

**SINTESIS Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA
9-ETIL-9,13b-DIHIDRODIBENZO[*c,f*]TIAZOLO[3,2-*a*]AZEPIN-3(2*H*)-ONA A
PARTIR DE 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS**

NELSON GALEANO

**LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA
ESCUELA DE QUIMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2008**

**SINTESIS Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA
9-ETIL-9,13b-DIHIDRODIBENZO[*c,f*]TIAZOLO[3,2-*a*]AZEPIN-3(2*H*)-ONA A
PARTIR DE 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS**

NELSON GALEANO

Trabajo para optar al título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ

Químico, Ph.D

**LABORATORIO DE SINTESIS ORGANICA
ESCUELA DE QUIMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA, 2008**

A mi hija Emilie y mi esposa Marly,
principales fuentes de apoyo e inspiración

A mi madre Luz Dary,
a quien le debo lo que soy

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El profesor Alirio Palma Rodríguez, director de la presente investigación, por darme la oportunidad de conocer el grandioso mundo de la química orgánica sintética, por su gran paciencia, dedicación y sobretodo, por su invaluable contribución en todo momento a mi formación como profesional.

El profesor Alí Bahsas de la Universidad de los Andes de Mérida (Venezuela), por la toma de los espectros de RMN y por todo el tiempo valioso que le dedica al tratamiento de los datos obtenidos.

La doctora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la UIS, por la toma de los cromatogramas y los espectros de masas.

A mis compañeros de laboratorio, en especial a Julián y Lina Maria, por su aprecio y apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

Å	Amstrong
br	Broad
°C	Grados centígrados
COSY ¹ H, ¹ H	Correlation spectroscopy
cm	Centímetros
d	doblete
dd	doblete de doblete
ddt	doblete de doblete de triplete
dq	doblete de cuartete
DMF	Dimetilformamida
EDC	Ethylene Dichloride
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M ⁺	Ion molecular
MHz	Megahertz
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
PCC	Cloro cromato de piridinio
P.f.	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear

RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protones
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
s	singulete
SNC	Sistema nervioso central
δ	Desplazamiento químico (ppm)
t	triplete
td	triplete de doblete
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
v	Longitud de onda (cm^{-1})

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCION	1
1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEÓRICO	3
1.1. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LOS DERIVADOS DE LA DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINA	3
1.2. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO DE LA DIBENZO [<i>b,e</i>]AZEPINA Y ALGUNOS DE SUS SISTEMAS TETRACÍCLICOS	4
1.3. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS	8
1.4. ASPECTOS SINTÉTICOS. CONSTRUCCIÓN DEL NUCLEO DE LA 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION	13
3. OBJETIVOS	14
3.1. OBJETIVO GENERAL	14
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4. PARTE EXPERIMENTAL	15
4.1. OBTENCIÓN DE LAS N-BENCILANILINAS <u>1a-e</u> POR AMINO-REDUCCIÓN INDIRECTA	16
4.2. OBTENCIÓN DE LAS N-ALIL-N-BENCILANILINAS <u>2a-e</u>	17
4.3. TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS N-ALIL-N-BENCIL-ANILINAS <u>3a-e</u>	20
4.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS <u>3a-e</u> . OBTENCION DE LAS 6,11-DIHI-DRO-11-ETIL-5H-DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINAS <u>4a-e</u> Y 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[<i>b,f</i>]AZOCINAS <u>5a,b</u>	23
4.5. OBTENCION DE LAS MORFANTRIDINAS <u>6a-e</u> MEDIANTE OXIDACIÓN DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINAS <u>4a-e</u>	24

4.6.	CICLOCONDENSACIÓN DE LAS MORFANTRIDINAS 6a-e CON EL ÁCIDO MERCAPTOACÉTICO	26
4.7.	N-ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[<i>b,f</i>] AZOCINAS 5a,b	27
5.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
5.1.	OBTENCIÓN DE LAS <i>N</i> -ALIL- <i>N</i> -BENCILANILINAS 2a-e	30
5.2.	TRANSPOSICIÓN AMINO-CLAISEN DE LAS <i>N</i> -ALIL- <i>N</i> -BENCIL-ANILINAS 2a-e	33
5.3.	CICLACIÓN ELECTROFÍLICA INTRAMOLECULAR DE LAS 2-ALIL- <i>N</i> -BENCILANILINAS 3a-e	36
5.4.	OBTENCIÓN DE LAS MORFANTRIDINAS 6a-e MEDIANTE OXIDACIÓN DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHIDRO-5 <i>H</i> -DIBENZO[<i>b,e</i>]AZEPINAS 4a-e	48
5.5.	CICLOCONDENSACIÓN DE LAS MORFANTRIDINAS 6a-e CON EL ÁCIDO MERCAPTOACÉTICO	52
5.6.	N-ACETILACIÓN DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[<i>b,f</i>] AZOCINAS 5a,b	58
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	65
	ANEXOS	70

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Antidepresivos atípicos utilizados en el tratamiento de la depresión	4
Figura 2. Derivados tetracíclicos de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina biológicamente activos	4
Figura 3. Ejemplos de derivados de la 1,3-tiazolidin-4-ona biológicamente activos	9
Figura 4. Sistemas fusionados de la 1,3-tiazolidina	11
Figura 5. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(4'-metilbencil)-4-metilanilina 2b	33
Figura 6. Espectro de RMN ¹ H de la 2-alil- <i>N</i> -(4'-metilbencil)-4-metilanilina 3b	36
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H de la dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4b	42
Figura 8. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4b	42
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H de la tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a	43
Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a	44
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H de la 11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6b	49
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H de la dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7b	55
Figura 13. Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -acetildibenzo[<i>b,f</i>]azocina 8a	61

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Síntesis de dibenzo[<i>b,e</i>]azepin-6,11-dionas por reacción de Schmidt	5
Esquema 2. Obtención de derivados de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina como potenciales agentes anti-inflamatorios y analgésicos	5
Esquema 3. Síntesis de la dibenzo[<i>b,e</i>]azepina tetracíclica 15	6
Esquema 4. Síntesis del antidepresivo metoximianserin	6
Esquema 5. Síntesis de análogos de la perlapina a partir de <i>orto</i> -bencilanilinas	7
Esquema 6. Síntesis de isoxazolidibenzoazepinas con actividad ansiolítica	7
Esquema 7. Síntesis de la dibenzo[<i>c,f</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepina 28	8
Esquema 8. Síntesis de 2-tio-1,3-tiazolidin-4-onas a partir de tiocarbamatos y α -haloácidos	10
Esquema 9. Síntesis de 1,3-tiazolidin-4-onas mediante ciclocondensación de iminas y ácidos α -mercaptoalcanoicos	10
Esquema 10. Síntesis de las 1,3-tiazolidin-4-onas 37	11
Esquema 11. Construcción del núcleo de la 9-etildibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona a partir de la dihidromorfantridina	13
Esquema 12. Resumen gráfico de la ruta de síntesis empleada para acceder a las nuevas 9-etildibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e y <i>N</i> -acetildibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 8a,b	29
Esquema 13. Obtención de las <i>N</i> -bencilanilinas 1a-e	30
Esquema 14. Obtención de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas 2a-e	31
Esquema 15. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -alil- <i>N</i> -bencilanilinas 2a-e	32
Esquema 16. Obtención de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas 3a-e	34
Esquema 17. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas 3a-e	35
Esquema 18. Productos de la ciclación intramolecular de las 2-alil- <i>N</i> -bencilanilinas 3a-e	37
Esquema 19. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a-e	39

Esquema 20.	Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo [<i>b,f</i>]azocinas 5a,b	40
Esquema 21.	Oxidación selectiva de las dihidrodibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a-e	48
Esquema 22.	Síntesis de las dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e	52
Esquema 23.	Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo [<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e	53
Esquema 24.	<i>N</i> -Acetilación de las dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a,b	58
Esquema 25.	Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las <i>N</i> -acetil- dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 8a,b	60

LISTA DE TABLAS

		Página
Tabla 1.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a-e	38
Tabla 2.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a,b	39
Tabla 3.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a-e	45
Tabla 4.	Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 4a-e	46
Tabla 5.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a,b	47
Tabla 6.	Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 5a,b	47
Tabla 7.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 11-etil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 6a-e	50
Tabla 8.	Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las dibenzo[<i>b,e</i>]azepinas 6a-e	51
Tabla 9.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e	54
Tabla 10.	Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e	56
Tabla 11.	Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-onas 7a-e	57
Tabla 12.	Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las <i>N</i> -acetildibenzo[<i>b,f</i>]azocinas 8a,b	59

- Tabla 13.** Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas **8a,b** 62
- Tabla 14.** Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas **8a,b** 62

LISTA DE ANEXOS

	Página
Anexo 4.1.a. Espectro de IR de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4a .	71
Anexo 4.2.a. Espectro de masas de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4a .	71
Anexo 4.3.a. Espectro de RMN ¹ H de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4a .	72
Anexo 4.4.a. Espectro de RMN ¹³ C de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4a .	72
Anexo 4.5.a. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 4a .	73
Anexo 5.1.a. Espectro de IR de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a .	74
Anexo 5.2.a. Espectro de masas de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a .	74
Anexo 5.3.a. Espectro de RMN ¹ H de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a .	75
Anexo 5.4.a. Espectro de RMN ¹³ C de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a .	75
Anexo 5.5.a. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[<i>b,f</i>]azocina 5a .	76
Anexo 6.1.a. Espectro de IR de la 11-etil-2-metil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6a .	76
Anexo 6.2.a. Espectro de masas de la 11-etil-2-metil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6a .	77
Anexo 6.3.a. Espectro de RMN ¹ H de la 11-etil-2-metil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6a .	77
Anexo 6.4.a. Espectro de RMN ¹³ C de la 11-etil-2-metil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6a .	78
Anexo 6.5.a. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 11-etil-2-metil-11 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>]azepina 6a .	78
Anexo 7.1.c. Espectro de IR de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7c .	79
Anexo 7.2.c. Espectro de masas de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7c .	79

Anexo 7.3.c.	Espectro de RMN ¹ H de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidro-dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo [3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7c .	80
Anexo 7.4.c.	Espectro de RMN ¹³ C de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidro-dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo [3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7c .	80
Anexo 7.5.c.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidro-dibenzo[<i>c,f</i>]tiazolo[3,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona 7c .	81
Anexo 8.1.a.	Espectro de IR de la <i>N</i> -acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 8a .	82
Anexo 8.2.a.	Espectro de masas de la <i>N</i> -acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 8a .	82
Anexo 8.3.a.	Espectro de RMN ¹ H de la <i>N</i> -acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 8a .	83
Anexo 8.4.a.	Espectro de RMN ¹³ C de la <i>N</i> -acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo[<i>b,f</i>]azocina 8a .	83
Anexo 8.5.a.	Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>N</i> -acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro-dibenzo [<i>b,f</i>]azocina 8a .	84

TITULO: SINTESIS Y ELUCIDACION ESTRUCTURAL DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 9-ETIL-9,13b-DIHIODIBENZO[*c,f*]TIAZOLO[3,2-*a*]AZEPIN-3(2*H*)-ONA A PARTIR DE 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS*

AUTOR: NELSON GALEANO**

Palabras Claves: dibenzo[*b,e*]azepinas, dibenzo[*b,f*]azocinas, transposición amino-Claisen, ciclación electrofílica intramolecular, ciclocondensación, 4-tiazolidinonas.

Los derivados tricíclicos y tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina son sistemas de permanente estudio por químicos orgánicos y expertos en farmacología, debido a la actividad biológica que presentan un número considerable de sus moléculas. Aunque las rutas de síntesis empleadas para acceder a estos sistemas, están bien descritas en la literatura especializada, la mayoría presentan limitaciones debido a la dificultad presentada al recurrir a sustratos de partida pocos accesibles. La 4-tiazolidinona es otro importante sistema heterocíclico, de gran estudio y del cual muchos de sus derivados presentan un amplio espectro fármaco-biológico.

El Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander no ha sido ajeno a este interés, por lo que ha diseñado una ruta de síntesis propia para acceder a nuevos derivados tricíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina, sistemas que mediante una serie de transformaciones químicas, se convirtieron en nuevos derivados tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina, las 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas.

En el presente trabajo de investigación, se describe la síntesis de nuevos derivados de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona a partir de *N*-alil-*N*-bencilanilinas; utilizando las metodologías de la transposición amino-Claisen, ciclación electrofílica intramolecular de Friedel Crafts y ciclocondensación con el ácido mercaptoacético.

De esta manera, se logro la síntesis de cinco (5) 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas y dos (2) *N*-acetil-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas los cuales se reportan por primera vez. Las estructuras de todas las sustancias sintetizadas fueron elucidadas por espectroscopía infrarroja, cromatografía de gases-espectrometría de masas y, especialmente, por resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C .

* Trabajo de grado para optar el título de Químico

** Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Escuela de Química. Facultad de Ciencias.

TITLE: SYNTHESIS AND STRUCTURAL ELUCIDATION OF NEW DERIVED OF 9-ETHYL-9,13b-DIHYDRODIBENZO[*c,f*]THIAZOLO[3,2-*a*]AZEPIN-3(2*H*)-ONA FROM 2-ALLYL-*N*-BENZYLANILINE*

AUTHOR: NELSON GALEANO**

Key Words: dibenzo[*b,e*]azepine, dibenzo[*b,f*]azocine, amino-Claisen rearrangement, electrophilic intramolecular cyclization, cyclocondensation, 4-thiazolidinone

The dibenzo[*b,e*]azepine tricyclics and tetracyclics derived are systems of permanent study for chemical organic and experts in pharmacology, due to the biological activity that present a considerable number of these molecules. Although, the synthetic routes used to get these systems are very described in the specialized literature, most presents limitations due to the use of few accessible substrates. The 4-thiazolidinones are other important heterocyclic system, that have been great studied because many of their derived present a wide spectrum of pharmacy-biological activity.

The Laboratory of Organic Synthesis of the Industrial University of Santander has not been unaware to this interest, that is why we have designed a route of own to consent to new tricyclics derived of the dibenzo[*b,e*]azepine, systems that go through a series of chemical transformations, to be transformed into new tetracyclics derived of the dibenzo[*b,e*]azepine, the 9-ethyl-9,13b-dihydrodibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one.

In the present investigation work, the synthesis of new derived of 9-ethyl-9, 13b-dihydrodibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one starting from *N*-allyl-*N*-benzylanilines is described; using the methodologies of the amino-Claisen rearrangement, electrophilic intramolecular Friedel Crafts cyclization and cyclocondensation with the mercaptoacetic acid.

This way, the synthesis of five (5) 9-ethyl-9,13b-dihydrodibenzo[*c,f*]thiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one and two (2) *N*-acetyl-11-methyl-5,6,11,12-tetrahydrodibenzo[*b,f*]azocine were successfully, and they are reported for the first time. The structures of all the synthesized substances were elucidated by IR, GC-MS and NMR ¹H and ¹³C spectroscopy.

* Paperwork required to obtain chemist title

** Director: Alirio Palma Rodríguez, Ph.D. Laboratory of Organic Synthesis. Chemistry Department. Science Faculty

INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos son, quizás, los que más proliferan en la naturaleza, y los que más se han estudiado desde el punto de vista sintético y fármaco-biológico. Este esfuerzo por conocer más sobre los sistemas heterocíclicos ha requerido siempre la imaginación y el ingenio de los químicos orgánicos para diseñar e implementar métodos de síntesis versátiles que faciliten su preparación. De la rica variedad de sistemas heterocíclicos, los nitrogenados sobresalen por su inmenso impacto en la creación de fármacos promisorios. En este ámbito, los sistemas heterocíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina y la 1,3-tiazolidin-4-ona no son la excepción; por el contrario, se trata de dos sistemas que han sido y continúan siendo dianas preferidas en múltiples investigaciones, dirigidas a explorar y conocer más sobre su amplio espectro de actividad biológica y sus potenciales aplicaciones medicinales.

Sin embargo, la minuciosa revisión bibliográfica realizada sobre estos dos sistemas que estuvo enfocada en los métodos de síntesis y en los estudios de sus actividades biológicas, reveló que aunque se ha reportado la síntesis de muchísimos derivados de ambos sistemas, no existe ningún trabajo que describa la manera como estas dos unidades estructurales farmacofóricas se puedan fusionar en una sola para generar el nuevo sistema tetracíclico de la dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona. Hasta la fecha, este sistema tetracíclico fusionado no hace parte del rico arsenal de sistemas heterocíclicos que estudia la química heterocíclica, siendo su creación, por tanto, un reto que los químicos sintéticos deben asumir para llenar ese vacío de información que persiste aun en la química orgánica.

Las causas de la no existencia del mencionado sistema radican en la falta de métodos de síntesis apropiados para realizar su construcción. Por tal razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (UIS) se diseñó una ruta de síntesis sencilla, a través de la cual se comenzó a explorar de manera dirigida la fusión de un anillo de 1,3-tiazolidin-4-ona a la cara *a* del núcleo de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina previamente construido, con el firme propósito de poder iniciar el estudio detallado del nuevo sistema tetracíclico que resulte de dicha fusión. De esta manera, la información que se genere en esta investigación permitirá, en buena medida, llenar ese vacío que persiste en la química

heterocíclica, y desde esta perspectiva se constituirá en un modesto aporte al desarrollo de la misma.

De otro lado, si se tiene en cuenta el reconocido potencial farmacológico de los derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina y de la 1,3-tiazolidin-4-ona, como sistemas heterocíclicos independientes, entonces no es difícil deducir que cada uno de ellos le conferirá parte de sus propiedades inherentes que los caracteriza al nuevo sistema tetracíclico que resulte de su fusión, por lo que la información que se genere sobre su síntesis, sus características estructurales y, en especial, sobre sus propiedades biológicas, será de gran interés para los químicos orgánicos heterociclistas, la química medicinal y para los farmacólogos que permanentemente están evaluando nuevas moléculas con fines medicinales. En consecuencia, todo esfuerzo que se haga para lograr estos propósitos, estará plenamente justificado.

1. ESTADO DEL ARTE. FUNDAMENTO TEORICO

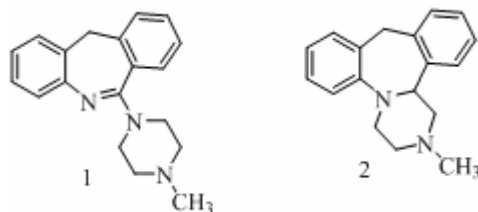
El estado del arte y el marco teórico del presente trabajo de grado tratarán, principalmente, sobre los métodos más generales de preparación y sobre las propiedades biológicas más relevantes y útiles de las dibenzo[*b,e*]azepinas y sus derivados tetracíclicos. Estos mismos aspectos, aunque en forma más simplificada, se tratarán para las 1,3-tiazolidin-4-onas.

1.1. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLOGICOS DE LOS DERIVADOS DE LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA

La literatura química especializada provee rica y variada información sobre el sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina. En el plano sintético, las estrategias clásicas y modernas de síntesis diseñadas para la construcción de este sistema heterocíclico también están bien descritas. Sin embargo, dichas aproximaciones a menudo, tienden a ser laboriosas, en parte por la complejidad estructural de los materiales de partida y por el difícil acceso a los mismos, lo que trae consigo una pobre funcionalización del sistema tricíclico final. Por eso, el desarrollo de nuevos y más versátiles métodos de preparación de este tipo de derivados, es una tarea pertinente que no ha perdido actualidad y que con gran entusiasmo realizan los químicos heterociclistas.

En el plano farmacológico, el diseño de moléculas que contienen en su estructura dos anillos de benceno fusionados a un anillo central aza-heterocíclico de siete miembros, es considerado como uno de los retos prioritarios de los químicos orgánicos que trabajan en el desarrollo de compuestos cada vez mas versátiles y en su modo de acción más selectivos, para ayudar al restablecimiento de la salud de las personas afectadas por desordenes del SNC.¹ Un considerable número de los compuestos creados con estas características estructurales, resultaron ser efectivos agentes antidepresivos,² antipsicóticos^{3,4} y ansiolíticos.²⁻⁶ Pero también se ha descubierto que las propiedades farmacológicas de las dibenzo[*b,e*]azepinas no están restringidas solamente al tratamiento de desordenes mentales, ya que se ha documentado muy bien sus potenciales usos clínicos como anticonvulsivos,^{7,8} antiinflamatorios,^{2,9} analgésicos,² como agentes antialérgicos,⁶ y en el tratamiento de pacientes con VIH.⁹

La perlapina¹⁰ **1** y el mianserin¹¹ **2** (Figura 1), son dos representantes de los llamados antidepresivos atípicos de la serie de la dibenzo[*b,e*]azepina, que se caracterizan, entre otras cosas, porque bloquean de manera más o menos selectiva, la recaptación de la noradrenalina y la serotonina.¹¹



I. Figura 1. Antidepresivos atípicos utilizados en el tratamiento de la depresión

El estudio sistemático y multidisciplinario dirigido a la búsqueda de nuevos derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina, más selectivos y con mayor afinidad con receptores específicos del sistema nervioso central, condujo a la creación de derivados tetracíclicos fusionados muy promisorios como los compuestos **3-5** (Figura 2). Si bien los compuestos **3** y **4** mostraron moderada actividad serotoninérgica y/o dopaminérgica,^{3,12} los compuestos **5** revelaron extraordinaria actividad anticonvulsiva,^{9,13} y actualmente se estudia su potencial uso en los tratamientos clínicos.

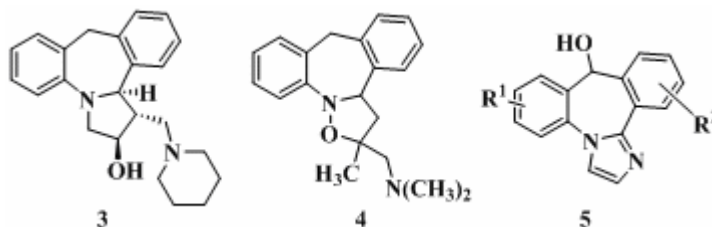


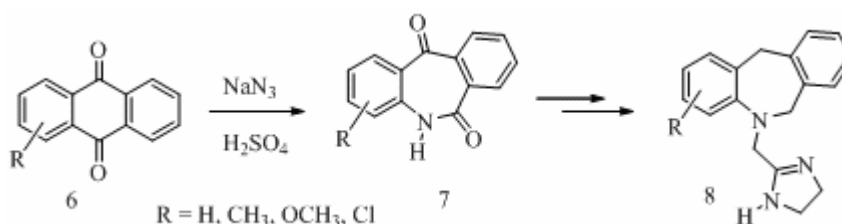
Figura 2. Derivados tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina biológicamente activos

1.2. ASPECTOS SINTETICOS. CONSTRUCCION DEL SISTEMA TRICICLICO DE LA DIBENZO[*b,e*]AZEPINA Y ALGUNOS DE SUS SISTEMAS TETRACICLICOS

La construcción del anillo dibenzo[*b,e*]azepínico, en términos generales, se realiza por tres rutas que se fundamentan en reacciones clásicas sencillas; éstas son: a) expansión de un anillo de seis miembros por reordenamiento molecular, b) ciclación intramolecular de *N*-bencilanilinas debidamente sustituidas en la posición *orto*, y c) ciclación intramolecular de anilinas *orto*-bencilo sustituidas. A continuación, se presentan ejemplos representativos de

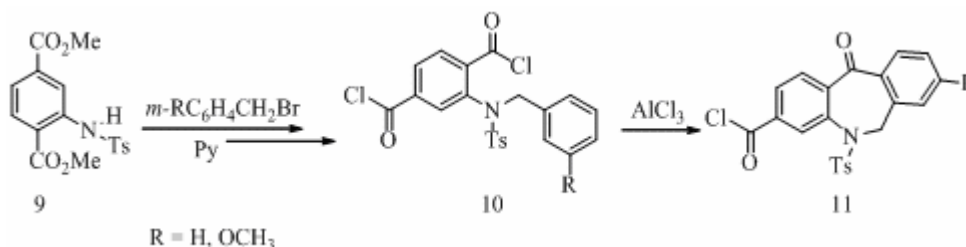
cada una de estas rutas de síntesis que conducen a diferentes tipos de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina.

La reacción de Schmidt ha sido una de las metodologías clásicas más usadas por los químicos orgánicos, cuando se trata de preparar derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina con propiedades farmacológicas útiles. En general, la transposición de Schmidt se inicia con la reacción de una antraquinona y la azida de sodio seguida por la posterior inserción de un átomo de nitrógeno al sistema anular de la antraquinona; de esta manera se produce la expansión del carbociclo central con generación de un anillo azepínico.¹⁴ Este proceso de expansión anular se realiza en presencia de ácidos minerales fuertes, siendo el H₂SO₄ uno de los más efectivos catalizadores de dicha transposición. En el esquema 1 se presenta la conversión de las antraquinonas **6** a las dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas **7**, que son utilizadas como precursores en la síntesis de moléculas más complejas con propiedades anti-arrítmicas y anti-inflamatorias como los derivados **8**.¹⁵



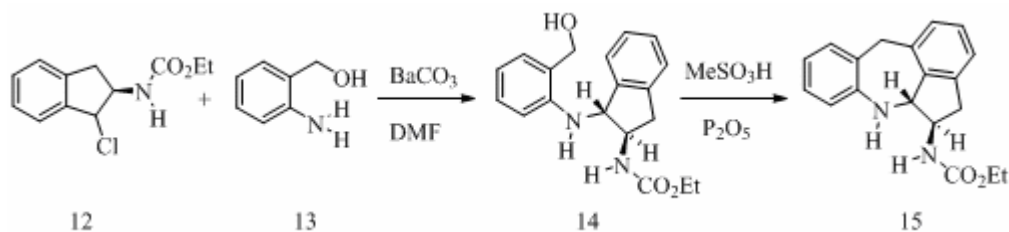
Esquema 1. Síntesis de dibenzo[*b,e*]azepin-6,11-dionas por reacción de Schmidt

En investigaciones dedicadas al diseño de dibenzo[*b,e*]azepinas con propiedades anti-inflamatoria y analgésica, Nelson y colaboradores⁹ reportaron la síntesis de las 11-oxo-dibenzo[*b,e*]azepinas **11** mediante la acilación intramolecular de Friedel-Crafts de los correspondientes dicloruros del ácido tereftálico 2-(*N*-bencil-*N*-tosilamino-sustituidos) **10**, previamente preparados desde el éster tereftálico **9** (Esquema 2).



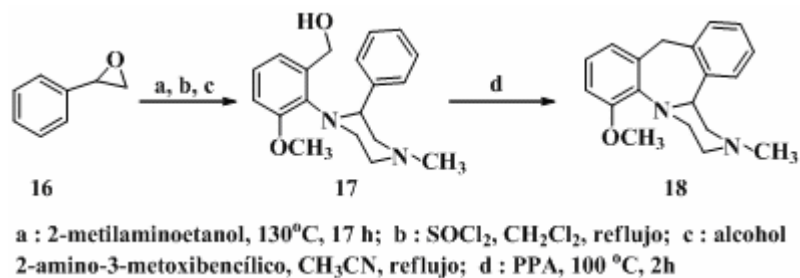
Esquema 2. Obtención de derivados de la dibenzo[*b,e*]azepina como potenciales agentes anti-inflamatorios y analgésicos

Una forma de acceder a sistemas tetracíclicos de la dibenzo[*b,e*]azepina se encuentra en la síntesis del compuesto **15**, realizada por Orlek y Crowe.¹⁶ Este compuesto se obtuvo con buenos rendimientos utilizando la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de la 2-hidroximetilanilina *N*-indanil sustituida **14**, promovida por el ácido metanosulfónico en la presencia de pentóxido de fósforo (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de la dibenzo[*b,e*]azepina tetracíclica **15**

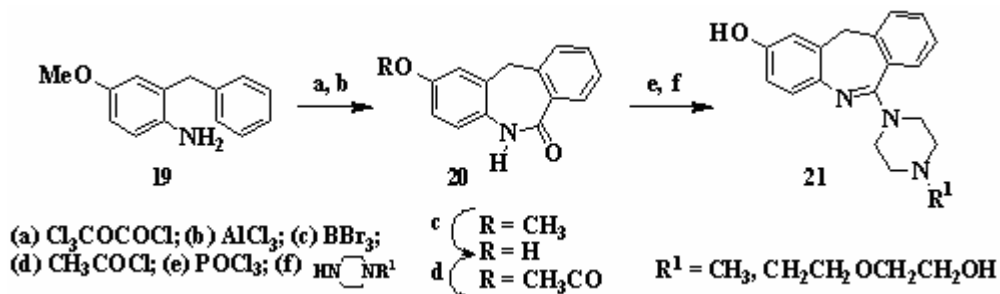
Otro representante importante de las dibenzo[*b,e*]azepinas tetracíclicas, es el metoximianserin **18**. Este compuesto fue reportado por Wikström y colaboradores², quienes lo obtuvieron en una síntesis multietapas a partir del óxido de estireno **16**. En dicha síntesis, el óxido de estireno, en una secuencia de tres pasos, lo convierten en la 2-fenil-4-metil-1-(2-metoxi-6-hidroximetilfenil)piperazina **17**. Posteriormente, en la etapa final, este producto intermediario es sometido a una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts promovida por el PPA a 100 °C, para ser transformado en el producto de interés **18** (Esquema 4).



II. Esquema 4. Síntesis del antidepresivo metoximianserin

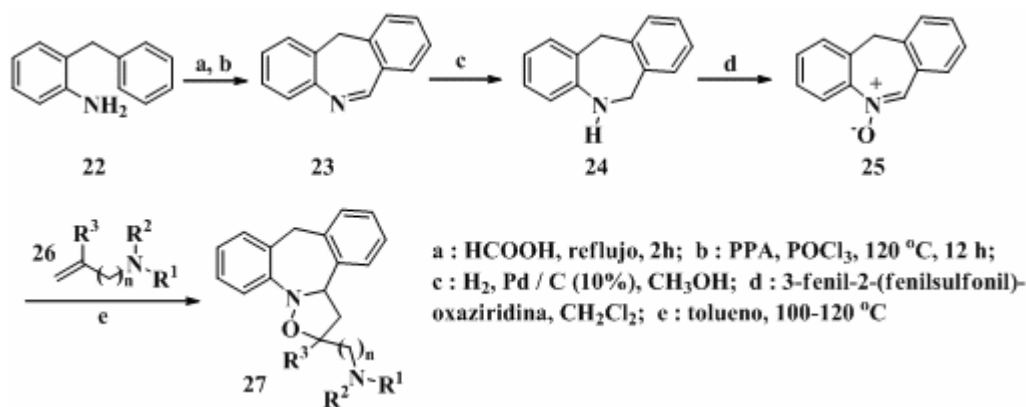
Las anilinas *orto*-bencilo sustituidas también han sido utilizadas en la síntesis de dibenzo[*b,e*]azepinas de importancia farmacológica. Tal es el caso de los análogos de la perlapina **21**, cuya síntesis se realizó a partir de la 2-bencil-4-metoxianilina **19**;¹⁷ esta anilina fue formilada con cloroformiato de triclorometilo, y su producto *N*-formilado ciclado en las condiciones de Bischler-Napieralski para producir la morfántridona **20**, que por reacción con

cloruro de fosforilo fue transformada en la correspondiente 2-cloromorfantridina. La posterior sustitución del cloro por una piperazina N-monosustituída condujo, finalmente, a los análogos de la perlapina **21** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de análogos de la perlapina a partir de *orto*-bencilanilinas

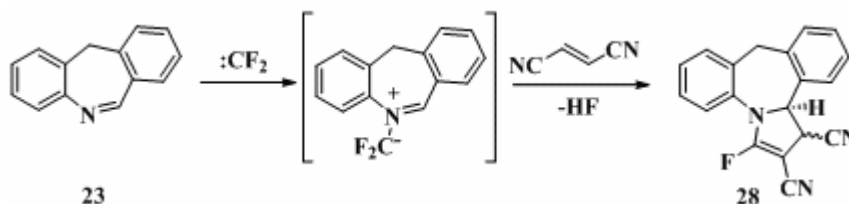
En años más recientes, Andrés y colaboradores^{12,18} describieron la síntesis estereoselectiva de las dibenzo[*c,f*]isoxazolo[2,3-*a*]azepinas **27**. En esta ocasión, los autores utilizaron la *orto*-bencilanilina **22** como material de partida y las mismas condiciones de los pasos *a* y *b* del esquema anterior (N-formilación y acilación intramolecular tipo Bischler-Napieralski), y luego realizaron una reducción catalítica para llegar a la dihidromorfantridina **24**, la cual fue oxidada con el reactivo de Davis a la correspondiente nitrona **25**, intermediario reactivo que al actuar como dipolo reacciona fácilmente con los dipolarófilos **26** para dar los productos de cicloadición intermolecular 1,3-dipolar **27** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de isoxazolidibenzoazepinas con actividad ansiolítica

Novikov y colaboradores¹⁹ también utilizaron el esqueleto de la morfántridina **23** como una plantilla apropiada en la síntesis de la dibenzo[*b,e*]pirrolo[1,2-*a*]azepina **28**. La estrategia de la síntesis consistió en la conversión de la morfántridina en un intermediario reactivo con

características dipolares (iluros de azometina), al reaccionar ésta con difluorocarbeno. Este iluro intermediario en la presencia del dipolarófilo fumaronitrilo (1,2-dicianoetileno) se cicloadiciona y genera el correspondiente cicloaducto tetracíclico, el cual en las condiciones de la reacción sufre una deshidrofluoración y se transforma en el derivado monofluorado **28**, como mezcla de estereoisómeros (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de la dibenzo[*c,f*]pirrolo[1,2-*a*]azepina **28**

De estos pocos pero ilustrativos ejemplos, se puede concluir que las metodologías que con mayor frecuencia se utilizan en la construcción del sistema tricíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina y sus derivados tetracíclicos, son las reacciones de expansión anular, alquilación o acilación intramolecular de Friedel-Crafts, y la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en su versión intermolecular.

1.3. ASPECTOS ESTRUCTURALES Y BIOLÓGICOS DE LAS 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS

Al revisar cuidadosamente la literatura química, se puede encontrar muchísimas publicaciones dedicadas a la síntesis y estudio biológico de las 1,3-tiazolidin-4-onas. Este inmenso interés por ese tipo de compuestos se debe, en buena medida, a su rico y variado potencial farmacológico. Por eso, resulta importante resaltar las propiedades biológicas más promisorias de este sistema heterocíclico. En los trabajos reportados, se describen derivados que actúan como agentes anticonvulsivos,²⁰⁻²² anti-HIV,²³⁻³⁰ anticancerígenos,³¹⁻³⁵ antiinflamatorios,³⁶⁻³⁸ antimicrobianos,³⁹⁻⁴⁷ antituberculosos,⁴⁸⁻⁵¹ antimaláricos,⁵² antihistamínicos,⁵³ analgésicos,⁵⁴ antipsicóticos,⁵⁵ antivirales,^{56,57} también algunos que tienen potencial aplicación en el tratamiento de la diabetes (sensibilizadores de la insulina),⁵⁸⁻⁶⁰ en la enfermedad de Alzheimer como agonistas del receptor muscarínico (antidemencial),⁶¹ y en el tratamiento de las enfermedades artríticas (evitando la degradación del tejido cartilaginoso),⁶²

entre otras.⁶³ En la figura 3 se presentan las estructuras de unos cuantos derivados de la 1,3-tiazolidin-4-ona, de los múltiples que se han desarrollado con fines medicinales. El compuesto **29** (CP-060S), es una droga cardio-protectora diseñada y desarrollada como antioxidante para disminuir la concentración de radicales libres de oxígeno en el miocardio, y así reducir las posibilidades de infarto de miocardio;^{64,65} los derivados **30-32** revelaron potente actividad antiproliferativa contra líneas celulares humanas del cáncer de colon;³¹ los derivados **33,34** actúan como antimicrobianos,^{39,40} mientras que el derivado **35** presentó actividad diurética.⁶⁶

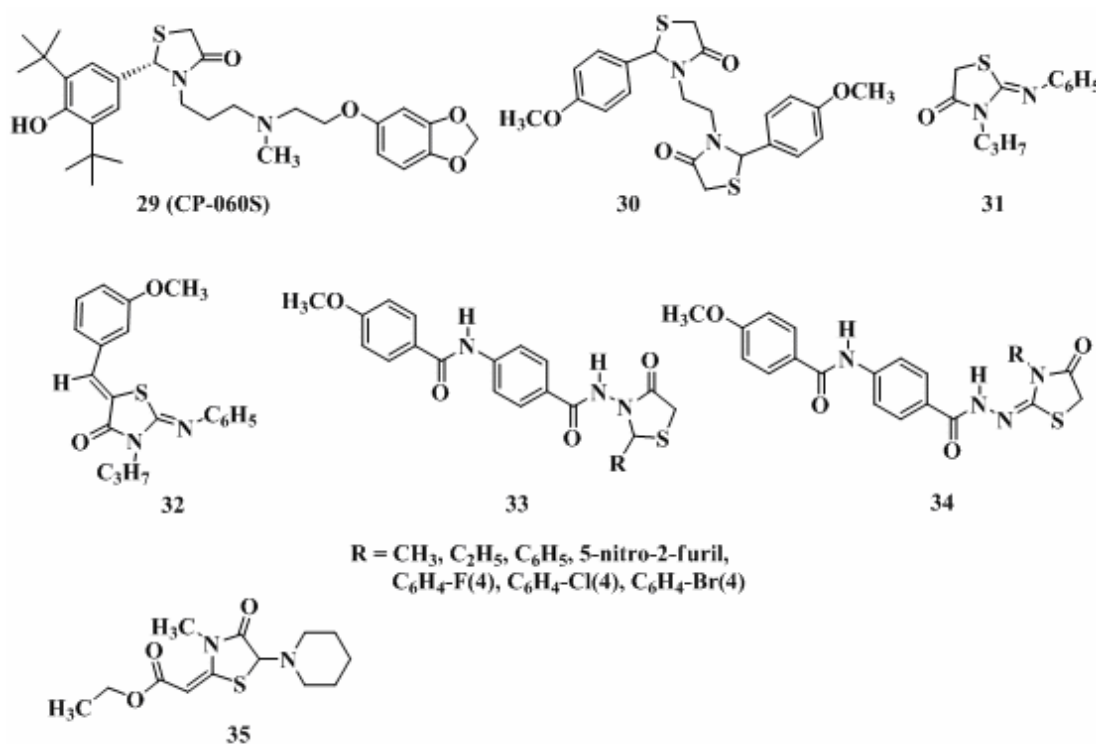


Figura 3. Ejemplos de derivados de la 1,3-tiazolidin-4-ona biológicamente activos

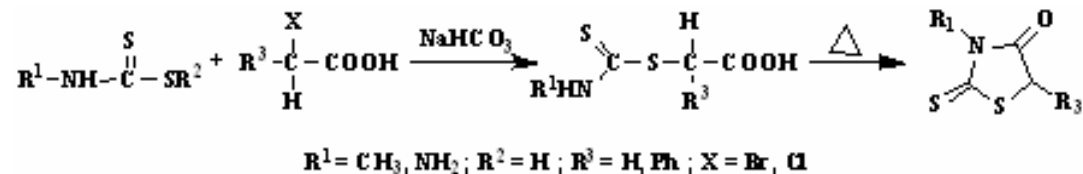
1.4. ASPECTOS SINTETICOS. CONSTRUCCION DEL NUCLEO DE LA 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONA

La 1,3-tiazolidin-4-ona es un sistema heterocíclico de gran interés para la química medicinal. Sin embargo, resulta un tanto paradójico que a pesar que últimamente el interés científico por este núcleo heterocíclico ha venido creciendo vertiginosamente, sus métodos de construcción no han evolucionado considerablemente; continúan siendo métodos basados en reacciones

clásicas, los cuáles se encuentran descritos de una manera clara y sencilla en la excelente revisión de Brown,⁶⁷ y en otras posteriores.⁶⁸ En este apartado, se hace énfasis en los dos métodos que con mayor frecuencia utilizan los químicos: a) la reacción entre un tiocarbamato y un ácido carboxílico α -halogenado,^{67,68} y b) la reacción de ciclocondensación de una base de Schiff y un ácido α -mercaptoalcanoico.^{67,68}

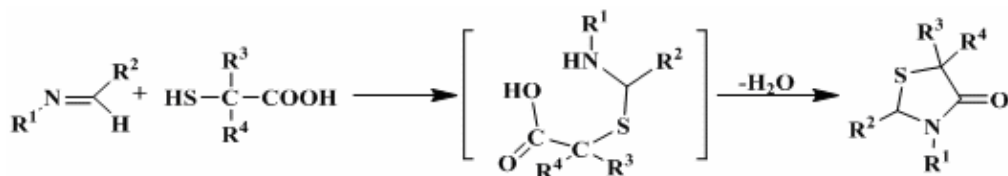
Cuando reacciona un tiocarbamato con un ácido carboxílico α -halógeno (generalmente bromo y cloro), se produce la sustitución nucleofílica del halógeno y se forma un α -tio-carbamil ácido, que por calentamiento se ciclocondensa generando un anillo de 2-tio-1,3-tiazolidin-4-ona (Esquema

8).



Esquema 8. Síntesis de 2-tio-1,3-tiazolidin-4-onas a partir de tiocarbamatos y α -haloácidos

La reacción entre una imina y un ácido α -mercaptoalcanoico es, quizás, el método más versátil (por su sencillez) y más frecuentemente usado en la preparación de 1,3-tiazolidin-4-onas 2,3,5-trisustituidas. Consiste en una reacción de ciclocondensación, la cual tiene lugar cuando se calientan, en diferentes solventes apolares, una base de Schiff y un ácido α -mercaptoalcanoico (Esquema 9).



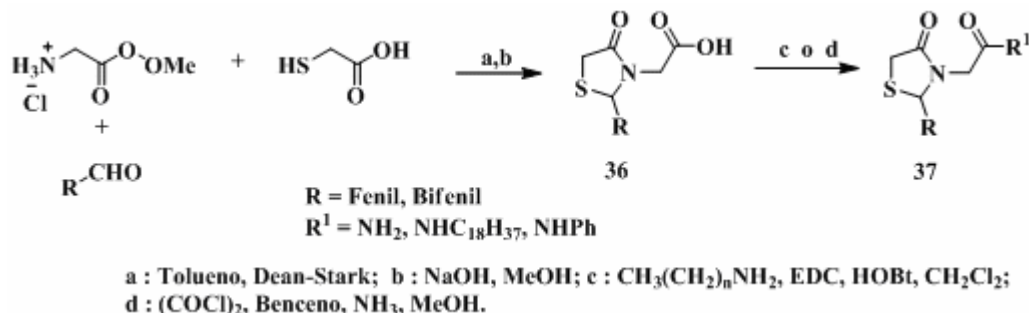
Esquema 9. Síntesis de 1,3-tiazolidin-4-onas mediante ciclocondensación de iminas y ácidos α -mercaptoalcanoicos

Esquema 9. Síntesis de 1,3-tiazolidin-4-onas mediante ciclocondensación de iminas y ácidos α -mercaptoalcanoicos

Al analizar las síntesis de 4-tiazolidinonas que se han reportado en los últimos años, se nota claramente que la metodología utilizada no ha variado sustancialmente de la original, sólo se han diversificado los sustratos imínicos y se han introducido nuevos catalizadores o reactivos

para facilitar o promover mejor el proceso de ciclocondensación con el ácido α -mercaptoalcanoico.⁶⁹

Así por ejemplo, Miller y colaboradores⁷¹ al calentar la mezcla constituida por el clorhidrato del glicinato de metilo, un aldehído aromático y el ácido mercaptoacético lograron llevar a cabo la síntesis de las 2-aryl-4-oxo-tiazolidin-3-il-amidas **37**, las cuales revelaron excelente capacidad para inhibir el crecimiento de las células del cáncer de próstata (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de las 1,3-tiazolidin-4-onas **37**

En la síntesis de las 1,3-tiazolidin-4-onas también se ha empleado la reacción de adición del tipo tia-Michael de tiosemicarbazonas al anhídrido maleico,⁷² así como la irradiación con microondas^{73,74} y la síntesis sobre polímeros soportados (síntesis en fase sólida)⁷⁵ como alternativas adicionales para agilizar el proceso de condensación-ciclocondensación de los tres componentes que se requieren para generar el anillo de tiazolidinona (amina primaria, aldehído, ácido mercapto-alcanoico).

Con respecto a la información de los sistemas en los que el anillo de la 1,3-tiazolidin-4-ona está fusionado por la cara de los enlaces C2-N3 con otro heterociclo, infortunadamente, es muy poco lo que se ha reportado. Sin embargo, en la literatura consultada se encontró la descripción de dos sistemas relacionados: el sistema tricíclico 1*H*,3*H*-tiazolo[3,4-*a*]benzimidazol^{24,25,29,30} **38** y el sistema tetracíclico 2,3-dihidro-5*H*-nafto[3,2-*f*]tiazolo[2,3-*c*]-[1,4]tiazepina-5,13-diona²⁶ **39** (Figura 4).

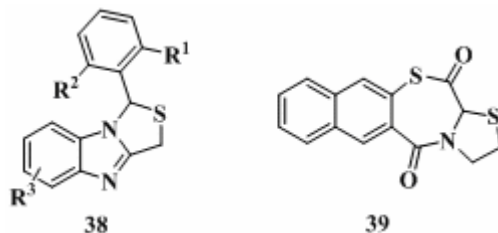


Figura 4. Sistemas fusionados de la 1,3-tiazolidina

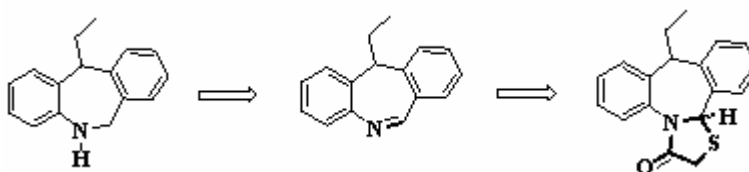
El sistema tricíclico **38**, que se cita en varios de los artículos consultados, se ha utilizado como estructura de referencia en el diseño de moléculas biológicamente activas con potencial aplicación clínica, mientras que **39** es un nuevo tipo de moléculas activas contra el virus del VIH-1.

De esta revisión bibliográfica queda claro que la variada actividad biológica del sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina depende drásticamente de la naturaleza de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno y sobre su carbono adyacente (C-6), pero especialmente de la fusión de la cara *a* (enlace N5-C6) con otro carbo(hetero)ciclo. Así mismo, se constata que las 1,3-tiazolidin-4-onas 2,3-diarilsustituídas son los derivados que mayor actividad biológica han revelado, hasta la fecha. Es por eso, que la fusión de estos dos sistemas heterociclos en uno solo, se podría constituir en una excelente alternativa para la creación de un nuevo sistema heterocíclico, hasta la presente no reportado, con inherente potencial biológico, lo que amerita su estudio detallado.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander se diseñó, implementó y validó con éxito una metodología propia, que ha permitido obtener de manera racional y efectiva derivados de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina,^{76,77} y a partir de éstos acceder a unos pocos derivados tetracíclicos.⁷⁸ Con el fin de darle continuidad a los trabajos previos relacionados con esta temática, y conocer mejor la flexibilidad y alcances sintéticos que ofrece la metodología diseñada, se planteó realizar la presente investigación cuya meta principal consistía en utilizar el núcleo de la dihidromorfantridina como horma o bloque estructural articulado para acceder a nuevos derivados del sistema tetracíclico de la 9-etil-dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona.

Esta propuesta surgió al advertir que no existen reportes en la literatura especializada que describan en detalle el sistema heterocíclico en cuestión (exceptuando la primera aproximación exploratoria reportada en el trabajo de grado del Ederson Cuberos).⁷⁸ Para la construcción del sistema tetracíclico propuesto se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: a) el anillo de la morfantridina contiene un enlace imínico endocíclico (N=C), y b) el anillo de la 1,3-tiazolidin-4-ona, generalmente, se construye acudiendo a la reacción de ciclocondensación de bases de Schiff y un ácido α -mercaptoalcanoico. Con esto en mente, la construcción del sistema heterocíclico que se propone, se puede realizar si inicialmente se convierte la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina en su correspondiente morfantridina, y luego se utiliza el enlace imínico del núcleo de la morfantridina como fragmento de unión con el núcleo de la 1,3-tiazolidin-4-ona en la reacción de ciclocondensación con el ácido mercaptoacético (Esquema 11):



Esquema 11. Construcción del núcleo de la 9-etildibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona a partir de la dihidromorfantridina

Si se tiene en cuenta el rico potencial fármaco-biológico que presentan tanto las dibenzo[*b,e*]azepinas como las 1,3-tiazolidin-4-onas, entonces, al fusionar estos dos sistemas en uno, se espera generar nueva y variada información que, sin duda alguna, será de interés tanto para los químicos que trabajan en la síntesis de nuevos heterociclos como para los farmacólogos que están permanentemente evaluando nuevas moléculas con fines medicinales. Es por esta razón que dentro de los objetivos de la presente investigación, también se plantea la posibilidad de obtener información sobre la potencial actividad antiparasitaria y ansiolítica de las dianas finales diseñadas. Este estudio de actividad biológica se realizará en el Centro de Investigaciones de Enfermedades Tropicales (CINTROP) y en el Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento de la Facultad de Salud de la UIS, con la colaboración de la doctora Patricia Escobar y del doctor Carlos Conde, respectivamente.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Utilizar el núcleo de la dihidromorfantridina como un bloque de construcción apropiado del nuevo sistema tetracíclico de la 9-etildibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona.

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 3.2.1.** Sintetizar una nueva serie de 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas.
- 3.2.2.** Realizar la transformación de las 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas en los correspondientes productos deshidrogenados (morfantridinas).
- 3.2.3.** Estudiar la reacción de ciclocondensación de las morfantridinas sintetizadas con el ácido mercaptoacético.
- 3.2.4.** Realizar la elucidación estructural de todos los productos finales e intermedios sintetizados con ayuda de las técnicas espectroscópicas de IR, ¹H, ¹³C RMN unidimensional y bidimensional, y espectrometría de masas.
- 3.2.5.** Promover el estudio de la actividad ansiolítica y antiparasitaria de los productos finales.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis de las marcas Merck, Aldrich y Fluka. Los solventes usados en las reacciones y como mezclas eluyentes en cromatografía de columna fueron de las marcas Merck, Mallinckrodt y J. T. Baker. El metanol, la acetona, la *N,N*-dimetilformamida, y el tolueno se secaron previamente a su uso. El metanol se secó sobre magnesio en polvo por cuatro horas a reflujo y luego se destiló, recogién dose sobre tamiz molecular de 4 Å; la acetona se calentó a reflujo por cinco horas sobre cloruro de calcio anhidro y se destiló, recogién dose sobre el mismo desecante; la *N,N*-dimetilformamida antes de su uso se colocó sobre lentejas de hidróxido de potasio por 24 horas; el tolueno se calentó a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio por seis horas y luego se destiló, recolectán dose sobre láminas de sodio metálico.

El avance de las reacciones fue controlado mediante cromatografía de capa fina sobre cromatofolios AL TLC de gel de sílice 60 F254 (Merck), los cuales fueron revelados en una cámara SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda 366 y 254 nm, o en una cámara de yodo. La separación y la purificación de todos los productos sintetizados fueron realizadas mediante cromatografía en columna, empleando gel de sílice (70-230 Mesh) como soporte y eluyendo con mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo, con aumento gradual de polaridad. Para concentrar las fracciones recolectadas de los productos aislados, se usó un rotaevaporador marca BÜCHI R-200.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas o cristalinas obtenidas se determinaron en un fusiómetro marca MEL TEMP. Los espectros de infrarrojo se tomaron en el espectrofotómetro NICOLET AVATAR 360 FTIR, en pastillas de bromuro de potasio para sustancias sólidas y ventanas de bromuro de potasio para las sustancias líquidas. Los cromatogramas y espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN ^1H y ^{13}C , al igual que los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (H,H-COSY) y heteronuclear (HMQC/HSQC, HMBC), se registraron en un espectrómetro BRUKER AM-400. Se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como solvente.

4.1. OBTENCION DE LAS *N*-BENCILANILINAS **1a-c** POR AMINO-REDUCCION INDIRECTA

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se disolvió la correspondiente anilina en etanol anhidro y luego se adicionó el correspondiente benzaldehído (relación estequiométrica 1:1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8-10 horas. Terminada la reacción, se destiló el solvente a presión reducida y el residuo obtenido correspondiente a la base de Schiff (imina), producto de la condensación, sin previa purificación fue disuelto en 100 mL de metanol anhidro en un balón de 250 mL de capacidad. Posteriormente, en pequeñas porciones se fue adicionando borohidruro de sodio a la solución metanólica hasta completar tres moles por cada mol de la imina; la mezcla de reacción después se agitó de cinco a seis horas a temperatura ambiente. Luego se adicionó 60 mL de agua y se calentó a reflujo por cuatro horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con cloroformo (100 mL); el extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se destiló quedando como residuo los productos esperados **1a-c**.

4.1.1. 4-Metil-*N*-bencilanilina **1a.** De 1.70 g (15.8 mmol) de 4-metilanilina, 1.60 mL (1.68 g, 15.8 mmol) de benzaldehído en 50 mL de etanol, con la posterior adición de 1.81 g (47.6 mmol) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvo 2.97 g (15.0 mmol) de la *N*-bencilanilina **1a**, C₁₄H₁₅N (197 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 95%; IR (KBr) ν_{\max} : 3414 (N-H), 3027 (C-H), 1617 (N-H), 1521 (C=C) cm⁻¹; m/z (EI, %): 197 (M⁺, 63), 120 (12), 106 (12), 91 (100), 65 (17).

4.1.2. 4-Metil-*N*-(4'-metilbencil)anilina **1b.** De 1.80 g (16.8 mmol) de 4-metilanilina, 2.00 mL (2.04 g, 17.0 mmol) de 4-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, con la posterior adición de 1.71 g (45 mmol) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvo 3.37 g (15.9 mmol) de la *N*-bencilanilina **1b**, C₁₅H₁₇N (211 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 95%; IR (KBr) ν_{\max} : 3430 (N-H), 3023 (C-H), 1616 (N-H), 1514 (C=C) cm⁻¹; m/z (EI, %): 211 (M⁺, 49), 120 (12), 106 (13), 105 (100), 91 (11).

4.1.3. *N*-(4'-Metilbencil)anilina 1c. De 1.50 mL (1.53 g, 16.4 mmol) de anilina, 2.0 mL (2.04 g, 17 mmol) de 4-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, con la posterior adición de 1.88 g (49.4 mmol) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvo 2.99 g (15.1 mmol) de la *N*-bencilanilina 1c, C₁₄H₁₅N (197 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 94%; IR (KBr) ν_{\max} : 3418 (N-H), 3049 (C-H), 1603 (N-H), 1507 (C=C) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 197 (M⁺, 47), 106 (12), 105 (100), 92 (4), 79 (7).

4.1.4. 4-Metoxi-*N*-bencilanilina 1d. De 2.11 g (17.2 mmol) de 4-metoxianilina, 1.75 mL (1.84 g, 17.3 mmol) de benzaldehído en 50 mL de etanol, con la posterior adición de 1.97 g (51.8 mmol) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvo 3.38 g (15.8 mmol) de la *N*-bencilanilina 1d, C₁₄H₁₅NO (213 g/mol), como sólido amarillo, **P.f.** 38-40°C, y con un rendimiento del 92%; IR (KBr) ν_{\max} : 3415 (N-H), 3028 (C-H), 1601 (N-H), 1516 (C=C) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 213 (M⁺, 84), 136 (8), 122 (100), 91 (86), 65 (14).

4.1.5. 4-Metil-*N*-(3'-metilbencil)anilina 1e. De 1.80 g (16.8 mmol) de 4-metilanilina, 2.00 mL (2.04 g, 17.0 mmol) de 3-metilbenzaldehído en 50 mL de etanol, con la posterior adición de 1.71 g (45 mmol) de borohidruro de sodio en 100 mL de metanol, se obtuvo 3.37 g (15.9 mmol) de la *N*-bencilanilina 1e, C₁₅H₁₇N (211 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento de 95%; IR (KBr) ν_{\max} : 3430 (N-H), 3023 (C-H), 1616 (N-H), 1514 (C=C) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 211 (M⁺, 49), 120 (12), 106 (13), 105 (100), 91 (11).

4.2. OBTENCION DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCILANILINAS 2a-e

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad se disolvieron 15 mmol de las aminas 1a-e en 40 mL de acetona o dimetilformamida (DMF), luego se adicionaron 30 mmol de carbonato de sodio y 30 mmol de bromuro de alilo; la mezcla de reacción se calentó a reflujo (acetona) ó a 70 °C (DMF) con agitación constante durante 10-36 horas. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar, y se eliminó el carbonato de sodio, el solvente y el exceso de agente alilante; al residuo que quedó se le adicionó agua (exceso) y luego se extrajo con cloroformo (100 mL), secándose el extracto orgánico sobre sulfato de sodio anhidro. El

cloroformo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose los productos esperados **2a-e**.

4.2.1. N-Alil-4-metil-N-bencilanilina 2a. De 2.90 g (14.7 mmol) de la amina **1a**, 2.50 mL (3.57 g, 29.5 mmol) de bromuro de alilo y 3.13 g (29.5 mmol) de carbonato de sodio en 40 mL de acetona, con agitación constante y después de 36 horas a reflujo, se obtuvo 3.25 g (13.7 mmol) del producto **2a**, C₁₇H₁₉N (237 g/mol), como aceite incoloro poco viscoso y con un rendimiento del 93%; IR (KBr) ν_{\max} : 3027 (C-H Ar), 1639 (C=C Al), 1519 (C=C Ar), 918 (=C-H Al) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (3H, s, 4-CH₃), 4.08 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, -CH₂-), 4.62 (2H, s, N-CH₂-Ph), 5.27-5.32 (2H, m, =CH₂), 5.99 (1H, ddt, *J* = 16.0, 10.0, 5.0 Hz, =CH-), 6.75 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H y 6-H), 7.11 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3-H y 5-H), 7.33 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 4'-H), 7.36 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, 2'-H y 6'-H), 7.42 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, 3'-H y 5'-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (4-CH₃), 53.4 (-CH₂-), 54.3 (N-CH₂-Ph), 112.8 (2-C y 6-C), 116.4 (=CH₂), 125.8 (4-C), 126.8 (4'-C), 126.9 (2'-C y 6'-C), 128.6 (3'-C y 5'-C), 129.8 (3-C y 5-C), 134.1 (=CH-), 139.3 (1'-C), 147.0 (1-C); *m/z* (EI, %): 237 (M⁺, 63), 210 (13), 160 (17), 146 (9), 118 (21), 91 (100), 77 (6), 65 (22).

4.2.2. N-Alil-4-metil-N-(4'-metilbencil)anilina 2b. De 3.30 g (15.6 mmol) de la amina **1b**, 2.65 mL (3.79 g, 31.3 mmol) de bromuro de alilo y 3.31 g (31.2 mmol) de carbonato de sodio en 40 mL de acetona, con agitación constante y después de 35 horas a reflujo, se obtuvo 3.53 g (14.0 mmol) del producto **2b**, C₁₈H₂₁N (251 g/mol), como aceite incoloro poco viscoso y con un rendimiento del 90%; IR (KBr) ν_{\max} : 3009 (C-H Ar), 1641 (C=C Al), 1518 (C=C Ar), 917 (=C-H Al) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.35 (3H, s, 4-CH₃), 2.44 (3H, s, 4'-CH₃), 4.07 (2H, d, *J* = 5.2 Hz, -CH₂-), 4.59 (2H, s, N-CH₂-Ph), 5.25-5.32 (2H, m, =CH₂), 5.99 (1H, ddt, *J* = 17.0, 10.0, 6.0 Hz, =CH-), 6.76 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H y 6-H), 7.11 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3-H y 5-H), 7.23 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2'-H y 6'-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 20.3 (4-CH₃), 21.2 (4'-CH₃), 53.3 (-CH₂-), 54.1 (N-CH₂-Ph), 112.8 (2-C y 6-C), 116.3 (=CH₂), 125.7 (4-C), 126.8 (2'-C y 6'-C), 129.3 (3'-C y 5'-C), 129.8 (3-C y 5-C), 134.1 (=CH-), 136.2 (1'-C), 136.4 (4'-C), 147.0 (1-C); *m/z* (EI, %): 251 (M⁺, 71), 224 (5), 160 (9), 146 (10), 118 (11), 105 (100), 91 (16), 79 (7).

4.2.3. *N*-Alil-*N*-(4'-metilbencil)anilina **2c.** De 2.95 g (14.9 mmol) de la amina **1c**, 2.55 mL (3.65 g, 30.1 mmol) de bromuro de alilo y 3.16 g (29.8 mmol) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF a 70 °C, con agitación constante y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvo 3.23 g (13.6 mmol) del producto **2c**, C₁₇H₁₉N (237 g/mol), como aceite incoloro poco viscoso y con un rendimiento del 91%; IR (KBr) ν_{\max} : 3022 (C-H Ar), 1640 (C=C Al), 1513 (C=C Ar), 919 (=C-H Al) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (3H, s, 4-CH₃), 4.10 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, -CH₂-), 4.61 (2H, s, N-CH₂-Ph), 5.27-5.33 (2H, m, =CH₂), 5.98 (1H, ddt, *J* = 15.0, 10.0, 5.0 Hz, =CH-), 6.79 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, 2-H y 6-H), 6.82 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 4-H), 7.22 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.29 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, 3-H y 5-H), 7.30 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2'-H y 6'-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (4'-CH₃), 53.1 (-CH₂-), 53.8 (N-CH₂-Ph), 112.6 (4-C), 116.4 (2-C y 6-C), 116.6 (=CH₂), 126.7 (2'-C y 6'-C), 129.2 (3-C y 5-C), 129.4 (3'-C y 5'-C), 133.8 (=CH-), 135.9 (1'-C), 136.5 (4'-C), 149.1 (1-C); *m/z* (EI, %): 237 (M⁺, 39), 210 (4), 146 (7), 132 (8), 105 (100), 104 (11), 91(4), 79 (7).

4.2.4. *N*-Alil-4-metoxi-*N*-bencilanilina **2d.** De 3.30 g (15.4 mmol) de la amina **1d**, 2.65 mL (3.79 g, 31.3 mmol) de bromuro de alilo y 3.31 g (31.2 mmol) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF a 70 °C, con agitación constante y después de 10 horas de calentamiento, se obtuvo 3.40 g (13.4 mmol) del producto **2d**, C₁₇H₁₉NO (253 g/mol), como aceite incoloro poco viscoso y con un rendimiento del 86%; IR (KBr) ν_{\max} : 3027 (C-H Ar), 1640 (C=C Al), 1513 (C=C Ar), 919 (=C-H Al) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.76 (3H, s, 4-OCH₃), 3.98 (2H, d, *J* = 4.8 Hz, -CH₂-), 4.51 (2H, s, N-CH₂-Ph), 5.19-5.25 (2H, m, =CH₂), 5.91 (1H, ddt, *J* = 16.0, 10.0, 5.0 Hz, =CH-), 6.73 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 2-H y 6-H), 6.82 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, 3-H y 5-H), 7.26 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, 2-H y 6-H), 7.28 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 4'-H), 7.35 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, 3'-H y 5'-H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ = 54.0 (N-CH₂-Ph), 55.0 (-CH₂-), 55.8 (4-OCH₃), 114.5 (2-C y 6-C), 114.8 (3-C y 5-C), 116.5 (=CH₂), 126.9 (4'-C), 127.0 (2'-C y 6'-C), 128.6 (3'-C y 5'-C), 134.3 (=CH-), 139.4 (1'-C), 143.8 (1-C), 151.7 (4-C); *m/z* (EI, %): 253 (M⁺, 100), 226 (11), 176 (14), 162 (25), 134 (40), 91 (90), 77 (13), 65 (16).

4.2.5. *N*-Alil-4-metil-*N*-(3'-metilbencil)anilina **2e.** De 3.30 g (15.6 mmol) de la amina **1e**, 2.65 mL (3.79 g, 31.3 mmol) de bromuro de alilo y 3.31 g (31.2 mmol) de carbonato de sodio en 40 mL de DMF a 70 °C, con agitación constante y después de 12 horas, se obtuvo 3.53 g (14.0 mmol) del producto **2e**, C₁₈H₂₁N (251 g/mol), como aceite incoloro poco viscoso y con

un rendimiento del 90%; IR (KBr) ν_{\max} : 3009 (C-H Ar), 1641 (C=C Al), 1517 (C=C Ar), 918 (=C-H Al) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.30 (3H, s, 4- CH_3), 2.39 (3H, s, 3'- CH_3), 4.04 (2H, d, J = 4.8 Hz, - CH_2 -), 4.54 (2H, s, N- CH_2 -Ph), 5.22-5.27 (2H, m, = CH_2), 5.94 (1H, ddt, J = 17.0, 10.0, 5.0 Hz, = CH -), 6.71 (2H, d, J = 8.3 Hz, 2-H y 6-H), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz, 3-H y 5-H), 7.11 (2H, d, J = 7.7 Hz, 4'-H y 6'-H), 7.14 (1H, s, 2'-H), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz, 5'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.3 (4- CH_3), 21.6 (3'- CH_3), 53.4 (- CH_2 -), 54.5 (N- CH_2 -Ph), 113.3 (2-C y 6-C), 116.9 (= CH_2), 124.5 (6'-H), 126.3 (4-C), 128.0 (2'-C), 128.3 (4'-C), 129.0 (5'-C), 130.4 (3-C y 5-C), 134.7 (= CH -), 139.0 (3'-C), 140.1 (1'-C), 147.8 (1-C); m/z (EI, %): 251 (M^+ , 69), 224 (10), 160 (24), 146 (26), 118 (24), 105 (100), 91 (31), 79 (11).

4.3. TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCIL-ANILINAS **3a-e**

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, provisto de un condensador y una trampa de humedad, se mezclaron 4.0 mmol de la correspondiente *N*-alil-*N*-bencilanilina **2a-e** con 6.0 mmol (0.85 g, 0.75 mL) de trifluoruro de boro-dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). La mezcla se calentó en el rango de 138-140 °C por cinco horas; luego se dejó enfriar y se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio, llevando la mezcla de reacción a un $\text{pH} \approx 9$. Se extrajo con cloroformo (100 mL); la fase orgánica se lavó con agua tres veces (3 x 30 mL) y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo se destiló y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluyente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose los productos esperados **3a-e**.

4.3.1. 2-Alil-4-metil-*N*-bencilanilina **3a.** De 1.00 g (4.22 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina **2a** en 0.80 mL (0.90 g, 6.36 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtuvo 0.88 g (3.71 mmol) del producto **3a**, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$ (237 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 88%; IR (KBr) ν_{\max} : 3434 (N-H), 3027 (C-H Ar), 1635 (C=C Al), 1513 (C=C), 913 (=C-H Al) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.35 (3H, s, 4- CH_3), 3.40 (2H,

d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.42 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 5.18 (1H, dq, $J = 18.0, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.21 (1H, dq, $J = 10.0, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.06 (1H, ddt, $J = 16.0, 10.0, 6.0$ Hz, $=\text{CH-}$), 6.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 7.0 (1H, br. s, 3-H), 7.03 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 5-H), 7.36 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, 4'-H), 7.42 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.45 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2'-H y 6'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (4- CH_3), 36.6 ($-\text{CH}_2-$), 48.6 ($\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 111.2 (6-C), 116.3 ($=\text{CH}_2$), 123.9 (2-C), 126.7 (4-C), 127.2 (4'-C), 127.5 (2'-C y 6'-C), 128.1 (5-C), 128.7 (3'-C y 5'-C), 130.8 (3-C), 136.3 ($=\text{CH-}$), 139.7 (1'-C), 143.9 (1-C); m/z (EI, %): 237 (M^+ , 76), 208 (13), 160 (15), 146 (100), 132 (25), 131 (60), 91 (86), 77 (13).

4.3.2. 2-Alil-4-metil-*N*-(4'-metilbencil)anilina 3b. De 1.10 g (4.38 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina 2b en 0.85 mL (0.96 g, 6.76 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, se obtuvo 0.96 g (3.82 mmol) del producto 3b, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ (251 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 87%; IR (KBr) ν_{max} : 3430 (N-H), 3003 (C-H Ar), 1635 (C=C Al), 1514 (C=C Ar), 913 ($=\text{C-H Al}$) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.33$ (3H, s, 4- CH_3), 2.42 (3H, s, 4'- CH_3), 3.37 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.36 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 5.15 (1H, dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.19 (1H, dq, $J = 10.0, 1.2$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.03 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.0$ Hz, $=\text{CH-}$), 6.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.97 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 3-H), 7.02 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 5-H), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2'-H y 6'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (4- CH_3), 21.2 (4'- CH_3), 36.6 ($-\text{CH}_2-$), 48.4 ($\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 111.2 (6-C), 116.3 ($=\text{CH}_2$), 123.9 (2-C), 126.7 (4-C), 127.6 (2'-C y 6'-C), 128.1 (5-C), 129.4 (3'-C y 5'-C), 130.7 (3-C), 136.3 ($=\text{CH-}$), 136.6 (1'-C), 136.8 (4'-C), 144.0 (1-C); m/z (EI, %): 251 (M^+ , 56), 222 (9), 160 (7), 146 (72), 132 (17), 131 (23), 105 (100), 91 (8).

4.3.3. 2-Alil-*N*-(4'-metilbencil)anilina 3c. De 1.10 g (4.64 mmol) de la *N*-alil-*N*-bencilanilina 2c en 0.88 mL (0.99 g, 6.98 mmol) de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, se obtuvo 0.94 g (3.96 mmol) del producto 3c, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$ (237 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 85%; IR (KBr) ν_{max} : 3435 (N-H), 3008 (C-H Ar), 1635 (C=C Al), 1511 (C=C Ar), 915 ($=\text{C-H Al}$); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (3H, s, 4- CH_3), 3.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.38 (2H, s, $\text{N-CH}_2\text{-Ph}$), 5.16 (1H, dq, $J = 17.0, 2.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 5.20 (1H, dq, $J = 10.0, 2.0$ Hz, $=\text{CH}_2$), 6.03 (1H, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.0$ Hz, $=\text{CH-}$), 6.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 6-H), 6.80 (1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 4-H), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 3-H), 7.22 (1H, td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 5-H), 7.23 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.33 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2'-H

y 6'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.2 (4'- CH_3), 36.6 (- CH_2 -), 48.1 (N- CH_2 -Ph), 110.9 (6-C), 116.4 (=CH $_2$), 117.5 (4-C), 123.7 (2-C), 127.5 (2'-C y 6'-C), 127.8 (5-C), 129.4 (3'-C y 5'-C), 129.9 (3-C), 136.1 (=CH-), 136.5 (1'-C), 136.9 (4'-C), 146.3 (1-C); m/z (EI, %): 237 (M^+ , 35), 208 (8), 146 (7), 132 (71), 118 (17), 117 (12), 105 (100), 91 (8), 79(13).

4.3.4. 2-Alil-4-metoxi-N-bencilanilina 3d. De 1.00 g (3.95 mmol) de la N-alil-N-bencilanilina **2d** en 0.75 mL (0.84 g, 5.97 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtuvo 0.70 g (2.76 mmol) del producto **3d**, $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ (253 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 70%; IR (KBr) ν_{max} : 3430 (N-H), 3028 (C-H Ar), 1636 (C=C Al), 1510 (C=C), 913 (=C-H Al) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.35 (2H, d, J = 6.0 Hz, - CH_2 -), 3.78 (3H, s, 4-O CH_3), 4.35 (2H, s, N- CH_2 -Ph), 5.13 (1H, dq, J = 17.2, 1.6 Hz, =CH $_2$), 5.17 (1H, dq, J = 10.0, 1.6 Hz, =CH $_2$), 6.01 (1H, ddt, J = 17.2, 10.0, 6.0 Hz, =CH-), 6.63 (1H, d, J = 8.8 Hz, 6-H), 6.76 (1H, dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 5-H), 6.78 (1H, d, J = 3.0 Hz, 3-H), 7.32-7.42 (5H, m, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H y 6'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 36.1 (- CH_2 -), 48.5 (N- CH_2 -Ph), 55.3 (4-O CH_3), 111.6 (5-C y 6-C), 116.0 (=CH $_2$), 116.2 (3-C), 125.1 (2-C), 126.7 (4'-C), 127.0 (2'-C y 6'-C), 128.1 (3'-C y 5'-C), 135.3 (=CH-), 139.3 (1'-C), 139.9 (1-C), 151.6 (4-C); m/z (EI, %): 253 (M^+ , 100), 224 (3), 176 (6), 162 (72), 148 (8), 147 (21), 91 (75), 65 (15).

4.3.5. 2-Alil-4-metil-N-(3'-metilbencil)anilina 3e. De 1.00 g (3.98 mmol) de la N-alil-N-bencilanilina **2e** en 0.75 mL (0.84 g, 5.97 mmol) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtuvo 0.80 g (3.18 mmol) del producto **3e**, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$ (251 g/mol), como aceite amarillo poco viscoso y con un rendimiento del 80%; IR (KBr) ν_{max} : 3430 (N-H), 3004 (C-H Ar), 1635 (C=C Al), 1514 (C=C), 913 (=C-H Al) cm^{-1} ; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.29 (3H, s, 4- CH_3), 2.37 (3H, s, 3'- CH_3), 3.34 (2H, d, J = 6.2 Hz, - CH_2 -), 4.32 (2H, s, N- CH_2 -Ph), 5.11 (1H, dq, J = 17.4, 1.7 Hz, =CH $_2$), 5.15 (1H, dq, J = 10.2, 1.6 Hz, =CH $_2$), 5.99 (1H, ddt, J = 17.1, 10.2, 6.8 Hz, =CH-), 6.62 (1H, d, J = 8.1 Hz, 6-H), 6.94 (1H, d, J = 1.7 Hz, 3-H), 6.98 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 5-H), 7.12 (1H, d, J = 7.3 Hz, 4'-H), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz, 6'-H), 7.23 (1H, d, J = 1.6 Hz, 2'-H), 7.26 (1H, t, J = 7.5 Hz, 5'-H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.6 (4- CH_3), 21.7 (3'- CH_3), 36.7 (- CH_2 -), 49.1 (N- CH_2 -Ph), 112.2 (6-C), 117.0 (=CH $_2$), 124.9 (2-C), 125.4 (6'-H), 126.9 (4-C), 128.8 (5-C), 128.9 (2'-C), 129.2 (4'-C), 129.4 (5'-C), 131.5 (3-C),

137.1 (=CH-), 137.1 (3'-C), 139.1 (1'-C), 143.9 (1-C); m/z (EI, %): 251 (M^+ , 56), 222 (10), 160 (13), 146 (100), 132 (23), 131 (44), 105 (71), 79 (15).

4.4. CICLACION INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LAS 2-ALIL-*N*-BENCILANILINAS **3a-e**. OBTENCION DE LAS 6,11-DIHI-DRO-11-ETIL-5*H*-DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS **4a-e** Y 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHI-DRO-DIBENZO[*b,f*]AZOCINAS **5a,b**

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad se depositaron 4.0 mmol de la correspondiente 2-alil-*N*-bencilanilina **3a-e**. Luego se adicionaron 2.00 mL de ácido sulfúrico concentrado (para las aminas **3a-c**) ó 4.00 mL de ácido perclórico (para las aminas **3d,e**), y la mezcla resultante se calentó entre 85-110 °C con agitación constante de 5 a 60 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución de hidróxido de potasio hasta alcanzar un pH \approx 8, y se extrajo con acetato de etilo (100 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Finalmente, se destiló el solvente y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose los productos esperados **4a-e** y los isómeros constitucionales **5a,b**.

4.4.1. 11-Etil-2-metil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **4a.** De 1.00 g (4.21 mmol) de la 2-alil-*N*-bencilanilina **3a** y 2.00 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvo 0.75 g (3.16 mmol) de la dibenzoazepina **4a**, $C_{17}H_{19}N$ (237 g/mol), como sólido blanco, **P.f.** 69-70°C (heptano), y con un rendimiento del 75%; IR (KBr) ν_{max} : 3399 (N-H), 3016 (C-H Ar), 1615 (N-H), 1509 (C=C Ar) cm^{-1} .

4.4.2. 11-Etil-2,9-dimetil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **4b.** De 1.00 g (3.98 mmol) de la 2-alil-*N*-bencilanilina **3b** y 2.00 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvo 0.73 g (2.90 mmol) de la dibenzoazepina **4b**, $C_{18}H_{21}N$ (251 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 73%; IR (KBr) ν_{max} : 3406 (N-H), 3005 (C-H Ar), 1614 (N-H), 1508 (C=C Ar) cm^{-1} .

4.4.3. 11-Etil-9-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4c. De 1.00 g (4.21 mmol) de la 2-alil-N-bencilanilina **3c** y 2.00 mL de ácido sulfúrico concentrado, se obtuvo 0.73 g (3.08 mmol) de la dibenzoazepina **4c**, C₁₇H₁₉N (237 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 73%; IR (KBr) ν_{\max} : 3408 (N-H), 3011 (C-H Ar), 1601 (N-H), 1492 (C=C Ar) cm⁻¹.

4.4.4 11-Etil-2-metoxi-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4d y 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina 5a. De 1.05 g (4.15 mmol) de la 2-alil-N-bencilanilina **3d** y 4.00 mL de ácido perclórico al 70 %, se obtuvo 0.62 g (2.45 mmol) de la dibenzoazepina **4d**, C₁₇H₁₉NO (253 g/mol), como aceite marrón viscoso y con un rendimiento del 59%; IR (KBr) ν_{\max} : 3373 (N-H), 3023 (C-H Ar), 1614 (N-H), 1504 (C=C Ar) cm⁻¹; adicionalmente se obtuvo 0.18 g (0.71 mmol) de la dibenzoazocina **5a**, C₁₇H₁₉NO (253 g/mol), como sólido beige, **P.f.** 94-95°C (heptano), y con un rendimiento del 17%; IR (KBr) ν_{\max} : 3360 (N-H), 3010 (C-H Ar), 1611 (N-H), 1507 (C=C Ar) cm⁻¹.

4.4.5 11-Etil-2,8-dimetil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina 4e y 2,8,11-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina 5b. De 1.10 g (4.38 mmol) de la 2-alil-N-bencilanilina **3e** y 4.00 mL de ácido perclórico al 70%, se obtuvo 0.76 g (3.02 mmol) de la dibenzoazepina **4e**, C₁₈H₂₁N (251 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 69%; IR (KBr) ν_{\max} : 3405 (N-H), 3007 (C-H Ar), 1613 (N-H), 1508 (C=C Ar) cm⁻¹; adicionalmente se obtuvo 0.19 g (0.75 mmol) de la dibenzoazocina **5b**, C₁₈H₂₁N (251 g/mol), como sólido blanco, **P.f.** 73-74°C (heptano), y con un rendimiento del 17%; IR (KBr) ν_{\max} : 3375 (N-H), 3003 (C-H Ar), 1614 (N-H), 1503 (C=C Ar) cm⁻¹.

4.5. OBTENCION DE LAS MORFANTRIDINAS 6a-e MEDIANTE OXIDACION DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHIIDRO-5H-DIBENZO[b,e]AZEPINAS 4a-e

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 25 mL de capacidad, se depositaron 3.5 mmol de la respectiva 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4a-e** disueltas en 10 mL de diclorometano. El balón se colocó en baño de hielo con agitación constante de la solución; luego se adicionaron pequeñas porciones de cloro cromato de piridinio (PCC) hasta

completar 3.5 mmol. La mezcla de la reacción se agitó durante 1.5-2 horas, controlando el curso de la reacción cada media hora. Terminada la reacción, la mezcla se pasó a través de una columna cromatográfica pequeña, para eliminar la sal de piridinio remanente. El solvente se evaporó hasta sequedad y el residuo orgánico que quedó se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose los productos esperados **6a-e**.

4.5.1. 11-Etil-2-metil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6a.** De 0.80 g (3.37 mmol) de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a** y 0.73 g (3.38 mmol) de PCC, se obtuvo 0.65 g (2.76 mmol) de la morfantridina **6a**, C₁₇H₁₇N (235 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 82%; IR (KBr) ν_{\max} : 3018 (C-H Ar), 1617 (C=N), 1482 (C=C Ar), 1299 (C-N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 235 (M⁺, 14), 207 (17), 206 (100), 191 (10), 190 (13), 178 (8).

4.5.2. 11-Etil-2,9-dimetil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6b.** De 0.85 g (3.38 mmol) de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4b** y 0.73 g (3.38 mmol) de PCC, se obtuvo 0.65 g (2.61 mmol) de la morfantridina **6b**, C₁₈H₁₉N (249 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 77%; IR (KBr) ν_{\max} : 3014 (C-H Ar), 1609 (C=N), 1485 (C=C Ar), 1307 (C-N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 249 (M⁺, 12), 221 (17), 220 (100), 205 (4), 204 (8), 190 (14), 178 (5).

4.5.3. 11-Etil-9-metil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6c.** De 0.85 g (3.58 mmol) de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4c** y 0.77 g (3.57 mmol) de PCC, se obtuvo 0.68 g (2.73 mmol) de la morfantridina **6c**, C₁₇H₁₇N (235 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 81%; IR (KBr) ν_{\max} : 3016 (C-H Ar), 1610 (C=N), 1476 (C=C Ar), 1306 (C-N) cm⁻¹; *m/z* (EI, %): 235 (M⁺, 11), 207 (16), 206 (100), 191 (10), 190 (13), 178 (6).

4.5.4. 11-Etil-2-metoxi-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6d.** De 1.00 g (3.95 mmol) de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4d** y 0.85 g (3.94 mmol) de PCC, se obtuvo 0.65 g (2.58 mmol) de la morfantridina **6d**, C₁₇H₁₇NO (251 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 65%; IR (KBr) ν_{\max} : 3015 (C-H Ar), 1615 (C=N), 1487 (C=C Ar),

1315 (C-N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 251 (M^+ , 21), 223 (17), 222 (100), 207 (3), 190 (4), 179 (20), 178 (10).

4.5.5. 11-Etil-2,8-dimetil-11H-dibenzo[b,e]azepina 6e. De 0.87 g (34.6 mmol) de la 6,11-dihidro-11-etil-5H-dibenzo[b,e]azepina 4e y 0.75 g (3.46 mmol) de PCC, se obtuvo 0.56 g (3.46 mmol,) de la morfantridina 6e, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}$ (249 g/mol), como aceite amarillo viscoso y con un rendimiento del 65%; IR (KBr) ν_{max} : 3011 (C-H Ar), 1617 (C=N), 1487 (C=C Ar), 1310 (C-N) cm^{-1} ; m/z (EI, %): 249 (M^+ , 12), 221 (17), 220 (100), 204 (8), 190 (14), 178 (5).

4.6. CICLOCONDENSACION DE LAS MORFANTRIDINAS 6a-e CON EL ACIDO MERCAPTOACETICO

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, provisto de una trampa Dean-Stark, condensador y tubo desecante (trampa de humedad), se disolvió 2.00 mmol de la correspondiente morfantridina 6a-e en 60 mL de tolueno anhidro; a esta solución se le adicionó 5.00 mmol (0.46 g, 0.36 mL) de ácido mercaptoacético y cantidades catalíticas (dos gotas) de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 44-48 horas; se dejó enfriar y luego se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta alcanzar un pH ≈ 8 . Se extrajo con acetato de etilo (100 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó hasta sequedad y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose las dibenzotiazoloazepinas esperadas 6a-e.

4.6.1. 9-Etil-7-metil-9,13b-dihidrodibenzo[c,f]tiazolo[3,2-a]azepin-3(2H)-ona 7a. De 0.52 g (2.21 mmol) de la morfantridina 6a y 0.39 mL (0.50 g, 5.63 mmol) de ácido mercaptoacético en tolueno anhidro, se obtuvo 0.41 g (1.32 mmol) del producto 7a, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NOS}$ (309 g/mol), como sólido amarillo, P.f. 152-154 °C (heptano), y con un rendimiento del 60 %; IR (KBr) ν_{max} : 3024 (C-H Ar), 1694 (C=O), 1455 (C=C Ar), 1263 (C-N) cm^{-1} .

4.6.2. 9-Etil-7,11-dimetil-9,13b-dihidro-dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona 7b. De 0.50 g (2.00 mmol) de la morfántridina 6b y 0.35 mL (0.46 g, 5.05 mmol) de ácido mercaptoacético en tolueno anhidro, se obtuvo 0.45 g (1.39 mmol) del producto 7b, C₂₀H₂₁NOS (321 g/mol), como sólido amarillo, **P.f.** 144-145°C (heptano), y con un rendimiento del 70%; IR (KBr) ν_{\max} : 3030 (C-H Ar), 1701 (C=O), 1453 (C=C Ar), 1263 (C-N) cm⁻¹.

4.6.3. 9-Etil-11-metil-9,13b-dihidro-dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona 7c. De 0.55 g (2.34 mmol) de la morfántridina 6c y 0.41 mL (0.54 g, 5.92 mmol) de ácido mercaptoacético en tolueno anhidro, se obtuvo 0.43 g (1.39 mmol) del producto 7c, C₁₉H₁₉NOS (309 g/mol), como aceite amarillo muy viscoso (vítreo) y con un rendimiento del 60 %; IR (KBr) ν_{\max} : 3038 (C-H Ar), 1693 (C=O), 1457 (C=C Ar), 1288 (C-N) cm⁻¹.

4.6.4. 9-Etil-7-metoxi-9,13b-dihidro-dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona 7d. De 0.52 g (2.07 mmol) de la morfántridina 6d y 0.35 mL (0.39 g, 4.19 mmol) de ácido mercaptoacético en tolueno anhidro, se obtuvo 0.51 g (1.56 mmol) del producto 7d, C₁₉H₁₉NO₂S (325 g/mol), como sólido amarillo, **P.f.** 52-53°C (heptano), y con un rendimiento del 75%; IR (KBr) ν_{\max} : 3061(C-H Ar), 1690 (C=O), 1462 (C=C Ar), 1277 (C-N) cm⁻¹.

4.6.5. 9-Etil-7,12-dimetil-9,13b-dihidro-dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona 7e. De 0.50 g (2.00 mmol) de la morfántridina 6e y 0.35 mL (0.46 g, 5.05 mmol) de ácido mercaptoacético en tolueno anhidro, se obtuvo 0.48 g (1.48 mmol) del producto 7e, C₂₀H₂₁NOS (323 g/mol), como sólido amarillo, **P.f.** 54-55°C (heptano), y con un rendimiento del 74%; IR (KBr) ν_{\max} : 3029 (C-H Ar), 1693 (C=O), 1455 (C=C Ar), 1265 (C-N) cm⁻¹.

4.7. N-ACETILACION DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[*b,f*]AZOCINAS 5a,b

Metodología General

En un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad, provisto de un condensador y una trampa de humedad, se disolvió 1.5 mmol de las dibenzoazocinas 5a,b en 1.5 mL de anhidro

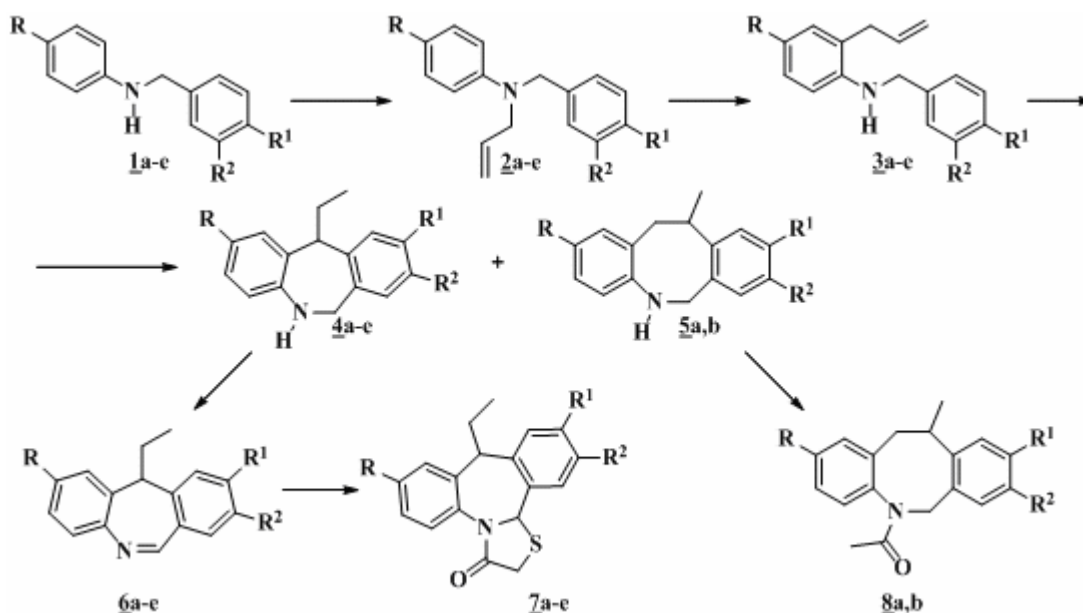
acético; la mezcla de reacción se calentó por cuatro horas a reflujo. Se dejó enfriar y luego se trató con una solución saturada de carbonato de sodio hasta un pH \approx 8. Se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL); la fase orgánica se lavó tres veces con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó hasta sequedad y el residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel, empleando como eluente una mezcla de heptano:acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad, obteniéndose los productos esperados **8a,b**.

4.7.1. N-Acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina 8a. De 0.30 g (1.18 mmol) de la dibenzoazocina **5a** y 1.13 mL (1.22 g, 11.9 mmol) de anhidro acético, se obtuvo 0.24 g (0.81 mmol) del producto **8a**, C₁₉H₂₁NO₂ (295 g/mol), como un aceite incoloro muy viscoso y con un rendimiento del 70%; IR (KBr) ν_{\max} : 3016 (C-H Ar), 1651 (C=O), 1454 (C=C Ar), 1264 (C-N) cm⁻¹.

4.7.2. N-Acetil-2,8,11-trimetil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[b,f]azocina 8b. De 0.25 g (0.99 mmol) de la dibenzoazocina **5b** y 0.95 mL (1.02 g, 10.0 mmol) de anhidro acético, se obtuvo 0.23 g (0.78 mmol) del producto **8b**, C₂₀H₂₃NO (293 g/mol), como un aceite amarillo claro muy viscoso y con un rendimiento del 78%; IR (KBr) ν_{\max} : 3021 (C-H Ar), 1653 (C=O), 1456 (C=C Ar), 1275 (C-N) cm⁻¹.

5. DISCUSION DE RESULTADOS

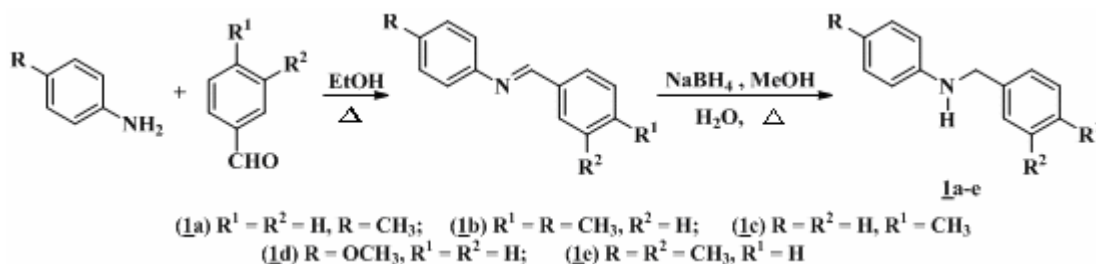
Como se resaltó en la revisión bibliográfica y en el planteamiento del problema, el único trabajo donde se reporta la fusión de un anillo de la 1,3-tiazolidin-4-ona a la cara *a* del sistema de la dibenzo[*b,e*]azepina con la consiguiente generación del nuevo sistema tetracíclico de la 9-etildibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona, es la aproximación realizada por Ederson Cuberos en su tesis de grado.⁷⁸ Dicha aproximación se constituyó en una prueba fehaciente adicional que ratifica la versatilidad y el carácter general de la ruta de síntesis desarrollada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (Esquema 12), y con la cual se crearon las bases experimentales para acceder de manera satisfactoria a unos cuantos derivados de la 9-etildibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona. La síntesis y caracterización estructural de análogos nuevos aplicando el mismo enfoque del esquema 12, es lo que se discutirá a continuación en este capítulo. También se hará una descripción de los productos colaterales (dibenzo[*b,f*]azocinas) que resultaron de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de algunas de las *orto*-alililaminas precursoras, los cuales fueron posteriormente N-acetilados con el propósito de obtener análogos de moléculas biológicamente activas (anticancerígenos).⁷⁹



Esquema 12. Resumen gráfico de la ruta de síntesis empleada para acceder a las nuevas 9-etildibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas 7a-e y *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas 8a,b

5.1. OBTENCION DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCILANILINAS **2a-e**

Para preparar las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e**, primero se llevó a cabo un proceso de aminoreducción indirecta de los benzaldehídos seleccionados con las aminas aromáticas primarias anilina, *p*-toluidina y *p*-anisidina. La condensación de estos dos componentes realizada en etanol a reflujo generó las correspondientes iminas, las cuales, una vez indentificadas por espectroscopia de infrarrojo ($1622-1630\text{ cm}^{-1}$, C=N), sin ningún tipo de purificación inmediatamente fueron disueltas en metanol anhidro y reducidas a las *N*-bencilanilinas **1a-e** con el agente reductor boro hidruro de sodio a temperatura ambiente (Esquema 13)



Esquema 13. Obtención de las *N*-bencilanilinas **1a-e**

Después del correspondiente tratamiento que se le hizo a la masa de reacción y de su posterior extracción, se obtuvieron las *N*-bencilanilinas **1a-c,e** como líquidos de poca viscosidad de color amarillo oscuro o ámbar, y la *N*-bencilanilina **1d** como un sólido amarillo. Estos compuestos también fueron caracterizados únicamente por espectroscopia de infrarrojo, mediante el registro en sus espectros de una banda de absorción intensa en la región de $3430-3414\text{ cm}^{-1}$ que es característica de la vibración de tensión del grupo N-H. La presencia de esta banda y la desaparición de las bandas de absorción del enlace imínico C=N son pruebas directas que corroboran la completa reducción de las bases de Schiff precursoras.

Una vez identificadas, las *N*-bencilanilinas **1a-e** fueron transformadas en las respectivas *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e**, empleando para ello el bromuro de alilo (2 equivalentes) como agente de alilación. La reacción se realizó en acetona anhidra a reflujo y en la presencia de carbonato de sodio (Esquema 14). En estas condiciones, se observó que los tiempos de reacción eran bastante prolongados (35 horas), razón por la cual se decidió usar entonces la *N,N*-dimetilformamida (DMF) en lugar de la acetona, obteniéndose con ello una reducción considerable del tiempo de reacción (10-12 horas) y rendimientos muy buenos.



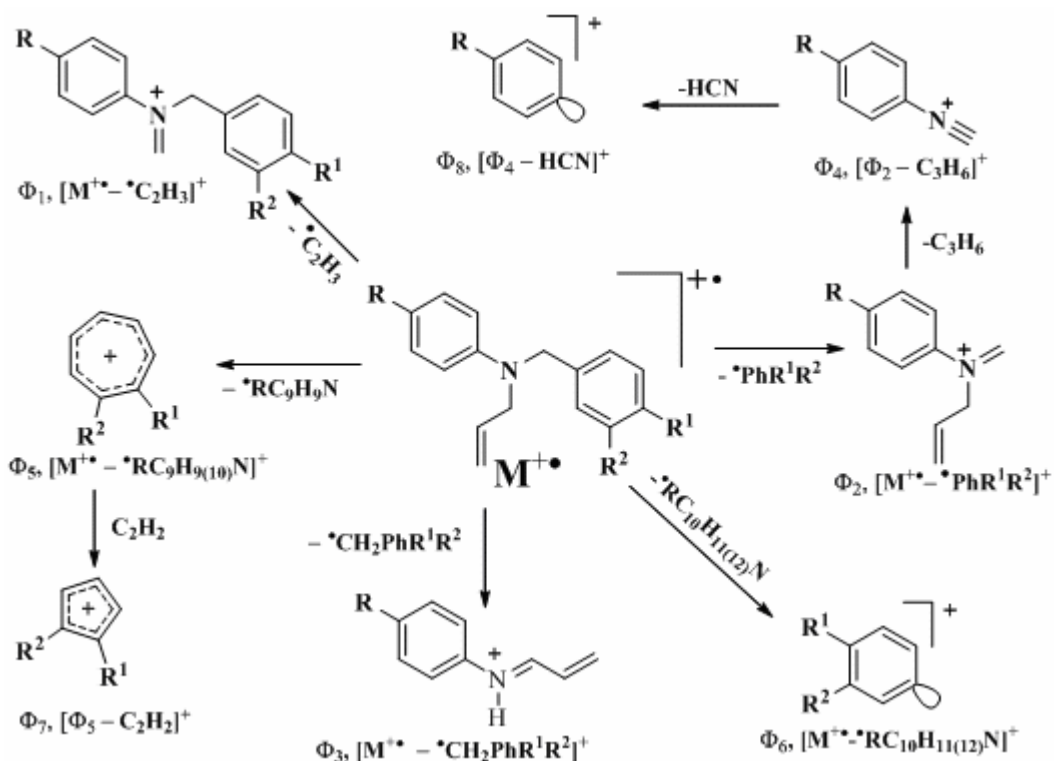
Esquema 14. Obtención de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e**

Las *N*-alil-*N*-bencilanilinas se purificaron por cromatografía en columna, de donde se aislaron como aceites incoloros poco viscosos y con rendimientos del 93-86%. Su caracterización estructural se realizó por medio de espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución. En espectroscopia de infrarrojo se evidencia la total desaparición de la banda de absorción del grupo **N-H** de las aminas de partida, y la aparición de nuevas bandas de absorción características del fragmento alílico (ver sección 4.2 de la parte experimental), siendo éstas las primeras pruebas que corroboraban la formación de **2a-e**.

Los espectros de masas (ver sección 4.2 de la parte experimental) registran los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de las fórmulas condensadas de los productos esperados, confirmándose de esta manera que la *N*-alilación tuvo lugar. La principal fragmentación que sufren los iones moleculares de estos derivados es la ruptura bencílica que condiciona la generación del ión tropilio y/o metiltropilio, que es, a su vez, el ión pico base (Φ_1) en los espectros de **2a-c,e**; en el espectro de **2d** el ión pico base resulta ser el mismo pico de ión molecular. Las rupturas α y β con respecto al átomo de nitrógeno son otras de las fragmentaciones características de los iones moleculares de estos compuestos. En el esquema 15 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **2a-e**.

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C (ver sección 4.2 de la parte experimental) proporcionan mayor información y corroboran de manera inequívoca las identidades de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e** esperadas. En los espectros de RMN ^1H se observa que el fragmento alílico genera tres tipos de señales con forma de multipletes y dobletes, y que integran para 5 protones. El doblete que es generado por los protones metilénicos **-CH₂-** aparece en la región de 4.10 a 3.97 ppm; el multiplete asociado a la señal generada por los protones del carbono

metilénico terminal =CH₂ se encuentra a campo más bajo, entre 5.33 y 5.22 ppm; mientras que la señal con forma de doblete-doblete-triplete generada por los protones metínicos –CH= se encuentra entre 5.99 y 5.94 ppm. La presencia de estas señales es una prueba irrefutable que la *N*-alilación se llevó a cabo satisfactoriamente. Además de las anteriores señales, los espectros también registran la señal generada por los protones bencílicos que resuenan como un singulete en la región comprendida entre 4.62 y 4.54 ppm, y las señales generadas por los protones aromáticos que resuenan entre 7.36 y 6.71 ppm.



Esquema 15. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e**

Como ejemplo representativo, en la figura 5 se reproduce el espectro de RMN ¹H del compuesto **2b** en el que se pueden observar las señales mencionadas con sus respectivas multiplicidades.

La interpretación de los espectros de RMN ^{13}C y de correlación heteronuclear HSQC y HMBC permitió la asignación inequívoca de los desplazamientos químicos de todos los carbonos. Estos espectros registran señales en 55.0-53.1, 116.9-116.3 y 134.7-133.8 que corresponden a los carbonos alílicos $-\text{CH}_2-$, $=\text{CH}_2$ y $-\text{CH}=\text{}$, respectivamente; con estas señales se reconfirma las estructuras de los compuestos **2a-e**.

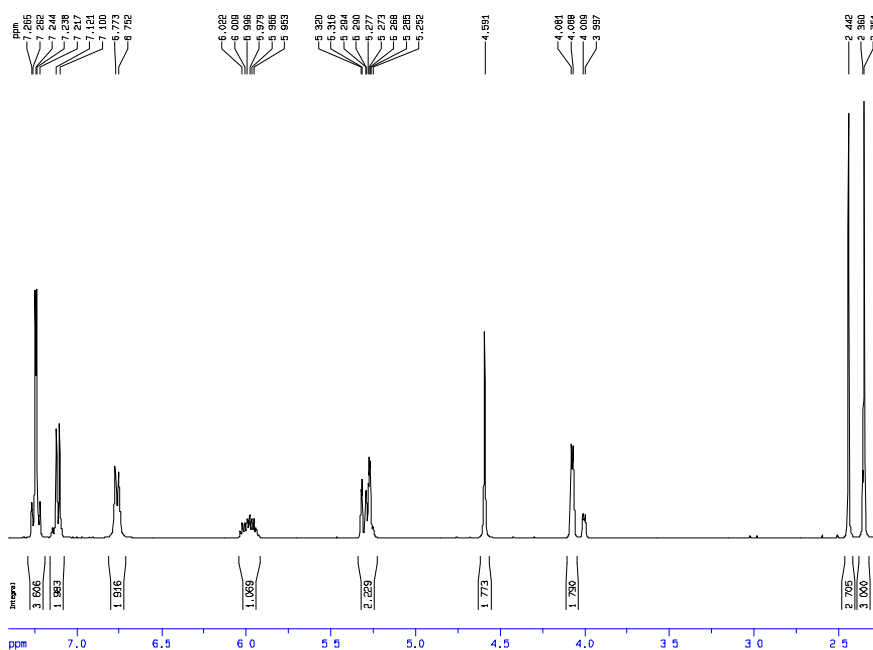


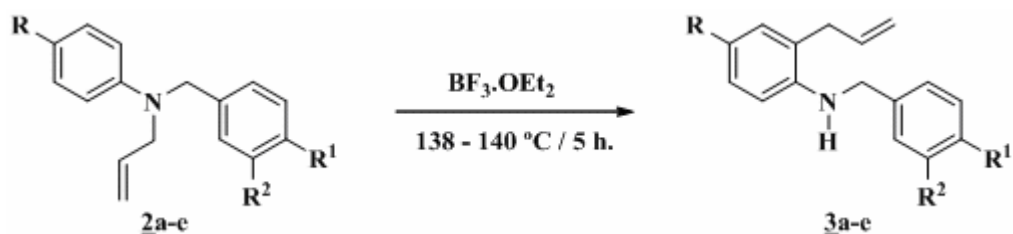
Figura 5. Espectro de RMN ^1H de la *N*-alil-*N*-(4'-metilbencil)-4-metilnilina **2b**

5.2. TRANSPOSICION AMINO-CLAISEN DE LAS *N*-ALIL-*N*-BENCIL-ANILINAS **2a-e**

En esta etapa de la ruta sintética se realizó la conversión de las *N*-alil-*N*-bencilanilinas **2a-e** en sus respectivos regioisómeros 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-e**, por medio de un proceso de transposición sigmatrópica inducido térmicamente y catalizado por el ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)^{80,81} (Esquema 16). Con el propósito de encontrar las mejores condiciones de reacción, se efectuaron varios experimentos con diferentes relaciones estequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /*N*-alil-*N*-bencilanilina y con diferentes temperaturas y tiempos de calentamiento; se estableció que los mejores rendimientos de los productos transpuestos se

obtenían cuando se usaba un exceso de 0.5 moles del ácido de Lewis, una temperatura entre 138 y 140 °C y 5 horas de calentamiento.

Los productos de la transposición amino-Claisen fueron purificados por cromatografía en columna, de donde se aislaron como aceites poco viscosos de color amarillo y con excelentes rendimientos (88-70%). El análisis de los espectros de infrarrojo de estos compuestos revela la reaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo **N-H** en la región de 3435-3430 cm^{-1} , característica de aminas secundarias; también evidencian que las bandas de absorción del fragmento alílico se conservan en: 1636-1635 cm^{-1} para la vibración de tensión del enlace **C=C**, y 915-913 cm^{-1} , para la vibración de flexión fuera del plano del enlace **=C-H** (ver sección 4.3 de la parte experimental). Estos datos espectroscópicos fueron el primer indicio de que la transposición tuvo lugar.



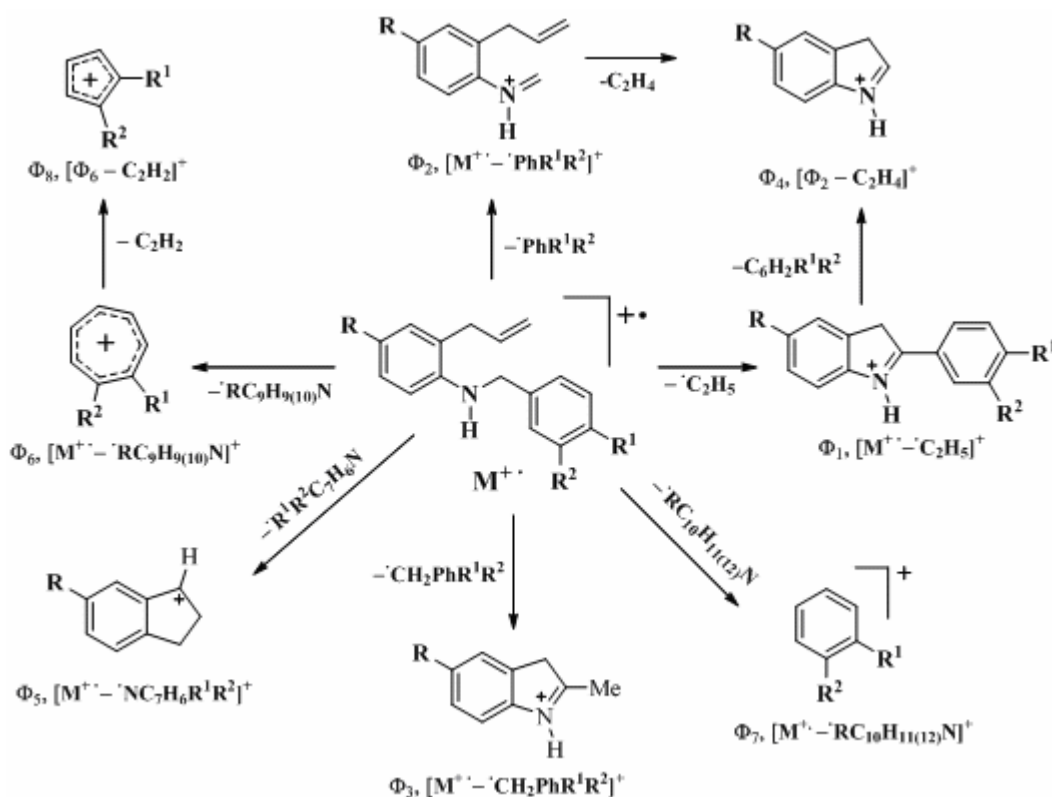
Esquema 16. Obtención de las 2-alil-N-bencilanilinas **3a-e**

Los espectros de masas confirman la formación de los productos transpuestos **3a-e** (ver sección 4.3 de la parte experimental), al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de las fórmulas condensadas de los compuestos esperados. Los iones pico base para **3b** y **3c** corresponden al ion metiltropilio, el cual es generado desde los iones moleculares por una ruptura bencílica. Para el compuesto **3d**, el ión pico base corresponde al mismo ión molecular, mientras que los iones moleculares de **3a** y **3e** pierden el fragmento bencílico por una ruptura α y generan el respectivo ión pico base. En el esquema 17 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **3a-e**.

Las estructuras de las 2-alil-N-bencilanilinas **3a-e** fueron plenamente confirmadas después de un análisis minucioso de los espectros de $\text{RMN } ^1\text{H}$ y $\text{RMN } ^{13}\text{C}$ (ver sección 4.3 de la parte experimental), análisis que fue complementado con la información registrada en los espectros

de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$ y los de correlación heteronuclear **HMQC** (**HSQC**) y **HMBC**.

En los espectros de **RMN ^1H** se observa que las multiplicidades de las señales generadas por los protones del fragmento alílico son muy similares a las generadas por los protones homólogos de sus precursores. Sin embargo, las señales generadas por los protones del carbono metilénico conectado al carbono C-2 del benceno aparecen desplazadas a campo más alto que las señales de los mismos protones en los compuestos precursores, esto debido a que en los precursores los protones $-\text{N-CH}_2-$ se encontraban desprotegidos por el efecto electroattractor del átomo de nitrógeno.



Esquema 17. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las 2-alil-N-bencilanilinas 3a-e

Otro cambio importante que salta a la vista cuando se comparan los espectros de **RMN ^1H** de los productos transpuestos 3a-e con los de los precursores 2a-e, es la diferencia apreciable en las multiplicidades de los protones aromáticos, en especial la del protón **2-H** que en los

precursores se registraba como un doblete, mientras que en los espectros de los productos transpuestos esta señal ya no se observa. La sustitución de este protón aromático por un fragmento alilo se corroboró con los espectros de RMN ^{13}C , ya que en éstos se registra la aparición de un nuevo carbono cuaternario aromático que fue asignado al carbono **2-C**. En la figura 6 se reproduce el espectro de RMN ^1H del compuesto **3b** en el que se pueden apreciar con nitidez (de campo bajo a campo alto) las señales y las multiplicidades de los protones aromáticos, alílicos, bencílico, y metílicos.

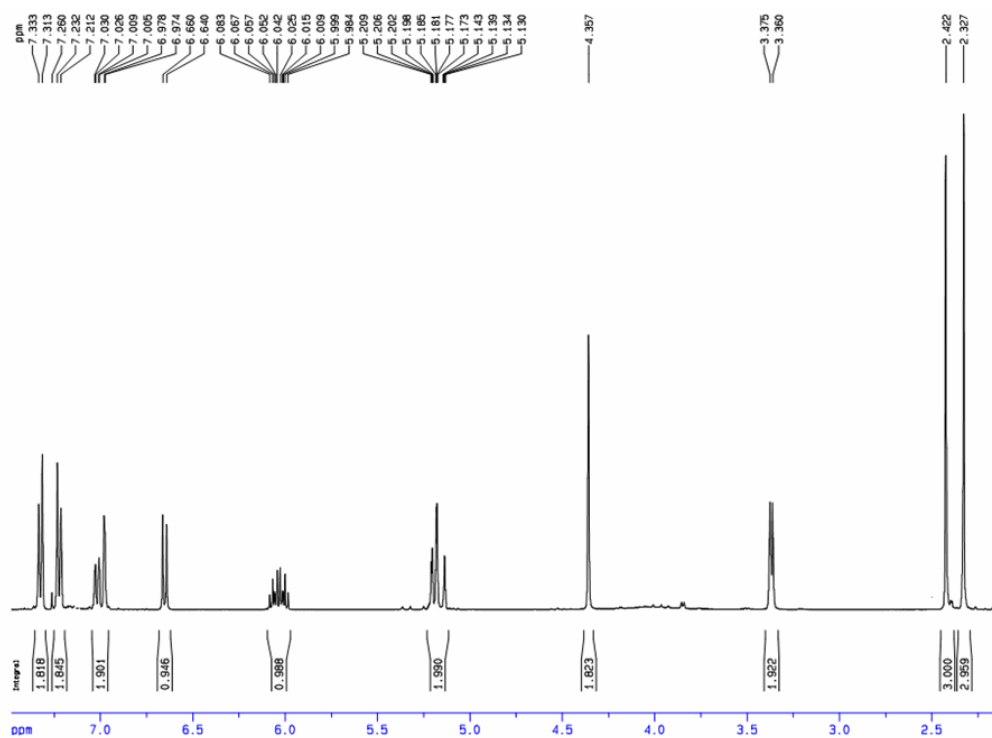


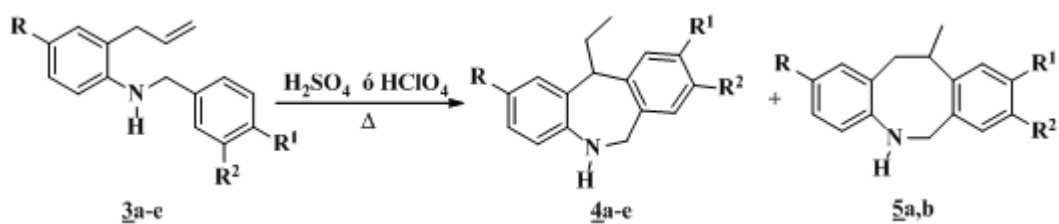
Figura 6. Espectro de RMN ^1H de la 2-alil-N-(4'-metilbencil)-4-metilanilina **3b**

5.3. CICLACION ELECTROFILICA INTRAMOLECULAR DE LAS 2-ALIL-N-BENCILANILINAS **3a-e**

Una vez obtenidos y plenamente caracterizados, los productos transpuestos **3a-e** se sometieron a un proceso de ciclación electrofílica intramolecular en condiciones de catálisis ácida. Tomando como referencia las condiciones de reacción implementadas en el

Laboratorio de Síntesis Orgánica en anteriores trabajos,⁷⁶⁻⁷⁸ se escogió el ácido sulfúrico concentrado para promover el proceso de ciclación de los precursores clave **3a-e**, pero los productos deseados se obtenían con muy bajos rendimientos, y en algunos casos solo se formaban productos de descomposición. Ante esta situación adversa, se decidió emplear condiciones más drásticas de temperatura, pero con una considerable disminución del tiempo de reacción. De esta manera, los productos transpuestos **3a-c** en presencia de ácido sulfúrico concentrado al ser calentados entre 85 y 90 °C durante cinco a seis minutos, se ciclaron con la formación exclusiva de las dibenzo[*b,e*]azepinas esperada **4a-c** y con buenos rendimientos (75-73%) (Esquema 18). En estas mismas condiciones, la 2-alil-*N*-bencilanilina **3d** (R = OCH₃) generaba una mezcla compleja de productos de descomposición; este mismo resultado se observó incluso cuando se intentó realizar la ciclación entre 60 y 70 °C, y dos (2) minutos de tiempo de reacción.

En este punto crítico se decidió, entonces, explorar con otros ácidos minerales, encontrándose que cuando la 2-alil-*N*-bencilanilina **3d** se calentaba durante una hora a temperaturas de 85-90 °C en presencia del ácido perclórico al 70%, ésta se ciclaba generando simultáneamente un producto mayoritario de ciclación 7-*exo-trig* (dibenzo[*b,e*]azepina esperada **4d**), y un producto minoritario colateral de ciclación 8-*exo-trig* (dibenzo[*b,f*]azocina **5a**); el rendimiento global de la ciclación alcanzó el 87%. La ciclación del producto transpuesto **3e** también se promovió con el ácido perclórico, pero esta vez se requirió de una hora de calentamiento entre 110-115 °C, obteniéndose nuevamente la correspondiente dibenzo[*b,e*]azepina **4e** como el producto mayoritario (69%), y la dibenzo[*b,f*]azocina **5b** como el producto minoritario (17%) (Esquema 18).



Esquema 18. Productos de la ciclación intramolecular de las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-e**

El análisis de los espectros de infrarrojo (anexos 4.1.a y 5.1.a) de cada uno de los compuestos aislados revela la presencia de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo N-H característica de aminas secundarias en la región de 3408-3373 cm⁻¹, para los compuestos

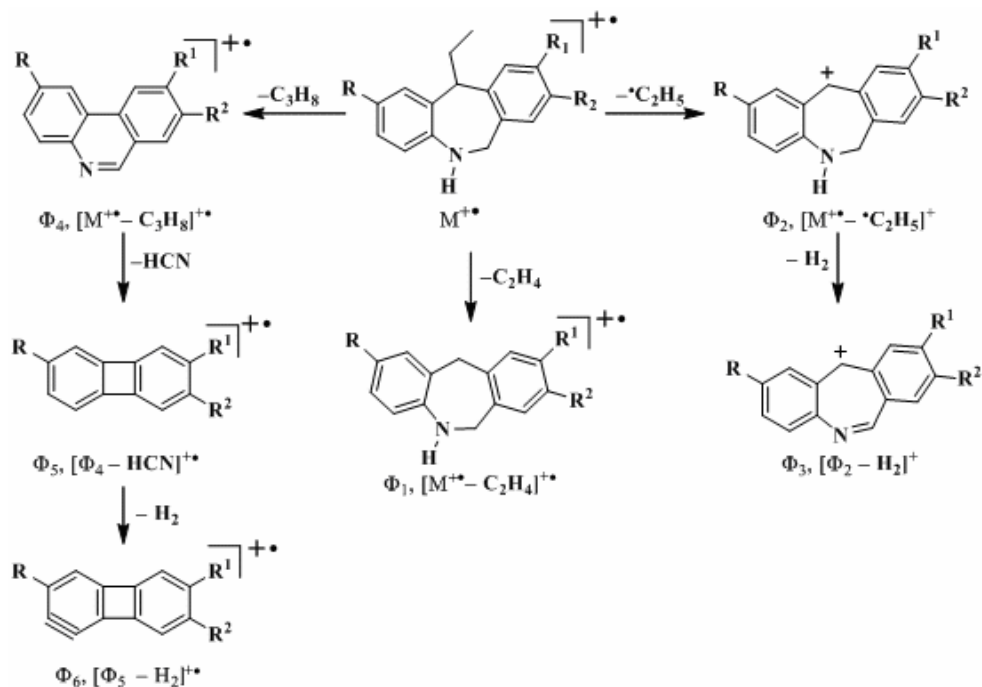
4a-e, y en 3360 -3375 cm^{-1} , para los compuestos **5a,b** (ver sección 4.4 de la parte experimental); también se observa la desaparición de las bandas de absorción que generaba el fragmento alílico en los espectros de los compuestos precursores. Esta información espectroscópica se tomó como el primer indicio de que la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de **3a-e** tuvo lugar.

El análisis por cromatografía de gases (anexos 4.2.a y 5.2.a) acoplada a espectrometría de masas de los productos que se aislaron de la reacción, corrobora la formación de los compuestos ciclados **4a-e** y **5a,b**, al registrarse en sus espectros los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. De otro lado, al observar los patrones de fragmentación pobres que presentan los iones moleculares, inmediatamente se descarta la posibilidad que se trate de los productos de partida. Para los iones moleculares de los compuestos **4a-e**, es característica la pérdida de un radical etilo que condiciona la generación de los correspondientes iones pico base. En la tabla 1 se relacionan los iones fragmento más característicos y sus intensidades relativas, mientras que en el esquema 19 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de **4a-e**.

Tabla 1. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e**

Iones (I,%)							
No	$M^{+\bullet}$	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5	ϕ_6
4a	237 (23)	209 (16)	208 (100)	206 (7)	193 (22)	166 (2)	164 (6)
4b	251 (21)	223 (18)	222 (100)	220 (7)	207 (23)	180 (3)	178 (4)
4c	237 (18)	209 (16)	208 (100)	206 (9)	146 (25)	166 (2)	164 (1)
4d	253 (32)	225 (16)	224 (100)	222 (8)	209 (7)	182 (2)	180 (25)
4e	251 (20)	223 (17)	222 (100)	220 (7)	207 (29)	180 (3)	178 (4)

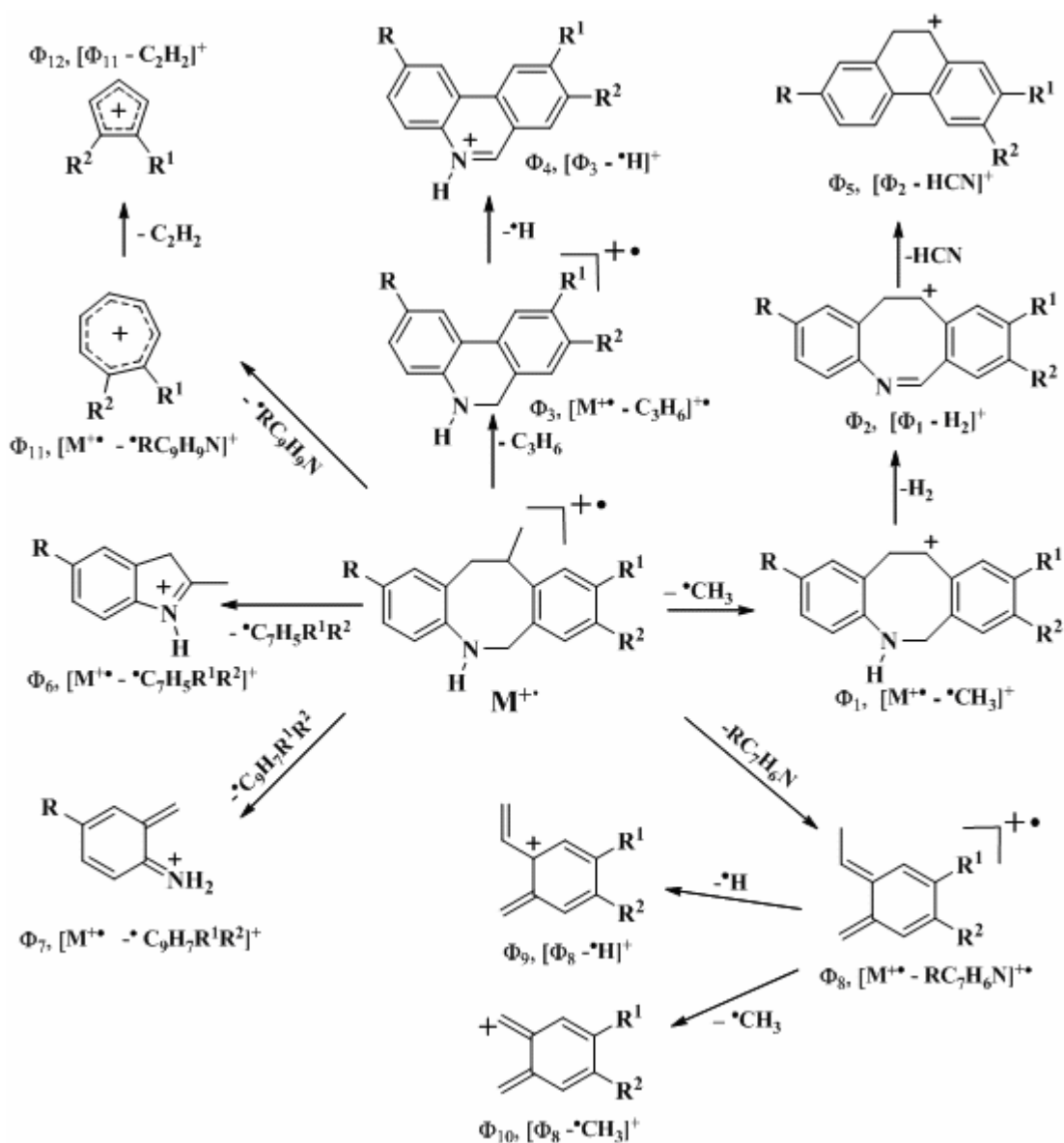
Asimismo, en los espectros de masas de los compuestos **5a** y **5b** se observa que la principal fragmentación de sus iones moleculares corresponde a la pérdida de un radical metilo para generar el ión pico base. En tabla 2 se relacionan los iones fragmento más característicos y sus intensidades relativas, mientras que en el esquema 20 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de estos compuestos.



Esquema 19. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo**[b,e]**azepinas **4a-e**

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo**[b,f]**azocinas **5a,b**

Iones (I,%)													
No	$M^{+\bullet}$	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5	Φ_6	Φ_7	Φ_8	Φ_9	Φ_{10}	Φ_{11}	Φ_{12}
5a	253 (72)	238 (100)	236 (2)	211 (2)	210 (4)	209 (5)	162 (8)	136 (8)	118 (5)	117 (21)	103 (3)	91 (9)	65 (3)
5b	251 (30)	236 (100)	234 (4)	209 (4)	208 (14)	207 (10)	146 (13)	120 (10)	132 (10)	131 (9)	117 (22)	105 (7)	79 (2)



Esquema 20. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo[*b,f*]azocinas 5a,b

En los espectros de RMN 1H (anexos 4.3.a, 4.4.a y 4.5.a) de los productos aislados se evidencia la ausencia de las señales generadas por los protones correspondientes al fragmento alílico que son muy características en los espectros de los precursores. En su lugar, a campo alto se observa un par de señales que integran para cinco protones y que indican la existencia de un grupo etilo, éstas son: un triplete en la región de 0.98 a 0.92 ppm generado por los

protones metílicos $-\text{CH}_3$, y un multiplete ubicado en la región comprendida entre 2.24 y 2.19 ppm que se genera por los desdoblamientos de los protones metilénicos $-\text{CH}_2-$ con los protones metílicos CH_3 y con otro protón vecino. Adicionalmente, entre 3.84 y 3.75 ppm aparece un singulete ancho (tripleto para **4d** y **4e**) generado por el protón del carbono metínico que conecta los dos anillos aromáticos. Los protones metilénicos adyacentes al nitrógeno, que en los espectros de los precursores generaban una señal en forma de singulete, ahora, por ser magnéticamente diferentes, resuenan de manera independiente y cada uno genera su respectiva señal en forma de doblete: el primero aparece en la región de 4.19 a 4.10 ppm (**6-H_B**) y su homólogo geminal entre 4.83 y 4.71 ppm (**6-H_A**). La notable diferencia en los desplazamientos químicos de estos dos protones (≈ 0.60 ppm) se puede atribuir a la rigidez conformacional que adopta el anillo central azepínico, la cual, a su vez, crea entornos electrónicos diferentes para cada protón diastereotópico.

De otro lado, al integrar las señales de los protones aromáticos y analizar sus multiplicidades, se advierte que durante el proceso de ciclación de los precursores uno de ellos fue sustituido, hecho que fue corroborado con el análisis de los espectros de **RMN ^{13}C** en los que en el intervalo 142.2-139.1 ppm se registra la señal de un carbono cuaternario aromático adicional que fue asignado como el carbono **10a-C**. Con esta información en la mano se comprobó plenamente que el proceso de ciclación intramolecular de las 2-alil-*N*-bencilanilinas **3a-e** transcurrió, y que los productos analizados correspondían a las correspondientes 11-etil-6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e**. Como constatación fehaciente de lo anterior, en la figura 7 se reproduce el espectro de **RMN ^1H** del compuesto **4b** en el que se pueden observar las señales y multiplicidades de todos los protones alifáticos y aromáticos, mientras que en las tablas 3 y 4 se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones y carbonos registrados en los espectros de **RMN ^1H** y **RMN ^{13}C** de las moléculas **4a-e**.

Todas las asignaciones de los protones alifáticos y aromáticos del compuesto **4b** (y de los demás análogos) se corroboraron con la ayuda de los espectros de correlación homonuclear **H,H-COSY** (Figura 8), en el que claramente se aprecian la correlación entre los protones metilénicos y los metílicos del fragmento etilo (línea roja), la correlación que presentan los protones geminales **6-H_A** y **6-H_B** (línea azul), y la correlación entre los protones aromáticos vecinales **3-H** y **4H** (línea verde) entre otras.

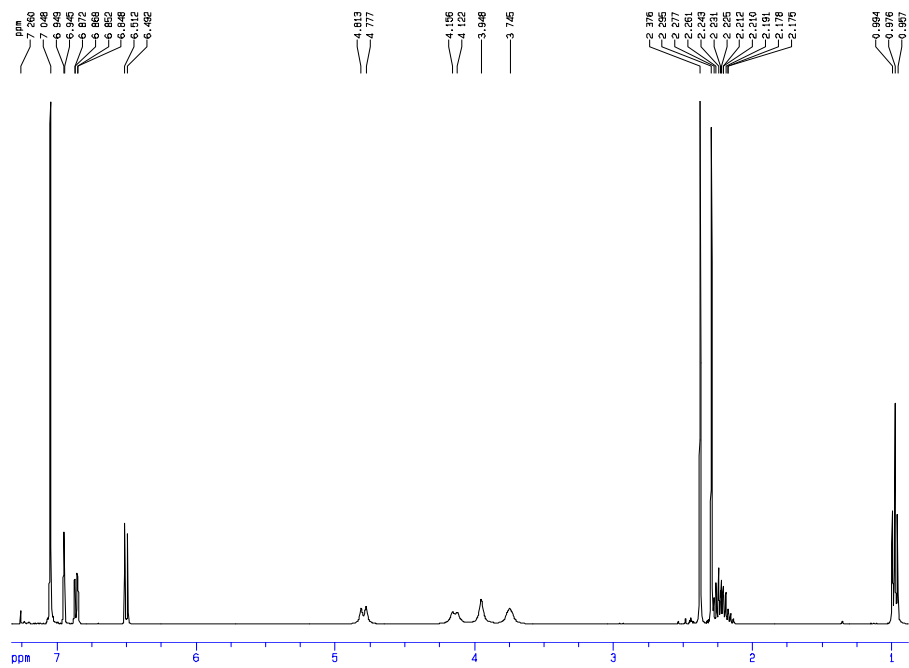


Figura 7. Espectro de RMN ^1H de la dihidrodibenzo[b,e]azepina **4b**

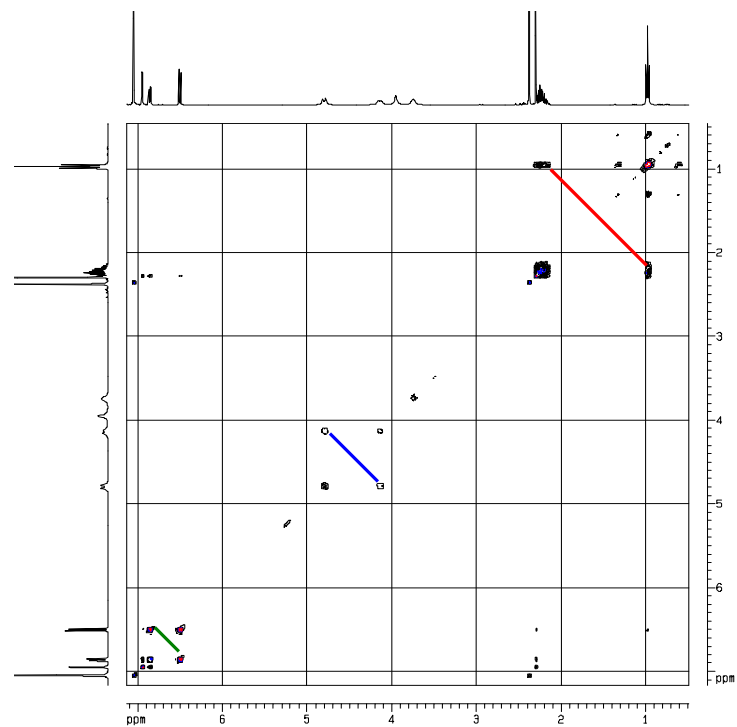


Figura 8. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la dihidrodibenzo[b,e]azepina **4b**

Como ya se mencionó, en la ciclación de las *orto*-alilanilinas precursoras **3d,e** se aislaron otros dos productos que al ser analizados por RMN (anexos 5.3.a., 5.4.a. y 5.5.a.) resultaron ser las tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas **5a,b**. Las siguientes señales registradas en los espectros de RMN ^1H fueron las que permitieron confirmar la identidad de estas estructuras: un doblete en la región de 1.46 a 1.43 ppm que fue asignado a los protones metílicos **11-CH₃**; un doblete de dobletes ubicado entre 2.89-2.86 ppm y el multiplete solapado que se encuentra entre 3.40-3.25 ppm fueron asignados a los protones diastereotópicos metilénicos **12-H_B** y **12-H_A**, respectivamente; este mismo multiplete que integra para dos protones también fue asignado como perteneciente al protón metínico **11-H**; y por último, los dos dobletes ubicados entre 4.01-3.95 ppm y 4.89-4.85 ppm fueron asignados a los protones metilénicos diastereotópicos adyacentes al nitrógeno **6-H_B** y **6-H_A**, respectivamente. Al igual que en las dihidrodibenzoazepinas isómeras **4a,e**, la notable diferencia en los desplazamientos químicos de los protones **6-H_B** y **6-H_A** (≈ 0.85 ppm) se puede asociar con la rigidez conformacional que adopta el anillo central azocínico. Las anteriores señales y las de los protones aromáticos se pueden apreciar en el espectro de RMN ^1H del compuesto **5a** que se reproduce en la figura 9.

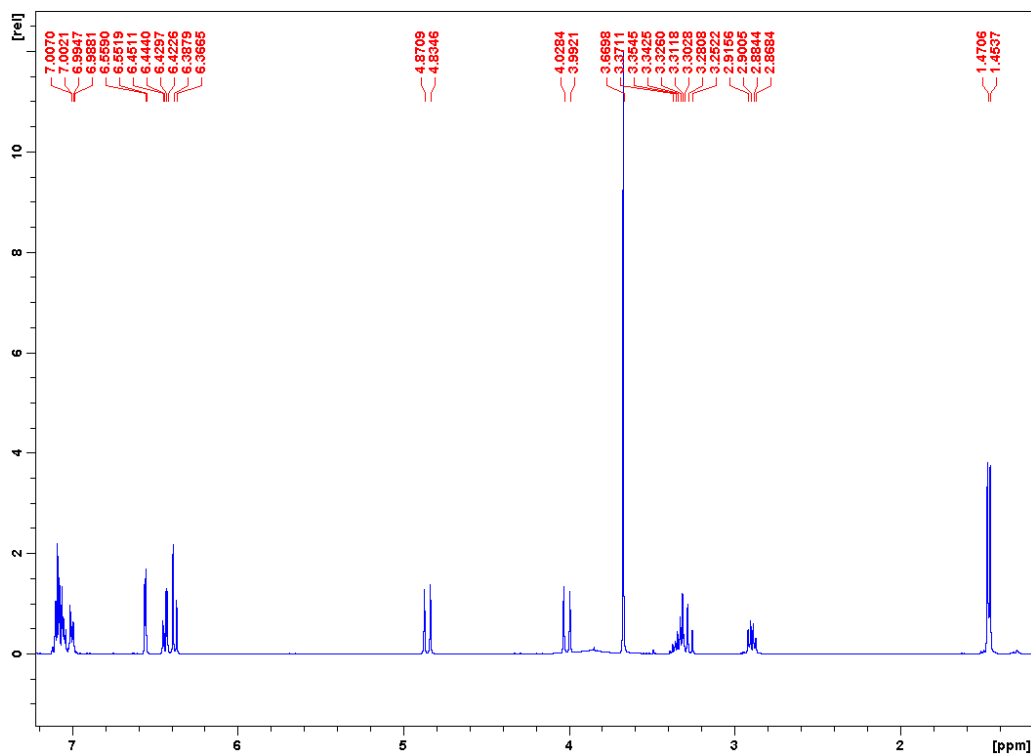


Figura 9. Espectro de RMN ^1H de la tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5a**

Los desplazamientos químicos de todos los protones presentes en las moléculas **5a,b** (Tabla 5) también fueron asignados inequívocamente con ayuda de los espectros de correlación homonuclear **H,H-COSY** tal como se puede constatar en el espectro de **5a** que se reproduce en la figura 10. En este espectro se aprecian muy bien las correlaciones existentes entre los protones metílicos **11-CH₃** y el protón metínico **11-H** (línea negra), y las correlaciones entre los protones diastereotópicos **12-H_B** y **12H_A** (línea roja) y **6-H_B** y **6H_A** (línea amarilla), entre otras. De esta forma quedaron finalmente establecidas las estructuras de las tetrahidrobenzo[*b,f*]azocinas **5a,b**.

La existencia de los dos carbonos metilénicos (**12-C** y **6-C**) y metínico (**11-C**) del anillo central azocínico así como la del nuevo carbono cuaternario aromático **10a-C**, se evidenció con las señales registradas en los espectros de RMN ¹³C a 40.9-40.8, 51.7-51.4, 44.5-44.4 y 145.1-142.1 ppm, respectivamente. Las señales de todos los carbonos que constituyen las moléculas **5a,b** fueron asignadas inequívocamente (Tabla 6) con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear a un enlace **HMQC (HSQC)** y a dos o tres enlaces **HMBC**.

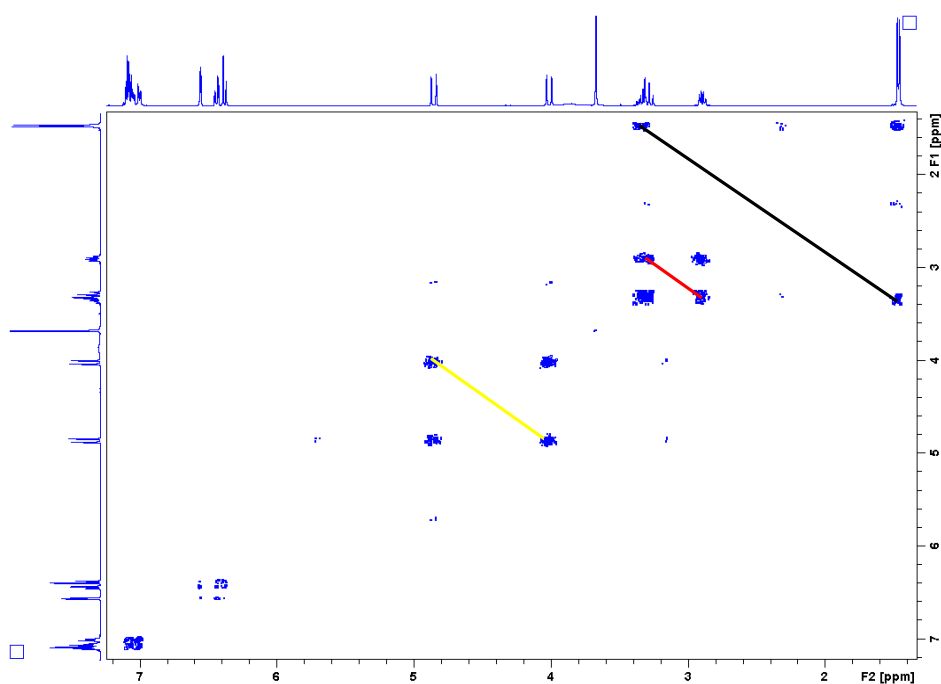


Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ¹H, ¹H-COSY de la tetrahidrobenzo[*b,f*]azocina **5a**

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e**

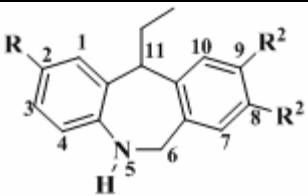
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																	
																	
No	Protones Aromáticos								11-CH-CH ₂ -CH ₃			6-CH ₂		N-H	Otros protones		
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9H	10-H	-CH ₂	-CH ₃	11-H	6-H _A	6-H _B		R	R ¹	R ²
4a	6.97 d 1.6	—	6.88 dd 8.0; 1.6	6.52 d 8.0	7.16 dd 7.2; 2.0	7.26 – 7.23 m			2.24 m	0.97 t 7.4	3.80 br. s	4.83 d 14.2	4.16 d 14.2	3.95 br. s	2.31 s	—	—
4b	6.94 d 1.6	—	6.86 dd 8.0; 1.6	6.50 d 8.0	7.05 br. s		—	7.05 br. s	2.22 m	0.98 t 7.4	3.75 br. s	4.80 d 14.0	4.14 d 14.0	3.95 br. s	2.29 s	2.38 s	—
4c	7.08 dd 8.0; 1.0	6.70 td 8.0; 1.0	6.99 td 8.0; 1.0	6.51 dd 8.0; 1.0	7.05 - 7.01 m		—	7.05- 7.01 m	2.24 m	0.95 t 7.4	3.75 br. s	4.81 d 14.0	4.13 d 14.0	3.95 br. s	—	2.34 s	—
4d	6.72 d 2.8	—	6.65 dd 8.5; 2.8	6.58 d 8.5	7.11 dd 7.4; 2.0	7.23 – 7.17 m			2.22 m	0.92 t 7.4	3.83 t 6.5	4.71 d 14.7	4.19 d 14.7	3.95 br. s	3.78 s	—	—
4e	6.92 d 1.7	—	6.84 dd 8.0; 1.7	6.49 d 8.0	6.93 s	—	7.04 dd 7.64; 1.1	7.10 d 7.64	2.19 m	0.94 t 7.3	3.84 t 6.8	4.79 d 14.4	4.10 d 14.4	3.85 br. s	2.27 s	—	2.35 s

Tabla 4. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las dibenzo[*b,e*]azepinas 4a-e

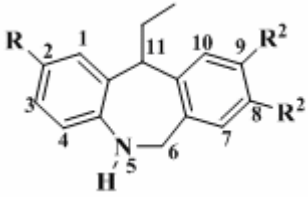
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																			
																			
No	Carbonos Aromáticos												11-CH-CH ₂ -CH ₃			Otros Carbonos			
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	-CH ₂	-CH ₃	11-C	6-C	R	R ¹	R ²
<u>4a</u>	131.8	128.2	128.0	118.5	143.9	136.9	129.5	126.7	127.3	128.3	142.1	127.9	31.7	13.1	54.5	49.7	20.5	—	—
<u>4b</u>	131.7	128.2	128.0	118.5	143.8	133.8	130.1	127.3	136.8	128.3	142.1	127.7	31.5	13.2	54.3	49.3	20.5	21.2	—
<u>4c</u>	131.3	118.3	127.4	118.1	146.3	133.7	128.3	130.0	137.1	127.4	142.2	127.5	29.8	13.1	54.3	49.0	—	21.2	—
<u>4d</u>	116.5	153.2	112.9	119.9	140.4	137.0	128.4	127.1	126.7	128.4	141.6	131.1	31.2	13.2	55.7	50.4	55.7	—	—
<u>4e</u>	131.7	127.8	127.9	118.5	143.9	136.7	129.5	136.2	129.6	129.6	139.1	128.5	32.0	13.2	54.0	49.7	20.5	—	21.0

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las tetrahidroibenzo[*b,f*]azocinas 5a,b

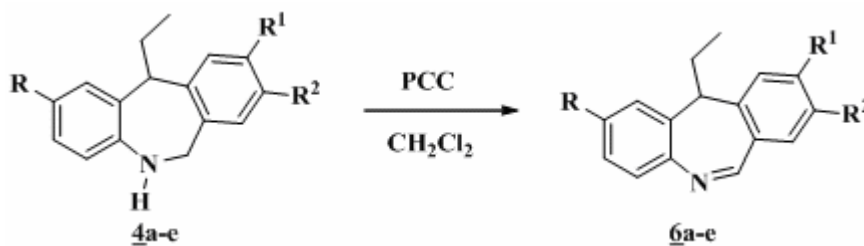
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																		
No	Protones Aromáticos								12-CH ₂		11-CH-CH ₃		6-CH ₂		Otros protones			
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9H	10-H	12-H _A	12-H _B	11-H	-CH ₃	6-H _A	6-H _B	N-H	R	R ¹	R ²
<u>5a</u>	6.56 d 2.8	—	6.44 dd 8.6; 2.8	6.38 d 8.6	7.10 – 7.04 m			7.56 dd 7.6; 2.0	3.37 – 3.25 m	2.89 dd 12.6; 6.4	3.37 – 3.25 m	1.46 d 6.8	4.85 d 14.5	4.01 d 14.5	—	3.67 s	—	—
<u>5b</u>	6.76 d 1.6	—	6.67 dd 7.9; 1.6	6.36 d 7.9	6.87 s	—	6.88 dd 9.2; 1.0	6.87 d 9.2	3.40 – 3.25 m	2.86 dd 13.0; 6.5	3.40 – 3.25 m	1.43 d 6.5	4.89 d 14.6	3.95 d 14.6	—	2.15 s	—	2.24 s

Tabla 6. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las tetrahidroibenzo[*b,f*]azocinas 5a,b

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																			
No	Carbonos Aromáticos												11-CH-CH ₃		Otros Carbonos				
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	-CH ₃	11-C	12-C	6-C	R	R ¹	R ²
<u>5a</u>	116.3	153.6	112.1	119.8	139.7	135.7	130.7	126.7	127.8	130.0	145.1	130.3	24.7	44.5	40.9	51.7	55.5	—	—
<u>5b</u>	131.5	128.5	127.5	118.7	143.4	135.4	131.6	136.1	130.2	128.6	142.1	128.7	25.1	44.4	40.8	51.4	20.5	—	20.9

5.4. OBTENCION DE LAS MORFANTRIDINAS **6a-e** MEDIANTE OXIDACION DE LAS 11-ETIL-6,11-DIHI-DRO-5H-DIBENZO[*b,e*]AZEPINAS **4a-e**

Después de haber sido plenamente caracterizadas, las 11-etil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e** se sometieron a un proceso de oxidación selectiva con el agente oxidante cloro cromato de piridinio (PCC) en diclorometano como solvente, con el fin de transformarlas en las respectivas 11-etil-11H-dibenzo[*b,e*]azepinas **6a-e** (Esquema 21).



Esquema 21. Oxidación selectiva de las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas **4a-e**

Los productos de la oxidación selectiva fueron purificados por cromatografía en columna, de donde se aislaron como aceites viscosos de color amarillo y con rendimientos del 82-65%. El análisis de los espectros de infrarrojo (anexo 6.1.a.) de estos compuestos revela la desaparición de la banda de absorción de la vibración de tensión del grupo **N-H**, y la aparición de una nueva banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace imínico **C=N**, en la región de 1617 a 1609 cm⁻¹ (ver sección 4.5 de la parte experimental).

Los espectros de masas confirman la formación de los productos oxidados **6a-e** (ver sección 4.5 de la parte experimental, anexo 6.2.a.), al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. Para los iones moleculares de los compuestos **6a-e**, es característica la pérdida de un radical etilo que condiciona la generación de los correspondientes iones pico base.

Al igual que en los precursores, en los espectros de RMN ¹H de los productos aislados se observa el par de señales que son generadas por los protones del grupo etilo, así: el triplete que aparece en 0.71-0.69 ppm pertenece a los protones metílicos **-CH₃**, mientras que el multiplete ubicado entre 1.67 y 1.66 ppm es generado por los acoplamientos de los protones **-CH₂-** con los protones metílicos **-CH₃** y con el protón metínico **11-H**. En la región de 3.65 a 3.59 ppm aparece un triplete que corresponde a la señal generada por el protón metínico **11-**

H. Pero la señal más informativa se encuentra en la región comprendida entre 8.76 y 8.67 ppm, ésta aparece en forma de singlete y es generada por el nuevo protón azometínico **6-H**. Los espectros de RMN ^{13}C confirman inequívocamente la desaparición de la señal del carbono metilénico **6-C** y la formación del nuevo carbono imínico ($\text{N}=\text{CH}$), cuya señal se registra en el intervalo de 160.0–158.1 ppm.

En la figura 11 se reproduce el espectro de RMN ^1H de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **6b** en el que se pueden apreciar las señales y las multiplicidades de los protones alifáticos, aromáticos y azometínico.

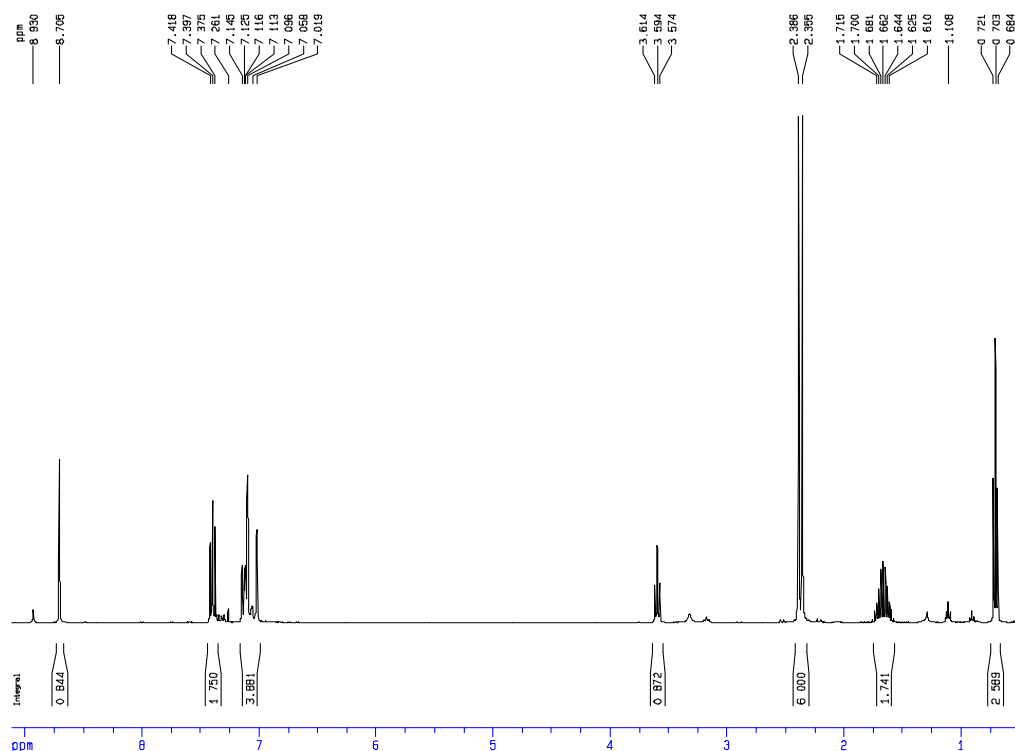


Figura 11. Espectro de RMN ^1H de la 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **6b**

En las tabla 7 y 8 se reportan los desplazamientos químicos, las multiplicidades y las constantes de acoplamiento de todos los protones y carbonos que constituyen las moléculas **6a-e**, cuyos valores fueron inequívocamente asignados con ayuda de los espectros de correlación homonuclear **COSY H-H** y heteronuclear **HMQC (HSQC)** y **HMBC** (anexo 6.3.a., 6.4.a. y 6.5.a.)

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 11-etil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas 6a-e

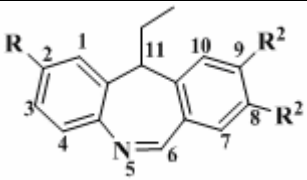
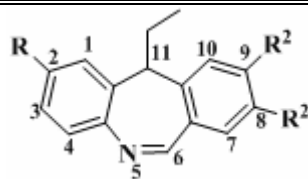
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)															
															
No	Protones Aromáticos								Protones Alifáticos			Otros protones			
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9-H	10-H	-CH ₂ -	-CH ₃	11-H	6-H	R	R ¹	R ²
<u>6a</u>	7.03 s	—	7.11 dd 8.0; 1.2	7.39 d 8.0	7.51 d 7.6	7.31 td 7.6; 1.0	7.44 td 7.6; 1.2	7.27 d 8.4	1.67 m	0.70 t 7.4	3.64 t 8.0	8.74 s	2.36 s	—	—
<u>6b</u>	7.02 s	—	7.11 dd 8.0; 1.2	7.39 d 8.0	7.41 d 8.0	7.13 d 8.0	—	7.06 s	1.66 m	0.70 t 7.4	3.59 t 8.0	8.71 s	2.36 s	2.39 s	—
<u>6c</u>	7.20 dd 7.7; 1.7	7.24 td 7.7; 1.4	7.30 td 7.7; 1.7	7.51 d 7.7	7.41 d 7.7	7.14 d 7.7	—	7.11 s	1.67 m	0.71 t 7.4	3.65 t 8.0	8.76 s	—	2.39 s	—
<u>6d</u>	6.74 d 2.8	—	6.85 dd 8.7; 2.8	7.44 d 8.7	7.51 d 7.6	7.33 td 7.4; 1.0	7.44 td 7.4; 1.2	7.25 d 7.6	1.66 m	0.69 t 7.4	3.62 t 8.0	8.67 s	3.81 s	—	—
<u>6e</u>	7.01 d 1.3	—	7.10 dd 8.0; 1.3	7.38 d 8.0	7.32 s	—	7.26 dd 7.7; 1.0	7.16 d 7.7	1.66 m	0.69 t 7.4	3.61 t 8.0	8.70 s	2.35 s	—	2.36 s

Tabla 8. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ¹³C de las dibenzo[b,e]azepinas 6a-e

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)



No	Carbonos Aromáticos												Carbonos Alifáticos			Otros Carbonos			
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	-CH ₂	-CH ₃	11-C	6-C	R	R ¹	R ²
6a	130.5	137.9	128.1	128.9	142.1	131.3	130.1	126.6	131.7	129.0	145.2	135.9	24.4	12.6	54.9	159.4	21.0	—	—
6b	130.1	137.6	128.0	129.4	142.3	128.3	130.6	127.4	142.3	128.9	145.2	135.8	24.4	12.6	55.0	159.3	21.0	21.5	—
6c	129.5	127.2	127.4	128.9	144.5	128.2	130.1	127.6	142.5	129.4	145.4	136.0	24.4	12.6	54.9	160.0	—	21.5	—
6d	114.6	159.6	112.4	130.5	138.4	130.7	130.6	126.7	131.6	128.9	144.4	137.3	24.4	12.5	55.1	158.1	55.5	—	—
6e	130.1	137.8	128.0	128.9	142.1	130.5	131.0	136.3	132.6	128.9	142.5	136.1	24.6	12.6	54.5	159.6	20.9	—	21.0

5.5. CICLOCONDENSACION DE LAS MORFANTRIDINAS **6a-e** CON EL ACIDO MERCAPTOACETICO

Luego de ser purificadas y plenamente identificadas, las 11*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas **6a-e** se hicieron reaccionar con ácido mercaptoacético en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂) y en tolueno anhidro a reflujo (Esquema 22).



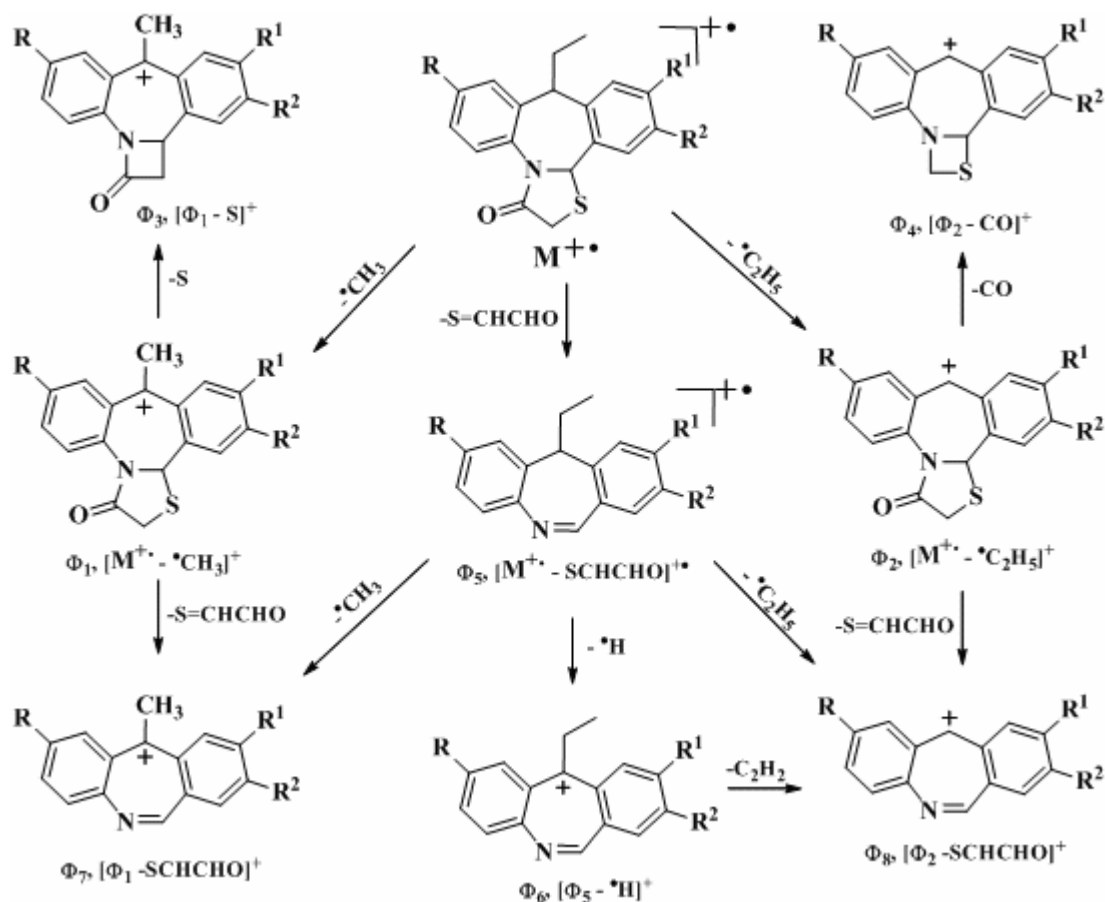
Esquema 22. Síntesis de las dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas **7a-e**

Para llevar a cabo este proceso de ciclocondensación fue necesario utilizar exceso del ácido mercaptoacético (2.5 equivalentes) y calentar la mezcla de reacción durante largos períodos (aproximadamente 46 horas); el agua que se formó durante el proceso de ciclocondensación fue recolectada en una trampa de humedad Dean-Stark.

Los productos obtenidos después del correspondiente tratamiento de la mezcla de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, de donde se aislaron como sólidos amarillos y con rendimientos de 75-60%. Su caracterización estructural se realizó por espectroscopia de infrarrojo, espectrometría de masas y por resonancia magnética nuclear de alta resolución. En espectroscopia de infrarrojo (anexo 7.1.c.) se evidencia la total desaparición de la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace imínico (C=N), característica en los espectros IR de los precursores, y la aparición en 1701-1690 cm⁻¹ de una nueva banda de absorción intensa característica del grupo lactámico –N–C=O (ver sección 4.6 de la parte experimental); éstas fueron las primeras pruebas espectroscópicas que corroboraban la formación de **7a-e**.

Los espectros de masas (anexo 7.2.c.) también confirmaron la formación de los productos esperados, al registrar los picos de los iones moleculares de mediana intensidad que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas. La principal fragmentación de los iones

moleculares de **7a-e** está relacionada con las consecutivas pérdidas de un radical etilo y de una molécula de tioacroleína que condicionan la generación del respectivo ion pico base ϕ_8 . Un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de estos nuevos compuestos se propone en el esquema 23, mientras que los principales iones fragmento con sus respectivas intensidades que se registran en los espectros de las moléculas analizadas se reportan en la tabla 9.



Esquema 23. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas **7a-e**

Las estructuras de las 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas **7a-e** se elucidaron plenamente y de manera inequívoca con ayuda de los espectros unidimensionales de RMN ^1H y RMN ^{13}C , pero principalmente con los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY y los de correlación heteronuclear a un enlace HMQC (HSQC) y a dos o tres enlaces HMBC (anexos, 7.3.c., 7.4.c. y 7.5.c.).

Tabla 9. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas 7a-e

Iones (I,%)									
No	M ⁺	ϕ ₁	ϕ ₂	ϕ ₃	ϕ ₄	ϕ ₅	ϕ ₆	ϕ ₇	ϕ ₈
<u>7a</u>	309 (43)	294 (1)	280 (61)	262 (7)	252 (2)	235 (11)	234 (17)	220 (10)	206 (100)
<u>7b</u>	323 (36)	308 (1)	294 (43)	276 (10)	266 (2)	249 (11)	248 (24)	234 (19)	220 (100)
<u>7c</u>	309 (55)	294 (2)	280 (56)	262 (12)	252 (2)	235 (15)	234 (34)	220 (22)	206 (100)
<u>7d</u>	325 (37)	310 (1)	296 (13)	278 (8)	268 (2)	251 (11)	250 (12)	236 (14)	222 (100)
<u>7e</u>	323 (45)	308 (1)	294 (92)	276 (10)	266 (2)	249 (10)	248 (20)	234 (16)	220 (100)

En los espectros de RMN ¹H, en la región comprendida entre 8.75 y 8.69 ppm, ya no se aprecia la señal que generaba el protón metínico del carbono **6-CH** que formaba parte del enlace imínico en los precursores, hecho que constituye un fuerte indicio del transcurso normal de la reacción de ciclocondensación. Al igual que en los espectros de los precursores, en las zonas de campo alto e intermedio se observan las señales características generadas por los protones del grupo etilo unido al carbono metílico **9-C** que conecta los dos anillos aromáticos, y la señal del protón metínico **9-H**, cuyas multiplicidades y ubicación son: el triplete que aparece en la región de 1.13 a 1.11 ppm fue asignado a los protones metílicos -**CH₃**, el multiplete ubicado entre 2.31 y 2.27 ppm corresponde al desdoblamiento de los protones -**CH₂**- con los protones vecinales del grupo metilo -**CH₃** y con el protón metínico **9-H**, y el triplete que aparece entre 4.37 y 4.29 ppm fue asignado al protón metínico **9-H**.

Además de las anteriores señales, también se observan dos nuevos dobletes de dobletes los cuales se asignaron como pertenecientes a los protones diastereotópicos del carbono metilénico del anillo tiazolidinónico: el doblete de doblete que aparece entre 3.63 y 3.62 ppm se asignó al protón **2-H_B**, en tanto que el otro doblete de doblete (doblete para 7c y 7d) que se encuentra desplazado a campo más bajo, entre 3.98 y 3.97 ppm, se asignó al protón **2-H_A**. A

campo aún más bajo, en 6.21-6.15 ppm, se registra una señal muy característica para este tipo de compuestos en forma de singulete (doblete para **7d**) que es generada por el protón metínico **13b-H**; este desplazamiento tan acentuado hacia campo bajo es el resultado del efecto electroatractor ejercido simultáneamente por los átomos de azufre y nitrógeno. En la figura 12 se reproduce el espectro de RMN ^1H del compuesto **7b** en el que se pueden apreciar claramente las señales y multiplicidades de los protones alifáticos mencionadas anteriormente, así como las señales y multiplicidades de los protones aromáticos, mientras que en la tabla 10 se reportan los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de todos los protones registrados en los espectros de RMN ^1H de **7a-e**, cuyos valores fueron corroborados con ayuda de los espectros de correlación homonuclear **H-H-COSY** y de correlación heteronuclear a un enlace **HSQC**. Las señales más significativas en los espectros de RMN ^{13}C son las generadas por los carbonos del nuevo anillo 1,4-tiazolidinónico: la del carbono carbonílico que aparece entre 172.1 y 171.6 ppm, la del carbono metilénico C-2 que se registra entre 33.9 y 33.5 ppm, y la del carbono metínico 13b-C que aparece entre 64.8 y 64.4 ppm. En la tabla 11 se listan los desplazamientos químicos de todos los carbonos registrados en los espectros de RMN ^{13}C de **7a-e**, cuyas asignaciones inequívocas se realizaron con ayuda de los espectros de correlación heteronuclear a un enlace **HSQC** y a dos o tres enlaces **HMBC**.

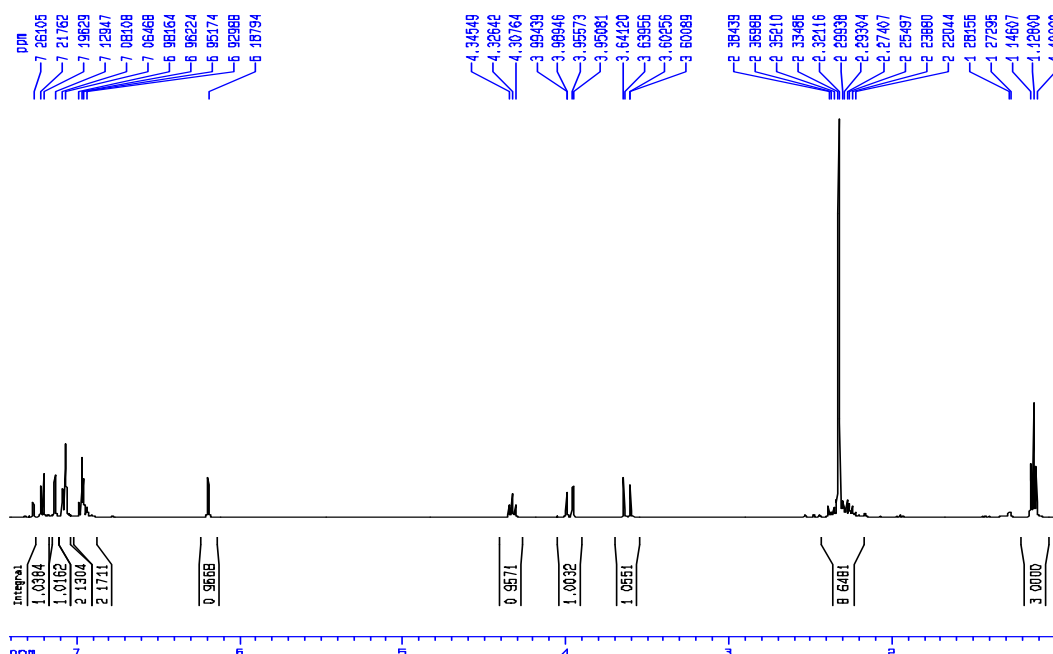


Figura 12. Espectro de RMN ^1H de la dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2H)-ona **7b**

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas 7a-e

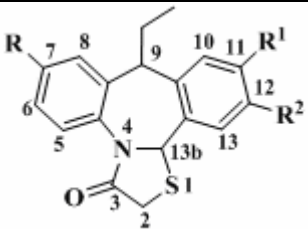
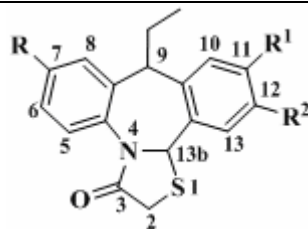
DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																	
																	
No	Protones Aromáticos								9-CH-CH ₂ -CH ₃			2-CH ₂ -		Otros protones			
	5-H	6-H	7-H	8-H	10-H	11-H	12-H	13-H	-CH ₂ -	-CH ₃	9-H	2-H _A	2-H _B	13b-H	R	R ¹	R ²
7a	7.08 d 7.8	7.22 d 7.8	—	7.07 br. s	7.33 d 7.8	7.25 td 7.3; 1.7	7.14 td 7.6; 1.0	7.08 d 7.8	2.30 m	1.13 t 7.3	4.36 t 7.6	3.98 dd 15.4; 1.9	3.63 dd 15.4; 0.7	6.21 s	2.28 s	—	—
7b	7.08 d 6.6	7.21 dd 6.6; 2.0	—	7.07 br. s	7.13 s	—	6.94 d 7.8	6.97 d 7.8	2.30 m	1.13 t 7.2	4.33 t 7.6	3.97 dd 15.5; 2.0	3.62 dd 15.5; 0.7	6.19 s	2.30 s	2.30 s	—
7c	7.28 – 7.26 m				7.14 s	—	6.94 d 7.8	6.98 d 7.8	2.31 m	1.13 t 7.2	4.37 t 7.6	3.98 dd 15.5; 1.8	3.63 d 15.0	6.21 s	—	2.32 s	—
7d	7.28 d 8.7	6.77 dd 8.7; 2.8	—	6.79 d 2.8	7.32 d 7.6	7.28 td 7.6; 1.0	7.13 td 7.6; 1.0	7.07 dd 7.6; 1.0	2.27 m	1.12 t 7.2	4.33 t 7.6	3.97 dd 15.5; 2.0	3.63 d 15.5	6.18 d 0.7	3.77 s	—	—
7e	7.19 d 7.8	7.04 dd 7.8; 1.0	—	7.05 br. s	7.21 d 8.0	7.06 d 8.0	—	6.88 s	2.28 m	1.11 t 7.2	4.29 t 7.6	3.98 dd 15.5; 2.0	3.63 dd 15.5; 0.7	6.15 s	2.31	—	2.24

Tabla 11. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ¹³C de las dibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-onas

7a-e

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)



No	Carbonos Aromáticos												9-CH-CH ₂ -CH ₃			Otros Carbonos					
	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	9a-C	10-C	11-C	12-C	13-C	13a-C	CH ₂	CH ₃	9-C	13b-C	2-C	3-C	R	R ¹	R ²
<u>7</u> a	143.2	128.1	127.8	138.5	125.2	132.7	141.4	124.8	127.7	126.7	128.7	134.6	20.9	12.5	42.0	64.6	33.6	171.7	21.6	—	—
<u>7</u> b	143.6	128.0	128.0	138.7	125.4	133.0	141.6	125.8	138.9	127.6	128.9	131.7	21.1	12.8	42.2	64.8	33.9	172.1	21.8	21.9	—
<u>7</u> c	143.4	128.3	126.9	127.9	124.3	135.2	141.0	125.4	138.5	127.2	128.4	131.1	20.7	12.4	41.9	64.4	33.5	171.6	—	21.3	—
<u>7</u> d	145.0	128.6	111.1	159.6	111.4	128.0	141.2	124.9	128.9	126.8	128.8	134.6	20.8	12.5	42.2	64.7	33.6	171.9	55.5	—	—
<u>7</u> e	138.6	127.7	127.7	132.7	125.1	143.5	138.4	124.8	129.4	136.4	129.3	134.4	20.9	12.6	41.7	64.6	33.6	171.8	21.6	—	20.8

5.6. N-ACETILACION DE LAS 11-METIL-5,6,11,12-TETRAHIDRO-DIBENZO[b,f]AZOCINAS 5a,b

Las dibenzo[b,f]azocinas 5a,b, productos minoritarios colaterales obtenidos en la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de las *orto*-alilanilinas 3d,e catalizada por el ácido perclórico, fueron sometidas a un proceso de *N*-acetilación con el fin de preparar análogos estructurales de ciertas *N*-acetildibenzo[b,f]azocinas que, según información recientemente publicada, actúan como potentes inhibidores de la enzima deshidrogenasa tipo 3 de 17 β -hidroxi-esteroide; esta enzima participa en los últimos pasos de la conversión de esteroides sexuales y está estrechamente relacionada con el cáncer de próstata.⁷⁹ Para acceder a estos nuevos derivados, las dibenzo[b,f]azocinas 5a,b se disolvieron en exceso de anhídrido acético y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (Esquema 24).



Esquema 24. *N*-Acetilación de las dibenzo[b,f]azocinas 5a,b

Los productos *N*-acetilados 8a,b fueron purificados por cromatografía en columna y aislados como aceites incoloros muy viscosos (vítreos) con rendimientos del 78-70%. En los espectros de infrarrojo (ver sección 4.7 de la parte experimental, anexo 8.1.a.), no se observa ninguna banda de absorción que indique la presencia de un grupo amino secundario, pero sí se registra una nueva banda intensa en 1653-1651 cm⁻¹ correspondiente a vibración de tensión característica del grupo amido -N-C=O, siendo ésta la primera evidencia espectroscópica de la formación de los productos esperados.

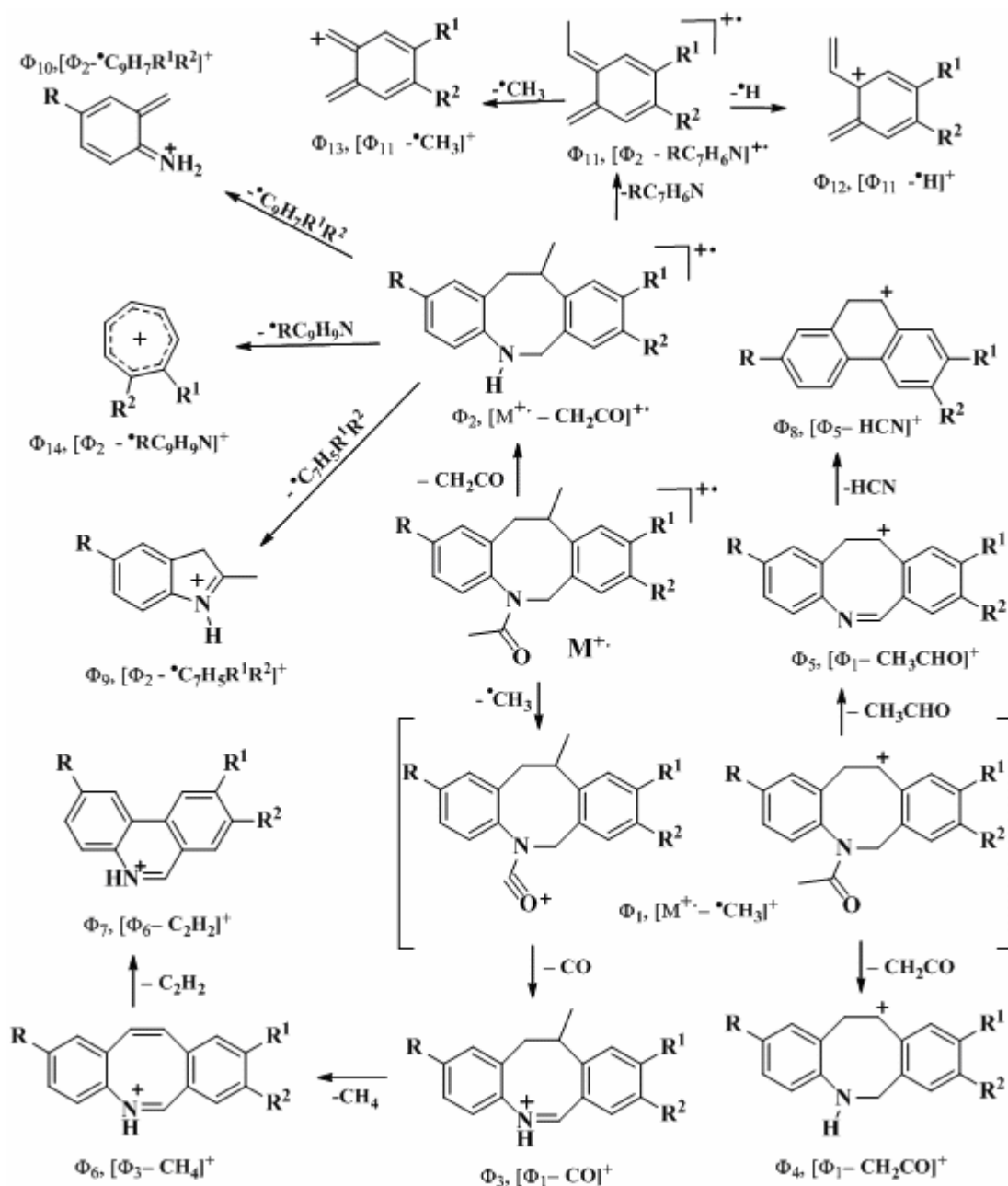
Los espectros de masas (anexo 8.2.a.) también confirman la formación de los productos deseados, al registrar los picos de los iones moleculares que coinciden con los pesos de sus fórmulas condensadas, y que son, al mismo tiempo, los iones pico base. Las principales rutas de fragmentación de estos iones moleculares están relacionadas con las pérdidas de un radical acilo y de un radical metilo. En la tabla 12 se reportan los iones más característicos con sus intensidades relativas, mientras que en el esquema 25 se propone un posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de 8a,b.

Tabla 12. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas **8a,b**

Iones (I,%)													
No	$M^{+\bullet}$	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5, ϕ_6	ϕ_7	ϕ_8	ϕ_9	ϕ_{10}	ϕ_{11}	ϕ_{12}	ϕ_{13}
8a	295 (100)	280 (21)	253 (27)	252 (54)	238 (63)	236 (81)	210 (10)	209 (12)	162 (12)	136 (13)	118 (15)	117 (47)	103 (7)
8b	293 (100)	278 (25)	251 (29)	250 (84)	236 (42)	234 (34)	208 (10)	207 (9)	146 (25)	120 (29)	132 (24)	131 (27)	117 (37)

Sus estructuras se elucidaron plenamente y de manera inequívoca con ayuda de los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C , y de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY y de correlación heteronuclear a un enlace HMQC (HSQC) y a dos o tres enlaces HMBC (anexos 8.3.a., 8.4.a. y 8.5.a.). Así, en los espectros de RMN ^1H , en 1.81 ppm, se registra una nueva señal en forma de singulete que integra para tres protones y que corresponde al $-\text{CH}_3$ del grupo *N*-acetilo; también se pueden apreciar las señales que se registraban en los espectros de los precursores: un doblete en la región de 1.45 a 1.41 ppm que fue asignado a los protones metílicos **11-CH₃**, dos dobletes de dobletes ubicados en las regiones comprendidas entre 2.32 ppm y 3.34-3.32 ppm que fueron asignados a los protones diastereotópicos metilénicos **12-H_B** y **12-H_A**, respectivamente, y el multiplete que se observa en 3.57-3.55 ppm fue asignado como perteneciente al protón metínico **11-H**. Por último, los dos dobletes ubicados entre 4.04-4.01 ppm y 5.86-5.85 ppm fueron asignados a los protones metilénicos diastereotópicos adyacentes al nitrógeno **6-H_B** y **6-H_A**, respectivamente.

Las anteriores señales junto con las señales de los protones aromáticos se pueden apreciar en el espectro de RMN ^1H del compuesto **8a** que se reproduce en la figura 13.



Esquema 25. Posible patrón de fragmentación de los iones moleculares de las N-acetil-dibenzo[b,f]azocinas **8a,b**

En los espectros de RMN ^{13}C se registran las señales de dos nuevos carbonos (en comparación con las señales que aparecían en los espectros de los precursores): un carbono metílico en 22.9 ppm y un carbono cuaternario a campo bajo, en 170.6-170.4 ppm, correspondiente al carbonilo del grupo amido.

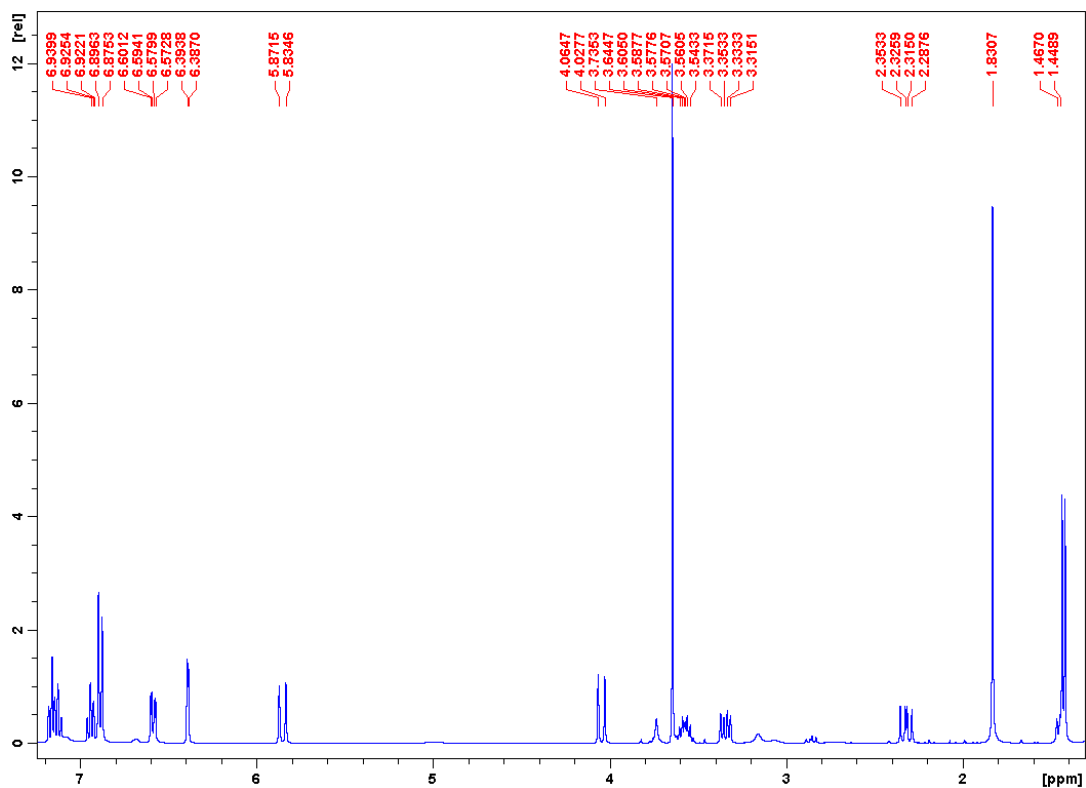


Figura 13. Espectro de RMN ^1H de la *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocina **8a**

En la tabla 13 se encuentran tabulados los desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento de los protones en los espectros de RMN ^1H de **8a,b**, mientras que en la tabla 14 se reportan los desplazamientos químicos de los carbonos registrados en los espectros de RMN ^{13}C . Como ya se mencionó, todas las asignaciones de los protones y carbonos fueron estrictamente corroboradas con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear y heteronuclear.

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN ^1H de las *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas **8a,b**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS PROTONES (δ , ppm)																		
No	Protones Aromáticos								12-CH ₂		11-CH-CH ₃		6-CH ₂		N	Otros protones		
	1-H	2-H	3-H	4-H	7-H	8-H	9H	10-H	12-H _A	12-H _B	11-H	-CH ₃	6-H _A	6-H _B	CH ₃ C=O	R	R ¹	R ²
8a	6.39 d 2.8	—	6.59 dd 8.5; 2.8	6.89 d 8.5	6.89 d 7.6	6.94 td 7.6; 1.3	7.13 t 7.6	7.18 dd 7.6; 0.9	3.34 dd 15.3; 7.3	2.32 dd 15.3; 11.0	3.57 m	1.45 d 6.7	5.85 d 14.8	4.04 d 14.8	1.81 s	3.64 s	—	—
8b	6.89- 6.84 m	—	6.89-6.84 m		6.70 s	—	6.93 d 8.0	7.05 d 8.0	3.32 dd 15.4; 7.1	2.32 dd 15.4; 11.0	3.55 m	1.41 d 6.7	5.86 d 14.8	4.01 d 14.8	1.81 s	2.14 s	—	2.16

Tabla 14. Desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las *N*-acetildibenzo[*b,f*]azocinas **8a,b**

DESPLAZAMIENTOS QUIMICOS DE LOS CARBONOS (δ , ppm)																					
No	Carbonos Aromáticos												11-CH-CH ₃		N-CO-CH ₃		Otros Carbonos				
	1-C	2-C	3-C	4-C	4a-C	6a-C	7-C	8-C	9-C	10-C	10a-C	11a-C	-CH ₃	11-C	CO	CH ₃	12-C	6-C	R	R ¹	R ²
8a	116.5	159.0	111.8	129.5	132.3	134.4	129.6	126.1	128.1	124.5	143.9	140.7	20.1	32.3	170.6	22.9	45.3	52.5	55.4	—	—
8b	128.3	132.0	128.7	126.0	132.0	134.1	130.3	135.4	128.3	124.4	140.9	138.2	20.3	32.0	170.4	22.9	45.1	52.4	20.9	—	21.1

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación ratifican una vez más la validez y la versatilidad de la ruta sintética diseñada e implementada en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, para la obtención de derivados no descritos de los sistemas tricíclicos de la dihidrodibenzo[*b,e*]azepina y la tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina.

Se estableció que la ciclación electrofílica intramolecular de las 2-alil-*N*-bencilanilinas transcurre con mejores rendimientos cuando el proceso se cataliza con ácido perclórico al 70%. En estas condiciones, además de las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas esperadas (productos de la ciclación 7-*exo-trig*), también se forman tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas (productos de la ciclación 8-*exo-trig*).

Se comprobó que el **PCC** es un agente de oxidación apropiado para convertir con muy buenos rendimientos las dihidrodibenzo[*b,e*]azepinas en sus respectivas morfantridinas.

Se comprobó que el núcleo de las morfantridinas sintetizadas es un bloque estructural apropiado para ser utilizado en la construcción del nuevo sistema tetracíclico de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona, cuando se hace reaccionar con el ácido mercaptoacético en presencia de cantidades catalíticas del ácido de Lewis BF₃·OEt₂.

Las dibenzo[*b,f*]azocinas, obtenidas en la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de las 2-alil-*N*-bencilanilinas que fue catalizada con el ácido perclórico, fueron sometidas a un proceso de *N*-acetilación con el anhídrido acético con el fin de preparar análogos estructurales de anticancerígenos reconocidos. Esta reacción transcurrió con muy buenos rendimientos, obteniéndose así las nuevas *N*-acetil-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas.

En total se sintetizaron cinco (5) nuevos derivados del sistema tetracíclico de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona y dos nuevos derivados de la *N*-acetil-11-metil-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas

son reportadas por primera vez. Estos nuevos compuestos también fueron enviados al CINTROP y al Laboratorio de Neurociencias y Comportamiento donde se evaluarán como potenciales agentes antiparasitarios y ansiolíticos.

Se recomienda preparar más derivados del sistema tetracíclico de la 9-etil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona, así como propiciar el estudio sistemático de la actividad biológica de estos nuevos compuestos.

Finalmente, se propone realizar un análisis mas detallado de la reacción de ciclación electrofílica intramolecular de las 2-alil-*N*-bencilanilinas, con el fin de encontrar las condiciones idóneas que favorezcan la formación de tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocinas (productos de la ciclación 8-*exo-trig*), y así crear una quimioteca de *N*-acetilderivados para propiciar el estudio de su potencial actividad anticancerígena.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Stahl, S. "Psicofarmacología Esencial. Bases Neurocientíficas y Aplicaciones Clínicas"; Ed. Planeta, Buenos Aires, **1998**, 206-235.
2. Wikström, H. V.; Mensonides-Harsema, M. M.; Cremers, T. I. F. H.; Moltzen, E. K.; Arnt, J. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3280-3285.
3. Garcia R, J. L.; Andres G, J. I.; Fraile, A.; Martin C, A. M. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4653-4656.
4. Steiner, G.; Franke, A.; Hädicke, E.; Lenke, D.; Teschendorf, H. J.; Kreiskott, H.; Worstmann, W. *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 1877-1888.
5. Andrés, J. I.; Alonso, J. M.; Fernández, J.; Iturrino, L.; Martinez, P.; Meert, T. F.; Sipido, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 3573-3577.
6. Lee, J. Y.; Bang, S. H.; Lee, S. J.; Song, Y. S.; Jin, C. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2002**, *23*, 1623-1628.
7. Pestellini, V.; Viti, G.; Nannicini, R.; Borsini, F.; Furio, M.; Lecci, A.; Volterra G. *Eur. J. Med. Chem.*, **1988**, *23*, 473-476.
8. Viti, G.; Giannotti, D.; Altamira, M.; Ricci, R.; Volterra, G.; Lecci, A.; Borsini, F.; Pestellini, V. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *23*, 439-445.
9. Dunn, J. P.; Muchowski, J. M.; Nelson, P. H. *J. Med. Chem.*, **1981**, *24*, 1097-1099.
10. Murphy, D. L. *Biochem. Pharmacol.*, **1978**, *27*, 1889-1893.
11. Pawlowska, J.; Czarnocki, Z.; Wojtasiewicz, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3335-3342.
12. Andrés, J. I.; Alcázar, J.; Alonso, J. M.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Matesanz, E.; Meert, T. F.; Megens, A.; Sipido, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 243-248.
13. Houlihan, W. J. U. S. 4,180,671 (1979). Chem. Abstr. **1980**, *92*, 163971f.
14. Werner, L. H.; Ricca, S.; Mohacsi, E.; Rossi, A.; Arya, V. P. *J. Med. Chem.*, **1965**, *8*, 74-80.
15. Werner, L. H.; Ricca, S.; De Stevens, G. *J. Med. Chem.*, **1967**, *10*, 575-582.
16. Orlek, B. S.; Crowe, E. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1997**, 2775-2778.
17. Warawa, E. J.; Migler, B. M.; Ohnmacht, C. J.; Needles, A. L.; Gatos, G. C.; McLaren, F. M.; Nelson, C. L.; Kirkland, K. M. *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 372-389.

18. Andrés, J. I.; Alcázar, J.; Alonso, J. M.; Díaz, A.; Fernández, J.; Gil, P.; Iturrino, L.; Meert, T. F.; Sipido, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 249-253.
19. Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Shevchenko, M. V. *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *123*, 177-181.
20. Troutman, H. D.; Long, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3436-3439.
21. Gürsoy, A.; Terzioğlu, N. *Turk. J. Chem.*, **2005**, *29*, 247-254.
22. Agarwal, A.; Lata, S.; Saxena, K. K.; Srivastava, V. K.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 1223-1229.
23. Rao, A.; Balzarini, J.; Carbone, A.; Chimirri, A.; De Clercq, E.; Monforte, A. M.; Monforte, P.; Pannecouque, C.; Zappalá, M. *Il Farmaco*, **2004**, *59*, 33-39.
24. Rao, A.; Balzarini, J.; Carbone, A.; Chimirri, A.; De Clercq, E.; Monforte, A. M.; Monforte, P.; Pannecouque, C.; Zappalá, M. *Antivir. Res.*, **2004**, *63*, 79-84.
25. Rawal, R. K.; Prabhakar, Y. S.; Katti, S. B.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 6771-6776.
26. Aiello, F.; Brizzi, A.; De Grazia, O.; Garofalo, A.; Grande, F.; Sinicropi, M. S.; Dayam, R.; Neamati, N. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 914-917.
27. Rawal, R. K.; Tripathi, R.; Katti, S. B.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 1725-1731.
28. Rawal, R. K.; Kumar, A.; Siddiqi, M. I.; Katti, S. B. *J. Mol. Mod.*, **2007**, *13*, 155-161.
29. Rawal, R. K.; Tripathi, R.; Katti, S. B.; Pannecouque, C.; De Clercq, E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3134-3142.
30. Balzarini, J.; Orzeszko, B.; Maurin, J. K.; Orzeszko, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 993-1003.
31. Ottanà, R.; Carotti, S.; Maccari, R.; Landini, I.; Chiricosta, G.; Caciagli, B.; Vigorita, M. G.; Mini, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 3930-3933.
32. Rahman, V. P. M.; Mukhtar, S.; Ansari, W. H.; Lemeire, G. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 173-184.
33. Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 2584-2588.
34. Janovec, L.; Sabolová, D.; Kožurková, M.; Paulíková, H.; Kristian, P.; Ungvarský, J.; Moravčíková, E.; Bajdichová, M.; Podhradský, D.; Imrich, J. *Bioconjugate Chem.*, **2007**, *18*, 93-100.

35. Zhou, H.; Wu, S.; Zhai, S.; Liu, A.; Sun, Y.; Li, R.; Zhang, Y.; Ekins, S.; Swaan, P. W.; Fang, B.; Zhang, B.; Yan, B. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 1242–1251.
36. Vazzana, I.; Terranova, E.; Mattioli, F.; Sparatore, F. *ARKIVOC*, **2004**, 364-374.
37. Ottanà, R.; Maccari, R.; Barreca, M. L.; Bruno, G.; Rotondo, A.; Rossi, A.; Chiricosta, G.; Di Paola, R.; Sautebin, L.; Cuzzocrea, S.; Vigorita, M. G. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, 4243-4252.
38. Kumar, A.; Rajput, C. S.; Bhati, S. K. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3089-3096.
39. Bonde, C. G.; Gaikwad, N. J. *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2151-2161.
40. Altıntaş, H.; Ateş, Ö.; Birteksöz, S.; Ötük, G.; Uzun, M.; Şatana, D. *Turk. J. Chem.*, **2005**, *29*, 425-435.
41. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Anastasia, K.; Incerti, M.; Zani, F. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 3859-3864.
42. Kavita, C. V.; Basappa.; Swamy, S. N.; Mantelingu, K.; Doreswamy, S.; Sridhar, M. A.; Prasad, J. S.; Rangappa, K. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 2290-2299.
43. Mehta, P. D.; Sengar, N. P. S.; Subrahmanyam, E. V. S.; Satyanarayana, D. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2006**, *68*, 103-106.
44. Vagdevi, H. M.; Vaidya, V. P.; Latha, K. P.; Padmashali, B. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2006**, *68*, 719-725.
45. Bondock, S.; Khalifa, W.; Fadda, A. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 948-954.
46. Vicini, P.; Geronikaki, A.; Incerti, M.; Zani, M.; Deardenc, J.; Hewittc, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 3714-3724.
47. de Aquino, T. M.; Liesen, A. P.; da Silva, R. E. A.; Lima, V. T.; Carvalho, C. S.; de Faria, A. R.; de Araújo, J. M.; de Lima, J. G. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 446-456.
48. Babaoglu, K.; Page, M. A.; Jones, V. C.; McNeil, M. R.; Dong, C.; Naismith, J. H.; Lee, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3227-3230.
49. Srivastava, T.; Gaikwad, A. K.; Haq, W.; Sinha, S.; Katti, S. B. *ARKIVOC*, **2005**, 120-130.
50. Küçükgülzel, G.; Kocatepe, A.; De Clercq, E.; Şahin, F.; Güllüce, M. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, *41*, 353-359.
51. Karalı, N.; Gürsoy, A.; Kandemirli, F.; Shvets, N.; Kaynak, F. B.; Özbey, S.; Kovalishyn, V.; Dimoglo, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 5888-5904.
52. Solomon, V. R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Katti, S. B. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 394-398.

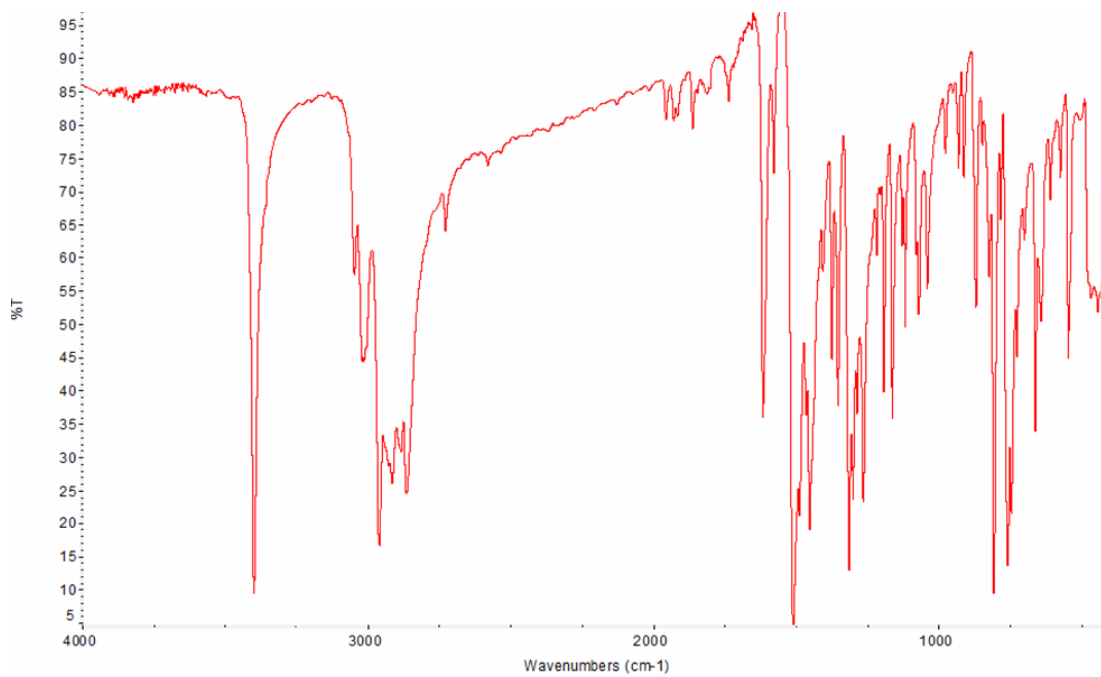
53. Diurno, M. V.; Mazzoni, O.; Piscopo, E.; Calignano, A.; Giordano, F.; Bolognese, A. *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 2910-2912.
54. Vigorita, M. G.; Ottanà, R.; Monforte, F.; Maccari R., Trovato, A.; Monforte, M. T.; Taviano, A. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *11*, 2791-2794.
55. Hrib, N. J.; Jurcak, J. G.; Bregna, D. E.; Burgher, K. L.; Hartman, H. B.; Kafka, S.; Kerman, L. L.; Kongsamut, S.; Roehr, J. E.; Szewczak, M. R.; Woods-Kettelberger, A. T.; Corbett, R. *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 4044-4057.
56. Ramla, M. M.; Omar, M. A.; Tokuda, H.; El-Diwani, H. I. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6489-6496.
57. Terzioğlu, N.; Karalı, N.; Gürsoy, A.; Pannecouque, C.; Leysen, P.; Paeshuyse, J.; Neyts, J.; De Clercq, E. *ARKIVOC*, **2006**, 109-118.
58. Cantello, B. C. C.; Cawthorne, M. A.; Cottam, G. P.; Duff, P. T.; Haigh, D.; Hindley, R. M.; Lister, C. A.; Smith, S. A.; Thurlby, P. L. *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 3977-3985.
59. Lee, H. W.; Kim, B. Y.; Ahn, J. B.; Kang, S. K.; Lee, J. H.; Shin, J. S.; Ahn, S. K.; Lee, S. J.; Yoon, S. S. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 862-874.
60. Mourão, R. H.; Silva, T. G.; Soares, A. L. M.; Vieira, E. S.; Santos, J. N.; Lima, M. C. A.; Lima, V. L. M.; Galdino, S. L.; Barbe, J.; Pitta, I. R. *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 1129-1133.
61. Chandra, J. N. N. S.; Malviya, M.; Sadashiva, C. T.; Subhash, M. N.; Rangappa, K. S. *Neurochem. Int.*, **2008**, *52*, 376-383.
62. Ottanà, R.; Maccari, R.; Ciurleo, R.; Vigorita, M. G.; Panico, A. M.; Cardile, V.; Garufi, F.; Ronsisvalle, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 7618-7625.
63. Verma, A.; Saraf, S. K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 897-905.
64. Kato, T.; Ozaki, T.; Tamura, K.; Suzuki, Y.; Akima, M.; Ohi, N. *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 4309-4316.
65. Suzuki, Y.; Akima, M.; Tamura, K. *Gen. Pharmac.*, **1999**, *32*, 57-63.
66. Satzinger, G.: *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, *665*, 150. In: Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B. and Reischert, D. *Pharmaceutical Substances: Synthesis, Patents, Applications*. Thieme. 3rd edition. New York. **1999**. Vol. I, p. 769.
67. Brown, F. C. *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 463-521.
68. Singh, S. P.; Parmar, S. S.; Ramman, K.; Stenberg, V. I. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 175-203.
69. Khalafallah, A. K. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2001**, *48*, 801-806.

70. Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7619-7624.
71. Gududuru, V.; Hurh, E.; Dalton, J. T.; Miller, D. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 5289-5293.
72. Tenório, R. P.; Carvalho, C. S.; Pessanha, C. S.; De Lima, J. G.; De Faria, A. R.; Alves, A. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 2575-2578.
73. Bolognese, A.; Correale, G.; Manfra, M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Barone, V. *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 2809-2813.
74. Sriram, D.; Yogeewari, T. G.; Kumar, A. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **2005**, *8*, 426-429.
75. Holmes, C. P.; Chinn, J. P.; Look, G. C.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7328-7333.
76. Jaimes, B. J. "Extensión de la transposición amino-Claisen a la preparación de derivados de la 6,11-dihidrodibenzo[*b,e*]azepina". Tesis de Maestría, **2004**. UIS.
77. Palma, A.; Jaimes, B. J.; Kouznetsov, V. V.; Stashenko, E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. *Synlett.*, **2004**, *15*, 2721-2724.
78. Jaimes Cuberos, E. "Síntesis de 11-etil-6,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*]azepinas y su posterior conversión en 8-etil-3-oxo-2,3,8,12b-tetrahidrodibenzo[*c,f*]tiazolo [3,2-*a*]azepinas, un nuevo sistema tetracíclico de la dibenzo[*b,e*]azepina". Trabajo de Grado, **2007**. UIS.
79. Fink, B. E.; Gavai, A. V.; Tokarski, J. S.; Goyal, B.; Misra, R.; Xiao, H. Y.; Kimball, S. D.; Han, W. C.; Norris, D.; Spires, T. E.; You, D.; Gottardis, M. M.; Lorenzi, M. V.; Vite G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 1532-1536.
80. Lutz, R. P. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 205-247.
81. Anderson, W.; Lai, G. *Synthesis*, **1995**, 1287-1290.

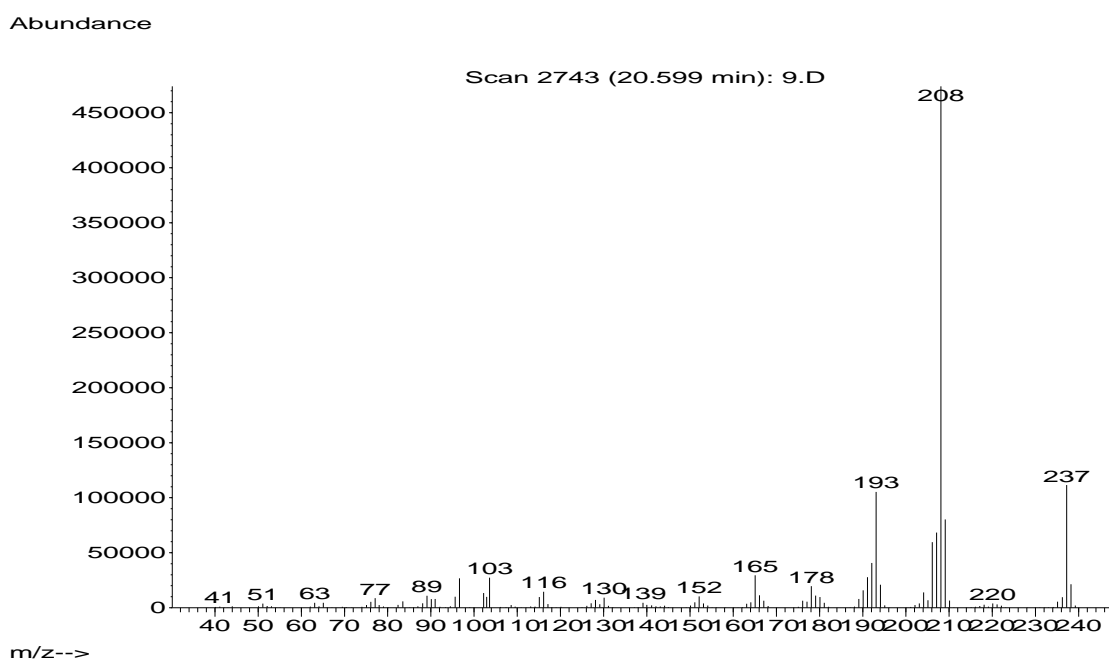
ANEXOS

**ESPECTROS DE IR, CG-EM, RMN ^1H ^{13}C DE LOS COMPUESTOS
OBTENIDOS EN EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

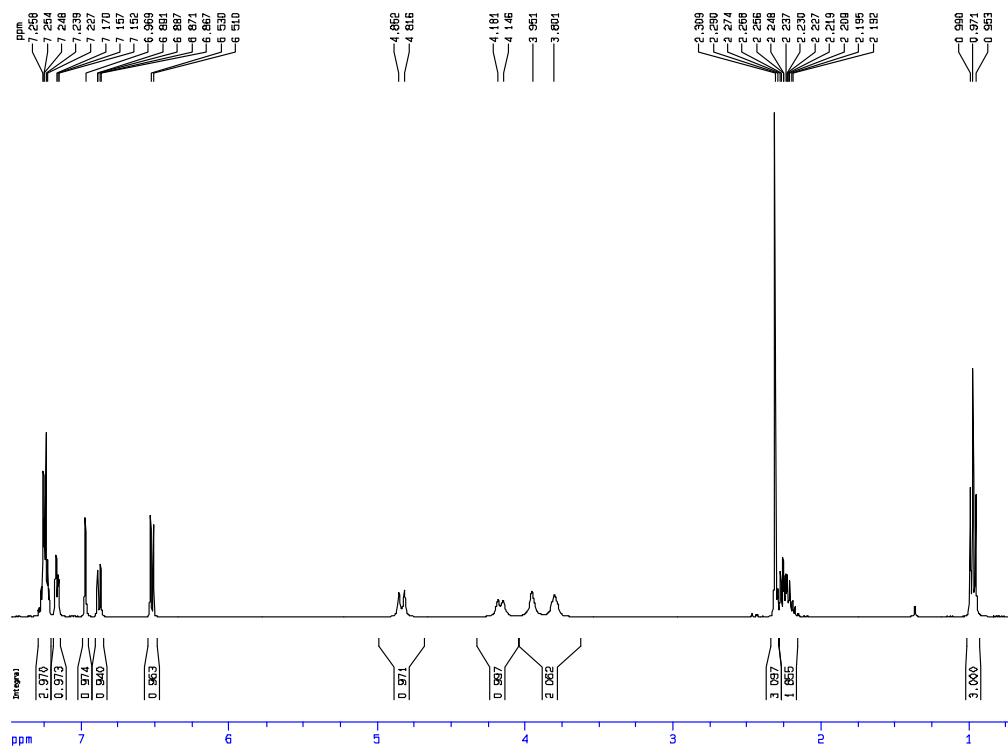
Anexo 4.1.a. Espectro de IR de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a**.



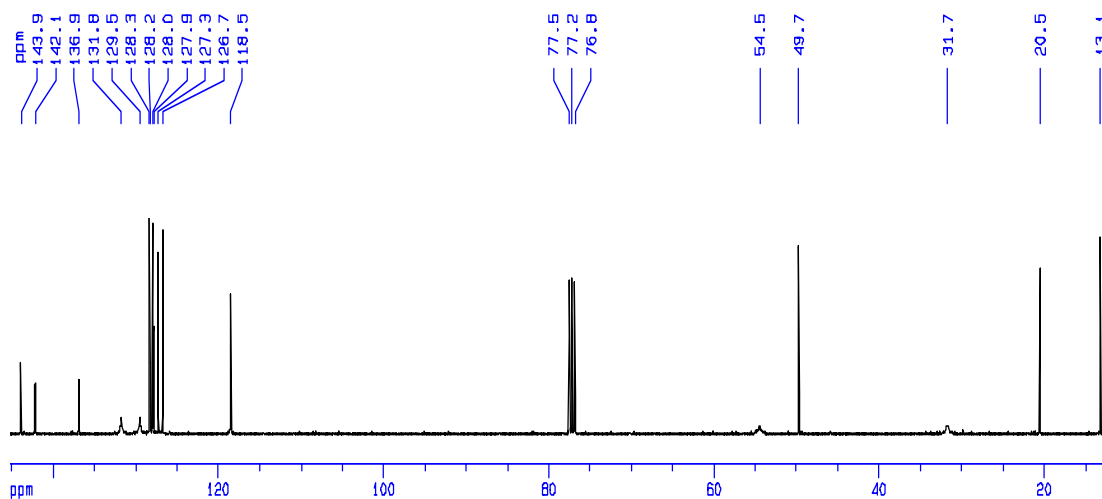
Anexo 4.2.a. Espectro de masas de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a**.



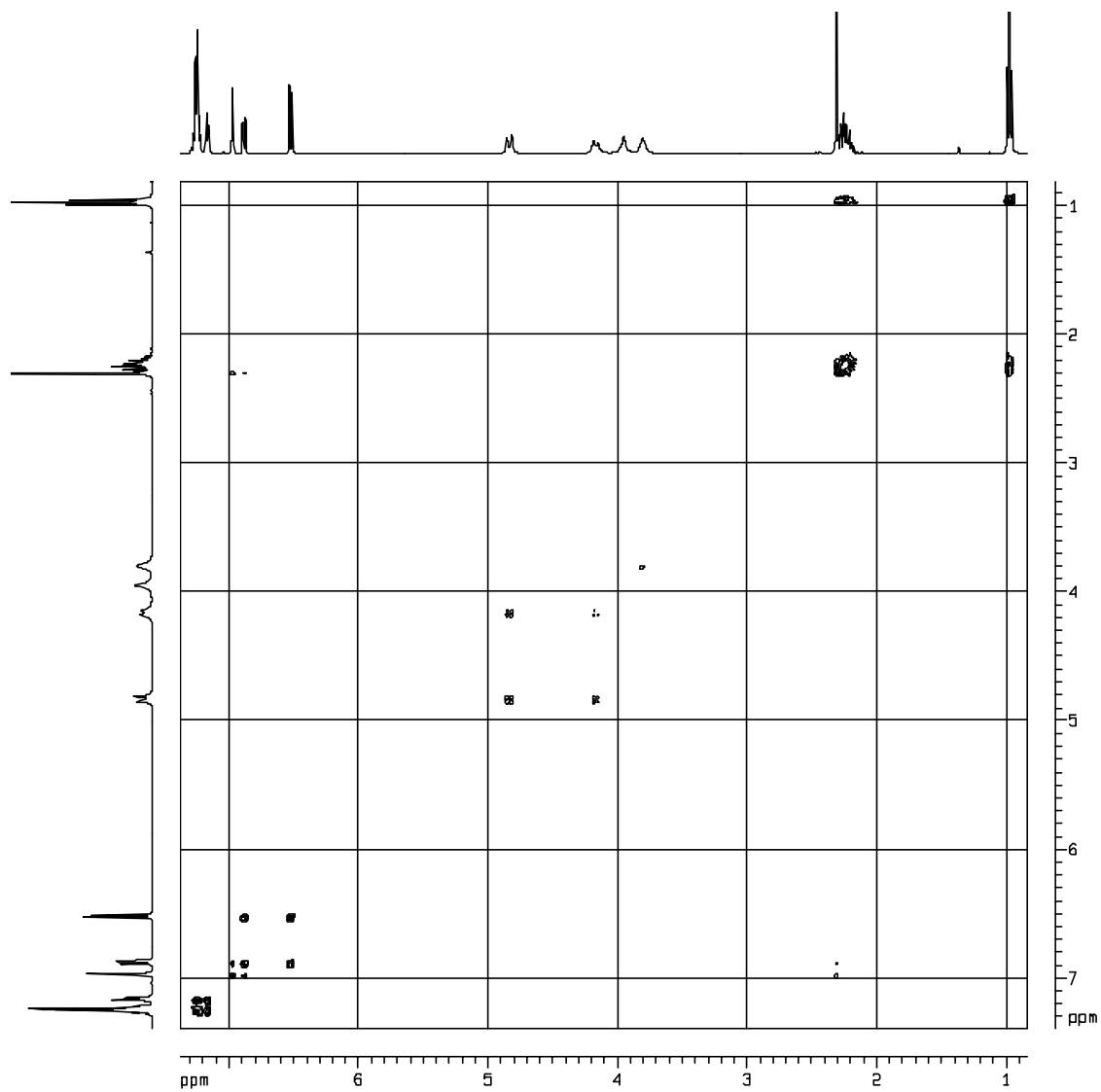
Anexo 4.3.a. Espectro de RMN ^1H de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a**.



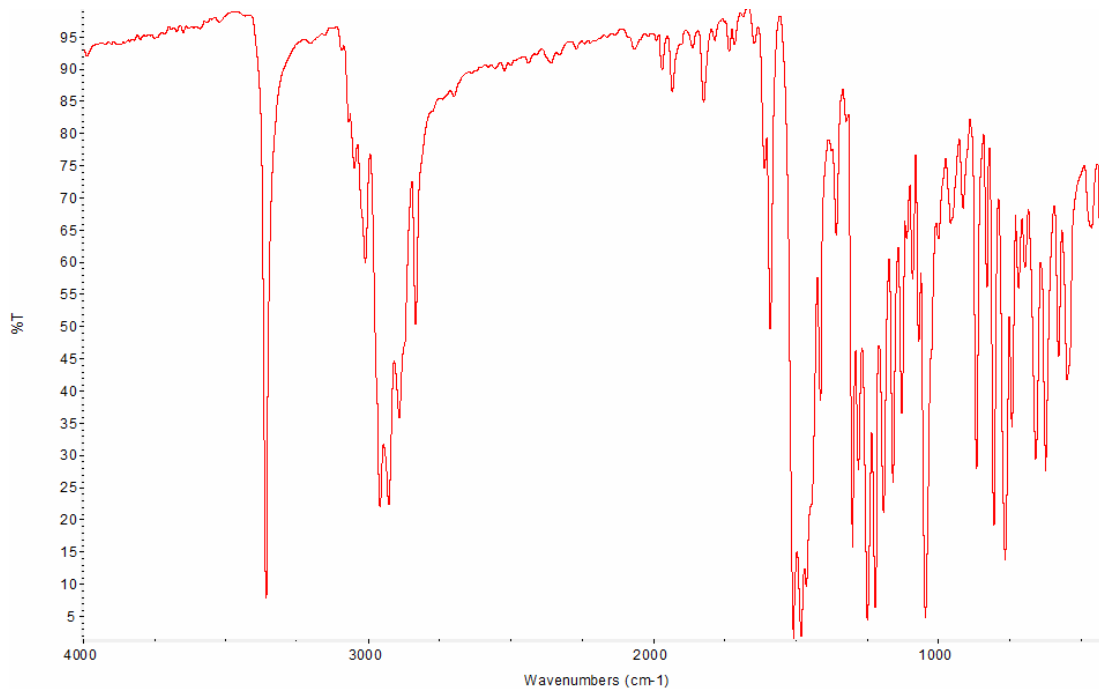
Anexo 4.4.a. Espectro de RMN ^{13}C de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[*b,e*]azepina **4a**.



Anexo 4.5.a. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 11-etil-2-metil-6,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e]azepina **4a**.

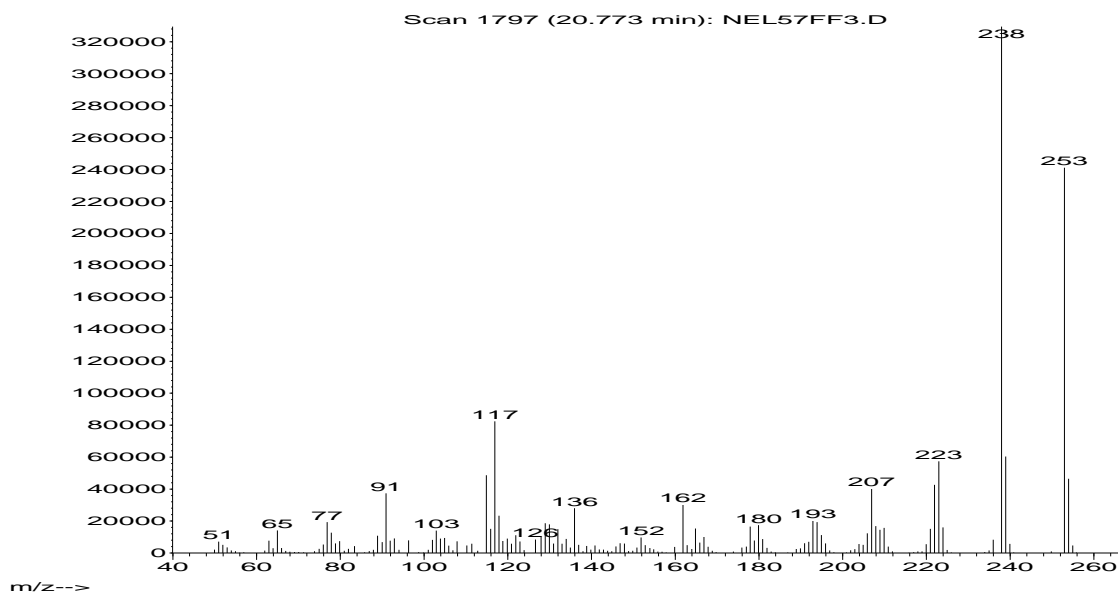


Anexo 5.1.a. Espectro de IR de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*] azocina **5a**.

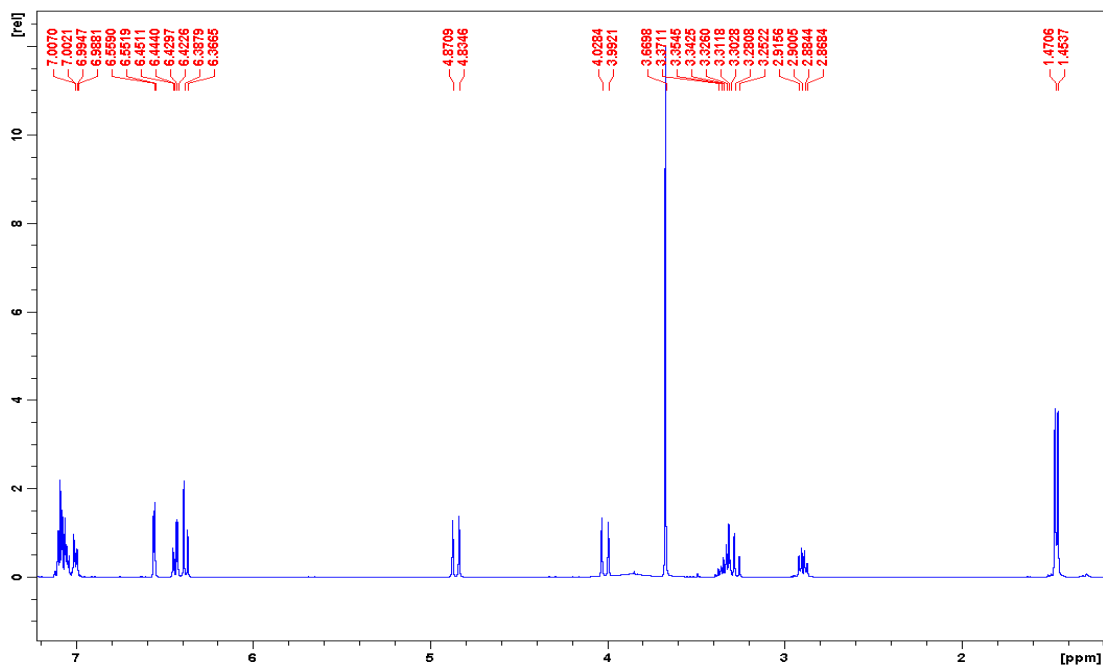


Anexo 5.2.a. Espectro de masas de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*] azocina **5a**.

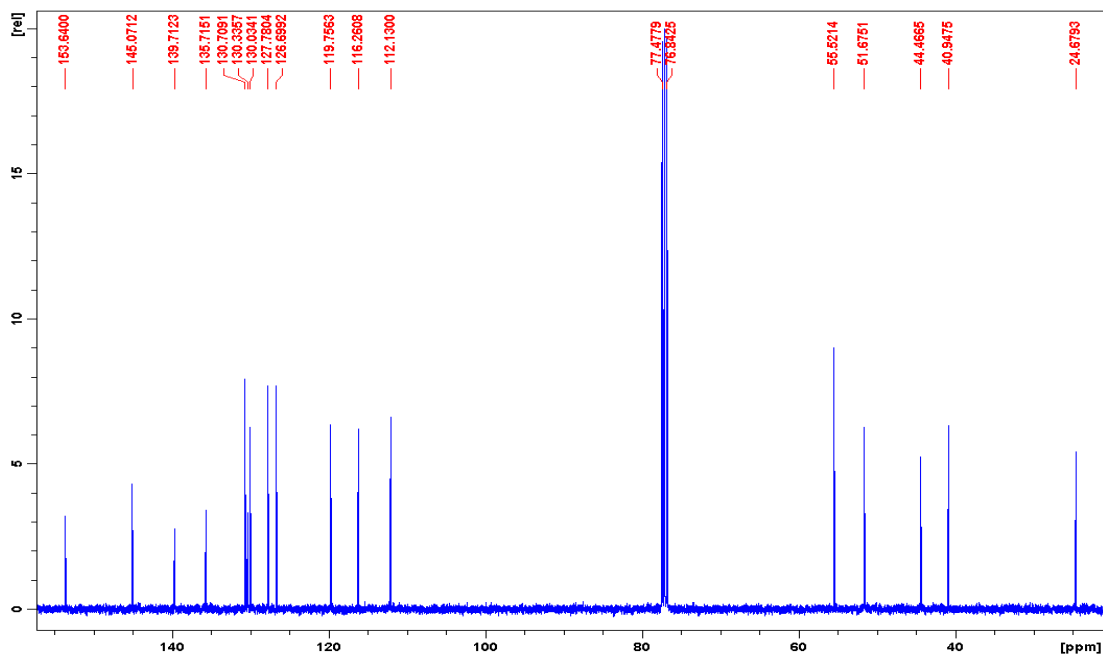
Abundance



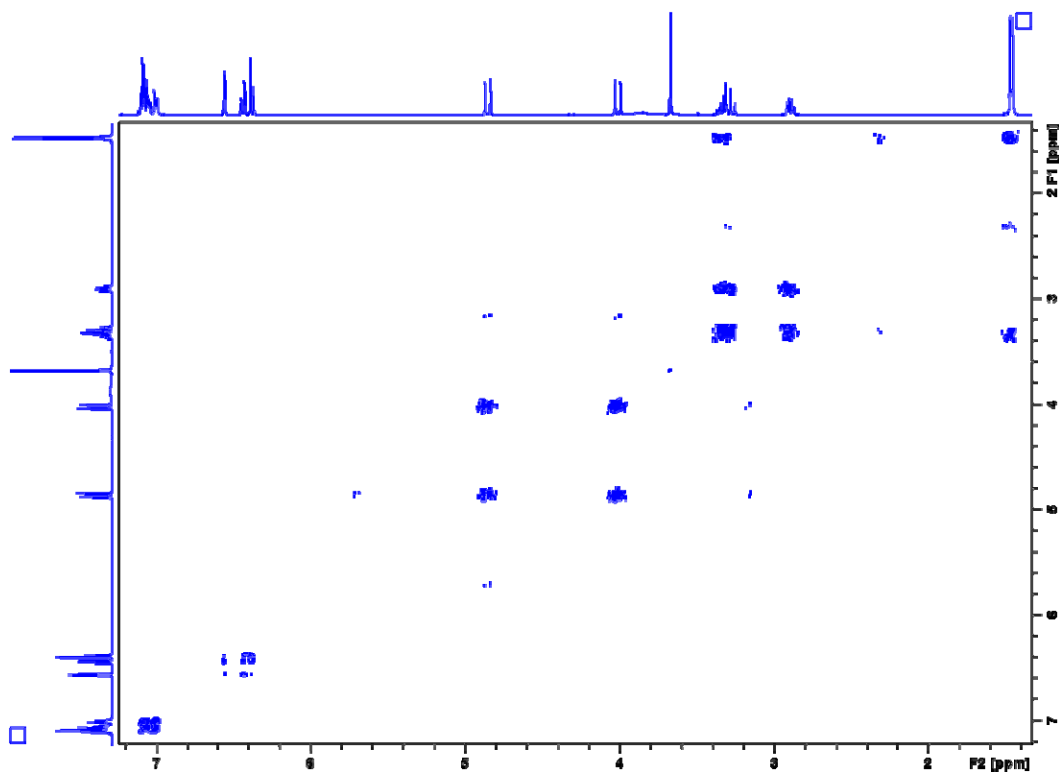
Anexo 5.3.a. Espectro de RMN ^1H de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5a**.



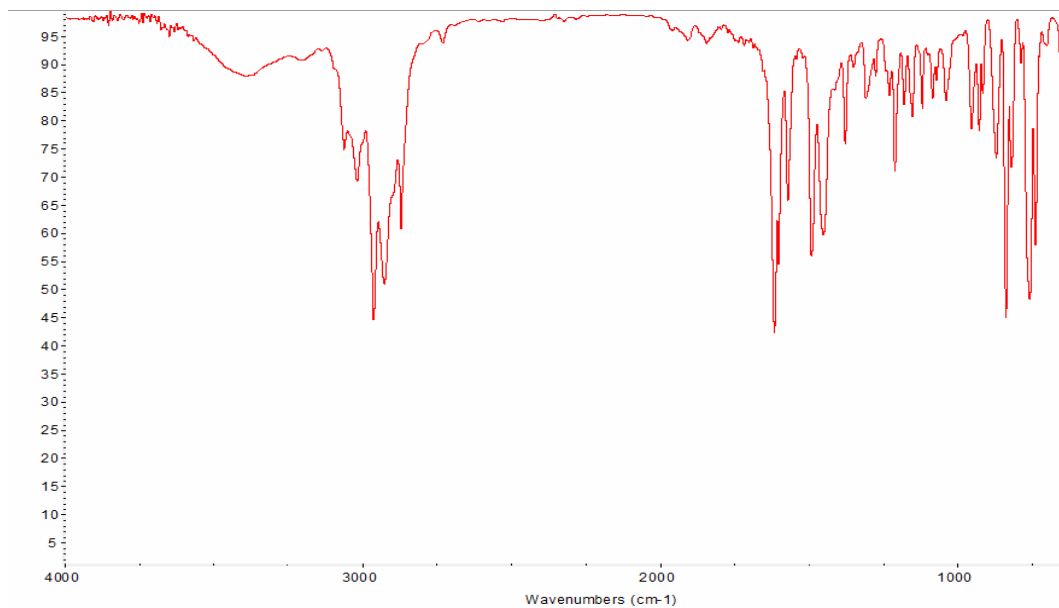
Anexo 5.4.a. Espectro de RMN ^{13}C de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo[*b,f*]azocina **5a**.



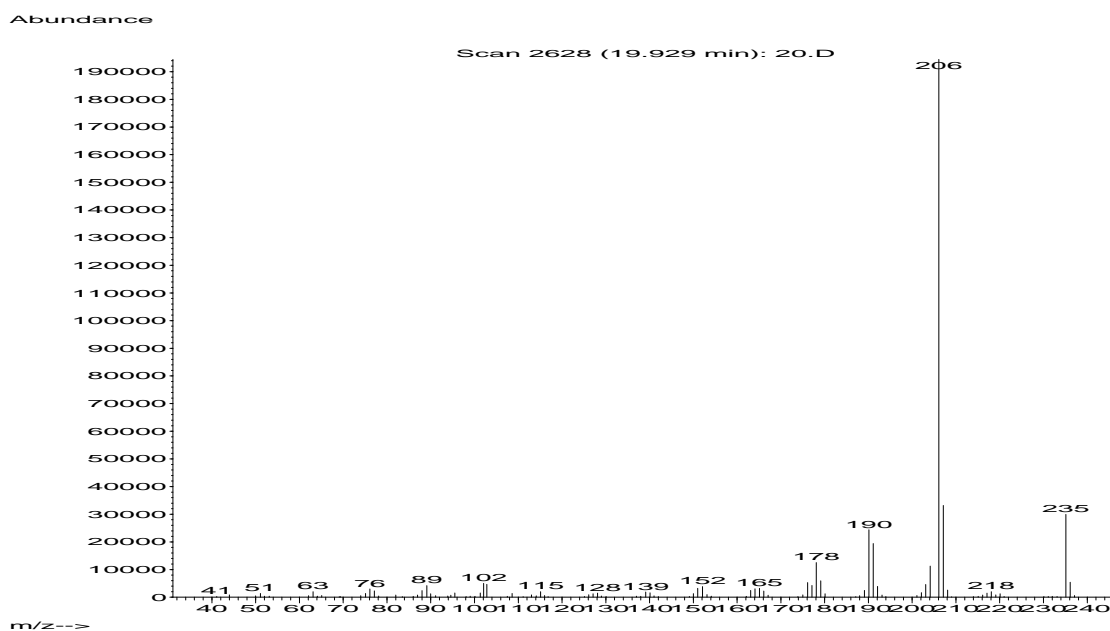
Anexo 5.5.a. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **5a**.



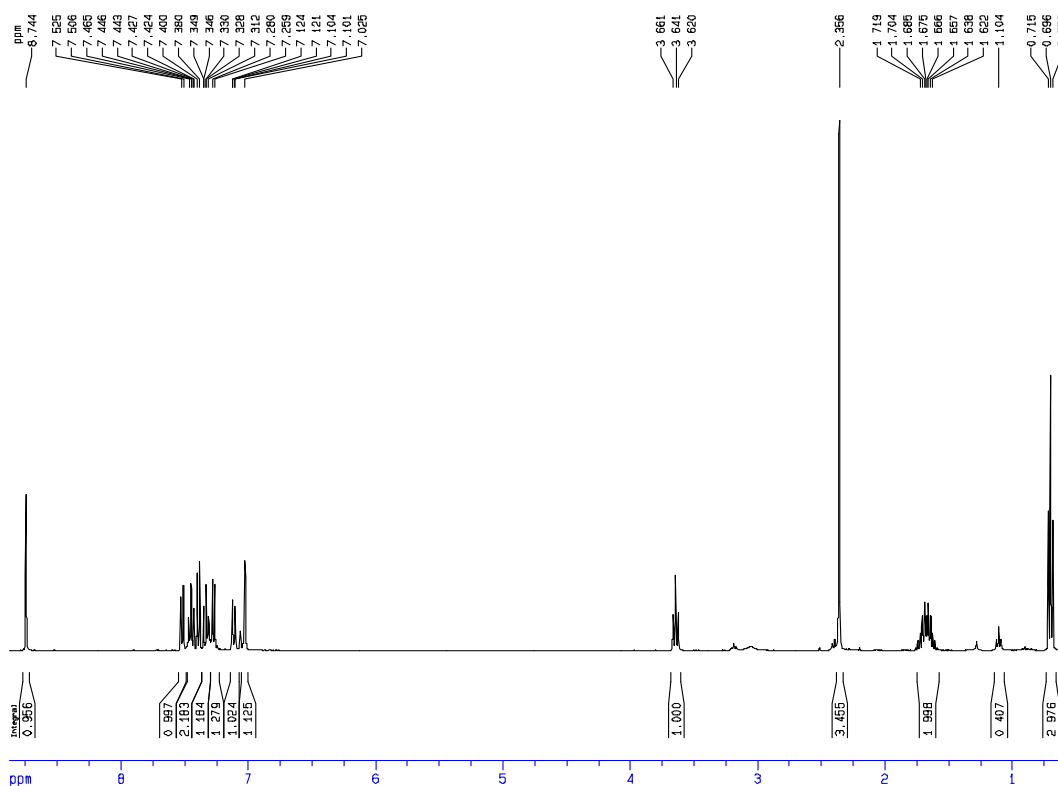
Anexo 6.1.a. Espectro de IR de la 11-etil-2-metil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **6a**.



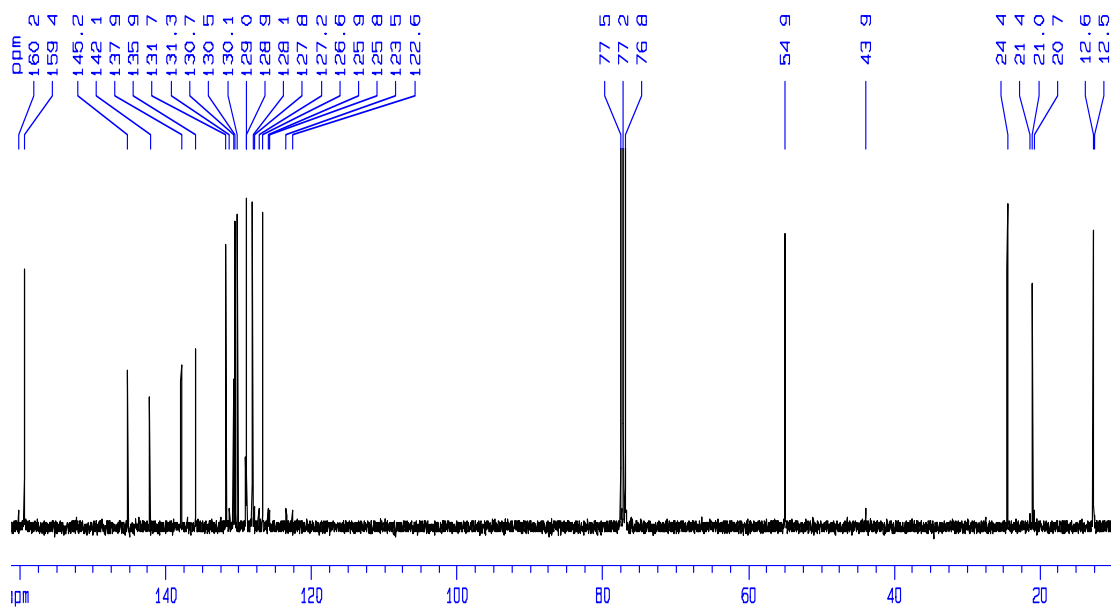
Anexo 6.2.a. Espectro de masas de la 11-etil-2-metil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **6a**.



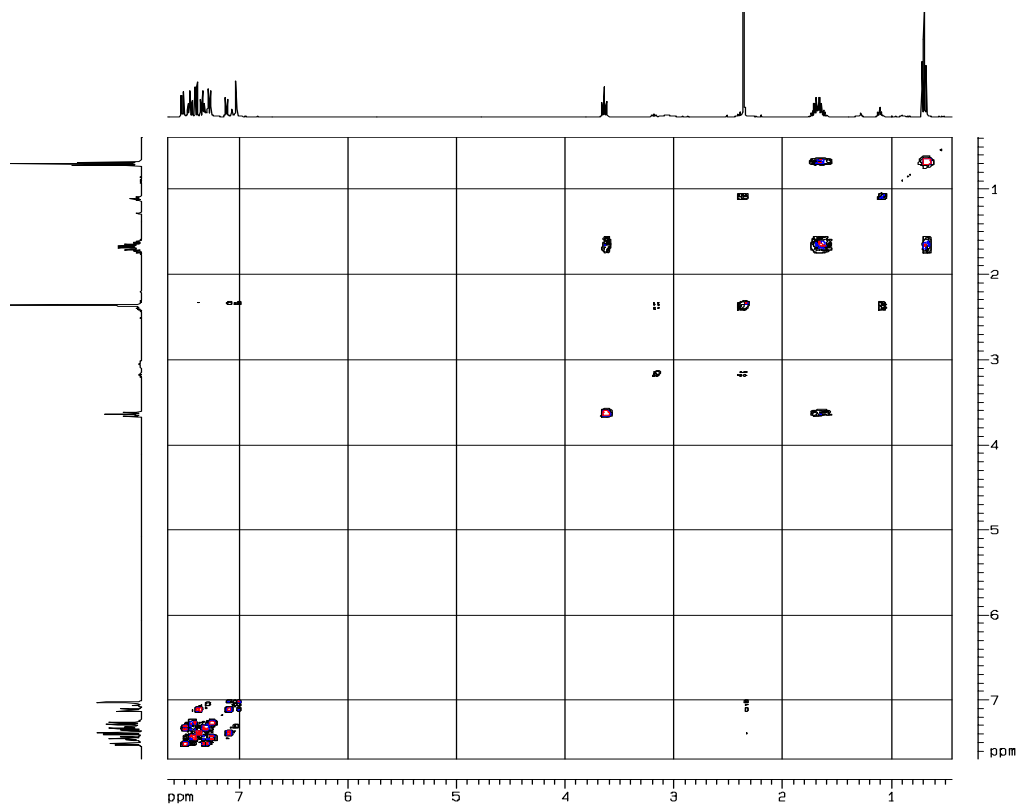
Anexo 6.3.a. Espectro de RMN ^1H de la 11-etil-2-metil-11*H*-dibenzo[*b,e*]azepina **6a**.



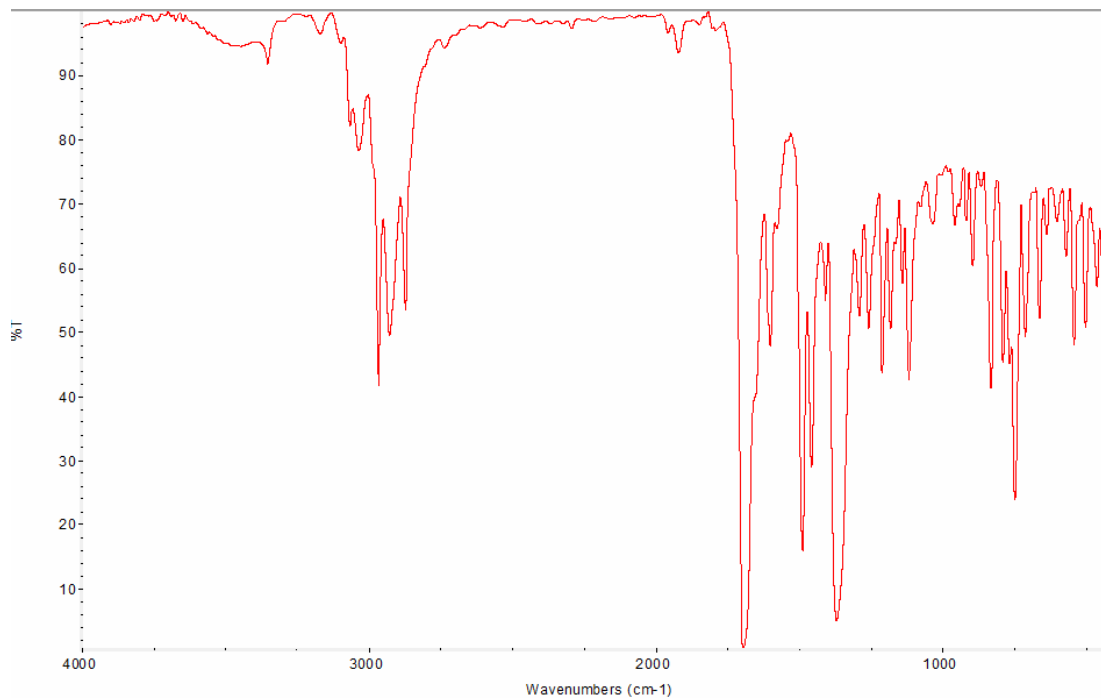
Anexo 6.4.a. Espectro de RMN ^{13}C de la 11-etil-2-metil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6a**.



Anexo 6.5.a. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 11-etil-2-metil-11H-dibenzo[*b,e*]azepina **6a**.

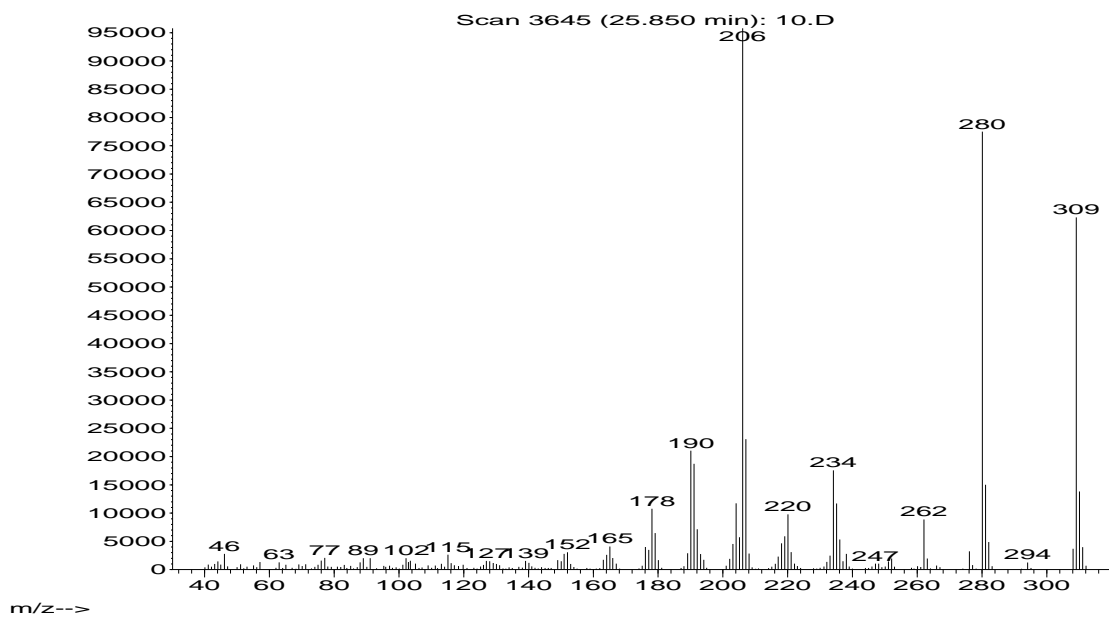


Anexo 7.1.c. Espectro de IR de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **7c**.

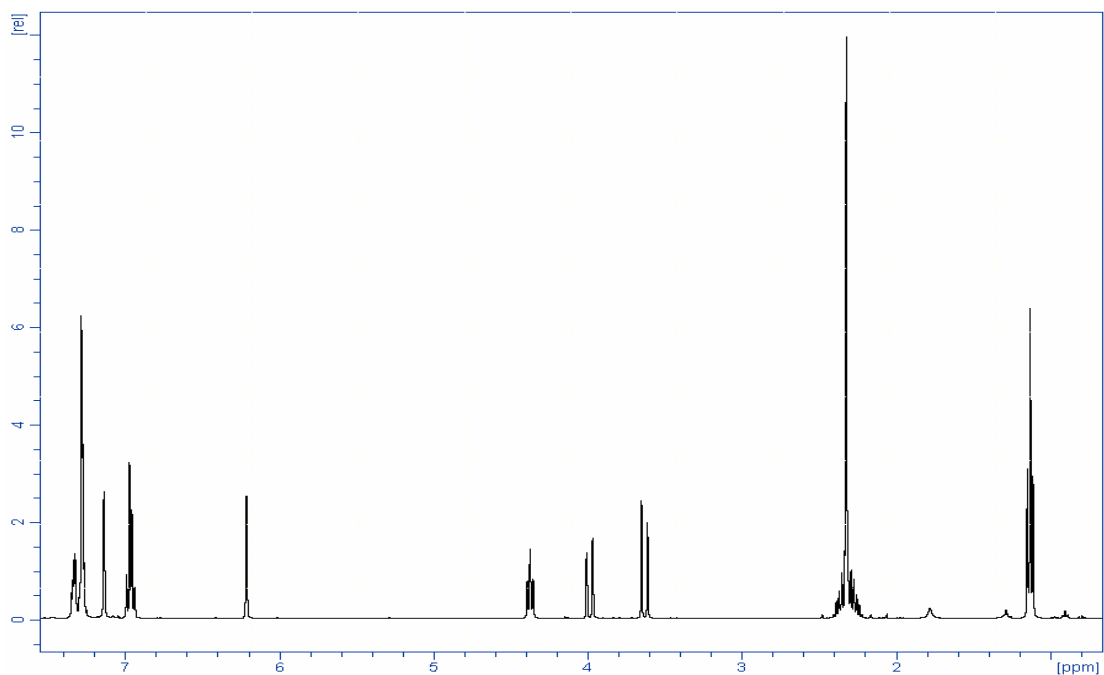


Anexo 7.2.c. Espectro de masas de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **7c**.

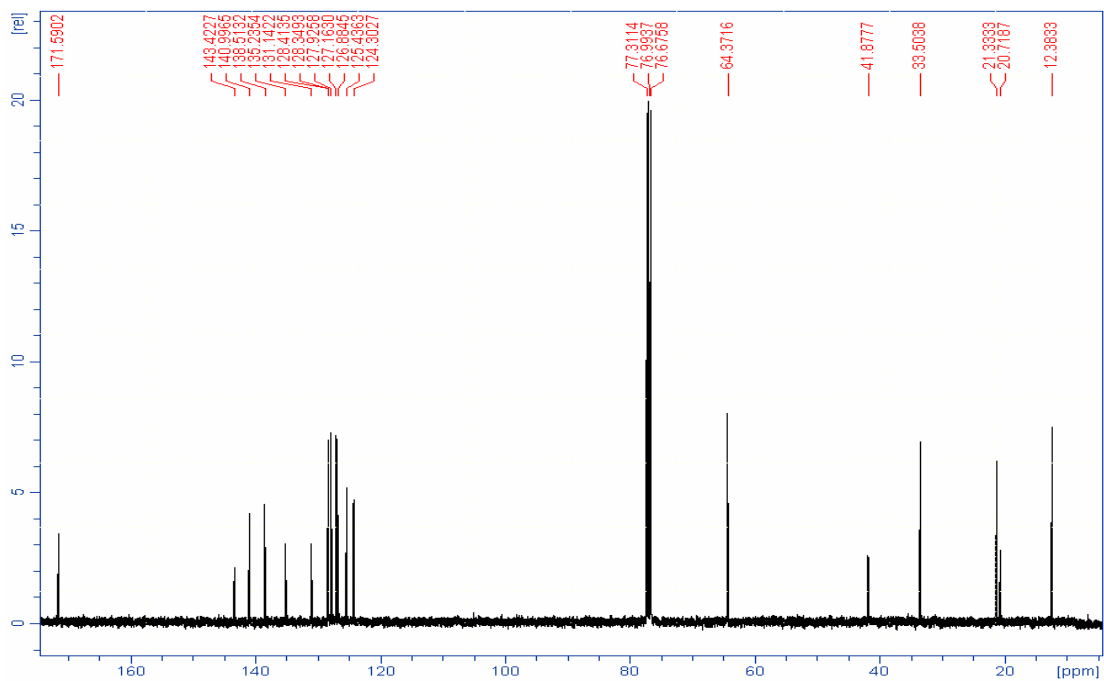
Abundance



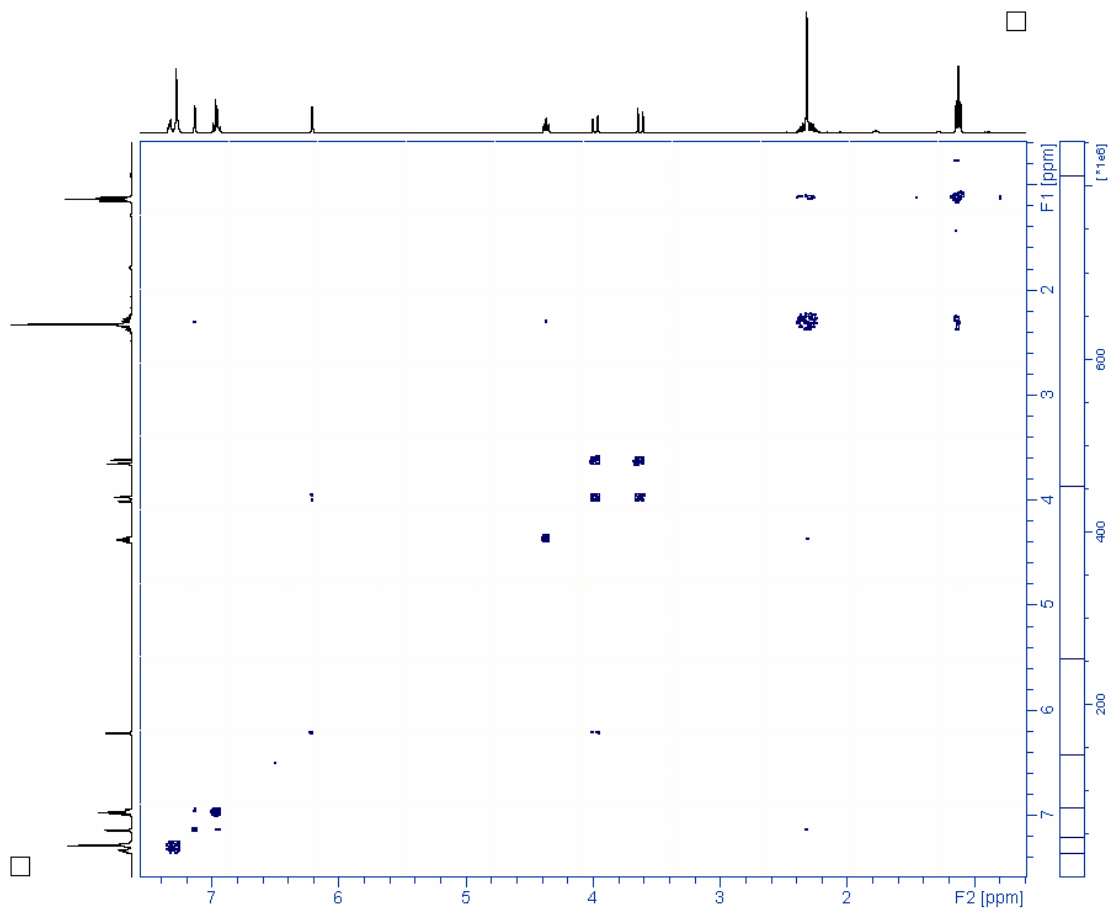
Anexo 7.3.c. Espectro de RMN ^1H de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo [3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **7c**.



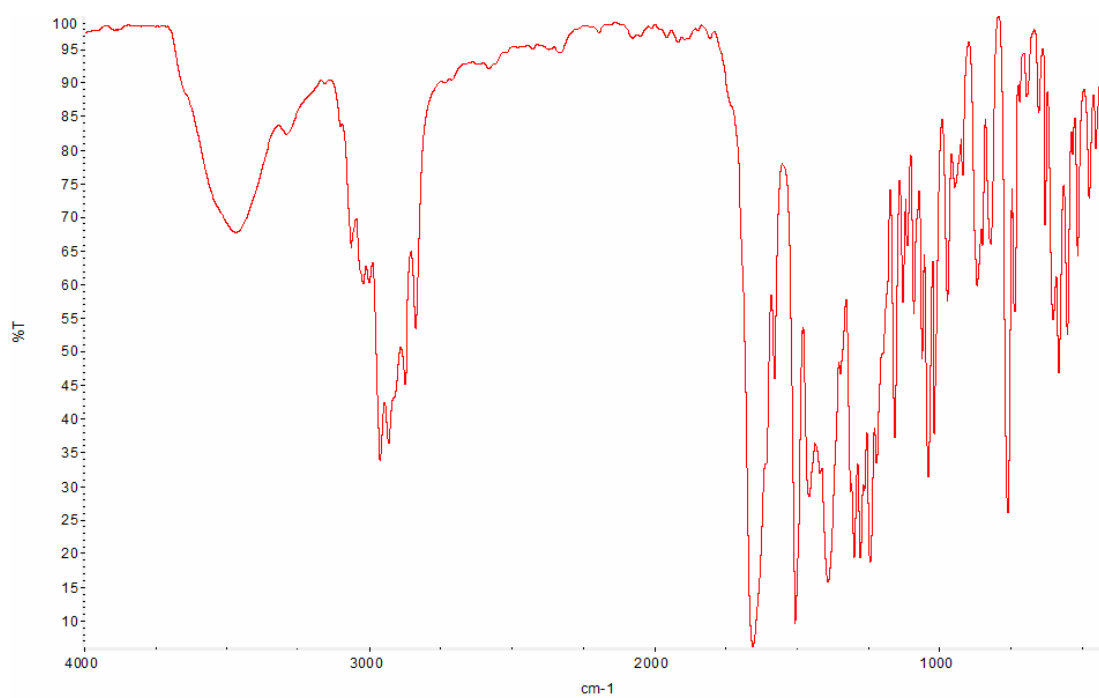
Anexo 7.4.c. Espectro de RMN ^{13}C de la 9-etil-11-metil-9,13b-dihidrodibenzo[*c,f*]tiazolo [3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **7c**.



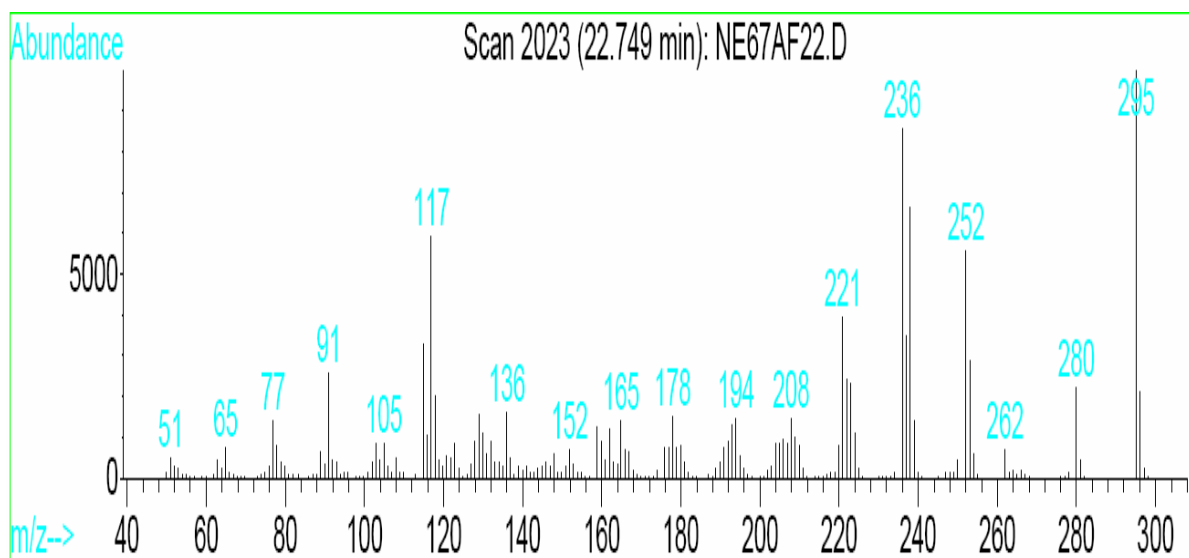
Anexo 7.5.c. Espectro de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la 9-etil-11-metil-9,13-dihydrodibenzo[*c,f*]tiazolo[3,2-*a*]azepin-3(2*H*)-ona **7c**.



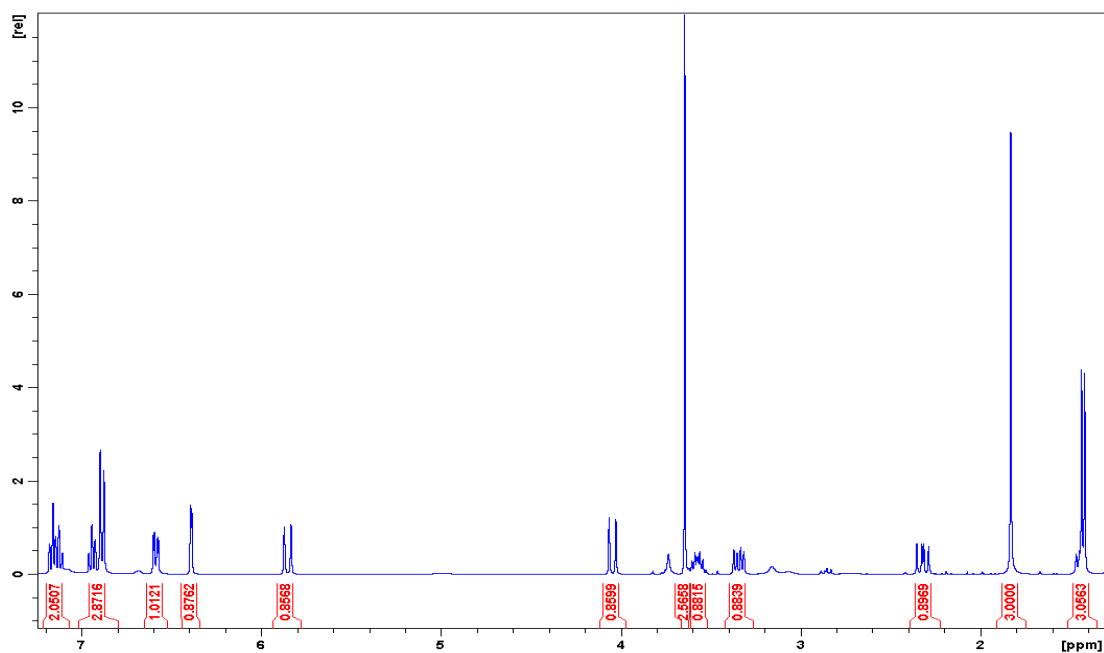
Anexo 8.1.a. Espectro de IR de la *N*-acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **8a**.



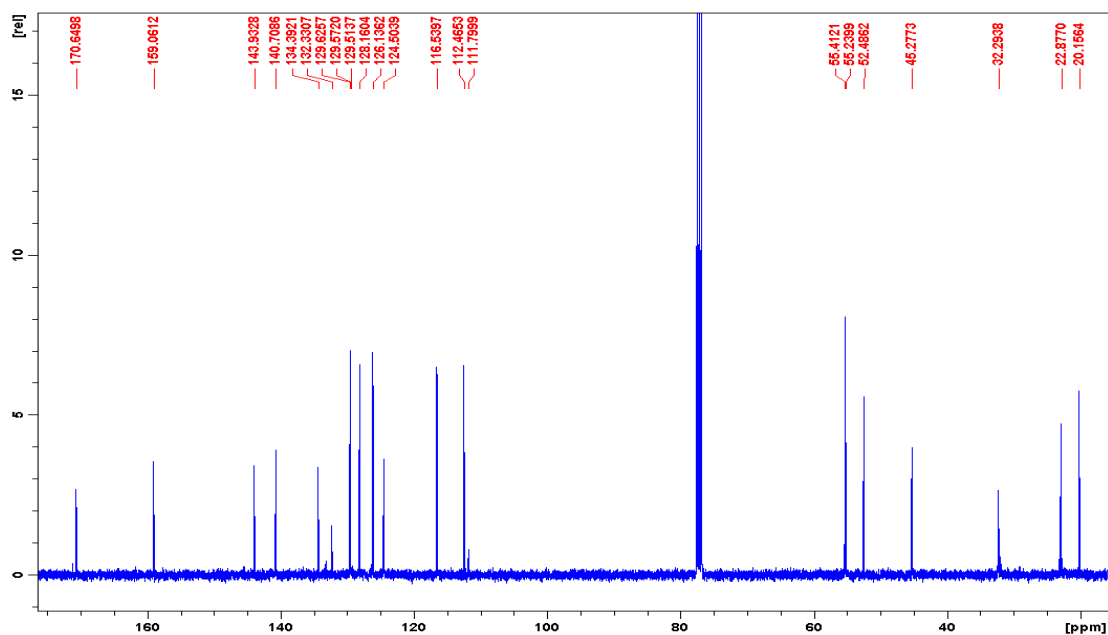
Anexo 8.2.a. Espectro de masas de la *N*-acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo [*b,f*]azocina **8a**.



Anexo 8.3.a. Espectro de RMN ^1H de la *N*-acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo[*b,f*]azocina **8a**.



Anexo 8.4.a. Espectro de RMN ^{13}C de la *N*-acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidro dibenzo[*b,f*]azocina **8a**.



Anexo 8.5.a. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la *N*-acetil-11-metil-2-metoxi-5,6,11,12-tetrahidrodibenzo [*b,f*]azocina **8a**.

