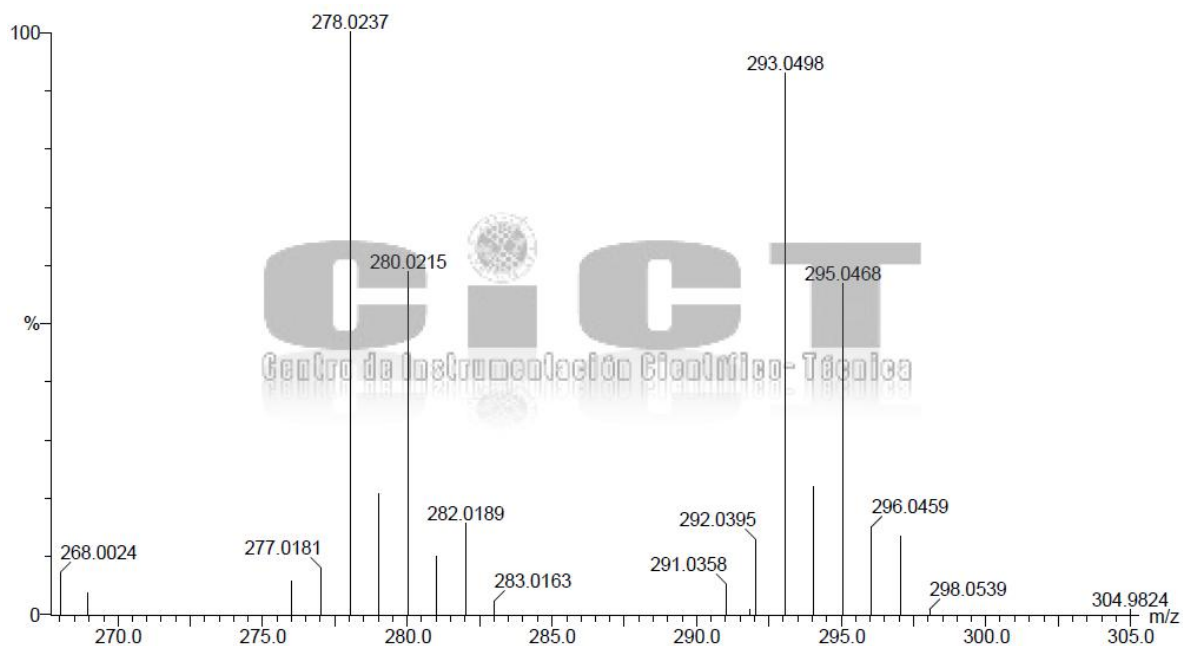
Anexo 5. 1. Espectro IR



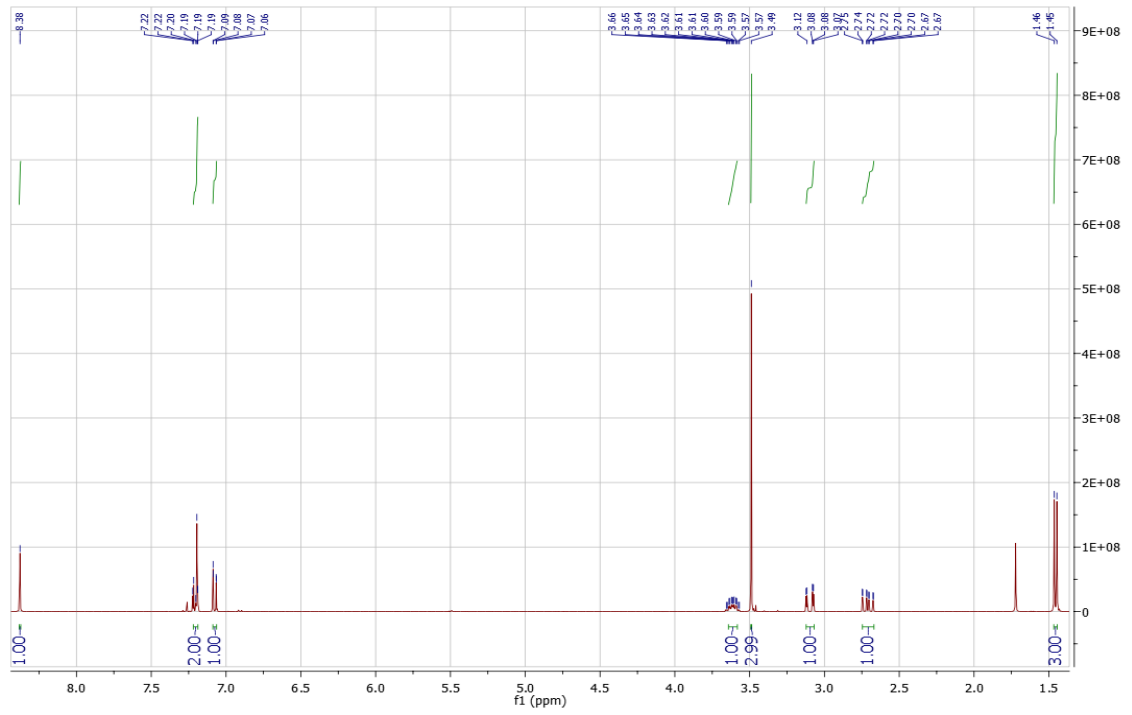
Anexo 5. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 293.09 g/mol ($C_{14}H_{13}Cl_2N_3$)



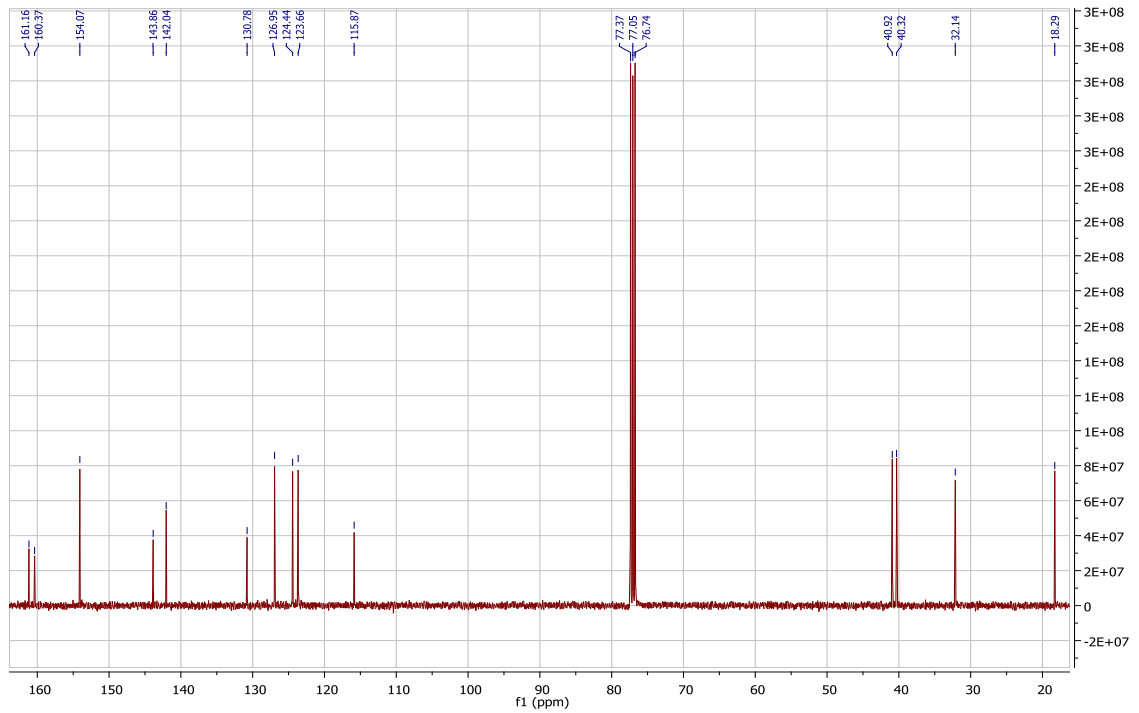
Anexo 5. 3. Espectro de masas de alta resolución. 293.0498 g/mol



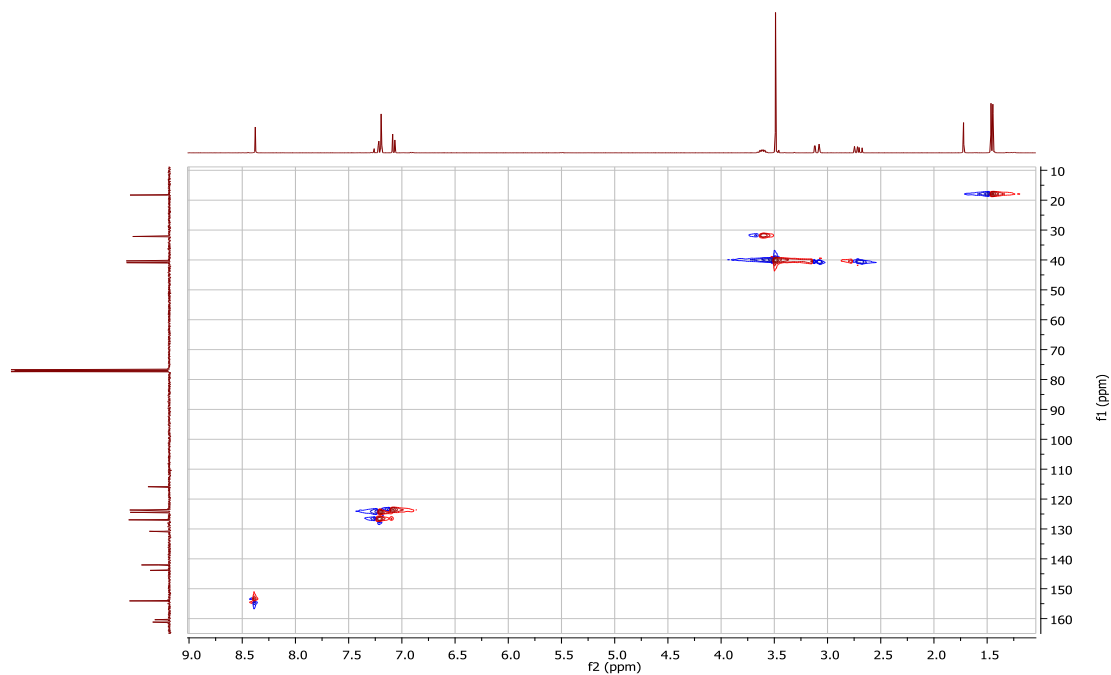
Anexo 5. 4. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



Anexo 5. 5. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

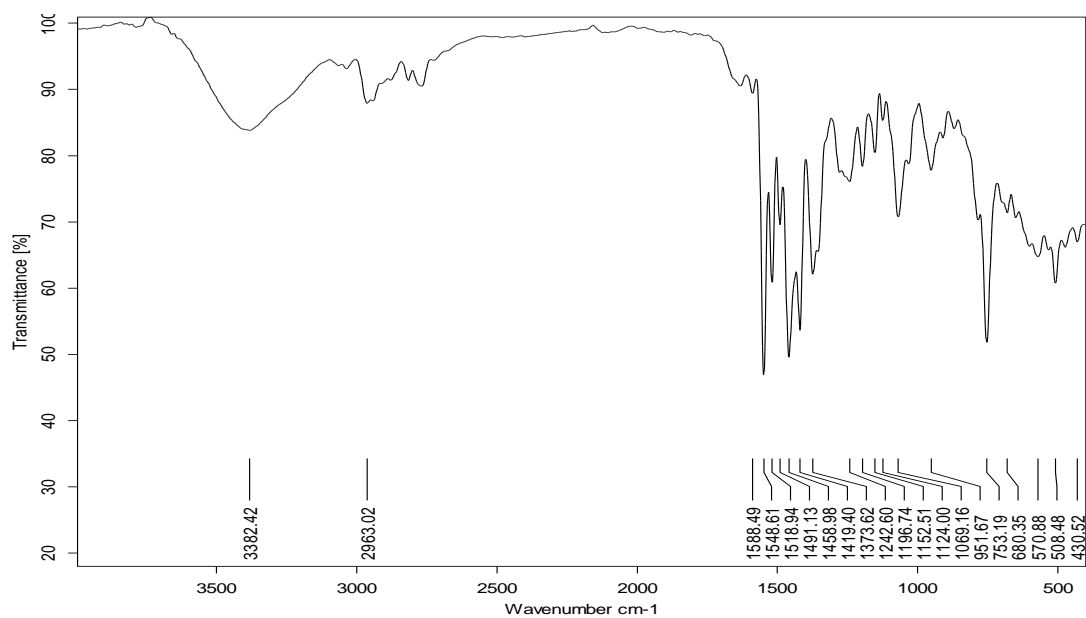


Anexo 5. 6. Espectro de correlación heteronuclear HSQC

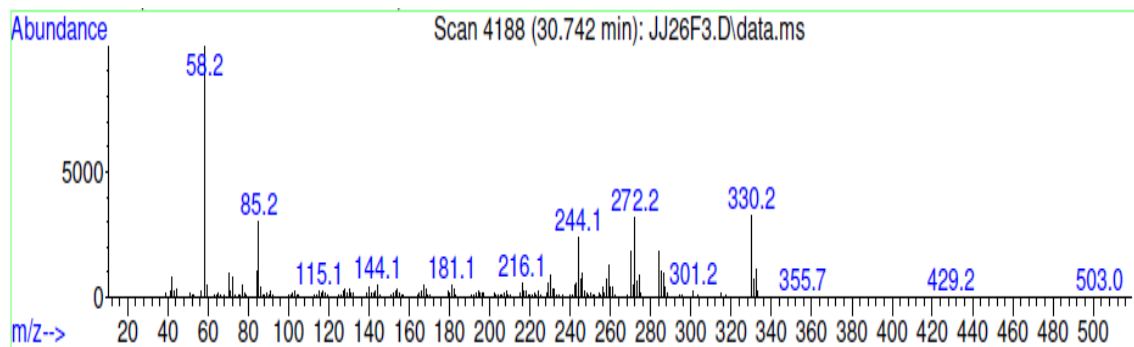


ANEXO 6. ESPECTROS IR, MS, RMN ^1H Y RMN ^{13}C 3-(4-CLORO-6-METIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f] AZEPIN-11-IL)-N,N-DIMETILPROPAN-1-AMINA 5f

Anexo 6. 1. Espectro IR



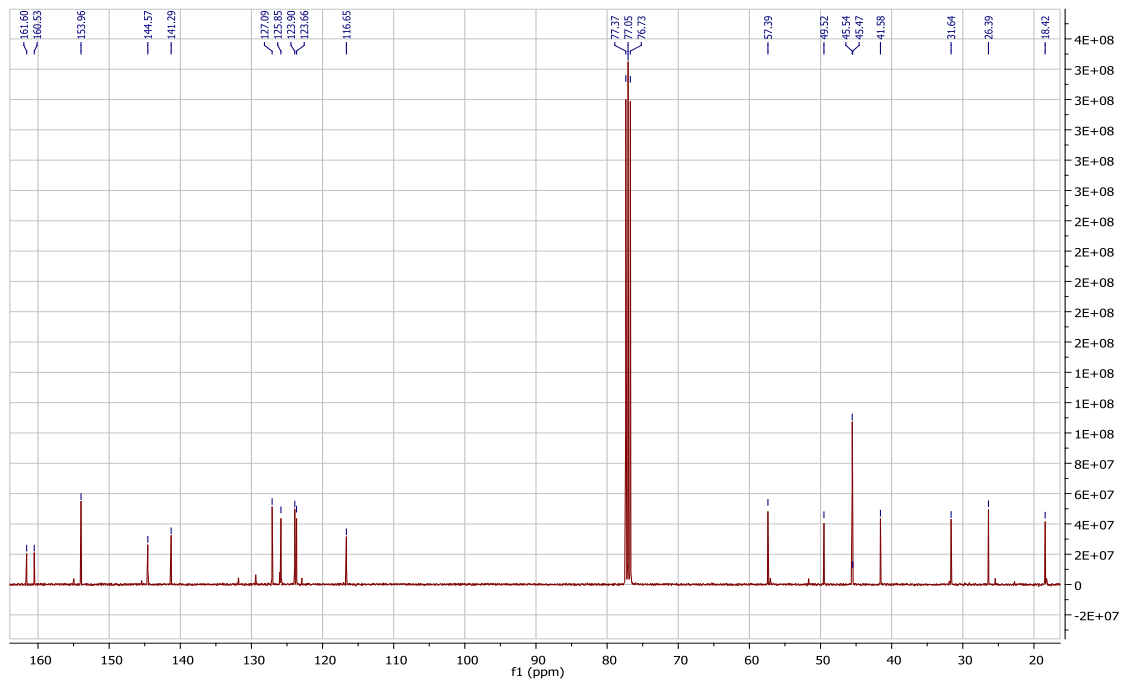
Anexo 6. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 330.86 g/mol (C₁₈H₂₃CIN₄)



Anexo 6. 3. Espectro de RMN ¹H (CDC₃, 400 MHz)

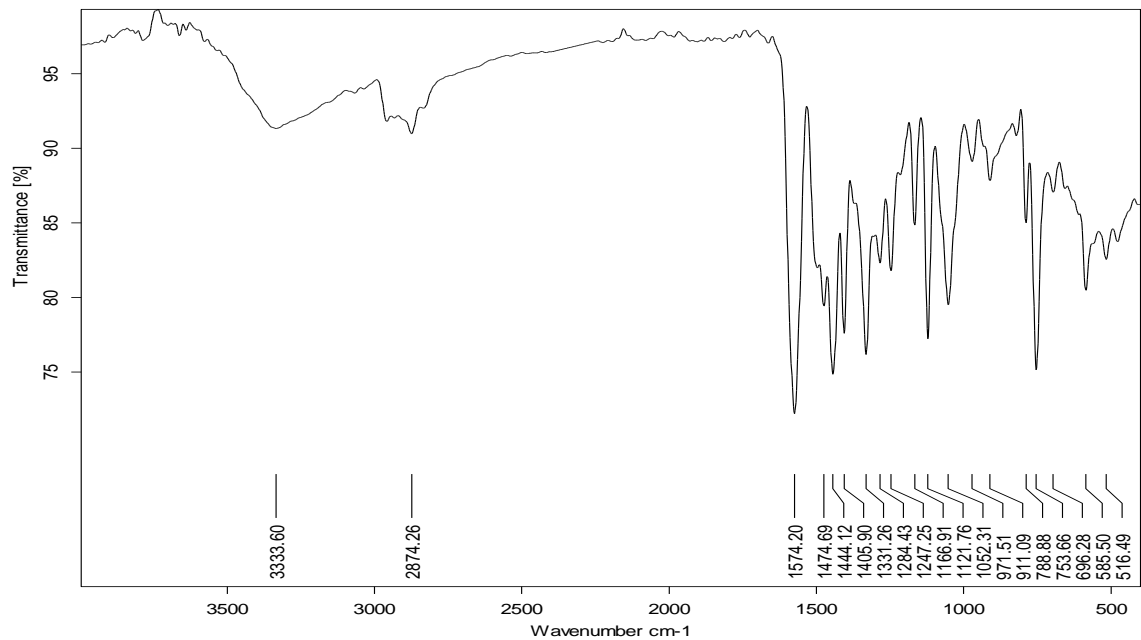


Anexo 6. 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

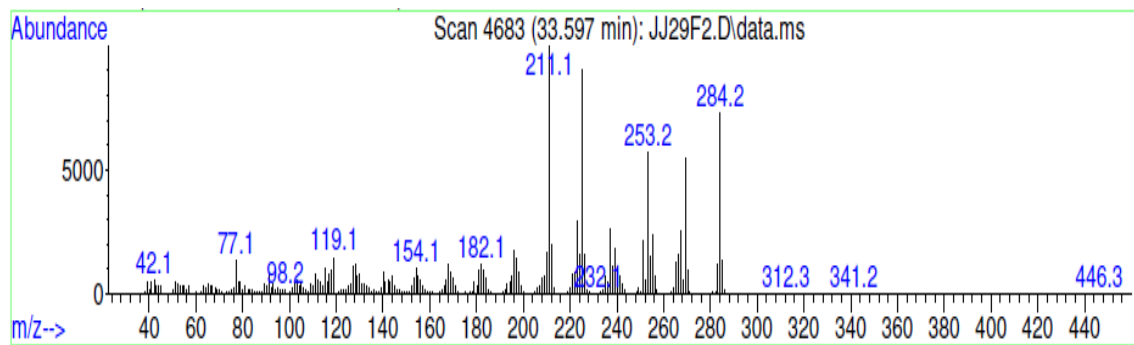


ANEXO 7. ESPECTROS IR, MS, RMN ^1H , Y RMN ^{13}C DEL 2-((6,11-DIMETIL-5,6-DIHIDRO-11H-BENZO[b]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPIN-4-IL)AMINO)ETANOL **6**

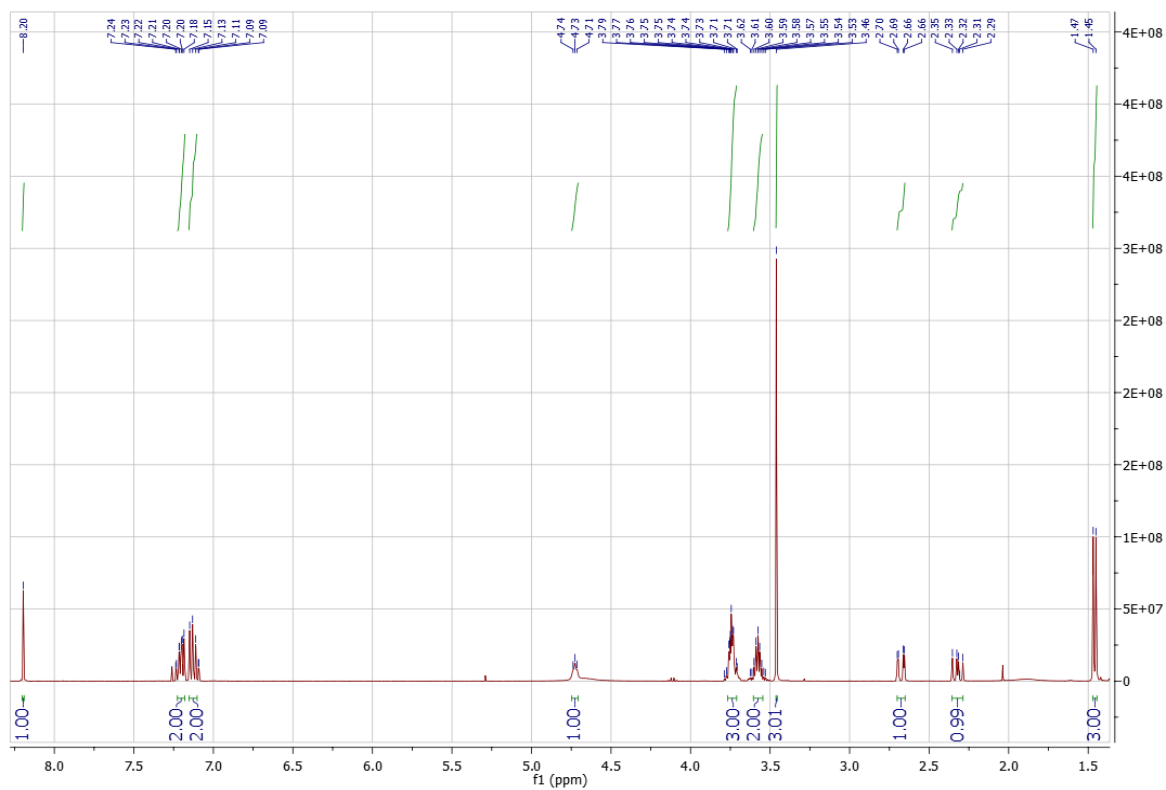
Anexo 7. 1. Espectro IR



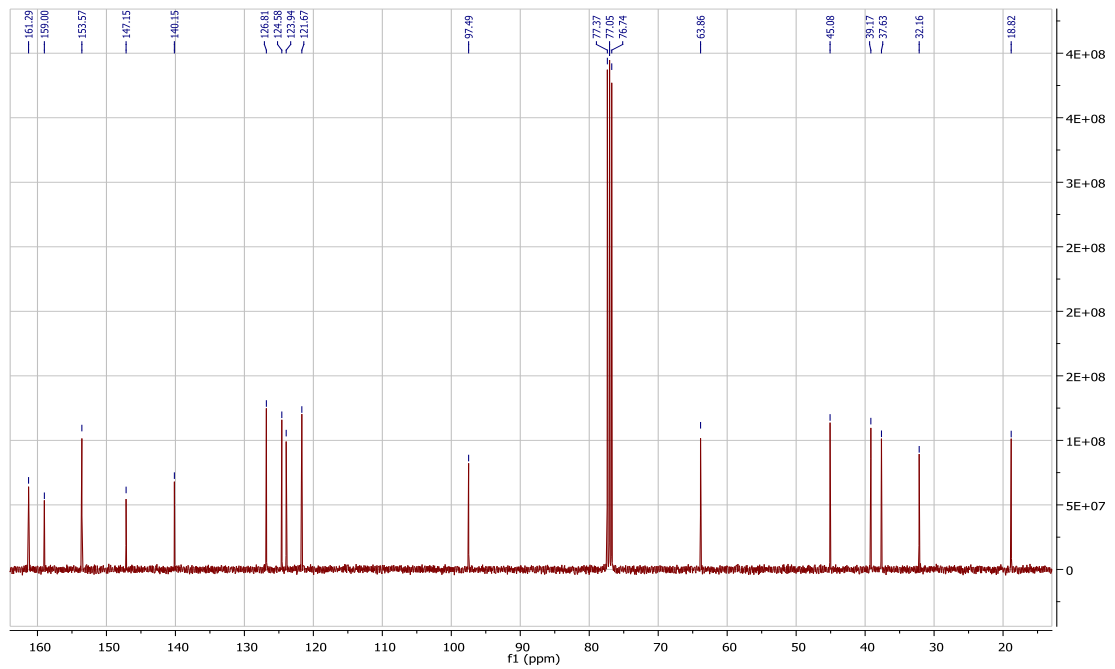
Anexo 7. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 284.36 g/mol (C₁₆H₂₀N₄O)



Anexo 7. 3. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

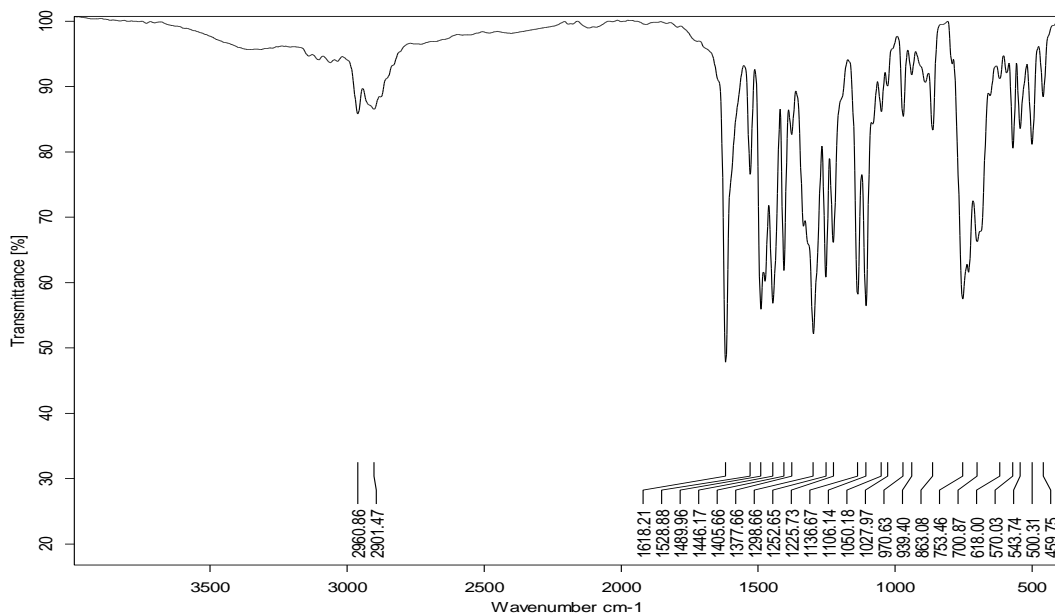


Anexo 7. 4. Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz)

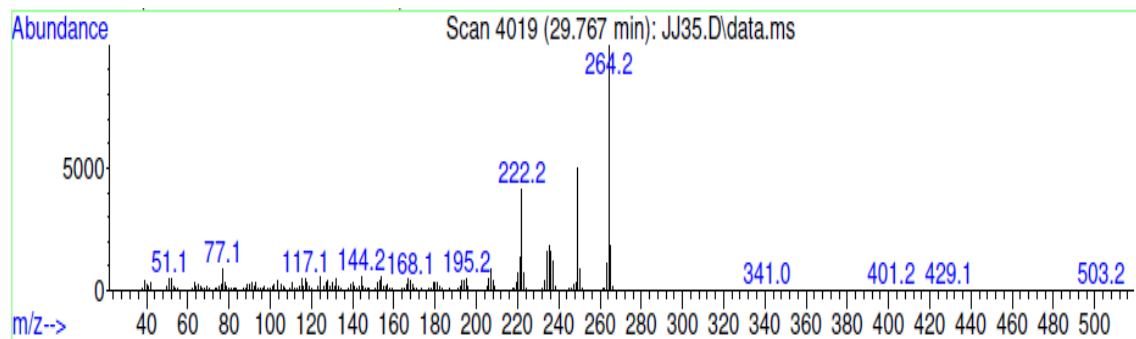


ANEXO 8. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C Y HSQC DE LA 7,12-DIMETIL-12,13-DIHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA 7

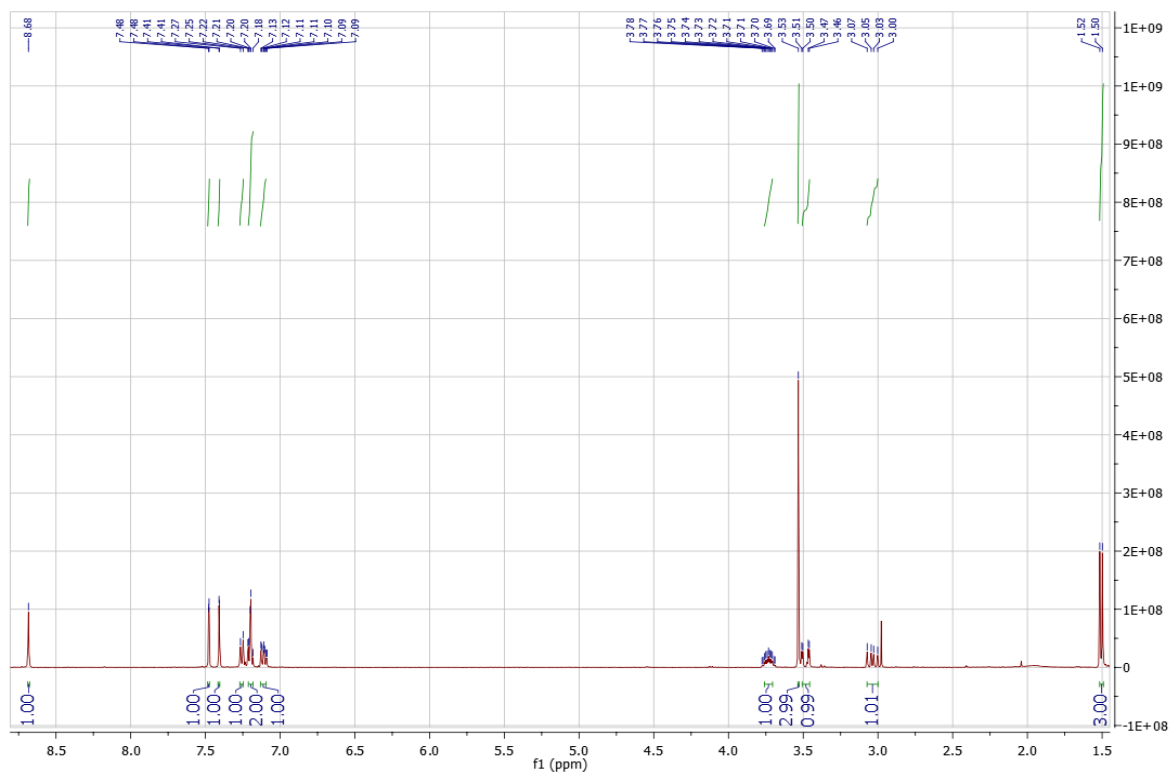
Anexo 8. 1. Espectro IR



Anexo 8. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 264.33 g/mol (C₁₆H₁₆N₄)

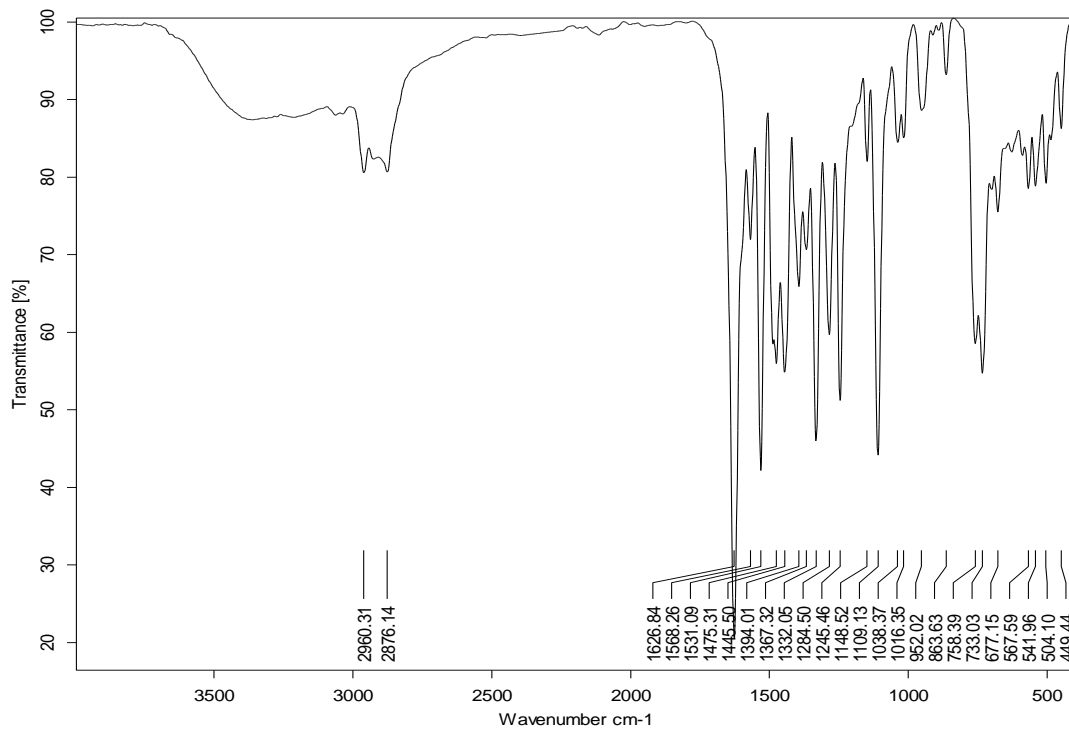


Anexo 8. 3. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

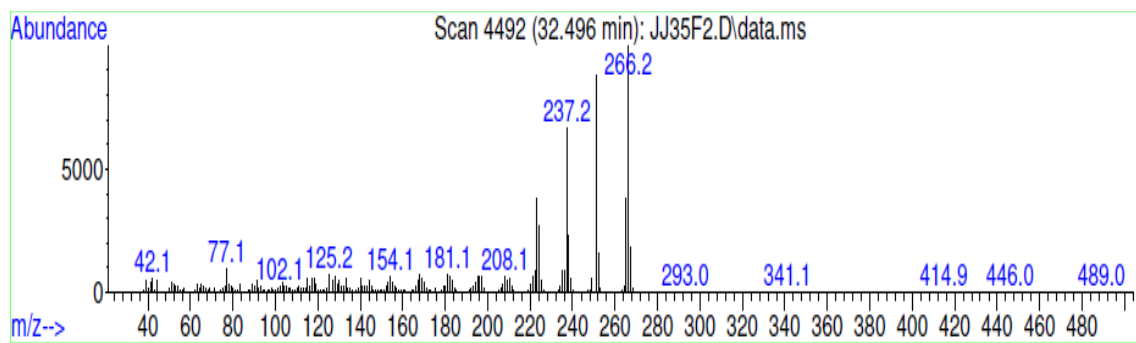


ANEXO 9. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, Y RMN ¹³C DE LA LA 7,12-DIMETIL-2,3,12,13-TETRAHIDRO-7H-BENZO[b]IMIDAZO[1',2':1,6]PIRIMIDO[5,4-f]AZEPINA 7'

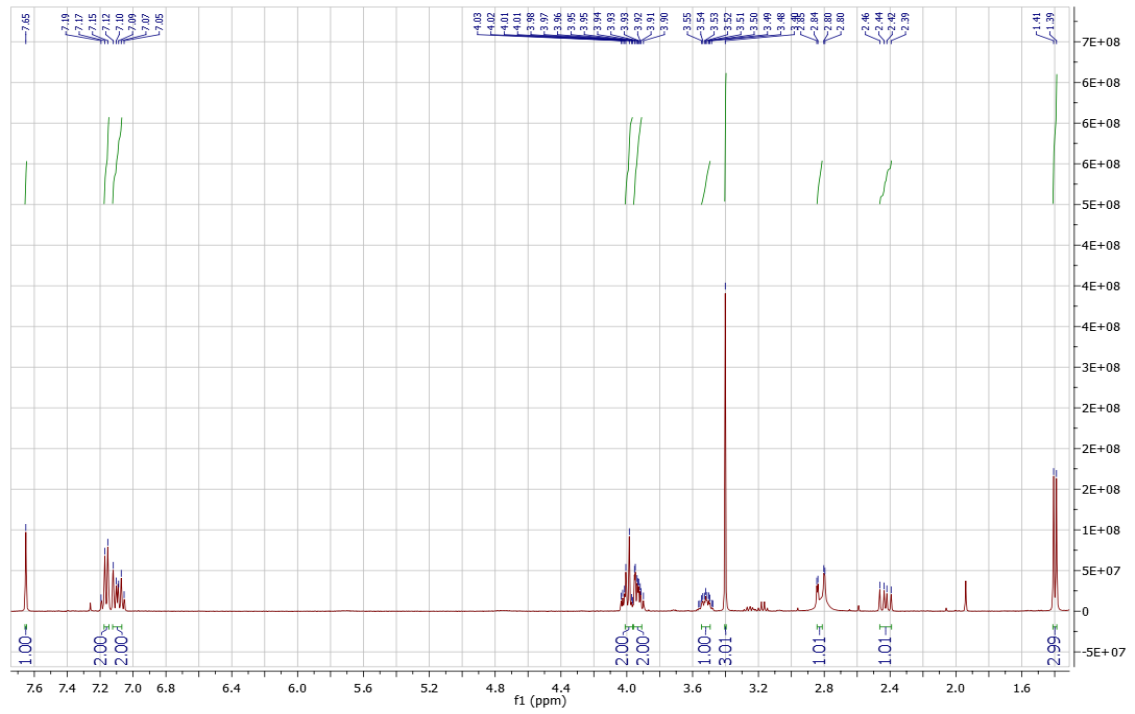
Anexo 9. 1. Espectro IR



Anexo 9. 2. Espectro de masas (EI 70 eV) 266.35 g/mol (C₁₆H₁₈N₄)



Anexo 9. 3. Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)



Anexo 9. 4. Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz)

