

24/38



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**TRANSFORMACIONES EN LA SERIE  
DE LAS DIBENZ-AZEPINAS**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**DULCE MARIA FOSADO VALDERRABANO**

**MEXICO, D. F.**

**1987**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO:

- I.- INTRODUCCION.
- II.- PARTE TEORICA.
- III.- DISCUSION Y RESULTADOS.
- IV.- FORMULAS.
- V.- PARTE EXPERIMENTAL.
- VI.- ESPECTROGRAMAS.
- VII.- CONCLUSIONES.
- VIII.- BIBLIOGRAFIA.

I N T R O D U C C I O N

La azepina es un compuesto heterocíclico de 7 miembros, nitrogenado, que posee 3 dobles ligaduras (estructura I). Al igual que muchos otros núcleos heterocíclicos, el anillo de la azepina puede estar fusionado con benceno. Sin embargo, existen compuestos con notable actividad biológica cuyo esqueleto fundamental es el de una dibenz-azepina. Existen diferentes posibilidades de estar fusionados los anillos bencénicos a la azepina. La posición de los anillos fusionados se señala indicando las letras de los lados del anillo heterocíclico en donde se encuentran los bencenos. Por ejemplo, la estructura II corresponde a la 5H-dibenz[b,f]azepina. Un derivado muy importante del compuesto anterior es la carbamazepina, III, ya que tiene actividad biológica, siendo un agente anticonvulsivo. El nombre sistemático de este compuesto es 5-carbamil-5H-dibenz[b,f]azepina.

Desde el punto de vista de grupos funcionales, la 5H-dibenz[b,f]azepina, II, es una amina aromática, secundaria, y, a la vez, cíclica. Las primeras dos características la hacen similar a la difenil-amina. Sin embargo, el hecho de que el grupo amino forme parte de un anillo de 7 miembros le confiere a este compuesto una reactividad muy diferente, como se verá en el desarrollo de esta tesis.

A su vez, la 5-carbamil-5H-dibenz[b,f]azepina, III, puede considerarse una urea N,N-disustituída.

El objetivo de este estudio fue revisar los métodos de obtención de la carbamazepina y, desde el punto de vista experimental, efectuar una serie de reacciones, con modifica-

ciones, tendientes a su síntesis.

Debido a la relación antes mencionada con la difenilamina, se prepararon algunos derivados de ésta con el fin de servir, en lo posible, de modelo para la síntesis de la molécula más compleja.

El interés primordial del presente trabajo reside en un cuidadoso trabajo de laboratorio, ya que la información existente en patentes o en artículos de revista provenientes de firmas comerciales, se caracteriza por lo escaso o por lo ambiguo de la misma. Por otra parte, se realizó un estudio espectroscópico (Infrarrojo, Resonancia Magnética Nuclear y Espectrometría de Masas) de los compuestos involucrados.

P A R T E   T E O R I C A

La síntesis de un compuesto de cierta complejidad puede llevarse a cabo a partir de intermediarios más o menos complejos (síntesis parcial) o a partir de sustancias sencillas (síntesis total) las cuales provienen de la petroquímica o de los compuestos que se aislan del alquitrán de hulla. En nuestro caso se tenía en mente efectuar los últimos pasos conducentes a la formación de la carbamazepina.

En un principio se pensó partir de la 5H-dibenz[b,f]-azepina, II, la cual se conoce comercialmente como imino-estilbeno<sup>1</sup>. El siguiente paso sería hacer reaccionar este compuesto con fosgeno para obtener la 5-clorocarbonil-5H-dibenz[b,f]azepina<sup>2,3</sup>. La 5-carbamil-5H-dibenz[b,f]azepina (carbamazepina) se obtiene por amidación del 5-clorocarbonil-derivado anterior, IV, con amoniaco gaseoso (mismas patentes). Sin embargo, se encontró que aun cuando este compuesto se vende como reactivo, no es ofrecido por los proveedores industriales.

Por el contrario, se encontró que la 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, V, también conocida como imino-dibencilo, sí se encuentra disponible a nivel industrial. La transformación de imino-dibencilo a imino-estilbeno involucra 4 pasos, los cuales se describen a continuación.

La primera reacción consiste en acetilar la amina secundaria para obtener el 5-acetil-imino-dibencilo, VI. Esta reacción tiene por objeto quitar la reactividad al nitrógeno del compuesto V, ya que la siguiente etapa es hacer reaccionar el acetil-derivado VI con N-bromo-succinimida. El com-



puesto VII resulta de la bromación bencílica, característica del reactivo empleado. De no estar acetilada la posición 5 ocurriría también la bromación en el nitrógeno.

La tercera etapa de la síntesis es la dehidro-bromación de la 5-acetil-10-bromo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, VII, al hacerla reaccionar con solución de hidróxido de potasio al 50%. Es de hacer notar que no se hidroliza el grupo amido, conservándose el grupo acetilo en 5.

Finalmente, la remoción del grupo acetilo en el compuesto anteriormente formado, VIII, conduce al imino-estilbeno, II. Esta reacción se lleva a cabo mediante prolongado calentamiento a reflujo (18 horas) con una solución de potasa alcohólica<sup>4</sup>. Estequiométricamente, esta reacción equivale a una hidrólisis; sin embargo, no es una hidrólisis propiamente dicha puesto que no va en medio acuoso. Sin embargo, tampoco puede considerarse como una alcohólisis.

Considerando lo anterior y sabiendo, por otra parte, que la información proporcionada por las patentes o por artículos provenientes de firmas comerciales es de limitada utilidad, como se mencionó en la introducción, se consultaron otras fuentes. Con este fin se revisó la química de la difenil-amina que tuviera relación con algunas de las reacciones arriba descritas. Se estudió tanto lo relacionado a la preparación de la N,N-difenil-urea así como la acilación de la difenil-amina.

Se ha descrito<sup>5,6</sup> la obtención de la difenil-urea así

métrica, IX, al hacer pasar una corriente de oxícloruro de carbono (fosgeno) por una solución de difenil-amina en cloroformo. El gas es absorbido y el ácido clorhídrico de reacción forma clorhidrato de difenil-amina, el cual se separa. El producto formado X se conoce como cloruro de difenil-urea y, al hacerlo reaccionar con amoníaco en solución alcohólica, conduce a la difenil-urea IX. El compuesto X también recibe el nombre de cloruro de difenil-carbamilo<sup>7</sup>. El átomo de cloro en esta sustancia no tiene la reactividad de un cloruro de ácido debido al aporte electrónico del átomo de nitrógeno vecino, por lo que la reacción de X con los alcoholes ocurre en forma muy lenta.

Una técnica más detallada, y diferente en cuanto a ejecución, para la obtención de la difenil-urea asimétrica ha sido descrita por Ryan y O'Toole<sup>8</sup>, quienes calientan a ebullición una mezcla 1:4 de cloruro de difenil-urea y metanol, pasando una corriente de amoníaco en la mezcla durante 15 minutos.

Otra forma de preparar ureas asimétricas es hacer reaccionar el clorhidrato de una amina secundaria con cianato de potasio. Por ejemplo, a partir del clorhidrato de N-metil-anilina se obtiene la metil-fenil-urea asimétrica, conocida también como metil-fenil-carbamida asimétrica. Sin embargo, el clorhidrato de difenil-amina no reacciona<sup>9</sup> con cianato de potasio para dar la difenil-urea IX.

Por otra parte, se ha descrito la obtención de la cloro-formanilida, XI, al hacer reaccionar fenil-uretano con

pentacloruro de fósforo<sup>10</sup>. Por tanto se buscó bibliografía sobre el difenil-uretano<sup>11-13</sup>. Este resulta al hacer reaccionar éster clorocarbónico (cloroformiato de etilo) con difenil-amina en solución bencénica.

Finalmente, se buscó la preparación de la N,N-difenil-acetamida (N-acetil-difenilamina, XII) ésta se obtiene al hacer reaccionar difenil-amina en benceno con cloruro de acetilo<sup>14</sup> ó al calentar a reflujo una solución de difenil-amina en xileno en presencia de anhídrido acético<sup>15</sup>.

## DISCUSION Y RESULTADOS

El imino-dibencilo, V, presenta en su espectro infrarrojo señales agudas en 3385 y 3400  $\text{cm}^{-1}$  (NH), más intensa la primera que la segunda. En su espectro de RMP se observa en 3.05 una señal simple que integra para 4 hidrógenos ( $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ) y en 5.85 una señal amplia, la cual desaparece al agregar  $\text{D}_2\text{O}$  (NH). Los hidrógenos aromáticos originan señales parcialmente superpuestas entre 6.6 y 7.2 (S-Hs).

Quando se intentó acetilar el compuesto anterior calentándolo con anhídrido acético a  $100^\circ$  durante 3 h, se aisló un sólido ceroso con amplio punto de fusión ( $59\text{-}81^\circ$ ) y un aceite residual que no cristalizó. Se obtuvieron resultados satisfactorios cuando la reacción se llevó a cabo con cloruro de acetilo y benceno anhidro como disolvente. Se obtuvo un sólido de color crema con punto de fusión  $77\text{-}79^\circ$  (rendimiento, 87.5%). El compuesto acetilado VI muestra en su espectro infrarrojo una banda de carbonilo en  $1667\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{-CO}$ ) desapareciendo las señales agudas (NH) existentes en el espectro del compuesto V. En su espectro de resonancia magnética protónica se observa un pico intenso en 1.87 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), en tanto que los 2 metilenos, ahora no equivalentes, dan lugar a un sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$ : dos grupos de señales que presentan simetría, con centro en 3.04 ppm. Finalmente, los 8 hidrógenos aromáticos originan señales acumuladas alrededor de 7.14 ppm, sitio en que se encuentra el pico sobresaliente. La presencia del sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$  indica que el grupo acetilo se enciema sobre los grupos metileno. Esto está de acuerdo con los resultados obtenidos en estudios de termoquímica<sup>16</sup>, los cuales indican que los derivados N-sustituídos de la dibenz-aze

pina tienen el sustiyente sobre la molécula, dando una simetría de tipo esférico. Aparte de los datos espectroscópicos anteriormente citados, la pureza del compuesto se comprobó mediante espectrometría de masas, coincidiendo su peso molecular teórico de 237 (calculado para  $C_{16}H_{15}ON$ ) con el encontrado,  $M^+$  237. Esta comprobación, tanto estructural como de pureza, es muy importante ya que el punto de fusión observado ( $77-79^{\circ}$ ) es mucho más bajo que el descrito<sup>4</sup> ( $96-97^{\circ}$ ). Esto se explica como un caso de polimorfismo, fenómeno mencionado en la referencia 16 respecto a compuestos relacionados.

La siguiente etapa de la síntesis fue la bromación del compuesto VI para obtener el 5-acetil-10-bromo-imino-dibencilo, VII. Se utilizó N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono como disolvente y una lámpara solar de 275 watts. Se hicieron varios experimentos siguiendo un método descrito<sup>17</sup>, sin lograr aislar puro el bromo-derivado VII. Por lo anterior se buscó la bibliografía relacionada con un compuesto más sencillo, el 1-bromo-1,2-difenil-etano ( $\alpha$ -bromo-bibencilo). Se encontró que éste ha sido preparado por otra ruta, es decir haciendo reaccionar el 1,2-difenil-etanol con ácido bromhídrico<sup>18</sup>. El bromo-difenil-etano mencionado ha sido obtenido, pero en compañía de otros productos, al hacer reaccionar bromo sobre difenil-etano<sup>19</sup>. Sin embargo, el 1-bromo-1,2-difenil-etano no ha sido preparado utilizando N-bromo-succinimida. En un principio se pensó que, en nuestro caso, la molécula también se estaba dibromando; sin embargo, la dificultad estriba más bien en lo inestable del compuesto,

el cual tiende a dehidro-bromarse. Por lo anterior, se procedió a bromar y dehidro-bromar, sin aislar el compuesto VII. Terminada la reacción de bromación se filtró la succinimida formada y se concentró en un evaporador rotatorio, casi a sequedad. El aceite residual se diluyó en etanol y se trató con solución de hidróxido de potasio al 50 %, calentando hasta  $60^{\circ}$ . Se obtuvo sólido que, recristalizado de éter, fundió a  $109-114^{\circ}$ . Su espectro de resonancia magnética nuclear indica que los cristales retuvieron algo de éter, al parecer de cristalización dado lo volátil del mismo. El rendimiento de ambas reacciones fue de 62 %. Este producto se recristalizó de gasolina blanca, fundiendo a  $111-113^{\circ}$ . En su espectro infrarrojo la banda de carbonilo del grupo acetilo aparece ahora en  $1692\text{ cm}^{-1}$ , siendo el resto del espectro muy diferente al del 5-acetil-imino-dibencilo VI. Que se trata del compuesto VIII se confirmó mediante su espectro de resonancia magnética protónica en el cual se observa un pico intenso en 1.85 (3 H) correspondiente al metilo del acetilo, una señal simple en 6.92 (2 H) proveniente de los hidrógenos vinílicos y, finalmente, en 7.36 ppm un pico ensanchado en su base (8 H) debido a los hidrógenos aromáticos. Su espectro de masas indica un ión molecular de 235, el cual coincide con el peso molecular calculado para  $C_{16}H_{13}ON$ . Es de hacer notar que nuestro punto de fusión ( $111-113^{\circ}$ ) coincide con el descrito por Gipsstein<sup>2</sup> ( $112^{\circ}$ ), a diferencia del mencionado por Schindler y Blattner<sup>4</sup> ( $121-122^{\circ}$ ). Que nuestro compuesto está químicamente puro lo indican 3 técnicas espectroscópicas distintas.

La siguiente etapa de la síntesis fue la obtención de

la 5H-dibenz[b,f]azepina o imino-estilbeno, II. Este resulta al calentar prolongadamente el compuesto VIII con potasa alcóhólica. El imino-estilbeno se obtuvo con un rendimiento de 71 %. Cristaliza de etanol en forma de hojuelas amarillas, nacaradas, con punto de fusión 197-198°. En su espectro infrarrojo se observa una señal aguda, bastante intensa, en 3345  $\text{cm}^{-1}$  (NH), desapareciendo por completo la banda de carbonilo del grupo acetilo. Su espectro de resonancia magnética protónica concuerda con el infrarrojo en cuanto a que no se observa señal alguna proveniente de un metilo de acetilo. Los protones vinílicos dan lugar a una señal simple en 6.30 y los hidrógenos aromáticos originan un multiplete entre 6.4 y 7.3 ppm (8 H). Alrededor de 4.64 se observa una ligera curvatura ascendente de la línea base de ruido. Se comprobó que se trata de la señal proveniente de la unión N-H ya que, al agregar D<sub>2</sub>O, aparece una señal aguda en 4.63 (DOH). Su espectro de masas muestra que el ión molecular (193) es a su vez el pico base, es decir el pico del 100 %. Este espectro es sui generis ya que, por una parte, muestra unas cuantas señales, de muy baja intensidad y, por otra, hay un grupo de señales alrededor del ión molecular, en 190, 191, 192, 193 (el ión molecular) y 194 (M+1)<sup>+</sup>. Este curioso patrón de fragmentación en el cual se observa la pérdida 3 veces consecutiva de una unidad a partir del ión molecular es de interés ya que la primera pérdida es fácil de explicar pues corresponde al hidrógeno del NH; sin embargo, las otras 2 pérdidas de una unidad son muy difíciles de interpretar desde el punto de vista mecánico. Esto ha dado lugar a una publicación muy reciente<sup>21</sup> so



bre el patrón de fragmentación en espectrometría de masas en este tipo de heterociclos.

El siguiente paso de la síntesis es la reacción de la 5H-dibenz[b,f]azepina con fosgeno para dar el compuesto IV. Siendo el fosgeno un gas muy peligroso debido a su toxicidad, el cual incluso ha sido usado como gas de guerra<sup>22</sup>, se hizo un estudio bibliográfico muy amplio respecto a este compuesto. Desde el punto de vista de los grupos funcionales, el fosgeno es el dicloruro del ácido carbónico, pero se le conoce más bien como oxiclorigeno de carbono, óxido clorocarbónico y clorigeno de carbonilo. A la temperatura ambiente es un gas so focante que lesiona las vías respiratorias. Se ha calculado que, fisiológicamente, la toxicidad del fosgeno es unas 15 ve ces mayor que la del cloro. No es particularmente irritante a los ojos o a las vías respiratorias altas, pero al hidrolizarse el gas dá bióxido de carbono y 2 moléculas de ácido clorhídrico, por lo que los más afectados son los bronquios y los pulmones. Es por esto que el fosgeno queda clasificado dentro de los gases asfixiantes. En la industria se obtiene a partir de monóxido de carbono y cloro<sup>22,23</sup>. Sin embargo, puede prepararse en el laboratorio a partir de tetraclorigeno de carbono y ácido sulfúrico fumante<sup>24</sup> o, en vez de éste, ácido sulfúrico concentrado que contiene 2 % en peso de tierra de infusorios calcinada<sup>25</sup>. La formación de fosgeno ha sido explicada mediante diferentes ecuaciones, siendo los co-productos clorigeno de sulfurilo y ácido cloro-sulfónico<sup>24</sup> o clorigeno de piro-sulfurilo<sup>25</sup> ( $\text{ClSO}_2\text{OSO}_2\text{Cl}$ ). Este último<sup>26</sup> es el

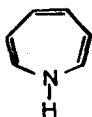
dicloruro del ácido piro-sulfúrico ( $H_2S_2O_7$ ) o el anhídrido del ácido clorosulfónico ( $ClSO_3$ ). Dada su toxicidad, es muy importante la detección del fosgeno en el aire; un método muy sensible de identificación se basa en el empleo de un papel reactivo hecho a base de soluciones en etanol o en tetracloruro de carbono de partes iguales de p-dimetil-amino-benzaldehído y difenil-amina incolora. El papel toma color amarillo-naranja en una atmósfera que contenga una parte por millón de fosgeno<sup>24,27</sup>.

La reacción del fosgeno con la anilina es sumamente rápida dando lugar a la formación de carbanilida,  $CO(NHC_6H_5)_2$ . Se ha descrito que la reacción del fosgeno con la difenil-amina<sup>5,6</sup> conduce en forma sencilla a la formación del cicruo de difenil-carbamilo, X. Como se tenía mayor disponibilidad de imino-dibencilo que de imino-estilbeno, el intento de reacción con fosgeno se llevó a cabo con el primero, siguiendo la técnica descrita<sup>28</sup> en la patente americana 2,762,796. Sin embargo, en vez del producto de reacción, se obtuvo imino-dibencilo recuperado. Posiblemente el flujo de fosgeno obtenido en el laboratorio<sup>25</sup> no es suficiente, comparado con el proveniente de un tanque. Dado que en México no se dispone comercialmente de fosgeno, y dada la toxicidad del mismo, no se continuaron los experimentos tendientes a la formación del compuesto XIII. La baja reactividad del imino-dibencilo es muy probable que se deba a la dificultad de poderse llevar a cabo la inversión piramidal en el átomo de nitrógeno ya que es una amina secundaria cíclica bastante tensionada, como se

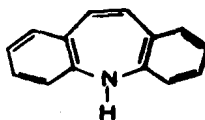
observa en su modelo molecular. La diferente reactividad entre la difenil-amina, XIV, y el imino-dibencilo, V, se pone de manifiesto en la reacción de formación del correspondiente uretano. El compuesto XV se obtuvo al calentar a reflujo 2 moles de difenil-amina con 1 mol de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción toma color obscuro casi negro. Se diluye con benceno hirviendo para filtrar el clorhidrato de difenil-amina formado y del filtrado se aísla el uretano crudo, el cual cristalizado de alcohol amílico fundió a  $69-71^{\circ}$  y re cristalizado de hexano funde a  $72^{\circ}$ . El imino-dibencilo, V, no reacciona en estas condiciones con cloroformiato de etilo y se ha descrito<sup>4</sup> que es necesario hacerlo reaccionar primero con amido de sodio para formar el anión nitrogenado. El uretano XV presenta en su espectro infrarrojo una banda intensa de absorción en 1725 (carbonilo de éster), observando la desaparición de las bandas agudas en 3395 y 3418  $\text{cm}^{-1}$  (NH) existentes en el espectro de la difenil-amina. Su espectro de resonancia magnética protónica muestra un triplete en 1.21 ( $\text{CH}_3$ ) y un cuadruplete en 4.21 ( $\text{COOCH}_2$ ), ambos con una constante de acoplamiento de 7 hertz. Los protones aromáticos dan lugar a una señal muy intensa, ensanchada en su base, en 7.30 ppm (10 Hz). Su espectro de masas muestra un ión molecular muy intenso (94.7 %), el cual coincide con el peso molecular de 241 calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ . El pico base se localiza en 168 e indica la pérdida del grupo carboxilo ( $\text{M} - \text{COO}_{25}\text{H}_5$ )<sup>+</sup> y, en 169 se observa un pico significativo (62 %) que corresponde a un catión de difenil-amina ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$ )<sup>+</sup>.

Resumiendo, las reacciones que se efectuaron para transformar el imino-dibencilo en imino-estilbeno son de interés ya que este último no se encuentra disponible en escala industrial.

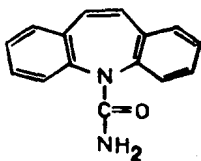
## FORMULAS



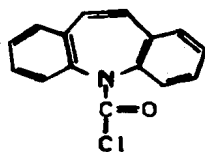
I



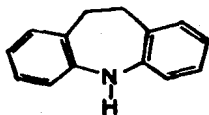
II



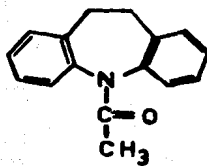
III



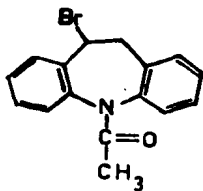
IV



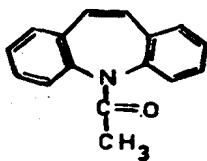
V



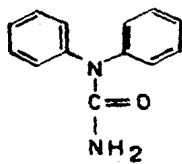
VI



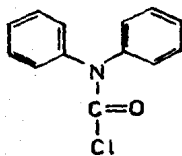
VII



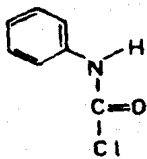
VIII



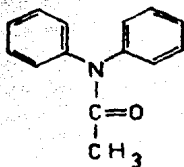
IX



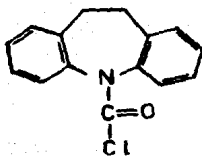
X



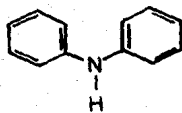
XI



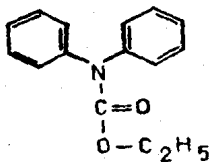
XII



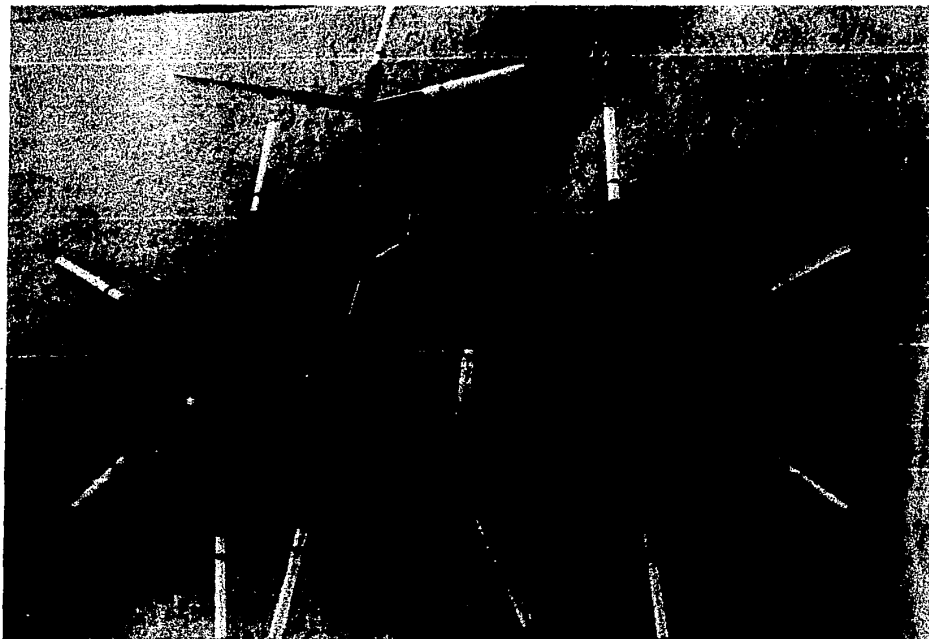
XIII



XIV



XV



Fotografía del modelo molecular del 5-acetil-1-iminodibencilo, en donde se observa la cercanía del grupo carbonilo sobre 2 de los 4 hidrógenos de los 2 grupos  $\text{CH}_2$ .



P A R T E E X P E R I M E N T A L

Los espectros IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 599-B, en pastilla de KBr. Los espectros de RMP fueron determinados en  $\text{CDCl}_3$  en un espectrómetro Varian EM-390, utilizando TMS como referencia interna. Los espectros de masas fueron determinados en el Instituto de Química, UNAM, en un aparato Hewlett-Packard 5985-B.

10,11-Dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (Imino-dibencilo).

V.- Se utilizó el suministrado por Aldrich.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3385 y  $3400 \text{ cm}^{-1}$  (NH). RMP ( $\delta$ ) 3.05 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) y 5.85 ppm (amplia, NH).

5-Acetil-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina (5-Acetil-iminodibencilo), VI.- En un matraz redondo de 100 ml y 3 bocas 14/20, provisto de un agitador magnético, un refrigerante para reflujo con tubo de  $\text{CaCl}_2$ , un embudo de adición Micro-Quick fit adaptado con tubo de hule, y un tapón de vidrio en la 3a. boca, se colocaron 5 g de iminodibencilo y 17 ml de benceno anhidro. Se inició la agitación y el calentamiento hasta reflujo, y se comenzaron a agregar, gota a gota (20 min), 2.6 ml de cloruro de acetilo mediante el embudo (tapado). Se dejó 4 h a reflujo, con agitación; la solución se oscurece y toma color ámbar. Se enfrió en hielo-agua, se pasó a un embudo de separación enfriado en hielo-agua y se lavó 2 veces con 10 ml de solución fría de  $\text{NaHCO}_3$  al 2 % y luego con solución salina fría hasta pH neutro. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y  $\text{CaCl}_2$  anhidro y se concentró en Rotavapor, quedando un aceite café. Se dejó en reposo, formándose grumos. Estos se disolvieron en me

tanol caliente, pero no cristaliza; se evaporó en Rotavapor a sequedad, se enfrió y talló para cristalizar. Se filtró con a ayuda de hexano, obteniendo 5.32 g (87.5 %) de sólido color crema, con p.f. 77-79°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1667  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). RMP ( $\delta$ ) 1.87 (s,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ) y 3.04, sistema  $\text{A}_2\text{B}_2$  (2  $\text{CH}_2$ ). Ver fotografía en la sección de fórmulas. P.M. calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}$ , 237. Encontrado,  $\text{M}^+$  237, 34.6 %;  $m/z$  195.2, 100 % ( $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}^+$ , imino-dibencilo<sup>+</sup>);  $m/z$  194.2, 60.8 % ( $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}^+$ );  $m/z$  43.1, 20.6 % ( $\text{CH}_3\text{-CO}^+$ ).

5-Acetil-5H-dibenz[b,f]azepina (5-Acetil-iminoestilbeno), VIII.- En un matraz redondo de 50 ml y 2 bocas, provisto de un termómetro que llegue a la solución, un refrigerante para reflujo con tubo de  $\text{CaCl}_2$  y una barra magnética, se colocaron 2 g de 5-acetil-iminodibencilo, 17 ml de  $\text{CCl}_4$  anhidro y 1.6 g de N-bromo-succinimida. Se montó el matraz sobre un a gitador magnético y se colocó enfrente del matraz una lámpara solar de 275 W (Sunlamp, General Electric), como a 25 cm de distancia, cubriendo con papel aluminio para evitar la luz di recta en los ojos. Se inició la agitación y se encendió la lámpara. Fue subiendo la temperatura de la mezcla de reacción de  $\sim 25^\circ$  a  $62^\circ$ , en aproximadamente 15 min. Llegando a esta temperatura, se disparó la reacción y comenzó a subir la temperatura rápidamente, la cual se controló encendiendo la campana y aplicando un paño húmedo. La reacción exotérmica duró  $\sim 10$  min y luego comenzó a bajar la temperatura. Se mantuvo a  $60.5^\circ$  durante 10 min más. Se retiró el matraz y se dejó enfriar a temperatura ambiente ( $\sim 20$  min), se enfrió en baño de hielo-a gua, se filtró la succinimida formada y se lavó con  $\text{CCl}_4$ . Se obtuvieron 0.85 g de ésta (95.5 % de rendimiento) con p.f.

122-124°. El filtrado se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró en Rotavapor a sequedad en atmósfera de nitrógeno, manteniendo la temperatura del baño a 50°; primero con trompa de agua y luego con bomba de alto vacío. (¡Cuidado, se forma espuma espesa, que tiende a salirse!). El aceite residual pesó 2.81 g (el 100 % son 2.66 g; aun retiene disolvente).

Este aceite se puso a dehidrobromar en el mismo matraz: se agregaron 5.6 ml de etanol y se calentó para disolver, se enfrió a temperatura ambiente y se le agregaron, gota a gota, en la balanza, 1.12 g de solución de KCH al 50 %; se agitó con un termómetro, subiendo espontáneamente la temperatura hasta ~40°, luego se calentó en una parrilla, con agitación, hasta 60°. Después de unos minutos, comenzó a formarse un sólido blanco. Se continuó la agitación, ya sin calentamiento, 30 min, y se dejó en reposo 30 min más. Después se enfrió en baño de hielo-agua y se le agregaron 20 ml de agua helada. Se talló con una espátula, y después de algunos minutos (~15) comenzó a solidificar. Se enfrió y se rompieron los grumos, se filtró y se dejó secar. Se obtuvieron 1.78 g (90 %) de sólido amarillento, con p.f. 100-108° (ablanda a 88°). Recristalizado de éter se obtuvieron 1.22 g (62 %) de polvo blanco, con p.f. 109-114° (ablanda a 95°). Recristalizado de gasolina blanca fundió a 111-113°.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr), 1682  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ). RMP ( $\delta$ ) 1.85 (s,  $\text{CH}_3$ ), 6.92 (s,  $\text{CH}=\text{CH}$ ) y 7.36 (casi simple, Hs arom.). P.M. calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ON}$ , 235. Encontrado,  $\text{M}^+$  235.2, 26.7 %; m/z 193.1, 100 % ( $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}^+$ , imino-estilbeno<sup>+</sup>).

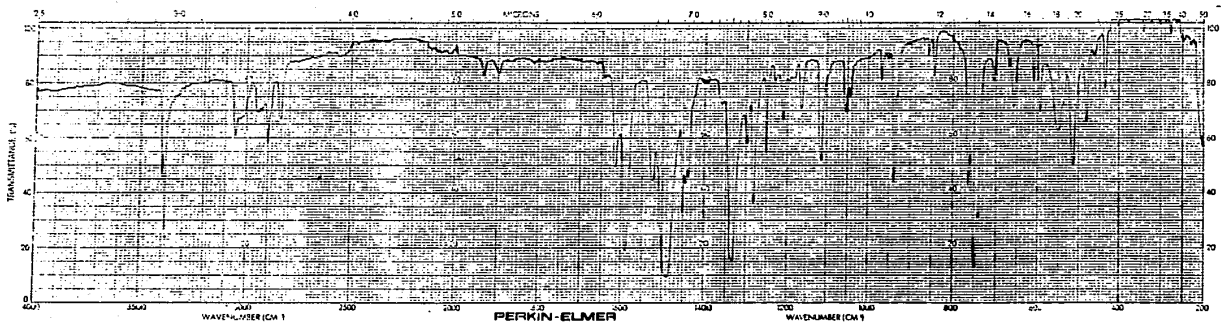
5H-Dibenz[b,f]azepina (Iminoestilbeno), II. - En un ma-

traz redondo de 50 ml, provisto de un agitador magnético y un refrigerante para reflujo con tubo de  $\text{CaCl}_2$ , se pusieron 4 ml de etanol absoluto y se agregaron 0.6 g de KOH. Se agitó hasta disolución. Después se le agregó 1 g del acetil-imino-estilbeno y se calentó a reflujo, con agitación, durante 18 h (después de 1 1/2 h se comenzó a formar sólido). Se enfrió en baño de hielo-agua y se filtró, lavando con un poquito de etanol frío y luego con agua fría, hasta que pase neutra. Se obtuvieron 0.58 g de polvo amarillo, con p.f. 197-199° (sublima ~185°). Rendimiento, 71 %. Cristalizado de etanol, se obtuvo en forma de hojuelas amarillas nacaradas (0.49 g) con p.f. 197-198° (sublima ~183-186°). Para efectos prácticos puede obviarse la cristalización.  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) 3345  $\text{cm}^{-1}$  (NH). RMF ( $\delta$ ) 6.30 (s, CH=CH) y 4.63 (muy amplia, NH). P.M. calc. para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}$ , 193. Encontrado,  $M^+$  193.1, 100 %; m/z 192.1, 36.1 % y 191.1, 21 % (sobre la estructura de estos fragmentos, véase<sup>21</sup>).

Difenil-uretano. XV.— En un matraz redondo de 50 ml y boca 14/35, provisto de un agitador magnético y refrigerante para reflujo con tubo de  $\text{CaCl}_2$ , se colocaron 10 g de difenilamina y 2.8 ml de cloroformiato de etilo. Se calentó a 92-95° durante 2 h en un baño de silicón, controlado eléctricamente y con agitación. La mezcla de reacción, al comenzar el calentamiento, se disuelve completamente, quedando un líquido de color oscuro, casi negro. Al poco tiempo, se comienza a formar un sólido. Al terminar el calentamiento, el sólido formado es de color azul cobalto, oscuro. Se le agregaron 20 ml de benceno hirviendo, se calentó hasta ebullición y se filtró.

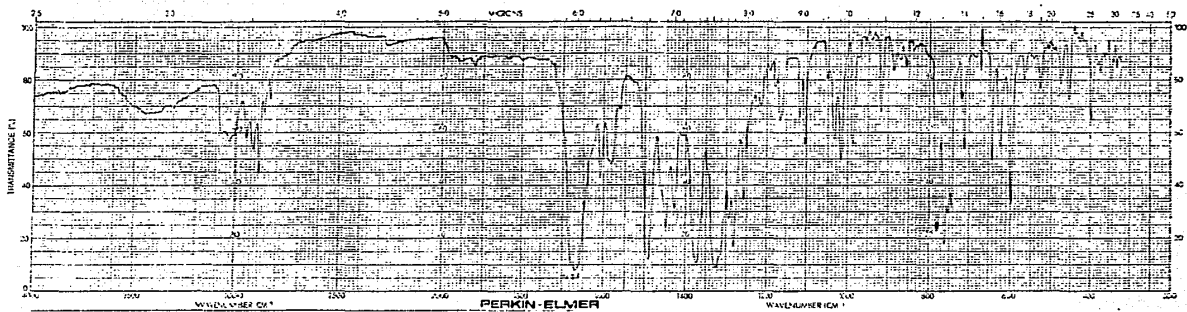
El sólido se siguió lavando con más benceno hirviente (~30 ml) y se descartó. El filtrado, de color azul, se evaporó en un Rotavapor, en atmósfera de nitrógeno, quedando un líquido de color azul oscuro que solidifica por enfriamiento y reposo. Se filtró y secó, obteniendo 6.17 g de cristales grandes, grises, con p.f. 53-67°. Recristalizando de alcohol amílico, se obtuvieron cristales cerosos, blancos, con p.f. 69-71°. Finalmente, una recristalización de hexano dió cristales blancos, pequeños, con p.f. 72°.  $\nu_{\max}$  (KBr) 1725  $\text{cm}^{-1}$  (carbonilo de éster). RMP ( $\delta$ ) 1.21 (t,  $\text{CH}_3$ ), 4.21 (c,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ), ambos con  $J=7$  Hz, y 7.30 ppm (casi simple, Hs aromáticos). P.M. calc. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ , 241. Encontrado,  $M^+$  241.2, 94.7 %;  $m/z$  168.2, 100 % ( $M^+ - \text{COOC}_2\text{H}_5$ );  $m/z$  169.1, 62.1 %  $[(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{NH}]^+$ .

ESPECTROGRAMAS

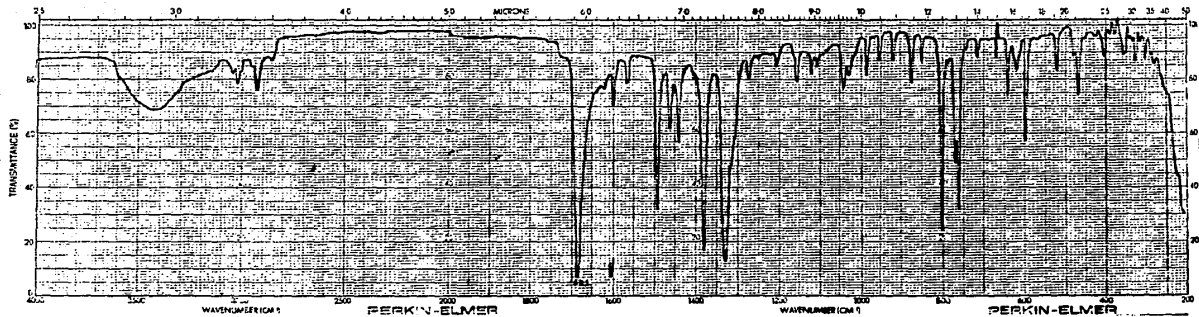


10,11-Dihidro-5H-dibenz b,f azepina, V.

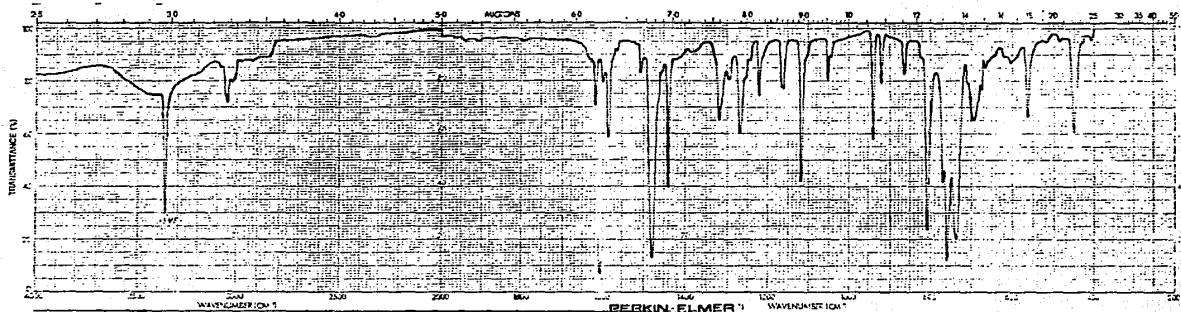




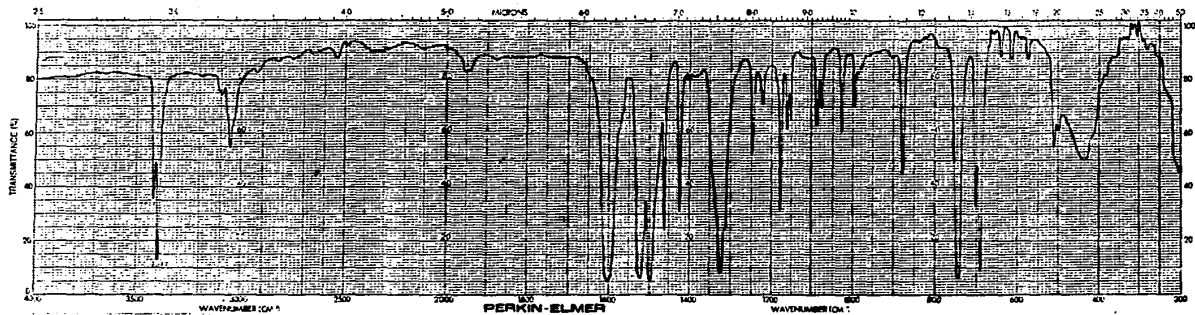
5-Acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]  
azepine, VI.



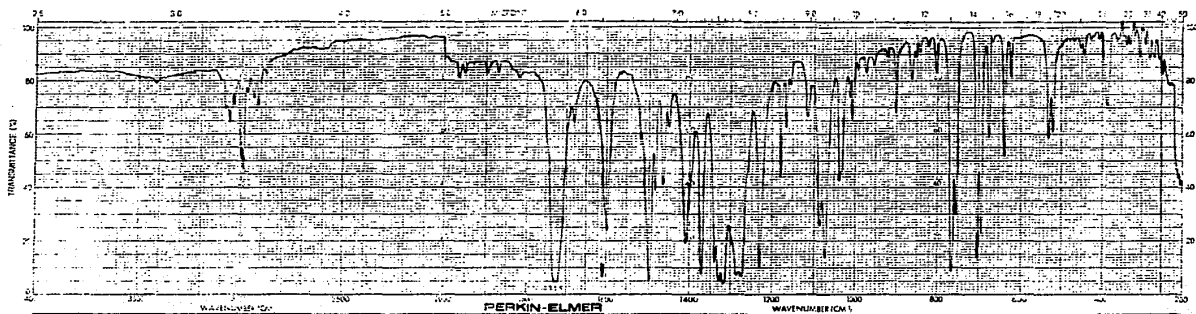
5-Acetyl-5H-dibenz[b,f]azepina, VIII.



5H-Dibenz[b,f]azepina, II.

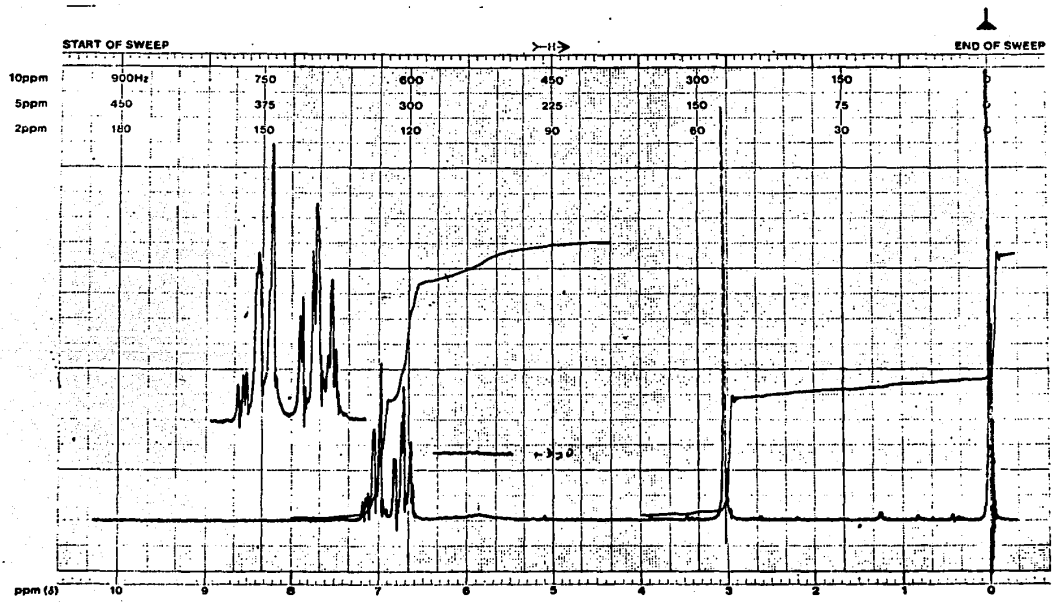


Difenil-amina, XIV.

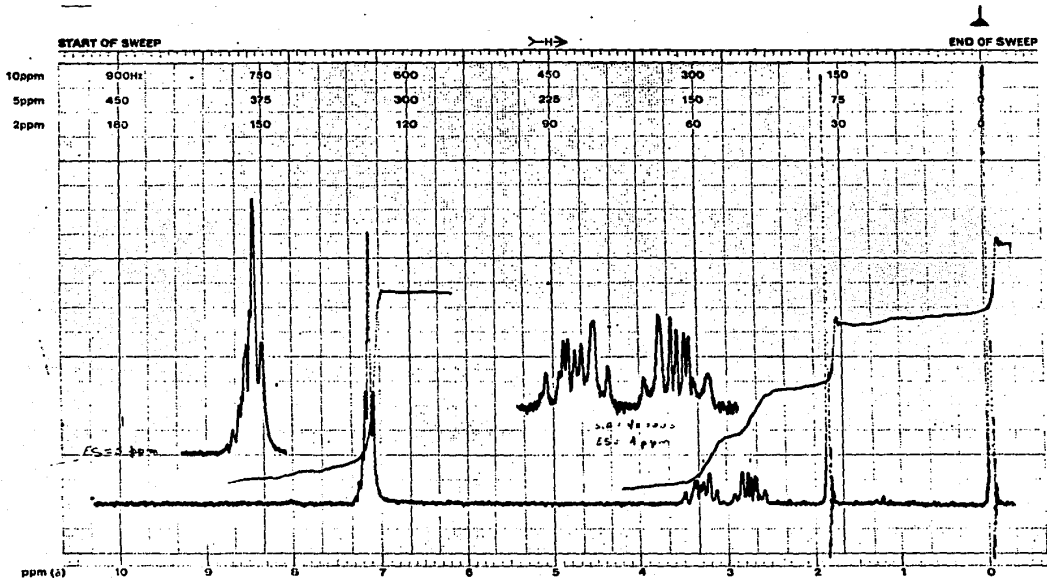


Difenil-uretano, XV.

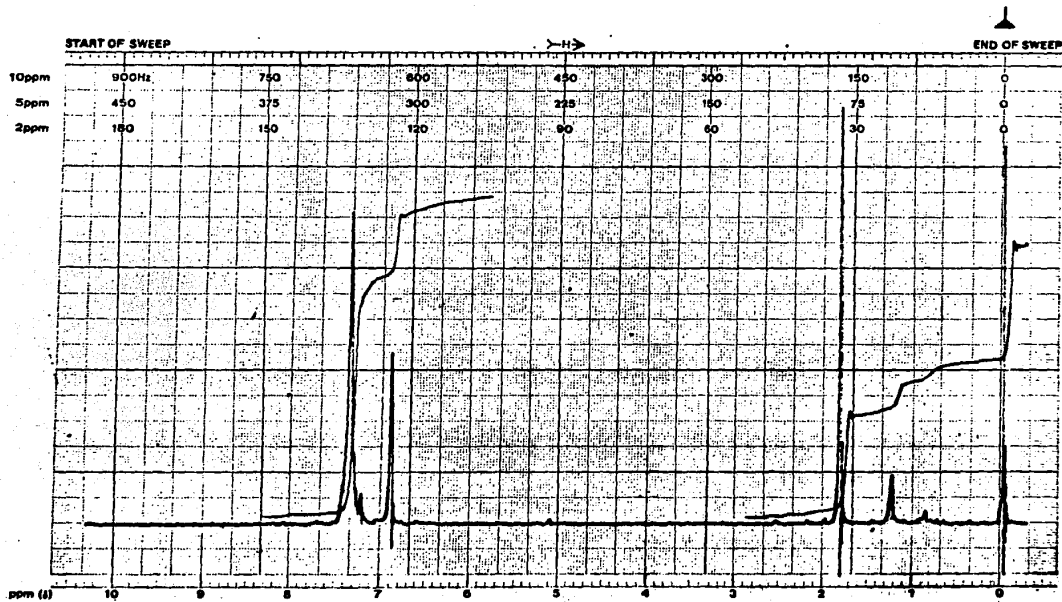
varian instrument division  
palo alto, california



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER

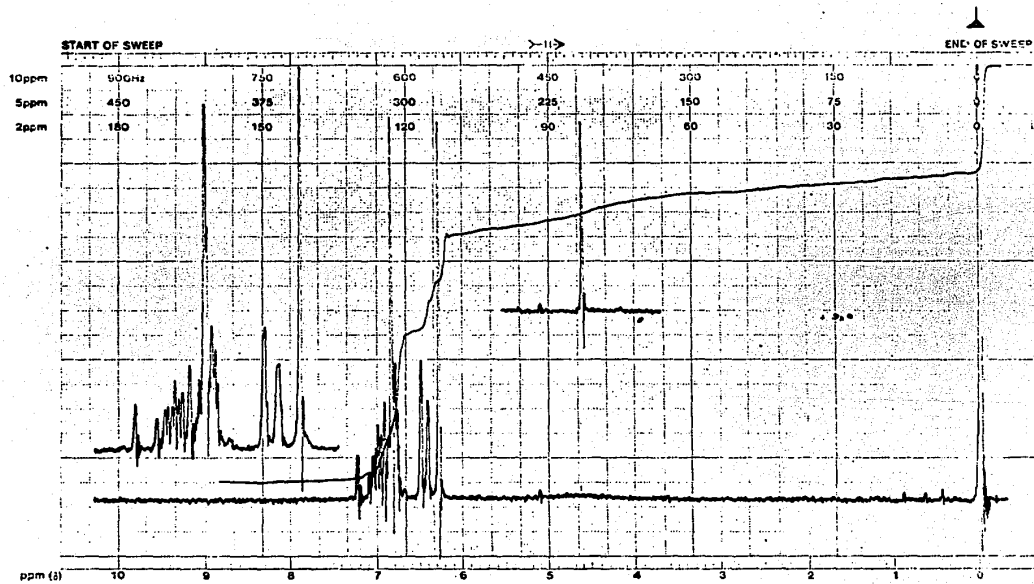


5-Acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]  
azepina, VI.



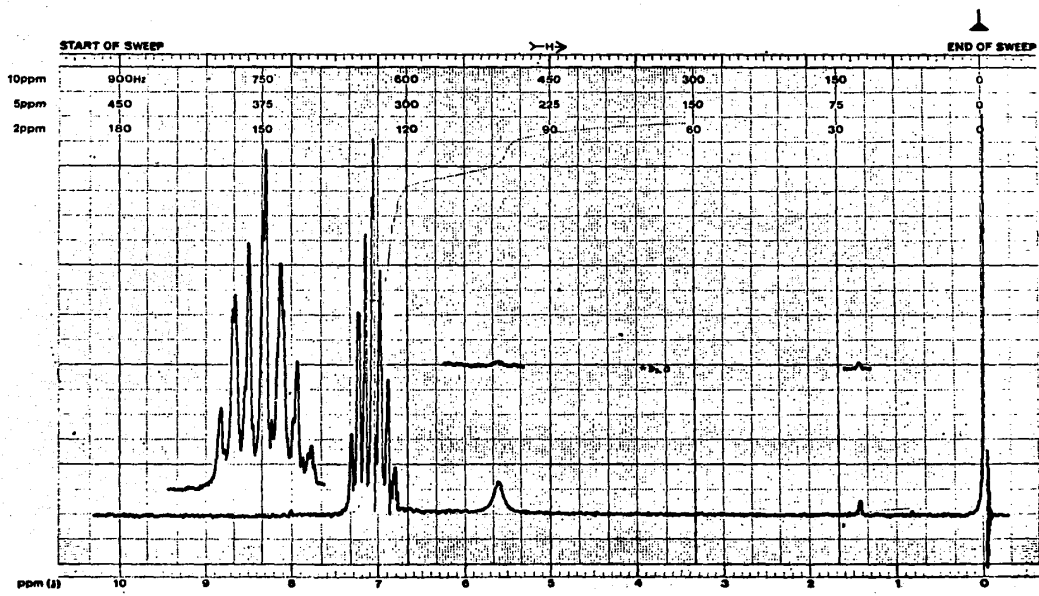
5-Acetyl-5H-dibenz[b,f]azepina; VIII.





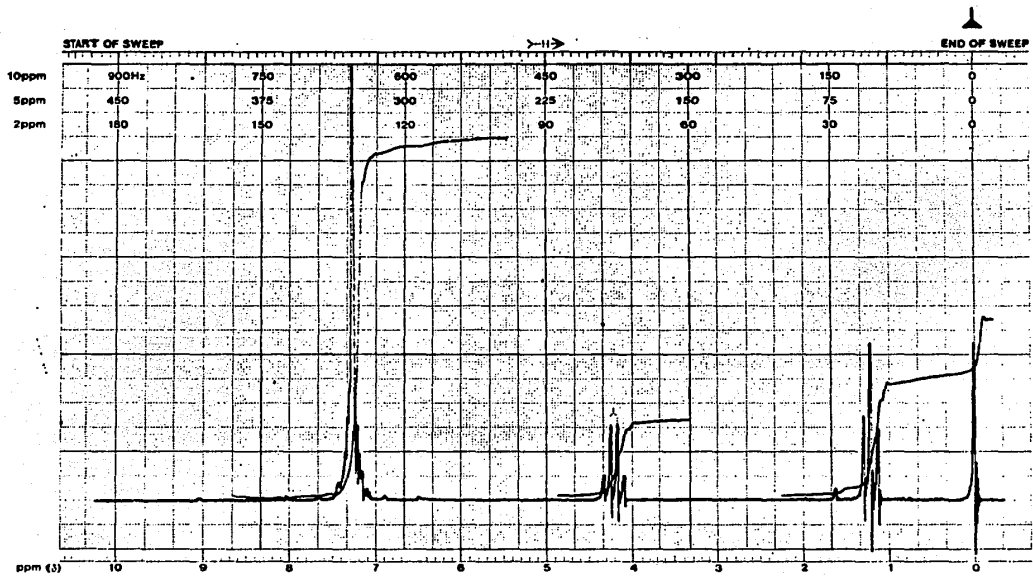
5H-Dibenz[b,f]azepina, II.

varian instrument division  
palo alto, california

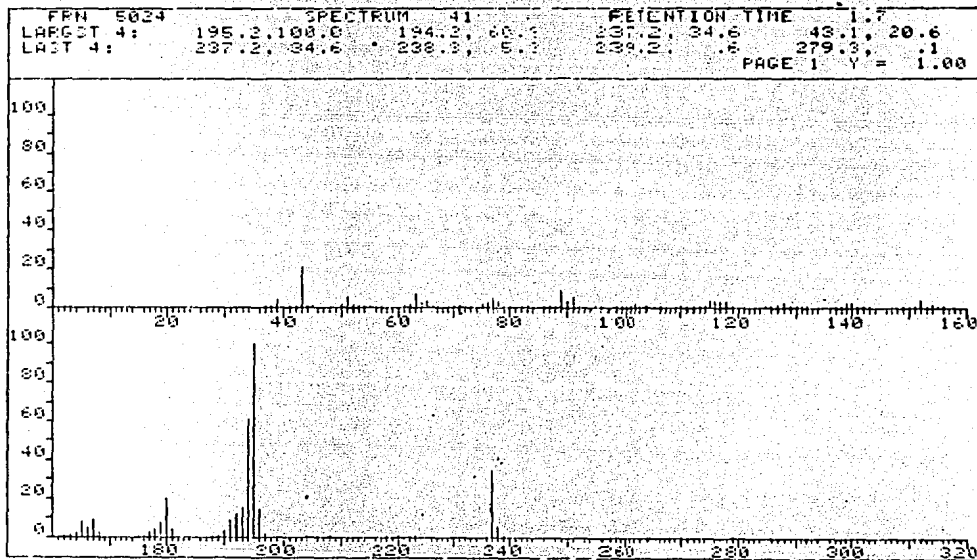


Difenil-amina, XIV.

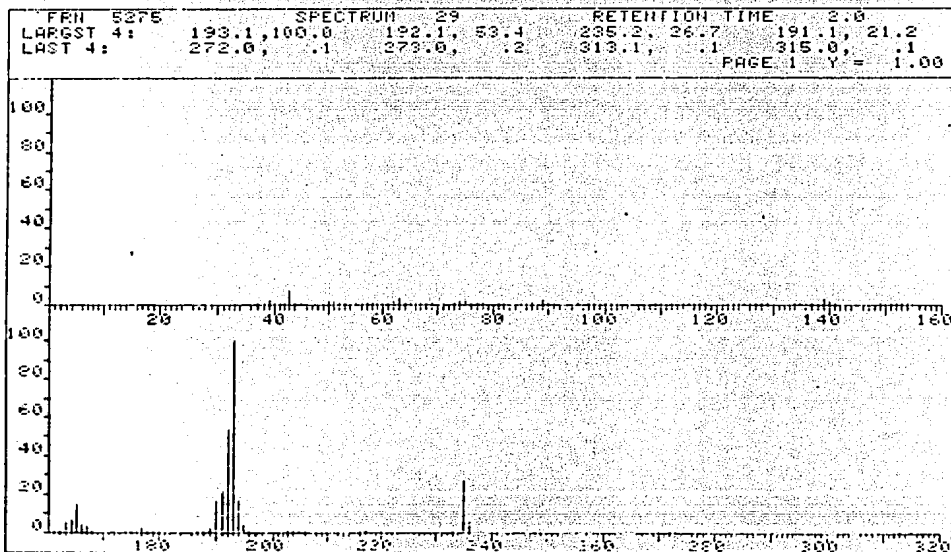
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



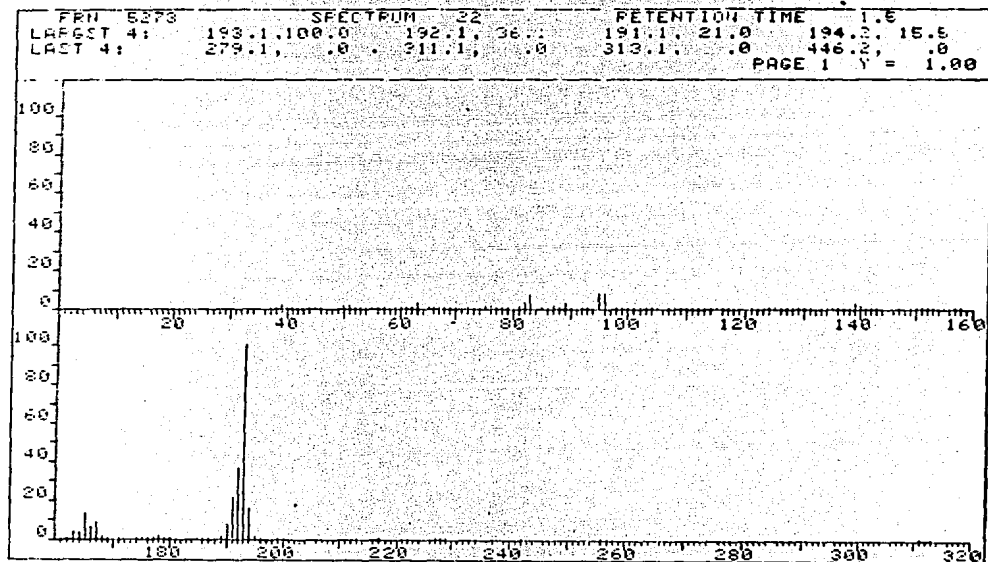
Difenil-uretano, XV.



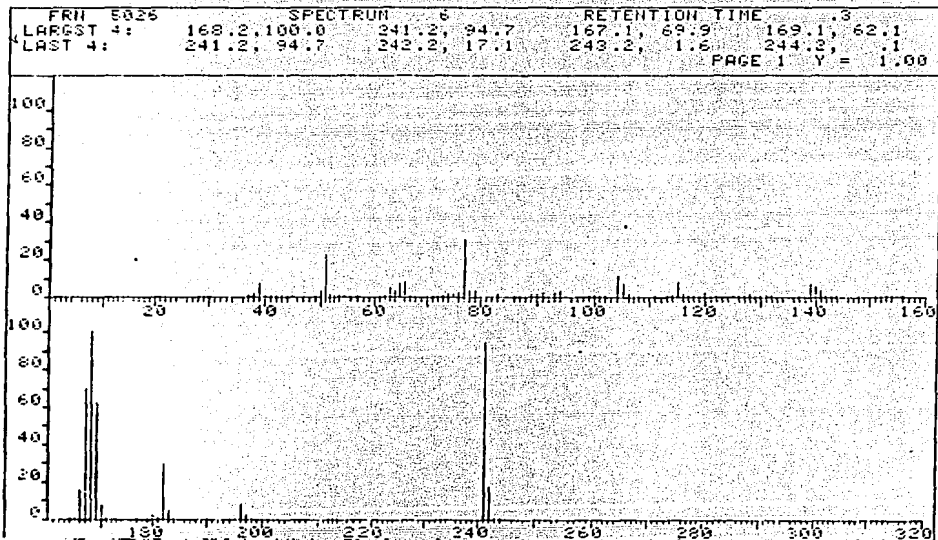
5-Acetyl-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]  
azepina, VI.



5-Acetil-5H-dibenz[b,f]azepina, VIII.



5H-Dibenz[b,f]azepina, II.



Difenil-uretano, XV.

## CONCLUSIONES

- 1.- Se efectuó una revisión bibliográfica referente a la sín tesis de la 5-carbamil-5H-dibenz[b,f]azepina, la cual tiene actividad anticonvulsiva.
- 2.- A partir de 10,11-dihidro-5H-dibenz[b,f]azepina, también conocida como iminodibencilo, se preparó el 5-acetil-derivado, empleando cloruro de acetilo y benceno anhidro hirviente.
- 3.- El compuesto anterior se sometió a bromación con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono como disolvente.
- 4.- El bromo-derivado obtenido se dehidrobromó con hidróxido de potasio en medio hidro-alcohólico.
- 5.- La 5-acetil-5H-dibenz[b,f]azepina así obtenida condujo a la 5H-dibenz[b,f]azepina, o imino-estilbeno, por prolongado calentamiento de la primera con potasa alcohólica.
- 6.- Se preparó difenil-uretano como molécula afín (no cíclica) a la 5-carbetoxi-5H-dibenz[b,f]azepina.
- 7.- Se determinaron los espectros de infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas de todos los compuestos involucrados.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aldrich Catalog, p 777. 1986-1987.
- 2.- Patente americana 2,948,718; Chem. Abstr., 55, 1671 (1961).
- 3.- Patente polaca 89,708; Chem. Abstr., 89, 24,181 (1978).
- 4.- W. Schindler y H. Blattner, Helv. Chim. Acta, 44, 753 (1961).
- 5.- W. Michler, Ber., 9, 396 (1876).
- 6.- W. Michler, J. Chem. Soc., 30, 91 (1876).
- 7.- E. Meyer y A. Nicolaus, J. Chem. Soc., 100, 120 (1911).
- 8.- H. Ryan y P. K. O'Toole, Scient. Proc. Roy. Dublin Soc., 17, 148 (1923).
- 9.- W. Gebhardt, J. Chem. Soc., 46, 1320 (1884).
- 10.- O. Folin, Am. Chem. J., 19, 337 (1897).
- 11.- O. Meister, Ber., 5, 284 (1872).
- 12.- V. Merz y W. Weith, Ber., 6, 1512 (1873).
- 13.- H. Hager, Ber., 18, 2574 (1885).
- 14.- Referencia 12, p 1511.
- 15.- A. Kaufmann, Ber., 42, 3482 (1909).
- 16.- E. Gipstein, E. M. Barral, K. Bredfeldt y O. U. Need, Thermochimica Acta, 3, 253 (1972).
- 17.- Referencia 4, p 758.
- 18.- D. Y. Curtin y D. B. Kellom, J. Am. Chem. Soc., 75, 6014 (1953).
- 19.- J. Ravitzer, Bull. Soc. Chim. Paris, [3], 17, 478 (1897).
- 20.- E. Gipstein, Sadtler Collection, N.M.R. Standard 13,108 M. Sadtler Research Laboratories, Filadelfia, 1972.
- 21.- I. Al-Showaiir, A. Hallberg, K. H. Schram y A. R. Martin, J. Heterocyclic Chem., 23, 731 (1986).

- 22.- F. Ullmann, Enciclopedia de Química Industrial, Vol. 8, Parte 1, pp 319-326. G. Gili. Barcelona, 1952.
- 23.- Kirk-Othmer, Encyclopædia of Chemical Technology, 3a. ed., Vol. 17, pp 416-425. Nueva York, 1982.
- 24.- F. Giral y C. A. Rojahn, Productos Químicos y Farmacéuticos, Vol. I, pp 516-617. Atlante. México, 1946.
- 25.- Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 4a. ed., pp 309-310. Longman. Londres y Nueva York, 1978.
- 26.- F. Ephraim, Química Inorgánica, p 524. Marín. Barcelona, 1928.
- 27.- The Merck Index, 10a. ed., 7221. Merck. Rahway, N. J., 1963.
- 28.- Patente americana 2,762,795; Chem. Abstr., 51, 4447e (1957).