

## REACTIVIDAD QUÍMICA EN LA ALQUILACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE *ORTO*-ALILANILINAS *N*-BENCILO SUSTITUIDAS

## CHEMICAL REACTIVITY IN THE INTRAMOLECULAR FRIEDEL-CRAFTS ALKYLATION OF *N*-BENZYL SUBSTITUTED *ORTHO*-ALLYLANILINES

## REATIVIDADE QUÍMICA NA ALQUILAÇÃO INTRAMOLECULAR DO FRIEDEL-CRAFTS DE *ORTO*-ALILANILINAS *N*-BENCIL SUSTITUÍDAS

Geovanna Tafurt<sup>1</sup>, Jairo R. Martínez<sup>1</sup>, Elena E. Stashenko<sup>1</sup>,  
Sandra L. Gomez<sup>2</sup>, Alirio Palma<sup>2</sup>

Recibido: 12/11/09 – Aceptado: 15/12/09

### RESUMEN

En este trabajo se reporta el estudio experimental de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de *orto*-alilililinas *N*-bencilo sustituidas, que explica desde los puntos de vista cinético y termodinámico la formación de dihidrodibenzo [*b,e*]azepinas y tetrahidrodibenzo[*b,f*] azocinas. El seguimiento de los cambios en concentración resultantes del tratamiento en condiciones heterogéneas se llevó a cabo por Cromatografía de Gases-Detector de Ionización en Llama (CG-DILL), mientras que la espectroscopía Ultravioleta-Visible (UV-Vis) y el análisis quimiométrico con el Método Multivariante de Resolución de Curvas-Mínimos Cuadrados Alternados (MMRC-MCA) se usaron para examinar los efectos de las condiciones de reacción en fase homogénea e *in*

*situ*. Con los resultados obtenidos se puede concluir que la supervisión de parámetros, tales como constantes de velocidad y energías de activación, hizo posible evidenciar los efectos de sustituyente, temperatura, velocidad de agitación y concentración, sobre la velocidad y regioselectividad de la reacción.

**Palabras clave:** alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, dihidrodibenzo [*b,e*]azepinas, tetrahidrodibenzo[*b,f*] azocinas, *orto*-alilililinas, MMRC- MCA.

### SUMMARY

In this work, experimental studies of intramolecular Friedel-Crafts alkylation of *N*-benzyl substituted *ortho*-allylanilines are reported; the results explain the formation of both dihydrodibenz[*b,e*]azepi-

1 Centro de Investigación en Biomoléculas, Cibimol, Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, Cra. 27 Calle 9, Bucaramanga, Colombia. Tel.: (577) 6456737, Fax: (577) 6358210. gtafurt@gmail.com

2 Escuela de Química, Universidad Industrial de Santander, Cra. 27 Calle 9, Bucaramanga, Colombia. Tel.: (577) 6344000, Ext.: 2794.

ne and tetrahydrodibenz[*b,f*]azocine isomers from kinetic and thermodynamic points of view. The concentration changes resulting from treatment under heterogeneous conditions were followed by Gas Chromatography-Flame Ionization Detector (GC-FID), while Ultraviolet-Visible (UV-Vis) spectroscopy with Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares (MCR-ALS) chemometric analysis were used for analysis of the effects of reaction conditions in homogeneous phase and *in-situ*. With the obtained results could be conclude that the supervision of parameters such as rate constants and activation energies proved the effects of substituent, temperature, agitation speed and concentration on reaction velocity and regioselectivity.

**Key words:** Intramolecular Friedel-Crafts Alkylation, dihydrodibenz[*b,e*]azepines, tetrahydrodibenz[*b,f*]azocines, *ortho*-allylanilines, MCR-ALS.

## RESUMO

No trabalho reporta-se o estudo experimental da alquilação intramolecular de Friedel-Crafts de *orto*-alil-anilinas *N*-bencil substituídas o quais explicam desde a cinética e a termodinâmica, a produção de dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas e tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas. O procedimento experimental nas condições ergén foi estabelecida mediante GC-FID e a espectroscopia UV-Vis com análise quimiométrico MCR-ALS foi usada para estabelecer as condições da reação na fase homogênea e *in situ*. Baseados nos resultados obtidos pode-se concluir como variação dos parâmetros constate de velocidade e energia de ativação fize possível evidenciar os efeitos do substituinte, tem-

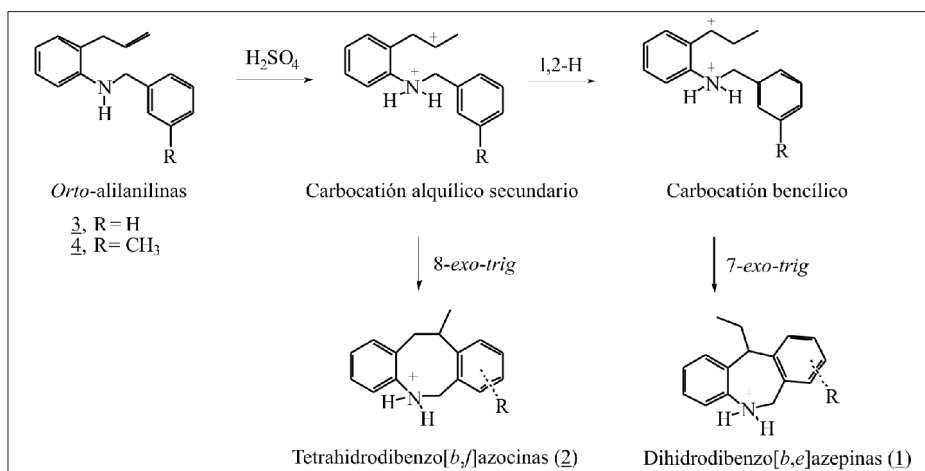
peratura, velocidade de agitação e concentração, sobra a velocidade e seletividade da reação.

**Palavras-chave:** alquilação intramolecular da Friedel-Crafts, dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas, tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas, *orto*-alilanelinas, MCR-ALS.

## INTRODUCCIÓN

Las dibenzazepinas son moléculas tricíclicas nitrogenadas que pueden ser saturadas e insaturadas. Las saturadas corresponden a las dihidrodibenzazepinas, siendo la imipramina un ejemplo clásico de este tipo de moléculas. Las dibenzazepinas pueden actuar como agentes depresivos del sistema nervioso central, causando diversos efectos, entre los que se encuentran: anestésico, sedativo, hipnótico, ansiolítico, anticonvulsante y antitísico (1-6). Recientemente, Palma *et al.* obtuvieron dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas a través de una ruta sintética que involucra las siguientes etapas consecutivas (7):

1. Preparación de *N*-bencilanilinas a partir de anilinas sustituidas y cloruro de bencilo;
2. Obtención de *N*-alil-*N*-bencilanilinas, partiendo de *N*-bencilanilinas sustituidas y bromuro de alilo;
3. Transposición amino-Claisen de *N*-alil-*N*-bencilanilinas, promovida por ácidos de Lewis; y
4. Alquilación electrofílica intramolecular de las *orto*-alilanelinas en condiciones de catálisis ácida. Sin embargo, en esta última etapa también se obtuvieron tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas (7, 8).



Esquema 1. Alquilación electrofílica intramolecular de *orto*-alilanilinas

Tal como se muestra en el Esquema 1, la obtención de las dihidrodibenzo [*b,e*]azepinas 1 se puede explicar con base en la existencia temporal de un carbocatión bencílico que se forma por transposición de un carbocatión alquílico secundario, producto de la adición Markovnikov de un protón al fragmento alílico de las *orto*-alilanilinas, en tanto que la producción de 2 resulta del ataque electrofílico de este carbocatión alquílico secundario al benceno bencílico antes de que se produzca su transposición al carbocatión bencílico más estable. En general, la producción de 1 es referida como un proceso de control termodinámico y corresponde al producto de ciclación 7-*exo-trig*, mientras que la formación de 2 es representada como un proceso de control cinético y corresponde al producto de ciclación 8-*exo-trig* (7-9).

Teniendo en cuenta que la distribución de productos en una reacción se explica con base en los conceptos de controles cinético y termodinámico, y que en muchos casos las medidas experimentales no permiten obtener información sobre algunas

especies involucradas en la reacción ni explicar los factores estéricos o electrónicos relacionados con los sustituyentes, en esta investigación se obtuvieron parámetros cinéticos y termodinámicos de la alquilación electrofílica intramolecular de las *orto*-alilanilinas 3 (2-alil-*N*-bencilanilina) y 4 (2-alil-*N*-(3-metilbencil)anilina), (Esquema 1), a partir del estudio cinético mediante CG-DILL, y espectroscopía UV-Vis con análisis quimiométrico MMRC-MCA.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Reactivos y materiales

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado analítico J. T. Baker, Mallinckrodt, Aldrich, Merck, Fluka y Riedel-de Haën, y usados sin purificación adicional.

### Cinética mediante GC-DILL

La *orto*-alilanilina 3 disuelta en cloroformo (1 mL) se adicionó sobre H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 mL), mantenido previamente en un reac-

tor de vidrio borosilicato de 1 cm de diámetro interno, con control de agitación y de temperatura. Los ensayos se realizaron por triplicado, para relaciones molares  $[H_2SO_4]/[orto\text{-}alil\text{-}anilina]$  de 43, 64, 86 y 107; velocidades de agitación de 1000, 1250 y 1600 rpm y temperaturas de 0, 10, 20 y 30 °C. El seguimiento de la reacción se realizó a partir de la extracción de alícuotas (10  $\mu$ L) de la fase de  $H_2SO_4$ , a intervalos de tiempo predeterminados. Las alícuotas fueron neutralizadas con solución de  $Na_2CO_3$  (1 mL, 4% p/v), lavadas con agua (10 mL) y extraídas con cloroformo (1 mL). Una alícuota del extracto en cloroformo (400  $\mu$ L) se adicionó sobre una solución del estándar interno difenilamina (SI, 100  $\mu$ L,  $5 \pm 1 \text{ E-}03 \text{ M}$ ). La solución final se analizó por CG-DILL y Cromatografía de Gases-Detector Selectivo de Masas (CG-DSM).

Para la *orto*-alilánilina 4 no se obtuvieron datos preliminares mediante CG-DILL debido a que la alta velocidad de reacción requería una velocidad de muestreo proporcional.

#### Análisis CG-DILL

Para el análisis de los productos de la reacción de ciclación, se utilizó un cromatógrafo de gases modelo HP-5890A *Series II* (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.), acoplado a un DILL (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.), dotado con un puerto de inyección *split/splitless* (*split* 5:1), sistema de inyección automática HP 6890 *Series* (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.) y un sistema computarizado de datos MSChemStation Rev. A.06.03 [509]. Se empleó una columna HP-5 (Hewlett-Packard, Palo Alto, Cali-

fornia, EE.UU.), con fase estacionaria de 5% fenil poli(metilsiloxano) de 30 m x 0,32 mm (d.i.) x 0,25  $\mu$ m ( $d_f$ ) y helio (99.995%, *Aga Fano* S.A., Bucaramanga, Colombia) como gas de arrastre (1 mL/min, 50 °C), con una presión de entrada en la cabeza de la columna de 105 kPa. La temperatura del horno se programó desde 100 °C (5 min), luego a 10 °C/min hasta 250 °C (20 min). El reconocimiento de los productos de la reacción de ciclación se realizó en un cromatógrafo de gases modelo HP-5890A *Series II* (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.), acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (Hewlett-Packard, Palo Alto, California, EE.UU.).

Se realizó seguimiento *in situ* de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts mediante UV-Vis.

#### Adquisición de datos

La *orto*-alilánilina (0,20 mg) se adicionó sobre  $H_2SO_4$  (2 mL), mantenido en una cubeta de cuarzo para UV-Vis (1 cm x 1 cm x 4 cm), con control de temperatura. Los ensayos se realizaron por triplicado, para temperaturas de 20, 30, 40, 50 y 60 °C. La detección se llevó a cabo en un espectrofotómetro UV-Vis Cary 500 de doble haz, versión 8.01, software 02.00 (25). Los espectros de absorción se registraron desde 200 hasta 500 nm, cada 1 nm. Para cada experimento, los datos fueron adquiridos a intervalos de 10 min hasta el final de la reacción.

#### Procesamiento de las matrices de datos

Los datos experimentales UV-Vis se ordenaron en matrices, cuyas filas se asignaron a los valores de absorbancia de los

espectros registrados en diferentes tiempos de reacción y las columnas fueron asignadas para las longitudes de onda. Las siguientes matrices fueron obtenidas:  $A_1$  (99x96, 92x96; *orto*-alililanilinas 3 y 4, respectivamente),  $A_2$  (93x96, 25x96),  $A_3$  (24x96, 17x96),  $A_4$  (17x96, 10x96) y  $A_5$  (10x96, 9x96), correspondientes a experimentos con temperaturas de 20, 30, 40, 50 y 60 °C, respectivamente. El mismo número de columnas para todas las matrices se relaciona con 96 longitudes de onda desde 205 hasta 300 nm. Las matrices de datos aumentadas con columnas discretas ( $M_1$ ) se construyeron a partir de las matrices  $A_1$ - $A_5$ , con las siguientes dimensiones: 243x96 para la *orto*-alililanilina 3, y 153x96 para la *orto*-alililanilina 4.

#### Análisis de componentes principales (ACP)

El número de componentes químicos presentes en la mezcla que aportaron variación a la señal UV-Vis se estimó con base en la inspección de la varianza de los valores singulares (*eigenvalues*), extraídos a partir del ACP sobre las matrices  $A_1$ - $A_5$  y  $M_1$ . El programa STATISTICA 6.0 (Stat Soft, Tulsa OK, EE.UU.) se usó para el ACP.

#### Análisis quimiométrico (MMRC-MCA)

Los tratamientos quimiométricos se llevaron a cabo empleando el programa

MATLAB en su versión 7.0.0.19920 (MathWorks, Natick, MA, EE.UU.). Las subrutinas utilizadas para aplicar PURE (algoritmo basado en SIMPLIS-MA, *SIMPL*e-to-use Interactive Self-modeling Mixture Analysis) y MCA se adquirieron en forma gratuita de la página web del Grupo de Quimiometría y Equilibrio en Solución de la Universidad de Barcelona (10).

#### Estimados de los espectros de los compuestos puros

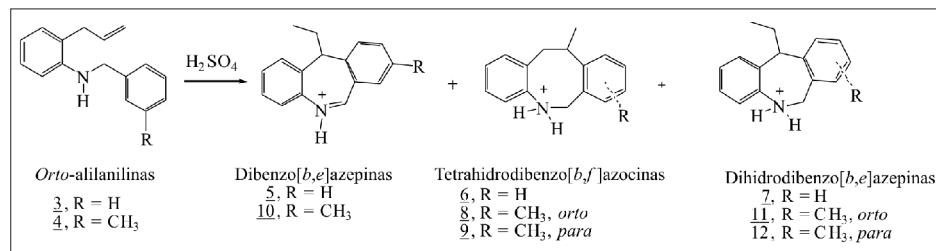
El algoritmo PURE se aplicó sobre la matriz  $A_1$  para extraer los estimados iniciales de los espectros de los componentes puros. Luego, con el algoritmo MCA se optimizaron los espectros y perfiles de concentración para cada uno de los componentes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Cinética mediante CG-DILL

Los productos obtenidos en la alquilación intramolecular de las *orto*-alililanilinas 3 y 4, que se detectaron mediante CG-DILL después de un tiempo en el cual la reacción alcanza el equilibrio se indican en el Esquema 2.

Los productos de la alquilación intramolecular de la *orto*-alililanilina 3, detectados



Esquema 2. Productos de la alquilación intramolecular de las *orto*-alililanilinas 3 y 4.

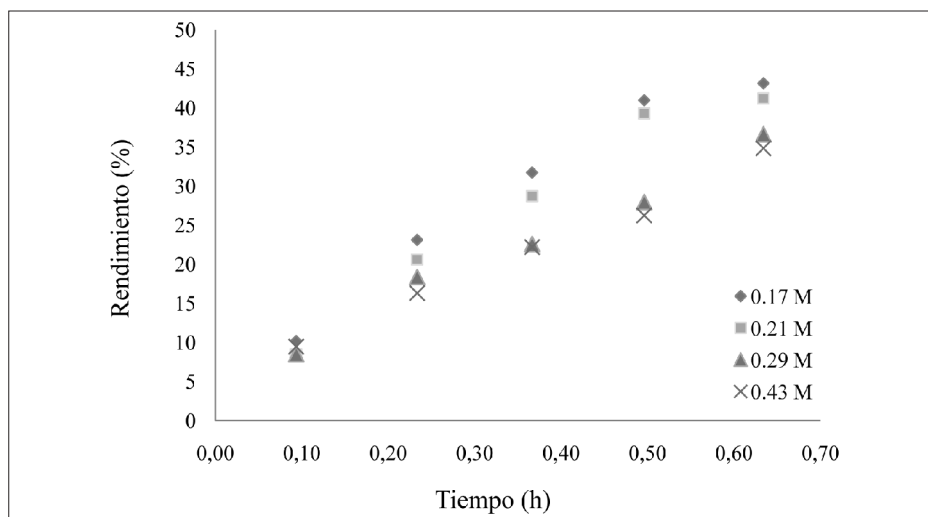
por CG-DILL y CG-DSM fueron: 5-7 (11-etil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina; 11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina y 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo [b,e]-azepina, respectivamente). El producto de reacción mayoritario fue 7, con un rendimiento de  $73,9 \pm 0,6\%$ , seguido por 6 y 5 ( $16,2 \pm 0,9$  y  $8 \pm 1\%$ , respectivamente).

Los productos principales de la alquilación intramolecular de la *orto*-alilanilina 4 fueron los compuestos: 8-12 (10,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [b,f]-azocina; 8,11-dimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina; 11-etil-8-metil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina; 11-etil-10-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo [b,e]azepina y 11-etil-8-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina, respectivamente). Los compuestos 8 y 11, con rendimientos de 4 y 1%, resultaron de la sustitución en la posición *orto* con respecto al radical metilo, mientras que 9 y 12, con 24 y 52% de rendimiento, fueron los productos de la sustitución en la posición

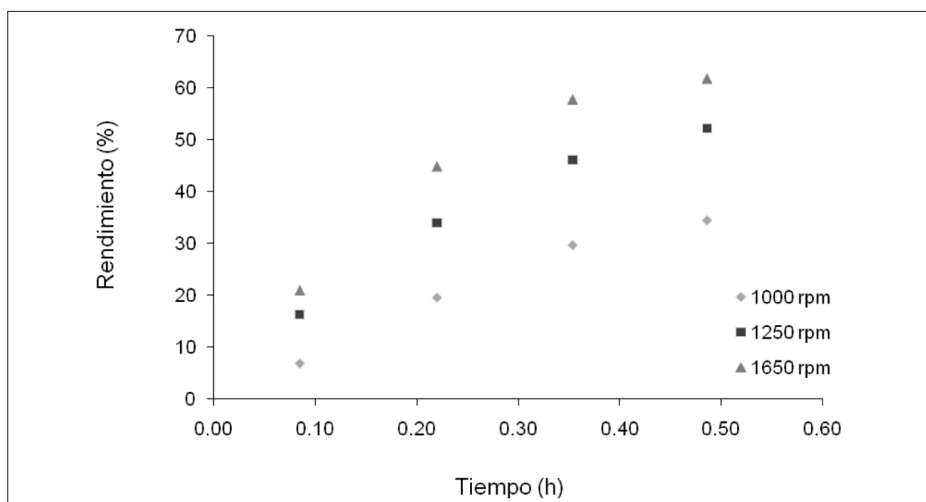
*para*. El producto deshidrogenado 10 presentó un rendimiento del 19%.

En las Figuras 1-3 se pueden observar los efectos de la concentración, la velocidad de agitación y la temperatura sobre el rendimiento de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina en la alquilación electrofílica intramolecular de la *orto*-alilanilina 3.

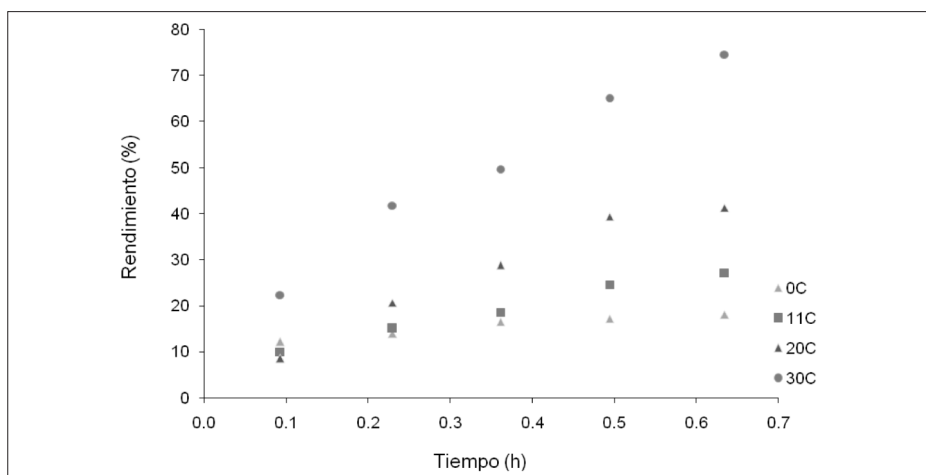
La disminución en el rendimiento de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina 7 a medida que aumentó la concentración de 3 y el incremento de la velocidad de reacción con la agitación, permitieron deducir que: (i) a 1250 rpm la resistencia a la transferencia de masa se elimina sólo para concentraciones menores o iguales a 0,17 M (ver Figura 1); y (ii) para una concentración de 3 de 0,21 M, la velocidad de reacción es controlada cinéticamente sólo con velocidades de agitación mayores o iguales a 1650 rpm (véase Figura 2). En la Figura 3 es posible notar el efecto directamente proporcional de la temperatura sobre la velocidad de reacción (11).



**Figura 1.** Efecto de la concentración de 3 sobre el rendimiento de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (7). T: 20 °C. [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]: 18 M. 1250 rpm.



**Figura 2.** Efecto de la agitación sobre el rendimiento de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**7**). T: 30 °C. [*orto*-alilnilina **3**]: 0,21 M. [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]: 18 M.



**Figura 3.** Efecto de la temperatura sobre el rendimiento de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**7**). [*orto*-alilnilina **3**]: 0,21 M. [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]: 18 M. 1250 rpm.

Las constantes de velocidad aparentes ( $k_{ap}$ ) calculadas para cada temperatura con base en el ajuste de las gráficas de  $\ln [(C_e)/(C_e - C_t)]$  vs. tiempo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **7**, se indican en la Tabla 1.  $C_e$  y  $C_t$  son las concentraciones de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **7** en el equilibrio y en el tiempo  $t$ , respectivamente.

Las  $k_{ap}$  mostradas en la Tabla 1 cumplen con la regla general que indica que el incremento de la temperatura en 10 °C causa un aumento en la velocidad de reacción que varía entre 2 y 3 veces (12, 13). Los órdenes determinados para las  $k_{ap}$  entre  $10^{-5}$  y  $10^{-4}$  s<sup>-1</sup> se encuentran entre los valores intermedios reportados en la lite-

**Tabla 1.**  $k_{ap}$  para la ciclación de la *orto*-alililanilina **3**

T (K)	$k_{ap} \times 10^4$ (s <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Error de ajuste (%) <sup>b</sup>	$k_{ap \text{ prom}} \times 10^4$ (s <sup>-1</sup> ) <sup>c</sup>	DE x 10 <sup>4</sup> (s <sup>-1</sup> ) <sup>d</sup>	CV (%) <sup>e</sup>
273	0,51	12,9	0,58	0,075	13,02
273	0,57	7,3			
273	0,66	8,3			
283	1,20	7,5	1,13	0,058	5,09
283	1,10	7,3			
283	1,10	5,3			
293	3,10	13,9	2,9	0,59	20,4
293	3,30	12,2			
293	2,20	10,3			
303	6,00	8,5	5,7	0,29	5,1
303	5,50	8,4			
303	5,50	8,1			

<sup>a</sup> $V = k_{ap}[\text{orto-alililanilina}]$ ;  $k_{ap} = k_{ap}^*[\text{H}_2\text{SO}_4]^n$ ; [*Orto*-alililanilina **3**]: 0,21 M; [ $\text{H}_2\text{SO}_4$ ]: 18 M; 1250 rpm.

<sup>b</sup>Error de ajuste (%) =  $(v(\sum(M_i - C_i)^2 / \sum(C_i)^2)) \times 100$ ;  $C_i$ : concentración experimental de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**7**);  $M_i$ : concentración estimada con base en la ecuación  $\ln [(C_e)/(C_e - C_i)]$  vs  $t$ ;  $C_e$  y  $C_i$  son las concentraciones de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina **7** en el equilibrio y en el tiempo  $t$ , respectivamente.

<sup>c</sup>prom: promedio.

<sup>d</sup>DE: Desviación estándar.

<sup>e</sup>Coefficiente de varianza =  $\text{DE} \times 100/\text{prom}$ .

ratura para la alquilación electrofílica intramolecular de diarilhomobenzoquinas ( $10^{-6}$ - $10^{-2}$ ,  $k_f$  M<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>), entre otras reacciones (14, 15).

Los parámetros, energía de activación ( $E_a$ ), logaritmo del factor de frecuencia o frecuencia de colisión ( $\log A$ ), entalpía de activación ( $\Delta H^\ddagger$ ) y entropía de activación ( $\Delta S^\ddagger$ ), que se muestran en la Tabla 2, se obtuvieron a partir de la ecuación de Arrhenius al graficar  $\ln k_{ap}$  vs.  $1/T$  (12).

Los datos de la Tabla 2 sugieren que en el estado de transición no hay rompimiento sustancial de algún enlace, ya que los valores de  $E_a$  y  $\Delta H^\ddagger$  son relativamente bajos al compararlos con las energías de enlace C-C o C-H (81 y 98 kcal/mol

(16)); o por el contrario, que la energía necesaria para la ruptura del enlace se compensa por la formación de otro. Adicionalmente, como se esperaba, la alquilación intramolecular conduce a una pérdida de entropía ( $-\Delta S^\ddagger$ ), puesto que requiere un estado de transición con una estructura altamente ordenada, de una entropía más baja que la de los reactivos (12). Además, el factor de frecuencia ( $A$ ) presenta un orden entre  $10^5$  y  $10^6$  (s<sup>-1</sup>), por debajo de los valores encontrados para reacciones bimoleculares ( $10^{11}$ - $10^7$  M<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>), en donde la etapa limitante de la velocidad de reacción depende en un grado alto de la frecuencia de colisión intermolecular (13).



**Tabla 2.** Parámetros termodinámicos para la ciclación de la *orto*-alilanilina **3**

Parámetro	Valor	Valor promedio	DEa	CV %
Ea (kcal/mol)	14	13	1	9
	13			
	12			
$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol)	13	12	1	9
	T = 298K			
	11			
logA (s <sup>-1</sup> )	6,7	5,9	0,9	14,5
	6,1			
	5,0			
$\Delta S^\ddagger$ (cal/mol.K)	-28	-31	4	-13
	T = 298K			
	-36			

<sup>a</sup>DE: Desviación estándar.

### *Seguimiento in situ de la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts mediante UV-Vis*

En la Tabla 3 se indican los valores propios obtenidos a partir del ACP sobre las matrices de datos A<sub>1</sub>-A<sub>5</sub> y M<sub>1</sub>. Se encontró que hasta el tercer y el cuarto valor propio aportaron contribuciones significativas a la varianza total. Dado que el número de especies presentes en la reacción es mayor o igual a 4 (teniendo en cuenta los intermediarios probables, según el mecanismo de reacción, véase Esquema 1), se dice entonces que la información contenida en las matrices de datos A<sub>1</sub>-A<sub>5</sub> es deficiente (deficiencia de rango o de orden) para realizar el análisis quimiométrico. Para tratar de eliminar esta deficiencia se recurrió a lo propuesto por M. Amrhein *et al.*, y se construyeron las matrices aumentadas con columnas discretas M<sub>1</sub>, con lo que se logró un incremento hasta el cuarto valor singular (17).

La optimización de M<sub>1</sub> mediante MMRC-MCA con restricciones (concentración inicial y *no negatividad* para espectros y perfiles de concentración), permitió la extracción de las matrices C (243x4; 153x96; para **3** y **4**, respectivamente) y S<sup>T</sup> (4x96), las cuales contenían los perfiles de concentración y los espectros de cuatro compuestos que intervenían en las reacciones de alquilación intramolecular de **3** y **4**, para cada una de las temperaturas evaluadas. En cuanto a la calidad del ajuste ofrecida por la optimización MMRC-MCA, se encontró que el producto CS<sup>T</sup> expresó el 99,80% y el 99,87% de la varianza relacionada con M<sub>1</sub>, lo que indicó que la mayoría de la variabilidad asociada con los datos experimentales pudo ser representada mediante el producto CS<sup>T</sup>.

Los espectros UV-Vis extraídos al optimizar las matrices M<sub>1</sub> mediante MMRC-MCA, se muestran en la Figura 4. La

**Tabla 3.** Valores propios obtenidos a partir del ACP de las matrices A<sub>1</sub>-A<sub>5</sub> y M<sub>1</sub>

Matriz	Orto-alilnilina	1	2	3	4	5
A <sub>1</sub> [20 °C]	(3)	83,23	6,89	2,42	1,49	0,29
A <sub>2</sub> [30 °C]	(3)	79,21	10,16	3,18	0,82	0,47
A <sub>3</sub> [40 °C]	(3)	76,49	7,95	4,90	1,66	1,00
A <sub>4</sub> [50 °C]	(3)	62,56	22,75	2,82	1,58	1,22
A <sub>5</sub> [60 °C]	(3)	85,69	4,40	2,16	1,31	0,96
M <sub>1</sub> [A <sub>1</sub> -A <sub>5</sub> ]	(3)	54,62	25,36	8,66	4,84	1,43
A <sub>1</sub> [20 °C]	(4)	64,28	23,57	5,48	1,90	0,47
A <sub>2</sub> [30 °C]	(4)	73,37	17,95	2,80	1,20	0,46
A <sub>3</sub> [40 °C]	(4)	70,53	16,92	6,59	1,73	0,19
A <sub>4</sub> [50 °C]	(4)	76,50	17,15	1,79	0,32	0,24
A <sub>5</sub> [60 °C]	(4)	84,00	11,25	0,70	0,04	0,01
M <sub>1</sub> [A <sub>1</sub> -A <sub>5</sub> ]	(4)	56,45	21,53	9,95	3,52	1,80

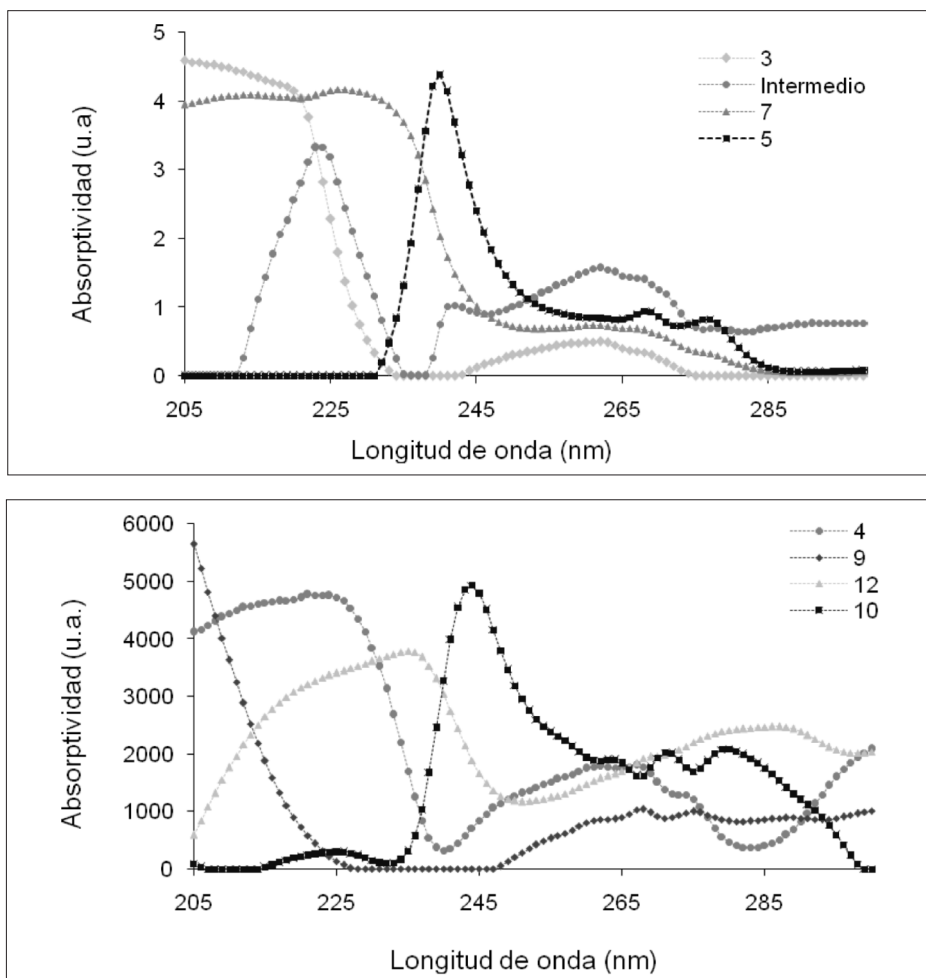
asignación de cada espectro al compuesto respectivo se hizo por correspondencia con los perfiles de concentración. Las bandas entre 205-245 y 245-285 nm corresponden a transiciones entre orbitales  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$ . Las diferencias en absorción ( $\epsilon$ , absorptividad) están relacionadas con la mayor probabilidad de transición entre los orbitales  $\pi \rightarrow \pi^*$  en relación con las transiciones entre  $n \rightarrow \pi^*$ , ya que los orbitales  $n$  poseen una orientación espacial desfavorable con respecto a los orbitales  $\pi$  (18, 19).

En la Figura 5 se indican los perfiles de concentración obtenidos a 30 °C para la alquilación intramolecular de 3 y 4. Los perfiles extraídos sin postulación previa de un modelo químico reprodujeron satisfactoriamente la relación molar y la temperatura que se usó para cada experimento. Para la reacción con 3, se extraje-

ron de forma adecuada los perfiles de 3, 5 y 7. Con respecto a la alquilación de 4, se obtuvieron satisfactoriamente las concentraciones de 4, 9, 10 y 12, y al igual que por CG-DILL, no se detectó intermedio alguno.

Las  $k_{ap}$  calculadas para cada temperatura con base en el ajuste de las gráficas de  $\ln [(C_e)/(C_e - C_t)]$  vs. tiempo para la formación de dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas, se indican en la Tabla 4. El uso de la ecuación de Arrhenius o gráficas de Eyring se recomienda como una validación química de la calidad de la información cinética extraída, de tal forma que la buena linealidad obtenida es una prueba de la consistencia del parámetro  $k_{ap}$  y, por ende, del proceso empleado en su estimación (20).

Las constantes de velocidad mostradas en la Tabla 4, al igual que los parámetros cinéticos extraídos por GC-FID para 3, se



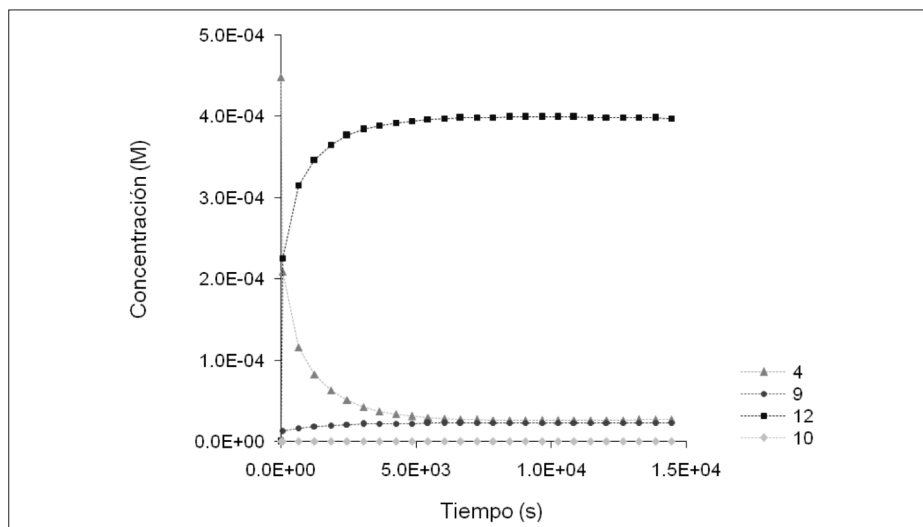
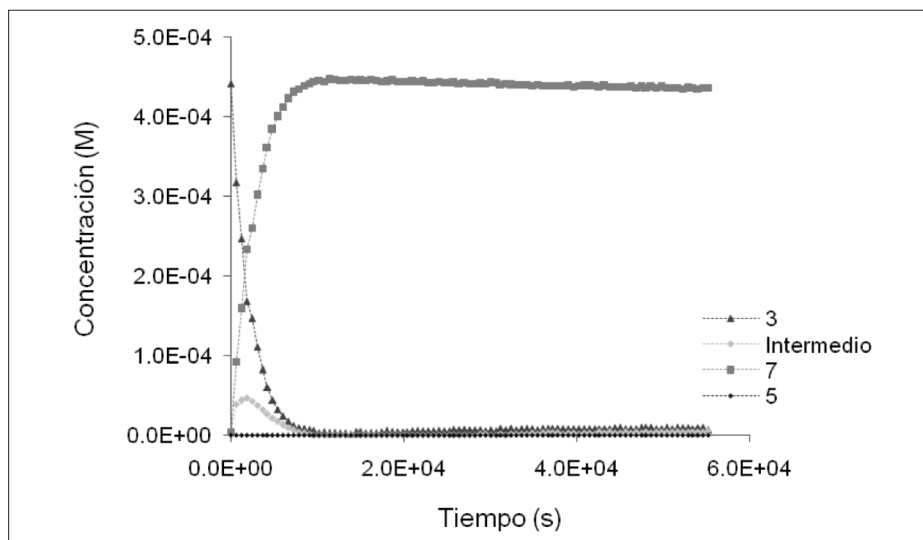
**Figura 4.** Espectros extraídos por MMRC-MCA ( $S^T$ ) para las reacciones de alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de 3 (arriba) y 4 (abajo) con  $H_2SO_4$  a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ .

duplicaron por el incremento de la temperatura en  $10\text{ }^\circ\text{C}$  (12, 13). La alquilación intramolecular de 4 es aproximadamente 5 veces más rápida ( $k_{ap}; 10^{-3}$ ), que la de 3 ( $k_{ap}; 10^{-4}$ ). Esto último puede ser debido a una disminución en la energía de activación para la alquilación intramolecular de 4 de aproximadamente 1-2 kcal/mol. Comparado con 3, la alquilación intramolecular de 4 requiere una menor energía

( $E_a$ ,  $\Delta H^\ddagger$ ) y frecuencia de colisión ( $\log A$ ), pero conduce a una pérdida de entropía mayor ( $\Delta S^\ddagger$ ).

## CONCLUSIONES

La alquilación intramolecular de la *orto*-alililina 3 en fase heterogénea permitió determinar la influencia de condiciones tales como la velocidad de agitación, la concen-



**Figura 5.** Perfiles de concentración de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (7 y 12) a 30 °C extraídos por MMRC-MCA para las reacciones de alquilación intramolecular de Friedel-Crafts de 3 (arriba) y 4 (abajo) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

tración y la temperatura sobre la velocidad o el rendimiento de la reacción.

La optimización mediante el algoritmo MMRC-MCA de los datos obtenidos en la alquilación intramolecular de 3 y 4, en fase homogénea e *in situ*, condujo a la estimación

de espectros y perfiles de concentración imposibles de obtener mediante análisis tradicional UV-Vis, debido a la poca selectividad en las características espectrales.

La linealidad de los parámetros cinéticos y la adecuada correlación con respec-

**Tabla 4.**  $k_{ap}$  y parámetros termodinámicos para la ciclación de **3** y **4**, obtenidos mediante seguimiento de dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas (**7** y **12**), por UV-Vis y análisis MMRC-MCA de  $M_1$

T (K)	$k_{ap} \times 10^3$ (s <sup>-1</sup> ) <sup>a</sup>	Error de ajuste (%) <sup>b</sup>	Ea (kcal/mol)	$\Delta H^\ddagger$ (kcal/mol) T= 298K	logA (s <sup>-1</sup> )	$\Delta S^\ddagger$ (cal/mol.K) T= 298K
293 (3)	0,2	3,06	15	14	7	-26
303 (3)	0,4	1,57				
313 (3)	1	1,46				
293 (4)	1	6,25	13	12	6	-29
303 (4)	2	9,72				
313 (4)	4	8,12				

<sup>a</sup> $V = k_{ap}$ [*orto*-alilnilina];  $k_{ap} = k_{ap}^* [H_2SO_4]^n$ ; [*Orto*-alilnilina]: 4.48E-4 M; [H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>]: 37 M.

<sup>b</sup>Error de ajuste (%) =  $(v(\sum(M_i - C_i)^2 / \sum(C_i)^2)) \times 100$ ;  $C_i$ : concentración experimental de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina (**7** y **12**) obtenida por MMRC-MCA;  $M_i$ : concentración estimada con base en la ecuación  $\ln[(C_e)/(C_e - C_t)]$  vs  $t$ ;  $C_e$  y  $C_t$  son las concentraciones de dihidrodibenzo[*b,e*]azepina en el equilibrio y en el tiempo  $t$ , respectivamente.

to a los datos extraídos mediante CG-DILL, permitieron determinar la consistencia de la optimización mediante MMRC-MCA en la obtención de los perfiles de concentración.

#### AGRADECIMIENTOS

Geovanna Tafurt agradece a Colciencias (Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología) por la beca de sostenimiento del Programa de Apoyo a Doctorados Nacionales 2003, y Alirio Palma agradece por el financiamiento del proyecto de investigación N° 1102-408-20563 de Colciencias.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martin, A. R.; Paradkar, V. M.; Peng, G. W.; Speth, R. C.; Yamamura, H. I.; Horn, A. S. Conformationally restricted tricyclic antidepressants. 1. Octahydrodibenzazepinonaphthyridines as rigid imipramine analogues. *J. Med. Chem.* 1980. **23** (8): 865-873.
- Eberlein, W. G.; Trummlitz, G.; Engel, W. W.; Schmidt, G.; Pelzer, H.; Mayer, N. Tricyclic compounds as selective antimuscarinics. 1. Structural requirements for selectivity toward the muscarinic acetylcholine receptor in a series of pirenzepine and imipramine analogues. *J. Med. Chem.* 1987. **30** (8): 1378- 1382.
- Hino, K.; Nagai, Y.; Uno, H.; Masuda, Y.; Oka, M.; Karasawa, T. A novel class of potential central nervous system agents. 3-phenyl-2-(1-piperazinyl)-5H-1-benzazepines. *J. Med. Chem.* 1988. **31** (1): 107-117.
- Massa, S.; Artico, M.; Mai, A.; Corelli, F.; Botta, M.; Tafir, A.; Pantaleoni, G. C.; Giorgi, R.; Coppolino, M. F.; Cagnotto, A.; Skorupska, M. Pyrrolobenzodiazepines and related system. 2. Synthesis and biological

- properties of isonoraptazepine derivatives. *J. Med. Chem.* 1992. **35** (24): 4533-4541.
5. Ter Laak, A. M.; Venhorst, J.; Donné-Op den kelder, G. M.; Timmerman, H. The histamine H<sub>1</sub>-receptor antagonist binding site. A stereoselective pharmacophoric model based upon (semi-)rigid H<sub>1</sub>-antagonists and including a known interaction site on the receptor. *J. Med. Chem.* 1995. **38** (17): 3351-3360.
  6. Wikström, H. V.; Mensonides-har-sema, M. M.; Cremers, T. I. F. H.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. Synthesis and pharmacological testing of 1,2,3,4,10,14b-hexahydro-6-methoxy-2-methyldibenzo[*c,f*]pyrazino[1,2-*a*]azepin and its enantiomers in comparison with the two antidepressants mianserin and mirtazapine. *J. Med. Chem.* 2002. **45** (15): 3280-3285.
  7. Palma, A.; Barajas, J.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. New and efficient synthesis of 6,11-dihydro-11-ethyl-5*H*-dibenz[*b,e*]azepine derivatives starting from *N*-benzylanilines via amino-Claisen and Friedel-Crafts methodologies. *Synlett.* 2004. **15**: 2721-2724.
  8. Jaimes, J. Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6,11-dihidro-dibenzo[*b,e*]azepina. Trabajo de grado (Maestría en Química). Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. 2004.
  9. Stashenko, E. E.; Martínez, J. R.; Tafurt-García, G.; Palma, A.; Boffill, J. M. A computational study and valence bond approach to the intramolecular electrophilic aromatic substitution mechanism of *ortho*-allyl-*N*-benzylanilines. *Tetrahedron.* 2008. **64** (30-31): 7407-7418.
  10. <http://www.ub.edu/mcr/welcome.html> Fecha de consulta: agosto de 2007.
  11. Doraiswamy, L. K.; Sharma, M. M. Heterogeneous reaction: analysis, examples, and reactor design. Volume 2: Fluid-fluid-solid reactions. Wiley-interscience publication. New York, John Wiley & sons. 1984, 374 p.
  12. Pross, A. Theoretical and physical principles of organic reactivity. New York, John Wiley & Sons, 1995, 294 p.
  13. Connors, K. A. Chemical kinetics. The study or reactions rates in solution. New York, VCH Publishers, 1990, 480 p.
  14. Koizumi, T.; Harada, K.; Mochizuki, E.; Kokubo, K.; Oshima, T. Kinetic evidence for remote  $\pi$ -aryl participation in the BF<sub>3</sub>-catalyzed rearrangement of [2+2] photocycloadducts of diarylhomobenzoquinones with diphenylacetylene. *Org. Lett.* 2004. **6** (22): 4081-4084.
  15. Wang, M. L.; Huang, T. H.; WU, W. T. Kinetics of the oxidation of 5-vinyl-2-norbornene under two-phase-transfer catalysis conditions. *Ind. Eng. Chem. Res.* 2002. **41** (3): 518-523.

16. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced organic chemistry. Part A: structure and mechanisms* (3<sup>rd</sup> ed.). New York, Plenum Press, 1990, 802 p.
17. Amrhein, M.; Srinivasan, B.; Bonvin, D.; Schumacher, M. M. On the rank deficiency and rank augmentation of the spectral measurement matrix. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 1996. **33** (1): 17-33.
18. Crews P.; Rodríguez, J.; Jaspars, M. *Organic structure analysis*. New York, Oxford University Press, 1998, p. 349.
19. Banwell, C. N. *Fundamentos de espectroscopia molecular*. Madrid, Ediciones del Castillo S.A., 1977, p. 216.
20. De Juan, A.; Maeder, M.; Martínez, M.; Tauler, R. Application of a novel resolution approach combining soft- and hard- modelling features to investigate temperature-dependent kinetic processes. *Anal. Chim. Acta.* 2001. **442** (2): 337-350.