

**EXTENSIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN AMINO-*CLAISEN* A LA
PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE LA 6, 11-
DIHIDRODIBENZO[*b,e*]AZEPINA**

JACQUELINE JAIMES BARAJAS

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

2004

**EXTENSIÓN DE LA TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN A LA
PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE LA 6, 11-
DIHIDRODIBENZO[*b,e*]AZEPINA**

JACQUELINE JAIMES BARAJAS

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

Director

Alirio Palma Rodriguez

Químico, Ph.D.

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

2004

RESUMEN

Palabras Claves: dibenzo[b,e]azepinas, orto-alilación, transposición amino-Claisen, alquilación electrofílica intramolecular.

En este trabajo de investigación se planteó una nueva ruta para acceder al anillo de la dibenzo[b,e]azepina. Esta ruta se fundamenta en la posibilidad realizar la orto-alilación de anilinas mediante la transposición amino-Claisen de N-alil-N-bencilanilinas promovida por ácidos de Lewis, y la posterior alquilación electrofílica intramolecular de las orto-alilanilinas transpuestas en condiciones de catálisis ácida. La puesta en marcha de esta ruta sintética nos permitió acceder a dibenzo[b,e]azepinas funcionalizadas, a partir de anilinas y aldehídos aromáticos comerciales. A su vez, las dibenzo[b,e]azepinas que se obtuvieron podrán servir de precursores en la síntesis de sustancias con reconocida actividad sobre el sistema nervioso central. Además se estudió los alcances sintéticos de esta nueva ruta sintética al realizar la transformación de espirodihidroquinolinas en el nuevo sistema heterocíclico de la espiropirido[3,2,1-a]dibenzo[b,f]azepina, mediante la siguiente secuencia de reacciones: N-alilación, transposición amino-claisen, N-bencilación y, por último, alquilación intramolecular de Friedel-Crafts. La ruta sintética diseñada es apropiada para llevar a cabo la construcción del anillo dibenzo[b,e]azepínico. A través de esta ruta se logró sintetizar ocho derivados de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina (compuestos 28, 30-36). Los resultados obtenidos del análisis por IR y EM del producto ciclado 55 también indican que nuestra ruta sintética se puede hacer extensiva a la síntesis del espirosistema tetracíclico de la dibenzo[b,e]pirido[3,2,1-de]azepina, un nuevo sistema heterocíclico aun no descrito en la literatura.

SUMMARY

Keys Words: dibenz[b,e]azepines, orto-alylation, amino-Claisen rearrangement, electrophilic intramolecular alkylation.

In this research we raises a new simple and efficient shynthesis to get dibenz[b,e]azepines. This method consist of the posibilidad to do the orto-alylation of anilines by amino-Claisen rearrangement of N-alyl-N-bencylanilines using Lewis acid and them we made the electrophilic intramolecular alkilation of the rearrangementes orto-alylanilines by catálisis acid conditions. By means of this shynthetic rute we can get dibenz[b,e]azepines from commercials anilines and aromatic aldehydes. All the dibenzo[b,e]azepines that we can get in this work will be used like forerunner in the synthesis of compounds with activity recognaized in the central nervous system. Resides we studied the synthetics reaches of this new synthetic rute when we made the conversion of espirodihydroquinolines in the new heterocyclic system of the espiropyrido[3,2,1-a]dibenz[b,f]azepine by means of the next reactions sequence: N-alylation, amino-Claisen rearrangement, N-bencylation and by the end electrophilic intramolecular alkylation of Friedel-Crafts. This shyntetic rute is one of the best way to obtain the contruction of dibenz[b,e]azepinic ring. Using this rute we can make the synthesis of derivatives eight of the 6,11-dihydro-11-etyl-5H-dibenz[b,e]azepine (compounds 28, 30-36) The results that we get in the analysis by IR y EM of the cyclic product 55 show as that we synthetic rute can be efective in the synthesis of the new tetracyclic espyro-system of the dibenz[b,e]pyrido[3,2,1-de]azepine. One new heterocyclic system that until now don't have been described in the literature.

ABREVIATURAS

CCF	Cromatografía de capa fina
CG	Cromatografía de gases
cm	Centímetros
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
dt	Doblete de triplete
EM	Espectrometría de masas
eV	Electrón voltio
g	Gramos
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation
Hz	Hertzios
IR	Espectroscopía infrarroja
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M	Peso molecular
m/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular
mL	Mililitro
mm Hg	Milímetros de mercurio
°C	Grados Centígrados
ppm	Partes por millón
q	Cuartete
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones

s	Singulete
t	Triplete
t_R	tiempo de retención
UV	Espectroscopía ultravioleta
Vib. F	Vibración de flexión
Vib. T	Vibración de tensión

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	1
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	5
1.1 ASPECTOS SINTÉTICOS. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LAS DIBENZO[b,e]AZEPINAS	7
1.1.1 Obtención de derivados de la dibenzo[b,e]azepina mediante la formación de un nuevo enlace C-C.	8
1.1.1.1 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas tetracíclicas a partir de la orto-bencilanilina.</i>	8
1.1.1.2 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de N-bencilanilinas.</i>	9
1.1.1.3 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir del ácido bencilidenantranílico.</i>	10
1.1.1.4 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de orto-acetamidobenzofenonas.</i>	11
1.1.1.5 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de isocianatos de la anilina.</i>	13
1.1.1.6 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de anilidas del ácido orto-carboxicarboxílico.</i>	13
1.1.1.7 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas tetracíclicas a partir de óxido de estireno.</i>	14
1.1.1.8 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir del alcohol orto-aminobencílico.</i>	15
1.1.2 Obtención de dibenzo[b,e]azepinas mediante la expansión del anillo central de la antraquinona.	16
1.1.2.1 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas vía reacción de Schmidt.</i>	17
1.1.2.2 <i>Obtención de dibenzo[b,e]azepinas mediante el rearrreglo de Beckmann.</i>	17
1.1.3 Obtención de dibenzo[b,e]azepinas mediante la formación de un enlace	

C-N que no involucra expansión de anillos.	18
<i>1.1.3.1 Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir del ácido orto-(2-aminobenzoil)benzóico</i>	18
1.2 LAS DIBENZO[b,e]AZEPINAS EN LA NATURALEZA	19
1.3 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	21
1.4 ASPECTOS TEÓRICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN	31
1.4.1 Transposiciones sigmatrópicas.	31
1.4.2 Reordenamiento de <i>Cope</i> utilizando catalizadores.	33
1.4.3 Reordenamiento aza- <i>Cope</i> .	34
1.4.4 Reordenamiento de <i>Claisen</i> utilizando catalizadores.	36
1.4.5 Reordenamiento Amino- <i>Claisen</i> .	37
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	41
OBJETIVOS	44
2.1 OBJETIVO GENERAL	44
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
3. PARTE EXPERIMENTAL	45
3.1 OBTENCIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS <u>1-9</u> , PRODUCTOS DE PARTIDA	47
3.2 OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL -N-BENCILANILINAS <u>10-18</u>	50
3.3 TRANSPOSICIÓN AMINO- <i>CLAISEN</i> DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS <u>10-18</u>	53
3.4 CICLACIÓN ELECTROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE LAS <i>orto</i> -ALILANILINAS <u>18-27</u>	56
3.5 OBTENCIÓN DE LOS N-ALIL-3,4-DIHIDROESPIRO[QUINOLINA -2,1'-CICLOHEXANOS] <u>42-46</u>	60
3.6 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-3,4-DIHIDROESPIRO[QUINOLINA -2,1'-CICLOHEXANOS] <u>47-51</u>	62
3.7 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIDROESPIRO [QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] <u>52-54</u>	64

3.8 OBTENCIÓN DE LA 7-ETIL-3,5-DIMETIL-1,2,3,7-TETRAHIDRO-1-ESPIROCICLOHEXIL-1'-12 <i>H</i> -PIRIDO[3,2,1- <i>de</i>]DIBENZO[<i>b,e</i>] AZEPINA <u>55</u>	66
4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	67
4.1 OBTENCIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS <u>1-9</u>	68
4.2 OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL -N-BENCILANILINAS <u>10-18</u>	71
4.3 TRANSPOSICIÓN AMINO- <i>CLAISEN</i> DE LAS N-ALILANILINAS <u>10-18</u>	75
4.4 CICLACIÓN ELECTROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE LOS PRODUCTOS TRANSPUESTOS <u>19-27</u>	87
4.5 OBTENCIÓN DE LOS N-ALIL-3,4-DIHIODROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] <u>42-46</u>	101
4.6 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-3,4-DIHIODROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] <u>47-51</u>	108
4.7 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIODROESPIRO [QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] <u>52-54</u>	114
4.8 INTENTO DE CICLACIÓN DEL 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIODROESPIRO [QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANO] <u>53</u>	119
CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS	122
ANEXOS	124

LISTA DE ANEXOS

	pág.
Anexo 1. Espectros de IR y masas de la N-bencilanilina <u>1</u> .	125
Anexo 1.1 Espectro de IR de la N-bencilanilina <u>1</u> .	125
Anexo 1.2 Espectro de masas de la N-bencilanilina <u>1</u> .	125
Anexo 2. Espectros de IR y masas de la N-bencil-4-flúoroanilina <u>4</u> .	126
Anexo 2.1 Espectro de IR de la N-bencil-4-flúoroanilina <u>4</u> .	126
Anexo 3. Espectros de IR, masas, RMN ¹ H, DEPT-135 y HMQC de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	127
Anexo 3.1 Espectro de IR de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	127
Anexo 3.2 Espectro de masas de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	127
Anexo 3.3 Espectro de RMN ¹ H de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	128
Anexo 3.4 Espectro de DEPT-135 de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	128
Anexo 3.5 Espectro de HMQC de la N-alil-N-bencilanilina <u>10</u> .	129
Anexo 4. Espectros de IR, masas, RMN ¹ H, ¹³ C, DEPT-135 y HMQC de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina <u>13</u> .	130
Anexo 4.1 Espectro de IR de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina <u>13</u> .	130
Anexo 4.2 Espectro de masas de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina <u>13</u> .	130
Anexo 4.3 Espectros de RMN de ¹³ C y de DEPT-135 de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina <u>13</u> .	131
Anexo 4.4 Espectro de HMQC de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina <u>13</u> .	132
Anexo 5. Espectros de IR, masas, RMN ¹ H, ¹³ C y HMQC de la 2-alil-N-bencilanilina <u>19</u> .	133
Anexo 5.1 Espectro de IR de la 2-alil-N-bencilanilina <u>19</u> .	133
Anexo 5.2 Espectro de masas de la 2-alil-N-bencilanilina <u>19</u> .	133
Anexo 5.3 Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil-N-bencilanilina <u>19</u> .	134
Anexo 5.4 Espectro de RMN ¹³ C de la 2-alil-N-bencilanilina <u>19</u> .	134

Anexo 5.5 Espectro de HMQC de la 2-alil-N-bencilanilina 19 .	135
Anexo 6. Espectros de IR, masas, H,H-COSY y HMQC de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22 .	136
Anexo 6.1 Espectro de IR de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22 .	136
Anexo 6.2 Espectro de masas de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22 .	136
Anexo 6.3 Espectro de H,H-COSY de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22 .	137
Anexo 6.4 Espectro de HMQC de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22 .	138
Anexo 7. Espectros de IR, RMN ¹ H y HMQC de la 6,11-dihidro-11-etil-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 28 .	139
Anexo 7.1 Espectro de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 28 .	139
Anexo 7.2 Espectro de RMN ¹ H de la 6,11-dihidro-11-etil-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 28 .	139
Anexo 8. Espectros de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 31 y la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 31a .	140
Anexo 8.1 Espectro de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 31 .	140
Anexo 8.2 Espectro de IR de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 31a .	140
Anexo 9. Cromatograma y espectros de masas de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a .	141
Anexo 9.1 Cromatograma de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a .	141
Anexo 9.2 Espectros de masas de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a .	141
Anexo 10. Espectros de IR, masas, RMN ¹ H y HMQC del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42 .	143
Anexo 10.1 Espectro de IR del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42 .	143
Anexo 10.2 Espectro de masas del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-	

2,1'-ciclohexano] 42 .	143
Anexo 10.3 Espectro de RMN ¹ H del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 42 .	144
Anexo 10.4 Espectro de HMQC del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 42 .	144
Anexo 11. Espectros de IR y RMN ¹³ C del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 43 .	145
Anexo 11.1 Espectro del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 43 .	145
Anexo 11.2 Espectro de RMN ¹³ C del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 43 .	145
Anexo 12. Espectros de IR, masas y RMN ¹ H y ¹³ C del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 47 .	146
Anexo 12.1 Espectro de IR del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 47 .	146
Anexo 12.2 Espectro de masas del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 47 .	146
Anexo 12.3 Espectro de RMN ¹ H del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 47 .	147
Anexo 12.4 Espectro de DEPT-135 del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 47 .	147
Anexo 13. Espectros de IR, masas y HMQC del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 48 .	148
Anexo 13.1 Espectro de IR del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 48 .	148
Anexo 13.2 Espectro de masas del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 48 .	148
Anexo 13.3 Espectro de HMQC del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 48 .	149
Anexo 14. Espectros de IR, masas y RMN ¹ H del 8-alil-1-bencil-4-metil-	

3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 52 .	150
Anexo 14.1 Espectro de IR del 8-alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 52 .	150
Anexo 14.2 Espectro de masas del 8-alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 52 .	150
Anexo 15. Espectros de IR y de HMQC del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	151
Anexo 15.1 Espectro de IR del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	151
Anexo 15.2 Espectro de HMQC del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	151

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Principales rutas sintéticas para construir el anillo de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina.	7
Esquema 2. Síntesis del antidepresante mianserin a partir de la <i>orto</i> -bencilanilina.	8
Esquema 3. Obtención de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina mediante la reacción de <i>Bischler-Napieralski</i> .	9
Esquema 4. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de N-bencilanilinas.	10
Esquema 5. Preparación de la morfántridina a partir del ácido bencilidenantranílico.	10
Esquema 6. Obtención de β -lactamas tetracíclicas con el fragmento de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina a partir de <i>orto</i> -acetamidobenzofenonas.	11
Esquema 7. Obtención de 11-fenil-5,6-dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepinas a partir de <i>orto</i> -acetamidobenzofenonas.	12
Esquema 8. Obtención de 6-oxodibenzo[<i>b,e</i>]azepinas por ciclación intramolecular de isocianatos de la anilina.	13
Esquema 9. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas a partir de anilidas del ácido <i>orto</i> -carboxicarboxílico.	14
Esquema 10. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas tetracíclicas a partir de óxido de estireno.	15
Esquema 11. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas tetracíclicas a partir del alcohol <i>orto</i> -aminobencílico.	16
Esquema 12. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas vía reacción de <i>Schmidt</i> .	17
Esquema 13. Obtención de dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas de interés farmacológico mediante el rearreglo de <i>Beckmann</i> .	18
Esquema 14. Síntesis de la perlapina a partir del ácido	

<i>orto</i> -(2-aminobenzoil)benzoico.	19
Esquema 15. Síntesis total de la pancracina.	20
Esquema 16. Transposiciones sigmatrópicas.	32
Esquema 17. Efecto de los sustituyentes en el reordenamiento <i>Cope</i> .	33
Esquema 18. Ejemplo de transposición de <i>Cope</i> catalizada por ácidos de <i>Lewis</i> .	34
Esquema 19. Reordenamiento 2-aza- <i>Cope</i> .	35
Esquema 20. Obtención de un análogo de la nicotina mediante un reordenamiento 2-aza- <i>Cope</i> .	35
Esquema 21. Transposición de alil aril éteres con ácidos de <i>Lewis</i> .	36
Esquema 22. Transposición de <i>Claisen</i> de alil aril éteres utilizando ácidos de <i>Brønsted</i> .	37
Esquema 23. Reordenamiento amino- <i>Claisen</i> .	37
Esquema 24. Ejemplo de transposición amino- <i>Claisen</i> .	38
Esquema 25. Productos de la transposición amino- <i>Claisen</i> de la N-alil anilina en presencia de ZnCl ₂ .	39
Esquema 26. Uso del BF ₃ ·Et ₂ O como catalizador de la transposición de algunos derivados de la N-alil anilina.	39
Esquema 27. Transposición amino- <i>Claisen</i> utilizando APTS.	40
Esquema 28. Ruta sintética alterna para acceder a dibenzo [b,e]azepinas funcionalizadas.	43
Esquema 29. Síntesis de dibenzo[b,e]azepinas a partir de N-bencilanilinas.	67
Esquema 30. Aplicación de nuestra ruta sintética en la preparación de espirodibenzo[b,e]pirido[3,2,1- <i>de</i>]azepinas.	68
Esquema 31. Obtención de las N-bencilanilinas <u>1-9</u> .	69
Esquema 32. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de la N-bencilanilina	71
Esquema 33. Obtención de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	72
Esquema 34. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-alil-N-bencil-4-flúoroanilina <u>13</u> .	74
Esquema 35. Transposición amino- <i>Claisen</i> de las N-alil-N-bencilanilinas	

<u>10-18.</u>	78
Esquema 36. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina <u>22.</u>	81
Esquema 37. Productos finales de la transposición amino- <i>Claisen</i> de las N-alil-anilinas <u>11</u> y <u>17.</u>	85
Esquema 38. Ciclación intramolecular de los orto-alil(propenil-1)anilinas <u>19-27.</u>	90
Esquema 39. Obtención de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46.</u>	101
Esquema 40. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] <u>43.</u>	103
Esquema 41. Obtención de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51.</u>	108
Esquema 42. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] <u>48.</u>	110
Esquema 43. Obtención de los 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>52-54.</u>	114
Esquema 44. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] <u>53.</u>	116
Esquema 45. Ciclación intramolecular del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] <u>53.</u>	119
Esquema 46. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 7-etil-3,5-dimetil-1,2,3,7-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-12 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>a</i>]dibenzo[<i>b,e</i>]azepina <u>55.</u>	120

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Estructura de la hepzidina.	1
Figura 2. Compuestos dibenzoheterocíclicos que actúan sobre el sistema nervioso central.	2
Figura 3. Isómeros estructurales de la dibenzoazepina.	5
Figura 4. Nuevos antagonistas de los receptores 5-HT en la serie de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas tetracíclicas.	6
Figura 5. Estructura de la mirtazapina.	7
Figura 6. Alcaloides con el anillo dibenzo[<i>b,e</i>]azepínico parcialmente reducido.	20
Figura 7. Adrenoreceptores α_2 , análogos del mianserin.	22
Figura 8. Mianserin-haloperidol.	22
Figura 9. Derivados del mianserin utilizados en el tratamiento del asma y las alergias.	23
Figura 10. Dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas con acción hipnótica.	24
Figura 11. Drogas antiscicóticas derivados de la perlapina que no producen diskinesia.	25
Figura 12. Dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas tricíclicas con actividades anticolinérgica y sedativa.	26
Figura 13. Derivados de la morfantridina con actividad antiespasmódica.	26
Figura 14. Derivados de la morfantridina con actividades antiarrítmica y antiinflamatoria.	27
Figura 15. Derivados de la morfantridina utilizados en el tratamiento de la enfermedad de <i>Parkinson</i> .	27
Figura 16. 11-Arildibenzoazepinas utilizadas como antiinflamatorios y en el tratamiento de la diarrea y la proliferación anormal de las células.	28
Figura 17. Dibenzoazepinas tetracíclicas utilizadas como agentes ansiolíticos y antidepresantes.	29

Figura 18. Estructura de la epinastina.	30
Figura 19. Dibenzazepina utilizada en el tratamiento de la arteriosclerosis, osteoporosis y cáncer.	30
Figura 20. Agentes antiretrovirales en la serie de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas.	31
Figura 21. Conformaciones de silla y bote del sustrato en el reordenamiento <i>Claisen</i> .	32
Figura 22. Estructura de las N-bencilanilinas <u>1-9</u> .	47
Figura 23. Estructura de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	50
Figura 24. Estructura de las 2-alil-N-bencilanilinas <u>19-27</u> .	53
Figura 25. Estructura de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas <u>28-36</u> .	56
Figura 26 Estructura de los N-alildihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46</u> .	60
Figura 27. Estructura de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51</u> .	62
Figura 28. Estructura de los 8-alil-1-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>52-54</u> .	64
Figura 29. Estructura de la espirodibenzo[<i>b,e</i>]pirido[3,2,1- <i>de</i>]azepina <u>55</u> .	66
Figura 30. Espectro de RMN ¹ H de la N-alil-N-bencil-4-flúoroanilina <u>13</u> .	75
Figura 31. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina <u>22</u> .	82
Figura 32. Estructuras de los dos isómeros formados durante la transposición amino- <i>Claisen</i> de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina <u>18</u> .	83
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de los isómeros formados durante la transposición amino-Claisen de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina <u>18</u> .	84
Figura 34. Espectro de RMN ¹ H de la mezcla de isómeros geométricos formados durante la transposición de la N-alil-N-bencil-2-flúoroanilina <u>11</u> .	87
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina <u>31</u> .	93
Figura 36. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 6,11-	

dihidro-11-etil-2-flúoro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 31 .	94
Figura 37. Espectro de RMN ¹ H de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 31a .	95
Figura 38. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 31a .	95
Figura 39. Espectro de RMN ¹ H del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 43 .	105
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 48 .	111
Figura 41. Espectro de RMN ¹ H del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	117
Figura 42. Espectro de RMN ¹³ C del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	118
Figura 43. Espectro de DEPT-135 del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 .	118
Figura 44. Espectro de IR de la 7-etil-3,5-dimetil-1,2,3,7-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-12 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>a</i>]dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 55 .	120
Figura 45. Espectro de masas de la 7-etil-3,5-dimetil-1,2,3,7-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-12 <i>H</i> -pirido[3,2,1- <i>a</i>]dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 55 .	121

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las N-bencilanilinas <u>1-9</u> .	69
Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-bencilanilinas <u>1-9</u> .	70
Tabla 3. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	72
Tabla 4. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	73
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	76
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las N-alil-N-bencilanilinas <u>10-18</u> .	77
Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos transpuestos y de isomerización <u>19-27a</u> .	79
Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-bencilanilinas <u>19-27</u> .	80
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los compuestos <u>20</u> , <u>20a</u> , <u>26</u> y <u>26a</u> .	86
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos <u>20</u> , <u>20a</u> , <u>26</u> y <u>26a</u> .	86
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-alil-N-bencilanilinas <u>19</u> , <u>21-25</u> , <u>27</u> y <u>27a</u> .	88

Tabla 12. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las <i>orto</i> -alil-N-bencilanilinas <u>19</u> , <u>21-25</u> , <u>27</u> y <u>27a</u> .	89
Tabla 13. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas y dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas <u>28-36</u> .	91
Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los posibles productos de la ciclación <u>28-36</u> .	92
Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las dibenzoazepinas <u>28</u> , <u>30-32</u> , <u>34</u> y <u>36</u> .	97
Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las dibenzoazepinas <u>28a</u> , <u>29a</u> y <u>33a</u> .	98
Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las dibenzoazocinas <u>31a</u> , <u>35a</u> y <u>36a</u> .	99
Tabla 18. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las dibenzoazepinas y/o dibenzoazocinas <u>28-36</u> .	100
Tabla 19. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46</u> .	102
Tabla 20. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46</u> .	103
Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ, ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46</u> .	106
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ, ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>42-46</u> .	107
Tabla 23. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 8-alil--3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51</u> .	109

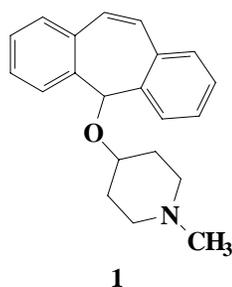
Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51</u> .	109
Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51</u> .	112
Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>47-51</u> .	113
Tabla 27. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>52-54</u> .	114
Tabla 28. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] <u>52-54</u> .	115

INTRODUCCIÓN

El creciente número de trastornos mentales que en la actualidad aquejan a la humanidad ha generado un desarrollo sostenido de fármacos más seguros y eficaces en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central¹.

Los agentes farmacológicos que poseen como estructura base un sistema dibenzo heterocíclico tienen su origen en una ciclación de precursores apropiados con inclusión de un heteroátomo que sirve de puente entre los dos anillos de benceno. Sin embargo, algunas modificaciones al anillo central proporcionan compuestos que muestran una mayor actividad antidepresante en comparación con su actividad tranquilizante. De esta manera, por ejemplo, se descubrió que el anillo central en algunos antidepresantes no necesariamente debe contener un heteroátomo². De hecho, un buen número de las drogas antidepresantes tricíclicas, son derivados de dibenzocicloheptadienos, como por ejemplo la hepzidina 1³ (figura 1).

Figura 1. Estructura de la hepzidina.



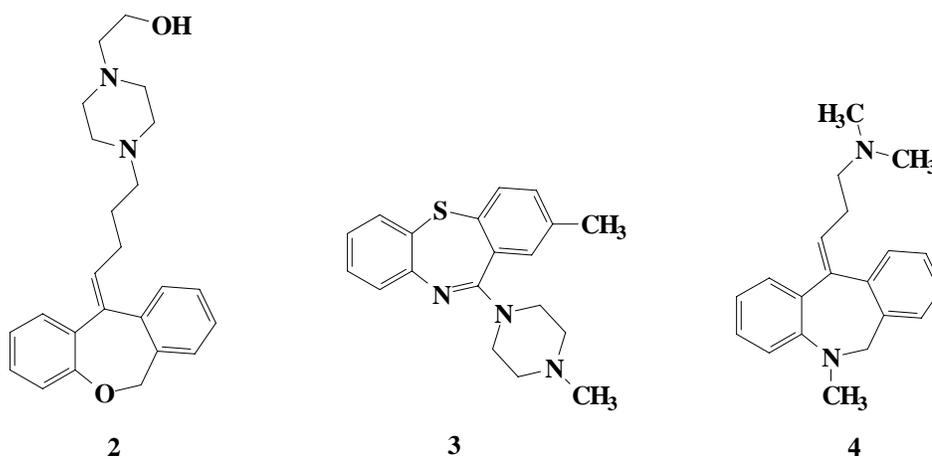
¹ GOODMAN, G. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. Mexico : Mc Graw Hill interamericana, 1996. v.1. p. 448-476.

² LEDNICER, Daniel and MITSCHER, Lester. The organic chemistry of drugs synthesis. New York : Willey-interscience publication, 1978. v.2. p. 409.

³ DAVIS, M. A. *et al.* New psycotropic agents. V. Derivatives of 5-cyano and 5-carboxamidodibenz[*a, d*]cycloheptadiene. In : Journal of medicinal chemistry. Vol. 6, No. 3 (may. 1963); p. 251-255.

Los compuestos dibenzoheterocíclicos, con pocas excepciones, muestran acentuada actividad sobre el sistema nervioso central. Como ejemplos podemos mencionar el pinoxepin 2, la metiapina 3 y la elantrina 4 (figura 2), los cuales actúan como antidepresantes⁴.

Figura 2. Compuestos dibenzoheterocíclicos que actúan sobre el sistema nervioso central.



Dentro de la gran familia de los compuestos dibenzoheterocíclicos encontramos el sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina, núcleo básico de moléculas que actúan como efectivos antiinflamatorios^{5,6}, antisicóticos⁷, antitusígenos⁸, antiarrítmicos⁹, etc.

⁴ LEDNICER, Daniel and MITSCHER, Lester. The organic chemistry of drugs synthesis. New York : Willey-interscience publication, 1978. v.2. p. 418-429.

⁵ ANDERSEN, K. *et al.* Novel heterocyclic compounds. Novo nordisk. Denmark. Patent. WO 9631482. 1996-10-10.

⁶ FREEDMAN. Method of treating inflammation with morphanthridines. Richardson-Merrel Inc. United States. Patent. US 3993757. 1976-11-23.

⁷ STEINER, Gerd. *et al.* Tricyclic epines. Novel (*E*)- and (*Z*)- 11*H*-dibenz[*b,e*]azepines as potential central nervous system agents. Variation of the basic side chain. *In* : Journal of medicinal chemistry. Vol. 29, No. 10 (may. 1986); p. 1877-1888.

⁸ KAMEI, Junzo. Use of epinastine as antitussivum. Boehringer Ingelheim International GmbH. Germany. Patent. EP 1000623A1. 2000-05-17.

⁹ WERNER, L. H. *et al.* Imidazoline derivatives with antiarrhythmic activity. *In* : Journal of medicinal chemistry. Vol. 10, No. 4 (jul. 1967); p. 575-582.

Algunas sustancias que contienen este núcleo son usadas en el tratamiento del asma¹⁰, las alergias^{10,11}, la depresión¹², los desordenes cardiovasculares y gastrointestinales¹³, y también como agentes hipnóticos y neurolépticos⁷, entre otras^{14,15,16}.

Los métodos de preparación de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina para fines farmacológicos están descritos en la literatura especializada; algunos de ellos son versátiles y eficaces por sus alcances sintéticos, otros, por el contrario, son bastante tediosos, pero la característica común de los métodos conocidos es que utilizan materiales de partida poco accesibles y bastante costosos. De otro lado, el papel importante que juegan las dibenzo[*b,e*]azepinas en el tratamiento de diversas enfermedades, ha obligado a los químicos sintéticos a asumir el reto de diseñar metodologías alternas que permitan acceder a nuevos derivados de este sistema, utilizando precursores más baratos y más funcionalizados.

Fue así como en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la UIS surgió la idea de desarrollar una ruta sintética alterna para obtener dibenzo[*b,e*]azepinas polifuncionalizadas a partir de diferentes anilinas y el benzaldehído (cloruro de bencilo). Nuestra ruta se fundamenta en el potencial sintético reconocido de dos

¹⁰ FUKUMI, Hiroshi. *et al.* 14B (R) Isomers of novel tetracyclic compounds having anti-allergic and anti-asthmatic activities, and their use. Sankyo Company. United States. Patent. US 5476848. 1995-12-19.

¹¹ DACH, Rolf. Process for the production of epinastine hydrochloride in the high-melting crystal modification. Boehringer Ingelheim pharma KG. United States. Patent. US 6403790B1. 2002-06-11.

¹² LYPACEWICZ, Maria, K. *et al.* Sposób wytwarzania 1,2,3,4,10,14b-heksahydro-2-metylodibenzo[*c,f*]pirazyno-[1,2-*a*]azepiny. Instytut Farmaceutyczny. Poland. Patent. PL 175287. 1998-12-31.

¹³ SIPIDO, Victor, Karel. *et al.* Substituted tetracyclic azepine derivatives which have affinity for 5-HT₂ receptors. Janssen Pharmaceutica. N. V. Belgium. Patent. WO 9614320. 1996-05-17.

¹⁴ URSILLO, Richard. Method of treating parkinsonism with morphanthridine derivatives. Colgate-Palmolive Company. United States. Patent. US 3497596. 1970-02-24.

¹⁵ WALTHER, G. *et al.* New tetracyclic guanidine derivatives with H₁-antihistaminic properties. Chemistry of epinastine. *In*: Arzneimittel forschung. Vol. 40, No. 4 (1990), p. 440-446.

¹⁶ ALBRIGTH, Jay Donald and REICH, Marvin Fred. Preparation of tricyclic benzazepines as vasopressin antagonist. *In*: Chemical abstracts. Vol. 128, No. 7 (jan.-jun. 1998), p.597.

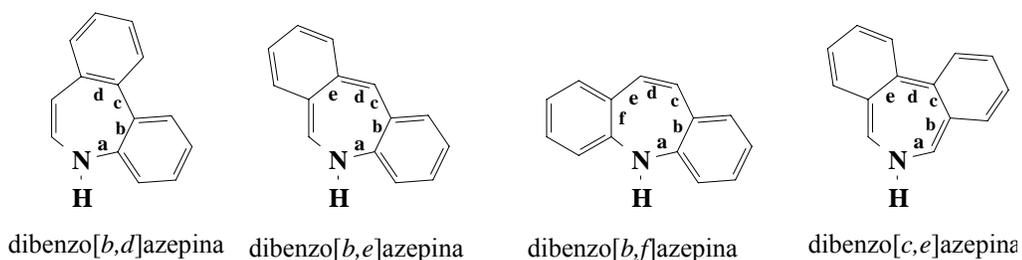
reacciones clásicas: la transposición amino-*Claisen* de N-alilanilinas y la alquilación intramolecular de *Friedel-Crafts* de sustratos que contienen simultáneamente un fragmento olefínico y un anillo de benceno disponible.

Las dibenzo[*b,e*]azepinas obtenidas en este trabajo de investigación pueden servir, a su vez, de precursores para preparar diferentes análogos estructurales de importantes fármacos utilizados actualmente en los tratamientos terapéuticos de diversas enfermedades.

1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como se mencionó anteriormente, entre las drogas que actúan sobre el sistema nervioso central se encuentran las dibenzoazepinas, pertenecientes a la familia de los compuestos tricíclicos nitrogenados. Según la manera como están fusionados los dos anillos de benceno al anillo azepínico, es posible la existencia de cuatro isómeros estructurales de este sistema tricíclico nitrogenado: la dibenzo[*b,d*]azepina, la dibenzo[*b,e*]azepina, la dibenzo[*b,f*]azepina y la dibenzo[*c,e*]azepina¹⁷ (figura 3).

Figura 3. Isómeros estructurales de la dibenzoazepina.



Es de resaltar que de las cuatro dibenzoazepinas isómeras, los isómeros [*b,e*], [*b,f*] y [*c,e*] son los que han encontrado mayor aplicación como agentes farmacológicos y, por ello, un gran número de derivados de estos sistemas han sido sintetizados. En general, sus principales métodos de síntesis son extensiones de aquellos empleados para la preparación de benzoazepinas¹⁷.

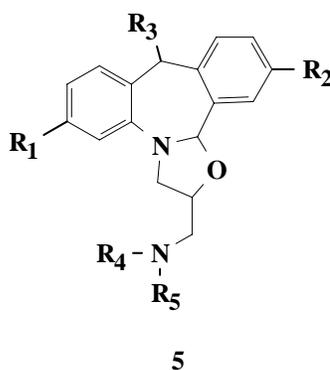
Muchos esfuerzos sintéticos y recursos económicos han sido dirigidos hacia la obtención de derivados de azepinas tetracíclicas por su rasgo estructural único y su

¹⁷ BARTON, Derek and OLLIS, David. Comprehensive organic chemistry. The synthesis and reactions of organic compounds. Oxford. Pergamon Press, 1979. v. 4. p. 592-595.

potencial biológico¹⁸. Para corroborar esta afirmación, a continuación presentamos dos ejemplos de investigaciones en esta área que se realizaron en los últimos años.

Recientemente, Andrés y colaboradores¹⁹ reportaron la síntesis de las dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas **5** (Figura 4), cuya actividad principal es la de actuar como antagonistas de los receptores 5-HT_{2A/2C}.

Figura 4. Nuevos antagonistas de los receptores 5-HT en la serie de las dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas.



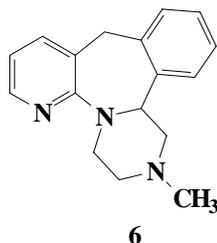
En la búsqueda de nuevas sustancias que revelen afinidad por los α -adrenoreceptores, Lee y colaboradores²⁰ sintetizaron derivados tetracíclicos de la pirido[2,3-*b*]azepina, los cuales, estructuralmente, se pueden visualizar como análogos de la mirtazapina **6** (figura 5).

¹⁸ LEDNICER, Daniel and MITSCHER, Lester. The organic chemistry of drugs synthesis. New York : Willey-interscience publication, 1978. v.1. p. 401.

¹⁹ ANDRÉS, Ignacio J. *et al.* Synthesis and structure-activity relationship of 2-(aminoalkyl)-2,3,3a,8-tetrahydrodibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*]azepine derivatives: A novel series of 5-HT_{2A/2C} receptors antagonist. Part 1. *In* : Bioorganic & medicinal chemistry letters. Vol. 12, No. 2 (jan. 2002), p. 243-248.

²⁰ LEE, Yeol Jae *et al.* Síntesis of tetracyclic pyrido[2,3-*b*]azepine derivatives as analogs of mirtazapine *via N*-acyliminium ion cyclization. *In* : Bulletin korean chemical society. Vol. 23, No. 11 (2002), p. 1623-1628.

Figura 5. Estructura de la mirtazapina.

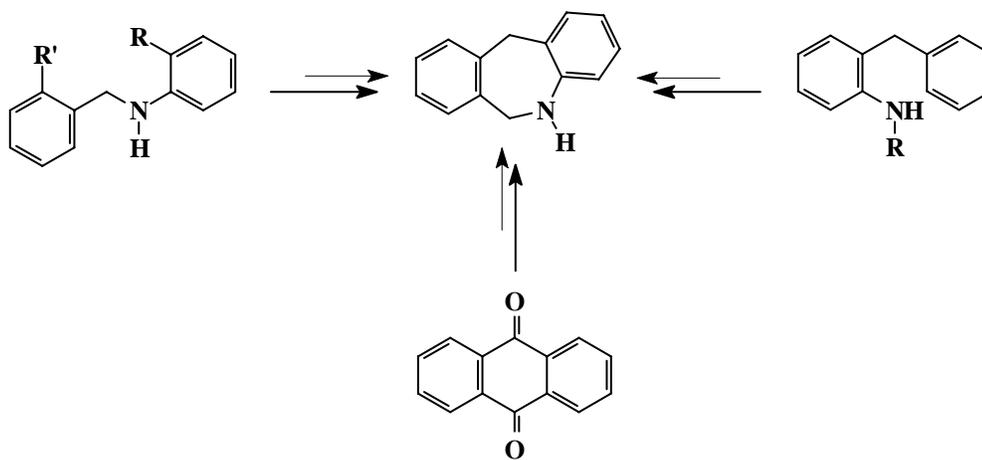


La importancia de las dibenzo[*b,e*]azepinas en la medicina ha impulsado el diseño de nuevos y más efectivos métodos de preparación, algunos de los cuales se describirán a continuación.

1.1 ASPECTOS SINTÉTICOS. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE LAS DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS

En general, las dibenzo[*b,e*]azepinas son preparadas por tres rutas sintéticas: la primera de ellas involucra una ciclación intramolecular con formación de un enlace C-C; la segunda, una expansión del anillo central de seis miembros de la antraquinona, y la tercera, una ciclación intramolecular con formación de un enlace C-N (esquema 1).

Esquema 1. Principales rutas sintéticas para construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina.

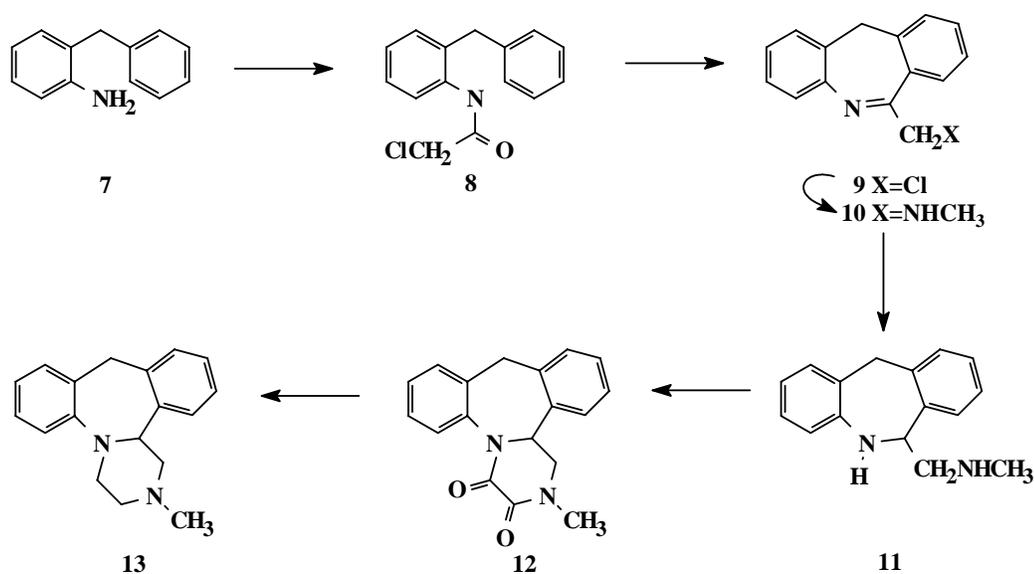


1.1.1 Obtención de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina mediante la formación de un nuevo enlace C-C.

Esta es, quizás, la ruta sintética que más frecuentemente se utiliza en la construcción del anillo de la dibenz[*b,e*]azepina. Veamos algunos ejemplos:

*1.1.1.1 Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas a partir de la orto-bencilanilina.* En la síntesis del mianserin **13**, realizada por Van Der Burg y colaboradores²¹, la *orto*-bencilanilina **7** fue cloroacetilada con cloruro de cloroacetilo y posteriormente la cloroacetamida formada fue ciclada con una mezcla de PPA y pentóxido de fósforo, generando la dibenzoazepina **9**, que mediante una sustitución nucleofílica del átomo de cloro con metil amina fue transformada en la 2-metilaminodibenzoazepina **10**. El compuesto **10** se reduce a la diamina **11** con borohidruro de sodio; luego, ésta última se ciclocondensa con oxalato de dietilo para generar la dilactama **12**. En el último paso se realiza la reducción de esta dilactama con diborano para obtener el antidepresante mianserin **13** (esquema 2).

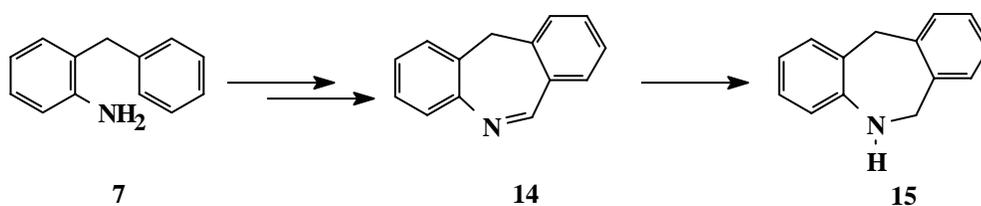
Esquema 2. Síntesis del antidepresante mianserin a partir de la *orto*-bencilanilina.



²¹ VAN DER BURG, W. J. *et al.* A novel type of substituted piperazine with high antiserotonin potency. *In*: Journal of medicinal chemistry. Vol. 13, No. 1 (jan. 1970), p. 35-39.

Otra manera de construir el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina consiste en la formilación de la bencilanilina **7** con ácido fórmico, seguida de la ciclación del producto formilado en las condiciones de la reacción de *Bischler-Napieralski* (mezcla de PPA y cloruro de fosforilo). Así, inicialmente, se obtiene la morfantridina **14**, la cual se somete a una hidrogenación catalítica para ser transformada en la dibenzoazepina **15**²² (esquema 3).

Esquema 3. Obtención de la dibenzo[*b,e*]azepina mediante la reacción de *Bischler-Napieralski*.

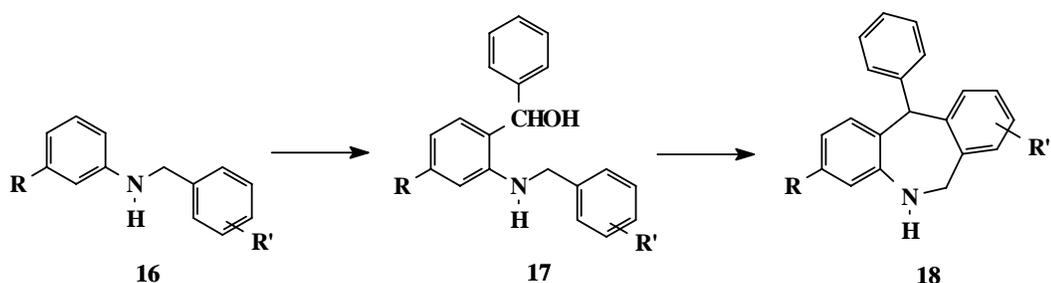


*1.1.1.2 Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de N-bencilanilinas*²³. Un ejemplo representativo de preparación de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de N-bencilanilinas lo constituye la síntesis de las 11-fenil-5,6-dihidro-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas **18**, la cual comienza con la *orto*-hidroxibencilación de las N-bencilanilinas **16** con tricloruro de boro y benzaldehído en presencia de trietilamina para generar los correspondientes alcoholes *orto*-aminoarilbencílicos **17**. La síntesis concluye con la ciclación intramolecular de estos alcoholes bencílicos promovida por ácido sulfúrico (esquema 4).

²² JILEK, J. O. *et al.* Collection of czechoslovak chemical communication. Vol. 30 (1965), p. 445.

²³ SUGASAWA, Tsutomu and SASAKURA, Kazuyuki. Synthesis of 11-phenyl-5,6-dihydro-11*H*-dibenz[*b,e*]azepine derivatives. *In*: Heterocycles. Vol. 15, No. 1 (jan. 1981), p. 421-423.

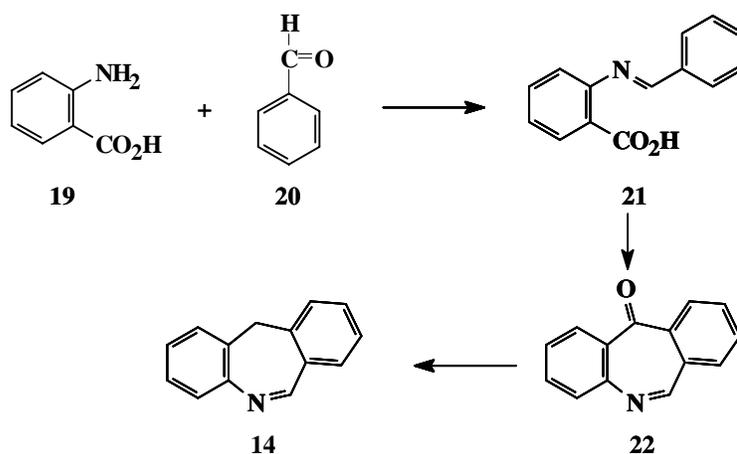
Esquema 4. Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *N*-bencilanilinas.



a. R=R'=H; b. R=Cl, R'=H; c. R=H, R'=3,4,5-OCH₃

1.1.1.3 *Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir del ácido bencilidenantranílico*²⁴. En esta metodología, el ácido bencilidenantranílico **21**, que es el intermediario clave de la síntesis, se prepara por la condensación del ácido antranílico y el benzaldehído en presencia de cloruro de zinc. Una vez preparado el intermediario **21**, éste es sometido a una acilación intramolecular de *Friedel-Crafts* con PPA a 110°, generándose la oxomorfantridina **22**, que al ser reducida con hidróxido de sodio y cloro hidrato de hidracina produce la morfantridina **14** (esquema 5).

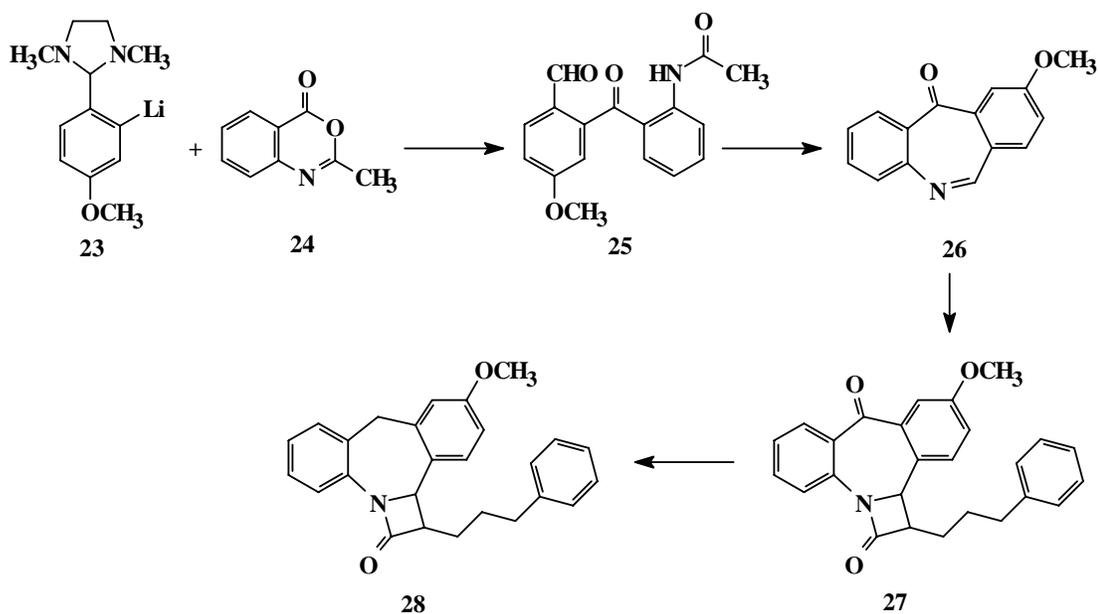
Esquema 5. Preparación de la morfantridina a partir del ácido bencilidenantranílico.



²⁴ SINHA, Ashok Kumar and NIZAMUDDIN, S. Morphanthridines: part I- Synthesis of 11-oxomorphanthridine & morphanthridine (11*H*-dibenz[*b,e*]azepine). *In* : Indian journal of chemistry. Vol. 23B, No.1 (jan. 1984), p. 83-84.

1.1.1.4 Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *orto*-acetamidobenzofenonas. Este método de preparación de dibenzo[*b,e*]azepinas funcionalizadas lo podemos ejemplificar con las síntesis reportadas por Afonso y Moussa. En el trabajo reportado por Afonso y colaboradores²⁵, se describe la síntesis de la 11-oxomorfantridina **26** mediante un proceso de condensación intramolecular de la *orto*-acetamidobenzofenona **25**, que tiene lugar sólo cuando se desprotege el grupo amino de la anilina. La *orto*-acetamidobenzofenona se prepara previamente por la adición nucleofílica del 4-metoxibenzaldehído protegido (en forma de imidazolidina) *orto*-litiado con *tert*-butillitio **23** a la 2-metil-3,1-benzoxazin-4-ona **24**, y posterior regeneración de la función aldehído por hidrólisis con solución de HCl (esquema 6).

Esquema 6. Obtención de β -lactamas tetracíclicas con el fragmento de la dibenzo[*b,e*]azepina a partir de *orto*-acetamidobenzofenonas.



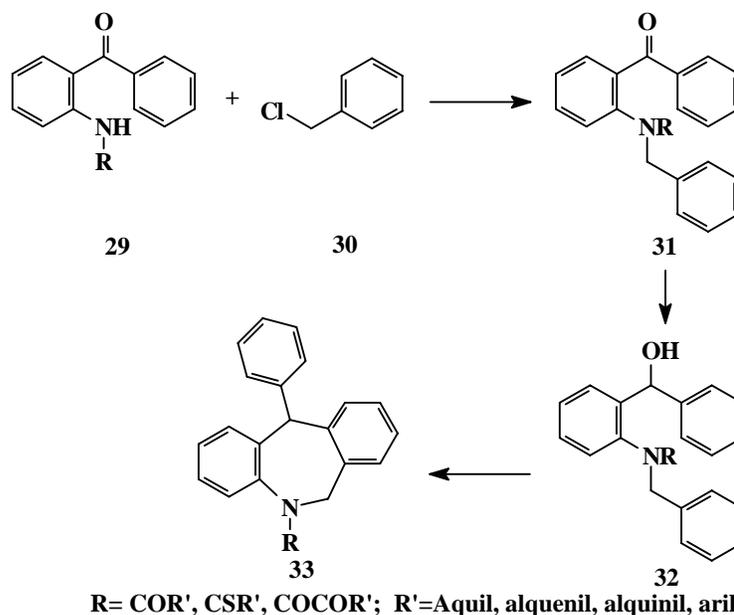
A su vez, los autores de este trabajo utilizaron la morfantridona **26** para preparar las β -lactamas **28**, blancos de interés biológico en la búsqueda de nuevos inhibidores de la absorción del colesterol.

²⁵ AFONSO, Adriano *et al.* Beta-lactams derived from the reaction of phenanthridones and 11H-dibenzo[*b,e*]azepin-11-one with phenylvaleryl chloride. Synthesis of fused analogs of cholesterol absorption inhibitor Sch 48461. *In*: Tetrahedron Letters. Vol. 39, No. 41 (nov. 1998), p. 7431-7434.

La conversión de **26** a **28** se realizó en dos etapas. En la primera, la morfántridona **26** juega el papel de componente imínico y se ciclocondensa con el cloruro de 5-fenilvalerilo, generando la β -lactama **27** que por reducción catalítica, en la segunda etapa, es transformada en la β -lactama **28**.

En el trabajo que *Pharm-Eco laboratories* patentó ^{26,27}, la síntesis de las 11-fenil-5,6-dihidrodibenzoazepinas **33** se inicia con la N-bencilación de las *orto*-amidobenzofenonas **29** con cloruro de bencilo **30** en presencia de una base fuerte, para obtener las correspondientes *orto*-amidobenzofenonas N-bencil sustituidas **31**, las cuales se reducen con borohidruro de sodio en metanol a los *orto*-amidodifenil carbinoles **32** con rendimientos del 60%. Estos compuestos al ser tratados con pentóxido de fósforo y/o ácido metanosulfónico en diclorometano se ciclan produciendo los respectivos derivados de la 5,6-dihidro-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **33** (esquema 7).

Esquema 7. Obtención de 11-fenil-5,6-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *orto*-acetamidobenzofenonas.

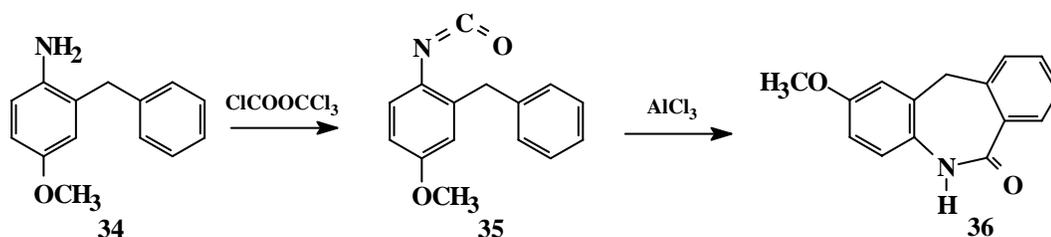


²⁶ MOUSSA, Adel M. *et al.* Synthesis of 11-aryl-5,6-dihydro-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepines. Pharm-Eco Laboratories, Inc. United States. Patent. US 6063921. 2000-05-16.

²⁷ MOUSSA, Adel M. *et al.* Synthesis of 11-aryl-5,6-dihydro-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepines. Pharm-Eco Laboratories, Inc. United States. Patent. US 6201120B1. 2001-03-13.

1.1.1.5 *Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de isocianatos de la anilina*²⁸. Por esta metodología se prepararon principalmente 6-oxodibenzo[b,e]azepinas, mediante un proceso de ciclación intramolecular de isocianatos de anilina promovida por un ácido de *Lewis*, similar a la acilación intramolecular de *Friedel-Crafts*. A su vez, los isocianatos apropiados para este proceso de ciclación intramolecular, se prepararon haciendo reaccionar *orto*-bencilanilinas con cloroformiato de triclorometilo. En el esquema 8 se puede apreciar la aplicación de esta metodología en la preparación de la lactama **36**.

Esquema 8. Obtención de 6-oxodibenzo[b,e]azepinas por ciclación intramolecular de isocianatos de la anilina.



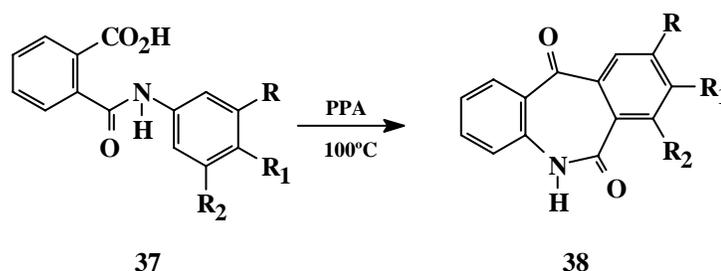
1.1.1.6 *Obtención de dibenzo[b,e]azepinas a partir de anilidas del ácido ortocarboxicarboxílico*^{29,30}. Esta metodología se diseñó con el propósito de obtener dibenzo[b,e]azepin-6,11-dionas, y se fundamenta en la relativa propensión que tienen las monoanilidas del ácido ftálico a ciclarse mediante una acilación intramolecular en presencia de agentes deshidratantes. Así, por ejemplo, se sintetizaron las dibenzo[b,e]azepin-6,11-dionas **38** (esquema 9).

²⁸ WARAWA, Edward J. *et al.* Behavioral approach to nondyskinetic antagonists: Identification of seroquel. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 44, No. 3 (feb. 2001), p. 372-389.

²⁹ PAWAR, V. G. *et al.* Studies in large ring compounds: Synthesis of some new morphanthridines and diazocines. *In* : Synthetic communications. Vol. 32, No. 13 (jul. 2002), p. 1929-1936.

³⁰ SINHA, Ashok Kumar and NIZAMUDDIN, S. Morphanthridines: part II- Synthesis of 5,6-dihydro-6,11-dioxomorphantridine, 1(or 2)-substituted 5,6-dihydro-6,11-dioxomorphantridine and 7*H*-12,13-dihydro-7,12-dioxobenzo[*e*]naphtho[1,2-*b*]azepine. *In* : Indian journal of chemistry, section B. Vol. 23B, No.1 (jan. 1984), p. 85-86.

Esquema 9. Obtención de dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas a partir de anilidas del ácido *orto*-carboxicarboxílico.



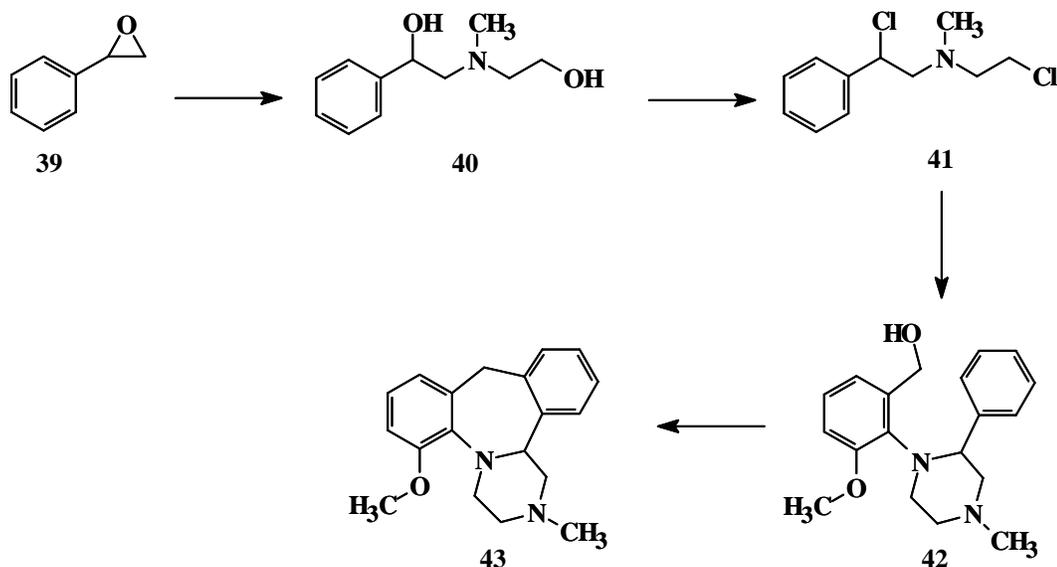
- a. $R=CH_3, R_1=R_2=H$
- b. $R=R_1=R_2=H$
- c. $R=R_2=H, R_1=OCH_3$
- d. $R=H, R_1=R_2=CH_3$

1.1.1.7 *Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas a partir de óxido de estireno.* Algunos derivados del mianserin fueron preparados recientemente a partir de óxido de estireno^{31,32}. En esta síntesis de multietapas se hace reaccionar el óxido de estireno **39** con el 2-metilaminoetanol para generar la N-β-hidroxietil-N-metil-N-(2'-hidroxi-2'-fenil)etilamina **40**. Este aminodiol es transformado en la bis-dicloroetilanimina **41** al ser tratado con cloruro de tionilo en cloroformo. En el siguiente paso de la síntesis, el dicloruro **41** se somete a una doble sustitución nucleofílica con el alcohol 3-metoxi-2-aminobencílico, dando como resultado el alcohol bencílico *orto*-piperazinil sustituido **42**, el cual, a su vez, en la última etapa se cicla intramolecularmente por acción del PPA a 100°C, produciendo la 1,2,3,4,10,14b-hexahidro-6-metoxi-2-metildibenzo[*c,f*]pirazino[1,2-*a*]azepina **43** (esquema 10).

³¹ WIKSTRÖM, Hakan *et al.* Synthesis and pharmacological testing 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-6-methoxy-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepin and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *In* : Journal of medicinal chemistry. Vol. 45, No. 15 (jul 2002), p. 3280-3285.

³² MENSONIDES-HASERMA, Marguérite Mascha. The medicinal chemistry of arylpiperazines with potencial antidepressant efficacy [online]. Groningen, Netherlands: 5 januari 2001. Capter 5. 6-metoxymianserin and structural analogues: síntesis and in vitro and in vivo pharmacological evaluation. Available from internet: <www.Ub.rug.nl/eldoc/dis/science/m.m.mensonides>. ISBN 90-367-1282-3.

Esquema 10. Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas a partir de óxido de estireno.

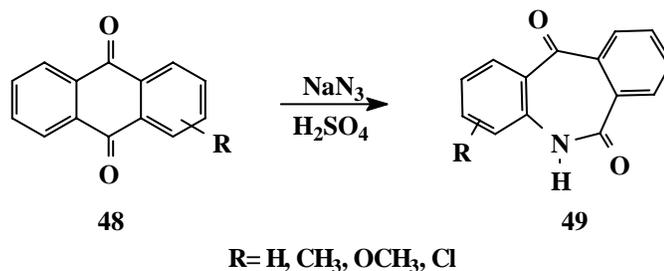


1.1.1.8 *Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir del alcohol orto-aminobencílico.* Esta es una metodología que permite el acceso rápido al anillo de la dibenzoazepina **15**, y que básicamente involucra tres operaciones: a) condensación del alcohol *orto*-aminobencílico con benzaldehído, b) reducción de la 1,4-dihidro-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazina que se genera en la anterior condensación, y c) alquilación intramolecular del correspondiente alcohol *orto*-(*N*-bencilamino)bencílico. Por esta ruta, *Andrés* y colaboradores^{19,33} lograron sintetizar las dibenzoisoxazoloazepinas **47** (esquema 11), algunas de las cuales revelaron propiedades ansiolíticas.

³³ ANDRÉS, Ignacio J. *et al.* 2-(Dimethylaminomethyl)-tetrahydroisoxazolopyridobenzazepine derivatives. Synthesis of a new 5-HT_{2C} antagonist with potential anxiolytic properties. *In*: Bioorganic & medicinal chemistry letters. Vol. 12, No 24 (dec. 2002), p. 3573-3577.

1.1.2.1 *Obtención de dibenzo[b,e]azepinas vía reacción de Schmidt*^{34,35,36}. Las morfantridin-6,11(5*H*)-dionas **49** fueron sintetizadas por medio de la expansión de las correspondientes antraquinonas **48** con azida de sodio en las condiciones de la reacción de *Schmidt* (esquema 12). La expansión de la antraquinona está precedida de la formación de un intermediario azídico que bajo la acción del ácido sulfúrico pierde una molécula de nitrógeno, a la vez que simultáneamente está ocurriendo la migración del anillo de benceno más nucleofílico al nitrógeno electrodeficiente del intermediario azídico.

Esquema 12. Obtención de dibenzo[b,e]azepin-6,11-dionas vía reacción de *Schmidt*.



1.1.2.2 *Obtención de dibenzo[b,e]azepinas mediante el rearreglo de Beckmann*^{37, 38}. Este tipo de construcción del anillo de la dibenzo[b,e]azepina es similar al recién descrito, pero en lugar de los intermediarios azídicos de la antraquinona se utilizan las correspondientes oximas, que en las condiciones de la reacción simultáneamente insertan el nitrógeno electrodeficiente al sistema cíclico y eliminan agua. El proceso de expansión de la antraquinona mediante la transposición de *Beckmann* se puede ver

³⁴ WERNER, L. H *et al.* Derivatives of morphanthridine. *In*: Journal of medicinal chemistry. Vol. 8, No. 1 (jan. 1965); p. 74-80.

³⁵ MORICONI, Emil and MANISCALCO, Ignatius. π -Equivalent heterocyclic of tropone. Azatropones. *In*: Journal of organic chemistry. Vol. 57, No. 2 (jan. 1972), p. 208-214.

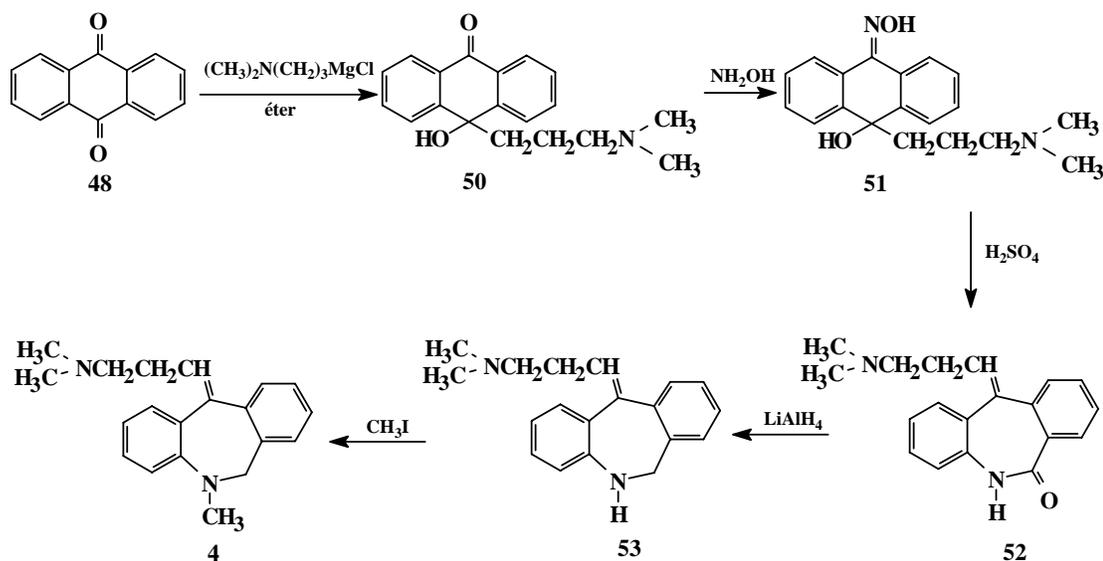
³⁶ COOMBS, M. M. *In*: Journal of chemical society. (1958), p. 4200.

³⁷ KARL, Thoma. Procédé pour fabriquer des nouveaux dérivés de la 5,6-dihydromorphanthridine. Belgique. Patent. BE 652,938. 1965-10-3.

³⁸ SINHA, Ashok Kumar and NIZAMUDDIN, S. Morphanthridines: part III- A new synthesis of 6-(4-methyl-1-piperaziny)-morphanthridine. *In*: Indian journal of chemistry. Vol. 23B, No.2 (feb. 1984), p. 165.

muy bien en la síntesis de la elantrina **4**, cuyos pasos principales se describen en el esquema 13.

Esquema 13. Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas de interés farmacológico mediante el rearreglo de Beckmann.



1.1.3 Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas mediante la formación de un enlace c-n que no involucra expansión de anillos.

Este tipo de construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina es menos práctico que los dos anteriores, debido a que los materiales de partida que se usan no son accesibles.

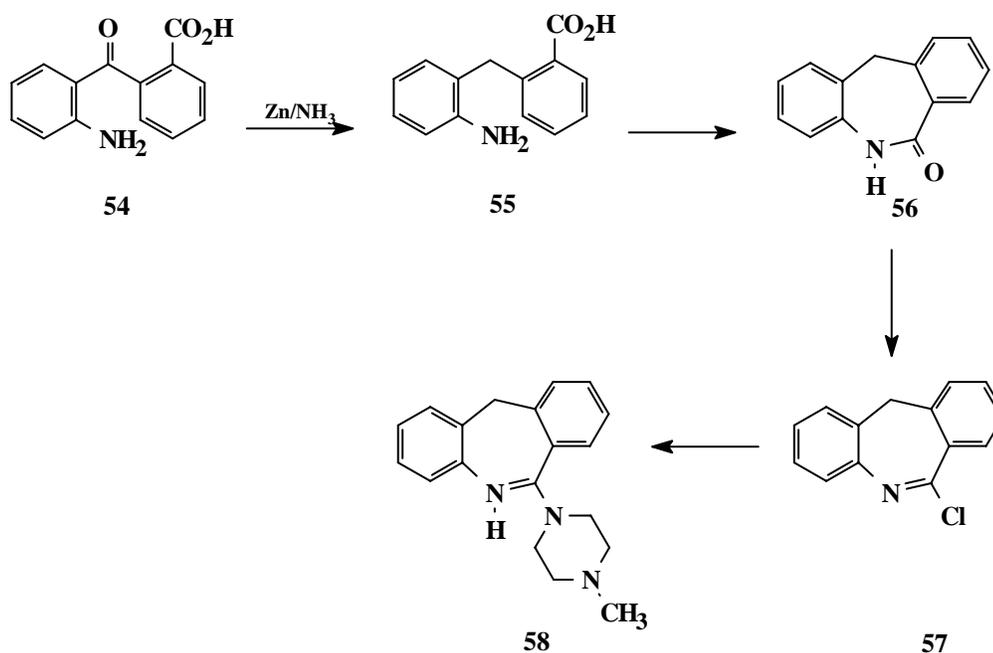
*1.1.3.1 Obtención de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir del ácido orto-(2-aminobenzóil)benzónico*^{39,40}. La síntesis del agente hipnótico perlapina **58**, es un ejemplo de construcción del anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina mediante la generación de un nuevo enlace C-N. Esta síntesis, reportada por *Hunziker* y colaboradores³⁹ en

³⁹ HUNZIKER, F.; KUNZLE, F. and SCHMUTZ, J. Über in 6-stellig basisch substituierte morphanthridine. *In*: Helvetica chimica acta. Vol. 49 (1966), p. 1433-1439.

⁴⁰ LEDNICER, Daniel and MITSCHER, Lester. The organic chemistry of drugs synthesis. New York : Willey-interscience publication, 1978. v.2. p. 424-26.

1966, utiliza el ácido *orto*-aminobenzoilbenzoico **54** como el producto de partida, que en una secuencia de reacciones de hidrogenólisis y acilación intramolecular es transformado en la lactama **56**. La preparación de la perlapina involucra, a su vez, la conversión de la lactama **56** al iminocloruro **57** por reacción de **56** con el tricloruro de fosforilo en *N,N*-dimetilaniolina, y la sustitución nucleofílica del cloro por la *N*-metil piperazina (esquema 14).

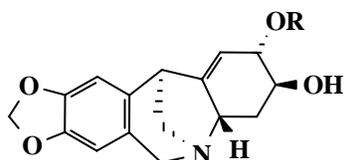
Esquema 14. Síntesis de la perlapina a partir del ácido *orto*-(2-aminobenzoil)benzoico.



1.2 LAS DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS EN LA NATURALEZA

No es común encontrar el sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina en moléculas de procedencia natural. Sin embargo, algunos alcaloides aislados de plantas de la familia *Amaryllidaceae* presentan en su estructura el anillo de la dibenzo[*b,e*]azepina parcialmente reducido, pero con un puente metilénico entre el nitrógeno y el carbono de la posición 11. Como ejemplos representativos de estos alcaloides están la pancracina **59** y la montanina **60** (figura 6).

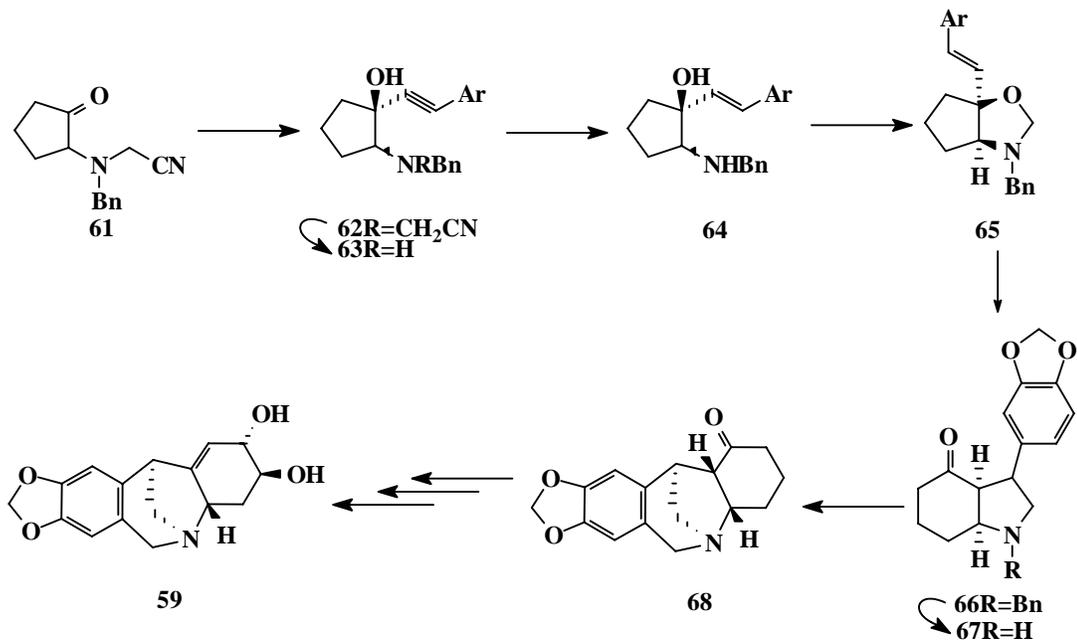
Figura 6. Alcaloides con el anillo dibenzo[*b,e*]azepínico parcialmente reducido.



59 PANCRACINA R=H
60 MONTANINA R=CH₃

La síntesis total de estos alcaloides, considerados del tipo 5,11-metanomorfantridinas, se realizó de manera exitosa en los años 90. Por considerarlo de gran interés sintético, en el esquema 15 presentamos la síntesis de multietapas de la pancracina **59**, realizada por *Overman* y *Shim*⁴¹.

Esquema 15. Síntesis total de la pancracina.



⁴¹ OVERMAN, L. E. and SHIM, J. First total synthesis *Amarydillaceae* alkaoids of the 5,11-methanomorphantidine type. An efficient total synthesis of (\pm)-pancracine. *In* : Journal of organic chemistry. Vol. 56, No. 17 (aug. 1991), p. 5005-5007.

1.3 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Las dibenzo[*b,e*]azepinas representan una importante clase de compuestos heterocíclicos, cuyo esqueleto está presente en un amplio número de moléculas bioactivas que actúan sobre el sistema nervioso central. De especial interés farmacológico y terapéutico son los antidepresantes tetracíclicos tales como el mianserin (Bolvidon) **13** y su aza-análogo mirtazapina (Remeron) **6**. Estos antidepresantes son utilizados en el tratamiento de pacientes que sufren de depresión. Estudios farmacológicos de estos antidepresantes indican que su acción consiste en la inhibición de receptores presinápticos específicos, tal como la noradrenalina y la serotonina⁴².

El mianserin es una dibenzo[*b,e*]azepina con una gran actividad antidepresante, y es usado a nivel clínico en la actualidad. Se han realizado algunas modificaciones a su estructura con el fin de aumentar su bioactividad y disminuir sus efectos colaterales^{43,44,45}. En general, las azepinas tetracíclicas que contienen el anillo de cinco miembros de la pirrolidina, muestran mayor afinidad hacia los adrenoreceptores α_2 en comparación con otras azepinas que poseen el anillo de seis miembros de la piperidina, la morfolina o la tiomorfolina²⁰; en la figura 7 se presentan dos ejemplos de pirrolodibenzoazepinas.

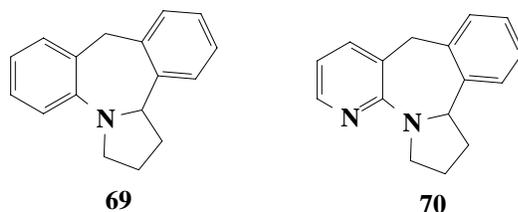
⁴² QUIÑONES, T. *et al.* Development of predictive retention-activity relationship models of tricyclic antidepressants by micellar liquid chromatography. *In*: Journal of Medicinal chemistry. Vol. 42, No. 16 (aug. 1999), p.3154-3162.

⁴³ HEINIG, R. and BLASCHLE, G. In vivo and in vitro stereoselective metabolism of mianserin in mice. *In*: Arzneimittel-Forschung. Vol. 43 (1993), p. 10-15.

⁴⁴ MARTHI, K.; BENDER, D. AND SMITH, D.F. Synthesis of [N-methyl-11-C]mianserin: a tetracyclic, atypical antidepressant. *In*: Journal labeled compounds of radiopharmacological. Vol. 44, No. 2 (2001) p. 121-126.

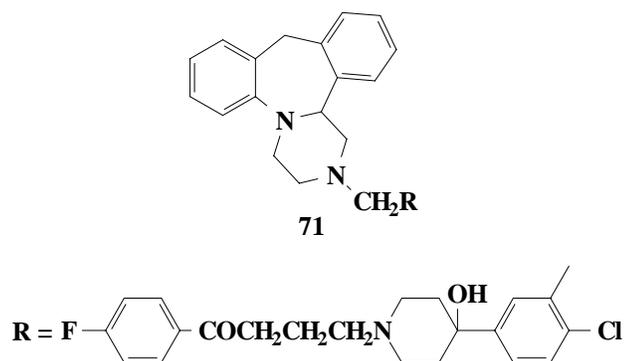
⁴⁵ BOCKEL, C.; DELBRESSINE, L. AND KASPERSEN, F. The synthesis of glucuronides derived from the antidepressant drugs mianserin and Org 3770. *In*: Recueil des travaux. Chimiques. Pays-bas. Vol. 104, No. 10 (1985), p. 259-265.

Figura 7. Adrenoreceptores α_2 , análogos del mianserin.



En el año de 1996 *Ogawa* y colaboradores⁴⁶ sintetizaron el miansein-haloperidol (figura 8). Este es un antagonista de los receptores 5H-T_{2A/2C} por lo que resultó ser un medicamento efectivo en el tratamiento de pacientes que sufren de esquizofrenia, sin producir efectos secundarios como la inmovilidad inducida por la fenciclidina.

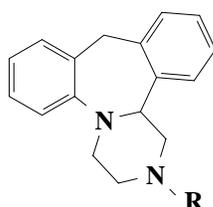
Figura 8. Mianserin-haloperidol.



En el mismo año, *Fukumi* y colaboradores¹⁰ también patentaron los derivados del mianserin 72 (figura 9), que son usados en el tratamiento del asma y las alergias.

⁴⁶ OGAWA, A. Mianserin-Haloperidol derivatives for the treatment of schizophrenia. *In* : Chemical Abstracts. Vol.124, No. 7 (jan.-jun. 1996), p. 1318.

Figura 9. Derivados del mianserin utilizados en el tratamiento del asma y las alergias.



72



Más recientemente ^{31, 47} se sintetizó el 6-metoximianserin **43**, el cual, de acuerdo con los estudios realizados, mostró una alta afinidad hacia los receptores 5H-T_{2A/2C} y D₂, y moderada afinidad hacia los adrenoreceptores α_1 y α_2 ; estas propiedades justifican futuros estudios para determinar su potencial uso como agente antisicótico.

En la serie de las dibenzo[*b,e*]azepinas tricíclicas también se han sintetizado sustancias que actúan como poderosos agentes antisicóticos^{7,48}, y como agentes hipnóticos de gran eficacia^{49,50}, tal es el caso de la perlapina **58** y la fluperlapina **73** (figura 10).

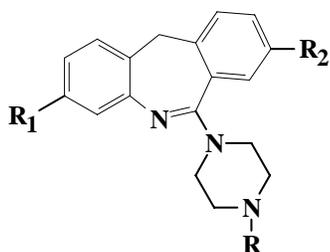
⁴⁷ MENSIONIDES-HASERMA, Marguérite Mascha. The medicinal chemistry of arylpiperazines with potential antidepressant efficacy [online]. Groningen, Netherlands: 5 januari 2001. Chapter 6. Resolution and in vivo pharmacological evaluation of enantiomers of 6-metoxymianserin. Available from internet: <www. Ub.rug.nl/eldoc/dis/science/m.m.mensionides>. ISBN 90-367-1282-3.

⁴⁸ KATSUHIKO, H. *Et al.* A novel class of potential central nervous system agents. 3-phenyl-2-(1-piperazinyl)-5H-1-benzazepines. *In* : Journal of medicinal chemistry. Vol. 31, No.1 (jan. 1988), p. 107-117.

⁴⁹ EICHENBERGER, E. *In* : Arzneimittel-Forschung. Vol. 34 (1984), p. 110.

⁵⁰ JILEH, J. O. *et al.* *In* : Collection of czechoslovak chemical communication. Vol. 40 (1975), p. 2887.

Figura 10. Dibenzo[*b,e*]azepinas con acción hipnótica.



PERLAPINA	58	R=CH₃, R₁=R₂=H
FLUPERLAPINA	73	R=CH₃, R₁=F, R₂=H

Por su actividad, la perlapina fue objeto de intensos estudios durante mucho tiempo, lo que impulsó la síntesis de algunos de sus derivados^{51,52}. Así, *Stille*⁵³ en el año de 1973, reportó que la perlapina no era eficaz como antipsicótico, pero las investigaciones realizadas por *Stanley*⁵⁴, en 1977, al contrario, mostraron su eficacia como agente antipsicótico. El uso de drogas antipsicóticas convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia es asociado con la ocurrencia de movimientos involuntarios, síntomas extrapiramidales terminales (EPS) y diskinesias tardías. Las investigaciones realizadas por *Warawa* y colaboradores²⁸ revelaron que la perlapina y algunos de sus derivados (figura 11) no inducen ninguna diskinesia.

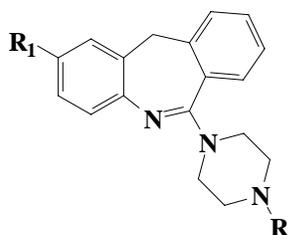
⁵¹ SCHMUTZ, J. *et al.* Neue synthese von lactamen der dibenz[*b,f*]-1,4-thiazepin-, oxazepin und dibenz[*b,e*]azepin-reine. *In* : Helvetica chemica acta. Vol. 48 (1965), p. 336-347.

⁵² JONES, G. *et al.* Intramolecular nitrene insertion aromatic and heteromatic rings. Part 9. Synthesis of 2-azidodiphenylmethanes and kinetics of their thermal decomposition in solution. *In* : Journal chemical society, perkin transactions. Vol. 2 (1992), p. 903-913.

⁵³ STILLE, G. *et al.* 6-(4-Methyl-piperazinyl)-morphanthridine (perlapine), a new tricyclic compound with sedative and sleep-promoting properties. *In* : Psychopharmacology (Berlin). Vol. 28 (1973), p. 325-337.

⁵⁴ STANLEY, W. *et al.* Perlapine and dopamine metabolism: prediction of antipsychotic efficacy. *In* : European journal of pharmacology. Vol. 41 (1977), p. 665-72.

Figura 11. Drogas antiscóticas derivados de la perlapina que no producen diskinesia.



	R	R ₁
74	CH ₃	OH
75	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OH	H

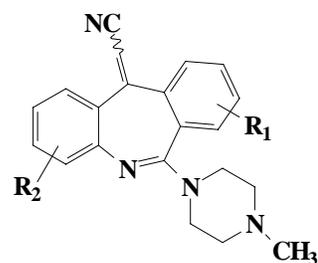
La fluperlapina **73** fue desarrollada también para ser utilizada en el tratamiento de pacientes que sufren de esquizofrenia. En general, es un potente neuroléptico que además resultó ser muy efectivo como anticolinérgico y como relajante muscular ^{55,56}.

Las epinas tricíclicas **76**, análogas de la perlapina, fueron sintetizadas por *Steiner*⁷ en el año de 1986; estas dibenzoazepinas sólo difieren de la perlapina por tener un grupo cianometileno en la posición 11 (figura 12). De acuerdo con los estudios farmacológicos realizados, los (*E*),(*Z*)-[6-(alquilamino)-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepin-11-iliden]-acetnitrilos sintetizados mostraron una potente actividad neuroléptica. El isómero *Z* también actúa como relajante muscular y presenta un alto efecto sedativo, mientras que el isómero *E* posee una potente actividad anticolinérgica.

⁵⁵ FISCHER-CORNELSEN, K. A. Fluperlapine in 104 schizophrenic patients. Open multicenter trial. *In*: Arzneimittel Forschung. Vol. 34, No.1a (1984), p. 125-130.

⁵⁶ EICHENBERGER, E. Pharmacology of fluperlapine compared with clozapine. *In*: Arzneimittel Forschung. Vol. 34, 1a (1984), p. 110-113.

Figura 12. Dibenzo[*b,e*]azepinas tricíclicas con actividades anticolinérgica y sedativa.

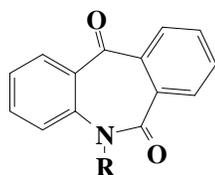


76

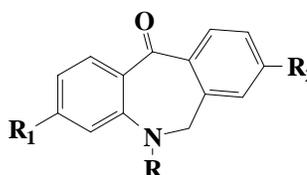
$R_1 = H, CH_3, Cl; R_2 = H, Cl$

Según los resultados obtenidos por Werner³⁴, los derivados de la morfantridin-6,11-diona **77** y la 11-morfantridinona **78** (figura 13) muestran actividad antiespasmódica. En estudios posteriores, *Werner* también determinó que las 5-(2-imidazolinilmetil)-5,6-dihidromorfantridinas **79** (figura 14) poseen actividades antiarrítmica y antiinflamatoria⁹.

Figura 13. Derivados de la morfantridina con actividad antiespasmódica.



77



78

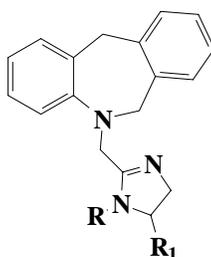
a. $R = (CH_2)_3N(CH_3)_2 \cdot HCl$

b. $R = CH_2CH_2N$  $\cdot HCl$

c. $R = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$

R	R ₁	R ₂
a. H	H	H
b. H	CH ₃	H
c. H	H	CH ₃

Figura 14. Derivados de la morfandridina con actividades antiarrítmica y antiinflamatoria.

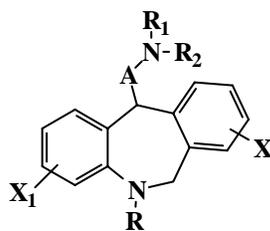


79

- a. $R = R_1 = H$
- b. $R = CH_3, R_1 = H$
- c. $R = H, R_1 = CH_3$

En el año de 1970, en los laboratorios de la compañía Colgate-Palmolive, se sintetizaron los derivados de la morfandridina **80** (figura 15), con el fin de ser utilizados en el tratamiento de pacientes que padecen la enfermedad de *Parkinson*¹⁴.

Figura 15. Derivados de la morfandridina utilizados en el tratamiento de la enfermedad de *Parkinson*.

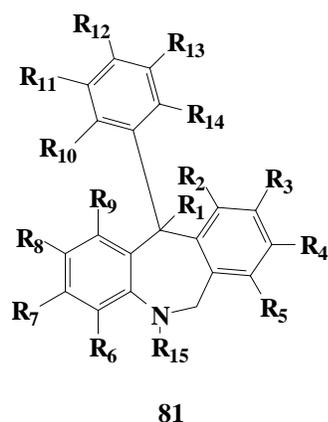


80

- $X, X_1 = H, Cl, Br, CH_3, EtO, CH_3S$
- $R = CH_3, CH_2Ph$
- $A = -CH_2CH_2CH_2-; =CH-CH_2-CH_2-; =$
- $R_1 + R_2 = (CH_2)_5; R_1 = H, R_2 = CH_3; R_1 = R_2 = CH_3$

Las 11-arildibenzazepinas preparadas por *Moussa*^{26,27} y *Brugnara*^{57,58} encontraron aplicación en el tratamiento de enfermedades caracterizadas por la proliferación anormal de las células; también son usadas como antiinflamatorios y en el tratamiento de la diarrea. La estructura general de estos compuestos se ilustra en la figura 16.

Figura 16. 11-Arildibenzazepinas utilizadas como antiinflamatorios y en el tratamiento de la diarrea y la proliferación anormal de las células.



R₁	Hidrógeno
R₂-R₄	Alquil, alquenil, alquinil, aril
R₅-R₁₄	Alquil, alquenil, alquinil, aril, halógenos, trihalometil
R₁₅	COR', CSR', COCOR' (R' = Alquil, alquenil, alquinil, aril)

A finales de los años 90 y comienzos del 2000 se desarrollaron estudios dirigidos a la búsqueda de nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina con propiedades ansiolíticas. De estos trabajos, podemos resaltar los realizados por *Andrés Gil*^{19,59} y el de

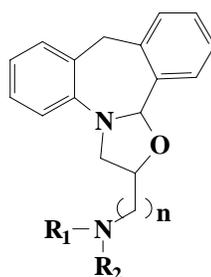
⁵⁷ BRUGNARA, Carlo. *et al.* Preparation of 11-phenyldibenzazepines for the treatment of diseases characterized by abnormal cell proliferation. Ion pharmaceuticals Inc. United States. Patent. WO 9926929. 1999-06-03.

⁵⁸ BRUGNARA, Carlo. *et al.* Use of substituted 11-phenyl-dibenzazepine compounds for the treatment or prevention of sickle cell disease, inflammatory diseases characterized by abnormal cell proliferation, diarrhea and scour. Ion pharmaceuticals, Inc. United States. Patent. WO 9926628. 1999-06-03.

⁵⁹ ANDRÉS-GIL, José Ignacio. *et al.* Isoxazolidine derivatives. Janssen pharmaceutica N.V. United States. Patent. WO 9739001. 1997-10-23.

Stappers⁶⁰. Estos investigadores lograron preparar la serie de derivados de la 2-(aminoalquil)-2,3,3a,8-tetrahidrodibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*] azepina **82** (figura 17), y lograron establecer que presentan afinidad hacia los receptores 5-HT_{2A/2C}, por lo que algunos fueron seleccionados para ser usados como ansiolíticos y antidepresantes; también pueden ser utilizados para tratar los desordenes cardiovasculares y gastrointestinales e incluso, para contrarrestar los efectos de adicción que producen las drogas de abuso.

Figura 17. Dibenzoazepinas tetracíclicas utilizadas como agentes ansiolíticos y antidepresantes.



82

R₁, R₂= H, alquil, alquilcarbonil, alcoxi, aril

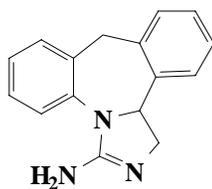
La epinastina **83** (figura 18) es un derivado tetracíclico de la dibenz[*b,e*]azepina con actividad antihistaminica; es utilizada en el tratamiento del dolor⁶¹ producido por problemas de tensión, inflamación y neuralgias. El uso de este fármaco y sus sales es común en el tratamiento del asma. Su uso también se extiende al tratamiento de enfermedades alérgicas^{11, 62} como la rinitis, la conjuntivitis y la bronquitis, y además es utilizada como antitusígeno⁸ (para tratar la tos).

⁶⁰ STAPPERS, F. *et al.* Development of a safe and scalable amine-to-nitrone oxidation: A key step in the synthesis of R107500. *In*: Organic process research & development. Vol. 6 (2002), p. 911-914.

⁶¹ JUNG, Birgit. *et al.* Use of epinastine for the treatment of pain. Boehringer Ingelheim KG. United States. Patent. US 5942503. 1999-08-24.

⁶² SCHNEIDER, Heinrich. Process for preparing 3-amino-9,13b-dihydro-1*H*-dibenz[*c,f*]imidazo[1,5-*a*]azepine-hydrochloride. Boehringer Ingelheim KG. United States. Patent. US 5312916. 1994-05-17.

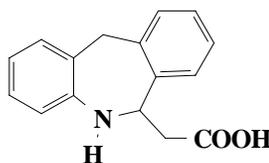
Figura 18. Estructura de la epinastina.



83

Algunas dibenzo[*b,e*]azepinas sencillas, como el β-amino ácido **84** (figura 19), tienen potencial uso en el tratamiento de la arterioesclerosis, el cáncer y la osteoporosis⁶³.

Figura 19. Dibenzoazepina utilizada en el tratamiento de la arteriosclerosis, osteoporosis y cáncer.



84

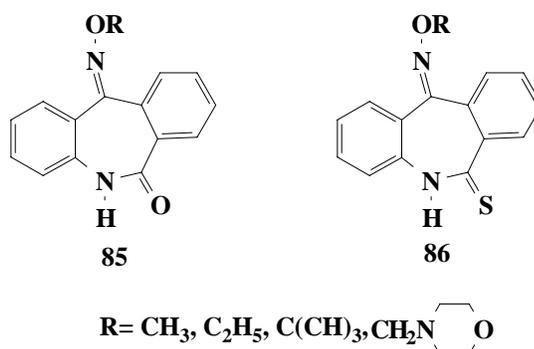
De acuerdo con los estudios realizados por Wild^{64,65}, las oximas de las lactamas **85** y tiolactamas **86** (figura 20), actúan como inhibidores de la transcriptasa inversa y, en particular, como agentes antiretrovirales.

⁶³ BONDINELL, William. Integrin receptor antagonists. Smithkline Beecham corporation. United States. Patent. WO 9701540. 1997-01-16.

⁶⁴ WILD, Hanno. *et al.* 6-Thiono-5,6-dihydrodibenz[*b,e*]azepin-11-one-11-oximes. Bayer aktiengesellschaft. United States. Patent. US 5545736. 1996-08-13.

⁶⁵ WILD, Hanno. *et al.* Aminoalkyl-substituted 5,6-dihydrodibenz[*b,e*]azepine-6,11-dione-11-oximes. Bayer aktiengesellschaft. United States. Patent. US 5385899. 1995-01-31.

Figura 20. Agentes antiretrovirales en la serie de las dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas.



1.4 ASPECTOS TEÓRICOS ADICIONALES QUE SOPORTAN LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

1.4.1 Transposiciones sigmatrópicas.

Una transposición sigmatrópica está definida como una migración, en un proceso intramolecular, de un enlace σ y uno o más sistemas π adyacentes a una nueva posición en una molécula.

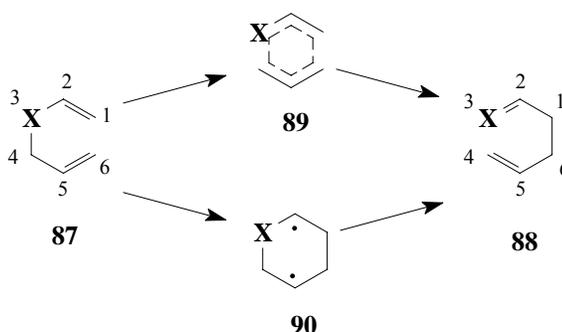
Por décadas, las transposiciones [3,3] sigmatrópicas, tales como el reordenamiento de *Cope* y sus heteroanálogos, han sido importantes reacciones en la química orgánica. De igual forma, el descubrimiento de la transposición de *Claisen*, en 1912, ha proporcionado a los químicos orgánicos una herramienta sintética útil, la cual ha estado sujeta a constantes modificaciones debido a su gran potencial. En esta transposición ocurre la transformación simultánea de un centro sp^2 a un centro sp^3 y viceversa con formación de un nuevo enlace C-C, cuya formación es más difícil por otros métodos⁶⁶.

Este tipo de reordenamientos se podría definir como una isomerización térmica del sustrato **87** al **88**, con X= carbono sp^3 para el reordenamiento de *Cope* y X= oxígeno

⁶⁶ BLECHERT, S. The hetero-*Cope* rearrangement in organic synthesis. *In*: Synthesis. No.1. (Feb. 1989), p. 71-82.

para el reordenamiento de *Claisen*, o X= nitrógeno o azufre para las modificaciones más comunes de las dos anteriores, por ejemplo, los reordenamientos aza-*Cope* y aza-*Claisen*⁶⁷, (esquema 16).

Esquema 16. Transposiciones sigmatrópicas.



En general, se cree que este tipo de reordenamientos ocurre mediante un proceso concertado; sin embargo, el reordenamiento de *Cope* depende de la naturaleza de los sustituyentes, de tal forma que se podría sugerir la participación de un intermediario de naturaleza biradicalaria **90** o de un estado de transición cíclico **89**. La información que se tiene sobre la influencia de los sustituyentes en el reordenamiento de *Claisen* es mucho más escasa. Sin embargo, el estudio de la estereoquímica de esta reacción permite concluir que el sustrato adopta una conformación de silla **91** en preferencia a la de bote **92** (figura 21).

Figura 21. Conformaciones de silla y bote del sustrato en el reordenamiento *Claisen*.



⁶⁷ RAYMOND, P. L. Catalysis of the *Cope* and *Claisen* rearrangements. *In*: Chemical reviews. Vol. 84, No. 3 (jun. 1984), p. 205-247.

1.4.2 Reordenamiento de *Cope* utilizando catalizadores.

La función del catalizador en un reordenamiento de *Cope* es la de reducir la temperatura de la reacción (un rango típico de temperatura es 150-200°C), ya que ésta puede variar ampliamente, dependiendo de la estructura del sustrato⁶⁷. Los grupos activantes tienden a reducir la temperatura de reacción, mientras que los dienos desactivados pueden requerir altas temperaturas (esquema 17).

Esquema 17. Efecto de los sustituyentes en el reordenamiento *Cope*.



Para llevar a cabo los reordenamientos de *Cope* se ha utilizado una gran variedad de catalizadores tales como: complejos de níquel⁶⁸, paladio⁶⁹, platino⁷⁰ y hierro, sales de mercurio y ácidos de *Brønsted* y *Lewis*⁷¹.

Los procesos sigmatrópicos catalizados por ácidos de *Brønsted* y *Lewis*, generalmente, representan una de las mejores opciones entre un gran número de posibilidades; se han realizado varias revisiones en esta área que incluyen los reordenamientos en presencia de soluciones de los ácidos sulfúrico⁷², acético⁷³ y clorhídrico⁷⁴, en tricloruro y trifluoruro de boro⁷⁵ y en APTS⁷⁶.

⁶⁸ HEIMBACH, P. and HEY, H. *In*: *Angewandte chemie international*. Vol. 9 (1970), p. 528-529.

⁶⁹ HEIMBACH, P. and HEY, H. *In*: *Angewandte chemie international*. Vol. 3 (1964), p. 702-703.

⁷⁰ TREBELLAS, J. C.; OLEOCHOWSKI, J. R. and JONASSEN, H. B. *In*: *Journal of organometalic chemistry*. Vol. (1966), p. 412-420.

⁷¹ COOKSON, R. C.; HUDEC, J. and WILLIAM, R. O. *In*: *Tetrahedron letters*. (1960), p. 29-32.

⁷² FAHRNI, P.; HABICH, A. and SCHMID, H. *In*: *Helvetica chimica acta*. Vol. 43 (1960), p. 448-452.

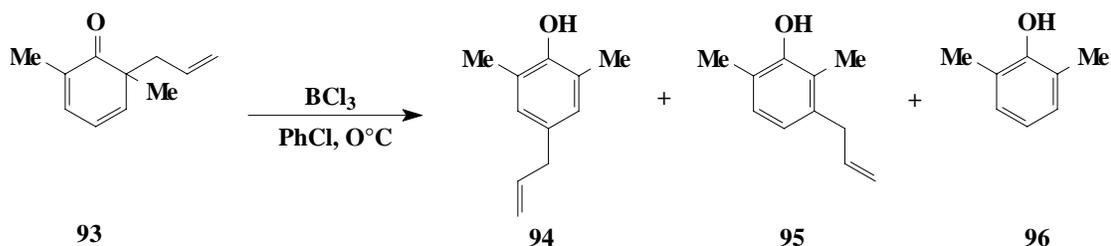
⁷³ MILLER, B. Dinone-phenol rearrangements of 6-allylcyclohexa-2,4-dienones and 4-allylcyclohexa-2,5-dienones. Acid catalysis of *Cope* rearrangements. *In*: *Journal of the American chemical society*. Vol. 87, No. 22 (nov. 1965), p. 5115-5120.

⁷⁴ MILLER, B. Reaction of cyclohexadienones XXIV. Acid-catalyzed sigmatropic shifts of allyl groups in cyclohexa-2,4-dien-1-ones. Possibility of differing reations of n-pi-protonated ketones. *In*: *Journal of the American chemical society*. Vol. 92, No. 21 (oct. 1970), p. 6246-6254.

⁷⁵ WUNDERLI, A. *et al.* *In*: *Helvetica chimica acta*. Vol. 56 (1973), p. 989-1011.

Existe una marcada diferencia en el uso de ácidos de *Brønsted* y *Lewis*⁶⁷. Así, por ejemplo, para llevar a cabo la transposición del compuesto **93** se usó como catalizador el BCl_3 ⁷⁷, dando como resultado los compuestos **94**, **95** y **96** con rendimientos del 71, 28, y 2%, respectivamente. Al usar como catalizador HCl y realizar la reacción en clorobenceno se obtuvieron sólo dos compuestos: el compuesto **94** con un rendimiento del 95% y el compuesto **95** con un rendimiento del 5% (esquema 18). En general, la selección del catalizador adecuado debe realizarse de acuerdo con las características estructurales del sustrato.

Esquema 18. Ejemplo de transposición de *Cope* catalizada por ácidos de *Lewis*.



1.4.3 Reordenamiento aza-*Cope*.

Los reordenamientos aza-*Cope*^{78, 79} son de gran interés para la síntesis orgánica por sus diversas aplicaciones en la obtención de compuestos heterocíclicos. En la transposición aza-*Cope* el sustrato contiene un nitrógeno en la cadena y ocurre un reordenamiento, por ejemplo, de **97** a **98** (esquema 19). Estas transposiciones tienen lugar a altas temperaturas⁶⁶ (170-250 $^\circ\text{C}$), pero el uso de catalizadores permite realizarlas, incluso, a temperatura ambiente.

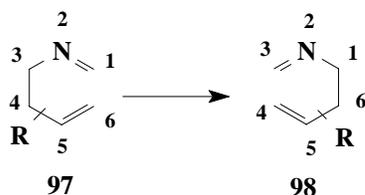
⁷⁶ WIDMER, U. *et al.* *In*: Helvetica chimica acta. Vol. 56 (1973), p. 75-105

⁷⁷ BORGULYA, T. *et al.* *In*: Helvetica chimica acta. Vol. 56 (1973), p. 14-75.

⁷⁸ OVERMAN, L. E.; KAKIMOTO, M. and OKAWARA, M. *In*: Tetrahedron letters. Vol. 20, No. 42 (1979), p. 4041-4044.

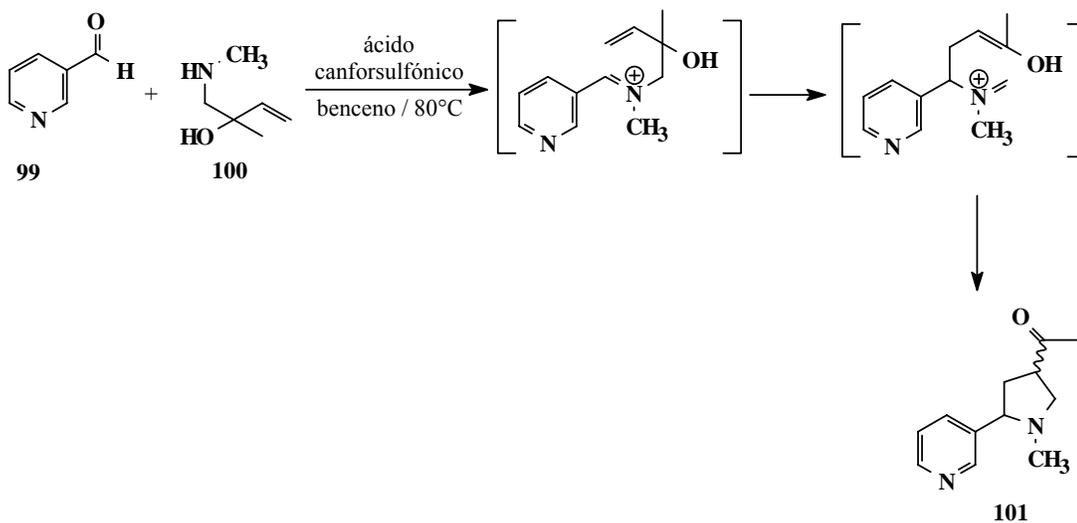
⁷⁹ BARTA, N. S. *et al.* Studies of the regiospecific 3-aza-Cope rearrangement promoted by electrophilic reagents. *In*: Journal of organic chemistry. Vol. 57, No. 26 (dec. 1992), p. 7188-7194.

Esquema 19. Reordenamiento 2-aza-Cope.



Un ejemplo representativo de este tipo de transposiciones se puede encontrar en el trabajo realizado por *Overman y Kakimoto*^{78, 80} quienes lograron sintetizar el análogo de la nicotina **101** a partir del β-piridincarboxaldehído **99** y la N-metil-2-hidroxi-3-butenamina **100** (esquema 20).

Esquema 20. Obtención de un análogo de la nicotina mediante un reordenamiento 2-aza-Cope.



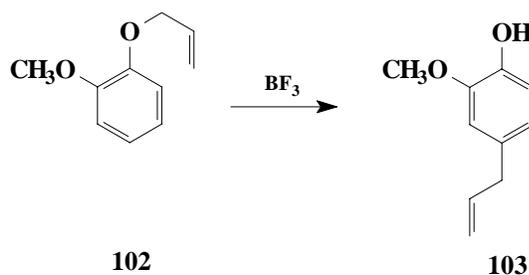
⁸⁰ OVERMAN, L. E. and KAKIMOTO, M. Carbon-carbon bond formation via directed 2-azonia-[3,3]-sigmatropic rearrangement. *In* : Journal of the american chemical society. Vol. 101, No. 5 (feb. 1979), p. 1310-1311.

1.4.4 Reordenamiento de *Claisen* utilizando catalizadores.

El uso de catalizadores en este tipo de transposiciones inicia en 1912⁸¹ con un reporte realizado por *Claisen* de un aparente efecto catalítico del cloruro de amonio. Desde entonces, numerosas sustancias principalmente ácidos de *Lewis* y de *Brønsted* y complejos de metales de transición se han utilizado, ya que han mostrado algún tipo de actividad catalítica.

El primer reporte de reordenamiento de *Claisen* catalizado por ácidos de *Lewis* describe el uso del BF_3 en la conversión del guayacol alil éter **102** a eugenol **103**⁶⁷ (esquema 21).

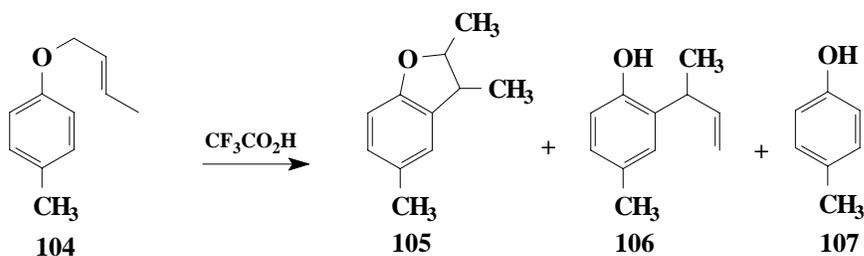
Esquema 21. Transposición de alil aril éteres con ácidos de *Lewis*.



Los ácidos de *Brønsted* aceleran sustancialmente los reordenamientos *Claisen* de alil aril éteres. Así, el crotil toluil éter **104** en presencia de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ da como producto principal el cumarano **105** con un rendimiento del 69%, que al parecer se deriva de una ciclación intramolecular del compuesto **106** (producto de la transposición)⁶⁷ (esquema 22).

⁸¹ BENNETT, G. B. The Claisen rearrangement in organic synthesis. *In* : Synthesis. No.9 (sep. 1977), p. 589-606.

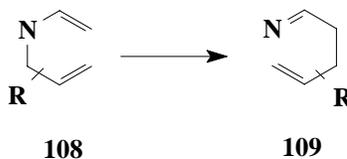
Esquema 22. Transposición de *Claisen* de alil aril éteres utilizando ácidos de *Brønsted*.



1.4.5 Reordenamiento Amino-*Claisen*.

La contraparte nitrogenada del reordenamiento de *Claisen* es conocida como el reordenamiento amino-*Claisen*, *aza-Claisen* o reordenamiento 3-*aza-Cope*^{67,82,83} (esquema 23).

Esquema 23. Reordenamiento amino-*Claisen*.



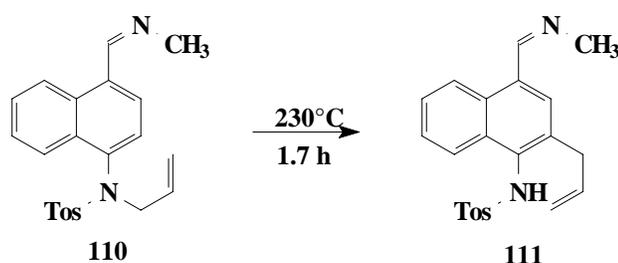
Este tipo de reordenamiento, inicialmente, no fue de mucho interés desde los puntos de vista mecanístico y sintético debido a diversas limitaciones, dentro de las que se encuentran las bajas velocidades de reacción, la necesidad de temperaturas elevadas y los bajos rendimientos.

⁸² MARCINKIEWICZ, S.; GREEN, J. and MAMALIS, P. The relation between the *Claisen* rearrangement of allyl ethers and their electronic structure. *In*: Tetrahedron. Vol. 14 (1961), p. 208-222.

⁸³ HILL, R. K. and KHATRI, H. N. Titanium tetrachloride catalysis of *aza-Claisen* rearrangements. *In*: Tetrahedron Letters. No. 45 (1978), p. 4337-4340.

Por ejemplo, para realizar la transposición de la N-alil amina **110** normalmente se requieren temperaturas superiores a los 200 °C, y se obtiene el compuesto **111** con bajos rendimientos⁶⁷ (esquema 24).

Esquema 24. Ejemplo de transposición amino-Claisen.



Sin embargo, la primera revisión de los reordenamientos *Claisen* en sistemas heterocíclicos nitrogenados apareció en 1967⁷⁷.

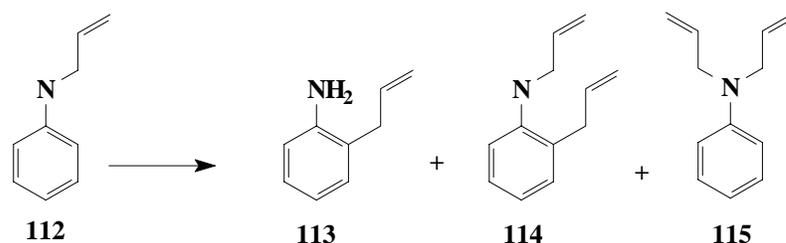
La transposición de N-alilaminas aromáticas, generalmente, se considera más difícil de llevar a cabo que la correspondiente a la de los aril alil éteres^{77,84}. Bajo condiciones netamente térmicas, este tipo de compuestos tienden a sufrir descomposición térmica y reacciones en cadena; por ejemplo, la N-alil-anilina calentada a 275°C genera anilina, propeno y *orto*-alil-anilina. La presencia de ácidos de *Lewis* o ácidos próticos permite que el reordenamiento tenga lugar a más bajas temperaturas, presumiblemente por una coordinación de la amina con el ácido de *Lewis* o por la formación de sales cuaternarias de la amina. Esto se hace evidente en el trabajo de *Kishi* y colaboradores⁸⁵, quienes realizaron la transposición de la N-alil-anilina **112** utilizando como catalizador cloruro de zinc en xileno a reflujo, de la

⁸⁴ SHIN, Jung-Hyu *et al.* Rearrangement and cyclization of N-allyl quaternary anilinium salts. *In* : Bulletin korean chemical society. Vol. 21, No.2 (2000), p. 157-158.

⁸⁵ TAKAMATSU, N.; INOUE, S.; and KISHI, Y. Synthetic study on echinulin and related compounds. Part. I. Acid-catalyzed amino *Claisen* rearrangement of allyl- and 3,3-dimethyl allyl-aniline derivatives. *In* : Tetrahedron letters. Vol. 12, No. 48 (nov. 1971), p. 4661-4664.

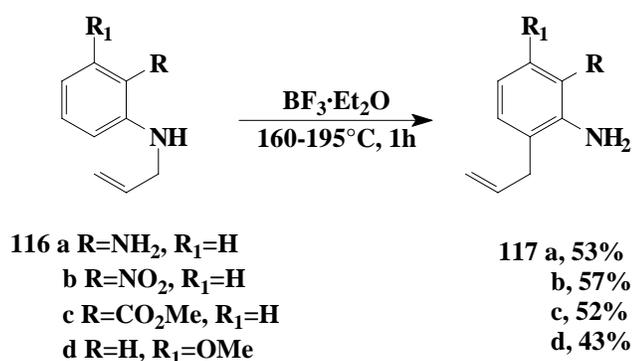
cual obtuvieron tres compuestos: la 2-alilililina requerida **113** con un rendimiento del 40%, la N,2-dialilililina **114** (1.5%), la N,N-dialilililina **115** (0.3%) y resinas (esquema 25).

Esquema 25. Productos de la transposición amino-Claisen de la N-alil anilina en presencia de ZnCl₂.



El uso del complejo trifluoruro de boro éter etílico como catalizador de la transposición de algunos derivados de la N-alilililina **116** fue reportado por *Anderson y Lai*^{86,87} (esquema 26).

Esquema 26. Uso del BF₃·Et₂O como catalizador de la transposición de algunos derivados de la N-alilililina.



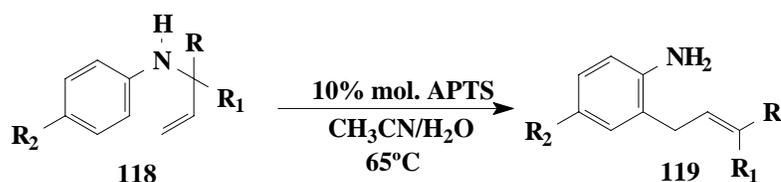
⁸⁶ LAI, Gaifa and ANDERSON, Wayne, K. A concise synthesis of a benzimidazole analogue of mycophenolic acid using a BF₃-Et₂O catalyzed amino-Claisen rearrangement. *In* : Tetrahedron letters. Vol. 34, No. 43 (1993), p. 6849-6853.

⁸⁷ LAI, Gaifa and ANDERSON, Wayne, K. Boron trifluoride-diethyl ether complex catalyzed aromatic amino-Claisen rearrangement. *In* : Synthesis. No. 10 (oct. 1995), p. 1287-1290.

Estos autores encontraron que dicho catalizador es bastante efectivo para promover los reordenamientos amino-*Claisen* en sistemas aromáticos.

Finalmente, *Ward* y colaboradores⁸⁸ realizaron la transposición de algunos derivados de la N-alilnilina **118** utilizando ácido *p*-toluenosulfónico como catalizador en una mezcla de CH₃CN/H₂O, obteniendo los productos transpuestos **119** con rendimientos del 53-98% (esquema 27).

Esquema 27. Transposición amino-*Claisen* utilizando APTS.



- a. R=R₁=Me, R₂=H (70%)
- b. R=Me, R₁=Et, R₂=H (53%)
- c. R=R₁=Et, R₂=H (90%)
- d. R=R₁=(CH₂)₅-, R₂=H (98%)
- e. R=R₁=(CH₂)₅-, R₂=CO₂Et (78%)
- f. R=R₁=(CH₂)₅-, R₂=OMe (88%)
- g. R=Me, R₁=Bn, R₂=H (95%)
- h. R=R₁=Me. R₂=CO₂Et (91%)

⁸⁸ WARD, D. *et al.* A convenient method for the aromatic amino-*Claisen* rearrangement of N-(1,1-disubstituted-allyl)anilines. *In*: *Synthesis*. No. 4 (2001), p. 621-625.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las principales actividades que se adelantan en el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la Escuela de Química de la UIS tiene que ver con el desarrollado de investigaciones relacionadas con el diseño y puesta en marcha de nuevas rutas de síntesis o modificación de las ya existentes que permitan obtener, de manera racional y efectiva, variedad de derivados de algunos heterociclos nitrogenados conocidos, a partir de materia prima económicamente viable y de fácil consecución.

Así, por ejemplo, mediante el diseño de una ruta sintética basada en la C-alilación de iminas derivadas de anilinas y/o bencilaminas y cetonas cíclicas y/o aldehídos aromáticos, y la posterior ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de las correspondientes homo-alilaminas se logró la preparación de una vasta gama de derivados de la tetrahydroquinolina^{89,90} y tetahidrobenzo-2-azepina^{91,92,93}.

En años más recientes también se desarrolló otra metodología bastante sencilla para acceder a los sistemas de la octahidroacridina⁹⁴ y la dibenzo[*b,f*]azepina⁹⁵ parcialmente reducidas, basada en el potencial reactivo de la enamina de la

⁸⁹ PALMA A. R. *et al.* 4-Methyl-3,4-dihydrospiro[cycloheptane-1',2(1H)-quinoline] and 4-Methyl-3,4-dihydrospiro-[cyclooctane-1',2(1H)-quinoline]. Synthesis of derivatives and chemical transformations. *In:* Journal heterocyclic chemistry. Vol. 35, No. 1 (1998), p. 183-187.

⁹⁰ PALMA R. A *et al.* Synthesis of new halosubstituted 3,4-dihydrospiro[2H-quinoline-2,1'-cyclohexanes] by intramolecular electrophilic cyclization of accesible ketimines. *In:* Heterocyclic Communication. Vol. 4, No. 5 (1998), p. 455-462.

⁹¹ KOUZNETSOV V *et al.* Chemistry of functionalized benzazepines. 5. Synthesis and chemical transformation of the 1,2,4,5-Tetrahydrospiro[3H-2-benz-azepine-3,1'-cycloalkanes]. *In:* Journal heterocyclic Chemistry. Vol. 34, No. 5 (1997), p. 1591-1595.

⁹² KOUZNETSOV V. V; PALMA A. R and ALIEV A. E. Chemistry of the functionalized benzazepines. 4. Synthesis and stereochemistry of the 3,5-di- and 1,3,5-trisubstituted tetrahydrobenz-2-azepines. *In:* Anales de Química. International Edition. Vol. 94 (1998), p.132-135.

⁹³ PALMA A. *et al.* Two-step Synthesis of New 1,2,4,5-Tetrahydrospiro[3H-2-benzazepine-3,4'-piperidines] from 4-iminopiperidines. *In:* Journal heterocyclic chemistry. Vol. 38 (2001), p. 837-842.

⁹⁴ KOUZNETSOV V. *et al.* A facile Brønsted acidic-mediated cyclisation of 2-allyl-1-arylamino-cyclohexanes to octahydroacridine derivatives. *In:* Tetrahedron letters, Vol. 41 (2000), p. 6985-6988.

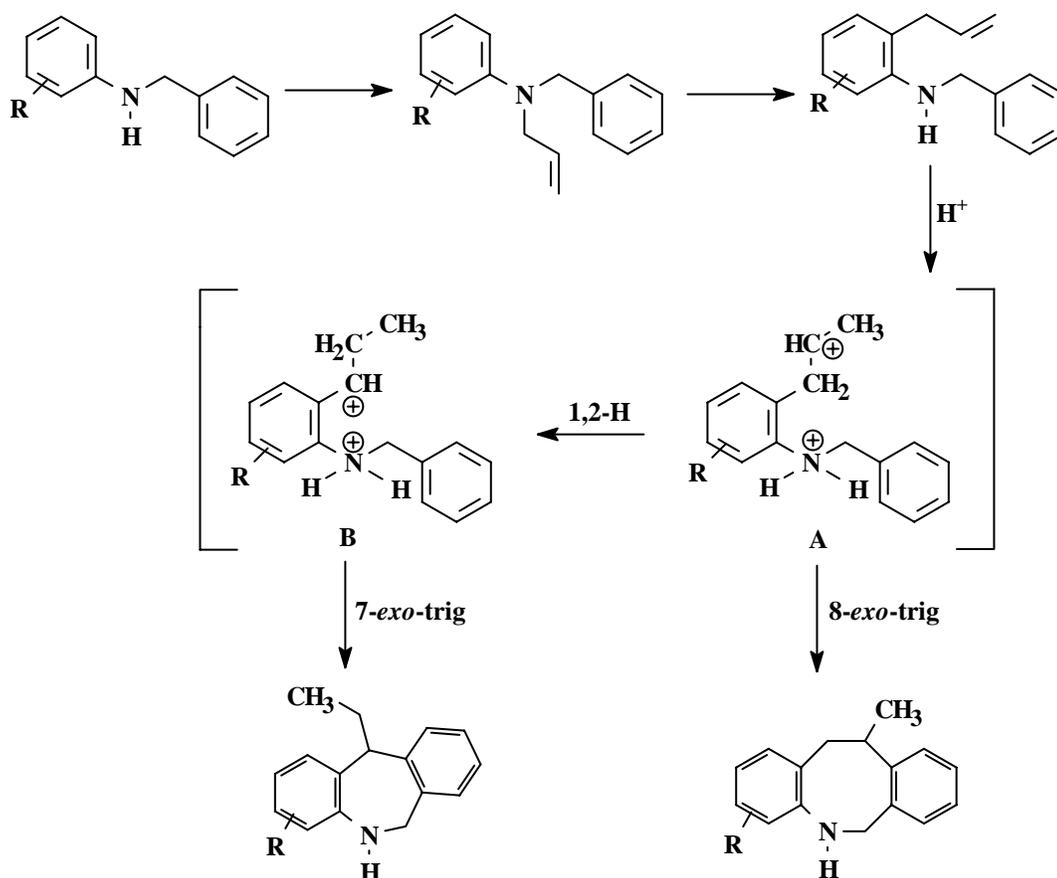
⁹⁵ JAIMES B. J. Uso de las enaminas en la síntesis de derivados de la dibenzoazepina parcialmente reducida. Precursores de análogos estructurales de drogas anticonvulsivas y antidepresivas. Bucaramanga, 2001., 150 p. Trabajo de grado (Química). Universidad Industrial de Santander. Facultad de ciencias. Escuela de química.

ciclohexanona y anilinas, y la reacción clásica de ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de 2-alil(2-carboetoximetil)-1-amilaminociclohexanos.

Teniendo como referencia las anteriores metodologías y con el propósito de continuar con el estudio de las dibenzoazepinas, en este trabajo de investigación se plantea una nueva ruta de síntesis para obtener derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina. Nuestra ruta se fundamenta en la posibilidad real de realizar la *orto*-alilación de anilinas mediante la transposición amino-*Claisen* de N-alil-N-bencilanilinas promovida por ácidos de Lewis, y la posterior alquilación electrofílica intramolecular de las *orto*-alilanilinas transpuestas en condiciones de catálisis ácida (esquema 28). La puesta en marcha de esta ruta sintética nos permitirá acceder a dibenzo[*b,e*]azepinas funcionalizadas, a partir de anilinas y aldehídos aromáticos comerciales. A su vez, las dibenzo[*b,e*]azepinas que se obtengan podrán servir de precursores en la síntesis de sustancias con reconocida actividad sobre el sistema nervioso central.

Al realizar la ciclación intramolecular de las 2-alil-N-bencilanilinas, y de acuerdo con nuestra experiencia en el estudio de la ciclación intramolecular de *Friedel-Crafts* de sustratos que contienen el fragmento alílico, es probable que mediante un proceso de ciclación 8-*exo*-trig, vía carbocatión **A**, tenga lugar la formación en menor proporción de tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas (producto de control cinético), y mediante un proceso de ciclación 7-*exo*-trig, vía el carbocatión más estable **B**, ocurra la formación preferencial de dibenzo[*b,e*]azepinas (producto de control termodinámico); el carbocatión **B** se genera por transposición del carbocatión **A** (esquema 28). Nuestra tarea consistirá, entonces, en buscar las condiciones más adecuadas para que la ciclación intramolecular ocurra con formación exclusiva y/o preferencial de las dibenzo[*b,e*]azepinas deseadas.

Esquema 28. Ruta sintética alterna para acceder a dibenzo[*b,e*]azepinas funcionalizadas.



En este trabajo de investigación también se estudiará los alcances sintéticos de nuestra ruta sintética en la transformación de espirodihidroquinolinas en el nuevo sistema heterocíclico de la espiropirido[3,2,1-*a*]dibenzo[*b,f*]azepina, mediante la siguiente secuencia de reacciones: N-alilación, transposición amino-claisen, N-bencilación y, por último, alquilación intramolecular de *Friedel-Crafts*.

Así pues, para demostrar la validez y los alcances de nuestra ruta sintética nos planteamos los siguientes objetivos:

OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Explotar el potencial sintético de la transposición amino-*Claisen* de N-alil-anilinas y de la alquilación intramolecular de *Friedel-Crafts* de 2-alil-N-bencilanilinas en la construcción del sistema 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepínico funcionalizado.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1 Desarrollar la síntesis de las 6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas **28-36**, mediante la ciclación intramolecular de las 2-alil-N-bencilanilinas **19-27**, previamente sintetizadas a partir de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18**.

2.2.2 Intentar la transformación química de las espirodihidroquinolinas **37,38** en los nuevos espiroderivados de la 7-etil-3-metil-2,3,7,12-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-pirido[3,2,1-*a*]dibenzo[*b,e*]azepina **57, 58**.

2.2.3 Caracterizar todos los compuestos sintetizados por los métodos físico-químicos de elucidación estructural convencionales (IR, RMN ¹H, ¹³C, H,H-COSY, HMBC, HMQC y GC-MS).

2.2.4 Preparar algunas muestras representativas de las diferentes series de los productos sintetizados para su evaluación biológica (actividad antifúngica).

3. PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de las sustancias sintetizadas y el avance de las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de alufol 60 y silufol UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor.

La separación y purificación de los productos intermediarios y finales se realizó, principalmente, por cromatografía de columna, sobre óxido de aluminio neutro (grado de actividad I, 70-230 Mesh) o sobre sílica gel (60-230 Mesh), y eluyendo con mezclas de heptano:acetato de etilo con un aumento gradual de la polaridad: 1:20, 1:15, 1:10, 1:5; otras fueron purificadas por destilación fraccionada al vacío.

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

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) monodimensionales (¹H y ¹³C) y bidimensionales (H,H-COSY, HMQC y HMBC) se registraron en los espectrofotómetros BRUKER AM-300, BRUKER AM-400 y BRUKER AM-500. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como solvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

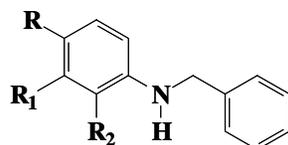
Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado con un detector selectivo de masas HP 5972.

Los índices de refracción se midieron en un refractómetro Schmidt Haensch 17452. Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias cristalinas obtenidas se determinaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS.

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

3.1 OBTENCIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS 1-9, PRODUCTOS DE PARTIDA.

Figura 22. Estructura de las N-bencilanilinas 1-9.



- | | |
|---|--|
| <u>1.</u> R=R ₁ =R ₂ =H | <u>6.</u> R=Et, R ₁ =R ₂ =H |
| <u>2.</u> R=R ₁ =H, R ₂ =F | <u>7.</u> R=H, R ₁ =Cl, R ₂ =CH ₃ |
| <u>3.</u> R=R ₁ =H, R ₂ =Cl | <u>8.</u> R=R ₂ =F, R ₁ =H |
| <u>4.</u> R=F, R ₁ =R ₂ =H | <u>9.</u> R=R ₁ =Cl, R ₂ =H |
| <u>5.</u> R=Cl, R ₁ =R ₂ =H | |

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 250 mL de capacidad se depositaron 1.0 mol de la respectiva anilina, 0.33 moles de bicarbonato de sodio y 50 mL de agua. La solución se calentó a reflujo con agitación vigorosa durante 10 minutos. Posteriormente, se adicionaron gota a gota 0.25 moles de cloruro de bencilo. El calentamiento se continuó durante cuatro horas más; pasado este tiempo, se realizó una extracción con diclorometano (2x50 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Al extraer el solvente quedó un aceite poco viscoso que fue destilado bajo presión reducida o purificado por cromatografía en columna, obteniéndose de esta forma el producto deseado.

3.1.1 N-Bencilanilina 1. De 3.50 mL (3.60 g, 38.2 mmol) de anilina, 1.10 mL (1.21 g, 9.50 mmol) de cloruro de bencilo y 1.0 g (12.4 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 2.00 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb.} 120-122 °C/3 mmHg), obteniéndose 1.38 g (7.51 mmol, 79%) del producto 1. C₁₃H₁₃N (183 g/mol); n_D²⁰ = 1.630;

IR (KBr) 3419, 3026, 1602, 1505, 1267 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 16.21$ min, m/z 183 (M^+ , 61%), 106, 91 [$\text{M-C}_6\text{H}_6\text{N}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.1.2 *N-Bencil-2-flúoranilina* **2**. De 5.62 mL (8.44 g, 76.0 mmol) de 2-flúoranilina, 2.29 mL (2.51 g, 19.0 mmol) de cloruro de bencilo y 1.99 g (25.0 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.80 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb} . 1116-120 $^{\circ}\text{C}/3$ mmHg), obteniéndose 3.00 g (15.0 mmol, 75%) del producto **2**. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}$ (201.24 g/mol); $n_{\text{D}}^{20} = 1.611$; **IR** (KBr) 3432, 3030, 1621, 1514, 1250 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 15.14$ min, m/z 201 (M^+ , 40%), 124, 91 [$\text{M-C}_6\text{H}_5\text{FN}$, 100 %] $^+$, 77, 65, 51.

3.1.3 *N-Bencil-2-cloroanilina* **3**. De 7.65 mL (9.18 g, 72.0 mmol) de 2-cloroanilina, 2.11 mL (2.33 g, 18.0 mmol) de cloruro de bencilo y 1.89 g (22.5 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.83 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb} . 95-100 $^{\circ}\text{C}/3$ mmHg), obteniéndose 3.20 g (14.7 mmol, 80%) del producto **3**. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}$ (217.69 g/mol); $n_{\text{D}}^{20} = 1.638$; **IR** (KBr) 3425, 3063, 1598, 1512, 1240 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 19.61$ min, m/z 217 (M^+ , ^{35}Cl , 33%), 140, 91 [$\text{M-C}_6\text{H}_5\text{ClN}$, 100 %] $^+$, 77, 65, 51.

3.1.4 *N-Bencil-4-flúoranilina* **4**. De 7.55 mL (8.44 g, 76.0 mmol) de 4-flúoranilina, 2.29 mL (2.52 g, 19.0 mmol) de cloruro de bencilo y 1.99 g (23.7 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.85 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb} . 95-104 $^{\circ}\text{C}/3$ mmHg), obteniéndose 3.20 g (15.9 mmol, 80%) del producto **4**. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}$ (201.24 g/mol); $n_{\text{D}}^{20} = 1.609$; **IR** (KBr) 3426, 3030, 1613, 1510, 1222 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 16.41$ min, m/z 201 (M^+ , 50%), 124, 91 [$\text{M-C}_6\text{H}_5\text{FN}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

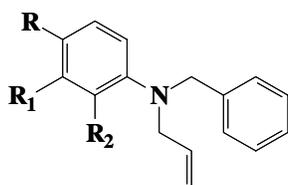
- 3.1.5 *N-Bencil-4-cloroanilina* **5**. De 9.18 g, (72.0 mmol) de 4-cloroanilina, 2.11 mL (2.33 g, 18.0 mmol) de cloruro de bencilo y 1.89 g (22.5 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.10 g del crudo de la reacción que fueron purificados por cromatografía en columna utilizando hexano como eluyente, obteniéndose 2.80 g (12.9 mmol, 70%) del producto **5** C₁₃H₁₂ClN (217.96 g/mol); $n_D^{20} = 1.632$; IR (KBr) 3427, 3028, 1600, 1500, 1264 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 25.14 min, m/z 217 (M⁺, ³⁵Cl, 35%), 140, 91 [M-C₆H₅ClN, 100%]⁺, 77, 65, 51.
- 3.1.6 *N-Bencil-4-etilanilina* **6**. De 9.42 mL (9.0 g, 75.0 mmol) de 4-etilanilina, 2.18 mL (2.40 g, 18.0 mmol) de cloruro de bencilo y 1.89 g (22.5 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.36 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb.} 120-126 °C/3 mmHg), obteniéndose 2.91 g (13.8 mmol, 73%) del producto **6**. C₁₅H₁₇N (211.30 g/mol); $n_D^{20} = 1.607$; IR (KBr) 3417, 3027, 1615, 1518, 1267 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 21.80 min, m/z 211 (M⁺, 63%), 134, 91 [M-C₈H₁₀N, 100%]⁺, 77, 65, 51.
- 3.1.7 *N-Bencil-3-cloro-2-metilanilina* **7**. De 7.61 mL (9.06 g, 64.0 mmol) de 3-cloro-2-metilanilina, 1.90 mL (2.09 g, 16.0 mmol) de cloruro de bencilo y 2.01 g (23.9 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.70 g del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb.} 130-142 °C/3 mmHg), obteniéndose 3.05 g (13.2 mmol, 79%) del producto **7**. C₁₄H₁₄ClN (231.72 g/mol); $n_D^{20} = 1.626$; IR (KBr) 3448, 3024, 1600, 1507, 1288 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 24.25 min, m/z 231 (M⁺, ³⁵Cl, 30%), 154, 91 [M-C₇H₇ClN, 100%]⁺, 77, 65, 51.
- 3.1.8 *N-Bencil-2,4-difluoroanilina* **8**. De 7.25 mL (9.29 g, 72.0 mmol) de 2,4-difluoroanilina, 2.10 mL (2.31 g, 18.2 mmol) de cloruro de bencilo y 2.26 g (26.9 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.50 g

del crudo de la reacción que fue destilado a presión reducida (T_{eb} . 108-116 °C/3 mmHg), obteniéndose 2.80 g (12.8 mmol, 70%) del producto **8**. $C_{13}H_{11}F_2N$ (219.23 g/mol); $n_D^{20} = 1.593$; **IR** (KBr) 3434, 3030, 1602, 1521, 1265 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 14.59$ min, m/z 219 (M^+ , 38%), 142, 91 [$M-C_6H_4F_2N$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.1.9 *N*-Bencil-3,4-dicloroanilina **9**. De 10.23 g (63.0 mmol) de 3,4-dicloroanilina, 1.82 mL (2.01 g, 15.8 mmol) de cloruro de bencilo y 1.66 g (19.8 mmol) de bicarbonato de sodio en 100 mL de agua, se obtuvieron 3.00 g del crudo de la reacción que fueron purificados por cromatografía en columna utilizando hexano como eluente, obteniéndose 2.80 g (11.1 mmol, 70%) del producto **9**. $C_{13}H_{11}Cl_2N$ (252.13 g/mol); $n_D^{20} = 1.644$; **IR** (KBr) 3418, 3029, 1621, 1494, 1238 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 27.76$ min, m/z 251 (M^+ , ^{35}Cl , 26%), 174, 91 [$M-C_6H_4Cl_2N$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2 OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL -N-BENCILANILINAS **10-18**.

Figura 23. Estructura de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18**.



10. R=R₁=R₂=H

11. R=R₁=H, R₂=F

12. R=R₁=H, R₂=Cl

13. R=F, R₁=R₂=H

14. R=Cl, R₁=R₂=H

15. R=Et, R₁=R₂=H

16. R=H, R₁=Cl, R₂=CH₃

17. R=R₂=F, R₁=H

18. R=R₁=Cl, R₂=H

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 8.22 mmol de la respectiva N-bencilanilina, 41.0 mmol de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra. La solución se puso a agitación vigorosa y luego se le adicionaron gota a gota 16.0 mmol de bromuro de alilo disueltos en 5 ml de acetona. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días y posteriormente se filtró, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando heptano como eluyente. Las N-alil-N-bencilanilinas **10-18** se obtuvieron en forma de aceites incoloros de poca viscosidad.

3.2.1 *N-Alil-N-bencilanilina* **10**. De 1.50 g (8.20 mmol) de la N-bencilanilina **1**, 1.41 mL (2.00 g, 16.0 mmol) de bromuro de alilo y 5.67 g (40.1 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.20 g (5.38 mmol, 66%) de la amina **10**. $C_{16}H_{17}N$ (223.31 g/mol); $n_D^{20} = 1.600$; **IR** (KBr) 3026, 1642, 1598, 1505, 1232, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 19.00$ min, m/z 223 (M^+ , 49%), 196, 146, 132, 91 [$M-C_9H_{10}N$, 100] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.2 *N-Alil-N-bencil-2-flúoroanilina* **11**. De 1.70 g (8.40 mmol) de la N-bencilanilina **2**, 1.46 mL (2.04 g, 16.0 mmol) de bromuro de alilo y 5.80 g (42.0 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.55 g (6.43 mmol, 76%) de la amina **11**. $C_{16}H_{16}FN$ (241.30 g/mol); $n_D^{20} = 1.586$; **IR** (KBr) 3027, 1642, 1587, 1495, 1214, 920 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 19.00$ min, m/z 241 (M^+ , 25%), 214, 164, 150, 91 [$M-C_9H_9FN$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.3 *N-Alil-N-bencil-2-cloroanilina* **12**. De 1.50 g (6.89 mmol) de la N-bencilanilina **3**, 1.19 mL (1.66 g, 13.0 mmol) de bromuro de alilo y 4.70 g (34.0 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.38 g (5.36 mmol, 78%) de la amina **12**. $C_{16}H_{16}ClN$ (257.75 g/mol); $n_D^{20} = 1.608$; **IR** (KBr) 3029, 1641, 1611, 1501, 1231, 922 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 24.53$

min, m/z 257 (M^+ , ^{35}Cl , 16%), 230, 180, 166, 91 [$M\text{-C}_9\text{H}_9\text{ClN}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.4 *N-Alil-N-bencil-4-flúoroanilina* **13**. De 1.59 g (7.90 mmol) de la N-bencilanilina **4**, 1.29 mL (1.80 g, 14.8 mmol) de bromuro de alilo y 5.11 g (37.0 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.44 g (5.96 mmol, 75%) de la amina **13**. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{FN}$ (241.30 g/mol); $n_D^{20} = 1.566$; **IR** (KBr) 3061, 1642, 1610, 1516, 1227, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 22.90$ min, m/z 241 (M^+ , 31%), 196, 164, 150, 91 [$M\text{-C}_9\text{H}_9\text{FN}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.5 *N-Alil-N-bencil-4-cloroanilina* **14**. De 1.20 g (5.50 mmol) de la N-bencilanilina **5**, 0.95 mL (1.33 g, 11.0 mmol) de bromuro de alilo y 3.80 g (27.5 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.16 g (4.50 mmol, 82%) de la amina **14**. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}$ (257.75 g/mol); $n_D^{20} = 1.618$; **IR** (KBr) 3028, 1640, 1597, 1500, 1233, 920 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 28.01$ min, m/z 257 (M^+ , ^{35}Cl , 30%), 230, 180, 166, 91 [$M\text{-C}_9\text{H}_9\text{ClN}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.6 *N-Alil-N-bencil-4-etilanilina* **15**. De 1.30 g (6.15 mmol) de la N-bencilanilina **6**, 1.06 mL (1.49 g, 12.3 mmol) de bromuro de alilo y 4.21 g (30.5 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.19 g (4.73 mmol, 77%) de la amina **15**. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ (251.36 g/mol); $n_D^{20} = 1.586$, **IR** (KBr) 3026, 1642, 1593, 1507, 1274, 923 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 27.00$ min, m/z 251 (M^+ , 82%), 224, 174, 160, 91 [$M\text{-C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.7 *N-Alil-N-bencil-3-cloro-2-metilanilina* **16**. De 1.50 g (6.47 mmol) de la N-bencilanilina **7**, 1.12 mL (1.56 g, 12.9 mmol) de bromuro de alilo y 4.15 g (30.0 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.40 g (5.16 mmol, 80%) de la amina **16**. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}$ (271.78 g/mol); $n_D^{20} = 1.601$; **IR** (KBr) 3026, 1642, 1598, 1505, 1232, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 26.71$

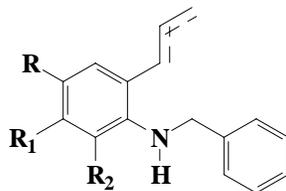
min, m/z 271 (M^+ , ^{35}Cl , 20%), 244, 194, 180, 91 [$M-\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.8 *N-Alil-N-bencil-2,4-difluoroanilina* **17**. De 1.48 g (6.76 mmol) de la N-bencilanilina **8**, 1.17 mL (1.63 g, 13.5 mmol) de bromuro de alilo y 4.63 g (33.5 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.40 g (5.40 mmol, 80%) de la amina **17**. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}$ (259.29 g/mol); $n_D^{20} = 1.573$; **IR** (KBr) 3029, 1641, 1592, 1507, 1274, 925 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 15.49$ min, m/z 259 (M^+ , 24%), 232, 182, 168, 91 [$M-\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{N}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.2.9 *N-Alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina* **18**. De 1.20 g (4.76 mmol) de la N-bencilanilina **9**, 0.82 mL (1.15 g, 9.50 mmol) de bromuro de alilo y 3.25 g (23.5 mmol) de carbonato de potasio en 30 mL de acetona, se obtuvieron 1.16 g (3.96 mmol, 83%) de la amina **18**. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$ (292.20 g/mol); $n_D^{20} = 1.615$; **IR** (KBr) 3029, 1642, 1594, 1490, 1232, 922 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 32.10$ min, m/z 291 (M^+ , ^{35}Cl , 18%), 264, 214, 200, 91 [$M-\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}$, 100%] $^+$, 77, 65, 51.

3.3 TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS **10-18**.

Figura 24. Estructura de los productos de la transposición **19-27**.



19. R=R₁=R₂=H

20. R=R₁=H, R₂=F

21. R=R₁=H, R₂=Cl

22. R=F, R₁=R₂=H

23. R=Cl, R₁=R₂=H

24. R=Et, R₁=R₂=H

25. R=H, R₁=Cl, R₂=CH₃

26. R=R₂=F, R₁=H

27. R=R₁=Cl, R₂=H

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 3.50 mmol de la correspondiente N-alilnilina, 3.50 mmol del complejo de trifluoruro de boro dietil éter y 5.0 mL de sulfolano. La masa de reacción se calentó a 140-155°C durante tres a cinco horas; posteriormente se trató con solución de bicarbonato de sodio hasta un pH básico y se extrajo con éter etílico (2x50 mL), la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluente heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1). Las orto-alilaminas **19-27** representan sustancias líquidas de color marrón y de poca viscosidad.

- 3.3.1 *2-Alil-N-bencilnilina* **19**. De 0.80 g (3.58 mmol) de la N-alilnilina **10**, 0.45 mL (0.50 g, 3.58 mmol) trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.64 g (2.86 mmol, 80%) de la amina **19**. $C_{16}H_{17}N$ (223.31 g/mol); $n_D^{20} = 1.610$; **IR** (KBr) 3439, 3028, 1634, 1603, 1507, 1256, 914 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 25.14$ min, m/z 223 (M^+ , 39%), 146, 132 [$M-C_7H_7$, 100%] $^+$, 117, 91, 77, 65.
- 3.3.2 *(E,Z)-2-(Propen-1-il)-N-6-flúoroanilina* **20**. De 1.00 g (4.14 mmol) de la N-alilnilina **11**, 0.51 mL (0.58 g, 4.14 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.80 g (3.32 mmol, 80%) de la amina **20**. $C_{16}H_{16}FN$ (241.31 g/mol); **IR** (KBr) 3408, 3027, 1632, 1495, 1220, 916 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{R(Z)} = 23.67$ min, $t_{R(E)} = 24.52$ min, m/z 241 (M^+ , 7%), 164, 150 [$M-C_7H_7$, 100%] $^+$, 135, 91, 77, 65.
- 3.3.3 *2-Alil-N-bencil-6-cloroanilina* **21**. De 0.80 g (3.10 mmol) de la N-alilnilina **12**, 0.39 mL (0.44 g, 3.10 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.60 g (2.33 mmol, 75%) de la amina **21**. $C_{16}H_{16}ClN$

(257.75 g/mol); $n_D^{20} = 1.617$; **IR** (KBr) 3429, 3028, 1637, 1598, 1494, 1223, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 23.71$ min, m/z 257 (M^+ , ^{35}Cl , 8%), 180, 166, 131, 91 $[M-C_9H_9ClN, 100\%]^+$, 77, 65.

3.3.4 *2-Alil-N-bencil-4-flúoroanilina* **22**. De 1.00 g (4.14 mmol) de la N-alil-anilina **13**, 0.52 mL (0.58 g, 4.14 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.72 g (2.98 mmol, 72%) de la amina **22**. $C_{16}H_{16}FN$ (241.30 g/mol); $n_D^{20} = 1.589$; **IR** (KBr) 3435, 3029, 1636, 1593, 1510, 1218, 916 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 21.65$ min, m/z 241(M^+ , 28%), 212, 164, 150, 135, 91 $[M-C_9H_9FN, 100\%]^+$, 77, 65.

3.3.5 *2-Alil-N-bencil-4-cloroanilina* **23**. De 1.00 g (3.88 mmol) de la N-alil-anilina **14**, 0.48 mL (0.53 g, 3.88 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.73 g (2.83 mmol, 73%) de la amina **23**. $C_{16}H_{16}ClN$ (257.75 g/mol); $n_D^{20} = 1.613$; **IR** (KBr) 3441, 3028, 1634, 1598, 1499, 1233, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 29.31$ min, m/z 257 (M^+ , ^{35}Cl , 33%), 180, 166, 131, 91 $[M-C_9H_9ClN, 100\%]^+$, 77, 65.

3.3.6 *2-Alil-N-bencil-4-etilanilina* **24**. De 0.80 g (3.18 mmol) de la N-alil-anilina **15**, 0.40 mL (0.45 g, 3.18 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.55 g (2.19 mmol, 68%) de la amina **24**. $C_{18}H_{21}N$ (251.36 g/mol); $n_D^{20} = 1.594$; **IR** (KBr) 3434, 3027, 1634, 1614, 1514, 1265, 915 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 25.22$ min, m/z 251 (M^+ , 52%), 236, 174, 160, 115, 91 $[M-C_{11}H_{14}N, 100\%]^+$, 77, 65.

3.3.7 *6-Alil-N-bencil-3-cloro-2-metilanilina* **25**. De 1.00 g (3.68 mmol) de la N-alil-anilina **16**, 0.46 mL (0.52 g, 3.68 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.85 g (3.12 mmol, 85%) de la amina **25**. $C_{17}H_{18}ClN$ (271.78 g/mol); $n_D^{20} = 1.609$; **IR** (KBr) 3432, 3027, 1637, 1594,

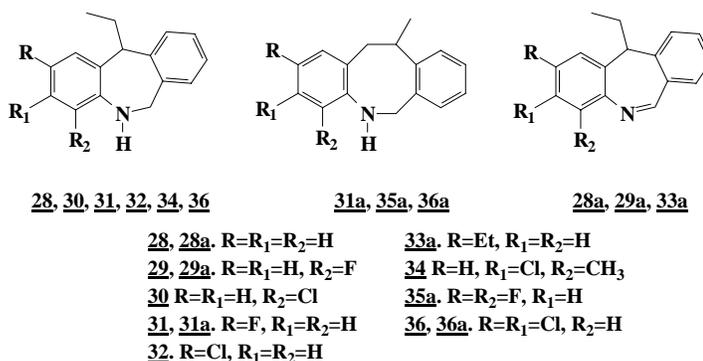
1494, 1235, 912 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 26.48$ min, m/z 271 (M^+ , ^{35}Cl , 11%), 242, 194, 180, 166, 145, 91 $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}]^+$, 77, 65.

3.3.8 (*E,Z*)-6-(Propen-1-il)-*N*-bencil-2,4-difluoroanilina **26**. De 1.00 g (3.86 mmol) de la *N*-alil-anilina **17**, 0.49 mL (0.55 g, 3.86 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.63 g (2.43 mmol, 63%) de la amina **26**. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}$ (259.29 g/mol); **IR** (KBr) 3433, 3028, 1632, 1594, 1507, 1210, 918 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}(Z)}= 23.37$ min, $t_{\text{R}(E)}= 23.63$ min, m/z 259 (M^+ , 0.8%), 242, 230, 182, 168 $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7, 100\%]^+$, 133, 91, 77, 65.

3.3.9 2-Alil-*N*-bencil-4,5-dicloroanilina **27** y 2-alil-*N*-bencil-3,4-dicloroanilina **27a**. De 1.20 g (4.11 mmol) de la *N*-alil-anilina **18**, 0.52 mL (0.58 g, 4.11 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.72 g (2.46 mmol, 60%) de las aminas **27** y **27a**. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}$ (292.20 g/mol); **IR** (KBr) 3433, 3029, 1635, 1588, 1495, 1318, 919 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_{\text{R}}= 32.73$ y 32.88 min, m/z 291 (M^+ , ^{35}Cl , 28%), 214, 200, 165, 91 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}]^+$, 77, 65.

3.4 CICLACIÓN ELECTROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE LAS orto-ALIL(PROPENIL-1)ANILINAS **18-27**.

Figura 25. Estructura de las dibenzo[*b,e*]azepinas y dibenzo[*b,f*]azocinas **28-36**.



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 0.50 g de la respectiva *orto*-alililanilina y 5 mL de cloroformo. La solución se agitó vigorosamente a 0 °C y se le adicionó lentamente 1 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a 80-90°C durante dos a tres horas. Posteriormente fue neutralizada con una solución saturada de NH₄OH y se extrajo con éter etílico (2x50 mL); la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluente heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1, 10:1, 5:1).

3.4.1 *6,11-Dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina* **28** y *11-etil-dibenzo[b,e]azepina* **28a**. De 0.42 g (1.88 mmol) de la *orto*-alililanilina **19** y 0.84 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.33 g (1.47 mmol, 79%) de las dibenzo[b,e]azepinas **28** y **28a** (10:1). **IR** (KBr) 3405, 3018, 2961, 2928, 1601, 1494, 1261 cm⁻¹. **28**: C₁₆H₁₇N (223.31 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 24.62 min, m/z 223 (M⁺, 14%), 194 [M-C₂H₅, 100%]⁺, 178, 165, 89. **28a**: C₁₆H₁₅N (221.31 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 26.03 min, m/z 221 (M⁺, 12%), 192 [M-C₂H₅, 100%]⁺, 177, 165, 89.

3.4.2 *6,11-Dihidro-11-etil-4-flúoro-5H-dibenzo[b,e]azepina* **29** y *11-etil-4-flúoro-dibenzo[b,e]azepina* **29a**. De 0.30 g (1.24 mmol) de la *orto*-propenilanilina **20** y 0.60 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.26 g (1.08 mmol, 86%) de las dibenzo[b,e]azepinas **29** y **29a** (1:4). **IR** (KBr) 3429, 3027, 2961, 2925, 1620, 1501, 1237 cm⁻¹. **29**: C₁₆H₁₆FN (241.30 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 23.64 min, m/z 241 (M⁺, 19%), 212 [M-C₂H₅, 100%]⁺, 190, 183, 165, 91. **29a**: C₁₆H₁₄FN (239.30 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_R= 27.20 min, m/z 239 (M⁺, 19%), 210 [M-C₂H₅, 100%]⁺, 190, 183, 165, 91.

- 3.4.3 *4-Cloro-6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina **30***. De 0.30 g (1.16 mmol) de la *orto*-alililanilina **21** y 0.60 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.26 g (1.01 mmol, 87%) de la dibenzo[b,e]azepina **30**. C₁₆H₁₆ClN (257.75 g/mol); n_D^{20} = 1.576; **IR** (KBr) 3406, 3055, 2959, 2926, 1602, 1488, 1258 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 18.99 min, m/z 257 (M⁺, ³⁵Cl, <1%), 223, 194 [M- C₂H₅Cl, 100%]⁺, 165, 89.
- 3.4.4 *6,11-Dihidro-11-etil-2-flúoro-5H-dibenzo[b,e]azepina **31** y 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina **31a***. De 0.40 g (1.66 mmol) de la *orto*-alililanilina **22** y 0.80 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.33 g (1.36 mmol, 82%) de los heterociclos **31** y **31a** (2.5:1). **31**: C₁₆H₁₆FN (241.30 g/mol); n_D^{20} = 1.534; **IR** (KBr) 3409, 3024, 2962, 2929, 1604, 1503, 1241 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 18.95 min, m/z 241 (M⁺, 17%), 222, 212 [M- C₂H₅, 100%]⁺, 192, 183, 89. **31a**: C₁₆H₁₆FN (241.30 g/mol); n_D^{20} = 1.567; **IR** (KBr) 3412, 3023, 2962, 2930, 1603, 1504, 1241 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 23.12 min, m/z 241 (M⁺, 32%), 226 [M-CH₃, 100%]⁺, 211, 198, 150, 117, 91.
- 3.4.5 *2-Cloro-6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina **32***. De 0.40 g (1.56 mmol) de la *orto*-alililanilina **23** y 0.80 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.31 g (1.20 mmol, 78%) de la dibenzo[b,e]azepina **32**. C₁₆H₁₆ClN (257.75 g/mol); n_D^{20} = 1.556; **IR** (KBr) 3416, 3020, 2961, 2928, 1596, 1490, 1262 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 25.73 min, m/z 257 (M⁺, ³⁵Cl, 17%), 228 [M- C₂H₅, 100%]⁺, 199, 193, 165, 89.
- 3.4.6 *2,11-Dietil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **33** y 2,11-Dietildibenzo[b,e]azepina **33a***. De 0.30 g (1.19 mmol) de la *orto*-alililanilina **24** y 0.60 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.20 g (0.80 mmol, 67%) de las dibenzo[b,e]azepina **33** y **33a** (1:1.5). **33**: C₁₈H₂₁N (251.36 g/mol); n_D^{20} = 1.562; **IR** (KBr) 3410, 3020, 2961, 2928, 1615, 1508, 1232 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 33.47 min, m/z 251 (M⁺, 23%), 222 [M- H, 100%]⁺, 206, 193,

165. **33a**: C₁₈H₁₉N (249.36 g/mol); n_D^{20} = 1.557; **IR** (KBr) 3023, 2961, 2928, 1616, 1519, 1232 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 26.23 min, m/z 249 (M⁺, 13%), 220 [M- H, 100%]⁺, 222, 193, 165.

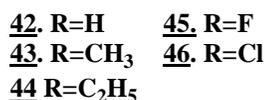
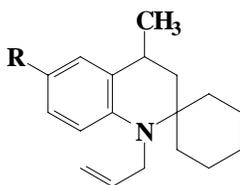
3.4.7 *3-Cloro-6,11-dihidro-11-etil-4-metil-5H-dibenzo[b,e]azepina* **34**. De 0.60 g (2.20 mmol) de la *orto*-alililanilina **25** y 1.20 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.51 g (1.88 mmol, 85%) de la dibenzo[b,e]azepina **34**. C₁₇H₁₈ClN (271.78 g/mol); n_D^{20} = 1.571; **IR** (KBr) 3446, 3021, 2961, 2927, 1582, 1494, 1277 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 26.76 min, m/z 271 (M⁺, ³⁵Cl, 13%), 242 [M- C₂H₅, 100%]⁺, 207, 178, 165, 89.

3.4.8 *2,4-difluoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina* **35a**. De 0.21 g (0.81 mmol) de la *orto*-propenilanilina **26** y 0.42 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.14 g (0.54 mmol, 67%) de la dibenzo[b,f]azocina **35a**. C₁₆H₁₅F₂N (259.29 g/mol); n_D^{20} = 1.541; **IR** (KBr) 3407, 3025, 2956, 2925, 1600, 1493, 1255 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 24.40 min, m/z 259 (M⁺, 13%), 244 [M-CH₃, 100%]⁺, 230, 209, 201, 89.

3.4.9 *2,3-Dicloro-6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina* **36**, *3,4-dicloro-6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina* **36a**, *2,3-dicloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina* **36b** y *3,4-dicloro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina* **36c**. De 0.40 g (1.37 mmol) de la *orto*-alililanilinas isómeras **27** y **27a** y 0.80 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvieron 0.30 g (1.03 mmol, 75%) de una mezcla de cuatro isómeros: las dibenzo[b,e]azepina **36** y **36a** y las dibenzoazocinas **36b** y **36c**. **36** y **36a**: C₁₆H₁₅Cl₂N (292.20 g/mol); **CG-EM** (70eV) t_{R1} = 33.26 min, t_{R2} = 36.95 min, m/z 291 (M⁺, 19%), 262 [M-C₂H₅, 100%]⁺, 227, 192, 165, 89. **36b** y **36c**: t_{R3} = 33.56 min, m/z 291 (M⁺, 38%), 276 [M-CH₃, 100%]⁺, 241, 200, 174, 91; t_{R4} = 34.80, m/z 291 (M⁺, 28%). **IR** (KBr) 3398, 3017, 2958, 2928, 1592, 1486, 1293 cm⁻¹.

3.5 OBTENCIÓN DE LOS N-ALIL-3,4-DIHIIDROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] 42-46.

Figura 26. Estructura de los N-alildihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 10.0 mmol de la respectiva dihidroespiroquinolina previamente sintetizadas en el LSOF, 50.0 mmol de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra. A la solución en agitación vigorosa se le adicionaron gota a gota 20.0 mmol de bromuro de alilo. Al terminar la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos días y posteriormente se filtró, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando heptano como eluyente.

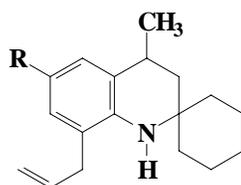
3.5.1 *1-Alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* 42. De 1.20 g (5.58 mmol) de 4-metil-3,4-dihidroespiro[1*H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] 37, 0.86 mL (1.20 g, 11.16 mmol) de bromuro de alilo, 3.45 g (25.0 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 1.05 g (4.11 mmol, 75%) del compuesto 42. C₁₈H₂₅N (255.39 g/mol); n_D^{20} = 1.564; IR (KBr) 3030, 2926, 1645, 1600, 1239, 914, 741 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 27.25 min, m/z 255 (M⁺, 44%), 240, 226, 212, 199, 184 [M-C₅H₁₁, 100%]⁺, 170, 144, 130, 91, 77.

- 3.5.2 *1-Alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **43**. De 2.50 g (10.92 mmol) de 4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **38**, 1.88 mL (2.63 g, 21.84 mmol) de bromuro de alilo, 7.50 g (54.5 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 2.34 g (8.69 mmol, 80%) del compuesto **43**. C₁₉H₂₇N (269.42 g/mol); n_D^{20} = 1.560; **IR** (KBr) 3028, 2925, 1643 1238, 914, 801 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 26.02 min, m/z 269 (M⁺, 44%), 254, 240, 226, 213, 198 [M-C₅H₁₁, 100%]⁺, 184, 170, 158, 144, 41.
- 3.5.3 *1-Alil-6-etil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **44**. De 1.50 g (6.17 mmol) de 6-etil-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **39**, 1.06 mL (1.49 g, 12.34 mmol) de bromuro de alilo, 4.28 g (30.8 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 1.38 g (4.87 mmol, 79%) del compuesto **44**. C₂₀H₂₉N (283.45 g/mol); n_D^{20} = 1.555; **IR** (KBr) 3031, 2926, 1644, 1237, 914, 807 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 29.51 min, m/z 283 (M⁺, 40%), 268, 254, 240, 227, 212 [M-C₅H₁₁, 100%]⁺, 198, 172, 156, 91, 41.
- 3.5.4 *1-Alil-6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **45**. De 1.20 g (5.15 mmol) de 6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **40**, 0.89 mL (1.24 g, 10.30 mmol) de bromuro de alilo, 3.73 g (27.0 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 1.03 g (3.77 mmol, 74%) del compuesto **45**. C₁₈H₂₄FN (273.38 g/mol); n_D^{20} = 1.552; **IR** (KBr) 3043, 2929, 1645, 1494, 1235, 915, 798 cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 27.65 min, m/z 273 (M⁺, 22%), 258, 244, 230, 217, 202 [M-C₅H₁₁, 100%]⁺, 188, 162, 148, 41.
- 3.5.5 *1-Alil-6-cloro-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **46**. De 1.50 g (6.01 mmol) de 6-cloro-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **41**, 1.03 mL (1.45 g, 12.0 mmol) de bromuro de alilo, 4.14 g

(30.0 mmol) de carbonato de potasio y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 1.40 g (4.83 mmol, 81%) del compuesto **46**. $C_{18}H_{24}ClN$ (289.84 g/mol); $n_D^{20} = 1.574$; IR (KBr) 3045, 2927, 1641, 1592, 1239, 918, 799 cm^{-1} ; CG-EM (70eV) $t_R = 28.96$ min, m/z 289 (M^+ , ^{35}Cl , 40%), 274, 260, 246, 233, 218 [$M - C_5H_{11}$, 100%] $^+$, 204, 115, 77, 41.

3.6 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-3,4-DIHIIDROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] **47-51**

Figura 27. Estructura de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] **47-51**.



47. R=H **50.** R=F
48. R=CH₃ **51.** R=Cl
49. R=C₂H₅

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 5.00 mmol de la respectiva 1-alil-4-metildihidroespiroquinolina, 5.00 mmol del complejo trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano. La masa de reacción se calentó a 140°C con agitación durante tres a cinco horas. Posteriormente se trató con una solución de bicarbonato de sodio hasta pH básico y se extrajo con éter etílico (2x50 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1).

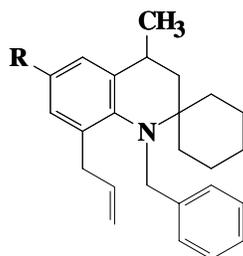
- 3.6.1 *8-Alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **47**. De 1.00 g (3.91 mmol) de 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **42**, 0.49 mL (0.55 g, 3.90 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5.00 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.81 g (3.17 mmol, 81%) del compuesto **47**. C₁₈H₂₅N (255.39 g/mol); n_D²⁰ = 1.560; IR (KBr) 3418, 2926, 1634, 1596, 1260, 912, 742 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 26.80 min, m/z 255 (M⁺, 28%), 240, 226, 212 [M-C₃H₇, 100%]⁺, 199, 184, 170, 143, 115, 77, 41.
- 3.6.2 *8-Alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **48**. De 1.80 g (6.68 mmol) de 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **43**, 0.83 mL (0.93 g, 6.68mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 1.45 g (5.38 mmol, 81%) del compuesto **48**. C₁₉H₂₇N (269.42 g/mol); n_D²⁰ = 1.556; IR (KBr) 3410, 2925, 1634, 1613, 1252, 911, 857 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 28.49 min, m/z 269 (M⁺, 37%), 254, 240, 226 [M- C₃H₇, 100%]⁺, 213, 198, 157, 115, 91, 77, 41.
- 3.6.3 *8-Alil-6-etil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **49**. De 1.30 g (4.59 mmol) de 1-alil-6-etil-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **44**, 0.57 mL (0.63 g, 4.59 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL sulfolano, se obtuvieron 1.00 g (3.52 mmol, 77%) del compuesto **49**. C₂₀H₂₉N (283.45 g/mol); n_D²⁰ = 1.552; IR (KBr) 3411, 2926, 1634, 1485, 1273, 911, 868 cm⁻¹; CG-EM (70eV) t_R = 29.50 min, m/z 283 (M⁺, 36%), 268, 254, 240 [M- C₃H₇, 100%]⁺, 227, 212, 196, 144, 115, 91, 77, 41.
- 3.6.4 *8-Alil-6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **50**. De 2.00 g (7.32 mmol) de 1-alil-6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **45**, 0.92 mL (1.03 g, 7.32 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 1.47 g (5.37 mmol, 74%) del compuesto **50**. C₁₈H₂₄FN (273.38 g/mol); n_D²⁰ = 1.549; IR (KBr) 3411, 2927,

1635, 1487, 1463, 1242, 913, 859 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 27.65$ min, m/z 273 (M^+ , 28%), 258, 244, 230 [$M - C_3H_7$, 100%] $^+$, 217, 202, 188, 148, 109, 77, 41.

3.6.5 *8-Alil-6-cloro-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **51**. De 1.00 g (3.45 mmol) de 1-alil-6-cloro-4-metil-3,4-dihidroespiro[*1H*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **46**, 0.43 mL (0.48 g, 3.45 mmol) de trifluoruro de boro dietil éter y 5 mL de sulfolano, se obtuvieron 0.65 g (2.24 mmol, 65%) del compuesto **51**. $C_{18}H_{24}ClN$ (289.84 g/mol); $n_D^{20} = 1.570$; **IR** (KBr) 3426, 2954, 1635, 1483, 1230, 916, 762 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R = 31.78$ min, m/z 289 (M^+ , ^{35}Cl , 32%), 274, 260, 246 [$M - C_3H_7$, 100%] $^+$, 233, 218, 204, 168, 115, 77, 41.

3.7 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIDROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] **52-54**.

Figura 28. Estructura de los 8-alil-1-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] **52-54**.



52.R=H, 53.R=CH₃, 54.R=F

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 3.00 mmol de la respectiva 8-alil-4-metildihidroespiroquinolina, 4.50 mmol de cloruro de bencilo, 3.00 mmol de carbonato de sodio, 3.60 mmol de yoduro de potasio y 30 mL de

acetona anhidra. La masa de reacción se calentó a reflujo durante tres días. Posteriormente se filtró y se extrajo con éter etílico (2x50 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluente heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (30:1, 20:1, 15:1).

3.7.1 *8-Alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **52**. De 0.80 g (3.13 mmol) de 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[*IH*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **47**, 0.54 mL (0.59 g, 4.70 mmol) de cloruro de bencilo, 0.62 g (3.75 mmol) de KI, 0.33 g (3.13 mmol) de Na₂CO₃ y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 0.75 g (2.17 mmol, 69%) del compuesto **52**. C₂₅H₃₁N (345.52 g/mol); n_D^{20} = 1.596; **IR** (KBr) 3025, 2929, 1637, 1208, 910, cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 36.23 min, m/z 345 (M⁺, 20%), 330, 316, 302, 288, 274, 254 [M-C₇H₇, 100%]⁺, 212, 158, 91.

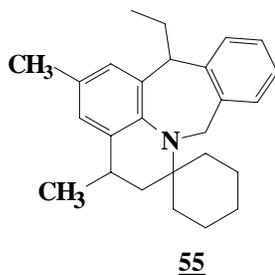
3.7.2 *8-Alil-1-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **53**. De 0.80 g (2.97 mmol) de 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[*IH*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **48**, 0.51 mL (0.56 g, 4.45 mmol) de cloruro de bencilo, 0.59 g (3.56 mmol) de KI, 0.31 g (2.97 mmol) de Na₂CO₃ y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 0.75 g (2.08 mmol, 70%) del compuesto **53**. C₂₆H₃₃N (359.54 g/mol); n_D^{20} = 1.592; **IR** (KBr) 3025, 2928, 1637, 1209, 909, cm⁻¹; **CG-EM** (70eV) t_R = 29.66 min, m/z 359 (M⁺, 30%), 344, 330, 316, 302, 288, 268 [M- C₇H₇, 100%]⁺, 226, 172, 115, 91.

3.7.3 *8-Alil-1-bencil-6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano]* **54**. De 1.3 g (4.76 mmol) de 8-alil-6-flúoro-4-metil-3,4-dihidroespiro[*IH*-quinolina-2,1'-ciclohexano] **50**, 0.82 mL (0.90 g, 7.14 mmol) de cloruro de bencilo, 0.94 g (5.71 mmol) de KI, 0.50 g (4.76 mmol) de Na₂CO₃ y 30 mL de acetona anhidra, se obtuvieron 1.34 g (3.69 mmol, 78%) del compuesto **54**. C₂₅H₃₀FN (363.51 g/mol), n_D^{20} = 1.577, **IR** (KBr)

3027, 2931, 1637, 1598, 1296, 912, cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R= 36.18$ min, m/z 363 (M^+ , 18%), 348, 334, 320, 306, 272 [$M- C_7H_7$, 100%] $^+$, 230, 176, 91.

3.8 OBTENCIÓN DE LA 7-ETIL-3,5-DIMETIL-1,2,3,7-TETRAHIDRO-1-ESPIROCICLOHEXIL-1'-12H-PIRIDO[3,2,1-DE]DIBENZO[B,E]AZEPINA 55.

Figura 29. Estructura de la espirodibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepina 55.



Metodología general

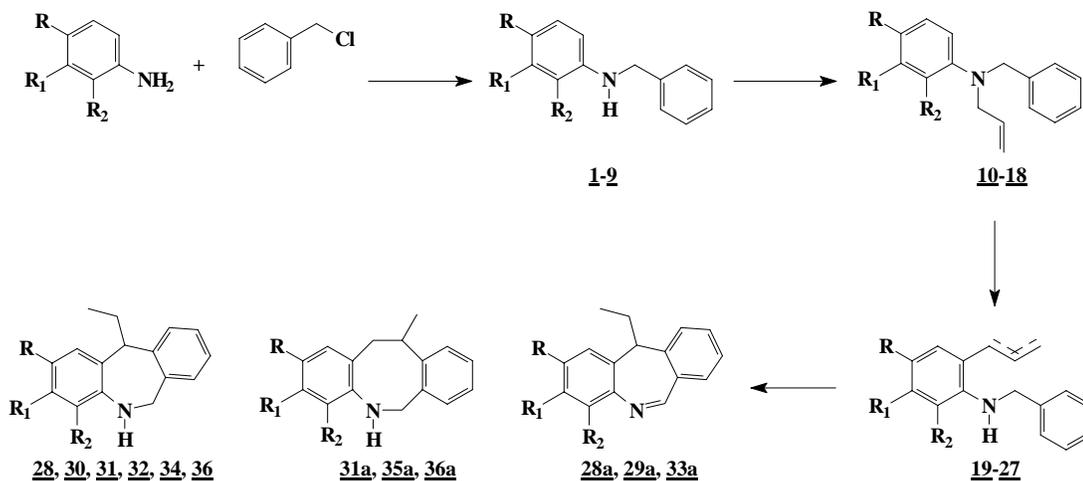
En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad se depositaron 0.30 g de la 8-alil-1-bencildihidroespiroquinolina 53 y 5 mL de cloroformo. A la solución en agitación y con enfriamiento a 0 °C se le adicionó lentamente 0.6 mL de ácido sulfúrico concentrado. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante tres horas. Posteriormente se neutralizó con una solución concentrada de NH_4OH y se extrajo con éter etílico (2x50 mL), la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el residuo que quedó se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluente heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (20:1, 15:1, 10:1, 5:1). Se obtuvieron 0.13 g (0.36 mmol) de la dibenzo[*b,e*]azepina 55 con un rendimiento del 43%. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}$ (359.54 g/mol), Pf. 245°C; IR (KBr) 3012, 2924, 1635, 1260, 801 cm^{-1} ; **CG-EM** (70eV) $t_R= 32.09$ min, m/z 359 (M^+ , 40%), 344, 330 [$M-C_2H_5$, 100%] $^+$, 316, 302, 234, 131, 91.

4. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la revisión bibliográfica que sustenta el presente trabajo de investigación se trató de resaltar el interés y las perspectivas que los químicos orgánicos que trabajan en la síntesis de compuestos heterocíclicos han puesto en las dibenzo[*b,e*]azepinas, tanto desde el punto de vista sintético mediante el diseño de nuevas rutas para acceder a ellas, y mediante la búsqueda dirigida de nuevos derivados con propiedades útiles para el tratamiento de enfermedades de diversa índole. De esa revisión bibliográfica también queda claro que las anilinas *orto*-alil sustituidas no han sido utilizadas como sustratos apropiados para la preparación de dibenzo[*b,e*]azepinas, quizás por la dificultad que se tiene para prepararlas. Esta fue la principal razón que nos motivó a diseñar una nueva ruta de síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *N*-bencilanilinas, y cuya etapa clave y final es la ciclación intramolecular de *orto*-alil anilinas obtenidas por transposición amino-*Claisen* de *N*-alil anilinas.

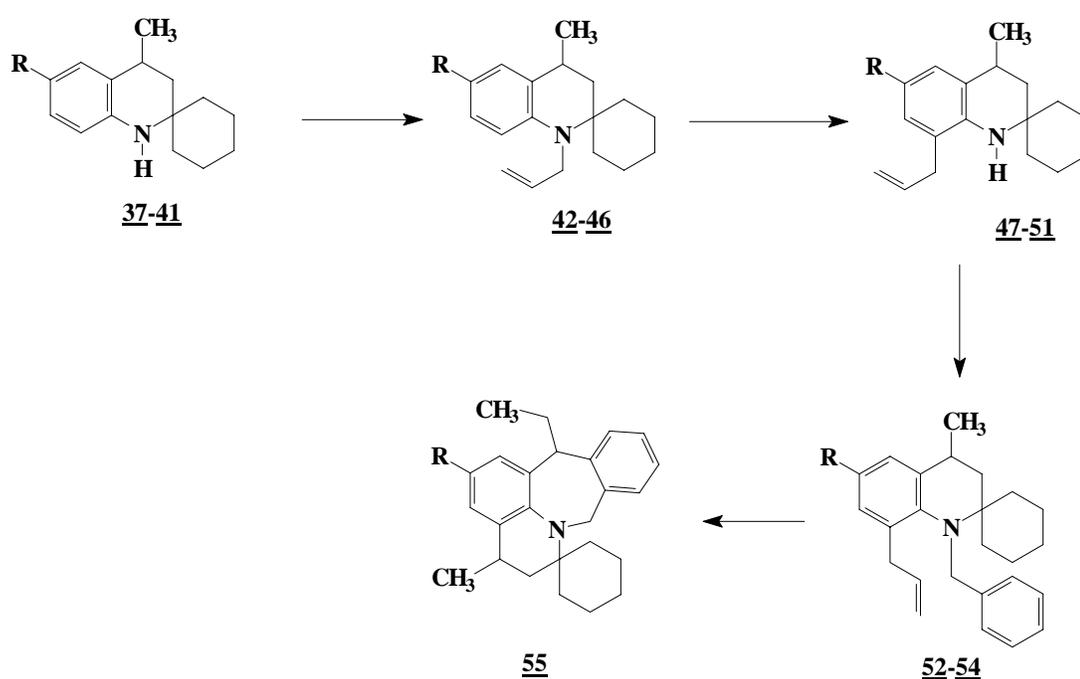
Esta ruta de síntesis fue la que implementamos en el presente trabajo de investigación para sintetizar las diferentes dibenzo[*b,e*]azepinas que aparecen en el esquema 29. En dicho esquema también aparece la secuencia de reacciones con ayuda de las cuales fue posible lograr nuestro objetivo principal, y validar así el alcance de la ruta diseñada.

Esquema 29. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas a partir de *N*-bencilanilinas.



Con una pequeña modificación en el orden de ejecución, estas mismas reacciones, que son la base de nuestra ruta sintética, fueron las que se utilizaron en el intento de la transformación de los espiroderivados de la dihidroquinolina **31-47** en la nueva espirotetrahidrodibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepina **55** (esquema 30), dándole así mayor relevancia y valor sintético a nuestra ruta diseñada.

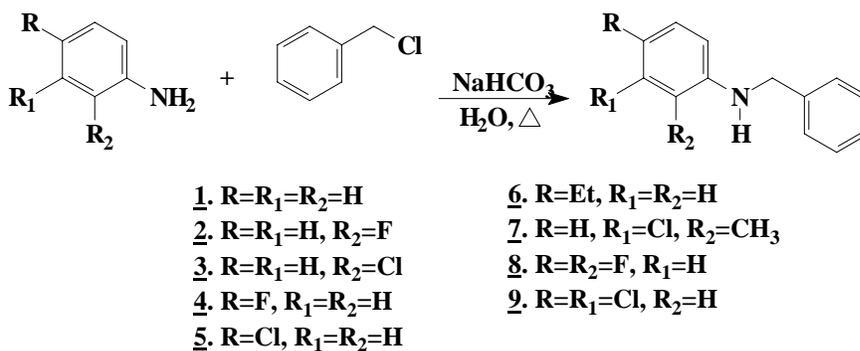
Esquema 30. Aplicación de nuestra ruta sintética en la preparación de espirodibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepinas.



4.1 OBTENCIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS **1-9**.

Las N-bencilanilinas **1-9** de partida, resultaron de la sustitución nucleofílica del cloruro de bencilo con exceso de anilinas; estos compuestos se aislaron de la masa de reacción inicialmente por destilación fraccionada al vacío y luego purificadas por cromatografía en columna, usando heptano como eluyente. Son aceites poco viscosos de color marrón y sus rendimientos oscilaron entre 80-70% (esquema 31).

Esquema 31. Obtención de las N-bencilanilinas 1-9.



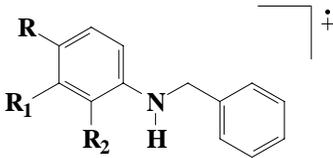
El análisis estructural de estas sustancias se realizó únicamente por espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. El espectro de infrarrojo de estos compuestos (anexo 1.1 y 2.1) muestra cinco bandas características (tabla 1), la primera de ellas es una banda intensa en el intervalo de 3448-3417 cm⁻¹ que corresponde a la vibración de tensión del grupo N-H, la segunda es una banda entre 3063-3024 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del grupo C-H aromático. Entre 1621-1598 cm⁻¹ se observa la banda de vibración de flexión del grupo N-H, mientras que la vibración de tensión del grupo C=C cm⁻¹ aromático se presenta entre 1521-1494 cm⁻¹. Finalmente, en la región comprendida entre 1288-1222 cm⁻¹ se observa la vibración de tensión del enlace C-N.

Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las N-bencilanilinas 1-9.

Compuesto	Bandas de absorción (Cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C-H (Ar.)	Vib. F N-H	Vib. T. C=C	Vib. T. C-N	
<u>1</u>	3419	3026	1602	1505	1267	79
<u>2</u>	3432	3030	1621	1514	1250	75
<u>3</u>	3425	3063	1598	1512	1240	80
<u>4</u>	3426	3030	1613	1510	1222	80
<u>5</u>	3427	3028	1600	1500	1264	70
<u>6</u>	3417	3027	1615	1518	1267	73
<u>7</u>	3448	3024	1600	1507	1288	79
<u>8</u>	3434	3030	1602	1521	1265	70
<u>9</u>	3418	3029	1621	1494	1238	70

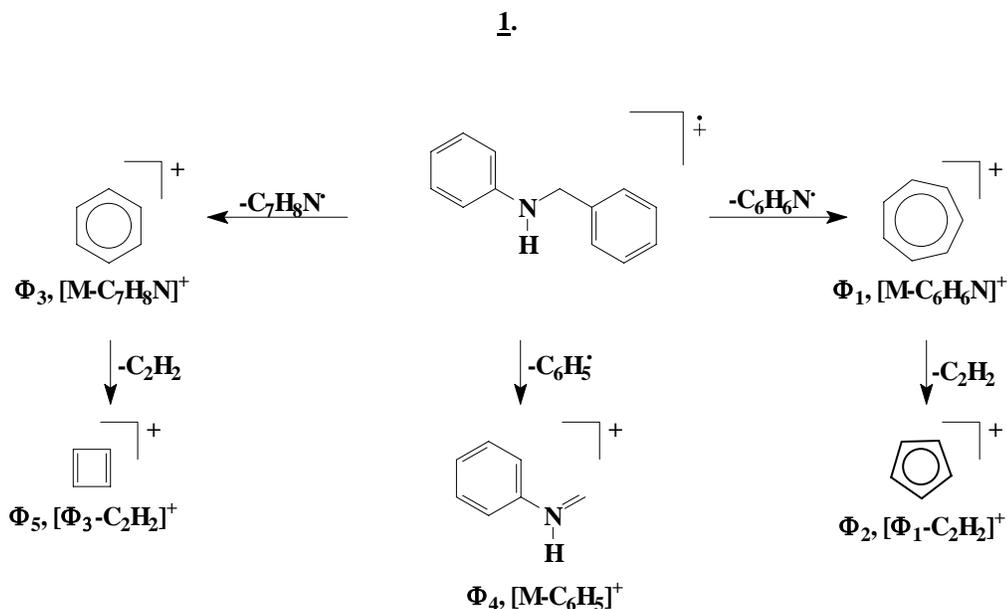
Los espectros de masas confirman la formación de las aminas secundarias **1-9** (anexo 1.2). Éstos registran los picos de los iones moleculares correspondientes a sus fórmulas condensadas (tabla 2).

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las N-bencilanilinas **1-9.**

IONES (I, %)						
						
Compuesto	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
1	183, (61)	91, (100) M ⁺ -92	65, (25) φ ₁ -26	77, (23) M ⁺ -106	106, (19) M ⁺ -77	51, (16) φ ₃ -26
2	201, (40)	91, (100) M ⁺ -110	65, (14) φ ₁ -26	77, (6) M ⁺ -124	124, (6) M ⁺ -77	51, (7) φ ₃ -26
3	217, (33)	91, (100) M ⁺ -126	65, (16) φ ₁ -26	77, (9) M ⁺ -140	140, (6) M ⁺ -77	51, (8) φ ₃ -26
4	201, (50)	91, (100) M ⁺ -110	65, (13) φ ₁ -26	77, (4) M ⁺ -124	124, (10) M ⁺ -77	51, (4) φ ₃ -26
5	217, (35)	91, (100) M ⁺ -126	65, (15) φ ₁ -26	77, (5) M ⁺ -140	140, (6) M ⁺ -77	51, (7) φ ₃ -26
6	211, (63)	91, (100) M ⁺ -120	65, (14) φ ₁ -26	77, (10) M ⁺ -134	134, (11) M ⁺ -77	51, (4) φ ₃ -26
7	231, (30)	91, (100) M ⁺ -140	65, (10) φ ₁ -26	77, (5) M ⁺ -154	154, (6) M ⁺ -77	51, (4) φ ₃ -26
8	219,(38)	91, (100) M ⁺ -128	65, (13) φ ₁ -26	77, (4) M ⁺ -142	142, (7) M ⁺ -77	51, (5) φ ₃ -26
9	251, (26)	91, (100) M ⁺ -160	65, (14) φ ₁ -26	77, (4) M ⁺ -174	174, (4) M ⁺ -77	51, (5) φ ₃ -26

El principal proceso de fragmentación de estos iones moleculares involucra la ruptura bencílica, lo que condiciona la generación del ión del pico base (Φ_1), cuya estructura más probable es la del ión tropilio (esquema 32).

Esquema 32. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-bencilanilina



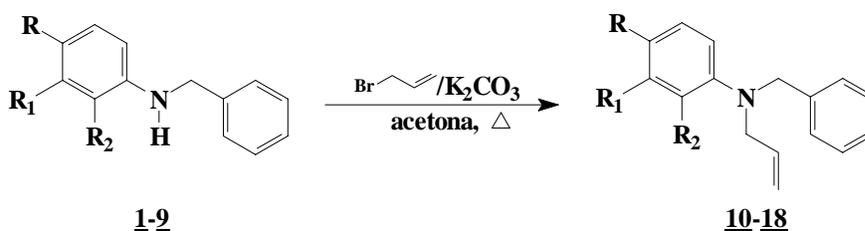
4.2 OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS 10-18.

Una vez preparadas las N-bencilanilinas, éstas se sometieron a una N-alilación con exceso de bromuro de alilo en acetona anhidra a reflujo y en presencia de carbonato de potasio (esquema 33). Las N-alil-N-bencilanilinas 10-18 se purificaron por cromatografía en columna utilizando sílica gel como soporte sólido y heptano como eluyente; se obtuvieron como aceites incoloros poco viscosos y con rendimientos del 66-83%.

La caracterización estructural de estos compuestos se realizó por espectroscopía de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución. Así, los espectros de **IR** (anexo 3.1 y 4.1) evidencian la desaparición de la banda de absorción del grupo N-H de las aminas precursoras y la aparición de dos

bandas de mediana intensidad características del fragmento alilo: entre 1642-1640 cm^{-1} la banda de vibración de tensión del enlace C=C, y en 925-919 cm^{-1} la banda de la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H.

Esquema 33. Obtención de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18**.



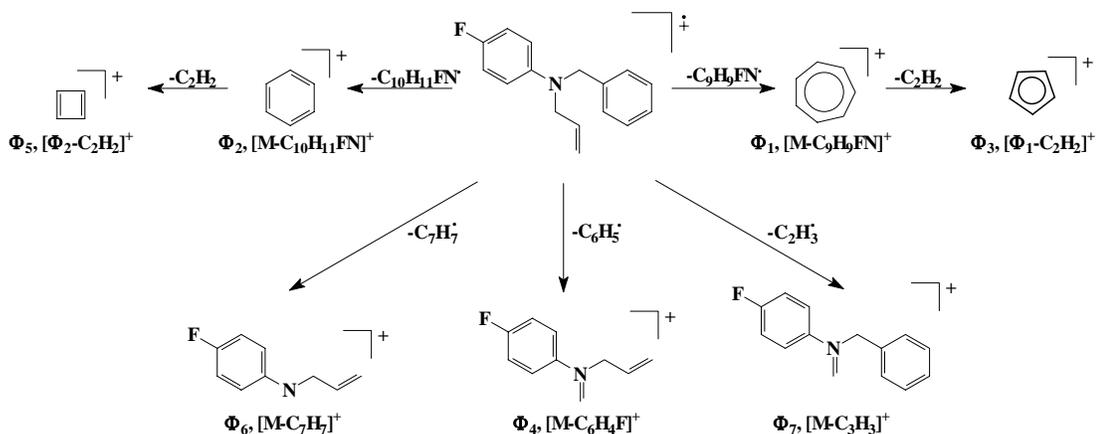
En la tabla 3 se recopilan las bandas de absorción más características en los espectros de IR de estas N-alilanilinas.

Tabla 3. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18**.

Compuesto	Bandas de absorción (Cm^{-1})					Rendimientos %
	Vib. T. C-H (Ar.)	Vib. T. C=C (Al.)	Vib. T. C=C (Ar.)	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H (Al.)	
10	3026	1642	1505	1232	919	66
11	3027	1642	1495	1214	920	76
12	3029	1640	1501	1231	921	78
13	3061	1642	1516	1227	919	75
14	3028	1640	1500	1233	920	82
15	3026	1642	1507	1274	923	77
16	326	1642	1505	1232	919	80
17	3029	1641	1507	1274	925	80
18	3029	1642	1490	1232	922	83

Los espectros de masas de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18** registran los picos de los iones moleculares de los compuestos esperados, confirmando de esta manera que la N-alilación se llevó a cabo. Al igual que en las N-bencilanilinas, el pico base que

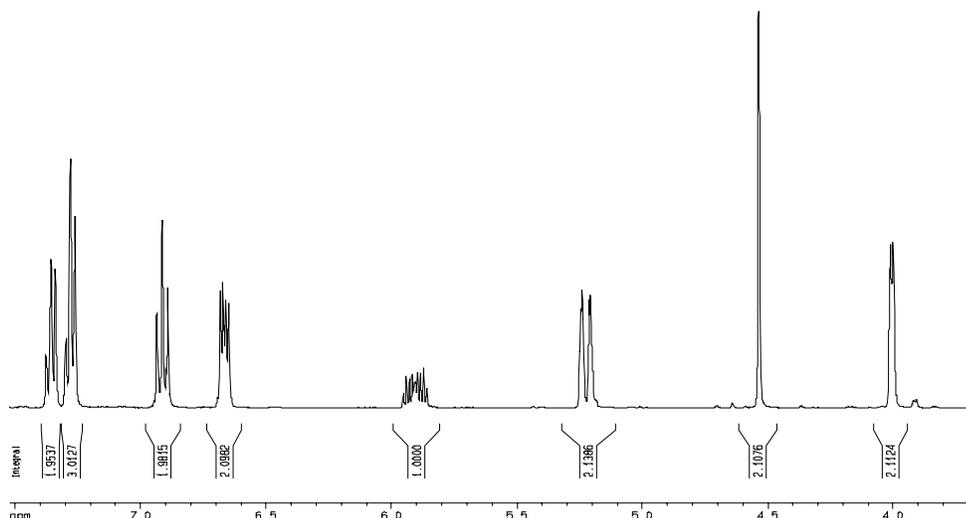
Esquema 34. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la N-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 13.



Los espectros de **RMN ¹H** y ¹³C son mucho más informativos y corroboran de manera inequívoca las estructuras de las N-alil-N-bencilanilinas esperadas. Así, en los espectros de **RMN ¹H** (anexo 3.3) se observa que los protones del fragmento alílico generan tres multipletes, el primero de ellos generado por los protones metilénicos (-CH₂-) aparece en la región de 3.54-4.06 ppm, mientras que los otros dos se localizan en 5.12-5.28 ppm, para el multiplete generado por los protones terminales =CH₂, y 5.80-5.98 ppm, para el multiplete generado por el protón intermedio -CH=. La señal generada por los protones bencílicos aparece como un singulete en la región comprendida entre 4.19-4.60 ppm, mientras que las señales de los protones aromáticos aparecen como un multiplete alrededor de 6.65-7.40 ppm (tabla 5).

La multiplicidad de las señales de los protones del anillo de la anilina depende de la presencia o ausencia de sustituyentes. En el caso particular de la N-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 13 (figura 30), los protones *orto* resuenan como un doblete de dobletes centrados en 6.67 ppm y presentan dos constantes de acoplamiento de $J=9.0$ Hz y $J=4.5$ Hz. La señal generada por los protones *meta* aparece como un triplete centrado en 6.90 ppm y también con una constante de acoplamiento de $J=9.0$ Hz.

Figura 30. Espectro de RMN ^1H de la N-alil-N-bencil-4-flúoroanilina **13**.



Las asignaciones de los desplazamientos químicos de los carbonos de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18** se realizaron mediante la interpretación de los espectros de RMN ^{13}C y DEPT-135. De estos espectros, son de especial interés los de los flouoderivados ya que en éstos el átomo de carbono enlazado al átomo de flúor resuena como un doblete (compuesto **13**) o como un doblete de dobletes (compuesto **17**). Estos desplazamientos químicos se encuentran tabulados en la tabla 6.

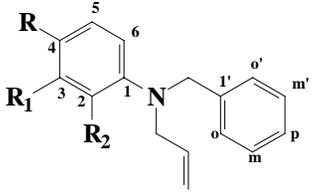
4.3 TRANSPOSICIÓN ANIMO-CLAISEN DE LAS N-ALILANILINAS **10-18**.

La tercera etapa de nuestra ruta consistió en realizar la transposición amino-Claisen de las N-alil-N-bencilanilinas **10-18**. Esta transposición ocurre cuando las N-alil-anilinas son calentadas en sulfolano a temperaturas superiores a los 140 °C durante 3 a 4 horas en presencia del complejo de trifluoruro de boro dietil éter, el cual promueve la transposición (esquema 35). Los productos de la transposición **19-27** se obtuvieron con rendimientos del 60-85 % después de que la masa de reacción fuera neutralizada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y el residuo orgánico

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las N-alil-N-bencilanilinas 10-18.

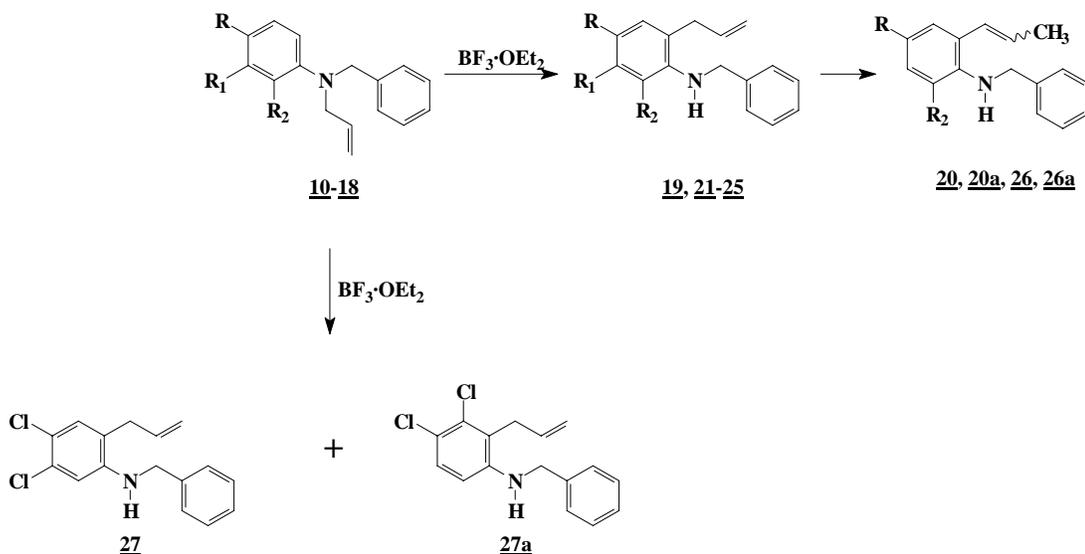
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)												
<p style="text-align: center;"><u>10-18</u></p>												
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos		Protones fenílicos					Sustituyente	
	-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	CH ₂	H _{arom.}	H _o	H _{o'}	H _m	H _{m'}	H _p	CH ₃	CH ₂
<u>10</u>	4.05-4.06; d, (J=4.8)	5.22-5.27; m	5.89-5.98; m	4.60; s	7.21-7.38; m	6.72-7.25; m					---	---
<u>11</u>	3.74-3.76; d, J=(6.0)	5.13-5.18; m	5.82-5.89; m	4.35; s	7.26-7.29; m	6.85-6.99; m					---	---
<u>12</u>	3.67-3.69; dt, J=(6.0, 1.5)	5.12-5.20; m	5.82-5.89; m	4.28; s	7.22-7.40; m	---	7.01; dd, (J=8.0, 1.0)	7.40; dd, (J=7.5, 1.5)	7.14; td, (J=7.8, 1.5)	---	---	---
<u>13</u>	3.99-4.01; d, (J=4.8)	5.20-5.24; m	5.85-5.95; m	4.53; s	7.26-7.37; m	6.65-6.69; dd, (J=9.0, 4.5)		6.88-6.93; t, (J=9.0)		---	---	---
<u>14</u>	4.04-4.05; d, (J=4.8)	5.20-5.26; m	5.86-5.96; m	4.58; s	7.26-7.39; m	6.65-6.69; m		7.14-7.17; m		---	---	---
<u>15</u>	4.03-4.05; d, (J=5.0)	5.21-5.28; m	5.91-5.95; m	4.58; s	7.29-7.39; m	6.72-6.74; m		7.07-7.10; m		--	1.26; t, (J=7.5)	2.60; q, (J=7.6)
<u>16</u>	3.54-3.56; dt, (J=6.4, 3.0)	5.16-5.22; m	5.80-5.90; m	4.19; s	7.32-7.36; m	6.94-6.97; dd, (J=8.0, 1.0)	---	7.04-7.08; t, (J=8.0)	---	7.12-7.13; dd, (J=8.0, 1.0)	2.5; s	---
<u>17</u>	3.69-3.70; d, (J=6.0)	5.15-5.20; m	5.81-5.88; m	4.28; s	7.26-7.31; m	6.72-6.74; m		6.82-6.86; m		---	---	---
<u>18</u>	3.98-4.00; d, (J=4.8)	5.16-5.25; m	5.80-5.90; m	4.53; s	7.20-7.36; m	6.78; d, (J=2.8)	6.51-6.54; dd, (J=9.0, 2.8)	7.16-7.19; d, (J=9.2)	---	---	---	---

Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las N-alil-N-bencilanilinas 10-18.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)																
 <p style="text-align: center;"><u>10-18</u></p>																
No.	Carbonos alílicos			Carbonos fenílicos						Carbonos bencílicos				Sustituyente		
	-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₂	C-1'	C-o	C-m	C-p	CH ₃	CH ₂
<u>10</u>	52.6	115.8	133.2	148.5	112.0	126.1	116.1	126.1	112.0	53.5	138.5	128.1	128.6	126.3	---	---
<u>11</u>	54.2	117.4	134.6	154.0	156.0	124.1	120.9	116.3	121.3	55.5	138.4	128.3	128.0	126.9	---	---
<u>12</u>	54.8	117.7	134.6	147.7	130.0	130.6	123.7	126.9	123.7	56.1	138.3	128.2	128.4	126.6	---	---
<u>13</u>	53.7	116.5	133.7	145.5	113.6	115.3	155.3; d, (J=230)	115.3	113.6	54.7	138.8	126.9	128.6	126.6	---	---
<u>14</u>	52.8	116.0	132.7	146.9	113.1	125.9	120.8	125.9	113.1	53.7	137.9	128.1	128.3	126.4	---	---
<u>15</u>	53.2	116.2	133.9	147.1	112.6	126.7	132.2	126.7	112.6	54.1	139.2	128.4	128.5	126.6	15.8	27.7
<u>16</u>	55.8	117.7	134.4	151.4	132.2	135.5	124.2	126.1	120.7	56.9	138.3	128.2	128.5	126.9	15.4	---
<u>17</u>	54.8	117.7	134.5	134.9	156.3- 158.8; dd, (J=250, 20)	104.6	154.7- 157.3; dd, (J=240, 10)	122.5	110.3	56.1	138.1	128.3	128.4	127.1	---	---
<u>18</u>	52.7	116.31	132.1	147.8	113.2	132.3	118.7	126.7	125.9	53.6	137.2	129.9	128.2	126.6	---	---

purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel, todos ellos representan aceites poco viscosos de color marrón.

Esquema 35. Transposición amino-Claisen de las N-alil N-bencilanilinas 10-18.



El análisis de los espectros de infrarrojo de estos compuestos (anexo 5.1 y 6.1) revela claramente la reaparición de la banda de absorción del grupo N-H en la región de $3441\text{-}3408\text{ cm}^{-1}$. En los espectros también se registra la banda de vibración de tensión del enlace C=C entre $1637\text{-}1632\text{ cm}^{-1}$ y la banda de absorción correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico en el rango de $919\text{-}912\text{ cm}^{-1}$. Las bandas de absorción más características en los espectros de infrarrojo de estos compuestos se relacionan en la tabla 7.

Los espectros de masas confirman la formación de los productos transpuestos (anexo 5.2 y 6.2). Éstos registran los picos de los iones moleculares cuyas intensidades oscilan entre el 8 y el 39% y que corresponden a sus respectivas fórmulas condensadas.

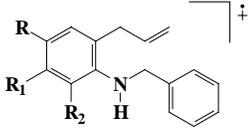
Tabla 7. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los productos transpuestos y de isomerización 19-27a.

Compuesto	Bandas de absorción (Cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C-H (Ar.)	Vib. T. C=C (Al.)	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H (Al.)	
<u>19</u>	3439	3028	1634	1256	914	80
<u>20, 20a</u>	3408	3027	1632	1220	916	80
<u>21</u>	3429	3028	1637	1223	919	75
<u>22</u>	3435	3029	1636	1218	916	72
<u>23</u>	3441	3028	1634	1233	919	73
<u>24</u>	3434	3027	1634	1265	915	68
<u>25</u>	3432	3027	1637	1235	912	85
<u>26, 26a</u>	3433	3028	1632	1210	918	63
<u>27, 27a</u>	3433	3029	1635	1318	919	60

La mayoría de los iones moleculares de esta serie de compuestos sufre una ruptura bencílica y genera el ión del pico base que tiene una relación m/z de 91 unidades (presumiblemente el ión tropilio); los iones moleculares de los compuestos 19 y 26 sufren una ruptura α con pérdida de 91 unidades de masa, lo que condiciona la aparición de los respectivos iones de los picos base con una relación m/z igual a 132 y 168 unidades, respectivamente. Los iones más característicos y sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se presentan en la tabla 8, mientras que el posible patrón de fragmentación del ión molecular del compuesto 22 se muestra en el esquema 36.

El análisis detallado de los espectros de **RMN** de alta resolución de los compuestos 19-27, que incluyó experimentos de correlación homonuclear **COSY** (anexo 6.3) y de correlaciones heteronucleares **HMQC** y **HMBC** (anexo 5.5 y 6.4), confirma de manera inequívoca que la transposición amino-*Claisen* transcurrió como se esperaba.

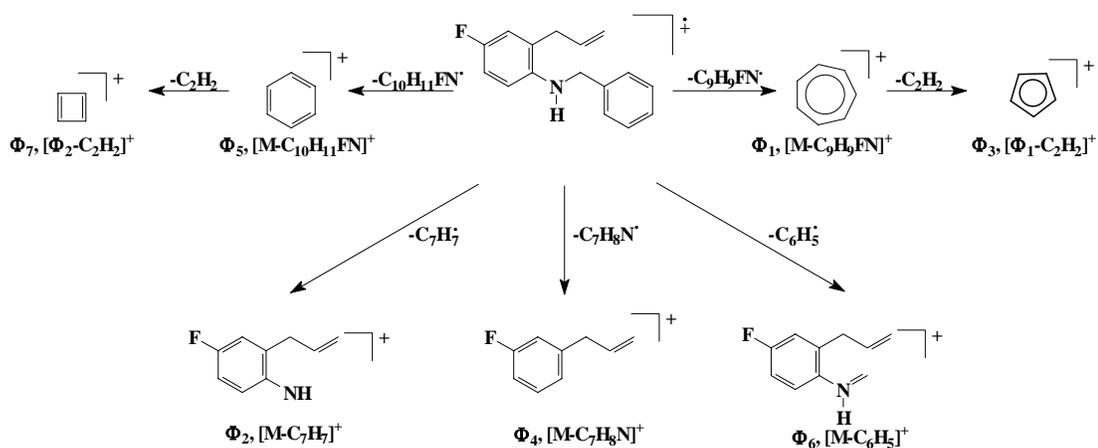
Tabla 8. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 2-alil-N-bencilanilinas 19-27.

IONES (I, %)							
							
Comp.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅	φ ₆
<u>19</u>	223, (39)	91, (87) M ⁺ -132	132, (100) M ⁺ -91	65, (28) φ ₁ -26	117, (25) M ⁺ -106	77, (16) M ⁺ -146	146, (12) M ⁺ -77
<u>20</u>	241, (20)	91, (100) M ⁺ -150	150, (60) M ⁺ -91	65, (19) φ ₁ -26	135, (14) M ⁺ -106	77, (8) M ⁺ -164	164, (7) M ⁺ -77
<u>21</u>	257, (8)	91, (100) M ⁺ -166	166, (26) M ⁺ -91	65, (23) φ ₁ -26	151, (4) M ⁺ -106	77, (11) M ⁺ -180	180, (11) M ⁺ -77
<u>22</u>	241, (28)	91, (100) M ⁺ -150	150, (66) M ⁺ -91	65, (21) φ ₁ -26	135, (17) M ⁺ -106	77, (6) M ⁺ -164	164, (9) M ⁺ -77
<u>23</u>	257, (33)	91, (100) M ⁺ -166	166, (30) M ⁺ -91	65, (17) φ ₁ -26	151, (2) M ⁺ -106	77, (7) M ⁺ -180	180, (6) M ⁺ -77
<u>24</u>	251, (11)	91, (100) M ⁺ -160	160, (49) M ⁺ -91	65, (26) φ ₁ -26	145, (8) M ⁺ -106	77, (12) M ⁺ -174	174, (8) M ⁺ -77
<u>25</u>	271, (11)	91, (100) M ⁺ -180	180, (33) M ⁺ -91	65, (22) φ ₁ -26	165, (4) M ⁺ -106	77, (8) M ⁺ -194	194, (7) M ⁺ -77
<u>26</u>	259, (6)	91, (51) M ⁺ -168	168, (100) M ⁺ -91	65, (9) φ ₁ -26	----	77, (1) M ⁺ -146	182, (4) M ⁺ -77
<u>27, 27a</u>	291, (21)	91, (100) M ⁺ -200	200, (12) M ⁺ -91	65, (10) φ ₁ -26	165, (15) M ⁺ -106	77, (1) M ⁺ -164	214, (2) M ⁺ -77

El perfil o multiplicidad de las señales de los protones alifáticos y olefinicos en los espectros de **RMN ¹H** de estos compuestos es bastante parecido al de sus precursores. Sin embargo, las señales generadas por los protones metilénicos del fragmento alilo ahora aparecen en campo más alto que las señales de los mismos protones de los compuestos precursores, esto se debe a que dichos protones en los precursores se

encontraban desprotegidos por causa del efecto anisotrópico del átomo de nitrógeno. Así, por ejemplo, en la región de campo intermedio del espectro de **RMN** ^1H del compuesto **22** (figura 31) a 3.32 y 4.34 ppm se observan un doblete con una constante de acoplamiento igual a $J=6.0$ Hz, y un singlete correspondientes a los protones de los grupos metilénicos de los fragmentos alilo y bencilo. A 3.96 ppm resuena el protón del grupo N-H generando un singlete ancho. Como en los precursores, las señales de los protones terminales $=\text{CH}_2$ (5.09-5.20 ppm) y metínicos $-\text{CH}=\text{}$ (5.92-6.02 ppm) del fragmento alilo tienen la forma de un multiplete.

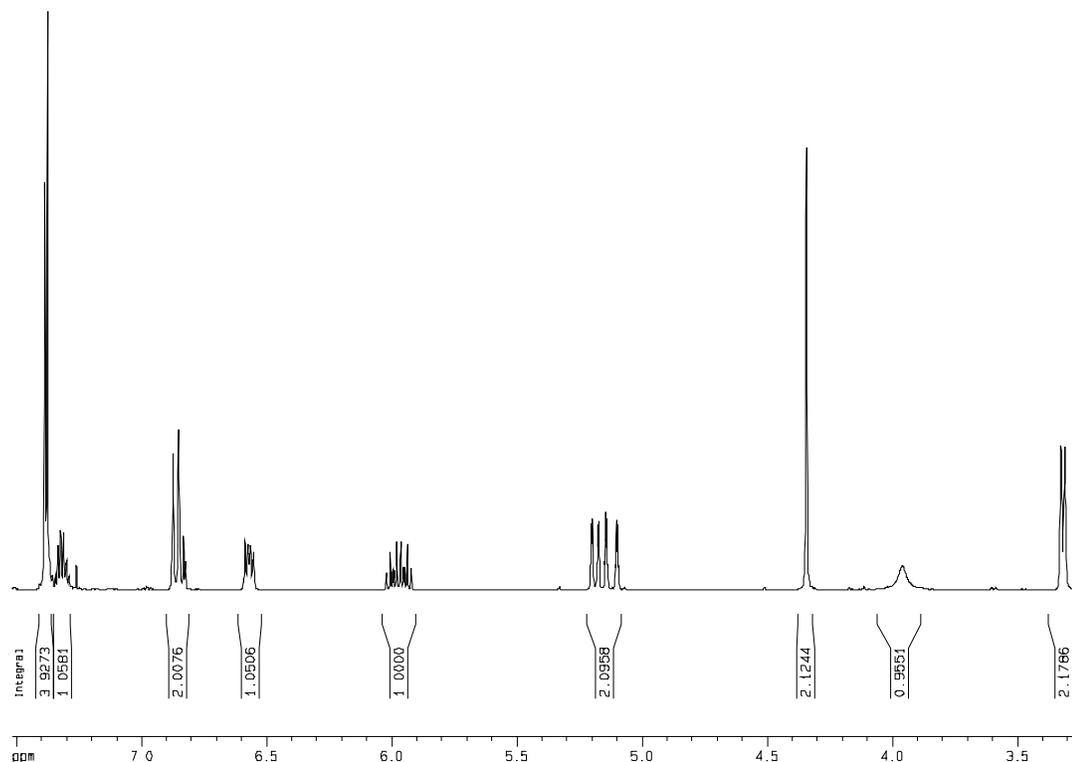
Esquema 36. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina **22.**



Por el contrario, la desaparición de uno de los dos protones orto (o del único protón orto, en algunos casos) del anillo de benceno de la anilina ocasionó un cambio considerable en la multiplicidad de los otros protones con los cuales acoplaba en los compuestos precursores. Nuevamente, en el espectro de la *orto*-alilanilina **22** observamos tres grupos de señales y no dos como se ve en el espectro del precursor. Dos de estas señales tienen la forma de un doblete de dobletes y están localizadas en 6.57 (H-6, $J= 9.0$ y 5.0 Hz) y 6.86 ppm (H-5, $J= 9.0$ y 3.0 Hz); la tercera señal aparece como un doblete en 6.82 ppm (H-3). La desaparición de ese protón *orto* se

corroboró con la aparición de un nuevo carbono cuaternario aromático (130.4-118.6 ppm) en los espectros de RMN ^{13}C .

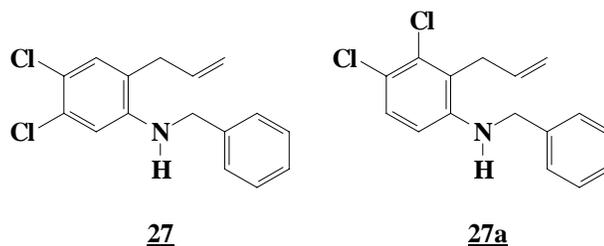
Figura 31. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina **22**.



Al analizar el cromatograma del producto de la transposición amino-*Claisen* de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina **18**, nos percatamos de la presencia de dos picos que eluyeron de la columna cromatográfica con tiempos de retención muy cercanos ($t_{R1}=32.73$ y $t_{R2}=32.88$ min.), y que, además, en el espectro de masas presentaban el mismo patrón de fragmentación de sus otros homólogos. La presencia de los dos picos indica claramente que la transposición de la N-alil-anilina **18** ocurrió en las dos posiciones *orto* libres de esta molécula con la formación de los dos posibles isómeros estructurales, la 2-alil-N-bencil-4,5-dicloroanilina **27** y la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina **27a** (figura 32); la separación individual de estos isómeros por cromatografía en columna fue infructuosa, aunque se intentó reiteradas veces, por eso

el rendimiento de la transposición que aparece reportado en la tabla 7 corresponde a la de la mezcla de estos isómeros.

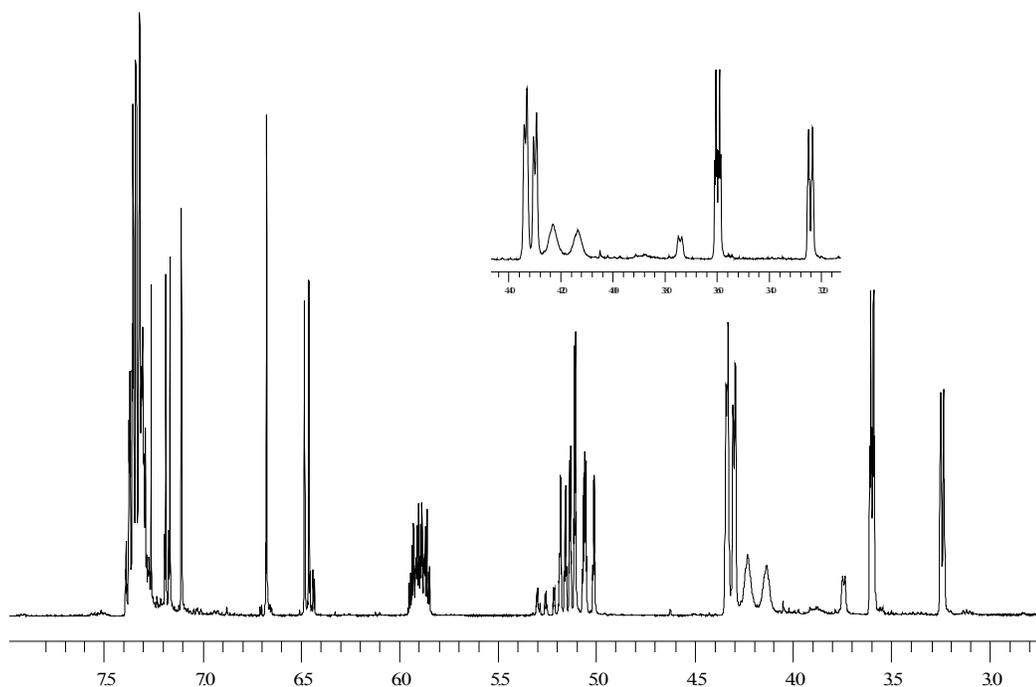
Figura 32. Estructuras de los dos isómeros formados durante la transposición amino-Claisen de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 18.



Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y **DEPT-135** y los espectros bidimensionales de la correlación homonuclear **COSY** y de las correlaciones heteronucleares **HMQC** y **HMBC** del producto de la transposición corroboran la formación de los isómeros 27 y 27a en una relación de aproximadamente 1:0.75. Así, en el espectro de protones se observa que las señales generadas por los protones del fragmento alílico, al igual que las generadas por los protones del metileno bencílico se duplican (figura 33). En la región aromática del espectro a 6.67 y 7.10 ppm se presentan dos singuletes pertenecientes a los protones *orto* y *meta* del compuesto 27, y dos dobletes a 6.47 y 7.17 ppm asignados a los protones *orto* y *meta* del compuesto 27a.

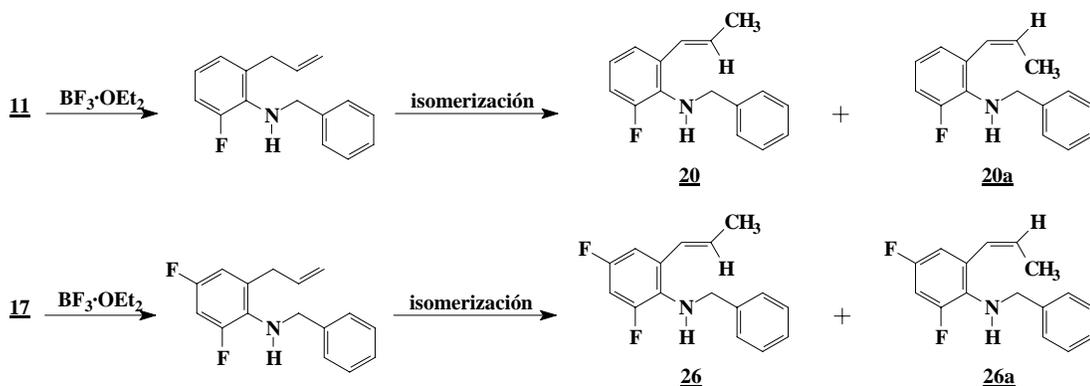
El análisis de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los productos de la transposición de las N-alililaminas 11 y 17 también llamó poderosamente nuestra atención, ya que de ellos pudimos concluir que los productos finales aislados no correspondían a las esperadas 2-alil-N-bencil-6-flúoroanilina y 6-alil-N-bencil-2,4-diflúoroanilina. Todo parece indicar que durante la transposición de la N-alililamina 11 se forma inicialmente el producto transpuesto que en las condiciones de la reacción sufre una isomerización y se transforma en los isómeros geométricos N-bencil-6-flúoro-2-[(1*E*)-prop-1-enil]anilina 20 y N-bencil-6-flúoro-2-[(1*Z*)-prop-1-enil]anilina 20a. Igual ocurre con el producto de la transposición de la N-alililamina 17. En este caso, el producto aislado representa una mezcla de los isómeros geométricos N-bencil-2,4-diflúoro-6-[(1*E*)-prop-1-enil]anilina 26 y N-bencil-2,4-diflúoro-6-[(1*Z*)-prop-1-enil]anilina 26a (esquema 37).

Figura 33. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de los isómeros formados durante la transposición amino-Claisen de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina **18**.



En el espectro de RMN ^1H (figura 34) del producto obtenido en la transposición de la N-alil-anilina **11**, a 1.72 y 1.90 ppm, se observan dos dobletes de dobletes con constantes de acoplamiento de $J=6.6$ y 1.8 Hz, de cuyas integrales se deduce que se encuentran en una relación de 0.23:1. El doblete de dobletes que está ubicado a campo más alto fue asignado a los protones del grupo metilo del isómero minoritario *cis* (*Z*), mientras que el segundo fue asignado a los protones del grupo metilo del isómero *trans* (*E*). En la región de campo intermedio a 4.33 y 4.42 ppm resuenan en forma de singulete los protones metilénicos del fragmento bencílico de los isómeros *trans* y *cis*, respectivamente.

Esquema 37. Productos finales de la transposición amino-Claisen de las N-alilanilinas **11** y **17**.



La estereoquímica de los isómeros geométricos formados se estableció con base en las constantes de acoplamiento *cis* y *trans* que presentan los dos protones del fragmento olefínico. Así, por ejemplo, el protón $=\text{CHCH}_3$ en el isómero *cis* **20a** resuena en el intervalo de 5.82-5.96 ppm, generando una señal con forma de multiplete. Ese mismo protón en el isómero *trans* genera una señal en 6.08-6.17 ppm con forma de doblete de cuartetas que presenta las siguientes constantes de acoplamiento: una con el protón *trans* de $J_{\text{trans}}=15$ Hz, y otra con los protones del grupo metilo de $J=6.6$ Hz. A campo más bajo, a 6.32-6.35 ppm, se observa un doblete de doblete generado por el protón metínico Ar-CH= del isómero *cis*, con constantes de acoplamiento $J_{\text{cis}}=11.8$ Hz y $^4J=1.3$ Hz, mientras que para el isómero *trans* este doblete de doblete está ubicado en 6.52-6.57 ppm y presenta una constante de acoplamiento grande de $J_{\text{trans}}=15.5$ Hz y otra pequeña de $^4J=1.5$ Hz, ésta última como resultado del acoplamiento con los protones del grupo metilo o con el protón aromático 3-H.

Las anteriores asignaciones fueron corroboradas con ayuda de los espectros bidimensionales de las correlaciones homonuclear **COSY** y heteronuclear **HMBC** y **HMQC**. Los desplazamientos químicos de los protones y de los carbonos de los isómeros geométricos **20**, **20a**, **26** y **26a** se presentan en las tablas 9 y 10.

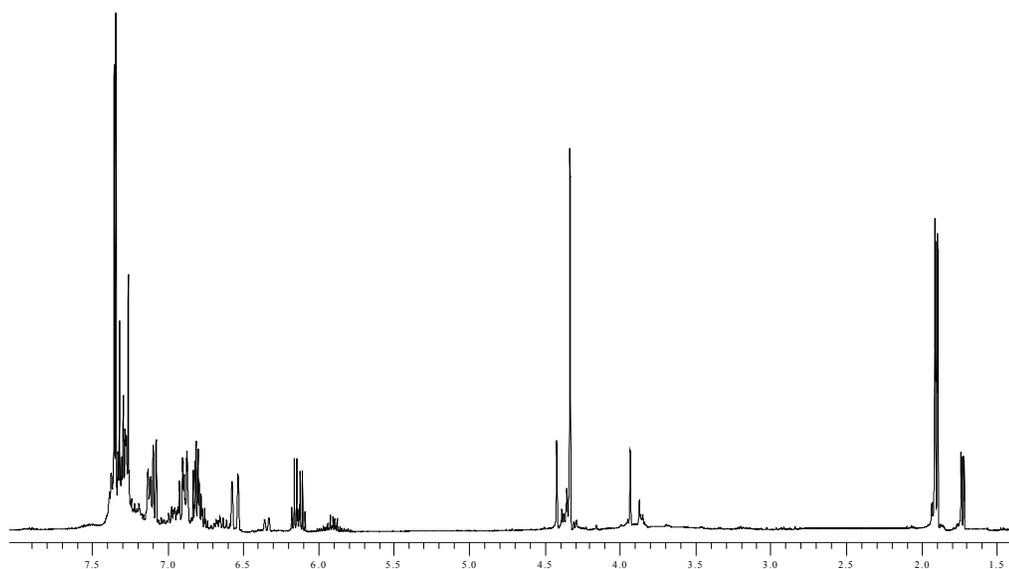
Tabla 9. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los compuestos 20, 20a, 26 y 26a.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)					
No.	Protones propenílicos				Protones aromáticos
	CH_3	$=\text{CH}-$	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{}$	CH_2	
<u>20</u>	1.90; dd, (J=6.4, 1.8)	6.08-6.17; dq, (J=15.0, 6.8)	6.52-6.57; dd, (J=15.6, 1.5)	4.33; s	6.78-7.38; m
<u>20a</u>	1.72; dd, (J=6.8, 1.8)	5.85-5.93; dq, (J=12.6, 6.8)	6.32-6.35; dd, (11.8, 1.3)	4.42; s	6.78-7.38; m
<u>26</u>	1.90; dd, (J=7.0, 1.8)	6.11-6.20; dq, (J=16.0, 6.4)	6.37-6.41; dd, (J=15.4, 1.6)	4.19; s	6.56-7.37; m
<u>26a</u>	1.74; dd, (J=6.8, 1.6)	5.78-5.98; m	6.29-6.32; dd, (J=11.4, 1.6)	4.27; s	6.56-7.37; m

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos 20, 20a, 26 y 26a.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)					
No.	Carbonos propenílicos			CH_2	Carbonos aromáticos
	CH_3	$=\text{CH}-$	$\text{Ph}-\text{CH}=\text{}$		
<u>20</u>	18.3	126.4-128.0	125.0-126.8	51.1-52.3	113.5-169.1
<u>20a</u>	13.9	128.0-128.7			
<u>26</u>	18.4-18.9	128.2-129.4	122-126	53.1	108.3-151.9
<u>26^a</u>					

Figura 34. Espectro de RMN ^1H de la mezcla de isómeros geométricos formados durante la transposición de la N-alil-N-bencil-2-flúoroanilina 11.



Los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos junto con sus constantes de acoplamiento en los espectros de **RMN** de las *orto*-alil-N-bencilanilinas 19, 21-25, 27 y 27a se relacionan en las tablas 11 y 12, respectivamente.

4.4 CICLACIÓN ELECTROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE LOS PRODUCTOS TRANSPUESTOS 19-27.

En la etapa final de nuestra ruta sintética se llevó a cabo la preparación de las dibenzo[*b,e*]azepinas y dibenzo[*b,f*]azocinas 28-36, productos de interés en el presente trabajo de investigación, mediante un proceso de ciclación electrofílica intramolecular de las *orto*-alil(prop-1-enil)-N-bencilanilinas 19-27 catalizado por el ácido sulfúrico concentrado (esquema 38). La ciclación se realizó calentado la masa de reacción a 80-90°C durante dos a tres horas; en estas condiciones se obtuvieron los productos de la ciclación que fueron purificados posteriormente por cromatografía en columna sobre sílica gel, obteniéndose en la mayoría de los casos aceites viscosos de color marrón.

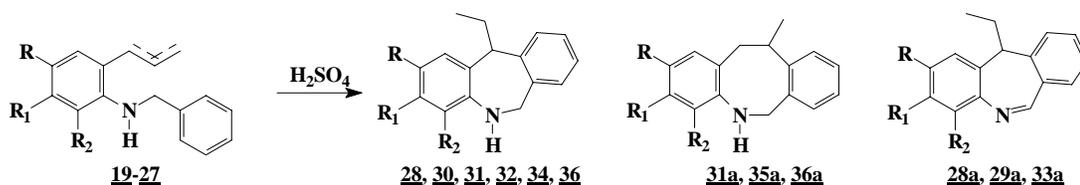
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 2-*alil-N*-bencilanilinas 19, 21-25, 27 y 27a.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)											
No.	Protones alílicos			Protones bencílicos		Protones fenílicos				Sustituyente	
	-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	CH ₂	H _{arom.}	H ₆	H ₅	H ₄	H ₃	CH ₃	CH ₂
<u>19</u>	3.36-3.38; d, (J=4.8)	5.11-5.19; m	5.97-6.07; m	4.40; s	7.30-7.43; m	6.68-6.70; dd, (J=8.0, 1.0)	7.16-7.20; td, (J=7.6, 1.6)	6.75-6.79, td, (J=7.2, 1.0)	7.11-7.14, dd, (J=7.4, 1.6)	---	---
<u>21</u>	3.45-3.47; dd, (J=6.2, 1.6)	5.12-5.16; m	5.94-6.04; m	4.23; s	6.63-7.42; m	---	6.63-6.96; m			---	---
<u>22</u>	3.32; d, (J=6.0)	5.09-5.20; m	5.92-6.02; m	4.34; s	7.30-7.38; m	6.55-6.58; dd, (J=9.0, 5.0)	6.82-6.87; dd (J=9.0, 5.0)	---	6.82-6.87; d (J=3.0)	---	---
<u>23</u>	3.28-3.30; d, (J=6.0)	5.08-5.19; m	5.89-5.99; m	4.34; s	7.26-7.38; m	6.53-6.55; d, (J=8.4)	7.05-7.13; m	---	7.06; s	---	3.28-3.30; d, (J=6)
<u>24</u>	3.31-3.33; d, (J=6.0)	5.07-5.14; m	5.94-6.01; m	4.34; s	7.27-7.36; m	6.57-6.59; d, (J=8.0)	6.93-6.98; dd, (J=8.5, 2.0)	---	6.92; d, (J=2.0)	1.21; t, (J=8.0)	2.56; q, (J=8.0)
<u>25</u>	3.27-3.29; dt, (J=6.0, 1.6)	4.96-5.12; m	5.89-5.96; m	4.08; s	7.33-7.40; m	---	---	7.06-7.08; d, (J=8.0)	6.94-6.95; d (J=8.0)	2.44; s	---
<u>27</u>	3.58-3.60; dt, (J=5.6, 1.6)	5.00-5.30; m	5.84-5.94; m	4.29-4.34; d, (J=14.4); d, (J=14.4)	7.28-7.38; m	6.67; s	---	---	7.10; s	---	---
<u>27a</u>	3.23-3.24; dt, (J=6.0, 1.6)					6.45-6.48; d, (J=8.8)	7.16-7.18; d, (J=8.8)	---	---	---	

Tabla 12. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ¹³C de las *orto*-alil-N-bencilanilinas 19, 21-25, 27 y 27a.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ, ppm)																	
No.	Carbonos alílicos			Carbonos fenílicos						Carbonos bencílicos					Sustituyente		
	-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	C-6	C-5	C-4	C-3	C-2	C-1	CH ₂	C-9	C-o, C-o'	C-m, C-m'	C-p	CH ₃	CH ₂	
<u>19</u>	36.4	116.2	135.9	110.7	117.3	127.1-129.7		123.5	146.1	48.1	139.4	127.1-129.7			---	---	
<u>21</u>	35.8	115.8	135.6	135.9	111.0-123.4				118.6	143.5	51.1	137.6	126.5-130.1			---	---
<u>22</u>	36.1	116.6	135.1	111.4, d, (J=10.0)	116.5, d, (J=20.0)	155.65, d, (206.1)	113.4, d, (J=20.0)	125.3, d, (J=10.0)	142.3	48.7	139.3	127.5	128.5	127.2	---	---	
<u>23</u>	35.6	116.4	134.5	111.3	113.4	124.7	113.6	121.4	138.5	47.7	144.1	126.8-129.0			---	---	
<u>24</u>	36.6	116.2	136.2	110.9	127.1	133.2	129.5	123.7	144.1	48.4	139.7	126.7	128.6	126.7	15.9	27.9	
<u>25</u>	36.3	116.3	136.5	129.4	130.4	126.6	127.8	130.4	147.4	53.6	139.8	127.4	128.3	128.6	15.6	---	
<u>27</u>	32.9	116.2-116.7	132.8-134.0	109.6-116.7	119.1-123.3			119.1-130.4	145.0-145.3	45.8-47.7	137.8-138.0	126.7-128.2			---	---	
<u>27^a</u>	35.1		---	---													

Esquema 38. Ciclación intramolecular de las *ortho*-alil(propenil-1)anilinas 19-27.



Los productos aislados fueron inicialmente analizados por espectroscopía infrarroja, evidenciándose en sus espectros la desaparición de la banda de absorción correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico; también se observa la banda de absorción del grupo N-H que se encuentra en la región de 3446-3398 cm⁻¹. La anterior información se puede interpretar como el primer indicio de que la ciclación de los productos transpuestos tuvo lugar. Las principales bandas de absorción en los espectros de IR de los compuestos analizados se encuentran consignadas en la tabla 13.

El análisis por **CG-EM** de los productos de la ciclación aislados indica que un buen número de éstos corresponde a mezclas de isómeros que aunque eluyen de la columna cromatográfica con diferentes tiempos de retención, en los espectros de masas presentan el mismo ión molecular, con el mismo patrón de fragmentación, pero con diferente ión del pico base; del patrón de fragmentación de estos iones moleculares se excluye la posibilidad de que se trate de los precursores. En la mayoría de los cromatogramas también se observa que uno de los picos se presenta con una área mucho más grande que la de los demás, el cual, a nuestro juicio, debe guardar relación con las 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas esperadas. Para dichos compuestos es característico que el respectivo ión molecular, en su proceso de fragmentación, elimine un radical etilo y genere el ión del pico base.

Los otros picos que se observan en los cromatogramas deben corresponder a las posibles dibenzoazocinas, productos colaterales que resultan de una ciclación del tipo

8-exo-trig. Para esos compuestos, el pico de base en los espectros de masas se genera por la pérdida de un radical metilo del respectivo ión molecular.

Basados en la anterior información y asumiendo que nuestros razonamientos son correctos, entonces, podemos inferir que de las *orto*-alil-N-bencilanilinas **19**, **21-23** y **25** se forman mayoritariamente las correspondientes dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas, mientras que el producto mayoritario que resulta de la ciclación de las *orto*-(propenil-1)-N-bencilanilinas **26** y **27** corresponde a una tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina.

Otros productos colaterales que se forman, principalmente durante la ciclación de las *orto*-(propenil-1)-N-bencilanilinas **19**, **20** y **24**, presentan en sus espectros de masas iones moleculares con dos unidades de masa menos que los de los iones moleculares de la correspondiente dihidrodibenzoazepina y/o tetrahidrodibenzoazocina, lo cual se puede interpretar como una indicación de que dichos heterociclos, una vez formados, pudieron ser oxidados por el oxígeno del aire presente en el entorno donde transcurrió la ciclación. Este proceso oxidativo es factible ya que las ciclaciones no se realizaron en una atmósfera inerte.

Tabla 13. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las dibenzo[*b,e*]azepinas y dibenzo[*b,f*]azocinas **28-36.**

Compuesto	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. A. N-H	Vib. T. C-H (Ar.)	Vib. F N-H	C=C	Vib. T. C-N	
28, 28a	3405	2961	1601	1494	1261	79
29, 29a	3429	2961	1620	1501	1237	86
30	3406	2959	1602	1488	1258	87
31	3409	2962	1604	1503	1241	82
31a	3412	2962	1603	1504	1241	82
32	3416	2961	1596	1490	1262	78
33a	3411	2961	1616	1519	1232	67
34	3446	2961	1582	1494	1277	85
35a	3407	2956	1600	1493	1255	67
36a-36c	3398	2958	1592	1486	1293	75

Los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de los posibles productos de la ciclación se presentan en la tabla 14.

Tabla 14. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los posibles productos de la ciclación 28-36.

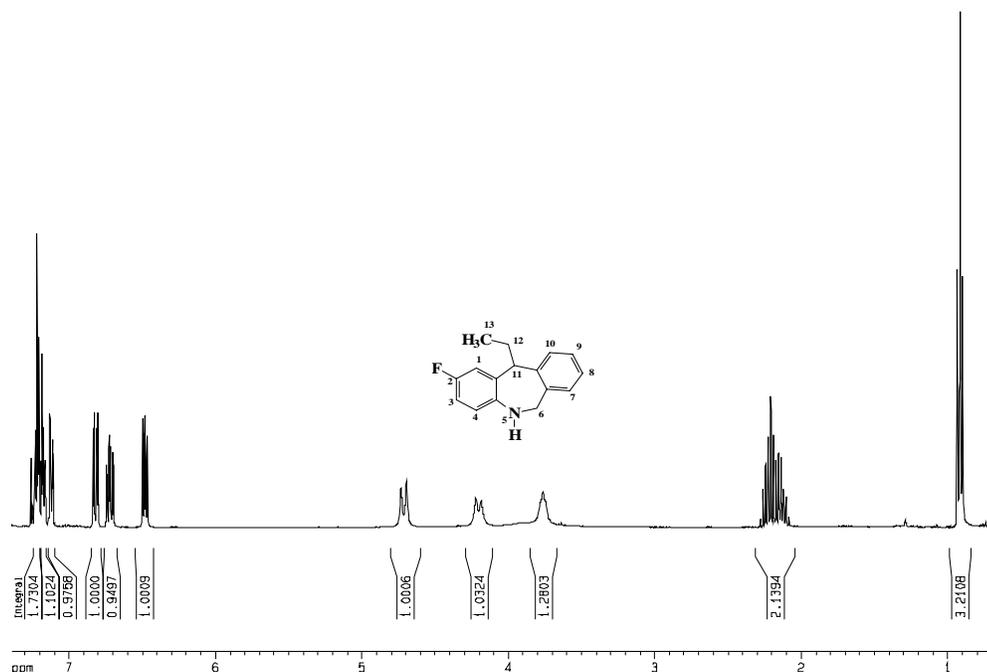
IONES (I, %)					
No.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄
<u>28</u>	223, (14)	194, (100); [M ⁺ -29]	178, (8)	165, (11)	89, (4)
<u>29a</u>	239, (20)	210, (100); [M ⁺ -29]	190, (8)	183, (11)	91, (1)
<u>30</u>	257, (1)	223, (14)	194, (100); [M ⁺ -63]	165, (11)	89, (1)
<u>31</u>	241, (17)	212, (100); [M ⁺ -29]	192, (2)	183, (13)	89 (1)
<u>32</u>	257, (17)	228, (100); [M ⁺ -29]	193, (45)	165, (19)	89, (5)
<u>33a</u>	249, (13)	220, (100); [M ⁺ -29]	190, (8)	165, (4)	89, (1)
<u>34</u>	271, (13)	242, (100); [M ⁺ -29]	207, (28)	165, (5)	89, (2)
<u>35a</u>	259, (6)	244, (100); [M ⁺ -15]	230, (5)	201, (1)	89, (1)
<u>36</u>	291, (21)	276, (100); [M ⁺ -15]	227, (5)	165, (5)	89, (4)

La identidad de los productos aislados se realizó con el análisis de los espectros de **RMN ¹H** y **¹³C**. Así, por ejemplo, en la región de campo alto del espectro de **RMN ¹H** del compuesto ciclado 31 (figura 35), se pueden observar dos tipos de señales que son características de un fragmento etílico. El triplete centrado en 0.91 ppm fue asignado a los protones metílicos, mientras que el multiplete ubicado en 2.09-2.25 ppm es generado por los protones metilénicos. Asimismo, se observa un multiplete que aparece en 3.76 ppm y que se asignó al protón del carbono **C-11**.

En este espectro también se ve claramente que las señales de los protones alílicos de la molécula precursora desaparecieron por completo, lo cual junto con las anteriores señales constituyen las pruebas más fehacientes de que la ciclación tuvo lugar, y que el anillo que se formó corresponde al de una ciclación de tipo 7-exo-trig, de lo cual se

deduce que la identidad de este compuesto es la de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúorodibenzo[*b,e*]azepina **31**.

Figura 35. Espectro de RMN ^1H de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **31**.



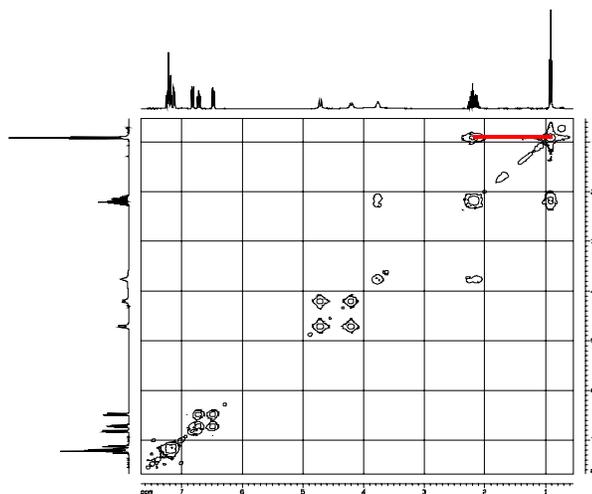
Continuando con el análisis del espectro de esta dihidrodibenzo[*b,e*]azepina, encontramos que las señales de los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno aparecen como dobletes a 4.18 y 4.73 ppm, ambos con una constante de acoplamiento geminal de $^2J=14$ Hz. El hecho que cada uno de estos protones haya generado su propia señal, indica que son magnéticamente diferentes, lo cual, a su vez, se puede explicar por la rigidez conformacional que presenta anillo azepínico.

Finalmente, en la región aromática, en el intervalo de 6.47-6.83 ppm, se observan las señales de los protones de los carbonos **C-1**, **C-3** y **C-4**, todos ellos acoplado con el átomo de flúoro. Los protones de los carbonos **C-7** – **C-10** resuenan en la región de 7.13-7.21 ppm.

Las asignaciones de los protones alifáticos se corroboraron con la interpretación del espectro de correlación homonuclear **H,H-COSY** (figura 36), en el que perfectamente se pueden apreciar las correlaciones existentes entre los protones metílicos con los protones metilénicos, y la de éstos últimos con el protón metínico

del carbono **C-11**, además de la mutua correlación entre los protones metilénicos del carbono **C-6**.

Figura 36. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 31.



Durante el proceso de purificación del producto de la ciclación de la *orto*-alilanilina 22 también se logró la separación de una segunda fracción (16%), que al ser analizada por **RMN** resultó ser la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 31a. La aparición en su espectro de **RMN** ^1H (figura 37) de un doblete en 1.43 ppm con una constante de acoplamiento de $J=6.8$ Hz, y de dos multipletes centrados en 2.81 y 3.33 ppm, respectivamente, fueron las evidencias que se tuvieron en cuenta para la asignación de la estructura de 31a. Las anteriores tres señales fueron adjudicadas, en su orden de aparición de campo alto a campo bajo, a los protones del grupo metilo 11- CH_3 , a los protones metilénicos 12- CH_2 y al protón metínico 11- CH . En el espectro también se observa que la ubicación, pero principalmente las multiplicidades, de las señales generadas por los protones azepínicos 6- CH_2 y los protones aromáticos 1-H, 3-H y 4-H son las mismas que las de su homólogo 31. Las asignaciones de los desplazamientos químicos de los protones alifáticos y aromáticos del benceno flúoro sustituido, se corroboraron con ayuda del espectro de correlación homonuclear **H,H-COSY** (figura 38), confirmándose así la formación de la dibenzo[*b,f*]azocina 31a.

Figura 37. Espectro de RMN ^1H de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 31a.

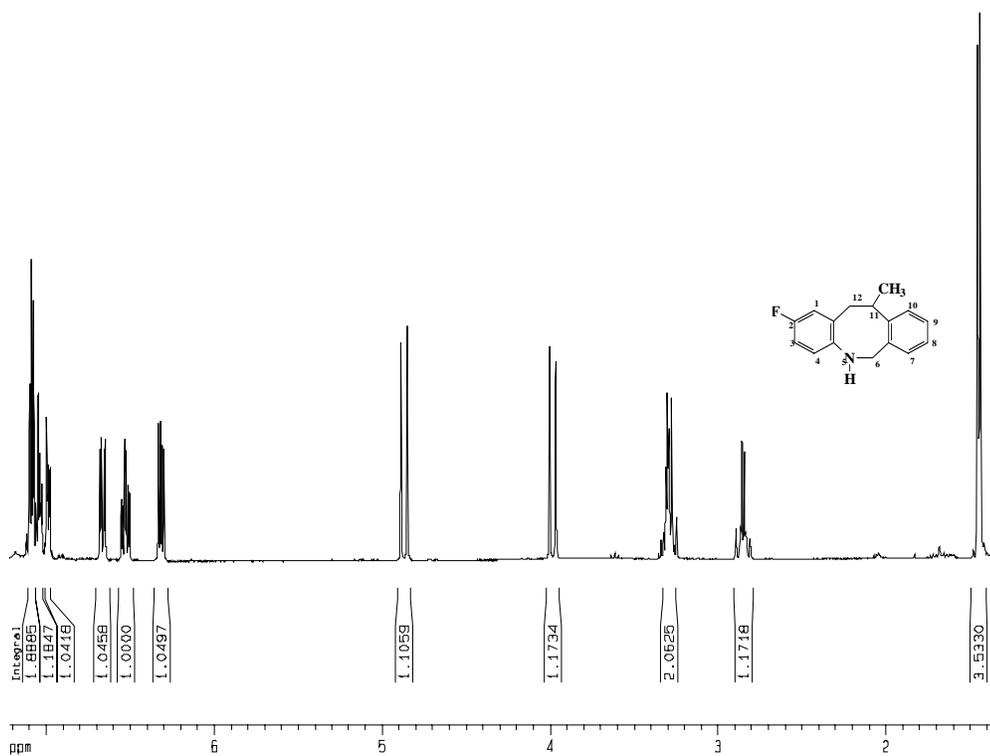
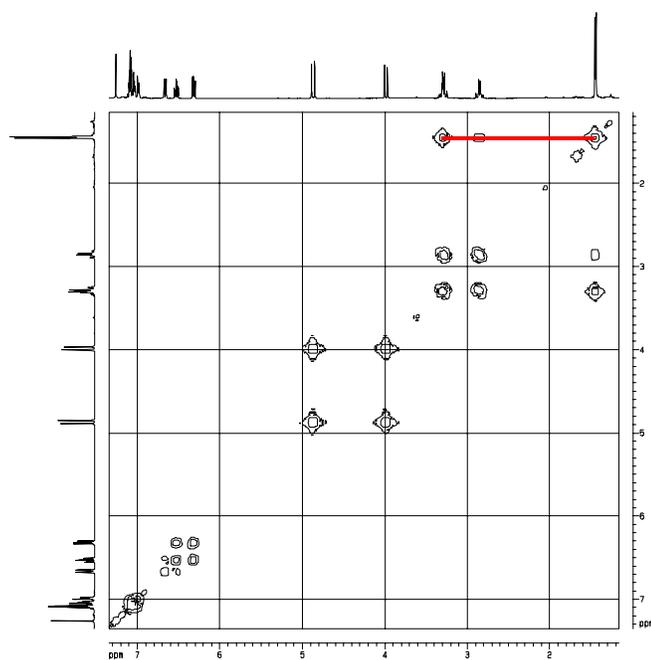


Figura 38. Espectro de correlación homonuclear H,H-COSY de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 31a.



El mismo análisis por RMN ^1H y ^{13}C que se realizó a los productos de la ciclación de las *orto*-alililanilinas **26**, **27** y **27a** confirmó nuestra suposición que apuntaba hacia la formación preferencial de las correspondientes tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas.

Otro resultado interesante que logramos aclarar fue el relacionado con la ciclación intramolecular de la *N*-alililanilina **24**, la cual resultó en la formación de una mezcla de los isómeros constitucionales 2,11-dietildibenzo[*b,e*]azepina **33a**, como el isómero mayoritario (48%), y 6,11-dihidro-2,11-dietildibenzo[*b,e*]azepina **33**, como isómero minoritario (14%). En este caso, creemos que el calentamiento prolongado de la masa de reacción pudo ser la causa que conllevó a que la dibenzoazepina **33**, que debe ser el producto que inicialmente se forma, se oxidara y se transformara en su derivado oxidado **33a**.

En el espectro de RMN ^1H de la dibenzoazepina **33a**, podemos observar las señales características para los dos grupos etilo enlazados a los carbonos C-11 y C-2: dos tripletes centrados en 0.72 ($J=7.3$ Hz) y 1.26 ($J=7.6$ Hz) ppm; un multiplete en 1.66-1.73 ppm, y un quartete en 2.64-2.71 ($J=7.6$ Hz) ppm. Sin embargo, la ausencia en el espectro de las señales características generadas por los protones azepínicos 6- CH_2 y la aparición en campo bajo, a 8.76 ppm, de una nueva señal con forma de singulete, son las pruebas que corroboran la formación del compuesto **33a**.

Por último, los datos que reportó la resonancia magnética nuclear nos permitió concluir que durante la ciclación de las *orto*-alililanilinas **19**, **21** y **23** se obtuvieron como productos mayoritarios las correspondientes 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas **28**, **30** y **32**.

Los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos junto con sus constantes de acoplamiento en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los productos de la ciclación se relacionan en las tablas 15-18.

Tabla 15. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzoazepinas 28, 30-32, 34 y 36.

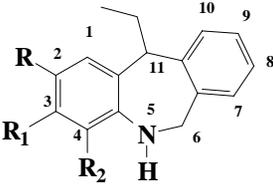
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)												
												
<u>28</u> , <u>30-32</u> , <u>34</u> , <u>36</u>												
No.	11-CH ₃ - CH ₂ -	11-CH ₂ - CH ₃	6-CH _A	6-CH _B	11-CH	Hidrógenos aromáticos					Sustituyente	
						H-1	H-2	H-3	H-4	H-7-H-10	CH ₃	
<u>28</u>	0.89-0.92, t, (J=7.3)	2.12-2.21; m	4.93-4.97; d, (J=15.0)	3.97-4.01; d, (J=15.0)	3.67-3.75; t, (J=8.0)	7.11-7.53; m					6.49-7.07	---
<u>30</u>	0.90-0.95; t, (J=7.4)	2.11-2.27; m	4.82-4.87; d, (J=14.5)	4.13-4.18; d, (J=14.5)	3.77-3.82; m	7.12-7.25; m					6.50-7.09	---
<u>31</u>	0.89-0.93; t, (J=7.0)	2.09-2.25; m	4.69-4.73; d, (J=15.0)	4.18-4.21; d, (J=14.0)	3.76; m	6.82; dd, (J=10.0, 3.0)	---	6.72; td, (J=8.0, 3.0)	6.48; dd, (J=8.0, 5.0)	7.13-7.21; m	---	
<u>32</u>	0.88-0.93; t, (J=7.3)	2.10-2.19; m	4.74-4.79; d, (J=14.3)	4.14-4.19; d, (J=14.1)	3.62-3.95; m	7.02; d, (J=2.1)	---	6.91; dd, (J=8.5, 2.3)	6.40; d, (J=8.4)	7.09-7.54; m	---	
<u>34</u>	0.93-0.98; t, (J=7.4)	2.15-2.29; m	4.87-4.92; d, (J=14.6)	4.30-4.35; d, (J=14.9)	3.81-3.86; t, (J=7.6)	6.92; d, (J=8.3)	6.78; d, (J=8.3)	---	---	7.15-7.28; m	2.23; s	
<u>36</u>	0.91-0.95; t, (J=7.6)	2.10-2.17; m	4.91-4.94; d, (J=14.8)	3.94-3.98; d, (J=14.4)	3.49-3.59; m	6.26-7.26; m					---	

Tabla 16. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzoazepinas **28a**, **29a** y **33a**.

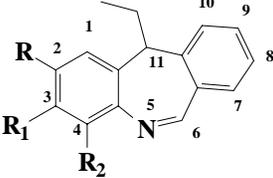
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)												
 <p>28a, 29a, 33a</p>												
No.	11-CH ₂ - CH ₃ -	11-CH ₂ - CH ₃	11-CH	N=CH	Hidrógenos aromáticos					Sustituyente		
					H-1	H-2	H-3	H-4	H-7-H-10	CH ₃	CH ₂	
28a	0.68-0.72; t, (J=7.6)	1.67-1.71; m	3.32-3.35; m	8.79; s	7.05-7.53; m					6.49-6.97; m	---	---
29a	0.73-0.77; t, (J=7.6)	1.66-1.81; m	3.74-3.78; t, (J=8.0)	8.92; s	6.57-7.67; m					---	---	
33a	0.69-0.74; t, (J=7.4)	1.66-1.73; m	3.64-3.70; t, (J=8.0)	8.75; s	7.05; s	---	7.16; dd, (J=9.5, 1.5)	7.39; d, (J=9.0)	7.28-7.55; m	1.24-1.29; t, (J=7.6)	2.64-2.71; q, (J=7.6)	

Tabla 17. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzoazocinas **31a**, **35a** y **36a**.

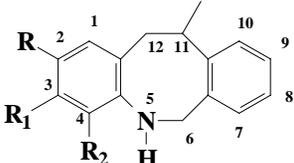
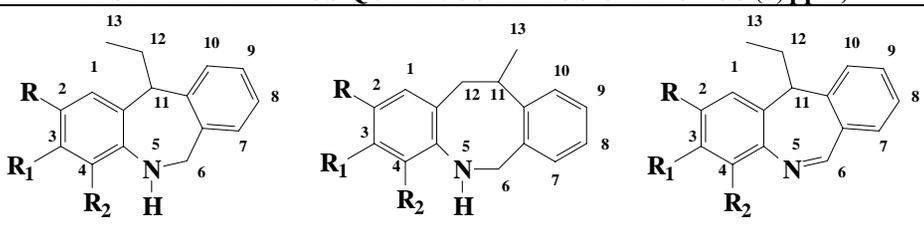
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)										
 <p>31a, 35a, 36a</p>										
No.	11-CH ₃	12-CH ₂	6-CH _A	6-CH _B	11-CH	Hidrógenos aromáticos				
						H-1	H-2	H-3	H-4	H-7-H-10
31a	1.41-1.45; d, (J=6.8)	2.81-3.36; m	4.85-4.88; d, (J=14.8)	3.96-4.00; d, (J=14.4)	3.24-3.33; m	6.60; dd, (J=9.0, 3.0)	---	6.53; td, (J=9.0, 3.0)	6.31; dd, (J=9.0, 5.0)	6.99-7.09; m
35a	1.44-1.45; d, (J=6.8)	2.82-3.36; m	4.86-4.89; dd, (J=12.0, 2.0)	4.04-4.07; d, (J=14.4)	3.27-3.36; m	6.42-7.11; m				
36a	1.49-1.51; d, (J=7.2)	2.81-3.37; m	4.96-5.00; d, (J=14.4)	3.97-4.01; d, (J=14.4)	3.28-3.35; m	6.26-7.26; m				

Tabla 18. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las dibenzoazepinas y/o dibenzoazocinas 28-36.

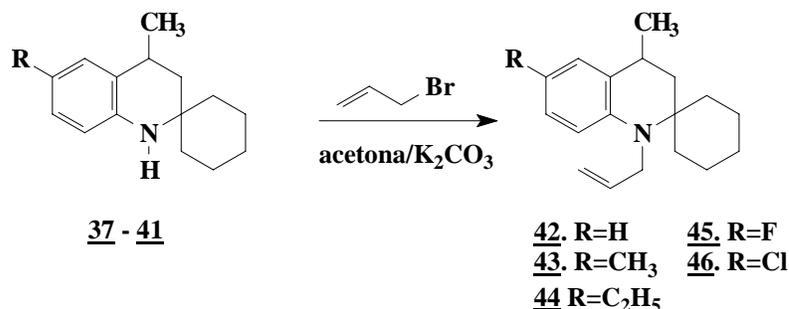
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																	
																	
<p style="text-align: center;"><u>28, 30, 31, 32, 34, 36</u> <u>31a, 35a, 36a</u> <u>28a, 29a, 33a</u></p>																	
No.	CH ₃	CH ₂	6-C	11-C	N=CH	Carbonos aromáticos										Sustituyente	
						C-1	C-2	C-3	C-4	C-4a	C-6a	C-7-C-10	C-10a	C-11a	CH ₃	CH ₂	
<u>28</u>	13.0	24.2	51.1	54.8	---	130.8	118.2	127.2	117.9	146.2	136.5	127.2-129.5	142.1	130.2	---	---	
<u>28a</u>	12.5	25.0	---	54.8	160.1	117.9-146.2					---				---		
<u>29a</u>	11.9	23.5	---	54.0	160.8	101.3-138.3			175.4	101.3-138.3					---	---	
<u>30</u>	13.4	33.0	49.7	55.0	---	131.7	127.2	129.7	127.7	137.0	146.6	118.4-128.6	127.8	142.6	---	---	
<u>31</u>	12.9	30.8	49.7	53.1	---	116.7	156.4	113.7	119.2	142.5	136.5	126.8-129.1	141.3	130.0	---	---	
<u>31a</u>	24.7	40.4	51.3	44.6	---	116.8	155.8	113.1	119.3	135.3	130.0	126.7-130.6	144.7	142.4	---	---	
<u>32</u>	13.2	31.5	49.4	51.5	---	130.7	122.8	127.4	119.4	145.1	136.5	127.4-128.6	141.9	129.1	---	---	
<u>33a</u>	12.9	24.7	---	55.4	159.7	129.4	144.8	126.9	126.2	143.0	131.8	129.2-130.7	145.9	136.5	15.8	28.7	
<u>34</u>	11.9	29.9	47.9	52.4	---	127.8	117.5	126.3	124.8	144.3	135.3	126.5-127.7	140.9	131.2	13.2	---	
<u>35a</u>	24.3	44.1	50.1	44.1	---	116.0-159.4										---	---
<u>36,</u> <u>36a</u>	12.2- 24.2	37.2- 39.3	50.2- 50.7	44.4- 47.0	---	117.3-146.3										---	---

4.5 OBTENCIÓN DE LOS N-ALIL-3,4-DIHIIDROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] 42-46.

Como mencionamos en la introducción de este capítulo, dentro de los objetivos que nos habíamos planteado cuando comenzamos la presente investigación estaba el de extender los alcances sintéticos de la ruta que diseñamos para construir el anillo de la debenzo[*b,e*]azepina, a la construcción del nuevo sistema espiroheterocíclico de la dibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepina, utilizando algunos derivados de la 3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] como sustratos de partida y las mismas reacciones descritas en las secciones 4.2 y 4.3.

El intento de síntesis de esos nuevos espiroderivados se inició con la N-alilación de las espirodihidroquinolinas 37-41, previamente preparadas en nuestro laboratorio, con exceso de bromuro de alilo en acetona a reflujo y en presencia de carbonato de potasio (esquema 39).

Esquema 39. Obtención de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.



Estos compuestos fueron purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel, y obtenidos con rendimientos del 81-74%; todos representan aceites incoloros de baja viscosidad. Sus espectros de **IR** registran las bandas características de la vibración de tensión del enlace C=C y de la vibración de flexión fuera del plano del enlace =C-H del fragmento alílico, 1641-1645 y 914-918 cm⁻¹, y también la desaparición de la banda de vibración de tensión del grupo N-H característica en los espectros de los precursores. Las principales bandas de absorción en los espectros de IR de estos derivados se presentan en la tabla 19.

Tabla 19. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.

Compuesto	Bandas de absorción (Cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. F. C-H (Ar.)	Vib. T. -CH ₂ -	Vib. T C=C (Alilo)	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H (Al.)	
<u>42</u>	3030	2926	1645	1239	914	75
<u>43</u>	3028	2925	1643	1238	914	80
<u>44</u>	3031	2926	1644	1237	914	79
<u>45</u>	3043	2929	1645	1235	915	74
<u>46</u>	3045	2927	1641	1239	918	81

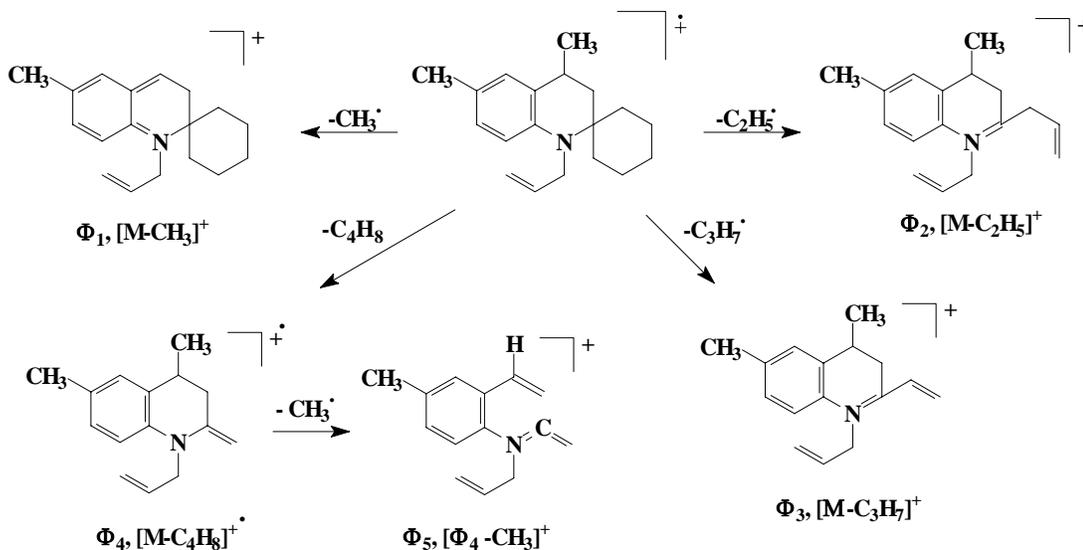
Sus espectros de masas registran los picos de los iones moleculares de mediana intensidad (44-28%), corroborando así las fórmulas condensadas de los compuestos esperados. La ruta principal de fragmentación de los iones moleculares está determinada básicamente por rupturas que conllevan a la pérdida de los radicales metilo, etilo, propilo y del fragmento C₄H₈ con generación de los respectivos iones fragmento ϕ_1 , ϕ_2 , ϕ_3 y ϕ_4 . Al parecer, en una segunda etapa de fragmentación, del ión ϕ_4 se genera el ión del pico base (ϕ_5) cuando éste pierde un radical metilo. Los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se encuentran tabulados en la tabla 20. El posible patrón de fragmentación del ión molecular del producto N-alilado 43 se ilustra en el esquema 40.

Los espectros de **RMN ¹H** confirman de manera inequívoca la formación de los N-alilderivados al registrar los tres tipos de señales que generan los protones del fragmento alilo. Así, los protones metilénicos (N-CH_AH_B-) adyacentes al átomo de nitrógeno resuenan de manera independiente, generando cada uno de ellos una señal con forma de doblete de quintuplete en 3.71-3.61 y 4.24-4.06 ppm.

Tabla 20. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.

IONES (I, %)						
No.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
<u>42</u>	255, (44)	240, (94)	226, (14)	212, (81)	199, (21)	184, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>43</u>	269, (40)	254, (82)	240, (12)	226, (78)	213, (38)	198, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>44</u>	283, (38)	268, (80)	254, (12)	240, (80)	227, (40)	212, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>45</u>	273, (28)	258, (70)	244, (12)	230, (12)	217, (38)	202, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>46</u>	289, (38)	274, (80)	260, (10)	246, (80)	233, (40)	218, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]

Esquema 40. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 43.



Cada uno de los protones terminales $=\text{CH}_\text{A}\text{H}_\text{B}$ también genera su propia señal con forma de doblete de cuartete que se pueden apreciar en el intervalo de 5.21-5.08 y 5.33-5.17 ppm, y por último, entre 5.99-5.80 ppm se observa un multiplete que fue asignado al protón metínico ($-\text{CH}=\text{}$).

La multiplicidad de las señales generadas por los protones del ciclohexano y del anillo tetrahydroquinolínico son las mismas que las que se registran en los espectros de los precursores. Como ejemplo consideramos el espectro del N-alilderivado **43** (figura 39), en donde, además de las mencionadas señales de los protones del fragmento alilo, se observa que las señales generadas por los protones del ciclohexano aparecen como una serie de multipletes a lo largo del intervalo de 1.81-1.11 ppm. Los protones del grupo **4-CH₃** resuenan como un doblete en 1.34 ppm ($J=6.8$ Hz). Los protones **3-H_{ax}** y **3-H_{eq}** generan señales con forma de triplete y doblete de doblete en 1.25 ($J=12.8$ Hz) y 2.37 ($J=13.2, 4.4$ Hz) ppm, respectivamente. En 2.23 ppm está localizado el singulete generado por los protones del grupo **6-CH₃**. El multiplete que se observa en 2.76-2.86 ppm corresponde al protón **4-H**. En la parte aromática del espectro se observan un doblete, un doblete de doblete y un singulete pertenecientes a los protones **8-H** (6.44 ppm, $J=8.4$ Hz), **7-H** (6.85 ppm, $J=8.4, 2.0$ Hz) y **5-H** (6.95 ppm), respectivamente.

Los desplazamientos químicos de los protones y carbonos en los espectros de **RMN** ^1H y ^{13}C para esta serie de compuestos se encuentran tabulados en las tablas 21 y 22.

Figura 39. Espectro de RMN ^1H del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 43.

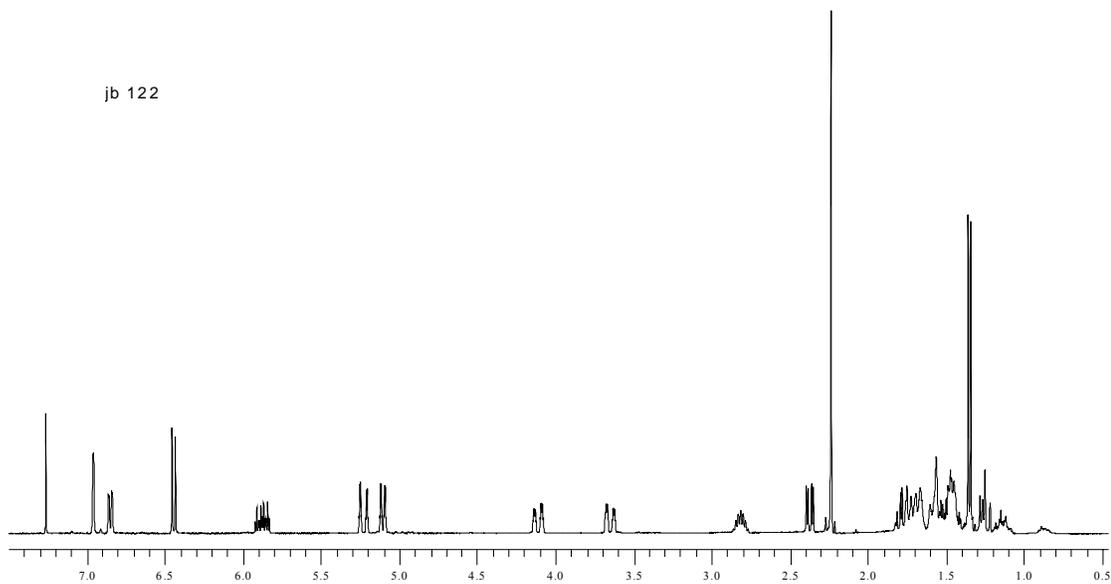


Tabla 21. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.

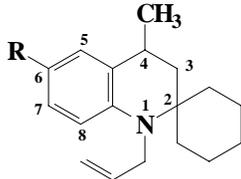
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)														
														
No	3-Hax	3-Heq	4-CH ₃	4-H	Protones alílicos			Protones aromáticos				(-CH ₂) ₅	Sustituyente	
					-CH _A H _B -	=CH _A H _B	-CH=	5-H	6-H	7-H	8-H		CH ₃	CH ₂
<u>42</u>	1.33; t, (J=13.2)	2.46; dd, (J=13.1, 4.4)	1.43; d, (J=6.6)	2.86-2.96; m	3.71-3.77; dq, (J=18.4, 3.9, 1.7) 4.17-4.24; dq, (J=18.4, 3.9, 1.7)	5.17-5.21; dq, (J=10.1, 1.7) 5.28-5.33; dq, (J=17.1, 1.7)	5.90-5.99; m	7.21; d, (J=7.5)	6.70; td, (J=7.4, 0.8)	7.11; t, (J=7.4)	6.60; d, (J=8.0)	1.19-1.91; m	---	---
<u>43</u>	1.26; t, (J=12.8)	2.37; dd, (J=13.2, 4.4)	1.34; d, (J=6.8)	2.76-2.86; m	3.62-3.68; dq, (J=18.4, 4.1, 1.9) 4.07-4.13; dq, (J=18.4, 3.9, 1.7)	5.08-5.12; dq, (J=10.4, 1.9) 5.19-5.25; dq, (J=17.2, 1.7)	5.83-5.92; m	6.95; s	---	6.85; dd, (J=8.4, 2.0)	6.44; d, (J=8.4)	1.11-1.81; m	2.23; s	---
<u>44</u>	1.28; t, (J=13.3)	2.39; dd (J=13.3, 4.6)	1.37; d, (J=6.6)	2.80-2.89; m	3.64-3.70; dq, (J=18.4, 4.1, 1.9) 4.10-4.16; dq, (J=18.4, 4.1, 1.7)	5.10-5.14; dq, (J=10.3, 1.9) 5.22-5.28; dq, (J=17.1, 1.7)	5.85-5.94; m	6.99; s	---	6.89; dd, (J=8.3, 1.9)	6.48; d, (J=8.3)	1.13-1.83; m	1.22; t, (J=7.6)	2.55; q, (J=7.4)
<u>45</u>	1.22; t, (J=13.2)	2.38; dd (J=13.5, 4.8)	1.33; d, (J=6.5)	2.75-2.84; m	3.61-3.67; dq, (J=17.9, 3.9, 2.1) 4.06-4.13; dq, (J=18.4, 4.3, 1.7)	5.10-5.13; dq, (J=10.0, 1.7) 5.19-5.24; dq, (J=17.5, 2.2)	5.81-5.90; m	6.83-6.87; ddd, (J=9.6, 3.1, 0.8)	---	6.72; td, (J=8.7, 2.6)	6.42; dd, (J=8.7, 4.8)	1.12-1.81; m	---	---
<u>46</u>	1.22; t, (J=13.5)	2.38; dd (J=13.0, 4.0)	1.34; d, (J=6.7)	2.77-2.80; m	3.61-3.67; dq, (J=19.0, 3.0, 2.0) 4.08-4.14; dq, (J=19.0, 3.0, 2.0)	5.12-5.14; dq, (J=10.0, 2.0) 5.17-5.22; dq, (J=17.0, 2.0)	5.80-5.87; m	7.06; d, (J=2.0)	---	6.96; dd, (J=9.0, 2.0)	6.42; d, (J=9.0)	0.89-1.80; m	---	---

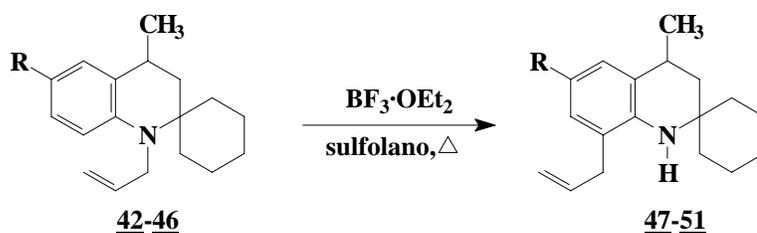
Tabla 22. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los N-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 42-46.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																
No	(-CH ₂ -) ₅	C-2	C-3	C-4	4-CH ₃	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos						Sustituyente	
						-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH ₃	CH ₂
<u>42</u>	22.15-37.4	57.1	39.7	26.3	20.2	46.7	114.9	137.0	127.6	125.4	115.4	126.7	112.4	145.4	---	---
<u>43</u>	21.7-36.8	56.4	38.8	25.8	19.7	46.3	114.3	136.7	127.3	125.7	123.8	126.6	112.0	142.7	19.8	---
<u>44</u>	21.7-36.9	56.4	38.7	25.8	19.8	46.4	114.4	136.9	127.1	124.6	130.4	125.4	111.9	142.9	15.3	27.4
<u>45</u>	21.7-36.7	56.5	38.6	26.1	19.5	46.6	114.6	136.4	129.0	111.5-112.5	153.1-155.5, d	111.5-112.5		141.3	---	---
<u>46</u>	22.1-37.2	57.3	38.8	26.3	20.0	46.8	115.3	136.4	129.5	125.3	120.2	126.3	113.5	144.0	---	---

4.6 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-3,4-DIHIIDROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] 47-51.

Una vez preparados los N-alilderivados 42-46, éstos fueron sometidos a la transposición amino-*Claisen* en el siguiente paso de la síntesis, utilizando para ello el complejo trifluoruro de boro dietil éter en sulfolano, para obtener de esta forma los correspondientes productos transpuestos 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51 (esquema 41). Estos compuestos después de haber sido purificados por cromatografía en columna sobre sílica gel se obtuvieron con rendimientos del 81-65%, y representan aceites de color marrón y de mediana viscosidad.

Esquema 41. Obtención de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51.



El análisis de estos derivados por espectroscopía de **IR** revela la presencia de tres bandas de absorción características: la banda de vibración de tensión de grupo N-H que aparece en 3426-3410 cm⁻¹ y las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y flexión fuera del plano del enlace =CH del fragmento alílico las cuales aparecen en 1635-1634 y 916-911 cm⁻¹, respectivamente. La reaparición de la banda de absorción del grupo N-H es una clara evidencia que la transposición transcurrió con éxito. Las principales bandas de absorción en los espectros de **IR** de los productos transpuestos están consignadas en la tabla 23.

Los espectros de masas también corroboran la formación de los productos transpuestos al registrar los picos de los iones moleculares de mediana intensidad (38-27%) que corresponden a sus fórmulas condensadas. En general, los iones moleculares de estos compuestos presentan el mismo patrón de fragmentación que el de los iones moleculares de los compuestos precursores, pero el ión del pico base se

genera por la pérdida de un radical propilo y no por la pérdida de 71 unidades de masa, como ocurre con sus homólogos precursores. Los iones más característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se presentan en la tabla 24.

Tabla 23. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51.

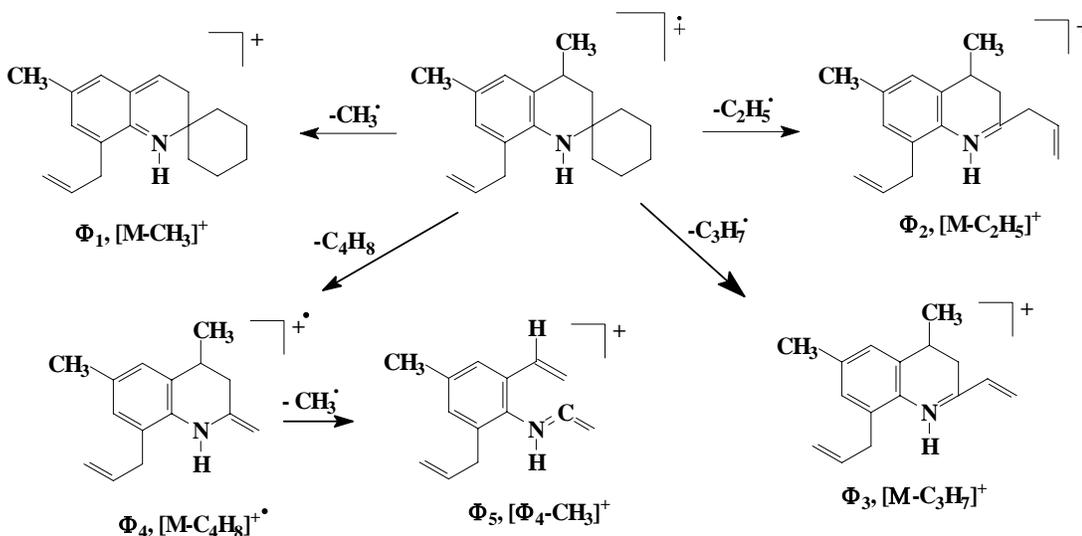
Bandas de absorción (Cm ⁻¹)						
Compuesto	Vib. T. N-H	Vib. T. -CH ₂ -	Vib. T C=C (Alilo)	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H (Al.)	Rendimientos %
<u>47</u>	3418	2926	1634	1260	912	81
<u>48</u>	3410	2925	1634	1252	911	81
<u>49</u>	3411	2926	1634	1273	911	77
<u>50</u>	3411	2927	1635	1242	913	74
<u>51</u>	3426	2954	1635	1230	916	65

Tabla 24. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51.

IONES (I, %)						
No.	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃	φ ₄	φ ₅
<u>47</u>	255, (28)	240, (45)	226, (2)	212, (100)	199, (3)	184, (10)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>48</u>	269, (38)	254, (42)	240, (2)	226, (100)	213, (3)	198, (10)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>49</u>	283, (35)	268, (42)	254, (2)	240, (100)	227, (3)	212, (11)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>50</u>	273, (27)	258, (40)	244, (3)	230, (100)	217, (2)	202, (11)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]
<u>51</u>	289, (28)	274, (45)	260, (2)	246, (100)	233, (5)	218, (12)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -56]	[φ ₄ -15]

El posible patrón de fragmentación del ión molecular del compuesto **48** se ilustra en el siguiente esquema.

Esquema 42. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **48.**

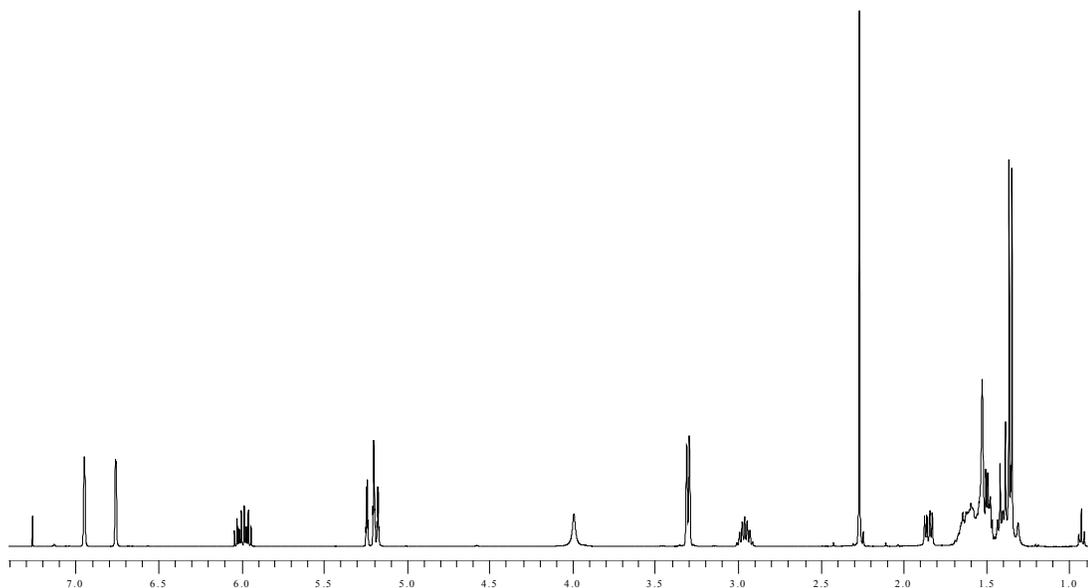


La mejor evidencia que confirma inequívocamente la formación de los productos transpuestos se consigue con la interpretación de los espectros de RMN ^1H , siendo el singlete ancho generado por el protón del grupo **N-H** que aparece en la región de campo intermedio a 4.12-3.86 ppm, y la desaparición de la señal del protón aromático **8-H** las pruebas más contundentes. Al desaparecer la señal del protón **8-H** en la región aromática de los espectros de los productos transpuestos, se observan entonces un triplete y dos dobletes para el compuesto **47**, dos singuletes para el compuesto **48**, un singlete y un doblete para **49**, dos dobletes en **51**, y dos dobletes de dobletes para el flúor derivado **50**, producto del desdoblamiento de los protones **7-H** y **5-H** con el átomo de flúor.

Es de resaltar que las multiplicidades de los protones del fragmento alílico, especialmente la de los protones metilénicos adyacentes al átomo de nitrógeno y la de los protones terminales, se diferencian considerablemente de las multiplicidades de

las señales generadas por los mismos protones en los espectros de los precursores, pero son muy similares a las observadas en los espectros de las *orto*-alilanilinas **19-27**. Los demás protones presentan las mismas multiplicidades y prácticamente los mismos desplazamientos químicos que los de los protones de sus homólogos precursores. Todo lo anteriormente dicho se puede constatar con el espectro del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **48** que se muestra en la figura 40.

Figura 40. Espectro de RMN ^1H del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **48**.



Los desplazamientos químicos de los protones y carbonos en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de esta serie de compuestos se reportan en las tablas 25 y 26.

Tabla 25. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J, Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51.

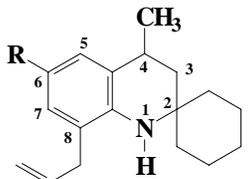
DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)														
														
No	3-Hax	3-Heq	4-CH ₃	4-H	N-H	Protones alílicos			Protones aromáticos			(-CH ₂) ₅	Sustituyente	
						-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	5-H	6-H	7-H		CH ₃	CH ₂
47	1.39; t, (J=12.5)	1.84-1.89; ddd, (J=12.8, 5.6, 1.6)	1.36; d, (J=6.8)	2.94-3.03; m	4.12; s	3.32; d, (J=6.4)	5.17-5.25; m	5.94-6.04; m	7.12; d, (J=7.6)	6.65; t, (J=7.2)	6.92; dd, (J=7.2, 0.6)	1.35-1.67; m	---	---
48	1.39; t, (J=12.8)	1.82-1.87; dd, (J=12.9, 5.5)	1.35; d, (J=6.8)	2.92-2.99; m	3.99; s	3.29; d, (J=6.4)	5.20-5.24; m	5.94-6.03; m	6.94; s	---	6.75; s	1.30-1.52; m	---	---
49	1.37; t, (J=12.6)	1.80-1.85; dd, (J=12.8, 5.6)	1.34; d, (J=6.8)	2.91-2.99; m	3.98; s	3.29; d, (J=6.4)	5.15-5.23; m	5.92-6.02; m	6.94; s	---	6.75; d, (J=1.2)	1.20-1.62; m	1.21; t, (J=7.6)	2.54; q, (J=7.6)
50	1.34; t, (J=12.8)	1.83-1.87; dd, (J=13.0, 5.2)	1.32; d, (J=6.8)	2.88-2.97; m	3.86; s	3.26; d, (J=6.4)	5.15-5.20; m	5.89-5.99; m	6.82; dd, (J=10.0, 2.8)	---	6.65; dd, (J=8.8, 2.8)	0.88-1.62; m	---	---
51	1.32; t, (J=13.2)	1.81-1.86; dd, (J=12.9, 5.5)	1.31; d, (J=6.8)	2.86-2.96; m	4.04; s	3.23; d, (J=6.4)	5.15-5.20; m	5.87-5.97; m	7.04; d, (J=1.7)	---	6.86; d, (J=2.4)	1.20-1.63; m	---	---

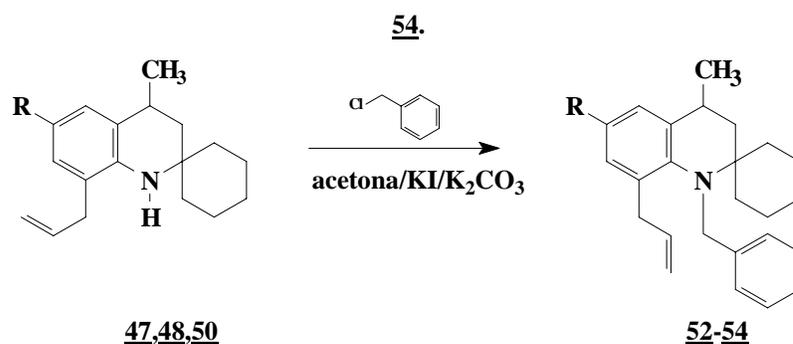
Tabla 26. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de los 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47-51.

DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																
No	(-CH ₂) ₅	C-2	C-3	C-4	4-CH ₃	Carbonos alílicos			Carbonos aromáticos						Sustituyente	
						-CH ₂ -	CH ₂ =	-CH=	C-4a	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	CH ₃	CH ₂
<u>47</u>	21.3-36.6	50.0	42.7	26.4	20.2	39.6	115.8	136.4	125.4	124.8	115.5	127.2	121.7	141.4	---	---
<u>48</u>	20.1-34.9	49.9	42.8	26.4	20.2	36.5	115.6	136.5	125.4	125.5	124.5	127.9	122.0	138.9	20.1	---
<u>49</u>	21.3-35.2	49.9	42.8	26.4	20.2	36.7	115.6	136.5	121.8	125.3	124.1	126.6	131.1	139.1	15.5	27.6
<u>50</u>	21.3-36.2	50.1	42.3	26.6	20.1	39.5	116.3	135.4	126.9	110.8	153.1	113.6	123.2	137.4	---	---
<u>51</u>	21.2-36.1	50.1	42.1	26.4	20.0	39.4	116.3	135.4	127.0	126.8	123.3	124.6	120.1	139.9	---	---

4.7 OBTENCIÓN DE LOS 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANOS] 52-54.

Los N-bencil-8-alil derivados 52-54 se prepararon con rendimientos del 78-69 % a partir de los correspondientes 8-alil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 47,48, y 50 y el cloruro de bencilo, mediante un proceso de sustitución nucleofílica S_N2 que se realizó en acetona a reflujo en presencia de KI y K₂CO₃ (esquema 43). Estos derivados también representan aceites viscosos de color marrón.

Esquema 43. Obtención de los 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 52-



La estructura de los productos N-bencilados se pudo confirmar fácilmente con ayuda de los espectros de IR, ya que en éstos no se registra la banda de absorción característica del grupo N-H. Las bandas de absorción más importantes en los espectros de IR de los derivados 52-54 se presentan en la tabla 27.

Tabla 27. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] 52-54.

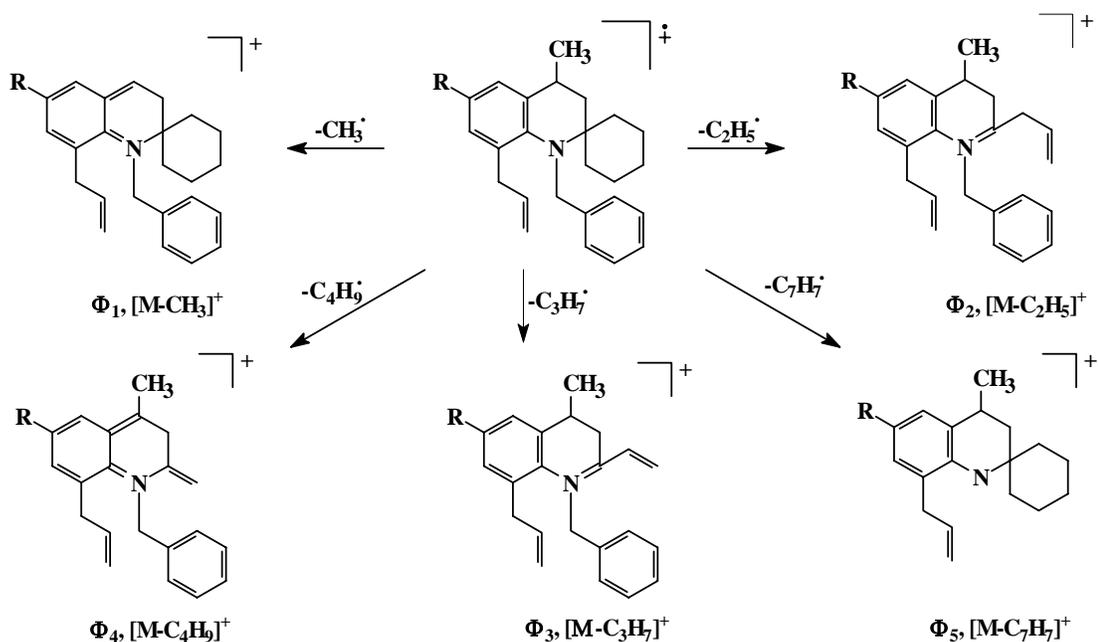
Compuesto	Bandas de absorción (Cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. F. C-H (Ar.)	Vib. T. -CH ₂ -	Vib. T C=C (Alilo)	Vib. T. C-N	Vib. F. =C-H (Al.)	
<u>52</u>	3025	2929	1637	1208	910	69
<u>53</u>	3025	2928	1637	1209	909	70
<u>54</u>	3027	2931	1637	1208	912	78

Los espectros de masas también corroboran las estructuras de los productos N-bencilados, mediante el registro de los picos de los iones moleculares de baja intensidad (28-18%). La posible ruta de fragmentación de estos iones moleculares, al igual que la fragmentación de los iones moleculares de las anteriores dos series de compuestos, está determinada por la pérdida de los radicales metilo, etilo y propilo, lo que condiciona la aparición de los iones fragmento ϕ_1 , ϕ_2 y ϕ_3 . Estos iones moleculares también se caracterizan por la pérdida de un fragmento de 57 unidades de masa (posiblemente un radical butilo) con generación del ión fragmento ϕ_4 , mientras que el ión del pico base (ϕ_5) se genera como resultado de una probable ruptura α con pérdida del radical bencilo. Los iones característicos junto con sus intensidades relativas en los espectros de masas de estos compuestos se presentan en la tabla 28. El posible patrón de fragmentación del compuesto **53** se muestra en el esquema 44.

Tabla 28. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 8-alil-N-bencil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexanos] **52-54.**

IONES (I, %)						
No.	M ⁺	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
52	345, (18)	330, (12)	316, (1)	302, (28)	288, (5)	254, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -57]	[M ⁺ -91]
53	359, (28)	344, (12)	330, (1)	316, (22)	302, (4)	268, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -57]	[M ⁺ -91]
54	363, (18)	348, (11)	334, (1)	320, (20)	306, (4)	272, (100)
		[M ⁺ -15]	[M ⁺ -29]	[M ⁺ -43]	[M ⁺ -57]	[M ⁺ -91]

Esquema 44. Posible patrón de fragmentación del ión molecular del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **53**.

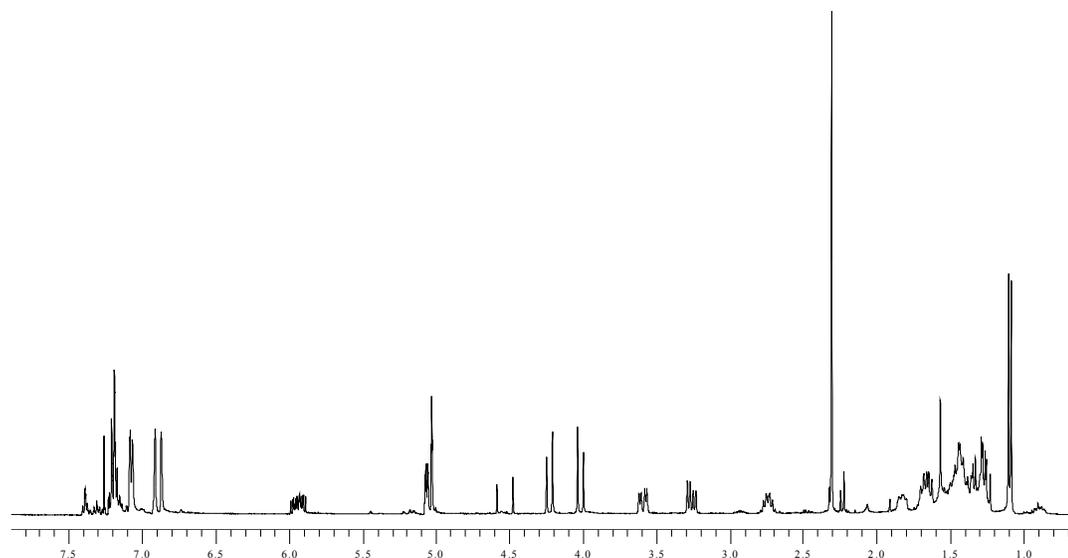


Para el análisis de los espectros de **RMN** ¹**H** de estos compuestos tomamos como modelo el del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **53** (figura 41), en el que se puede apreciar que el doblete generado por los protones del grupo **4-CH₃** aparece en campo alto a 1.08-1.10 ppm ($J=7.0$ Hz); los protones del grupo **6-CH₃** resuenan en 2.30 ppm generando una señal con forma de singulete. Las señales de los protones **3-H_{eq}** y **4-H** aparecen como multipletes en las regiones de 1.79-1.85 y 2.69-2.77 ppm, respectivamente. Cada uno de los protones metilénicos del fragmento alilo (-CH_AH_B-) resuena generando un doblete de dobletes localizados en 3.23-3.28 ppm ($J=15.6, 7.2$) y 3.56-3.61 ppm ($J=15.6, 5.7$). A campo más bajo en la región de 5.02-5.07 ppm está localizado el multiplete generado por los protones metilénicos terminales (=CH₂), mientras que los protones metínicos (=CH-) resuenan en 5.88-5.98 ppm, también como un multiplete.

Los dos dobletes pertenecientes a los protones metilénicos del fragmento bencilo están centrados en 4.02 y 4.22 ppm, ambos con una constante de acoplamiento geminal de $J=15.7$ Hz. Los protones aromáticos **7-H** y **5-H** resuenan generando

singuletes localizados en 6.87 y 6.91 ppm, respectivamente; mientras que las señales de los otros cinco protones aromáticos se encuentran a campo más bajo en el intervalo de 7.04-7.40 ppm.

Figura 41. Espectro de RMN ^1H del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53



En la parte aromática (125.4-143.1 ppm) del espectro de **RMN ^{13}C** (figura 42) del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53 se registran señales para doce carbonos aromáticos, cinco de los cuales corresponden a carbonos cuaternarios, según el espectro **DEPT-135** (figura 43). En 137.99 y 114.91 ppm aparecen las señales de los carbonos alílicos $-\text{CH}=\text{}$ y $=\text{CH}_2$, mientras que las señales de los carbonos metilénicos de los fragmentos bencilo y alilo aparecen en 54.58 y 36.31 ppm, respectivamente.

El análisis de **RMN** de los compuestos 52 y 54 no se ha realizado aún, ya que no se cuenta con dichos espectros.

Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.

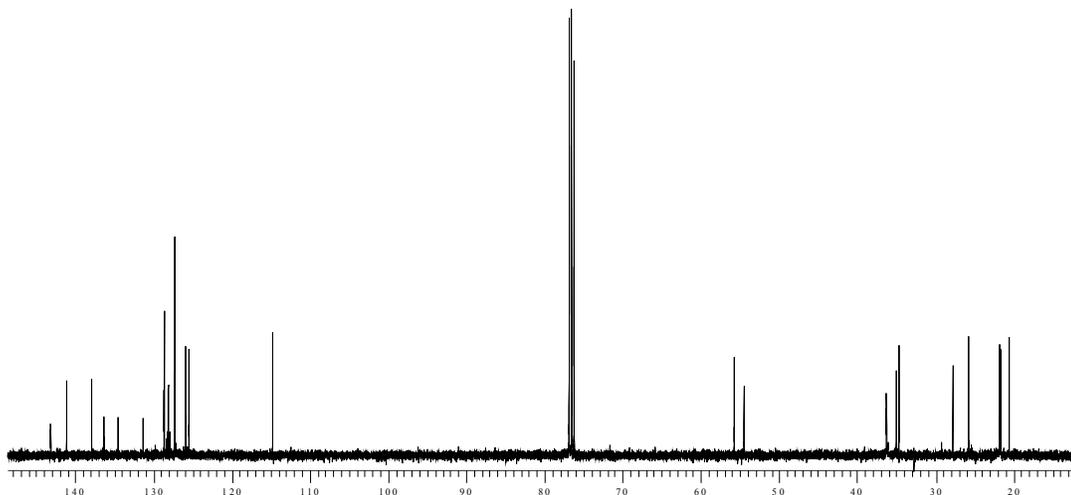
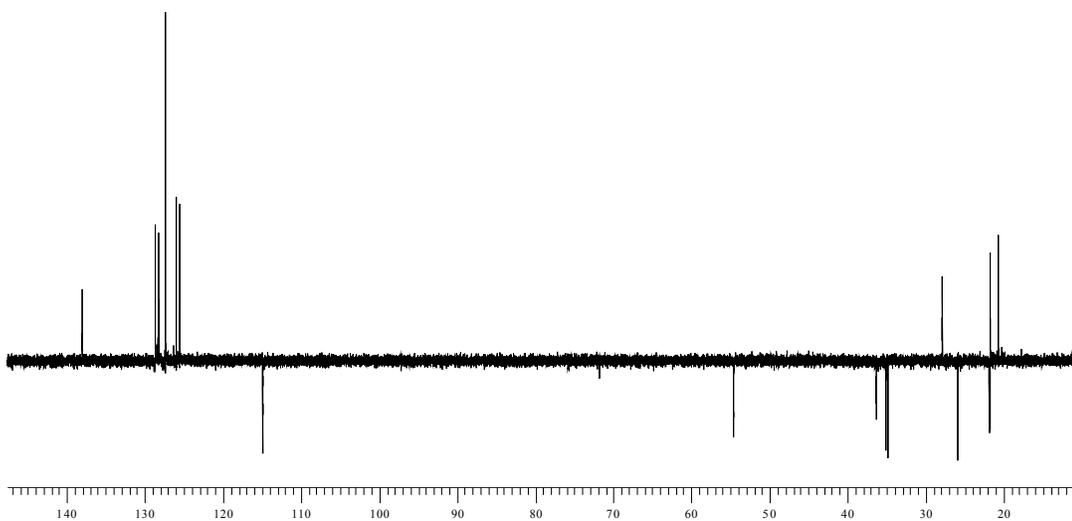


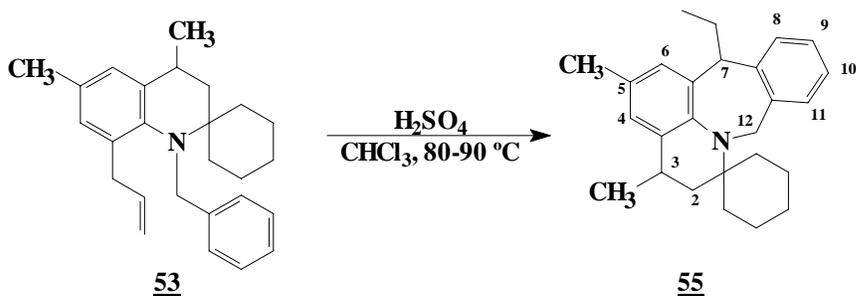
Figura 43. Espectro de DEPT-135 del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.



4.8 INTENTO DE CICLACIÓN DEL 8-ALIL-1-BENCIL-3,4-DIHIROESPIRO[QUINOLINA-2,1'-CICLOHEXANO] 53.

En la última etapa de la síntesis se tenía previsto la ciclación intramolecular de los N-bencilderivados obtenidos en la etapa anterior, para lo cual escogimos como molécula modelo el derivado 53. La ciclación intramolecular de este derivado se llevó a cabo con ácido sulfúrico concentrado en cloroformo a reflujo. En estas condiciones ácidas, la masa de la reacción se calentó durante tres horas obteniéndose la 7-etil-3,5-dimetil-2,3,7,12-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-dibenzo[*b,e*]-pirido[3,2,1-*de*]azepina 55, como una sustancia cristalina de color marrón y con un rendimiento del 43% (esquema 45).

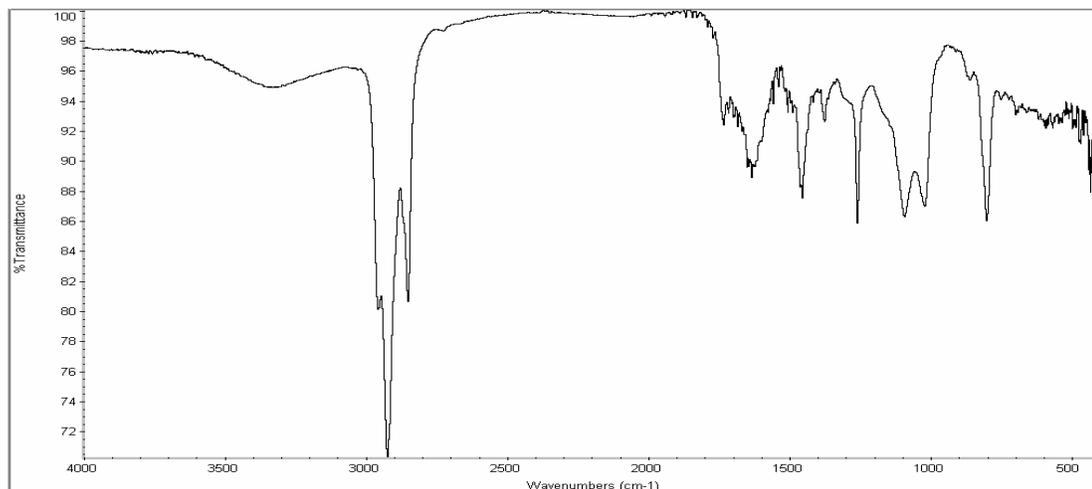
Esquema 45. Ciclación intramolecular del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro [quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.



En el espectro de **IR** del producto aislado (figura 44) se aprecia que las bandas de absorción características de los enlaces C=C y C-H del fragmento alilo no se registran, lo cual se puede asumir como una primera evidencia de que la ciclación transcurrió.

El espectro de masas del producto analizado (figura 45) registra el pico del ión molecular, cuyo patrón de fragmentación involucra, como ruta principal, la pérdida de un radical etilo para generar el ión del pico base. Es de notar que esta misma fragmentación es característica en los iones moleculares de las dibenzoazepinas 28, 30, 31, 32, 34 y 36. La pérdida de los radicales metilo, propilo y butilo también caracterizan la fragmentación del ión molecular de este compuesto (esquema 46).

Figura 44. Espectro de IR de la 7-etil-3,5-dimetil-2,3,7,12-tetrahydro-1-espirociclohexil-1'-dibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*] azepina 55.



Esquema 46. Posible patrón de fragmentación del ión molecular de la 7-etil-3,5-dimetil-2,3,7,12-tetrahydro-1-espirociclohexil-1'-dibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*] azepina 55.

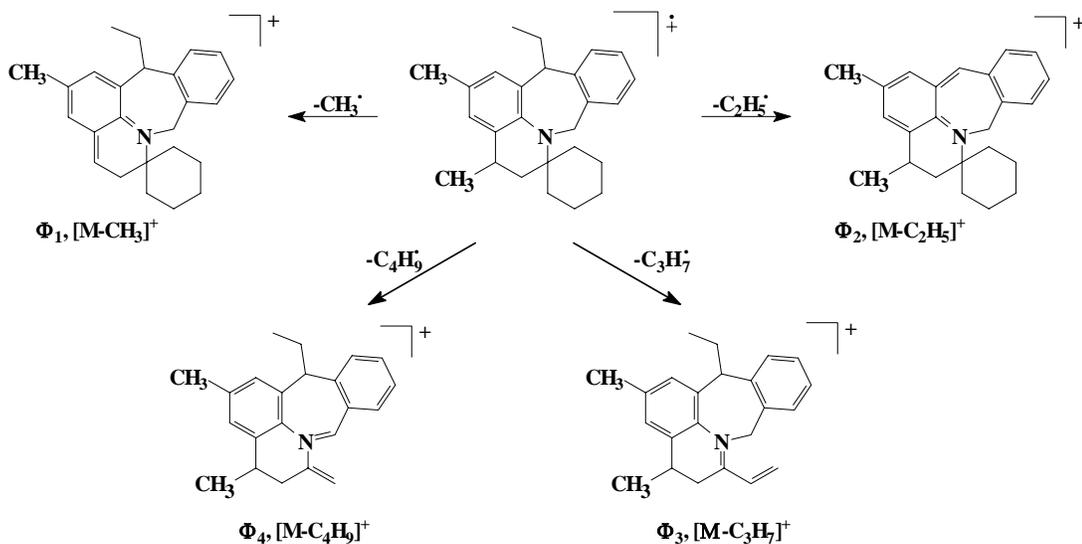
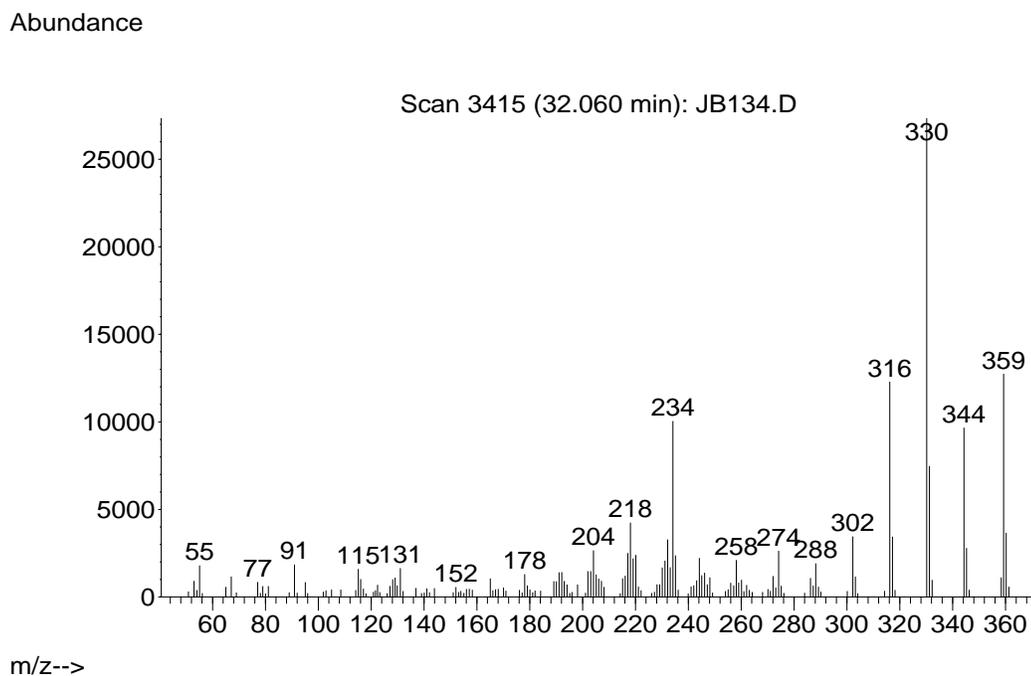


Figura 45. Espectro de masas de la 7-etil-3,5-dimetil-2,3,7,12-tetrahidro-1-espirociclohexil-1'-dibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepina 55.



Infortunadamente, por no tener aun los espectros de resonancia magnética nuclear de este compuesto, no podemos presentar aquí los desplazamientos químicos de los protones y carbonos que corroborarían de manera inequívoca la estructura asignada.

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

Los resultados obtenidos en la presente investigación nos permiten concluir lo siguiente:

La ruta sintética que diseñamos es apropiada para llevar a cabo la construcción del anillo dibenzo[*b,e*]azepínico. A través de nuestra ruta logramos sintetizar ocho derivados de la 6,11-dihidro-11-etil-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina (compuestos **28**, **30-36**) que pueden ser utilizados como precursores en la síntesis de análogos estructurales de importantes fármacos utilizados actualmente en los tratamientos clínicos.

Los resultados obtenidos del análisis por **IR** y **EM** del producto ciclado **55** también indican que nuestra ruta sintética se puede hacer extensiva a la síntesis del espirosistema tetracíclico de la dibenzo[*b,e*]pirido[3,2,1-*de*]azepina, un nuevo sistema heterocíclico aun no descrito en la literatura.

Durante la transposición amino-*Claisen* de la N-alil-N-bencilanilina **11** también ocurrió la isomerización del producto transpuesto lo que finalmente conllevó a la formación de los estereoisómeros N-bencil-6-flúoro-2-[(1*E*)-prop-1-enil]anilina **20** y N-bencil-6-flúoro-2-[(1*Z*)-prop-1-enil]anilina **20a**. Igual ocurrió durante la transposición de la N-alil-N-bencilanilina **17**, donde se obtuvieron como productos finales los estereoisómeros N-bencil-2,4-diflúoro-6-[(1*E*)-prop-1-enil]anilina **26** y N-bencil-2,4-diflúoro-6-[(1*Z*)-prop-1-enil]anilina **26a**.

También pudimos establecer que la transposición amino-*Claisen* de la N-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina **18** ocurrió en las dos posiciones orto libres del anillo de benceno con formación de los isómeros constitucionales **27** y **27a**.

La ciclación intramolecular de algunas de las *orto*-alilanilinas también transcurrió a través de un proceso de ciclación 8-exo-trig con formación de un anillo dibenzoazocínico, e incluso con oxidación de los productos ciclados.

Las estructuras de todos los compuestos sintetizados se confirmaron inequívocamente por resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y espectroscopía de infrarrojo.

Se recomienda:

Utilizar derivados del benzaldehído para funcionalizar más los dos anillos bencénicos. Esto permitirá ampliar el número de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina que posteriormente podrán servir como precursores en la síntesis de sustancias de mayor complejidad, análogos de importantes fármacos utilizados en tratamientos de desordenes del sistema nervioso central.

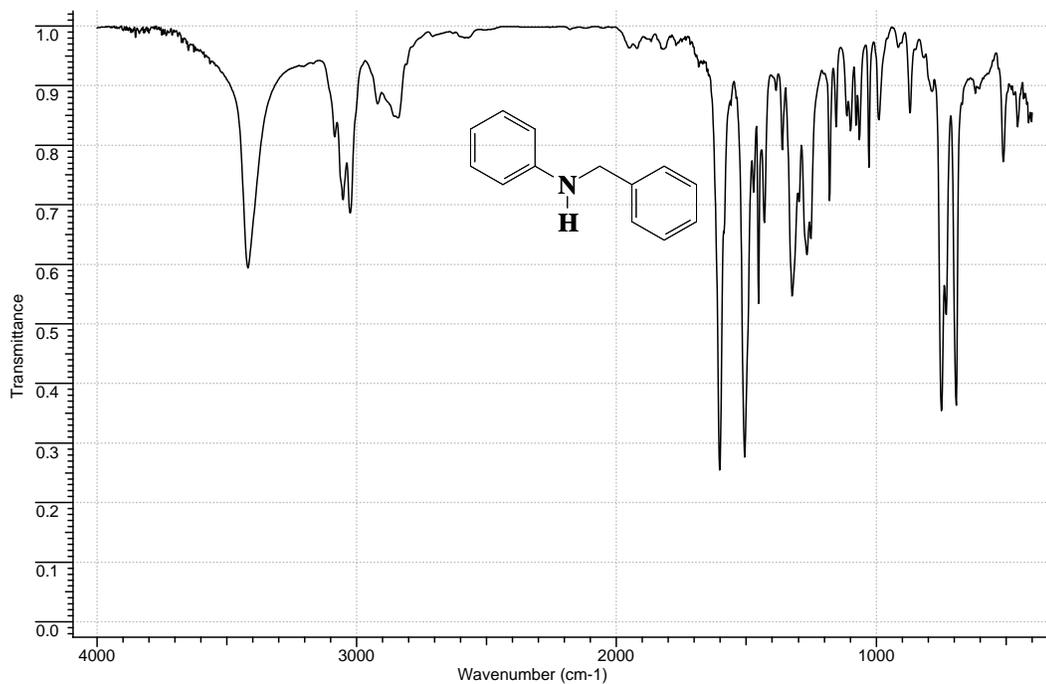
Realizar un estudio más detallado de la ciclación intramolecular de las *orto*-alilanilinas, a fin de encontrar las condiciones más óptimas que conduzcan a la obtención exclusiva de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina.

ANEXOS

**ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN ^1H , ^{13}C , DEPT-135 Y HMQC DE LOS
COMPUESTOS OBTENIDOS EN ESTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

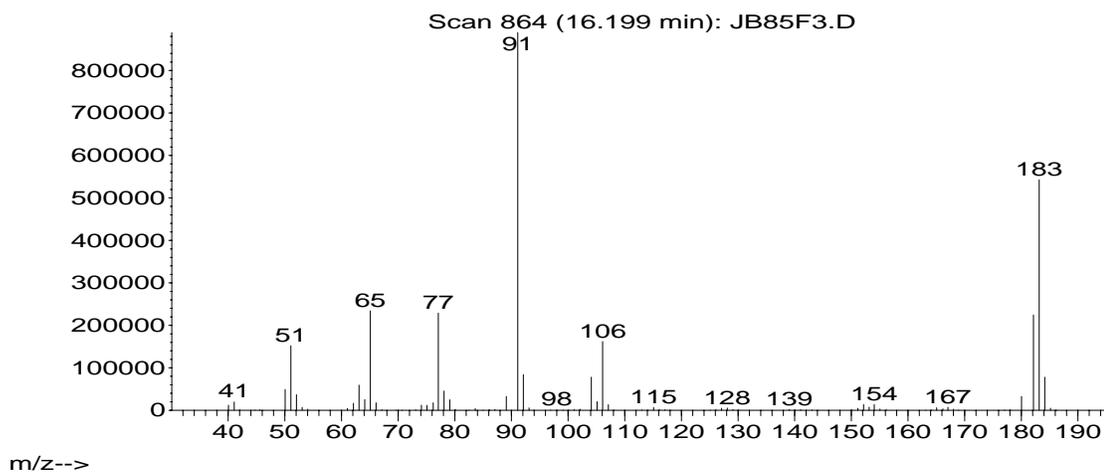
Anexo 1. Espectros de IR y masas de la N-bencilanilina 1.

Anexo 1.1 Espectro de IR de la N-bencilanilina 1.



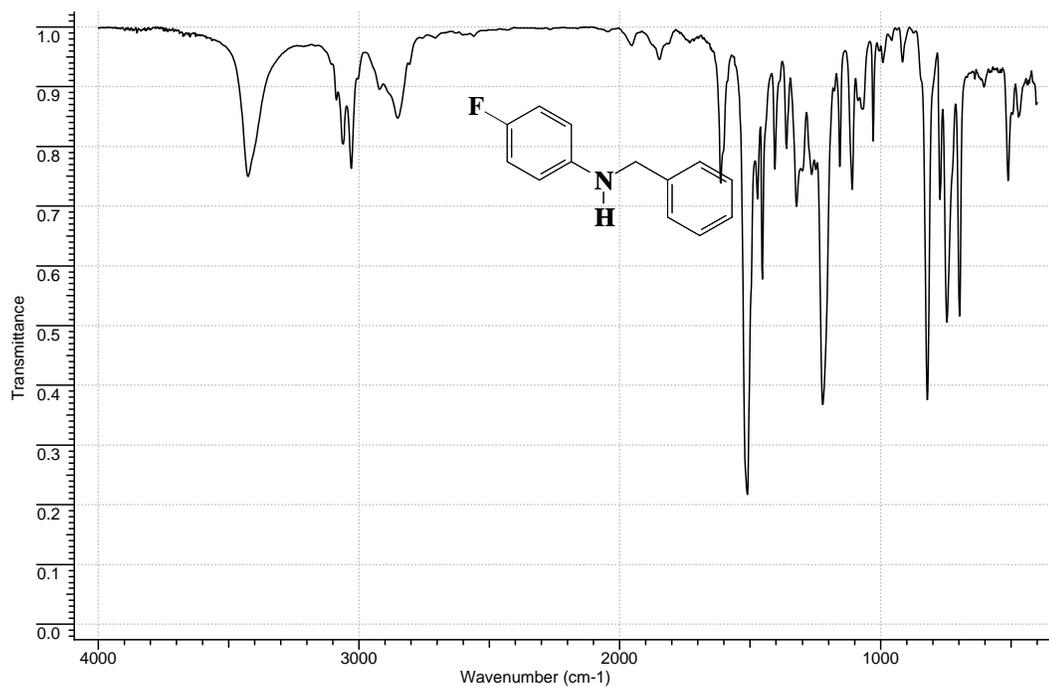
Anexo 1.2 Espectro de masas de la N-bencilanilina 1.

Abundance



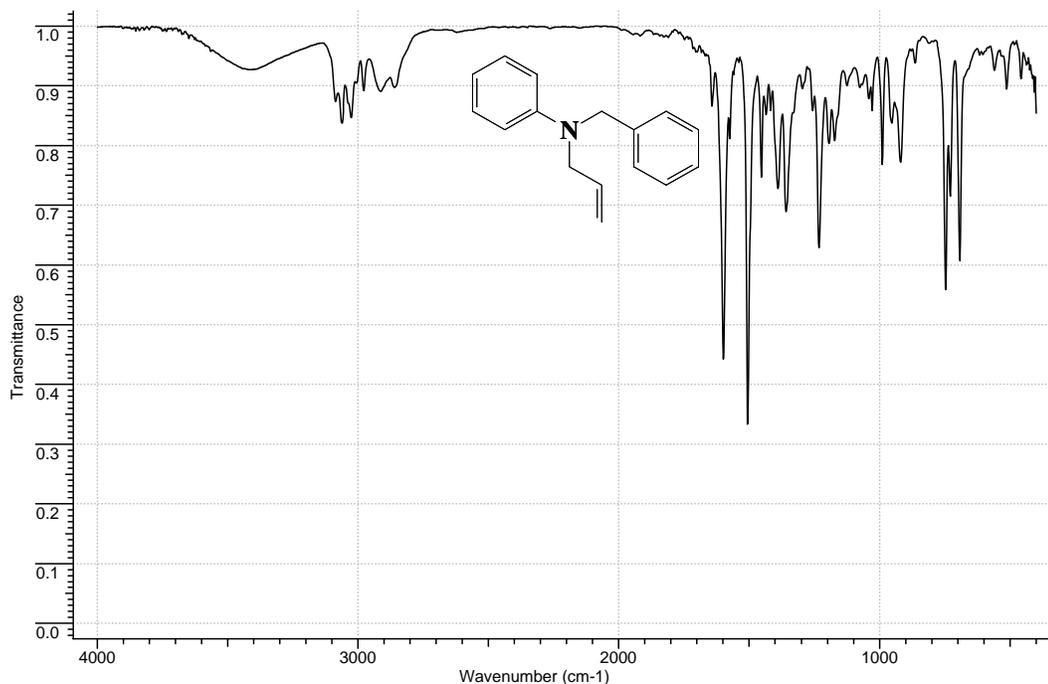
Anexo 2. Espectro de IR de la N-bencil-4-flúoroanilina 4.

Anexo 2.1 Espectro de IR de la N-bencil-4-flúoroanilina 4.

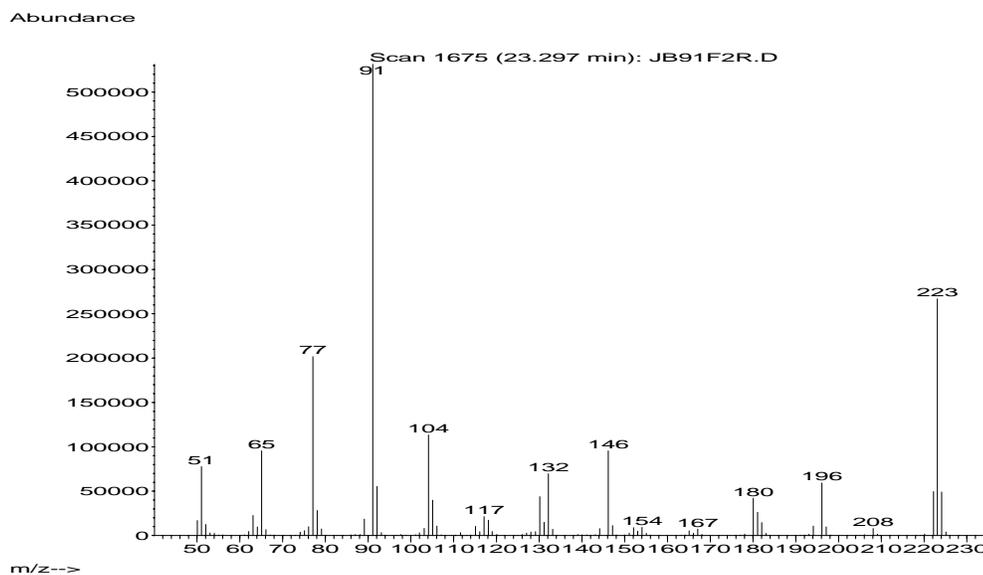


Anexo 3. Espectros de IR, masas, RMN ¹H, DEPT-135 y HMQC de la N-alil-N-bencilanilina 10.

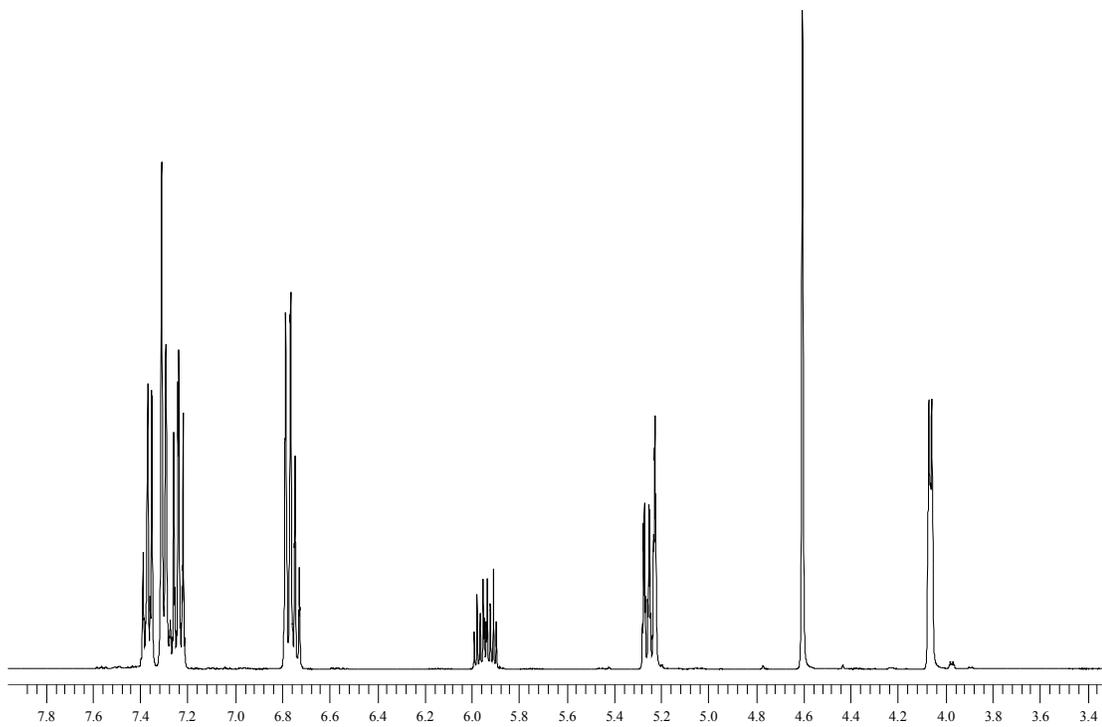
Anexo 3.1 Espectro de IR de la N-alil-N-bencilanilina 10.



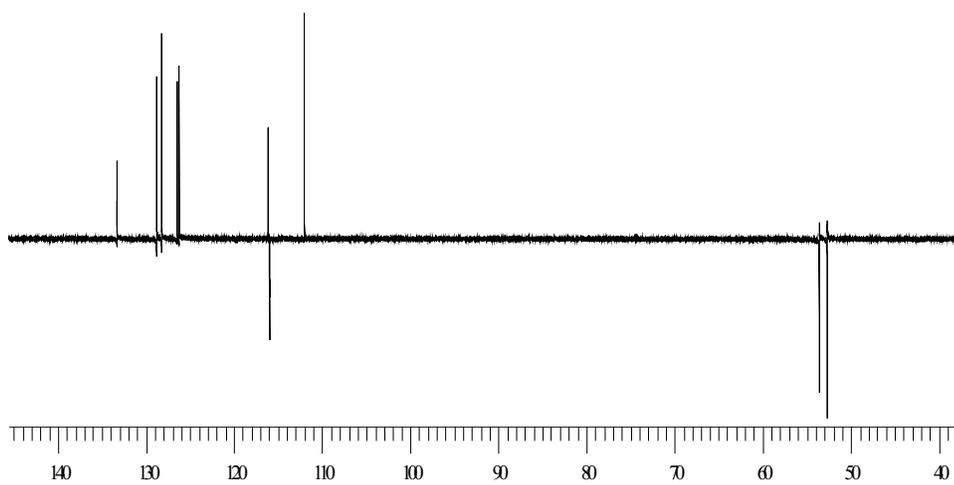
Anexo 3.2 Espectro de masas de la N-alil-N-bencilanilina 10.



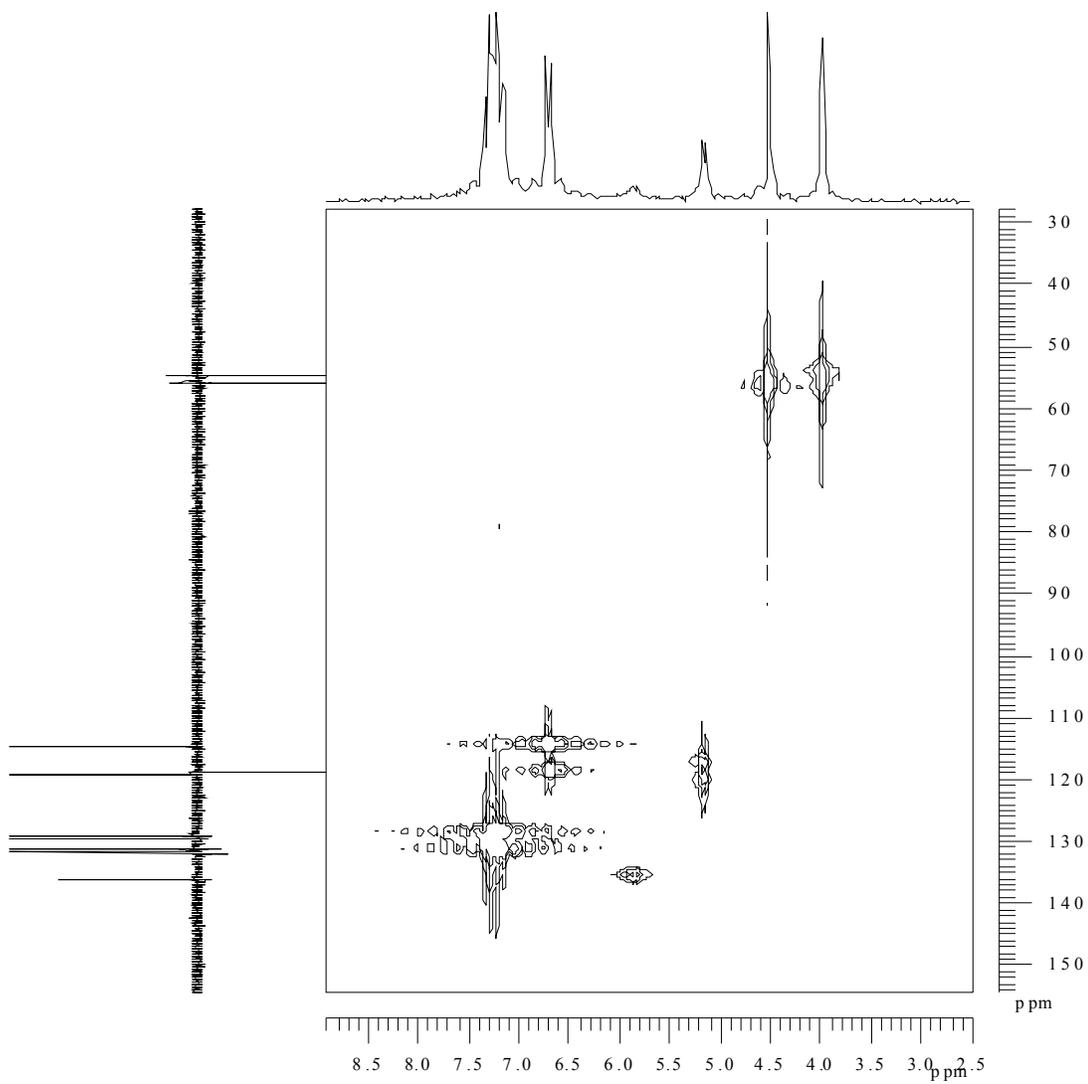
Anexo 3.3 Espectro de RMN ^1H de la N-alil-N-bencilanilina 10.



Anexo 3.4 Espectro de DEPT-135 de la N-alil-N-bencilanilina 10.

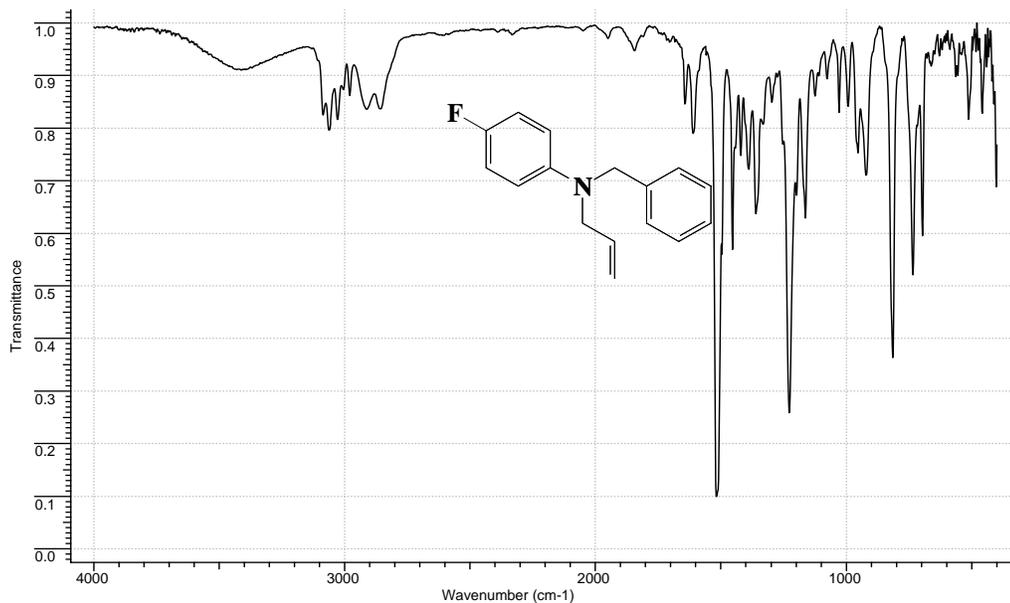


Anexo 3.5 Espectro de HMQC de la N-alil-N-bencilanilina 10.

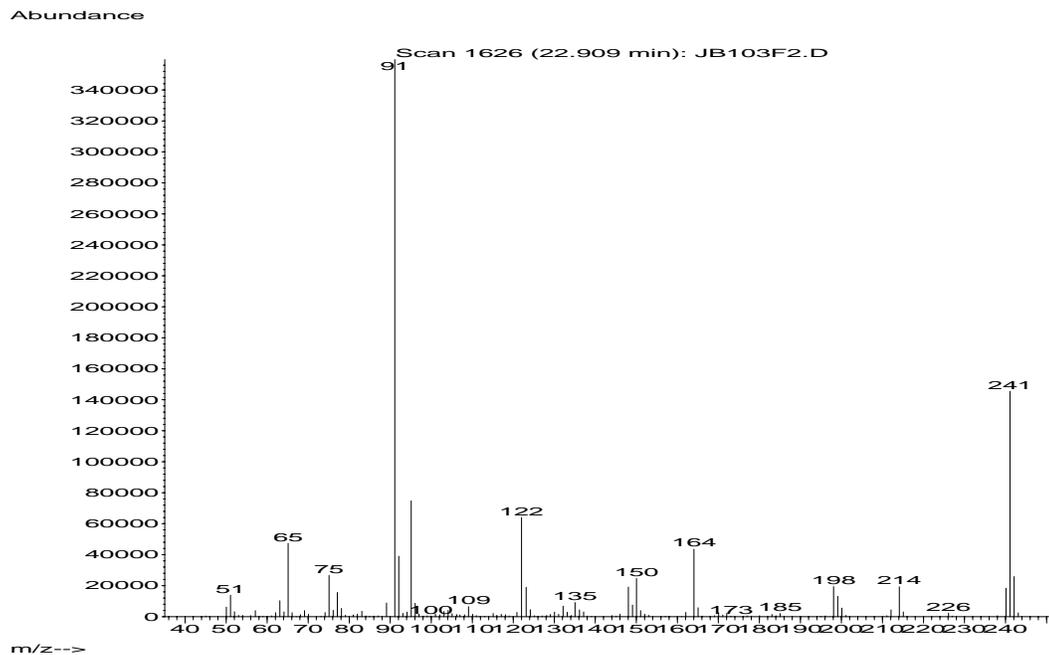


Anexo 4. Espectros de IR, masas, RMN ¹H, ¹³C, DEPT-135 y HMQC de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina 13.

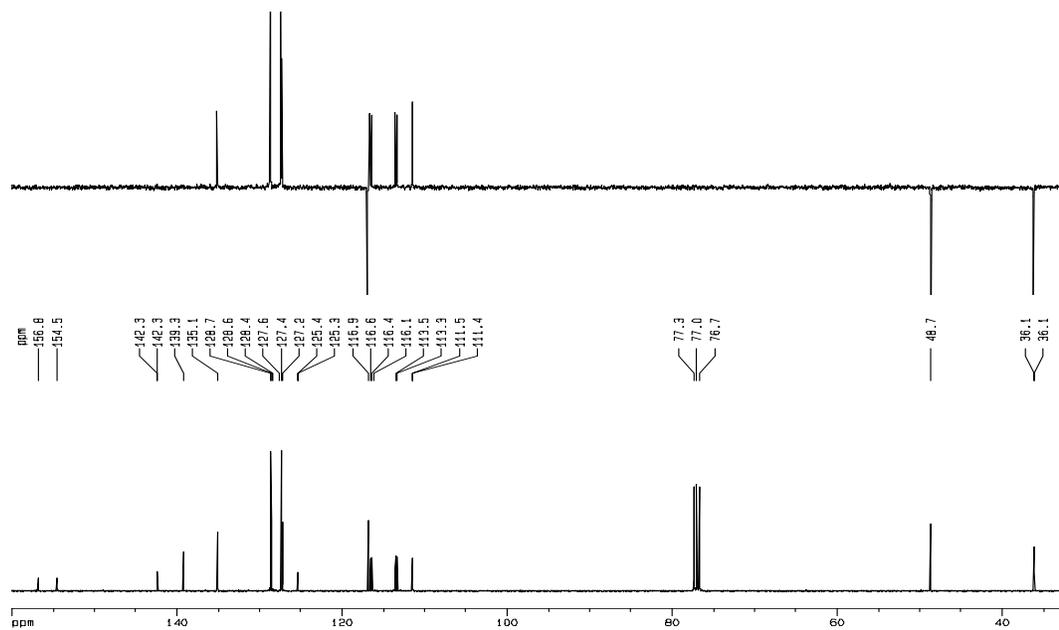
Anexo 4.1 Espectro de IR de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina 13.



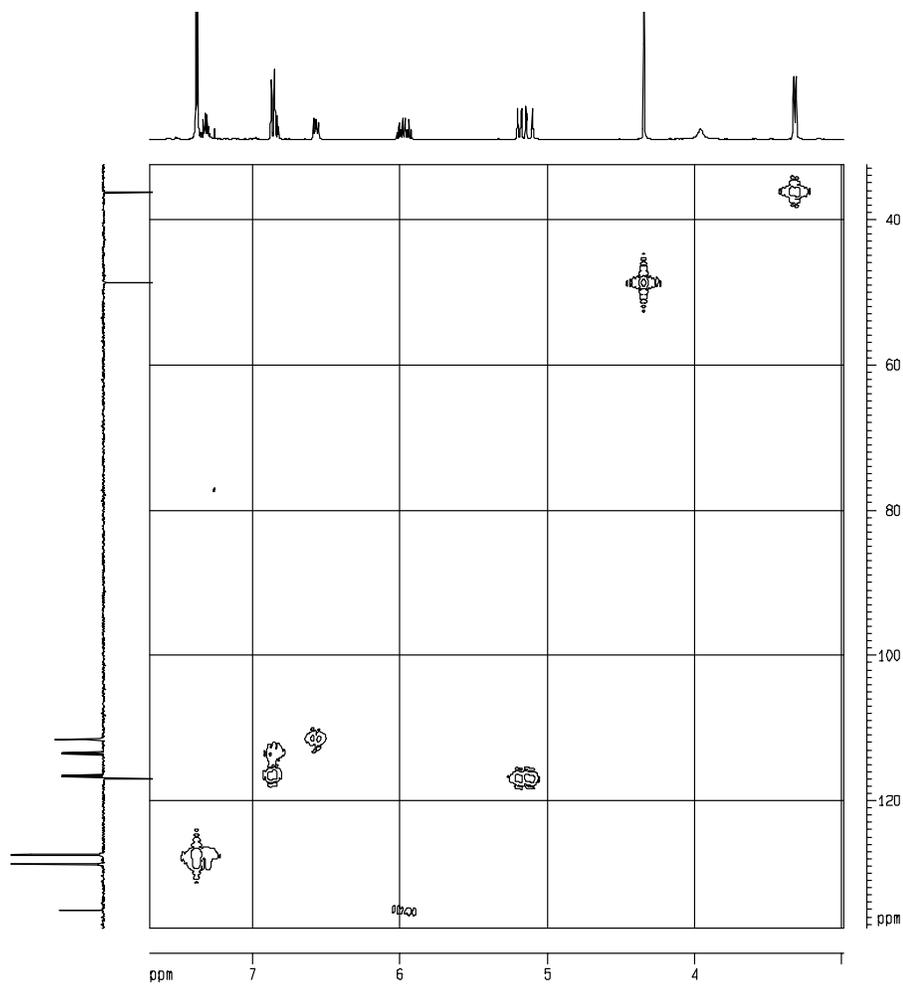
Anexo 4.2 Espectro de masas de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina 13.



Anexo 4.3 Espectro de RMN de ^{13}C y de DEPT-135 de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina 13.

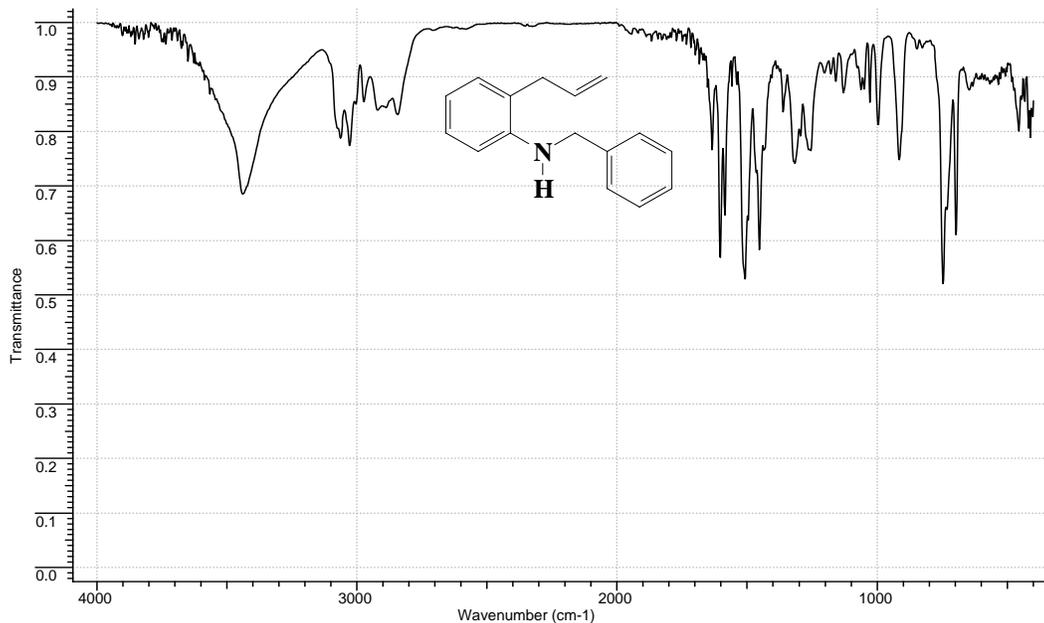


Anexo 4.4 Espectro de HMQC de la 4-flúoro-N-alil-N-bencilanilina 13.

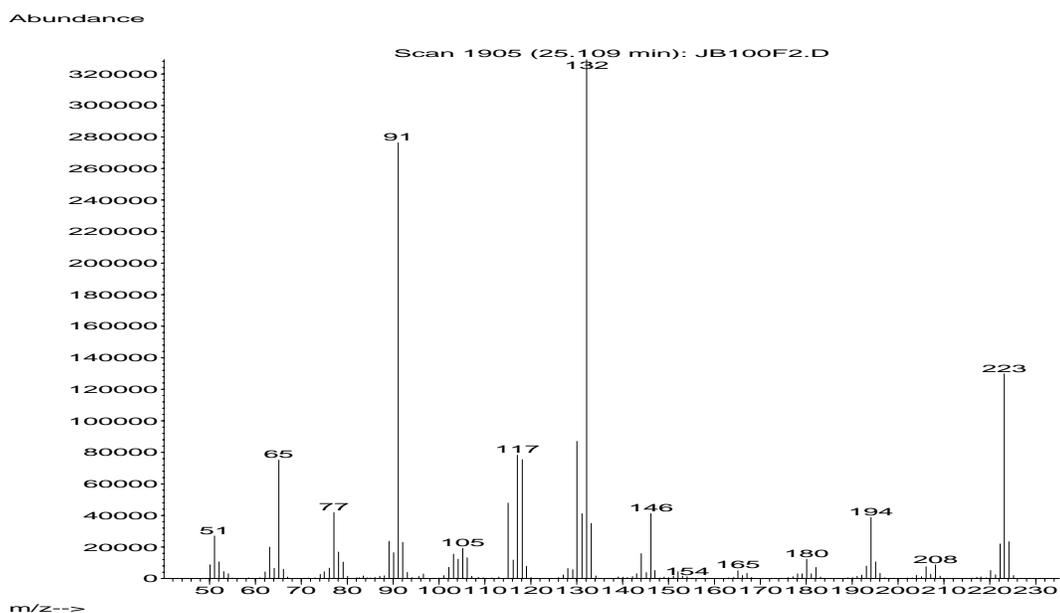


Anexo 5. Espectros de IR, masas, RMN ^1H , ^{13}C y HMQC de la 2-alil-N-bencilanilina 19.

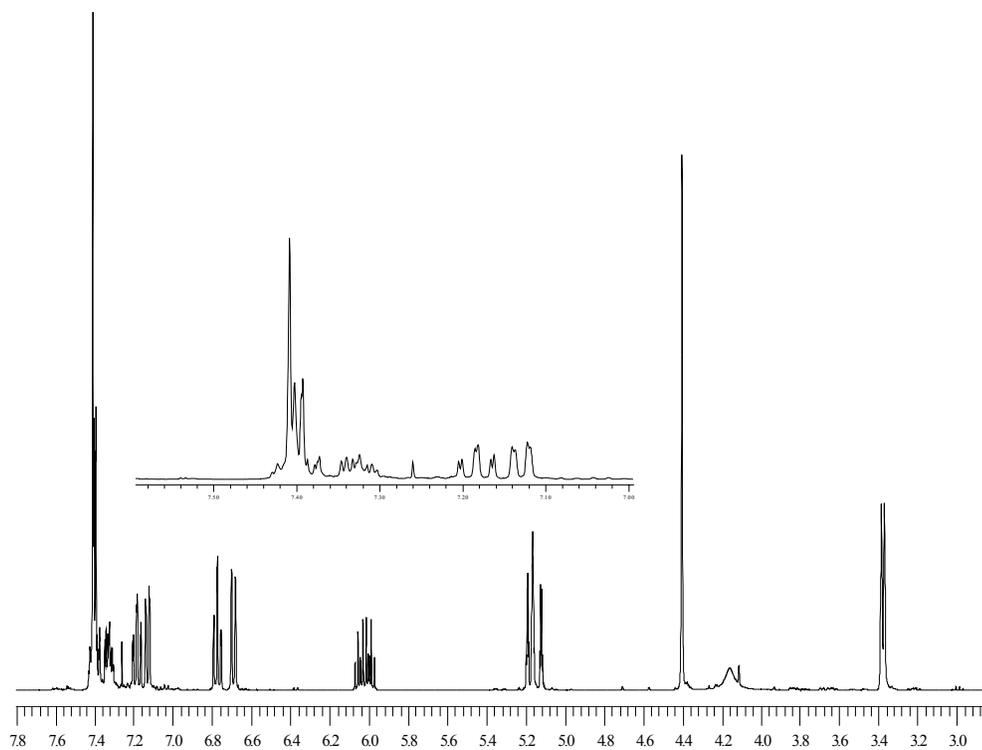
Anexo 5.1 Espectro de IR de la 2-alil-N-bencilanilina 19.



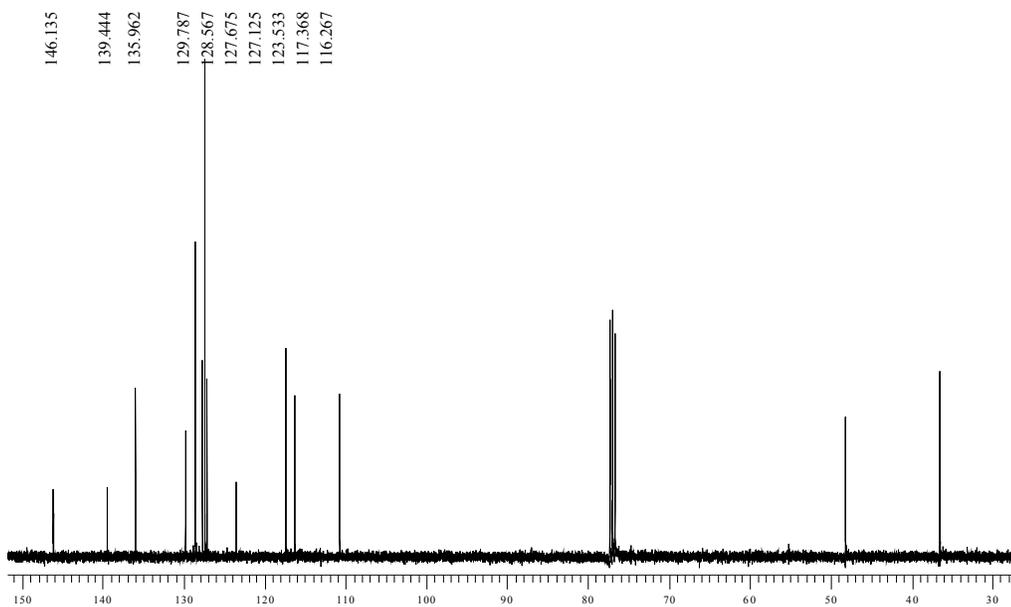
Anexo 5.2 Espectro de masas de la 2-alil-N-bencilanilina 19.



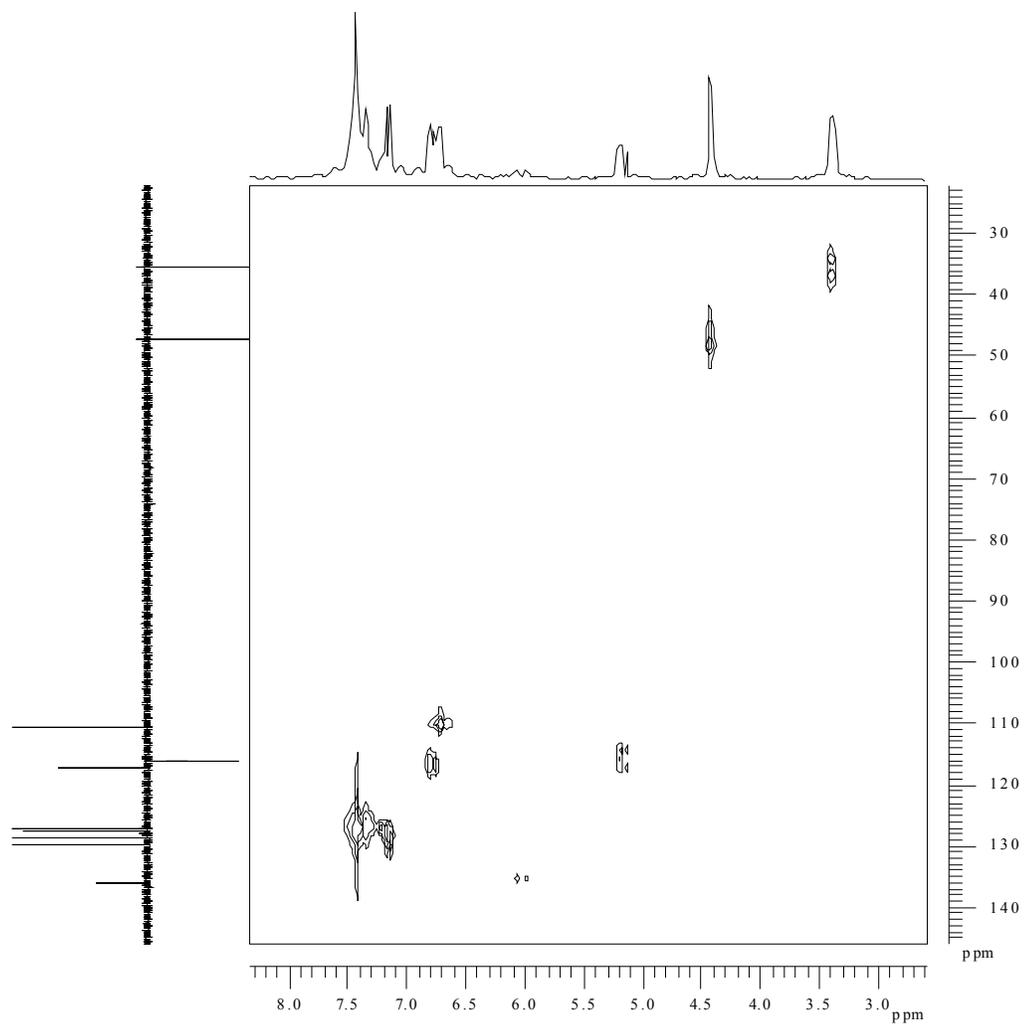
Anexo 5.3 Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-N-bencilanilina 19.



Anexo 5.4 Espectro de RMN ^{13}C de la 2-alil-N-bencilanilina 19.

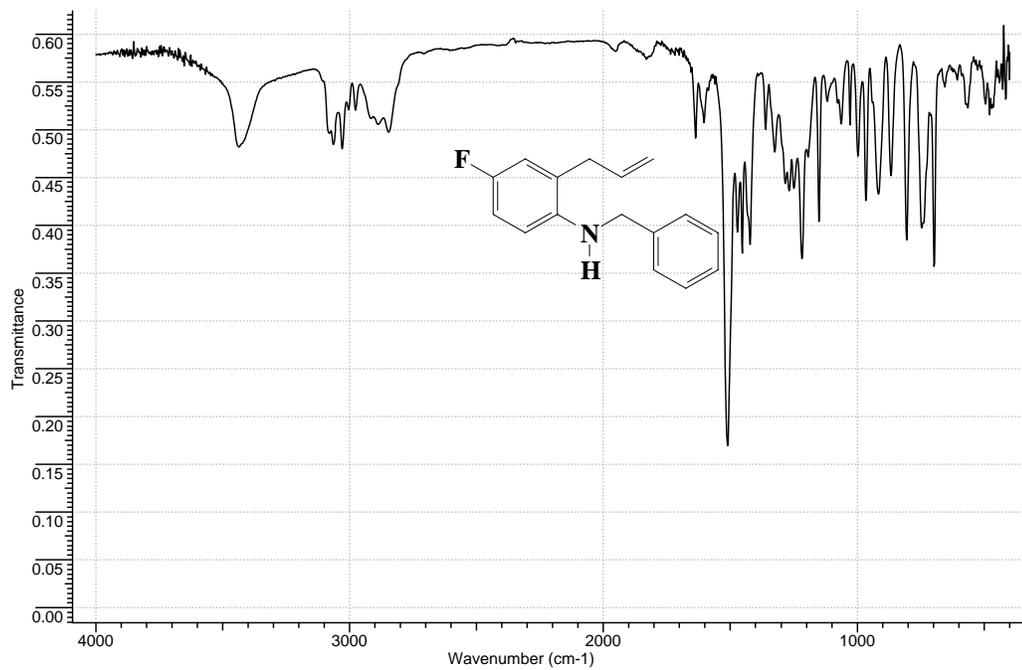


Anexo 5.5 Espectro de HMQC de la 2-alil-N-bencilanilina **19**.



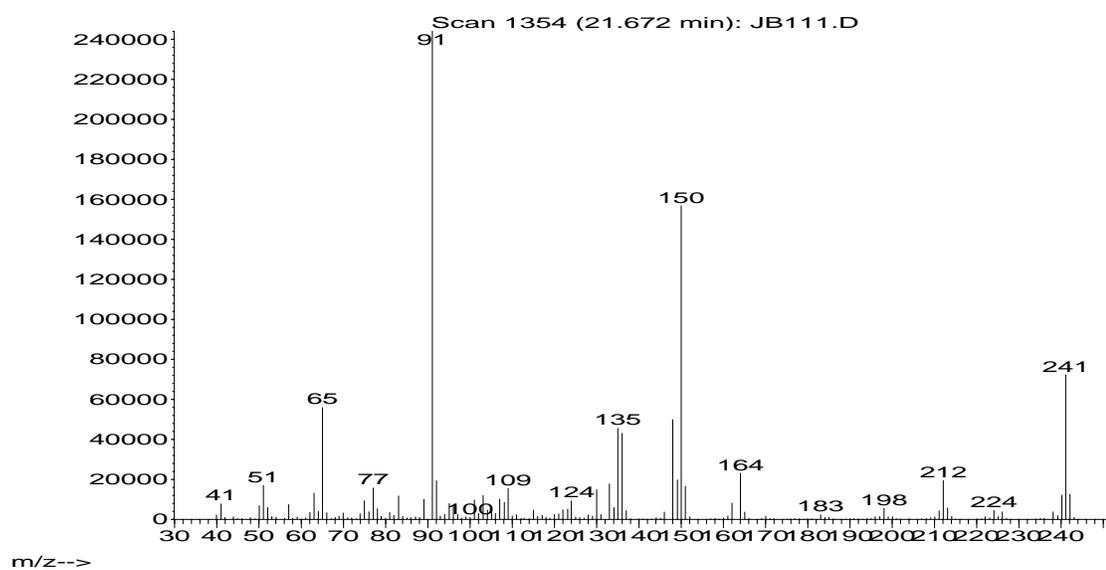
Anexo 6. Espectros de IR, masas, H,H-COSY y HMQC de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22.

Anexo 6.1 Espectro de IR de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22.

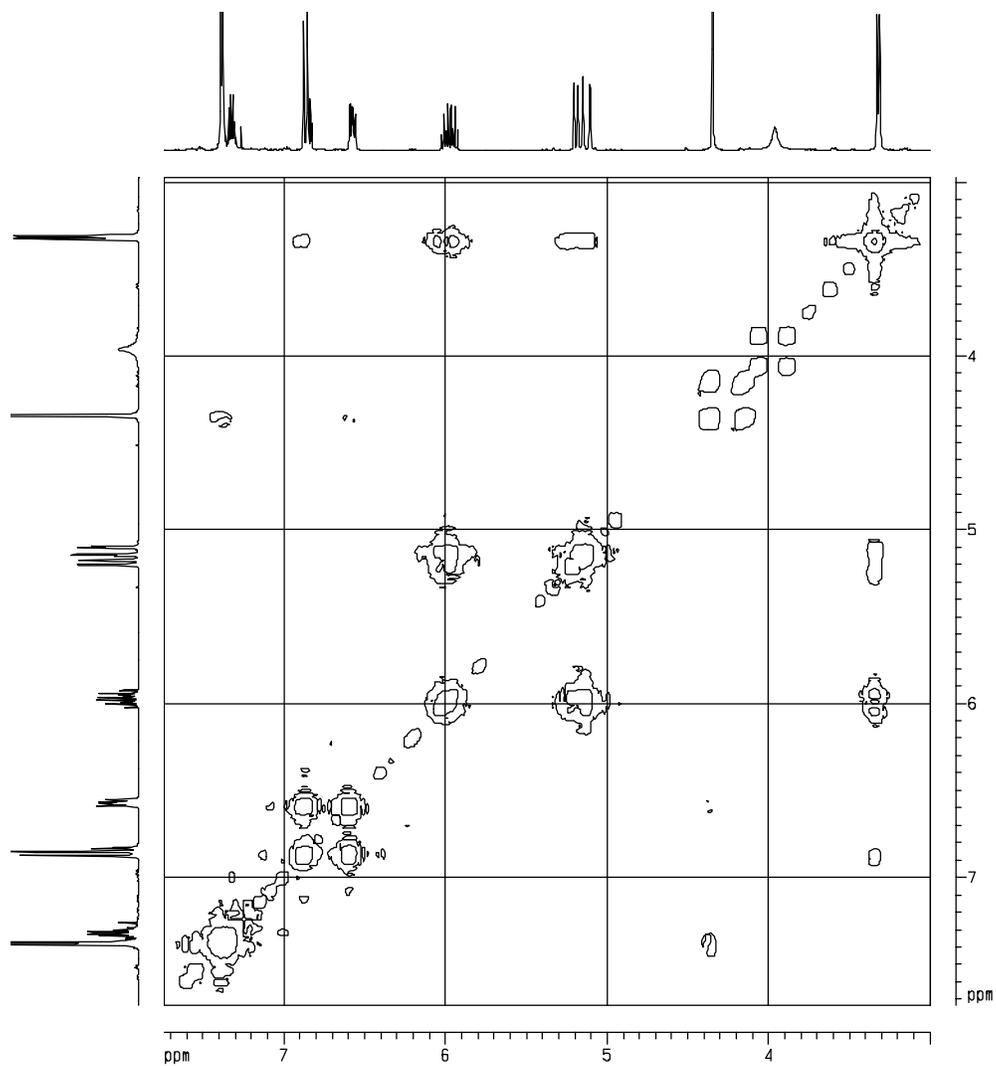


Anexo 6.2 Espectro de masas de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22.

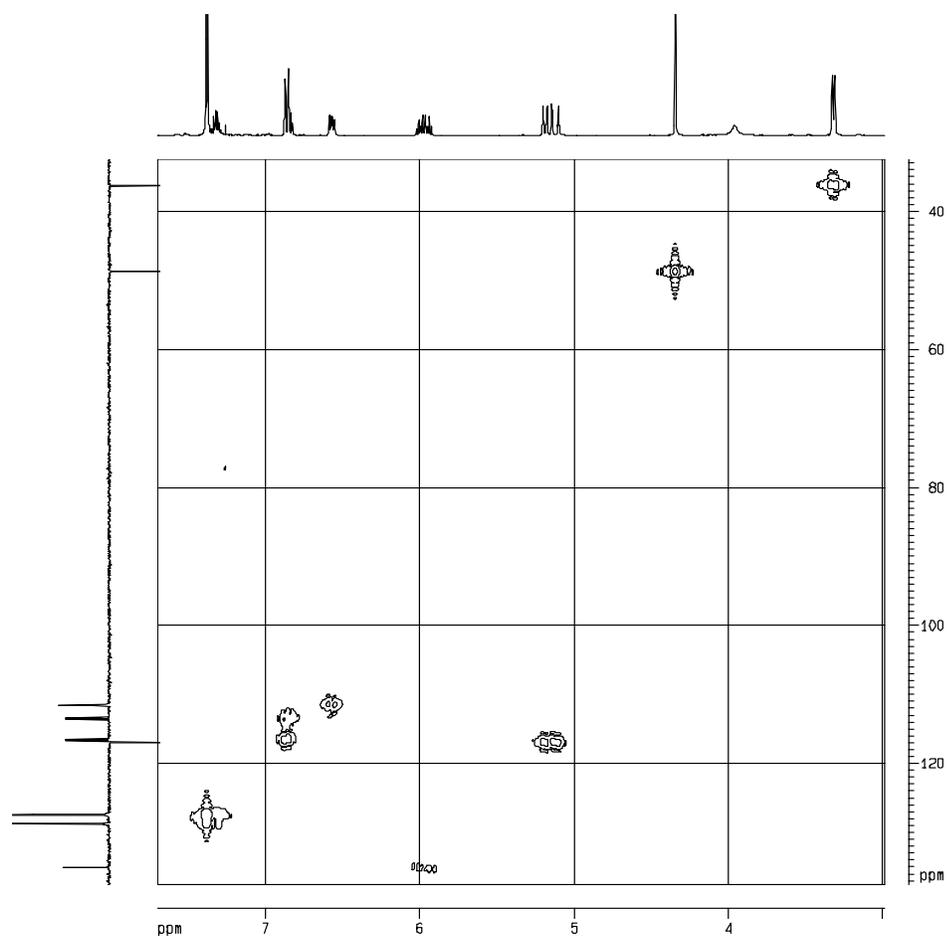
Abundance



Anexo 6.3 Espectro de H,H-COSY de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22.

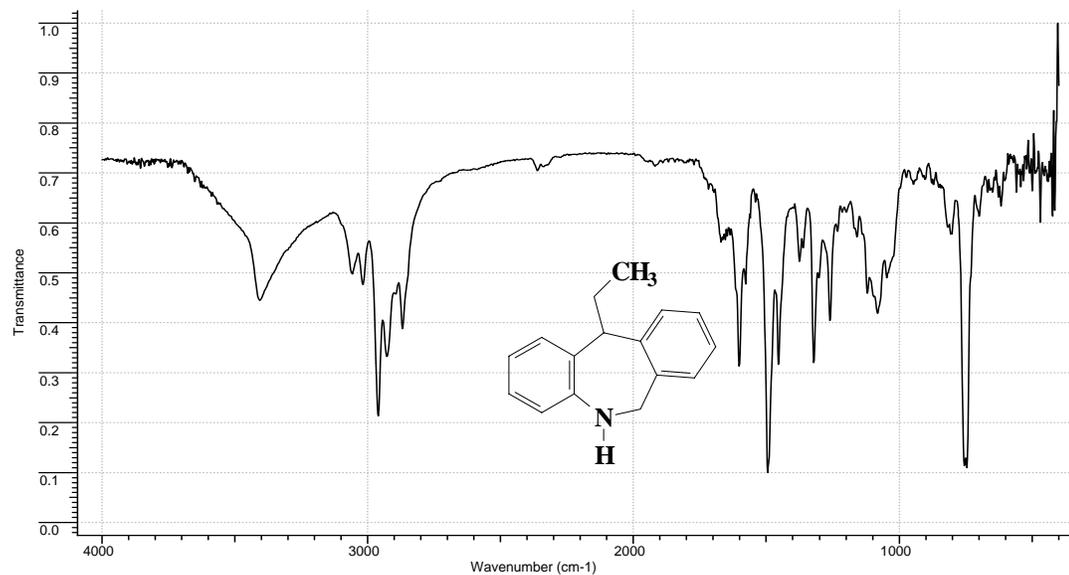


Anexo 6.4 Espectro de HMQC de la 2-alil-N-bencil-4-flúoroanilina 22.

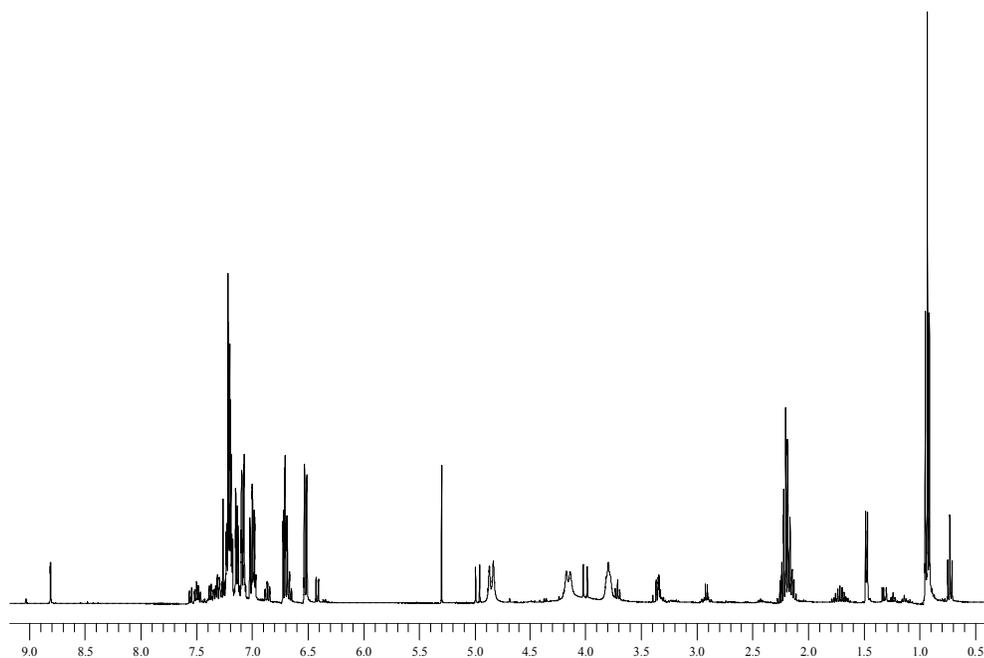


Anexo 7. Espectros de IR y RMN ^1H de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 28.

Anexo 7.1 Espectro de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 28.

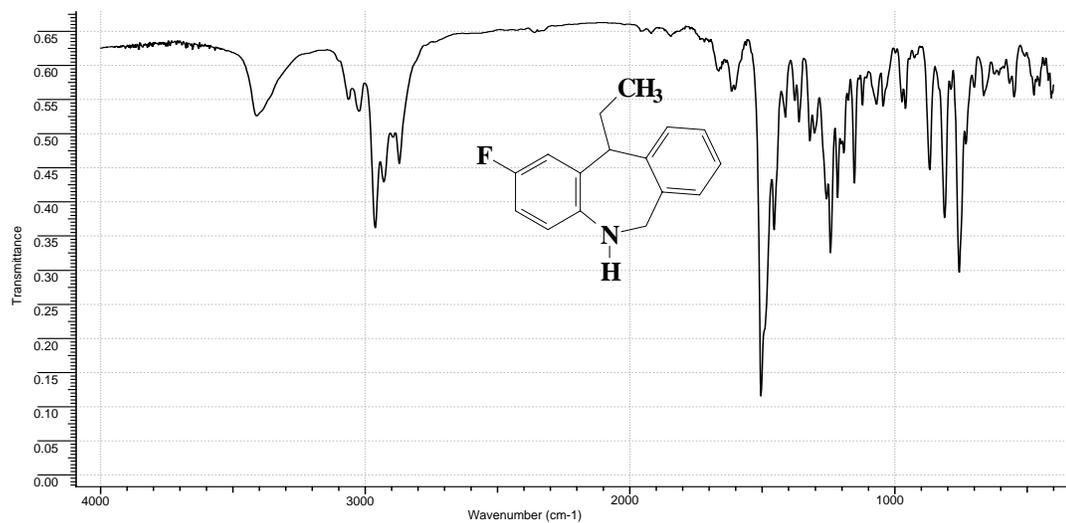


Anexo 7.2 Espectro de RMN ^1H de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina 28.

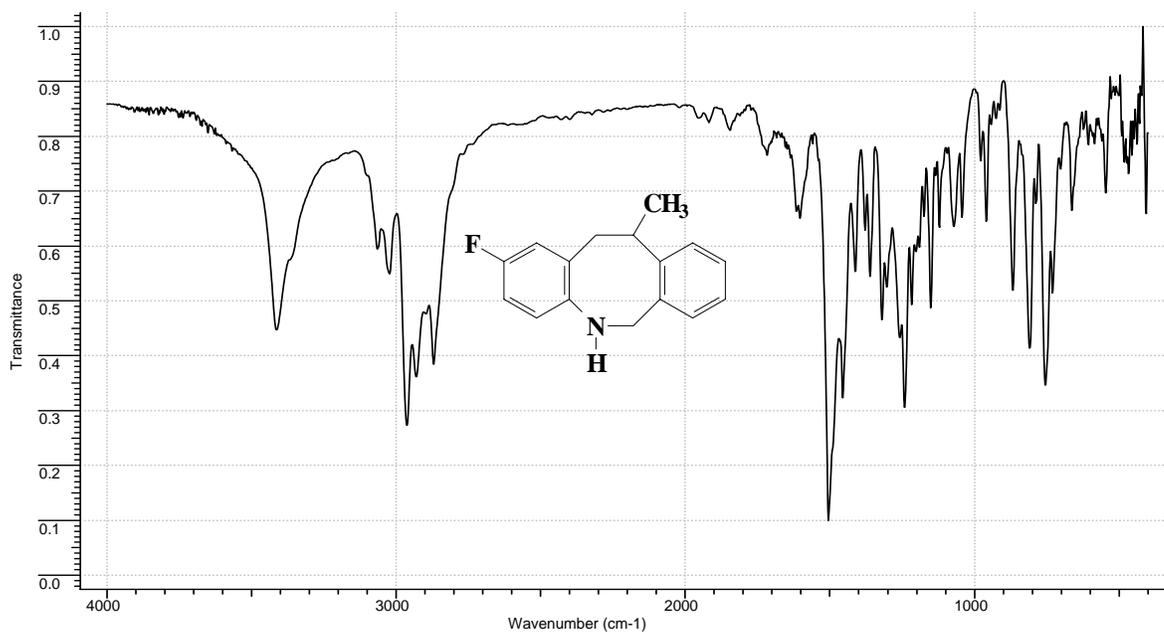


Anexo 8. Espectros de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina 31 y la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 31a.

Anexo 8.1 Espectro de IR de la 6,11-dihidro-11-etil-2-flúoro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina 31.

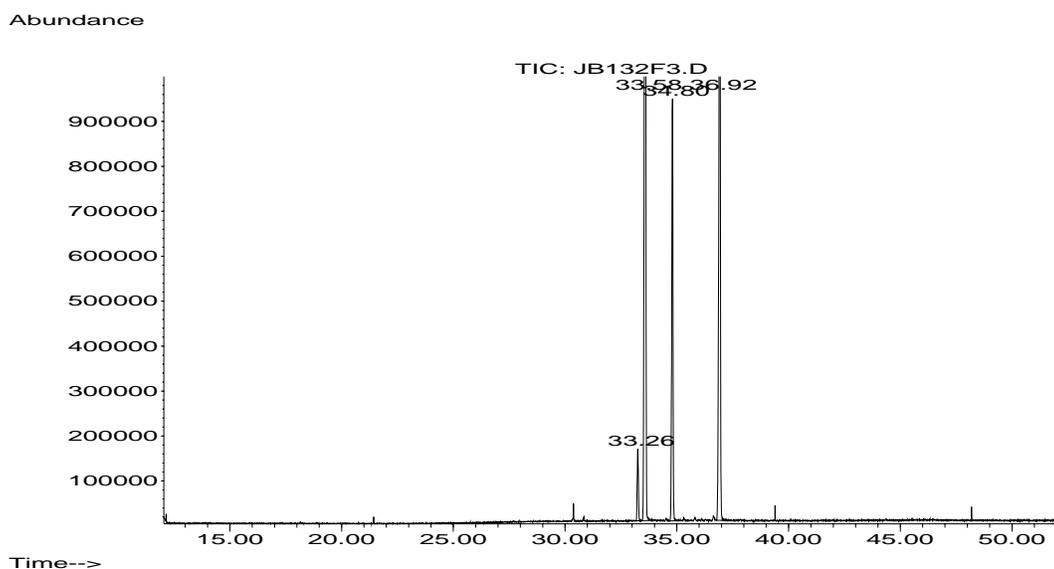


Anexo 8.2 Espectro de IR de la 2-flúoro-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina 31a.

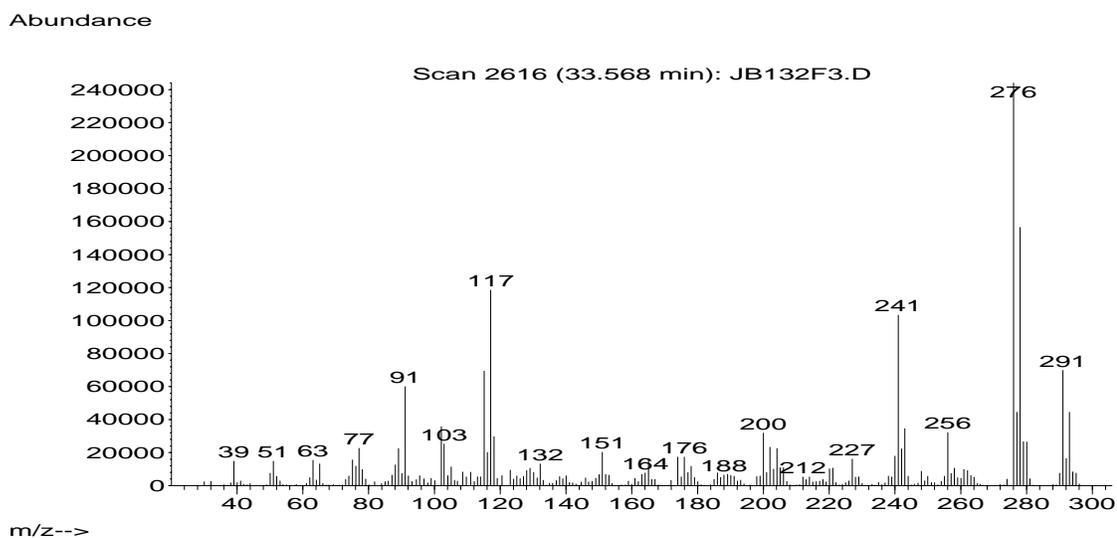


Anexo 9. Cromatograma y espectros de masas de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a.

Anexo 9.1 Cromatograma de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a.

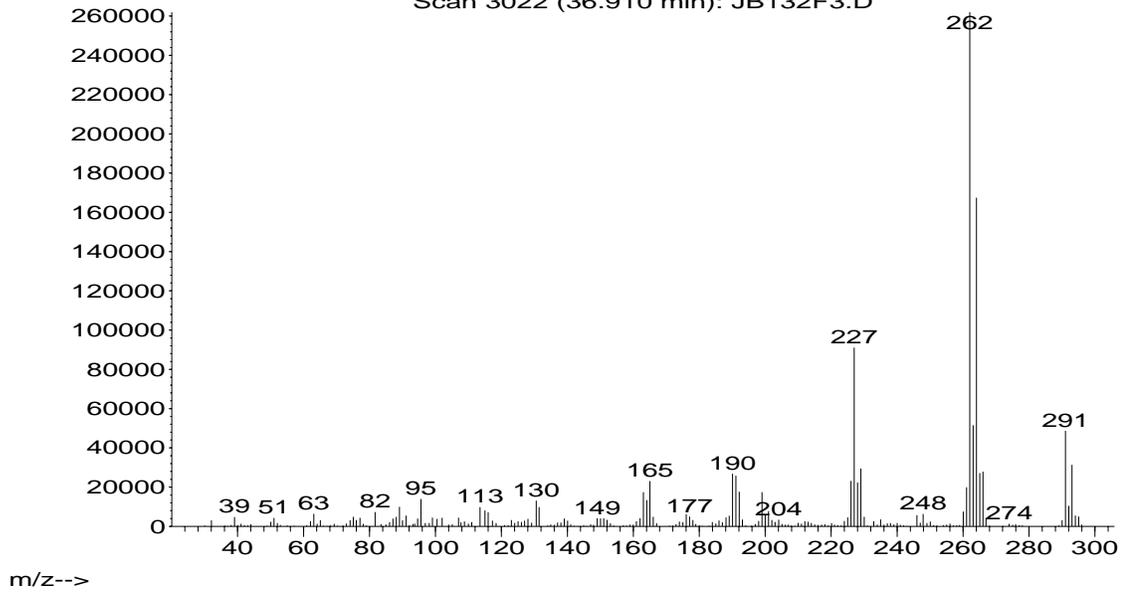


Anexo 9.2 Espectros de masas de los isómeros obtenidos en la ciclación de la 2-alil-N-bencil-3,4-dicloroanilina 27 y 2-alil-N-bencil-2,3-dicloroanilina 27a.



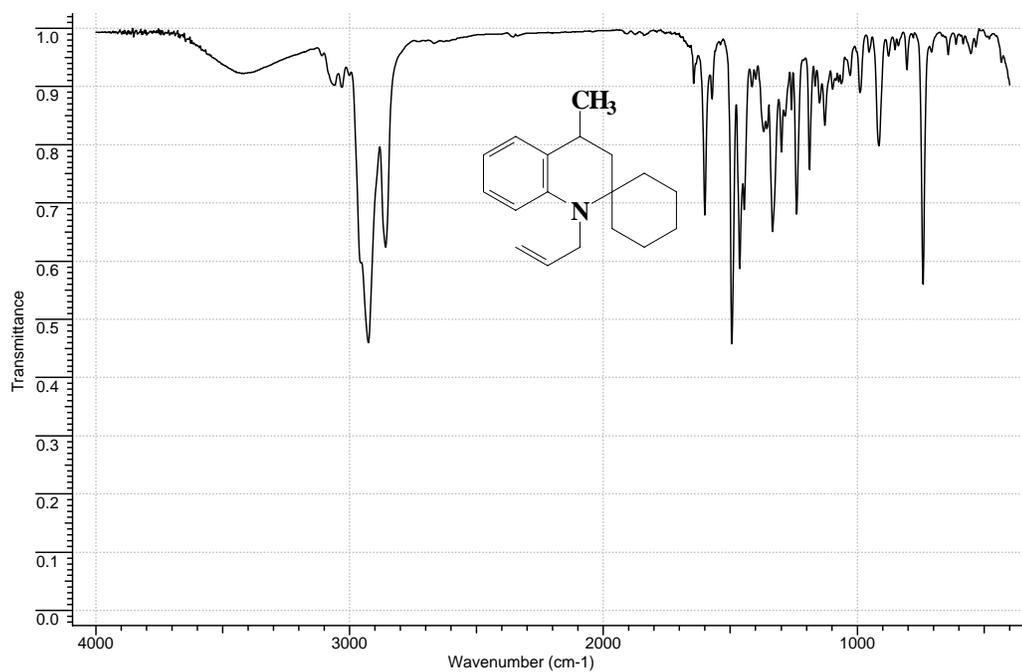
Abundance

Scan 3022 (36.910 min): JB132F3.D



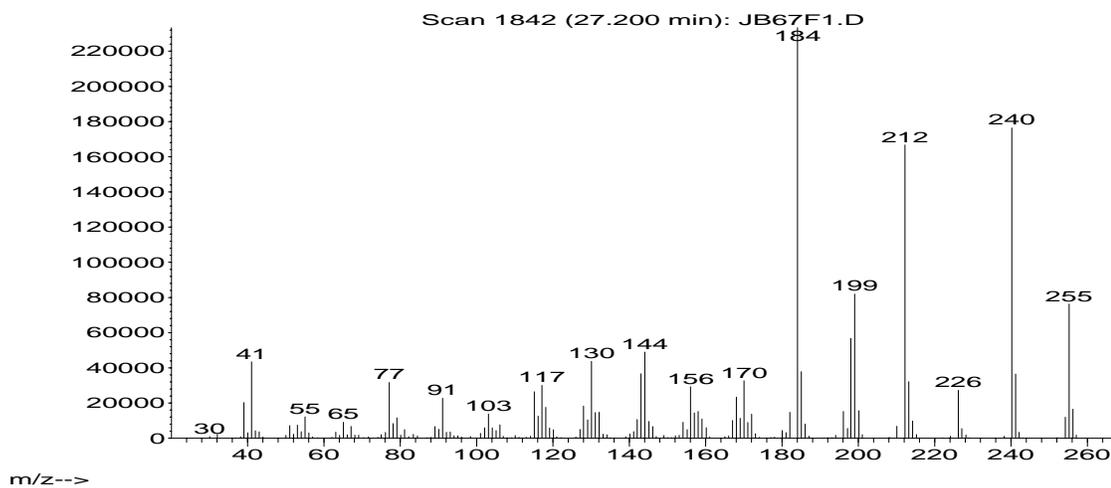
Anexo 10. Espectros de IR, masas, RMN ¹H y HMQC del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42.

Anexo 10.1 Espectro de IR del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42.

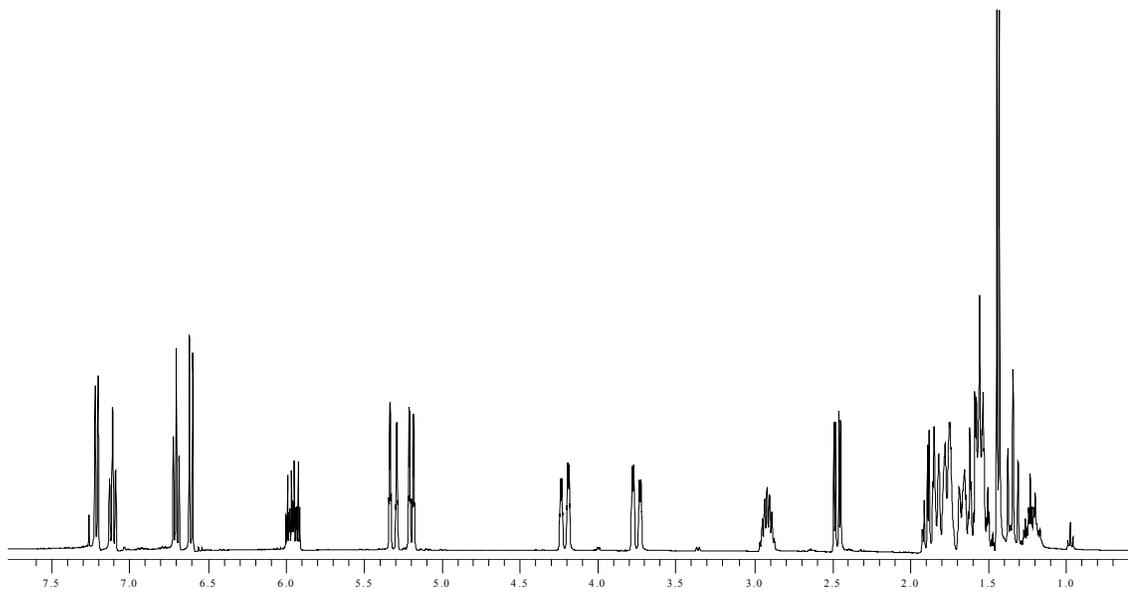


Anexo 10.2 Espectro de masas del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42.

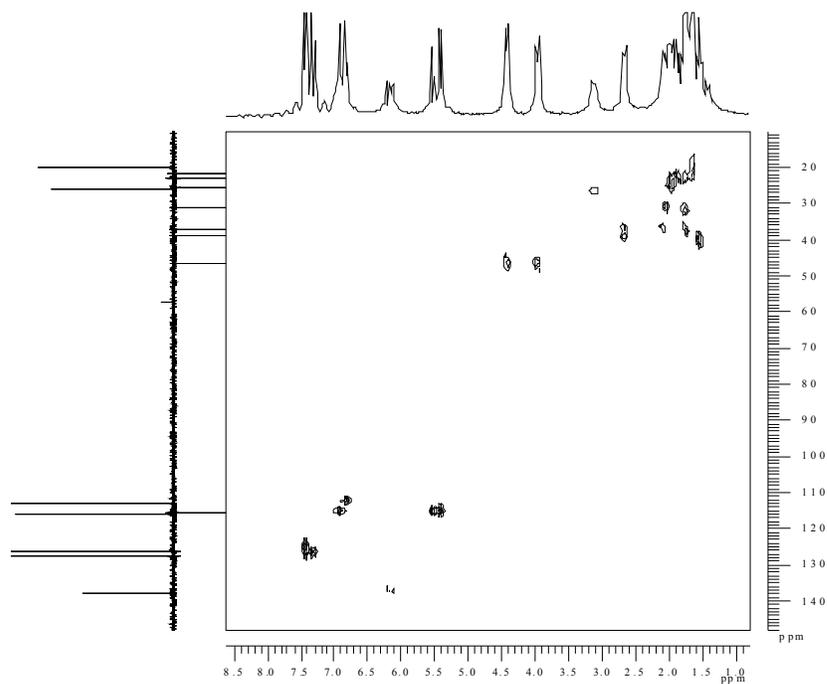
Abundance



Anexo 10.3 Espectro de RMN ^1H del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42.

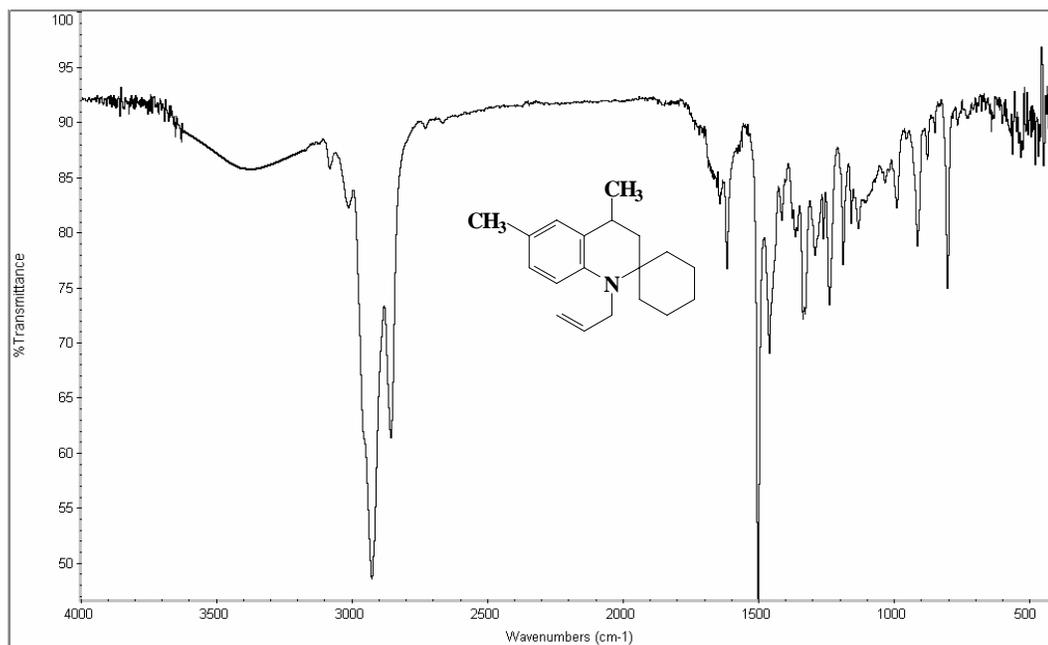


Anexo 10.4 Espectro de HMQC del 1-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 42.

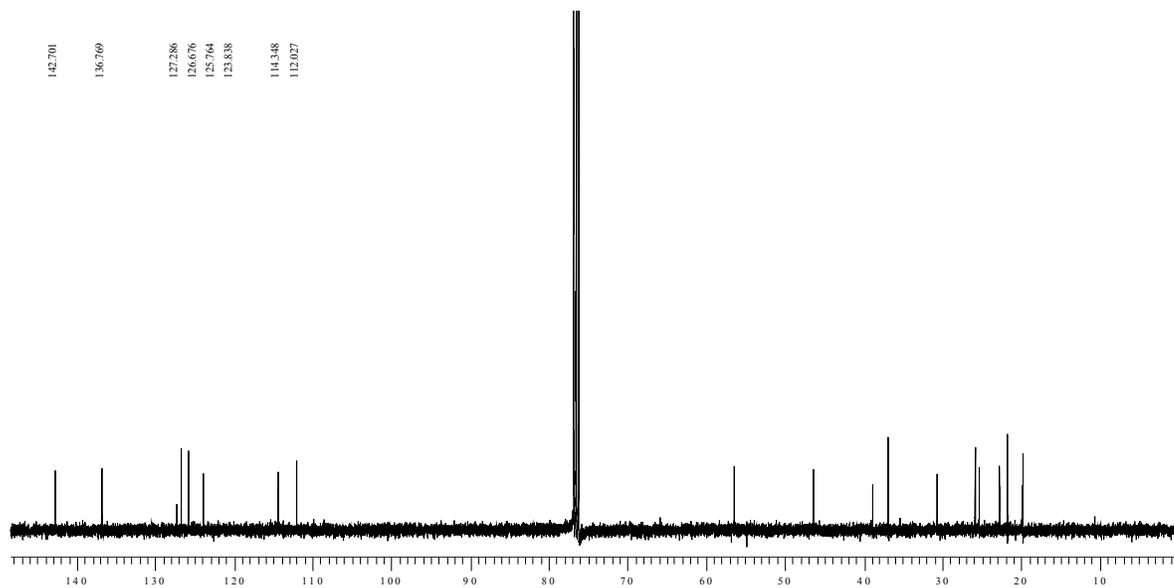


Anexo 11. Espectros de IR y RMN ^{13}C del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **43**.

Anexo 11.1 Espectro del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **43**.

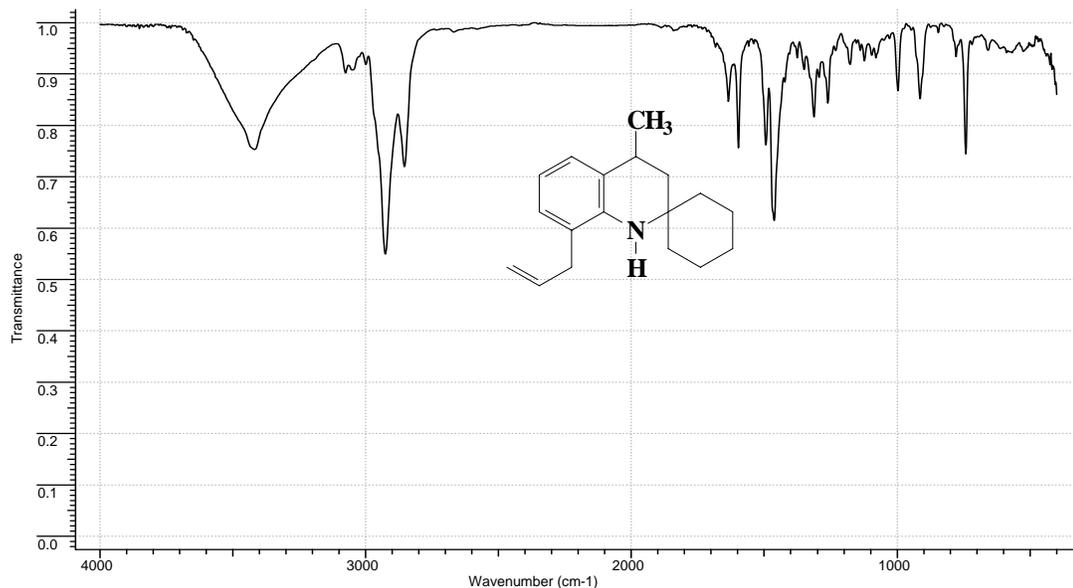


Anexo 11.2 Espectro de RMN ^{13}C del 1-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **43**.



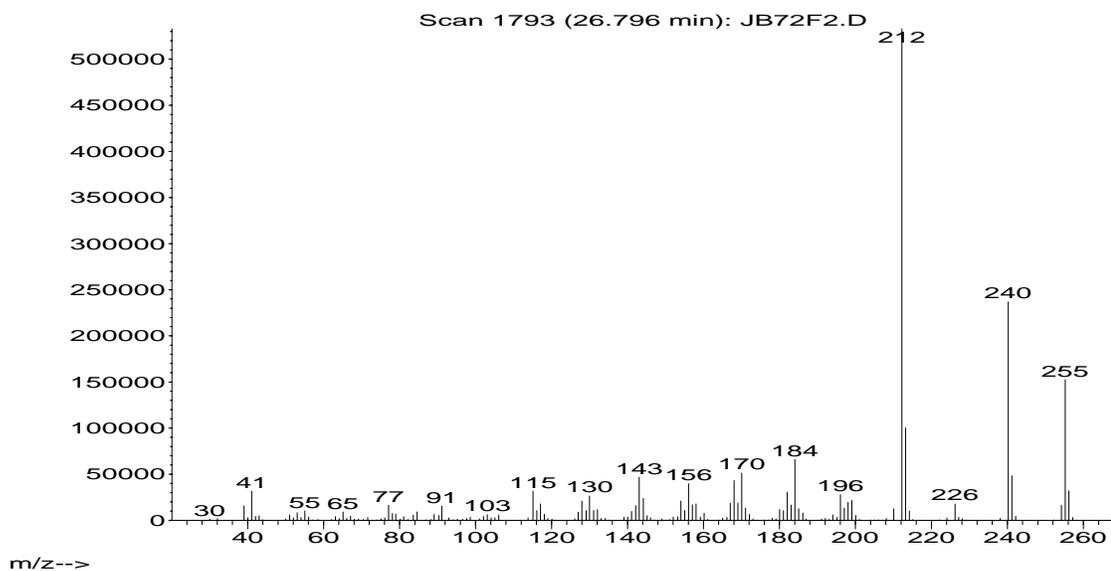
Anexo 12. Espectros de IR, masas y RMN ^1H y ^{13}C del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **47**.

Anexo 12.1 Espectro de IR del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **47**.

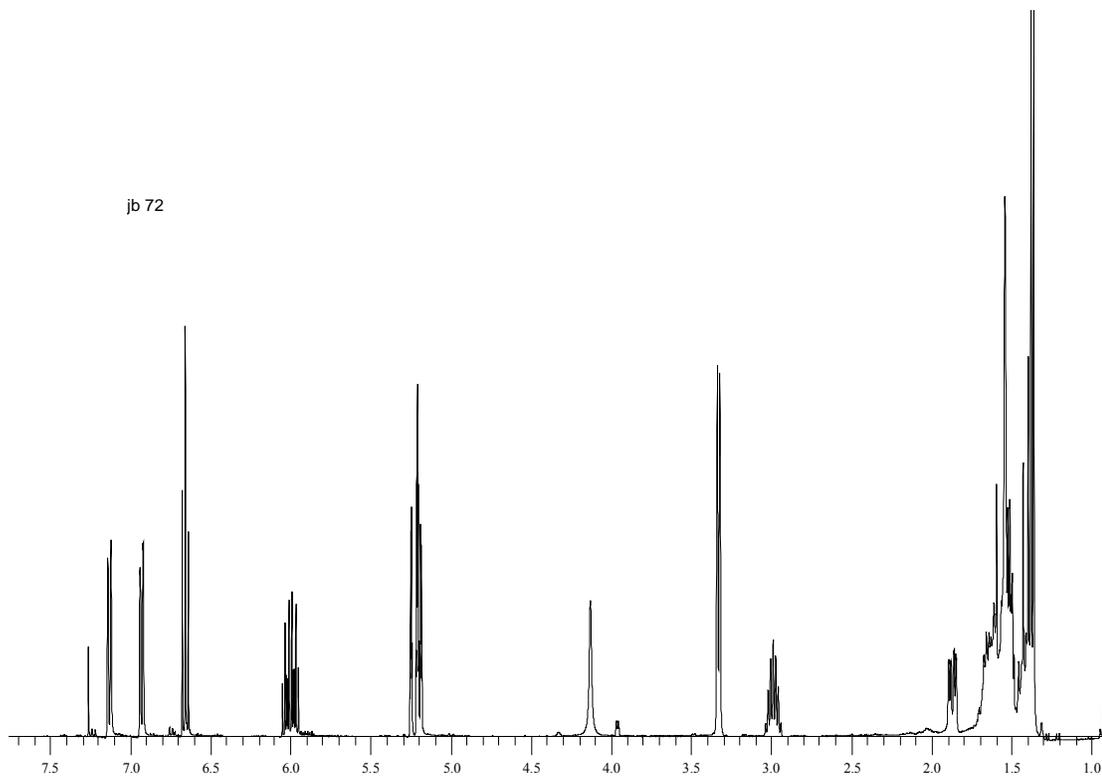


Anexo 12.2 Espectro de masas 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **47**.

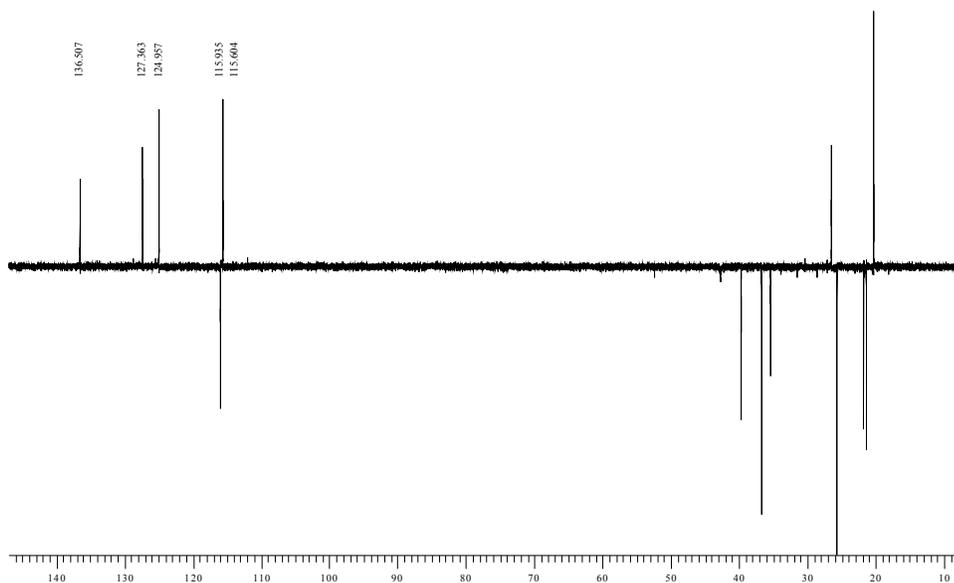
Abundance



Anexo 12.3 Espectro de RMN ^1H 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 47.

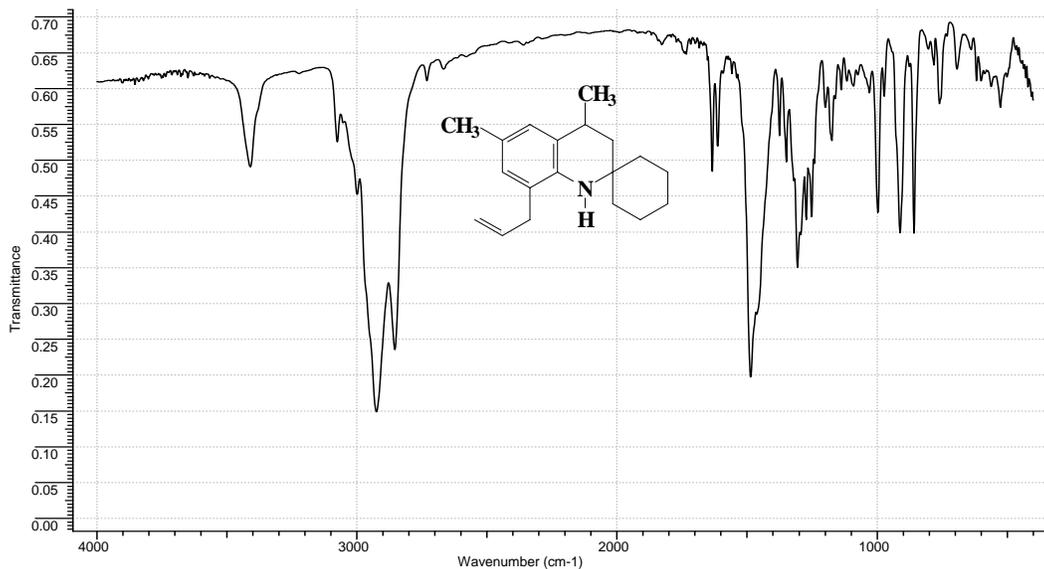


Anexo 12.4 Espectro de DEPT-135 del 8-alil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 47.

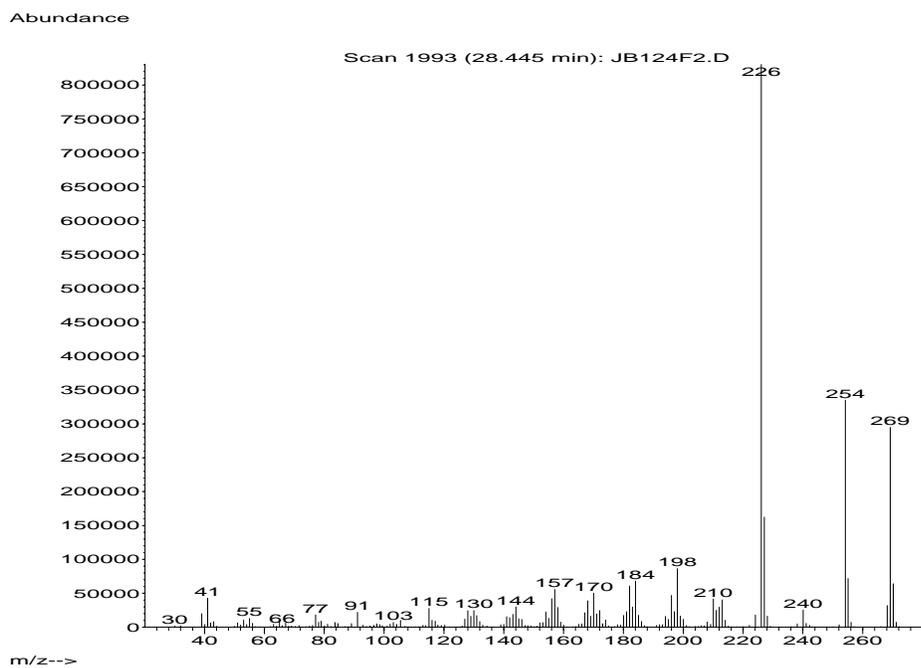


Anexo 13. Espectros de IR, masas y HMQC del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 48.

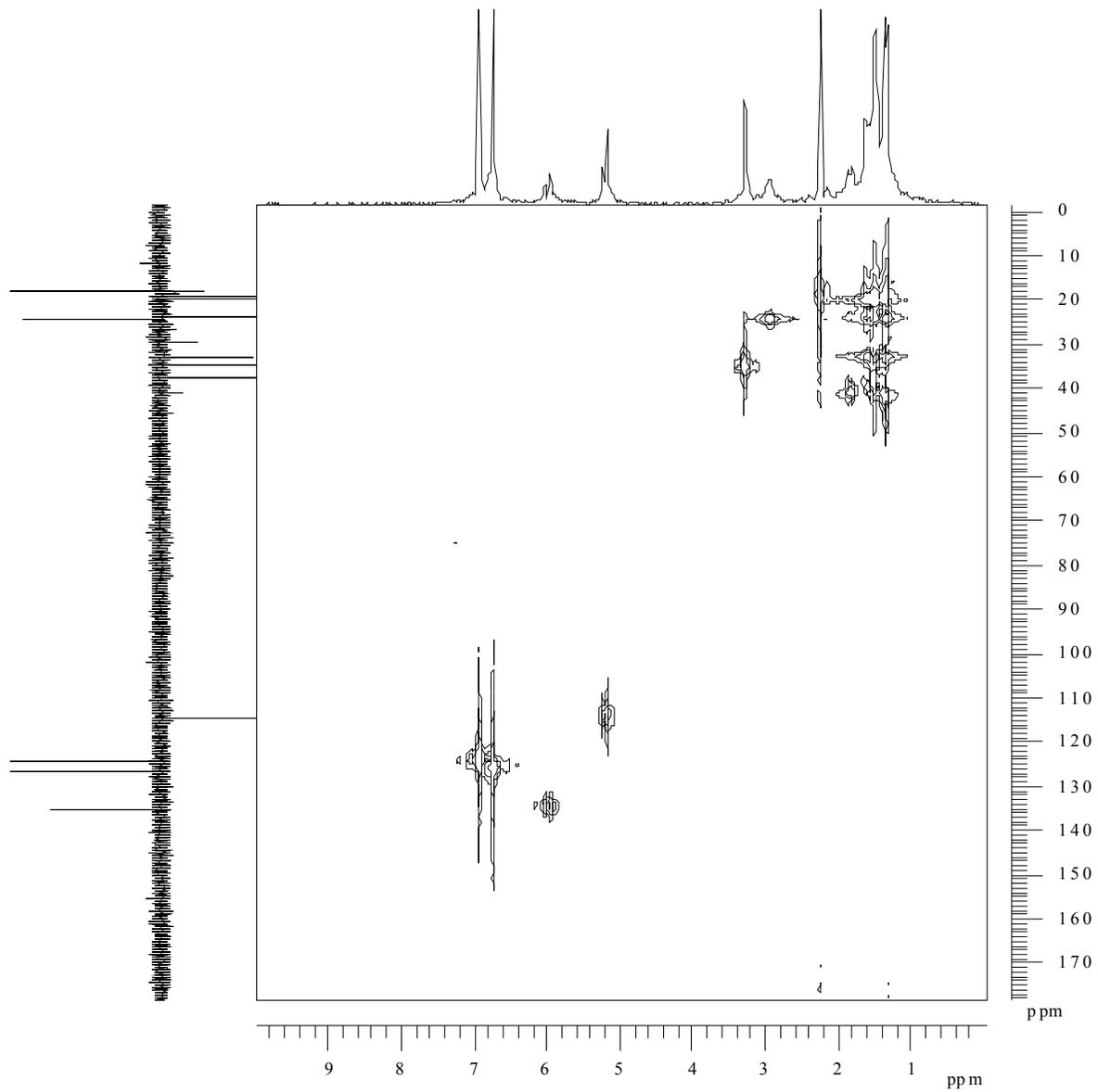
Anexo 13.1 Espectro de IR del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 48.



Anexo 13.2 Espectro de masas del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 48.

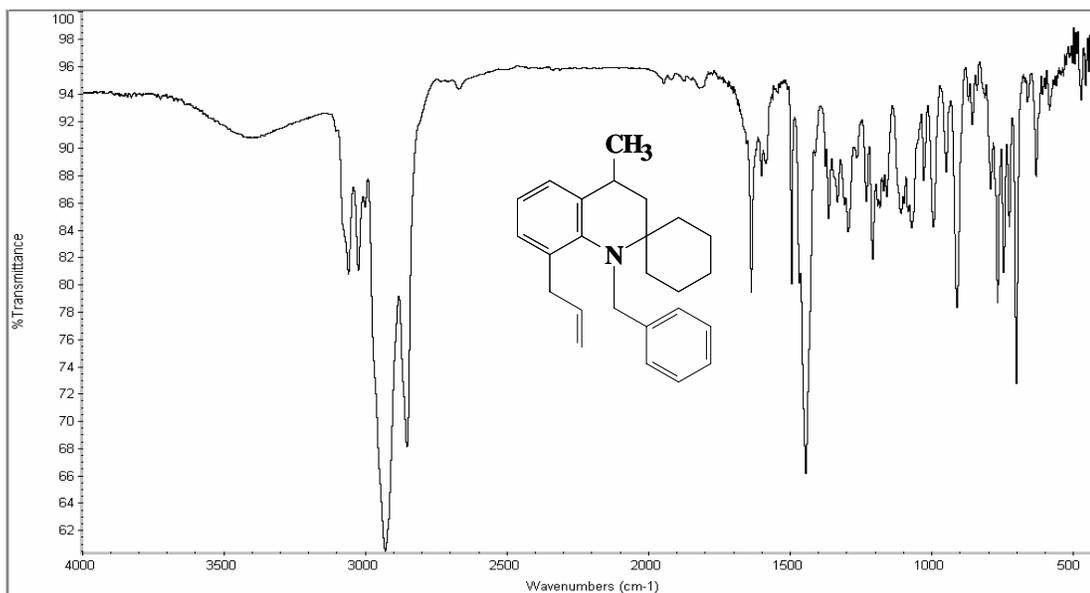


Anexo 13.3 Espectro de HMQC del 8-alil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] **48**.

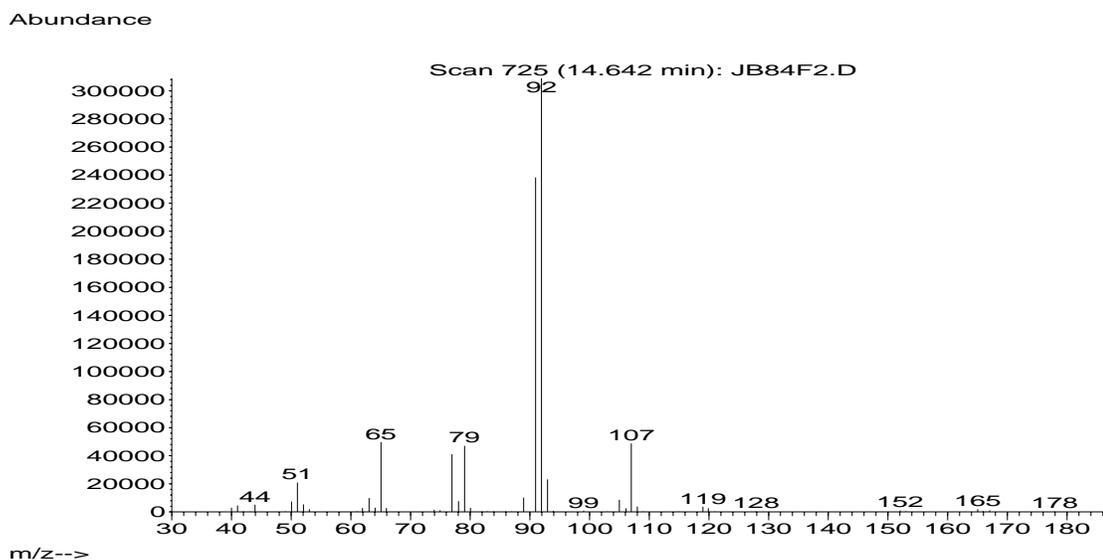


Anexo 14. Espectros de IR, masas y RMN ^1H del 8-alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 52.

Anexo 14.1 Espectro de IR del 8-alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 52.

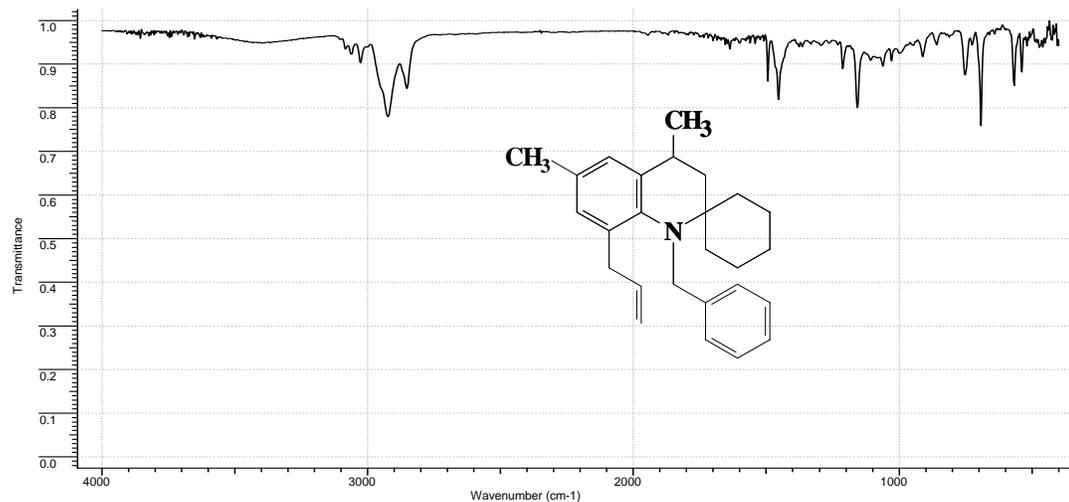


Anexo 14.2 Espectro de masas del 8-alil-1-bencil-4-metil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 52.



Anexo 15. Espectros de IR y HMQC del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.

Anexo 15.1 Espectro de IR del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.



Anexo 15.2 Espectro de HMQC del 8-alil-N-bencil-4,6-dimetil-3,4-dihidroespiro[quinolina-2,1'-ciclohexano] 53.

