

SEP

SES

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO



Instituto Tecnológico de Tijuana
Centro de Graduados e Investigación en Química

TRABAJO DE TESIS

**“Síntesis de compuestos heterocíclicos derivados del anhídrido
isatoico con diversos agentes nucleofílicos vía síntesis
tradicional y síntesis asistida por microondas”**

Presentado por
M. C. Armando de la Cruz Chávez

Para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS EN QUÍMICA

Director de tesis
Dr. Daniel Chávez Velasco

Tijuana, B. C.

Enero de 2022

Tijuana, B.C., **24/enero/2018**

Oficio No. 016/CG/2018

Asunto: Se autoriza impresión de trabajo de tesis

LIC. DOROTEO LUNA CASTAÑEDA
JEFE DEL DEPTO. DE SERVICIOS ESCOLARES DEL I.T.T.
PRESENTE

Los que suscriben tienen a bien informar que el manuscrito de tesis titulado "**Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Derivados del Anhídrido Isatoico con Diversos Agentes Nucleofílicos vía Síntesis Tradicional y Síntesis Asistida por Microondas**", presentado por el **C. Armando de la Cruz Chávez** (con número de control D02210389), cumple con los requisitos de calidad y formato para tesis de Doctorado en Ciencias en Química. Por consiguiente se aprueba y autoriza al interesado para que proceda a la impresión del mismo.

ATENTAMENTE



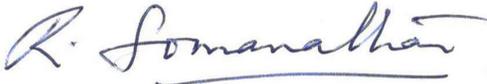
DR. DANIEL CHÁVEZ VELASCO
Presidente



DR. IGNACIO ALFREDO RIVERO ESPEJEL
Secretario del Jurado



DR. DOMINGO MADRIGAL PERALTA
1er. Vocal del Jurado



DR. RATNASAMY SOMANATHAN
2do. Vocal del Jurado



DR. ERNESTO VÉLEZ LÓPEZ
3er. Vocal del Jurado

C.c.p. Oficina de Titulación

C.c.p. Expediente

C.c.p. Interesado

DCV/IARE/DMP/RS/EVL/enmv

Calzada Tecnológico S/N, entre Calle Cuauhtémoc y Ave. Castillo de Chapultepec, Fracc. Tomás Aquino,

C.P. 22414, Tijuana, Baja California. Tels. (664)6078405, Conmutador:(664)6078400 Ext. 101,

e-mail: direccion@tectijuana.mx, www.tectijuana.edu.mx



Instituto Tecnológico de Tijuana

Tijuana, Baja California,

28/octubre/2021

OFICIO No. 109/DEPI/2021

Asunto: Autorización de Impresión de Tesis

MARIBEL GUERRERO LUIS
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE SERVICIOS ESCOLARES
PRESENTE

En lo referente al trabajo de tesis, "Síntesis de Compuestos Heterocíclicos Derivados del Anhídrido Isatoico con Diversos Agentes Nucleofílicos vía Síntesis Tradicional y Síntesis Asistida por Microondas". Presentado por **C. Armando de la Cruz Chávez**, alumno del Doctorado en Ciencias en Química con número de control **D02210389**; informo a usted que a solicitud del comité de tutorial, tengo a bien **Autorizar la impresión de Tesis**, atendiendo las disposiciones de los Lineamientos para la Operación de Estudios de Posgrado del Tecnológico Nacional de México.

Sin más por el momento le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
Excelencia en Educación Tecnológica
Por una juventud integrada al desarrollo de México

GUADALUPE HERNÁNDEZ ESCOBEDO
JEFE DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



ccp. Archivo
GHE/lap



Calzada del Tecnológico S/N Esq. Av. Castillo de Chapultepec
y calle Cuauhtemotzín, Fracc. Tomás Aquino C.B. 22414,
Tijuana, Baja California.
(664) 6078400 Ext. 101 / e-mail: dir_tijuana@tecnm.mx
tecnm.mx | tijuna.tecnm.mx





INSTITUTO TECNOLÓGICO DE TIJUANA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de Tijuana, B.C. del 26 de octubre del 2021, el C. Armando De La Cruz Chávez alumno del Programa de Doctorado en Ciencias en Química con número de control D02210389, manifiesta que es el autor intelectual del presente trabajo de tesis bajo la dirección del Dr. Daniel Chávez Velasco y ceden los derechos del trabajo titulado **"Síntesis de compuestos heterocíclicos derivados del anhídrido isatoico con diversos agentes nucleofílicos vía síntesis tradicional y síntesis asistida por microondas"** al Tecnológico Nacional de México / IT Tijuana para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, figuras, graficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección de correo electrónico: daniel.chavez@tectijuana.edu.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y cita la fuente del mismo.

Armando De La Cruz Chávez



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme permitido llegar hasta este momento de mi vida

Al Dr. Daniel Chávez Velasco por haberme aceptado en su equipo de trabajo, gracias por su paciencia, comprensión, por sus consejos y experiencias compartidas a lo largo del tiempo que estuve en graduados y sobre todo por ser amigo en momentos difíciles que pasa uno en la vida.

Al Dr. Ignacio Rivero Espejel por haberme invitado a trabajar con el equipo de microondas que fue una fuente muy importante para poder llegar al término de mi trabajo de tesis, también le agradezco por sus consejos y apoyo moral que me brindó en circunstancias adversas que tiene la vida.

A los miembros del comité por su apoyo en la revisión de tesis Dr. Daniel Chávez Velasco, Dr. Ignacio Rivero Espejel, Dr. Domingo Madrigal Peralta, Dr. Ratnasamy Somanathan, Dr. Ernesto Vélez L. y Dr. Miguel P. Parra H.

A mis amigos y compañeros del Centro de Graduados por el apoyo brindado

DEDICATORIAS

A la memoria de mi esposa Juana María Santos Contreras quien siempre tuvo fe en mí.

A mis hijos Saúl y Armando, deseo que esto les sirva de motivación en la vida para que sigan en el camino del éxito y puedan alcanzar sus metas personales y profesionales.

A mis padres, el señor Serapio De La Cruz y la señora Ma. Guadalupe Chávez, a mis hermanos Roberto, Raúl, Pedro, Ma. Elena, Juan Carlos, Ma. Guadalupe, Ma. De Jesús y Ricardo, que aunque no estén presentes por cuestiones de distancia, siempre los recuerdo y los llevo en mi corazón.

A todas esas personas que de alguna manera estuvieron cerca de mí y me dieron palabras de aliento para seguir adelante en este proyecto, en especial a mi compañera de vida, la señora Elvira Eréndira Bravo Salto, quien me ha motivado para ver la vida con otra perspectiva.

CONTENIDO

Hoja de aprobación	<i>ii</i>
Agradecimientos	<i>v</i>
Dedicatorias	<i>vi</i>
Contenido	<i>vii</i>
Lista de Figuras y Tablas	<i>vi</i>
Abreviaturas	<i>xii</i>
Lista de compuestos	<i>xiii</i>
Agradecimientos	<i>xiv</i>
Reconocimientos institucionales	<i>xv</i>
Vita, publicaciones y áreas de estudio	<i>xvi</i>
Resumen	<i>xvii</i>
Abstract	<i>xix</i>
Publicaciones producto de la tesis	<i>xxi</i>
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Las benzodiazepinas, compuestos con actividad biológica.	1
1.2. Diantraniluros, compuestos con actividad biológica potencial.	3
II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	4
2.1. Justificación.	4
2.2. Objetivo general.	4
2.3. Objetivos particulares.	5
III. ANTECEDENTES	6
3.1. Derivados de ácido antranílico.	6
3.2. Obtención de diantraniluros.	8
3.3. Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas.	9
3.4. Obtención de benzodiazepin-2,5-dionas vía síntesis asistida por radiación de microondas.	10
3.5. Síntesis de benzodiazepin-5-onas.	11

3.6. Hipótesis.	12
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
4.1. Obtención de benzodiazepin-5-onas.	13
4.1.1. Obtención de 2-amino- <i>N</i> -(2-hidroxietyl)benzamida (2).	13
4.1.2. Obtención del derivado de benzodiazepin-5-ona 3.	15
4.1.2.1. Caracterización de la 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5(2 <i>H</i>)-ona (3).	16
4.1.2.2. Caracterización de <i>N</i> -(2-hidroxietyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (4).	17
4.2. Obtención de 2-(<i>o</i> -aminofenil)oxazolina (5).	19
4.3. Síntesis de diantraniluros.	20
4.3.1. Síntesis de antranilato de metilo (6).	21
4.3.2. Condensación del antranilato de metilo (6).	22
4.3.3. Condensación del anhídrido <i>N</i> -metilisatoico (9) con el antranilato de metilo (6).	24
4.3.4. Condensación del anhídrido <i>N</i> -metilisatoico (9) con el <i>N</i> -metilantranilato de metilo (6a).	26
4.3.5. Condensación del anhídrido isatoico (1) con el antranilato de metilo (6) para obtener el diantraniluro (7).	27
4.4. Obtención de benzodiazepin-2,5-dionas mediante síntesis asistidas por microondas.	28
4.5. Obtención de 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas mediante síntesis asistida por microondas.	37
4.5.1. Obtención de anhídrido 6-yodoisatoico (29).	37
4.5.2. Obtención de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas 30-35.	38
V. EXPERIMENTAL	45
5.1. Generalidades.	45
5.2. Síntesis de benzodiazepin-5-onas.	45
5.2.1. Obtención de 2-amino- <i>N</i> -(2-hidroxietyl)benzamida (2).	45
5.2.2. Obtención de 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5(2 <i>H</i>)-ona (3) y <i>N</i> -(2-hidroxietyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (4).	46
5.2.2.1. 3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-5(2 <i>H</i>)-ona (3).	46
5.2.2.2. <i>N</i> -(2-hidroxietyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzami-	

da (4).	47
5.3. Síntesis de 2-(o-aminofenil)oxazolina (5).	47
5.4. Síntesis de diantraniluros.	48
5.4.1. Síntesis de antranilato de metilo (6).	48
5.4.2. Síntesis del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (8).	48
5.4.3 Síntesis de 2-(2-(metilamino)benzamida)benzoato de metilo (10).	49
5.4.4. Síntesis de <i>N,N'</i> -dimetildiantraniluro {5,11-dimetildibenzo[<i>b,f</i>][1,5]diazocin-6,12(5 <i>H</i> ,11 <i>H</i>)-diona} (12).	50
5.4.5. Síntesis de diantraniluro {dibenzo[<i>b,f</i>][1,5]diazocin-6,12(5 <i>H</i> ,11 <i>H</i>)-diona} (7).	50
5.5. Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas 21-26.	51
5.5.1. Método general para la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas 21-26.	51
5.5.2. 3,4-Dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (21).	51
5.5.3. 3-Metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (22).	51
5.5.4. 3-Isopropil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (23).	52
5.5.5. 3-Isobutil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (24).	52
5.5.6. 3-Bencil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (25).	53
5.5.7. 2,3-Dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>]pirrolo[1,2- <i>a</i>][1,4]diazepin-5,11(10 <i>H</i> ,11 <i>aH</i>)-diona (26).	53
5.6. Síntesis del anhídrido 6-yodoisatoico (29).	53
5.7. Síntesis de 7-iodobenzodiazepin-2,5-dionas 30-35.	54
5.7.1. Método general para la síntesis de 7-iodo benzodiazepin-2,5-dionas 30-35.	54
5.7.2. 7-yodo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (30).	55
5.7.3. 7-yodo-3-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (31).	55
5.7.4. 7-yodo-3-isopropil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>e</i>][1,4]diazepin-2,5-diona (32).	55

5.7.5. 7-yodo-3-isobutil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (33).	56
5.7.6. 3-bencil-7-yodo-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (34).	56
5.7.7. 7-yodo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -benzo[e]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-5,11(10 <i>H</i> ,11 <i>aH</i>)-diona (35).	57
VI. CONCLUSIONES	58
VII. REFERENCIAS	60
VIII. ANEXOS	64

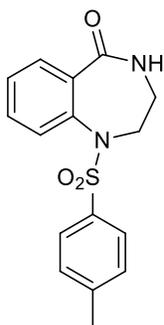
LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1.	Primeras benzodiazepinas en el mercado.	1
Figura 2.	Núcleo de diantraniluro {dibenzo[<i>b,f</i>][1,5]diazocin-6,12(5 <i>H</i> ,11 <i>H</i>)-diona}.	3
Figura 3.	Distintas formas de enumerar los átomos del sistema bicíclico del anhídrido isatoico.	6
Figura 4.	Reacción del anhídrido isatoico con amoniaco.	7
Figura 5.	Formación de diantraniluro propuesta por Ollis y colaboradores. ¹²	9
Figura 6.	Síntesis de benzodiazepin-5-onas propuesta por Santilli y Osdene. ³⁴	11
Figura 7.	Espectro RMN ¹ H COSY de la <i>N</i> -(2-hidroxietyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (4).	18
Figura 8.	Estructura del ácido 2-(2-(amino)benzamido)benzoico (8).	24
Figura 9.	Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas bajo condiciones de calentamiento por microondas.	29
Figura 10.	Benzodiazepin-2,5-dionas 21-26 obtenidas por condensación del anhídrido isatoico (1) y los α-aminoácidos 13-18 .	30
Figura 11.	Obtención del anhídrido 6-yodoisatoico (29) y la condensación con los α-aminoácidos 13-18 para la obtención de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas 30-35 .	38
Figura 12.	7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas 30-35 obtenidas por condensación del anhídrido 6-yodoisatoico (29) y los α-aminoácidos 13-18 .	39
Tabla 1.	Rendimientos obtenidos de las benzodiazepin-2,5-dionas 21-26 en la síntesis asistidas por microondas.	31
Tabla 2.	Datos espectroscópicos y espectrométricos de las benzodiazepin-2,5-dionas 21-26	33
Tabla 3.	Datos espectroscópicos y espectrométricos de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas 30-35 .	40

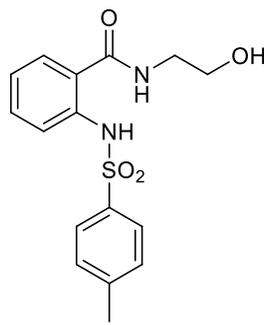
ABREVIATURAS

CDCl_3	Cloroformo deuterado
CCF	Cromatografía en capa fina
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetil sulfóxido
ddd	Doble de doble de dobles
dd	Doble de dobles
d	Doblete
EMIE	Espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico
Hz	Hertz
NaH	Hidruro de sodio
IR	Infrarrojo
CD_3OD	Metanol deuterado
mL	Mililitro
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
THF	Tetrahidrofurano
TEA	Trietilamina
BTC	Trifosgeno

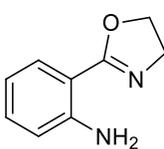
LISTA DE COMPUESTOS



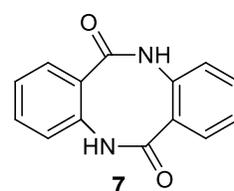
3



4



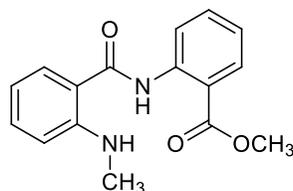
5



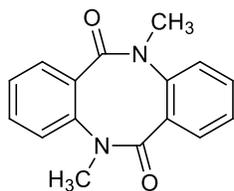
7



8



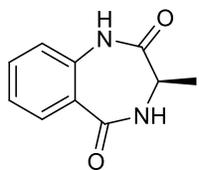
10



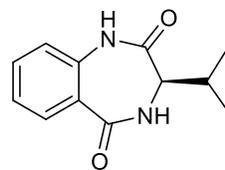
12



21

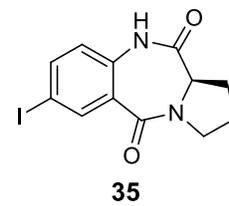
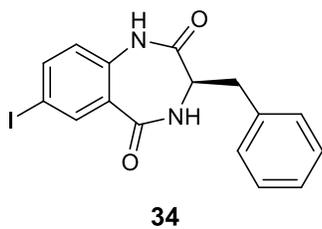
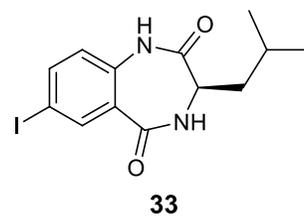
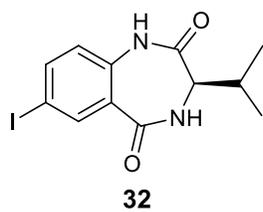
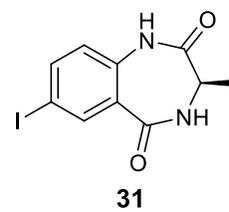
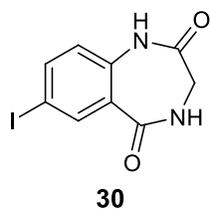
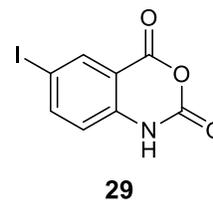
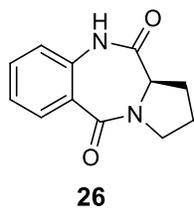
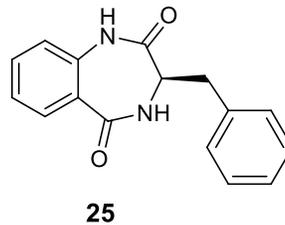
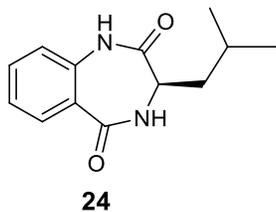


22



23

LISTA DE COMPUESTOS (CONT.)



RECONOCIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo se desarrolló en los laboratorios del Centro de Graduados e Investigación del Instituto Tecnológico de Tijuana, bajo la dirección del Dr. Daniel Chávez Velasco.

Se agradece el apoyo brindado por el CONACyT para la realización de estudios de postgrado (becario No. 208718) y a la DGEST por el apoyo financiero para el desarrollo de esta investigación a través de los proyectos No. 93604.10-P y 2535.09-P.

Asimismo, el suscrito agradece al Instituto Tecnológico de Tijuana por el apoyo brindado para la realización de estos estudios.

VITA

Sep. 12, 1967	Nacido en Aguascalientes, Ags.
1995-2001	Licenciatura Químico Farmacobiólogo. Universidad Autónoma de Baja California.
2002-2004	Maestría en Ciencias en Química. Instituto Tecnológico de Tijuana.
2016	Doctorado en Ciencias en Química. Instituto Tecnológico de Tijuana.

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

1. Síntesis de 3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionas asistidas por microondas. Armando De La Cruz, Daniel Chávez, Ignacio Rivero. IX Simposio Internacional: "Investigación Química en la Frontera" (Tijuana, B. C. 20 al 22 Noviembre 2013).
2. Síntesis de 3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dionas asistidas por microondas. Armando De La Cruz, Daniel Chávez, Ignacio Rivero. 48° Congreso Mexicano de Química (Guanajuato, Gto. 31 de Agosto al 4 de Septiembre 2013).
3. Síntesis de dibenzo[b,f][1,5]diazocin-(5H, 11H)-6,12-diona y derivados con actividad citotóxica potencial. Armando De La Cruz, Daniel Chávez. VIII Simposio Internacional: "Investigación Química en la Frontera" (Tijuana, B. C. 16 al 18 Noviembre 2011).

PUBLICACIONES

1. De La Cruz, A.; Chávez, D.; Rivero, I. A. Improved Method for Microwave-Assisted Synthesis of Benzodiazepine-2,5-diones from Isatoic Anhydrides Mediated by Glacial Acetic Acid *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 1607-1611.

ÁREAS DE ESTUDIO

Área principal: Química Orgánica.

Síntesis de Compuestos con actividad biológica.

“Síntesis de compuestos heterocíclicos derivados del anhídrido isatoico con diversos agentes nucleofílicos vía síntesis tradicional y síntesis asistida por microondas”

Por

M. C. Armando De La Cruz Chávez

Doctor en Ciencias en Química

Instituto Tecnológico de Tijuana, 2016

Dr. Daniel Chávez Velasco

Director de tesis

El anhídrido isatoico es un reactivo muy versátil debido a su facilidad para reaccionar con diferentes nucleófilos. En esta tesis se presenta la síntesis de compuestos heterocíclicos, partiendo del anhídrido isatoico como material de inicio. Algunos de los compuestos sintetizados son: un derivado de benzodiazepin-5-ona (**3**) y su precursor *N*-(2-hidroxi-etil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**). Adicionalmente, con el compuesto **4** se obtuvo 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**).

La reacción de condensación del anhídrido isatoico (**1**) con antranilato de metilo (**6**) utilizando NaH/THF, permitió la obtención de diantraniluro **7**, cuando se utilizó anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) y *N*-metilantranilato de metilo (**6a**) se obtuvo *N,N'*-dimetildiantraniluro (**12**).

La mayor parte de la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas, precursores de las benzodiazepinas, se basa en la condensación del ácido antranílico o el anhídrido isatoico con un α -aminoácido. Utilizando síntesis asistida por microondas, se desarrolló un método de condensación del anhídrido isatoico con los α -aminoácidos

glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, y prolina para obtener las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26**, con rendimientos entre 61 y 71%. Las condiciones óptimas de síntesis consisten en utilizar ácido acético como disolvente, irradiación a 130 °C y 3 min de reacción. Cabe resaltar que al utilizar prolina, que es un α -aminoácido con una amina secundaria, se obtuvo un 68% de rendimiento de la benzodiazepin-2,5-diona **26**.

Adicionalmente, se desarrolló una metodología para la obtención del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**), que se obtuvo con un rendimiento global del 68%. La condensación del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) con α -aminoácidos, bajo las mismas condiciones de reacción, permitió la obtención de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** con rendimientos del 65 al 70%. Las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas pueden ser consideradas como intermedios importantes para la síntesis de moléculas más complejas, debido a que el yodo en el anillo aromático puede ser sustituido en una gran variedad de reacciones.

Los buenos rendimientos obtenidos en la síntesis de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26** (61-71%) y de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** (65-70%) pueden atribuirse al uso del ácido acético glacial, por lo que se propone que el ácido acético juega un papel muy importante, no solo como disolvente, sino que puede intervenir como catalizador en la reacción formando un anhídrido mixto, facilitando la condensación de los anhídridos isatoicos **1** y **29** con los α -aminoácidos.

ABSTRACT

Synthesis of heterocyclic compounds derived from isatoic anhydride with various nucleophilic agents via traditional synthesis and microwave assisted synthesis

by

M. C. Armando de la Cruz Chávez

Doctor en Ciencias en Química

Instituto Tecnológico de Tijuana, 2016

Dr. Daniel Chávez Velasco

Thesis Director

Isatoic anhydride is a versatile reagent since it reacts with different nucleophiles. In this thesis a derivative of benzodiazepine-5-one (**3**) and its precursor *N*-(2-hydroxyethyl)-2-(4-methylphenylsulfonamido)benzamide (**4**) have been synthesized, both from isatoic anhydride. In addition 2-(*o*-aminophenyl) oxazoline (**5**) was obtained from compound **4**.

The condensation reaction of isatoic anhydride (**1**) and methyl anthranilate (**6**) using NaH/THF resulted in the formation of dianthranilide (**7**). When *N*-methyloisatoic anhydride (**9**) was condensed with methyl *N*-methylantranilate (**6a**), *N,N'*-dimethyldianthranilide (**12**) was obtained.

Most of the syntheses of benzodiazepine-2,5-diones (benzodiazepine precursors) are based on the condensation of anthranilic acid or isatoic anhydride with α -amino acids. Using microwave assisted synthesis, a method of condensation of isatoic anhydride with the α -amino acids glycine, alanine, valine, leucine, phenylalanine, and proline was established. Benzodiazepine-2,5-diones **21-26** were

obtained with yields between 61 and 71%. The optimum synthesis conditions includes acetic acid as solvent, irradiation temperature of 130 °C, and reaction for 3 min. Significantly, the use of proline, which is an α -amino acid with a secondary amine, gave 68% yield of the benzodiazepine-2,5-dione **26**.

Furthermore, a methodology for the preparation of 6-iodoisatoic anhydride (**29**) was established; the product was obtained in an overall yield of 68%. Condensation of 6-iodoisatoic anhydride (**29**) with α -amino acids, under the same reaction conditions, allowed the synthesis of 7-iodobenzodiazepine-2,5-diones **30-35** with yields of 65 to 70%. 7-iodobenzodiazepine-2,5-diones are considered important intermediates for the synthesis of more complex molecules, since the iodine in the aromatic ring may be substituted in a variety of reactions.

The good yields obtained in the synthesis of benzodiazepin-2,5-diones **21-26** (61-71%) and the 7-iodobenzodiazepine-2,5-diones **30-35** (65-70%) can be attributed to the use of glacial acetic acid. Thus, it is proposed that acetic acid plays an important role, not only as a solvent, but also as a catalyst in the reaction forming a mixed anhydride, facilitating condensation of isatoic anhydrides (**1**, **29**) with the α -amino acids.

PUBLICACIONES PRODUCTO DE LA TESIS:

1. De La Cruz, A.; Chávez, D.; Rivero, I. A. Improved Method for Microwave-Assisted Synthesis of Benzodiazepine-2,5-diones from Isatoic Anhydrides Mediated by Glacial Acetic Acid *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 1607-1611.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Las benzodiazepinas, compuestos con actividad biológica.

Las benzodiazepinas constituyen una clase importante de compuestos con actividad biológica que han sido estudiados en los últimos años, algunos miembros de esta clase se han identificado, como inhibidores de agregación plaquetaria,¹ como agentes anticonvulcionantes²⁻⁴ como agentes ansiolíticos⁵ y como compuestos antitumorales.⁶ La primera benzodiazepina utilizada como fármaco fue el clordiazepóxido, más adelante se comercializaría ampliamente al diazepam bajo el nombre de Valium (Figura 1).

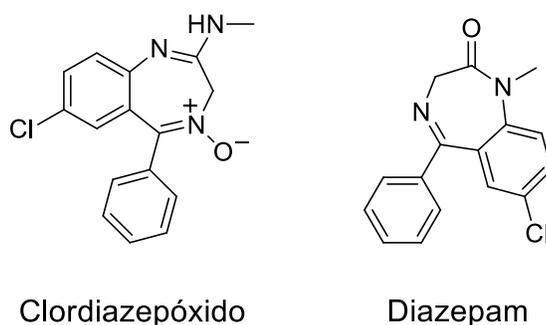
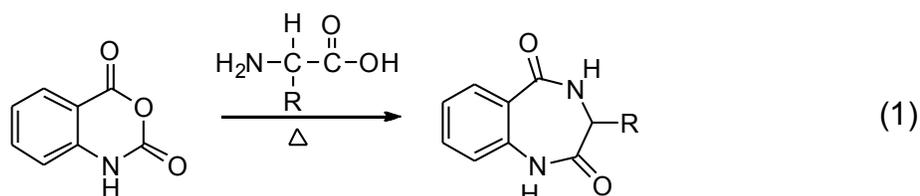


Figura 1. Primeras benzodiazepinas en el mercado.

En la actualidad se conoce una larga lista de benzodiazepinas, algunas son sintetizadas en el laboratorio y otras se encuentran en la naturaleza. Uno de las principales tipos de benzodiazepinas que ha llamado la atención en los últimos años en la comunidad científica, tanto por el tipo de síntesis como por la actividad biológica que puedan presentar, son las benzodiazepin-2,5-dionas. La síntesis tradicional del núcleo de benzodiazepin-2,5-diona se basa casi exclusivamente en la condensación del ácido antranílico y un aminoácido o un derivado de los mismos, además se pueden usar varios agentes alquilantes con la intención de darle una mayor variedad para su estudio en pruebas biológicas. Una variación de este método

es el uso del anhídrido isatoico en lugar del ácido antranílico, con resultados muy semejantes. Ratnam y colaboradores,⁷ propone una ruta de síntesis que consiste en calentar una mezcla equimolar de anhídrido isatoico con un α -aminoácido a reflujo durante 4 h (Ecuación 1).



La síntesis tradicional tiene algunas desventajas comparada con algunas otras alternativas de síntesis, por ejemplo, los tiempos de reacción son prolongados y en algunos casos son a reflujo, además las cantidades de disolventes tanto para que se lleve a cabo la reacción como en el proceso de purificación son considerables, en algunos casos el rendimiento no es tan bueno debido a que se va perdiendo un poco en el mismo proceso de purificación. Una alternativa de síntesis es la asistida por radiación de microondas, esta tiene la ventaja de acortar los tiempos de reacción, las cantidades de disolvente son mínimas, tanto en la reacción misma como en la purificación, y en algunos casos el rendimiento logra tener mejores resultados.

En lo que respecta a la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas, Santagada y colaboradores⁸ propone una síntesis de 1,4-benzodiazepin-5-onas, compuestos relacionados, utilizando radiación por microondas y hace una comparación entre las dos técnicas de síntesis, por un lado el uso de calentamiento en baños de aceite y por el otro el uso de radiación por microondas, obteniendo resultados significativos de mejora con el uso de microondas. Recientemente las benzodiazepinas se han soportado en fase sólida, con la intención de obtener un gran número de derivados,⁹⁻¹¹ sin embargo, tiene algunas limitaciones, por ejemplo; la alquilación sobre el nitrógeno de una amida reduce el número de agentes alquilantes disponibles, además de que al soportar la benzodiazepina reduce en uno los posibles sitios de derivatización, entre otros.

1.2. Diantraniluros, compuestos con actividad biológica potencial.

A medida que se avanza en el tratamiento y curación de algunos tipos de enfermedades, también se incrementa el número de enfermedades nuevas, de tal manera que surge la necesidad de investigar las posibles interacciones de nuevas moléculas con los receptores biológicos en las células, uno de los compuestos que se han investigado relativamente poco es la dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-(5*H*,11*H*)-6,12-diona, mejor conocido como diantraniluro, y sólo ha sido utilizado como un intermedio para la síntesis de compuestos heterocíclicos.¹² Para la síntesis del núcleo de diantraniluro se ha seguido la metodología propuesta por Ollis y colaboradores,¹² que consiste en utilizar al ácido antranílico, como material de inicio, con la intención de obtener derivados diantraniluros, los cuales han demostrado que presentan actividad biológica, también se han realizado variaciones estructurales, sobre todo en los grupos amino del anillo de ocho miembros con la intención buscar nuevas actividades biológicas.¹³

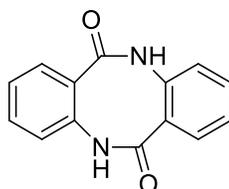


Figura 2. Núcleo de diantraniluro {dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona}.

Ubicación del proyecto

Este proyecto se encuentra en el área de Química Orgánica, en la línea de investigación denominada “Síntesis de Compuestos con Actividad Biológica.”

En este trabajo se realizó la síntesis de diferentes derivados de ácido antranílico, utilizando anhídrido isatoico como material de inicio vía síntesis tradicional y la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas y 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas asistida por radiación de microondas.

II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación.

Las reacciones del anhídrido isatoico con agentes nucleofílicos han sido muy estudiadas, los productos de estas reacciones son la base para la obtención de moléculas más complejas que pueden ser evaluadas en pruebas biológicas con la intención de encontrar efectos farmacológicos que puedan servir para algunos tipos de enfermedades. Sin embargo, la gran mayoría de este tipo de síntesis se realiza utilizando las técnicas tradicionales, es decir, se necesitan tiempos de reacción prolongados y en algunos casos a reflujo, por lo que es necesario optimizar los tiempos de reacción, así como disminuir la cantidad de disolventes empleados. En este trabajo se hace una comparación de la síntesis tradicional con la asistida por microondas con la intención de contar con una opción adicional para la síntesis de compuestos que contienen un fragmento de ácido antranílico, en especial las benzodiazepin-2,5-dionas. Estos compuestos con propiedades diversas, son de gran importancia en la actualidad, dichos compuestos al tener halógenos, en particular yodo, en un sistema aromático serían intermedios excelentes, además podría servir como material de inicio para una gran cantidad de reacciones. La preparación de este tipo de compuestos es de vital importancia por la amplia variedad de reacciones que pueden sufrir, debido a ello se propuso la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas y sus derivados iodados 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas.

2.2. Objetivo general.

Sintetizar compuestos heterocíclicos derivados del anhídrido isatoico con diversos agentes nucleofílicos vía síntesis tradicional y síntesis asistida por microondas.

2.3. Objetivos particulares.

1. Sintetizar el núcleo de benzodiazepin-5-ona.
2. Sintetizar 2-(*o*-aminofenil)oxazolinas.
3. Sintetizar el núcleo de diantraniluro {dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona}.
4. Obtener benzodiazepin-2,5-dionas por condensación del anhídrido isatoico con varios α -aminoácidos, mediante síntesis asistida por microondas.
5. Obtener el anhídrido 6-yodoisatoico.
6. Obtener 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas por condensación del anhídrido 6-yodoisatoico con varios α -aminoácidos, mediante síntesis asistida por microondas.
7. Caracterizar intermedios y productos finales por técnicas espectroscópicas (IR, RMN) y espectrométricas (EM)

III. ANTECEDENTES

3.1. Derivados de ácido antranílico.

El anhídrido isatoico es un compuesto que se conoce desde hace aproximadamente un siglo, es un reactivo que es extremadamente versátil debido a la facilidad para reaccionar, ya sea con nucleófilos o con electrófilos, sus derivados han tenido una gran aplicación en muchos campos de la vida cotidiana, por ejemplo, como productos químicos agrícolas, colorantes, pigmentos, saborizantes, fragancias, productos farmacéuticos, productos químicos industriales, como agentes absorbentes de luz ultravioleta, agentes a prueba de llama, inhibidores de corrosión, blanqueadores, desinfectantes de lavado en seco entre otros usos.¹⁴ Fue en 1884 cuando Kolbe le llamó de manera errónea ácido isatoico al producto de la reacción de oxidación del ácido crómico de isatin.¹⁵

La nomenclatura asociada al anhídrido isatoico es un poco confusa y existen varias designaciones para enumerar los átomos del sistema bicíclico, aunque las reglas del Chemical Abstract se indica como el sistema heterocíclico 2*H*-3,1-benzoxazin-2,4(1*H*)-diona, como se muestra en la Figura 3a. Sin embargo, casi todas las referencias en la literatura prefieren nombrarlo por su nombre trivial, anhídrido isatoico, el cual se considera como un anhídrido del ácido 2-aminobenzoico como se muestra en la Figura 3b.

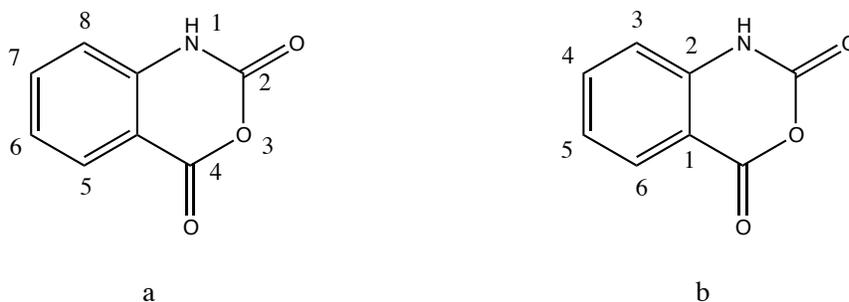


Figura 3. Distintas formas de enumerar los átomos del sistema bicíclico del anhídrido isatoico.

Una de las principales características de las reacciones llevadas a cabo con el anhídrido isatoico, es la liberación de dióxido de carbono. La interacción del anhídrido isatoico con aminas primarias procede rápidamente inclusive a bajas temperaturas, desde temperatura ambiente hasta menor a 130 °C, incluso puede reaccionar usando agua como disolvente. La reacción del anhídrido isatoico con el amoníaco sigue dos caminos, obteniéndose por un lado antranilamida y por el otro lado el ácido *o*-ureidobenzoico (Figura 4).

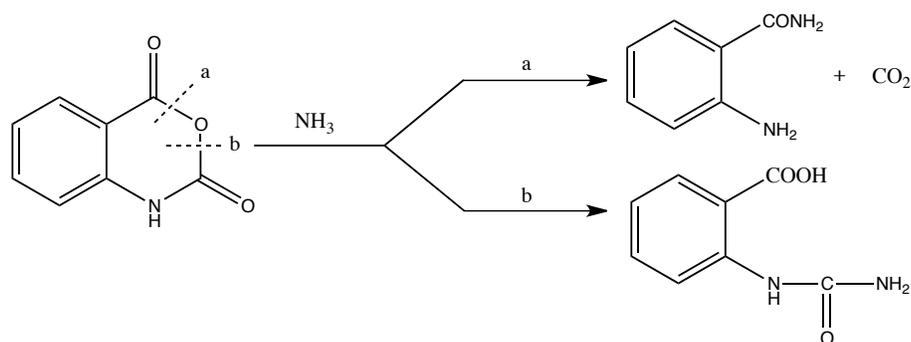


Figura 4. Reacción del anhídrido isatoico con amoníaco.

Aunque la reactividad depende básicamente del tipo de nucleófilo, la concentración y el impedimento estérico, las reacciones con aminas primarias y secundarias proceden vía ruta (a) obteniéndose así amidas derivadas del ácido antranílico.

La preparación del anhídrido isatoico *N*-sustituido se puede llevar a cabo de manera sencilla dependiendo del producto de interés, por ejemplo, si se quiere alquilar al átomo de nitrógeno, se puede utilizar un halogenuro de alquilo en presencia de una base para la obtención del derivado *N*-alquilisatoico; El derivado metilado (anhídrido *N*-metilisatoico) es otro reactivo muy utilizado para la obtención de compuestos diversos.

Generalmente los solventes por elección para llevar a cabo reacciones con anhídrido isatoico son la DMF, THF, acetato de etilo y dimetilacetamida, estos tienen la capacidad de solubilizar al anhídrido isatoico, reactivo difícil de solubilizar con

otros disolventes. El anhídrido isatoico reacciona con agua caliente para producir ácido antranílico con buenos rendimientos,¹⁶ la reacción puede ser catalizada por la adición de ácido o base obteniéndose el ácido antranílico con buenos rendimientos.^{17,18}

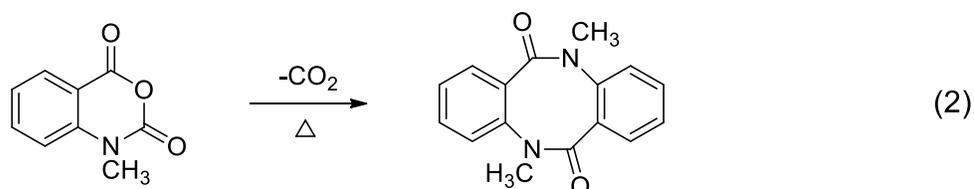
La reacción con alcoholes alifáticos primarios en presencia de pequeñas cantidades de hidróxido de sodio, etóxido de sodio, hidróxido de potasio, trimetilamina o carbonato de sodio, como catalizador, se lleva a cabo de manera eficiente con rendimientos superiores al 95%, sobre todo si la temperatura se mantiene alrededor de 65 °C para la obtención de los antranilatos correspondientes.¹⁶ Sin embargo, con alcoholes secundarios, como el alcohol isopropilo, reaccionan con dificultad, obteniéndose muy bajos rendimientos. Por último, con un alcohol terciario no se obtiene producto alguno. Por otro lado, los fenoles reaccionan con anhídrido isatoico utilizando como disolvente dioxano en presencia de hidróxido de sodio para la obtención del correspondiente fenilantranilato.¹⁹

3.2. Obtención de diantraniluros.

Otro compuesto importante que ha sido utilizado en el laboratorio como material de inicio para síntesis de un sin fin de compuestos heterocíclicos con posible actividad biológica, es el dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona, mejor conocido como diantraniluro. Este compuesto ha sido preparado por un gran número de métodos.¹³ Aunque el diantraniluro se conoce desde hace bastante tiempo, los estudios estructurales y su estereoquímica, de sus derivados, no ha recibido la atención adecuada.¹² Una de las características más novedosa es su quiralidad planar. Las moléculas quirales planas han atraído mucho interés para el diseño de catalizadores quirales²⁰, receptores supramoleculares²¹ y sensores quirales.²²

Para la obtención de diantraniluros existen diferente rutas de síntesis, una de ellas es la propuesta por Zhou y Birney,²³ esta ruta de síntesis consiste en disolver

anhídrido isatoico en mesitileno y colocarlo a reflujo durante 60 horas, con bajo desprendimiento de CO₂, sin embargo esta reacción tiene algunas desventajas, el tiempo de reacción es prolongado, el disolvente empleado es poco común en el laboratorio y el rendimiento es menor al 50% debido a que además de la obtención del diantraniluro, también se obtiene el reactivo sin reaccionar (Ecuación 2).



Otras formas de obtener el diantraniluro, son las propuestas por Ollis y colaboradores,¹² ellos proponen dos rutas; la primera consiste en colocar el antranilato de metilo disuelto en THF seco utilizando como base hidruro de sodio, la mezcla de reacción se pone en agitación durante cuatro días a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se vierte en una solución de ácido clorhídrico diluido y el producto se obtiene con 95% de rendimiento (Figura 5, ruta a). La segunda ruta de síntesis propuesta consiste en hacer reaccionar ácido antraniloil-antranílico y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida disueltos en piridina seca y el producto se obtiene con un rendimiento del 90% (Figura 5, ruta b).

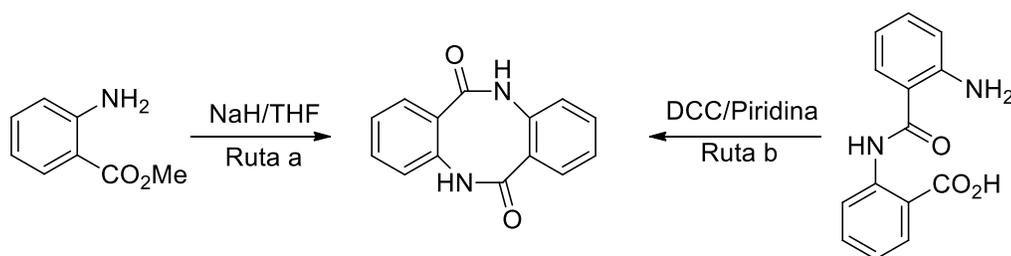
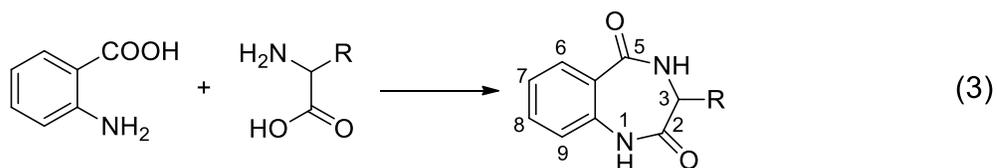


Figura 5. Formación de diantraniluro propuesta por Ollis y colaboradores.¹²

3.3. Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas.

En años recientes ha habido un auge hacia la síntesis de 1*H*-1,4-benzodiazepinas,²⁴ un grupo de compuestos con gran importancia por sus propiedades psicofarmacológicas. Un precursor para la síntesis de este tipo de compuestos son las benzodiazepin-2,5-dionas, y aunque existen numerosas rutas de síntesis descritas en la literatura,^{9,26} la gran mayoría consiste en la condensación del ácido antranílico con algún α -aminoácido.²⁴ Ratnam y colaboradores⁷ proponen una ruta de síntesis que consiste en mezclar anhídrido isatoico y un α -aminoácido disueltos en ácido acético y a reflujo, para obtener las benzodiazepin-2,5-dionas con el sustituyente, de acuerdo con el aminoácido utilizado, en la posición C-3 (Ecuación 3).



Por otra parte, Jadidi y colaboradores²⁷ proponen dos formas de llevar a cabo este tipo de síntesis, una se basa en la síntesis tradicional y la otra consiste en la utilización de las radiaciones por microondas:

3.4. Obtención de benzodiazepin-2,5-dionas vía síntesis asistida por radiación de microondas.

La utilización de energía de microondas para la síntesis de compuestos orgánicos²⁸⁻³¹ se ha visto incrementada considerablemente en los últimos tiempos debido a los grandes beneficios que ésta ofrece en comparación con la síntesis tradicional, por ejemplo; reduce los tiempos de reacción de manera considerable, la cantidad de disolvente es mínima, además puede utilizarse como una metodología de condensación sencilla y práctica. Las reacciones son más limpias, por lo que este tipo de métodos de síntesis están considerados como métodos verdes.

Para la obtención de benzodiazepin-2,5-dionas, la metodología propuesta por Jadidi y colaboradores²⁷ consiste en mezclar en un vial para microondas cantidades equimolares de anhídrido isatoico con un α -aminoácido utilizando como disolvente DMSO. Las reacciones son realizadas a diferentes tiempos con la intención de obtener las condiciones idóneas para la síntesis. Los resultados obtenidos en cuanto al rendimiento son muy bajos comparados con la síntesis llevada a cabo de manera tradicional, es decir con calentamiento, por ejemplo; el mayor rendimiento obtenido fue de 25%, que es cuando la benzodiazepin-2,5-ona presenta un grupo metilo en la posición C-3, dicha reacción es cuando se utilizó alanina como reactivo, comparado con un 90% en la síntesis tradicional, el rendimiento más bajo obtenido en la síntesis de microondas fue del 15%, que fue cuando se utilizó fenilalanina comparado con un 90% en la síntesis tradicional, en forma general la reacción llevada a cabo por síntesis asistida por microondas los rendimientos fluctuaron entre 15 y 25%, mientras que los rendimientos en la síntesis tradicional variaron entre 85 y 95%.

3.5. Síntesis de benzodiazepin-5-onas.

Otro grupo importante de este tipo de compuestos son las benzodiazepin-5-onas. Santilli y Osdene³² proponen una ruta de síntesis que consiste en disolver 2-amino-*N*-(2-hidroxiethyl)benzamida y con un exceso de cloruro de tosilo en piridina seca, la intención de agregar un exceso de cloruro de tosilo es para garantizar que se incorpore el grupo tosilo, tanto el grupo amino como el grupo hidroxilo de la 2-amino-*N*-(2-hidroxiethyl)benzamida, posteriormente el producto obtenido es ciclado mediante un calentamiento con etanol para la obtención de la benzodiazepin-5-ona.

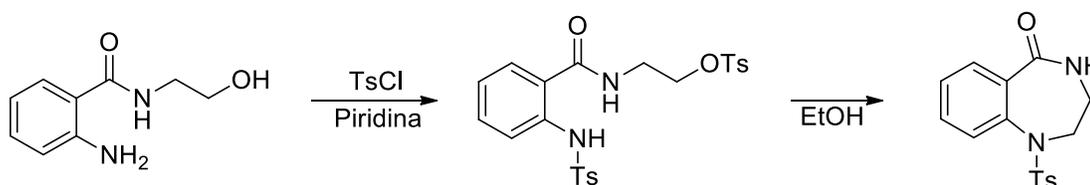


Figura 6. Síntesis de 1,4-benzodiazepin-5-onas propuesta por Santilli y Osdene.³²

De la misma manera que las benzodiazepin-5-onas, las benzodiazepin-2,5-dionas son muy adecuadas para síntesis combinatorial, debido a que poseen un núcleo en común bien definido que bien podría servir como material de inicio para la síntesis de varios derivados del núcleo de benzodiazepina.

La síntesis de compuestos que contengan nuevas propiedades es de gran importancia en la actualidad, dichos compuestos, al tener halógenos, en particular yodo en un sistema aromático puede ser utilizado como un excelente intermedio debido a que permite una gran variedad de reacciones tales como, Sonogashira,³³ Suzuki,³⁴ Stille,³⁵ Heck,³⁶ Hiyama,³⁷ Negishi,³⁸ *inter alia*. Debido a ello, se propuso la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas y sus derivados 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas.

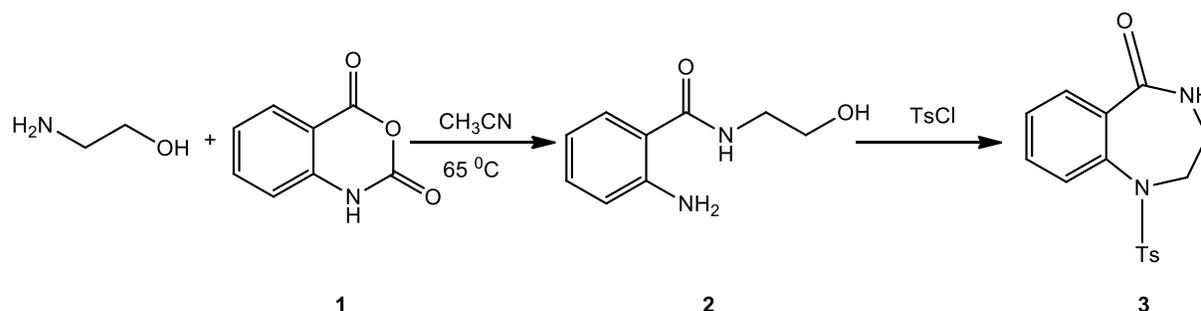
3.6. Hipótesis.

La obtención de compuestos heterocíclicos derivados del anhídrido isatoico como diantraniluros 2-(*o*-aminofenil)oxazolininas, benzodiazepin-5-onas, y benzodiazepin-2,5-dionas podría ser mejorada mediante síntesis asistida por microondas.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Obtención de benzodiazepin-5-onas.

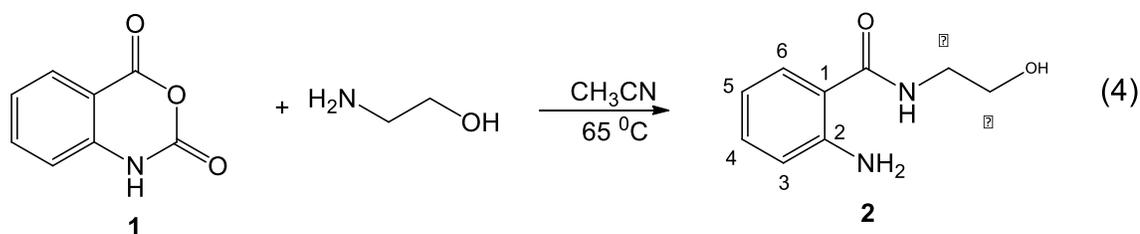
Para la obtención del núcleo de benzodiazepin-5-ona se siguió la metodología utilizada por Field y colaboradores,³⁹ este método consiste en la ciclación de aminoalcoholes con agentes deshidratantes. Un ejemplo de este tipo de ciclaciones es tratar la 2-amino-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida (**2**) con un exceso de cloruro de tosilo para la obtención del derivado de benzodiazepin-5-ona **3**, como se muestra en el Esquema 1.



Esquema 1.

4.1.1. Obtención de 2-amino-*N*-(2-hidroxi-etil)benzamida (**2**).

La síntesis del compuesto **2** se llevó a cabo siguiendo la metodología de Fadda y colaboradores⁴⁰ utilizando al anhídrido isatóico (**1**) y un equivalente de etanolamina, como se muestra en la Ecuación 4. El producto final fue obtenido como un sólido café oscuro con un porcentaje de recuperación de 79%.



La caracterización se llevó a cabo mediante IR, RMN y EM. En el espectro de IR se observa la señal doble, característica al estiramiento N-H de una amina primaria en 3471 y 3363 cm^{-1} , la señal de estiramiento para el enlace N-H de amida está en 3290 cm^{-1} y la señal ancha para el grupo hidroxilo se encuentra entre 3200 y 3600 cm^{-1} . la señal de estiramiento C-H alifático se observa en 2936 cm^{-1} y el carbonilo de amida en 1633 cm^{-1} ; en 1579 cm^{-1} se observa la señal de flexión para el enlace N-H y en 1543 cm^{-1} la señal de C=C.

En el espectro de RMN de hidrógeno se observan las siguientes señales: en 8.13 ppm se observa un triplete que corresponde al hidrógeno del amida, los hidrógenos aromáticos forman un sistema típico ABCD, con dos señales como dobletes y dos como tripletes, los hidrógenos H-6 y H-3, se observan como dobles de dobles en 7.46 y 6.68 ppm , con constante de acoplamiento (J) de 6.2 , 1.8 y 7.4 , 1.0 , respectivamente. Los hidrógenos H-4 y H-5 se observan como dobles de dobles de dobles en 7.12 , y 6.49 ppm , con $J = 7.7$, 7.7 , 1.4 y 7.6 , 7.3 , 1.2 , respectivamente. En 6.36 ppm se observa un singulete amplio que corresponde a los hidrógenos de la amina primaria, en 4.73 ppm se observa un singulete amplio que corresponde al hidrógeno del hidroxilo, en 3.49 ppm se observa un triplete con una constante de acoplamiento de 6.2 Hz que corresponde al metileno β y en 3.28 ppm se observa un pseudocuarteto que corresponde al metileno α que está acoplándose con el metileno β y el hidrógeno del amida.

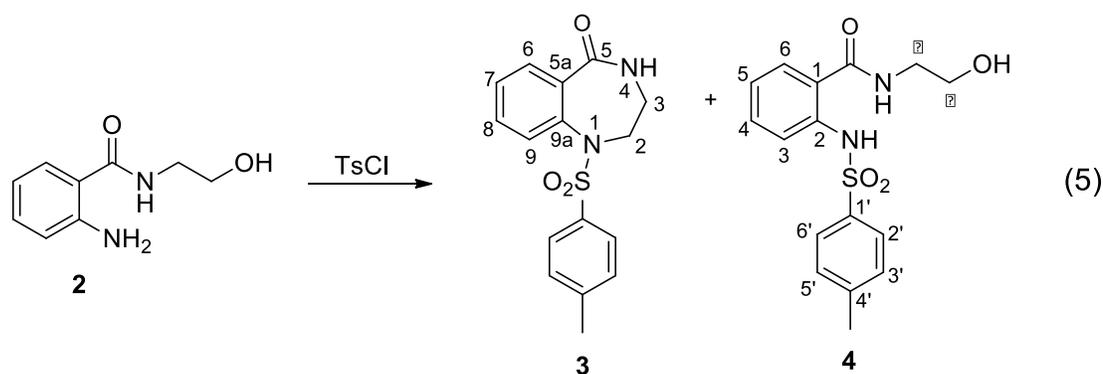
En el espectro de RMN de ^{13}C se observa a 169.0 ppm la señal correspondiente al carbonilo (C=O), los carbonos cuaternarios aromáticos C-1 y C-2 se encuentran en 114.9 y 149.6 , respectivamente, el desplazamiento del C-2 corresponde a un carbono aromático unido a heteroátomo. Los metinos aromáticos C-4, C-6, C-5, y C-3, se encuentran en 131.6 , 128.1 , 116.3 y 114.6 ppm , respectivamente. En 59.8 ppm se observa el metileno β , unido al hidroxilo, y en 41.8 ppm el metileno unido al nitrógeno del amida.

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 180 uma , que corresponde al peso molecular de 180 g/mol del compuesto **2**. La pérdida de agua es

característica de los alcoholes, formando un doble enlace en la cadena alifática y este fragmento se observa en 162 uma ($M^+ - 18$). El fragmento de 120 uma corresponde a la ruptura del enlace carbonilo-amina originando el pico base en el espectro.

4.1.2. Obtención del derivado de benzodiazepin-5-ona **3**.

Para obtener el núcleo de benzodiazepin-5-ona se siguió la metodología descrita por Field y colaboradores,³⁹ para ello la 2-amino-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (**2**) se puso a reaccionar con el cloruro de tosilo para obtener el intermedio ditosilado, y ciclarlo en la misma reacción. Al procesar el producto y analizarlo en cromatografía en capa fina, el resultado indicaba que se habían obtenido dos productos en cantidades similares, por lo que fue necesario purificar ambos compuestos utilizando cromatografía en columna con fase estacionaria de gel de sílice y como fase móvil éter de petróleo-acetato de etilo en una proporción de 4:3. Finalmente, se separaron los dos productos de r.f. 0.68 y 0.63, se procedió a su caracterización y el núcleo de benzodiazepin-5-ona **3** se obtuvo en un 43% de recuperación y un segundo producto, el compuesto **4**, con un 38% de recuperación, de acuerdo con la Ecuación 5.



4.1.2.1. Caracterización de la 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5(2*H*)-ona (**3**).

El producto **3** fue obtenido como un sólido color blanco con un porcentaje de recuperación de 43%. El análisis del espectro de IR muestra que en 3447 cm^{-1} se encuentra la señal de estiramiento N-H, en 3060 cm^{-1} la señal de estiramiento C-H aromático y en 1631 cm^{-1} la señal del carbonilo de lactama; la señal de flexión N-H se observa en 1598 cm^{-1} y en 1338 y 1160 cm^{-1} se encuentran las señales que corresponden al estiramiento S=O, del grupo tosilato (Anexo 1).

En el espectro de RMN de hidrógeno se observa en 12.16 ppm un singulete ancho que corresponde al hidrógeno de la lactama; el sistema A_2B_2 del tosilato se presenta como dos dobles en 7.72 y 7.18 ppm con constantes de acoplamiento de 8.2 Hz. Para el sistema ABCD se observa sólo un doblete y dos tripletes, debido a que la señal del hidrógeno 6 se sobrepone con una de las señales del sistema A_2B_2 en 7.72 ppm, por lo tanto los hidrógenos H-8 y H-7, que aparecen como tripletes, están en 7.32 y 6.98 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.8 Hz, cada una, y el doblete para H-9 en 7.62 ppm, con $J = 8.1$ Hz. En 4.35 y 4.10 ppm se encuentran las señales que corresponden a los metilenos 2 y 3, respectivamente y aparecen como tripletes con constantes de acoplamiento de 11.0 Hz. Por último, en 2.34 ppm se encuentra el metilo del tosilato (Anexo 2).

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal del carbonilo en 165.0 ppm, Los carbonos cuaternarios aromáticos C-9a y C-5a se encuentran en 139.1 y 113.6 ppm, respectivamente; el metino C-6 del sistema ABCD se encuentra al mismo desplazamiento que una de las señales del sistema A_2B_2 en 129.4 ppm y los otros tres C-8, C-7 y C-9, en 132.4, 122.3 y 117.9 ppm, respectivamente. Los carbonos aromáticos cuaternarios del tosilato se encuentran en 143.5 y 136.9 ppm para C-4' y C-1', respectivamente; el sistema A_2B_2 está en 129.4 y 127.2 ppm. El metileno C-2, unido al nitrógeno de la sulfonamida está 66.5 ppm y el C-3, unido al nitrógeno de la lactama, está en 54.4 ppm. Por último, en 21.5 ppm se encuentra la señal del metilo del tosilato (Anexo 3).

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 316 uma, que corresponde al peso molecular de 316 g/mol del compuesto **3**. Un fragmento importante que se observa en 252 uma ($M^+ - 64$) resulta de una ruptura del anillo diazepínico, así como la pérdida del metilo del anillo aromático unido al azufre (Anexo 4).

4.1.2.2. Caracterización de *N*-(2-hidroxietil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**).

El producto **4** fue purificado para obtener un sólido blanco con un porcentaje de recuperación de 38% (7.45 g). El análisis del espectro de IR muestra la señal de estiramiento N-H de amida en 3437 cm^{-1} , la señal C-H aromático se encuentra inmersa en la señal del amida, mientras que la señal C-H alifático se observa en 2940 cm^{-1} . El carbonilo de amida se observa en 1637 cm^{-1} y la señal de flexión N-H en 1597 cm^{-1} ; las señales correspondientes al estiramiento S=O del grupo tosilato están en 1344 y 1160 cm^{-1} .

En el espectro de RMN de hidrógeno se observa un singulete amplio en 11.65 ppm que corresponde al hidrógeno de la sulfonamida y a 8.75 ppm otro singulete amplio del hidrógeno del amida. El sistema ABCD se observa como cuatro señales, dos dobletes en 7.72 y 7.50 ppm con $J = 7.5$ y 7.8 Hz, para H-6 y H-3, respectivamente y dos tripletes en 7.45 y 7.11 ppm con $J = 7.8$ y 7.3 Hz, para H-4 y H-5 respectivamente. El grupo tosilato se observa como un sistema A_2B_2 en 7.63 y 7.32 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.1 Hz y el metilo se encuentra como un singulete en 2.32 ppm. El análisis detallado de las constantes de acoplamiento de los metilenos del compuesto **4**, permitió la asignación de la estructura como una benzamida sustituida, el metileno β se presenta como pseudocuarteto (triple de dobles) en 3.50 ppm con una $J = 5.3$ Hz, lo que indica que se acopla con el metileno α y además con el grupo hidroxilo. Por otra parte, el metileno α , que también aparece como pseudocuarteto (triple de dobles) en 3.30 ppm y una $J = 4.9$ Hz, se acopla con el metileno β y con el hidrógeno del amida. El espectro COSY (Figura 7) permitió identificar la señal del hidrógeno del amida en a 8.75 ppm y la señal del hidroxilo

como un triplete en 4.76 ppm con una constante de acoplamiento de 4.9 Hz, debido a los cuadros de correlación observados en el espectro COSY.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa la señal para al carbonilo de amida en 168.6 ppm, el sistema ABCD aparece para, C-4, C-6, C-5 y C-3 en 132.8, 128.9, 123.7 y 120.1 ppm. Los carbonos cuaternarios C-1 y C-2 del anillo aromático están en 121.2 y 138.9 ppm, respectivamente. La señales correspondientes al tosilato se encuentran para el sistema A_2B_2 C-3',5' y C-2',6' en 130.3 y 127.2 ppm, respectivamente; los carbonos cuaternarios C-4' y C-1' en 144.2 y 136.4 ppm, respectivamente y el metilo en 21.4 ppm. El metileno β unido al hidroxilo está en 59.8 ppm y el α unido al nitrógeno del amida en 42.6 ppm. Todas las asignaciones del compuesto **4** fueron verificadas por análisis de los experimentos de RMN ^1H - ^{13}C HSQC y RMN ^1H - ^{13}C HMBC.

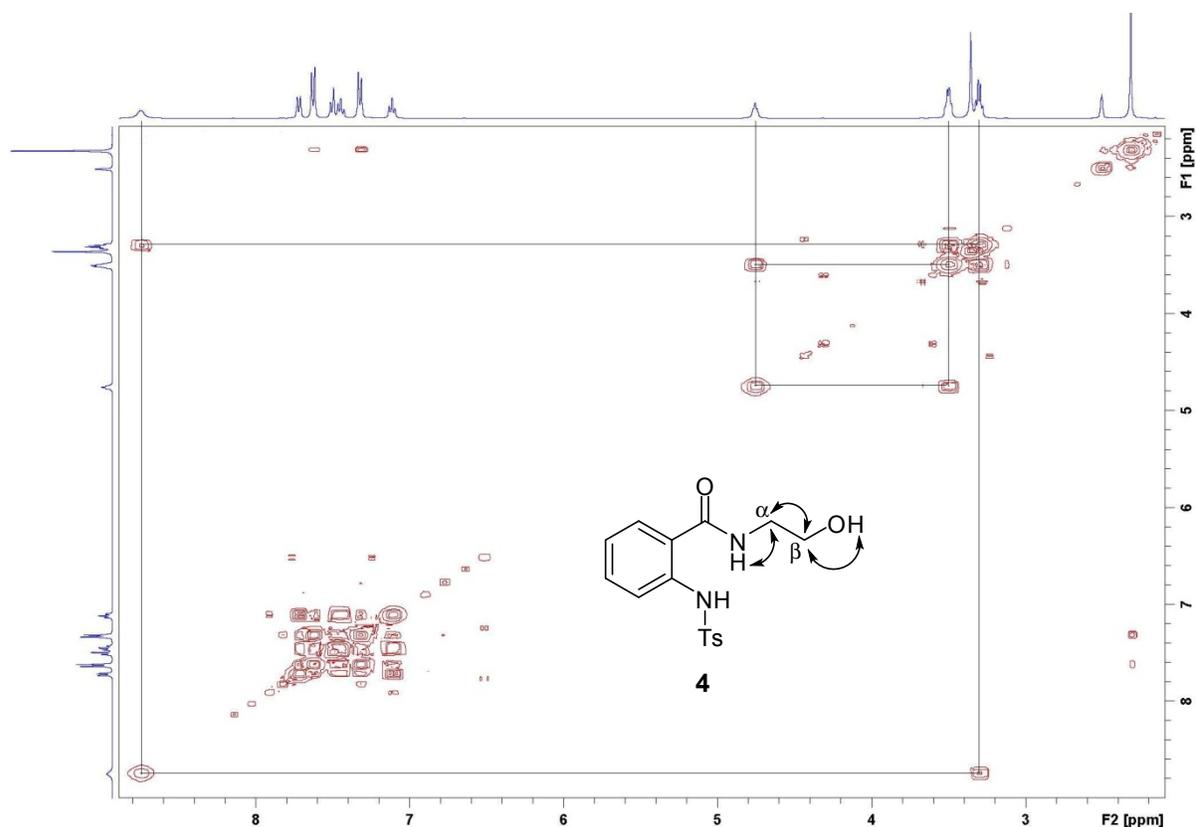


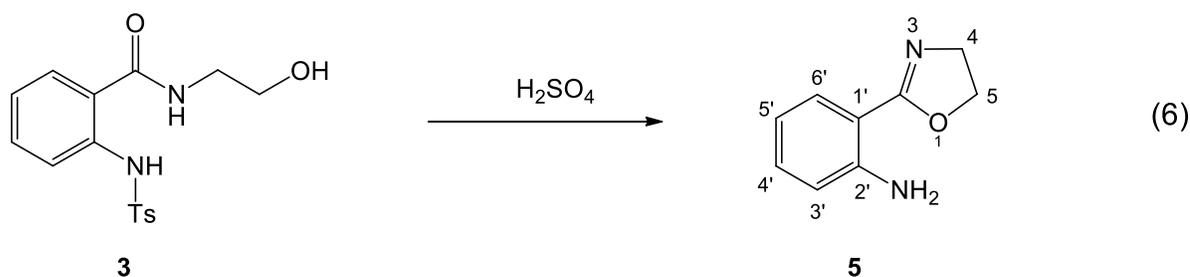
Figura 7. Espectro RMN ^1H COSY de la *N*-(2-hidroxietyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido) benzamida (**4**).

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 334 uma, que corresponde al peso molecular de 334 g/mol del compuesto **4**. La pérdida de agua es característica de los alcoholes, formando un doble enlace en la cadena alifática y este fragmento se observa en 316 uma ($M^+ - 18$). El fragmento 291 uma se obtiene por la pérdida de la cadena alifática unida al nitrógeno.

Con la información espectroscópica y espectrométrica se confirma que la 2-amino-*N*-(2-hidroxiethyl)benzamida (**2**) al tratarla con cloruro de tosilo, este se incorpora en el amina primaria, pero una parte no se cicla para obtener el núcleo de benzodiazepin-5-ona **3** como único producto, entonces, también se obtiene en un 38%, la *N*-(2-hidroxiethyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**).

4.2. Obtención de 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**).

De acuerdo con el trabajo desarrollado por Field y colaboradores,³⁹ la *N*-(2-hidroxiethyl)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**) en presencia de un agente deshidratante, como ácido sulfúrico, puede ciclarse para obtener el derivado tosilado de la 2-aminofeniloxazolina, por lo que se procedió a seguir esta metodología y obtener la 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**) a partir de la 2-amino-*N*-(2-hidroxiethyl)benzamida (**2**), como se muestra en la Ecuación 6. El producto final fue obtenido como un sólido blanco con un porcentaje de recuperación de 73%.



La caracterización de la 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**) se realizó por técnicas espectroscópica y espectrométricas. En el espectro de infrarrojo se observa la señal de estiramiento característica de una amina primaria para el enlace N-H en forma de dos bandas en 3413 y 3299 cm^{-1} . La banda de absorción correspondiente al enlace

C-H alifático aparece en 2938. La señal de estiramiento para el enlace C=N se encuentran en 1629, mientras que en 1565 cm^{-1} se encuentra la señal de flexión para el enlace N-H (Anexo 5).

En el espectro de RMN de hidrógeno se observan los hidrógenos aromáticos que forman el sistema ABCD, los hidrógenos H-6' y H-3' se observan como dobles de dobles en 7.56 y 6.77 ppm, con constante de acoplamiento (J) de 7.9 y 1.6, y 7.5 y 0.9 Hz, respectivamente. Los hidrógenos H-4' y H-5' se observan como dobles de dobles en 7.17 y 6.53 ppm, con $J = 7.7, 7.1, 1.6$ y $7.5, 7.1, 1.1$ Hz, respectivamente. En 6.95 ppm se observa un singulete amplio que corresponde a los hidrógenos de la amina primaria. El anillo de oxazolina presenta dos señales, los metilenos 5 y 4 en 4.28 y 4.01 ppm, como tripletes con constantes de acoplamiento de 9.2 Hz (Anexo 6).

En el espectro de RMN de ^{13}C se observa a 164.3 ppm la señal correspondiente al carbono 2 de la oxazolina, que forma un doble enlace con el nitrógeno 3, los metilenos C-5 y C-4 en 65.8 y 55.0 ppm. En el anillo de benceno, los carbonos cuaternarios C-1' y C-2' se encuentran en 107.8 y 149.6 ppm, respectivamente, y los metinos C-4', C-6', C-3', y C-5', se encuentran en 132.3, 129.4, 115.7 y 114.9 ppm, respectivamente (Anexo 7).

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 162 uma, que corresponde al peso molecular de 162 g/mol del compuesto **5**. El fragmento de 120 uma corresponde a la ruptura del enlace carbonilo-amina originando el pico base en el espectro (Anexo 8).

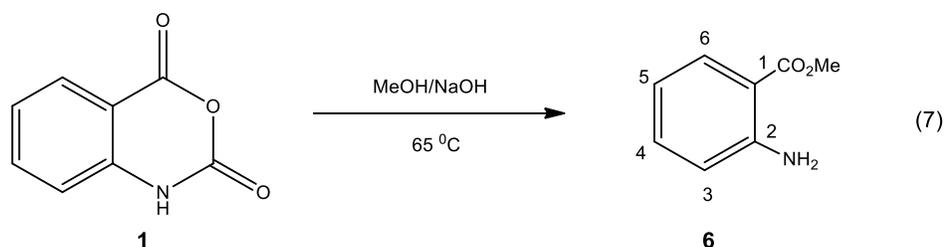
4.3. Síntesis de diantraniluros.

Al estar trabajando con reacciones que involucraban al anhídrido isatoico con una serie de diaminas para encontrar las condiciones óptimas de reacción, se logró identificar por espectrometría de masas un fragmento que corresponde al ion molecular de 238 uma que corresponde al diantraniluro, dicho compuesto resulta de

la condensación de dos moléculas de ácido antranílico o en su caso de dos moléculas de anhídrido isatoico o una combinación de ambas. Debido al trabajo de laboratorio y al poco éxito en la formación de un anillo de siete miembros se pensó en probar la posible formación de un anillo de ocho miembros, Revisando en la literatura se encontró que uno de los métodos para la síntesis del diantraniluro consiste en la formación del antranilato de metilo para después formar el ciclo de ocho miembros con la utilización de hidruro de sodio en THF seco.¹²

4.3.1. Síntesis de antranilato de metilo (**6**).

Para la obtención del antranilato de metilo (**6**), se colocó en agitación 1 eq de anhídrido isatoico con 3 eq de metanol seco y se le agregó 0.05 equivalentes de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación aumentando la temperatura hasta 65 °C (Ecuación 7). Se mantuvo esta temperatura hasta que terminó de liberarse CO₂, producto de la reacción. Finalmente, se dejó enfriar, se lavó tres veces con agua, se extrajo con DCM, se secó mediante Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el disolvente mediante vacío para la obtención del producto **6** como un líquido café oscuro con un porcentaje de recuperación del 78%.



En el espectro de infrarrojo se observa la señal de estiramiento característica de una amina primaria para el enlace N-H en forma de dos bandas en 3480 y 3371 cm⁻¹. La banda de absorción correspondiente al enlace C-H alifático aparece en 2951. La señal de estiramiento para el carbonilo del éster se encuentra en 1687, mientras que en 1586 cm⁻¹ se encuentra la señal de flexión para el enlace N-H.

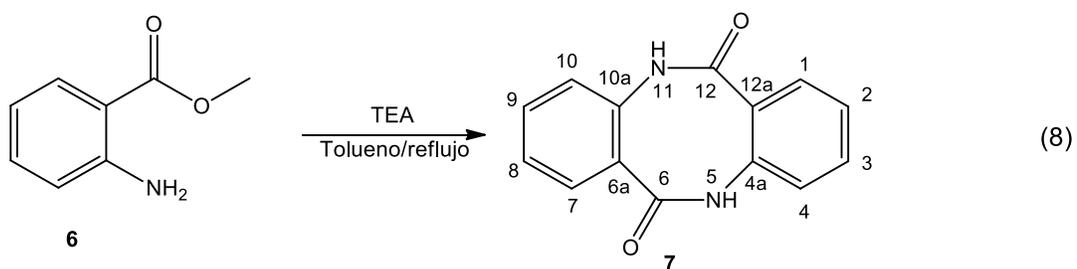
En el espectro de RMN de hidrógeno se observa el sistema ABCD, los dos dobles de dobles en 7.83 y 6.57 ppm para los hidrógenos 6 y 3, respectivamente, y los dos doble de dobles de dobles correspondientes a los hidrógenos 4 y 5 en 7.21 y 6.63 ppm, respectivamente. En 5.65 ppm se observa un singulete amplio que corresponde a los hidrógenos de la amina. Por último en 3.82 ppm se observa un singulete que corresponde al metoxilo del éster.

En el espectro de RMN de carbono 13, se observa en 168.6 ppm la señal que correspondiente al carbonilo del éster, las señales de los carbonos aromáticos C-2, C-4, C-6, C-5, C-3 y C-1 se encuentran en 150.5, 134.1, 131.1, 116.7, 116.2 y 110.6 ppm, respectivamente, mientras que la señal del metoxilo se observa en 51.5 ppm.

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 151 uma, que corresponde al peso molecular de 151 g/mol del compuesto **6**. El fragmento de 119 uma, corresponde a la pérdida del grupo amino así como del grupo metoxilo, por último, el fragmento de 92 uma corresponde a la pérdida del grupo carbonilo.

4.3.2. Condensación del antranilato de metilo (**6**).

Para la condensación del antranilato de metilo (**6**) se mezcló 0.25 g (1.44 mmol) de antranilato de metilo (**6**) en 0.2 mL de TEA y 4 mL de tolueno durante 1 h (Ecuación 8), y se mantuvo en agitación, posteriormente se colocó a reflujo durante 5 h (120 °C), y se dejó en agitación toda la noche. A la mezcla de reacción se le evaporó el disolvente mediante vacío y el producto se purificó en una columna cromatografía de gel de sílice. El producto obtenido fue un sólido con un porcentaje de recuperación del 73% (1.12 g).



En el espectro de infrarrojo se observa la señal de estiramiento característica de una amina primaria para el enlace N-H en forma de dos bandas en 3441 y 3310 cm^{-1} . La banda de absorción correspondiente al enlace C-H alifático aparece en 2922. En el espectro aparecen dos señales de estiramiento para carbonilos, en 1738 cm^{-1} una señal que corresponde a un carbonilo de ácido y otra a 1623 cm^{-1} que corresponde a un carbonilo de amida. Estas señales indicaban que el producto se condensó, pero no se ciclo para obtener el diantraniluro **7**, por lo tanto debería de tratarse del dímero abierto **8**, adicionalmente la presencia de la señal de estiramiento para carbonilo de ácido en 1738 cm^{-1} , indicaba que el éster sufrió una hidrólisis. (Anexo 9)

La confirmación de la estructura **8** se realizó por análisis detallado de los espectros de RMN. En el espectro de RMN de hidrógeno (Anexo 10), se observan dos sistemas ABCD, uno de ellos presenta cuatro señales en 8.21 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.4$ Hz), 7.76 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6$, Hz), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 1.0, 0.5$ Hz), 7.46 (ddd $J = 7.9, 7.4, 1.0$, Hz) ppm correspondiente a los H-6, H-4, H-3 y H-5, respectivamente, de la porción del ácido 2-amidobenzoico; el segundo sistema ABCD está formado por cuatro señales en 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.6$, Hz), 7.28 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.6$, Hz), 6.74 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.2$, Hz), 6.73 (dd, $J = 8.2, 1.2$, Hz) ppm para los hidrógenos H-6', H-4' H-5', H-3', respectivamente, y corresponden al anillo de la 2-aminobenzamida, por último, los hidrógenos de la amina primaria se observan como un singulete ancho en 6.57 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observan las señales para los carbonilos en 159.2 y 157.9 ppm, respectivamente para el ácido y el amida. Los carbonos aromáticos de la porción del ácido 2-amidobenzoico se encuentran en 146.7, 136.4, 128.6, 127.7, 126.4 y 116.6 ppm para los carbonos C-2, C-4, C-6, C-5, C-3 y C-1, respectivamente. Los carbonos de la porción 2-aminobenzamida están en 149.7, 133.7, 129.7, 116.8, 116.7 y 110.1 ppm para los carbonos C-2', C-4', C-6', C-3', C-5' y C-1', respectivamente (Anexo 11).

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 256 uma, que corresponde al peso molecular de 256 g/mol del compuesto **8**. El fragmento de 238 uma, corresponde al dímero ciclado, esto se debe a que la temperatura alta del espectrómetro de masas favorece la eliminación de agua con la consecuente ciclación. El fragmento de 120 uma corresponde a la pérdida del grupo amino de grupo aromático así como la ruptura del otro anillo aromático (Anexo 12).

Con la información obtenida por las técnicas espectroscópicas y espectrométricas, se propone para el compuesto **8** la estructura de la Figura 8 que corresponde al ácido 2-(2-(amino)benzamido)benzoico (**8**), que es el precursor del diantraniluro.

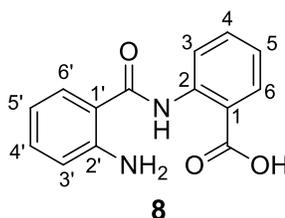
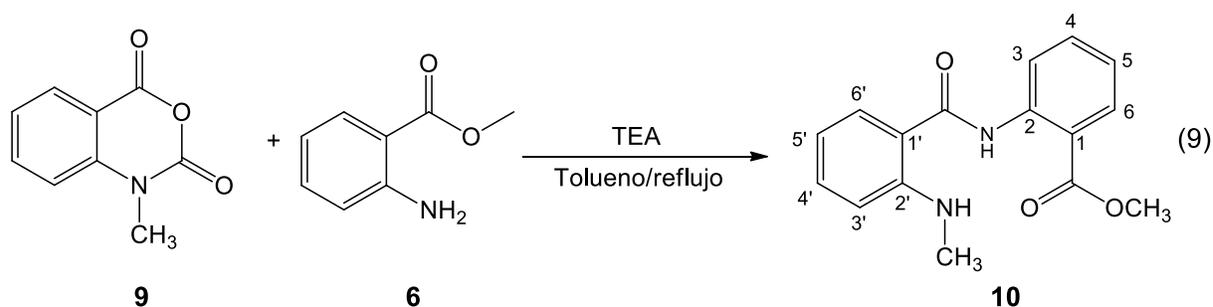


Figura 8. Estructura del ácido 2-(2-(amino)benzamido)benzoico (**8**).

4.3.3. Condensación del anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) con el antranilato de metilo (**6**).

Con la finalidad de obtener el *N*-metildiantraniluro (**11**), se realizó la condensación del anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) con el antranilato de metilo (**6**) para obtener el *N*-metildiantraniluro (**10**) en su forma abierta, con sólo un sustituyente metilo en uno de los nitrógenos y posteriormente ciclarlo. Por lo tanto, se hizo reaccionar anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) con de antranilato de metilo (**6**), de acuerdo con la Ecuación 9, y se obtuvo un producto líquido café oscuro con un porcentaje de recuperación del 71%.



En el espectro de infrarrojo se observa la señal de estiramiento característica de un amida para el enlace N-H en 3348 cm^{-1} . La banda de absorción correspondiente al enlace C-H alifático aparece en 2950 cm^{-1} . En el espectro aparecen dos señales de estiramiento para carbonilos, en 1691 cm^{-1} para el carbonilo del ester y en 1654 cm^{-1} para el carbonilo de amida. La señal de flexión para el enlace N-H se observa en 1523 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H se observa una señal en 11.78 ppm correspondiente al hidrógeno del amida y en 7.82 un singulente ancho del hidrógeno del amina. El sistema ABCD de la porción del benzoato de metilo se observa en 8.78 (dd, $J = 8.5, 0.8\text{ Hz}$), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.6\text{ Hz}$), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.6\text{ Hz}$) y 7.09 (ddd, $J = 8.2, 2.0, 1.1, \text{ Hz}$) ppm, para los hidrógenos H-6, H-3, H-5 y H-4, respectivamente, el metilo del éster aparece en 3.95 ppm como un singulete. Por otra parte, la porción de la 2-(metilamino)benzamida presenta un sistema ABCD con tres señales, dos en 7.75 (dd, $J = 8.3, 1.5\text{ Hz}$) y 7.38 ppm (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4\text{ Hz}$) que corresponden a los hidrógenos H-6' y H-4', y un multiplete en 6.71 ppm que integra para los dos hidrógenos H-3' y H-5'; por último, el metilo del amina secundaria aparece en 2.91 ppm como un doblete con $J = 5.0\text{ Hz}$. Tanto la señal del metoxilo como al aparecer el metilo unido al nitrógeno de amina como un doblete, indica que el dímero se encuentra en su forma abierta, por lo tanto el producto corresponde al 2-(2-(metilamino)benzamida)benzoato de metilo (**10**).

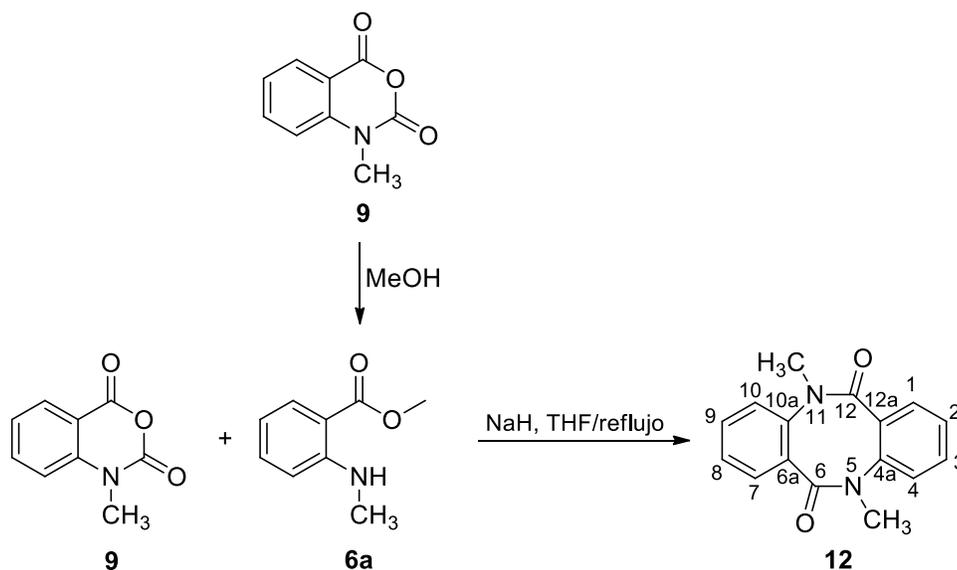
En el espectro de RMN de ^{13}C se observan los carbonilos de éster y de amida en 168.9 y 168.8 ppm, respectivamente, el fragmento del benzoato de metilo presenta señales para los carbonos aromáticos en 142.0, 134.5, 131.0, 122.3, 120.4

y 115.3 ppm, para C-6, C-4, C-2, C-3, C-5 y C-1, respectivamente; finalmente, el metoxilo de éster se encuentra en 52.4 ppm. Para la porción de 2-(metilamino)benzamida, los carbonos aromáticos están en 151.5, 133.5, 127.9, 114.9, 114.7 y 111.3 ppm para C-2', C-4', C-6', C-5', C-1' y C-3', respectivamente; Por último, el metilo del amina aparece en 29.7 ppm.

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 284 uma, que corresponde al peso molecular de 284 g/mol del compuesto **10**. El fragmento de 151 uma, corresponde al rompimiento del enlace del nitrógeno que está unido al anillo aromático que contiene el éster y el fragmento de 134 uma corresponde al rompimiento del grupo amino unido al carbonilo.

4.3.4. Condensación del anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) con el *N*-metilantranilato de metilo (**6a**)

La condensación del anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) *N*-metilantranilato de metilo (**6a**) se llevó a cabo en THF seco e hidruro de sodio para obtener un producto sólido café claro con un porcentaje de recuperación del 71% (Esquema 2).



Esquema 2.

En el espectro de infrarrojo se observa la señal correspondiente al enlace C-H alifático en 2917 cm^{-1} , mientras que la señal de estiramiento para el carbonilo de lactama se observa en 1625 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H se observan sólo cuatro señales en la región de hidrógenos aromáticos, lo que indica que se obtuvo el producto ciclado, y como es una molécula simétrica, el sistema típico ABCD aparece en 7.78 ppm como un doble de dobles que corresponde a los hidrógenos H-1 y H-7 con constantes de acoplamiento de 8.0 y 1.4 Hz, en 7.37 ppm se observa un doble de dobles de dobles que corresponde a los hidrógenos H-3 y H-9 con constantes de acoplamiento de 8.0, 7.0 y 1.4 Hz, en 6.67 ppm se observa un doble de dobles que corresponde a los hidrógenos H-4 y H-10 con constantes de acoplamiento de 8.0 y 1.4 Hz y en 6.65 ppm se observa un doble de dobles de dobles que corresponde a los hidrógenos H-2 y H-8 con constante de acoplamiento de 8.0, 7.0 y 1.4 Hz. Los metilos unidos a los nitrógenos N-5 y N-11 aparecen como un singulete a 2.82 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C se observan los carbonilos de lactama en 170.0 ppm y los metinos aromáticos C-3/C-9, C-1/C-7, C-2/C-8 y C-4/10, se observan en 134.6, 131.7, 114.0 y 110.8 ppm, respectivamente; los carbonos aromáticos cuaternarios C-4a/10a y C-6a/12a están en 151.8 y 109.9 ppm, respectivamente. Por último, los metilos se observan en 29.2 ppm.

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 266 uma, que corresponde al peso molecular de 266 g/mol del compuesto **12**, confirmando la obtención del *N,N'*-dimetildiantraniluro (**12**).

4.3.5. Condensación del anhídrido isatoico (**1**) con el antranilato de metilo (**6**) para obtener el diantraniluro (**7**).

Debido al éxito en la obtención del *N,N'*-dimetildiantraniluro (**12**), utilizando hidruro de sodio en THF seco, se decidió condensar el anhídrido isatoico (**1**) con el

antranilato de metilo (**6**) para obtener el diantraniluro (**7**) bajo estas condiciones. Tratamiento con 1.5 eq de hidruro de sodio en THF seco, agitación durante cuatro días, permitió la obtención diantraniluro (**7**) con un porcentaje de recuperación del 68%

En el espectro de infrarrojo (Anexo 13) se observa la señal de estiramiento característica de una amina secundaria para el enlace N-H en forma una banda en 3441 cm^{-1} . La banda de absorción correspondiente al enlace C-H alifático aparece en 2951. La señal de estiramiento para el carbonilo de lactama se encuentra en 1622, también se observa otra señal de estiramiento carbono-oxígeno de carbonilo en 1744 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H (Anexo 14) se observa un doble de dobles en 7.94 ppm que corresponde a los hidrógenos aromáticos H-1 y H-7 que se encuentran en posición *orto* a los carbonilos, con constantes de acoplamiento de 8.4 y 1.4 Hz. En 7.32 ppm se observa un doble de dobles de dobles que corresponde a los hidrógenos aromáticos H-3 y H-9 que se encuentran en posición *para* a los carbonilos, con constantes de acoplamiento de 8.2, 8.2 y 1.8 Hz. Por último, en 6.68 ppm se observa un multiplete que corresponde a los hidrógenos aromáticos H-2, H-4, H-8 y H-10. En el espectro de RMN ^{13}C (Anexo 15) se observan las señales que corresponden a los carbonilos de lactama en 173.8 ppm. Las señales de los carbonos aromáticos C-4a/10a, C-3/C-9, C-1/C-7, C-2/C-8, C-4/C-10 y C-6a/12a se observan en 151.3, 135.3, 132.3, 117.0, 116.6 y 109.7, respectivamente.

En el espectro de masas se observa el ion molecular a 238 uma, que corresponde al peso molecular de 238 g/mol del compuesto **7**. El fragmento de 194 uma, corresponde a la pérdida de grupo amida (Anexo 16).

4.4. Obtención de benzodiazepin-2,5-dionas mediante síntesis asistidas por microondas.

Para la obtención de benzodiazepin-2,5-dionas utilizando condiciones de calentamiento por microondas se inició con el anhídrido isatoico (**1**) como material de partida y α -aminoácidos con una cadena hidrofóbica como son la glicina (**13**), alanina (**14**), fenilalanina (**15**), leucina (**16**), valina (**17**) y prolina (**18**). En trabajos previos, utilizando energía de microondas para la condensación,¹⁶ se había utilizado como disolvente al DMSO obteniendo rendimientos bajos de apenas el 20%. Por lo tanto, se decidió cambiar de disolvente y utilizar al ácido acético para favorecer la condensación (Figura 9). En una etapa inicial, se probaron diferentes tiempos de reacción (1, 3, 5 y 7 min) y diferentes temperaturas (100, 130, 150 y 170 °C) en el equipo de microondas. Al término de cada reacción con irradiaciones a diferentes tiempos y temperaturas, cada una de las pruebas se sometió a un proceso de separación simple que consiste en enfriar la reacción, detectar por CCF la desaparición del reactivo anhídrido isatoico (**1**), y en la mayoría de los casos se observó la formación de un precipitado, el cual se filtró y se lavó con agua caliente, al vacío, para obtener las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26**, como sólidos.

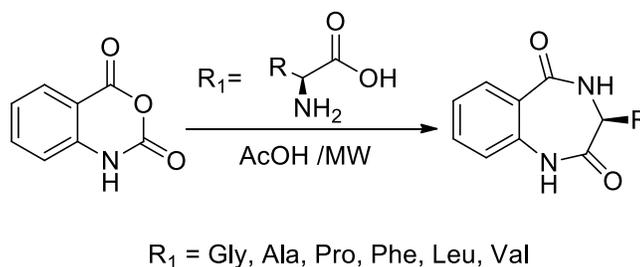


Figura 9. Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas bajo condiciones de calentamiento por microondas.

Cuando la reacción se irradió por 1 min, se detectó una gran cantidad de anhídrido isatoico (**1**) sin reaccionar (análisis por CCF), a los 3 y 5 min la desaparición del reactivo era casi total, mientras que a los 7 min se detectaban otros productos en la CCF. Análisis posterior por espectrometría de masas de estos subproductos indicaron que el anhídrido isatoico (**1**) forma dímeros y trímeros, con la subsecuente disminución en el rendimiento del producto buscado. Por otra parte,

cuando se varió la temperatura, se observó que a 100 °C, se detectaba por CCF, reactivo sin reaccionar, sin embargo a los 130 y 150 °C el resultado era muy similar, en cambio cuando la temperatura fue de 170 °C se obtenían subproductos, también determinados como el dímero y trímero del anhídrido isatoico (**1**).

Cuando se intentó realizar la condensación del anhídrido isatoico (**1**) con α -aminoácidos más complejos como el ácido aspártico (**19**) y la lisina (**20**), la formación de las correspondientes benzodiazepin-2,5-dionas no se obtuvo, en su lugar, se detectaron el dímero y trímero del anhídrido isatoico (**1**).

De acuerdo con los resultados obtenidos, para la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas **21-26**, usando irradiación por microondas, el tiempo óptimo de reacción es de 3 min con una temperatura de irradiación de 130 °C, alcanzado rendimientos entre 62 y 71% (Tabla 1).

Las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26** obtenidas (Figura 10) se caracterizaron por comparación de sus datos espectroscópicos y espectrométricos con los descritos en la literatura.^{7,27,41,42}

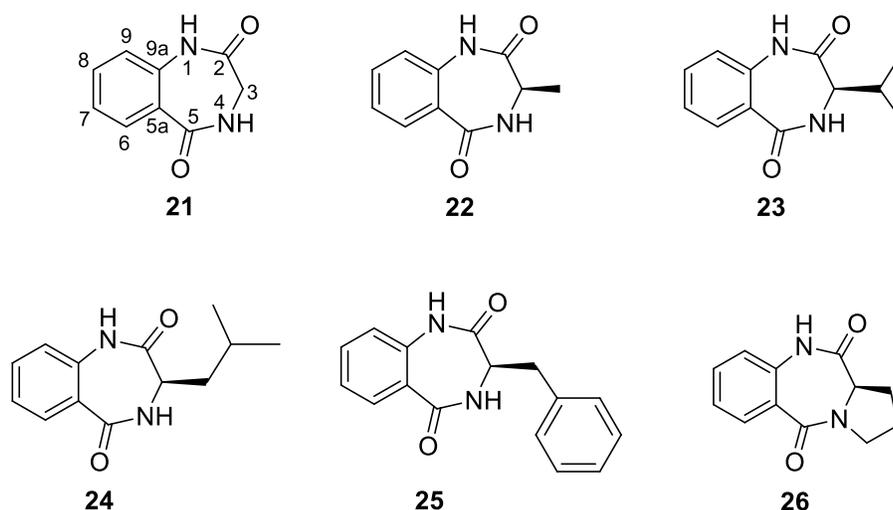
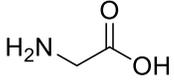
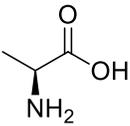
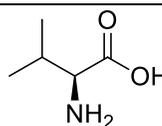
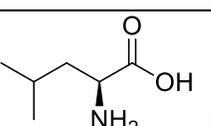
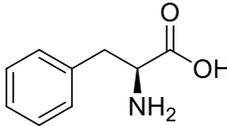
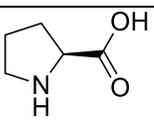
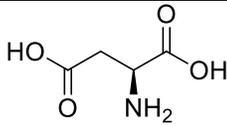
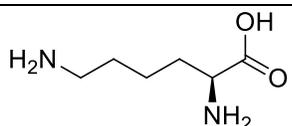


Figura 10. Benzodiazepin-2,5-dionas **21-26** obtenidas por condensación del anhídrido isatoico (**1**) y los α -aminoácidos **13-18**.

Tabla 1. Rendimientos obtenidos de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26** en la síntesis asistidas por microondas.

Benzodiazepin-2,5-dionas derivadas de:	Rendimiento %
 Glicina (13)	62
 Alanina (14)	65
 Valina (17)	69
 Leucina (16)	71
 Fenilalanina (15)	68
 Prolina (18)	68
 Ácido aspártico (19)	nd
 Lisina (20)	nd

nd No se detectó el producto

Los espectros de Infrarrojo (Anexo 17, compuesto **21**) presentan similitud entre ellos, debido a que las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26** sintetizadas tienen los mismos grupos funcionales, solo que diferente estructura, por lo que las señales de

estiramiento para el enlace N-H de lactama se observa entre 3220 y 3149 cm^{-1} , las señales de estiramiento para el enlace C-H aromático se observan entre 3168 y 3040 cm^{-1} , mientras que las señales de carbonilos de lactamas se observan entre 1693 y 1633 cm^{-1} (Tabla 2).

De manera similar que la espectroscopia de infrarrojo, los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Anexo 18, compuesto **21**) tienen algunas señales similares, a excepción de aquella parte de la estructura propia de cada compuesto. El hidrógeno del N-4, aparece alrededor de 8.57 ppm como triplete con $J = 5.6$ Hz, para la benzodiazepin-2,5-diona **21**, debido al acoplamiento con el metileno H-3 y como doblete con $J = 6.1$ Hz, para las benzodiazepin-2,5-dionas **22-25**, por el acoplamiento con el metino H-3, que es donde está el sustituyente. En el caso de la benzodiazepin-2,5-diona **26**, esta señal no se presenta debido a que el N-3 está sustituido para formar el anillo de pirrolidina. El hidrógeno del N-1, de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-25** se observa como un sigulete alrededor de 10.37 ppm, mientras que para la benzodiazepin-2,5-diona **26** se observa en 8.67 ppm; el sistema ABCD de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26**, se observa para el H-6 como doble de dobles entre 8.01 y 7.67 ppm con constantes de acoplamiento entre 7.6 a 8.0 Hz y 1.2 a 2.0 Hz, respectivamente. El H-8 se observa como doble de dobles de dobles en el intervalo de 7.52 y 7.49 ppm ($J = 7.8$ a 8.0, 7.4 a 8.0 y 1.4 a 1.8 Hz, respectivamente), al igual que H-7 como doble de dobles de dobles entre 7.28 y 7.17 ppm ($J = 7.8$ a 8.0, 7.4 a 8.0 y 1.0 a 1.2 Hz, respectivamente), y finalmente, H-9 como doble de dobles entre 7.22 y 7.02 ppm ppm con constantes de acoplamiento de 8.0 Hz y de 0.8 a 1.2 Hz, respectivamente (Tabla 2).

La porción que proviene del α -aminoácido es donde existen grandes diferencias, para la benzodiazepin-2,5-diona **21**, se observa el metileno H-3 en 3.58 ppm como un doblete con $J = 5.6$ Hz, al acoplarse con el hidrógeno del N-2; para la benzodiazepin-2,5-diona **22**, el metino H-3 aparece como un doblete de cuartetos con $J = 6.6$ y 5.6 Hz en 3.58 ppm, al acoplarse con el metilo H-1' en 3.58 ppm y con el hidrógeno del N-2. La benzodiazepin-2,5-diona **23** presenta en 3.22 ppm al metino H-3 como un doble de dobles con $J = 10.2$ y 7.0 Hz, al acoplarse con el metino H-1' y con el hidrógeno del N-2; el metino aparece en 1.94 ppm como un multiplete al acoplarse con los metilos del isopropilo, que estos son diasterotópicos y se encuentran en 0.93 y 0.88 ppm, como dobletes con $J = 6.6$ Hz. La benzodiazepin-2,5-diona **24** presenta el metino H-3 como un pseudocuarteto en 3.78 ppm con $J = 7.4$ Hz, al acoplarse con el metileno H-1' y con el hidrógeno del N-4; el metileno H-1' y el metino H-2', se observan como un multiplete en 1.66 ppm, y los metilos del isopropilo se encuentran en 0.85 y 0.77 ppm, como dobletes con constantes de acoplamiento de 6.2 y 6.6 Hz, respectivamente. El metino H-3 de la benzodiazepin-2,5-diona **25** se encuentra como un multiplete en 3.82 ppm, y el metileno H-2' presenta hidrógenos diasterotópicos en 3.14 y 3.04 como dobletes de dobletes con una constante geminal de 14.0 Hz y constantes de 5.0 y 9.3 Hz al acoplarse con el metino H-3', los hidrógenos aromáticos del bencilo aparecen como un multiplete en 7.22 ppm. Por último, en la benzodiazepin-2,5-diona **26** el metino H-3 aparece como un doblete en 4.09 ppm con $J = 5.6$, al acoplarse con el metileno H-1', estos hidrógenos se encuentran en 2.78 y 2.05 ppm, el metileno H-2' se observa como un multiplete en 2.05 y el metileno H-3' presenta dos desplazamientos para sus hidrógenos diasterotópicos en 3.82 y 3.62 ppm, ambos como multipletes (Tabla 2).

En los espectros de RMN ^{13}C (Anexo 18, compuesto **21**) las señales comunes que presentan benzodiazepin-2,5-dionas **21-25** son para los carbonilos C-2 y C-5, estos se encuentran en el intervalo de 176.7-171.6 y 173.2-165.7 ppm, respectivamente. Para el anillo de benceno las señales aparecen entre 143.3 y 120.8 ppm, y la parte que caracteriza a las diferentes benzodiazepin-2,5-dionas es la proveniente del α -aminoácido, así para el compuesto **21**, el metileno C-3 se

encuentra en 49.5 ppm, para la benzodiazepin-2,5-diona **22**, el metino C-3 aparece en 47.3 ppm y el metilo C-1' en 13.9 ppm; en el caso de la benzodiazepin-2,5-diona **23**, el metino C-3 está en 40.2 ppm, el metino C-1' en 26.4 ppm y los metilos C-2' y C-3' en 19.8 y 18.9 ppm. Para la benzodiazepin-2,5-diona **24**, el metino C-3 aparece en 50.3 ppm, el metileno C-1' en 36.2 ppm, el metino C-2' en 23.9 y los metilos C-3' y C-4' en 22.9 y 21.6 ppm; La benzodiazepin-2,5-diona **25**, muestra el metino C-3 en 59.2 ppm, el metileno C-1' en 38.7 ppm y los carbonos aromáticos del bencilo en el intervalo de 142.1 a 126.4 ppm. Por último, en la benzodiazepin-2,5-diona **26**, el metino C-3 aparece en 56.9 ppm y los metilenos C-1', C-2' y C-3' en 23.7, 26.5 y 47.6 ppm, respectivamente (Tabla 2).

En el espectro de masas del compuesto **21** (Anexo 18) se observa el ion molecular a 176 uma, que corresponde al peso molecular de 176 g/mol. El fragmento de 147 uma corresponde a la pérdida de un grupo amida del anillo de 7 miembros y a la formación de un doble enlace. En el espectro de masas del compuesto **22** se observa el ion molecular a 190 uma que corresponde al peso molecular de 190 g/mol. El fragmento que se observa en 162 corresponde a la pérdida del nitrógeno unido al anillo aromático. El fragmento de 147 uma es debido a la pérdida del grupo amida y a la formación de un doble enlace. En el espectro de masas del compuesto **23** se observa el ion molecular a 216 uma, que corresponde al peso molecular de 216 g/mol. El fragmento de 187 uma corresponde a la pérdida de dos metilos del grupo isopropilo que está unido al anillo de siete miembros y la formación de un doble enlace con el nitrógeno de adyacente. En el espectro de masas del compuesto **24** se observa el ion molecular a 266 uma, que corresponde al peso molecular de 266 g/mol. El fragmento que se observa a 204 uma corresponde a la ruptura del anillo aromático que se encuentra unido al anillo diazepínico. El fragmento a 147 uma corresponde a la pérdida del grupo amino unido al anillo aromático y a la formación de un doble enlace. En el espectro de masas del compuesto **25** se observa el ion molecular a 232 uma, que corresponde al peso molecular de 232 g/mol. El fragmento que se observa a 176 uma corresponde a la pérdida del isobutilo. De igual manera que los compuestos anteriores, la pérdida del grupo amino del anillo aromático y a la

formación de un doble enlace se observa el fragmento a 147 uma. En el espectro de masas del compuesto **26** se observa el ion molecular a 216 uma, que corresponde al peso molecular de 216 g/mol. El fragmento que se observa a 187 uma es debido a la pérdida del carbonilo que se encuentra unido a la amina secundaria y a la formación de dos dobles enlaces en el anillo de pirrol (Tabla 2).

4.5. Obtención de 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas por síntesis asistidas por microondas.

Las benzodiazepinas tienen una gran importancia, debido a su actividad biológica que presentan, así como sus análogos con grupos halógenos en sistemas aromáticos, que al modificar su estructura también se ve afectada su actividad biológica. La síntesis de benzodiazepinas que contengan halógenos, en particular el yodo en el anillo aromático de la molécula, podrían servir como intermedios para una gran variedad de moléculas que permitiría llevar a cabo reacciones de tipo de Sonogashira [24], Suzuki [25], Stille [26], Heck [27], Hiyama [28], Negishi [29], etc. Por lo que se propone la síntesis de derivados de 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas, precursores de las benzodiazepinas.

4.5.1. Obtención de anhídrido 6-yodoisatoico (**29**).

Con el propósito de utilizar la misma metodología que se llevó a cabo para la síntesis de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-26**, es necesario utilizar el anhídrido 6-yodoisatoico (**29**). Por lo tanto, primero se requiere sintetizarlo, debido a que no es un producto comercial. Para su síntesis, se propuso la yodación del ácido 2-aminobenzoico utilizando yodo molecular en forma granular y peróxido de hidrógeno-urea (peróxido de carbamina) y como disolvente acetato de etilo. Sin embargo, no se observó formación del producto. Cuando se cambió el material de inicio por antranilato de metilo (**6**), se obtuvo el 2-amino-5-yodobenzoato de metilo (**27**) con un porcentaje de recuperación del 91%. Posteriormente, el compuesto **27** fue hidrolizado mediante una solución de NaOH/MeOH al 5% para la obtención del ácido

2-amino-5-yodobenzoico (**28**) con un porcentaje de recuperación del 89%. Finalmente, el compuesto **28**, fue ciclado con BTC (trifosgeno) y TEA como base, obteniendo al anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) con un rendimiento global del 62% (Figura 11).

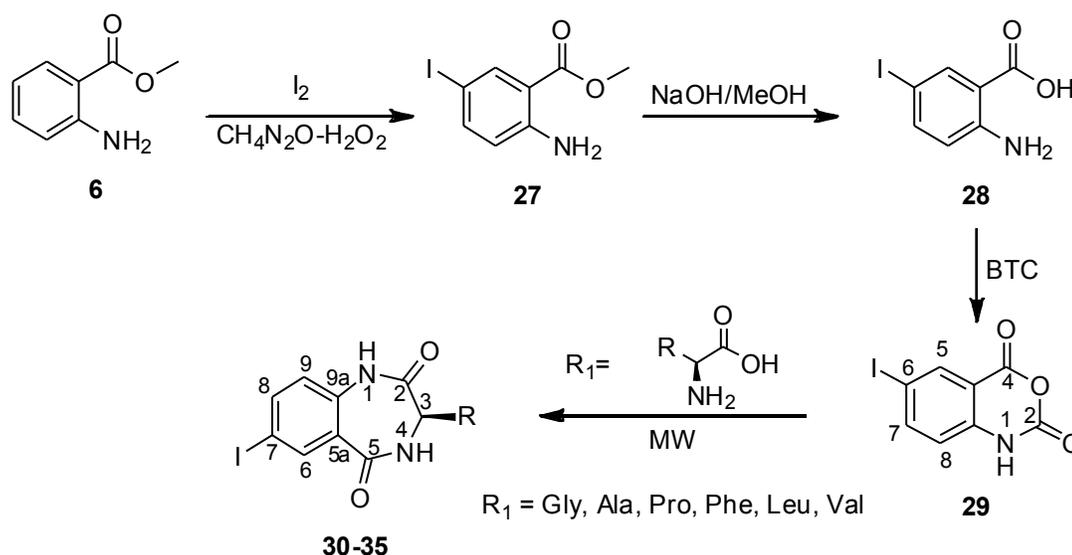


Figura 11. Obtención del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) y la condensación con los α -aminoácidos **13-18** para la obtención de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35**.

4.5.2. Obtención de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35**.

Siguiendo la misma metodología que se utilizó para la síntesis de los compuestos **21-26**, con el tiempo óptimo de reacción de 3 min y con una temperatura de irradiación de 130 °C y utilizando al ácido acético como disolvente, se procedió a llevar a cabo la condensación del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) con los α -aminoácidos **13-18** para la formación de las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35**. Los rendimientos que se obtuvieron van del 65 al 70%, similares a los obtenidos en la síntesis de los compuestos **21-26**. La purificación fue similar también, la cual consistió en realizar lavados con agua caliente y filtrado al vacío para la obtención de los compuesto **30-35** en forma sólida (Figura 12).

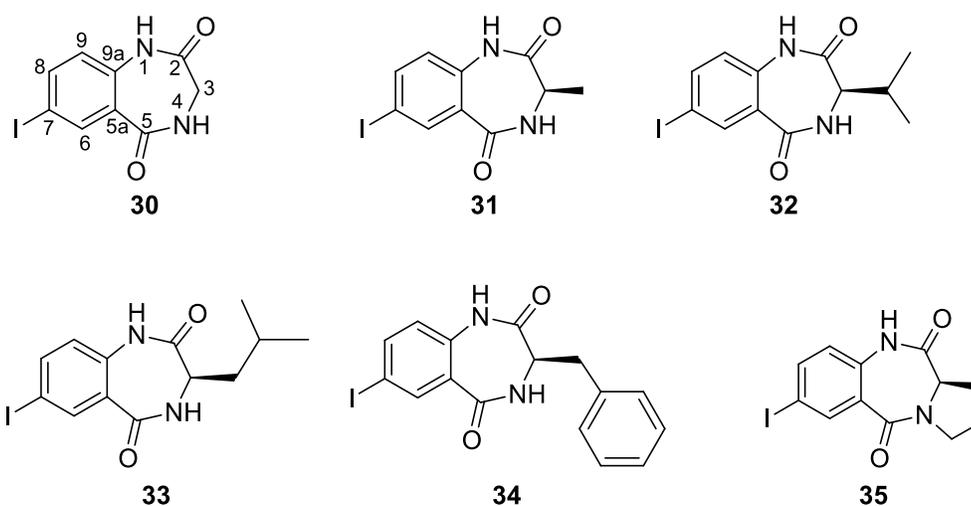


Figura 12. 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** obtenidas por condensación del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) y los α -aminoácidos **13-18**.

Los espectros de Infrarrojo (Anexo 21, compuesto **31**) presentan similitud entre ellos, debido a que las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** sintetizadas tienen los mismos grupos funcionales, solo que diferente estructura, por lo que las señales de estiramiento para el enlace N-H de lactama se observa entre 3216 y 3179 cm^{-1} , las señales de estiramiento para el enlace C-H aromático se observan entre 3066 y 3053 cm^{-1} , mientras que las señales de carbonilos de lactama se observan entre 1762 y 1667 cm^{-1} (Tabla 3).

De manera similar que la espectroscopia de infrarrojo, los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (Anexo 22, compuesto **31**) tienen algunas señales similares, a excepción de aquella parte de la estructura propia de cada compuesto. Para la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **30**, el hidrógeno del N-4, aparece en 8.63 ppm como triplete con $J = 5.8$ Hz, debido al acoplamiento con el metileno H-3; y como dobletes en el intervalo de 8.04 y 6.10 ppm para las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **31-34**, por el acoplamiento con el metino H-3. El hidrógeno del N-1, de los compuesto **30-33** se observan como siguletes entre 10.43 y 7.63 ppm. Los hidrógenos aromáticos se observan de la siguiente manera: H-6 como dobletes en el intervalo de 8.83 y 8.00 ppm ($J = 2.2$ a 2.0 Hz); H-8 se observan como

dobles de dobles entre 7.82 y 7.69 ppm ($J = 8.5$ a 8.4 y 2.2 a 2.0 Hz, respectivamente); finalmente, H-9 se observa como dobletes entre 6.91 y 6.70 ppm ($J = 8.5$ a 8.4 Hz), indicando la presencia de un anillo aromático trisustituido en las posiciones 1, 2, 4 (Tabla 3).

Las diferencias observadas corresponden a la porción que proviene del α -aminoácido, para la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **30**, se observa el metileno H-3 en 3.61 como un doblete con $J = 5.8$ Hz, al acoplarse con el hidrógeno del N-4; para la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **31**, el metino H-3 aparece como un doble de cuartetos en 3.92 ppm con $J = 6.8$ y 5.2 Hz, al acoplarse con el metilo H-1' y con el hidrógeno del N-4, el metilo H-1' se observa como un doblete en 1.49 ppm con $J = 6.8$ Hz. La 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **32** presenta el metino H-3 como un doble de dobles en 3.46 ppm con $J = 7.2$ y 6.9 Hz, al acoplarse con el metino H-1' y el hidrógeno del N-4; el metino aparece como un octeto en 2.24 ppm con una $J = 6.9$ Hz, al acoplarse con el H-3 y los metilos del isopropilo que son diasterotópicos, estos se encuentran en 1.09 y 1.06 ppm, como dobletes con $J = 6.7$ y 6.6 Hz respectivamente.

La 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **33** presenta el metino H-3 como un doble de cuartetos en 3.78 ppm con $J = 8.8$ y 5.5 Hz, al acoplarse con el hidrógeno del N-4 y el metileno H-1' que se encuentra como multiplete en 1.88 ppm; el metino H-2' se observa como un multiplete en 1.64 ppm al acoplarse con los metilos del isopropilo y con H-1'. Los metilos del isopropilo se encuentran en 0.97 y 0.90 ppm como dobletes con constantes de acoplamiento de 6.5 y 6.4 Hz, respectivamente. El metino H-3 de 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **34** se encuentra en 3.94 ppm como un doble de cuartetos con $J = 8.4$ y 5.8 Hz, el metileno H-1' presenta hidrógenos diasterotópicos en 3.42 y 3.05 como dobles de dobles con una constante geminal de 14.6 Hz y constantes de 5.9 y 8.5 Hz, respectivamente, por acoplarse también con el metino H-3. Los hidrógenos aromáticos del bencilo aparecen como un multiplete entre 7.26 y 7.16 ppm. Por último, en la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **35** el metino H-3 aparece en 4.05 ppm como un doblete con $J = 6.2$ Hz, al acoplarse con los hidrógenos del

metileno H-1' que se encuentran en 2.75 y 2.03 ppm, como multipletes, el metileno H-2' se observa como un multiplete en 2.03 ppm y el metileno H-3' presenta hidrógenos diasterotópicos en 3.80 y 3.61 ppm, ambos como multipletes (Tabla 3).

En los espectros de RMN ^{13}C (Anexo 23, compuesto **31**) las señales comunes que presentan las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** son los carbonilos C-2 y C-5, estos se encuentran en el intervalo de 176.0-170.6 y 171.9-163.8 ppm, respectivamente. Para el anillo de benceno las señales aparecen entre 145.8 y 122.2 ppm, y la parte que caracteriza a las diferentes 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas es la proveniente del α -aminoácido, así para el compuesto **30**, el metileno C-3 se encuentra en 49.4 ppm, para la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **31**, el metino C-3 aparece en 47.7 ppm y el metilo C-1' en 12.5 ppm; en el caso de la benzodiazepin-2,5-diona **32**, el metino C-3 está en 49.8 ppm, el metino C-1' en 27.0 ppm y los metilos C-2' y C-3' en 19.9 y 18.4 ppm, respectivamente. Para la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **33**, el metino C-3 aparece en 50.5 ppm, el metileno C-1' en 37.2 ppm, el metino C-2' en 24.4 y los metilos C-3' y C-4' en 22.9 y 21.8 ppm, respectivamente; la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **34** muestra el metino C-3 en 59.4 ppm, el metileno C-1' en 33.3 ppm y los carbonos aromáticos del bencilo en el intervalo de 138.6 a 126.3 ppm. Por último, en la 7-yodobenzodiazepin-2,5-diona **35**, el metino C-3 aparece en 56.7 ppm y los metilenos C-1', C-2' y C-3' en 23.5, 26.3 y 47.5 ppm, respectivamente (Tabla 3).

En el espectro de masas del compuesto **30** se observa el ion molecular a 302 uma, que corresponde al peso molecular de 302 g/mol. El fragmento de 273 uma corresponde a la pérdida de los grupos carbonilo del anillo de siete miembros. En el espectro de masas del compuesto **31** se observa el ion molecular a 316 uma que corresponde al peso molecular de 316 g/mol. El fragmento que se observa en 273 corresponde a la pérdida los grupos carbonilo del anillo de siete miembros. (Anexo 24). En el espectro de masas del compuesto **32** se observa el ion molecular a 344 uma, que corresponde al peso molecular de 344 g/mol. El fragmento de 302 uma corresponde a la pérdida del grupo isopropilo que está unido al anillo de siete

miembros. En el espectro de masas del compuesto **33** se observa el ion molecular a 358 uma, que corresponde al peso molecular de 358 g/mol. El fragmento que se observa a 302 uma corresponde a la pérdida del grupo isobutilo que se encuentra unido al anillo de siete miembros. En el espectro de masas del compuesto **34** se observa el ion molecular a 392 uma, que corresponde al peso molecular de 392 g/mol. El fragmento que se observa a 301 uma corresponde a la pérdida del grupo bencilo del anillo de siete miembros. En el espectro de masas del compuesto **35** se observa el ion molecular a 342 uma, que corresponde al peso molecular de 342 g/mol. El fragmento que se observa a 216 uma es debido a la pérdida del yodo de la molécula (Tabla 3).

Los rendimientos obtenidos en la condensación del anhídrido isatoico (**6**) o el anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) con los α -aminoácidos **13-18** vía radiación por microondas fueron hasta del 71% cuando se utilizó ácido acético glacial como disolvente. En el trabajo descrito por Jadidi y colaboradores²⁷, utilizando DMSO como disolvente, la condensación del anhídrido isatoico (**6**) con α -aminoácidos, alcanzó solamente un rendimiento del 20%. De acuerdo con estos resultados, se propone que el ácido acético glacial juega un papel muy importante, no solo como disolvente, sino que puede intervenir como catalizador en la reacción facilitando la condensación de los anhídridos isatoicos (**6**, **29**) con los α -aminoácidos. Por lo tanto, el ácido acético podría actuar como catalizador formando, quizá un anhídrido mixto, que resulte más reactivo y por lo tanto que facilite la condensación de los anhídridos isatoicos (**6**, **29**) con los α -aminoácidos **13-18**, para la formación de las benzodiazepin-2,5-dionas (**21-26**) y 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas (**30-35**).

Por último, en este trabajo se presenta un método eficiente para la obtención de derivados de benzodiazepin-2,5-dionas usando síntesis por irradiación de microondas con reactivos de fácil acceso y económicos, con tiempos de reacción relativamente cortos, comparado con los métodos tradicionales, y con métodos de purificación simples como son lavados con agua caliente y filtrado en vacío para la obtención de los productos finales en rendimientos de hasta el 71%.

V. EXPERIMENTAL

5.1. Generalidades.

La síntesis de benzodiazepin-5-onas, oxazolinas y diantraniluros se llevó a cabo bajo condiciones regulares del laboratorio de Química Orgánica. La síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas y 7-iodobenzodiazepin-2,5-dionas se realizó en un equipo de microondas CEM Discover. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 400. Los espectros de resonancia magnética de hidrógeno (RMN ^1H) y resonancia magnética de carbono (RMN ^{13}C) se obtuvieron en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca Varian Mercury 200 y un Bruker AVANCE III de 400 MHz. Los disolventes deuterados usados fueron DMSO- d_6 , CD $_3$ OD y CDCl $_3$, los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C se expresan en ppm relativos al Me $_4$ Si (tetrametilsilano) utilizado como estándar interno. Los espectros de masas con ionización por impacto electrónico (EMIE) se obtuvieron en un Espectrómetro de Masas con ionización por Impacto Electrónico HP 5989A, en un Espectrómetro de Masas Agilent Technologies 5975C. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Fisher-Johns serie 4114.

5.2. Síntesis de benzodiazepin-5-onas.

5.2.1. Obtención de 2-amino-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (**2**).

En un matraz de 250 mL, Se disolvieron 16.3 g (0.1 mol) de anhídrido isatóico y 6.1 g (0.1 mol) de etanolamina en 80 mL de acetonitrilo y se colocaron en agitación a 65 °C durante 1 h en atmósfera inerte de argón. Posteriormente, el disolvente fue removido al vacío en un evaporador rotatorio, obteniéndose un líquido aceitoso, el cual fue cristalizado en DCM. El compuesto **2** fue obtenido como un sólido café oscuro con un porcentaje de recuperación de 79% (14.2 g). IR (KBr): 3471, 3363, 3290, 2936, 1633, 1579, 1543 cm $^{-1}$. RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 8.13 (t, J = 5.4, Hz, NH), 7.46 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, H-6), 7.12 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.4 Hz, H-4), 6.68

(dd, $J = 7.4, 1.0$, Hz, H-3). 6.49 (ddd, $J = 7.6, 7.3, 1.2$ Hz, H-5), 6.36 (sa, NH_2), 4.73 (sa, OH) 3.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.28 (pc, $J = 5.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$). RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): δ 169.0 (C=O), 149.6 (C-2), 131.6 (C-4), 128.1 (C-6), 116.3 (C-5), 114.9 (C-3), 114.6 (C-1), 59.8 (C-2'), 41.8 (C-1'). EMIE m/e (int. rel.): $[\text{M}]^+$ 180 (28), 162 (5), 136 (16), 120 (100), 92 (39).

5.2.2. Obtención de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5(2*H*)-ona (**3**) y *N*-(2-hidroxietil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**).

En un matraz de 250 mL, se disolvió 5.0 g (27.7 mmol) de 2-amino-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (**2**) en 150 mL de piridina seca, se colocaron en agitación en baño de hielo durante 15 min, enseguida se agregó poco a poco 21.2 g (111.1 mmol) de cloruro de tosilo, una vez terminada la adición se continuo en agitación durante 2 h, enseguida se colocó en refrigeración durante toda la noche, después la mezcla de reacción fue agregada a un vaso de precipitado que contenía agua con trozos de hielo y se formó un precipitado, el cual se filtró y se disolvió en DCM, posteriormente se lavó con agua acidulada para eliminar la piridina, por último se evaporó el disolvente. El análisis por cromatografía en capa fina indicaba que se trataba de dos compuestos (r.f. 0.68 y 0.63), por lo tanto se procedió a su separación por medio de una columna cromatográfica utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil éter de petróleo-acetato de etilo 4:3.

5.2.2.1. 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-5(2*H*)-ona (**3**).

R.f. 0.68. Se aisló como un sólido café claro con un porcentaje de recuperación de 43% (2.52 g). IR (KBr): 3437, 3060, 1631, 1598, 1338, 1160 cm^{-1} . RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 12.16 (sa, NH), 7.72 (da, $J = 8.2$ Hz, 3H, H-2', H6', H-6), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, H-9), 7.32 (t, $J = 8.8$ Hz, H-8), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H-3', H-5'), 6.98 (t, $J = 8.8$ Hz, H-7), 4.35 (t, $J = 11.0$ Hz, H-2), 4.10 (t, $J = 11.0$ Hz, H-3), 2.34 (s, CH_3). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): RMN ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$, 50 MHz): δ 165.0 (C=O),

143.5 (C-4'), 139.1 (C-9a), 136.9 (C-1'), 132.4 (C-8), 129.4 (C-3',5',6), 127.2 (C-2',6'), 122.3 (C-7), 117.9 (C-9), 113.6 (C-5a), 66.5 (C-2), 54.4 (C-3), 21.5 (CH₃). EMIE *m/e* (int. rel.): [M]⁺ 316 (87), 252 (100), 221 (27), 172 (33), 91 (80).

5.2.2.2. *N*-(2-hidroxietil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**).

R.f. 0.63. Se aisló como un sólido blanco con un porcentaje de recuperación de 38% (7.45 g). IR (KBr): 3437, 2940, 1637, 1597, 1344, 1160 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11.65 (sa, NH-Ts), 8.75 (sa, NH), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, H-6), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2'',6''), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, H-3), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, H-4), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-3'',H-5''), 7.11 (t, *J* = 7.3 Hz, H-5), 4.76 (t, *J* = 4.9 Hz, OH), 3.50 (pc, *J* = 5.3 Hz, CH₂-CH₂-OH), 3.30 (pc, *J* = 4.9 Hz, CH₂-CH₂-OH), 2.32 (s, CH₃). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 168.6 (C=O), 144.2 (C-4'), 138.9 (C-2), 136.4 (C-1'). 132.8 (C-4), 130.3 (C-3',5'), 128.9 (C-6), 127.2 (C-2',6'), 123.7 (C-5), 121.2 (C-1), 120.1 (C-3), 59.8 (C-β), 42.6 (C-α), 21.4 (CH₃). EMIE *m/e* (int. rel.): [M]⁺ 334 (3), 316 (8), 291 (44), 274 (16), 252 (11), 172 (40), 119 (60), 91 (100).

5.3. Síntesis de 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**).

En un matraz de 50 mL, Se disolvió 1.8 g (10 mmol) de 2-amino-*N*-(2-hidroxietil)benzamida **2** en 10 mL de ácido sulfúrico concentrado y se agitó por 10 minutos a 55 °C. La mezcla de reacción se vertió sobre 30 mL de agua con hielo, posteriormente se neutralizó con hidróxido de amonio manteniendo la temperatura entre 5 y 10 °C, obteniéndose un precipitado. Por último, el precipitado se filtró al vacío. El producto **5** se obtuvo como un sólido blanco con un porcentaje de recuperación de 73% (1.12 g). IR (KBr): 3413, 3299, 2938, 1629, 1565 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 7.56 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, H-6'), 7.17 (ddd, *J* = 7.7, 7.1, 1.6, Hz, H-4'), 6.95 (sa, NH₂), 6.77 (dd, *J* = 7.5, 0.9 Hz, H-3'), 6.53 (ddd, *J* = 7.5, 7.1, 1.1 Hz, H-5'), 4.28 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-5'), 4.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H, H-4'). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 100 MHz): δ 164.3 (C=N), 149.6 (C-2'), 132.3 (C-4'), 129.4 (C-6'), 115.7

(C-3'), 114.9 (C-5'), 107.8 (C-1'), 65.8 (C-5), 55.0 (C-4). EMIE *m/e* (int. rel.): [M]⁺ 162 (100), 131 (44), 118 (45), 92 (15).

5.4. Síntesis de diantraniluros.

5.4.1. Síntesis de antranilato de metilo (**6**).

Se pesaron 3.9 g (23.7 mmol) de anhídrido isatoico, 2.3 g (71.3 mmol) de metanol seco y 0.04 g (1.18 mmol) de hidróxido de sodio, los cuales se colocaron en agitación constante en atmósfera de argón y a temperatura ambiente, posteriormente se fue aumentando ligeramente la temperatura hasta 65 °C y se mantuvo hasta que terminó de liberarse el CO₂ producto de la reacción, en aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se le adicionó 10 mL de agua, se extrajo con DCM, 3 × 10 mL, y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó mediante vacío y el producto **6** se obtuvo como un líquido café oscuro con un porcentaje de recuperación del 78% (1.40 g). IR (KBr): 3480, 3371, 2951, 1687, 1586 cm⁻¹. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 7.83 (dd, *J* = 6.2, 1.8 Hz, H-6), 7.21 (ddd, *J* = 7.7, 7.1, 1.4, Hz, H-4), 6.63 (ddd, *J* = 7.7, 7.1, 1.6, Hz, H-5), 6.57 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, H-3), 5.65 (sa, NH₂), 3.82 (s, CH₃). RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 200 MHz): δ 168.6 (C=O), 150.5 (C-2), 134.1 (C-4), 131.1 (C-6), 116.7 (C-5), 116.2 (C-3) 110.6 (C-1), 51.5 (CH₃). EMIE *m/e* (int. rel.): [M]⁺ 151 (100), 119 (100), 92 (87), 65 (33).

5.4.2. Síntesis del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (**8**).

Se mezclaron 0.25 g (1.65 mmol) de antranilato de metilo **6** y 0.23 mL (1.65 mmol) de TEA con 4 mL de tolueno y se agitó 1 h, posteriormente se colocó a reflujo durante 5 h (120 °C), posteriormente se dejó en agitación toda la noche, una vez transcurrido el tiempo se evaporó el disolvente mediante un evaporador rotatorio al vacío. La mezcla de reacción fue pasada por una columna cromatografía de gel de sílice utilizando como fase móvil una solución de acetato de etilo/éter de petróleo 4:3. El producto obtenido fue un sólido verde fluorescente con un porcentaje de

recuperación del 76% (0.16 g). IR (KBr): 3441, 3310, 2922, 1738, 1623 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.21 (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.4$ Hz, H-6), 8.09 (dd, $J = 8.5, 1.6$, Hz, H-6'), 7.76 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6$, Hz, H-4), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 1.0, 0.5$ Hz, H-3), 7.46 (ddd $J = 7.9, 7.4, 1.0$, Hz, H-5), 7.28 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.6$, Hz, H-4'), 6.74 (ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.2$, Hz, H-5'), 6.73 (dd, $J = 8.2, 1.2$, Hz, H-3'), 6.57 sa (NH_2). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 100 MHz): δ 159.2 (COOH), 157.9 (CONH), 149.7 (C-2'), 146.7 (C-2), 136.4 (C-4), 133.7 (C-4'), 129.7 (C-6'), 128.6 (C-6),), 127.7 (C-5), 126.4 (C-3), 116.8 (C-3'), 116.7 (C-5'), 116.6 (C-1), 110.1 (C-1'). EMIE m/e (int. rel.): $[\text{M}]^+$ 256 (25), 176 (88), 147 (50), 120 (100), 92 (68).

5.4.3 Síntesis de 2-(2-(metilamino)benzamida)benzoato de metilo (**10**).

Se disolvieron 0.51 g (2.9 mmol) de *N*-metilisatoico (**9**) en 3 mL de THF seco, se colocaron en agitación en atmósfera inerte, posteriormente fue agregado 0.44 g (2.9 mmol) de antranilato de metilo (**6**) disuelto en 2 mL de THF seco, en seguida la mezcla de reacción se colocó en agitación a 65 °C, una vez que dejó de liberar CO_2 , aproximadamente en 20 min, se mantuvo la agitación durante 45 min más, finalmente se evaporó el disolvente mediante un evaporador rotatorio. El producto obtenido fue un sólido café claro con un porcentaje de recuperación del 71% (0.58 g). IR (KBr): 3348, 2950, 1691, 1654, 1523 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.78 (s, NHC=O), 8.78 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, H-6), 8.07 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-3), 7.82 (sa, NH-CH_3), 7.75 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H-6'), 7.58 (ddd, $J = 8.1, 7.5, 1.6$ Hz, H-5), 7.38 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.4$ Hz, H-4'), 7.09 (ddd, $J = 8.2, 2.0, 1.1$, Hz, H-4), 6.71 (m, 2H, H-3', H-5'), 3.95 (s, $\text{CH}_3\text{-O}$), 2.91 (d, $J = 5.0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-N}$). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 168.9 (COO), 168.8 (CONH), 151.5 (C-2'), 142.0 (C-6), 134.5 (C-4), 133.5 (C-4'), 131.0 (C-2), 127.9 (C-6'), 122.3 (C-3), 120.4 (C-5), 115.3 (C-1), 114.9 (C-5'), 114.7 (C-1'), 111.3 (C-3'), 52.4 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 29.7 ($\text{CH}_3\text{-N}$). EMIE m/e (int. rel.): $[\text{M}]^+$ 284 (41), 151 (47), 134 (100), 105 (17), 77 (32).

5.4.4. Síntesis de *N,N'*-dimetildiantraniluro {5,11-dimetildibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona} (**12**).

Se pesaron 1.9 g (11.2 mmol) del antranilato de *N*-metilo (**6a**), 2.0 g (11.2 mmol) de anhídrido *N*-metilisatoico (**9**) y 0.8 g (34.7 mmol) de hidruro de sodio, posteriormente se disolvieron en THF seco y se colocaron en agitación en atmósfera inerte durante 4 d, una vez transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción fue vertida en una solución diluida de HCl, obteniéndose un precipitado. La recristalización se llevó a cabo utilizando etanol obteniéndose el dímero *N,N*-dimetilado buscado con un porcentaje de recuperación de 65% (1.95 g). IR (KBr): 2917, 1625 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 7.78 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H-1/H-7), 7.37 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.4$, Hz, H-3/H-9), 6.67 (dd, $J = 8.0, 1.4$, Hz, H-4/H-10), 6.65 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.4$ Hz, H-2/H-8), 2.82 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-N}$). RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 170.0 (C=O, C-2, C-6/C-12), 151.8 (C-4a/10a), 134.6 (C-3/C-9), 131.7 (C-1/C-7), 114.0 (C-2/C-8), 110.8 (C-4/10) 109.9 (C-6a/C-12a), 29.2 (2- $\text{CH}_3\text{-N}$). EMIE m/e (int. rel.): $[\text{M}]^+ 266$ (33), 238 (6), 223 (16), 175 (100), 148 (79), 120 (59).

5.4.5. Síntesis de diantraniluro {dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona} (**7**).

Se pesaron 1.3 g (8.2 mmol) de anhídrido isatoico (**1**), 1.2 g (8.2 mmol) de antranilato de metilo (**6**) y 0.3 g (12.4 mmol) de hidruro de sodio, posteriormente se disolvieron en THF seco y se colocaron en agitación en atmósfera inerte durante 4 d. La mezcla de reacción fue vertida en una solución diluida de HCl obteniéndose un precipitado. La recristalización se llevó a cabo utilizando etanol y obteniéndose el dímero **7** con un porcentaje de recuperación de 68% (1.30 g). IR (KBr): 3441, 3336, 3063, 2951, 1744, 1622 cm^{-1} . RMN ^1H (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ 7.94 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, H-1/H-7), 7.32 (ddd, $J = 8.2, 8.2$ y 1.8 Hz, H-3/H-9), 6.68 (m, H-2/H-8 y H-4/H-10) RMN ^{13}C . (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.8 (C=O, C-6/C-12) 151.3 (C-4a/10a), 135.3(C-3/C-9), 132.3 (C-1/C-7), 117.0 (C-2/C-8), 116.6 (C-4/C-10) y 109.7 (C-6a/C-12a). EMIE m/e (int. rel.): $[\text{M}]^+ 238$ (100), 221 (3), 194 (18), 120 (56), 92 (37), 65 (23).

5.5. Síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas 21-26.

5.5.1. Método general para la síntesis de benzodiazepin-2,5-dionas 21-26.

En un vial exclusivo del microondas con capacidad de 10 mL fue agregado anhídrido isatoico 1.6 g (10 mmol), el aminoácido correspondiente (**13-20**) (10 mmol) y 3 mL de ácido acético glacial. Se colocó la tapa del vial a presión, se introdujo al microondas. La reacción se llevó a cabo a diferentes tiempos y temperaturas. Al finalizar la irradiación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente formándose un precipitado, el cual fue filtrado, lavado tres veces con agua caliente y filtrado en vacío. Los productos obtenidos fueron sólidos. El porcentaje de recuperación varió entre 62% y 71%. Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por medio de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas e infrarrojo.

5.5.2. 3,4-Dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diona (**21**).

El producto obtenido fue un sólido color beige con un porcentaje de recuperación de 62%; P.F. 316-318 °C; IR (KBr): 3163, 3040, 1661, 1688 cm⁻¹. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.37 (s, NH-1), 8.57 (t, *J* = 5.6 Hz, NH-4), 7.75 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H-6), 7.51 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz, H-8), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz, H-7), 7.10 (da, *J* = 8.0 Hz, H-9), 3.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-3). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 176.2, 173.2, 142.2, 137.4, 135.9, 130.6, 129.0, 126.0, 49.5. EMIE *m/e* (int. rel %): [M]⁺176 (100), 147 (51), 119 (54), 92 (34). Los datos espectroscópicos fueron muy similares a los reportados en la literatura.^{7,27}

5.5.3. 3-Metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diona (**22**).

El producto obtenido fue un sólido color salmón con un porcentaje de recuperación de 65%; P.F. 328-330 °C; IR (KBr): 3149, 3043, 1691, 1670 cm⁻¹. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.38 (s, NH-1), 8.44 (d, *J* = 5.4 Hz, NH-4), 7.73 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, H-6), 7.51 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.8 Hz, H-8), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz,

H-7), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-9), 3.78 (cd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, H-3), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ : 172.3, 167.8, 136.8, 132.3, 130.5, 126.3, 124.0, 121.0, 47.3, 13.9. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 190 (88), 162 (7), 147 (100), 120 (74), 92 (54). Los datos espectroscópicos fueron muy similares a los reportados en la literatura.^{7,27}

5.5.4. 3-Isopropil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**23**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 61%; P.F. 208-210 °C; IR (KBr): 3178, 3064, 1678, 1657 cm^{-1} . RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.37 (sa, NH-1), 8.57 (d, $J = 7.0$ Hz, NH-4), 7.73 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, H-6), 7.50 (ddd, $J = 8.8, 8.0, 1.4$ Hz, H-8), 7.20 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.2$ Hz, H-7), 7.08 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, H-9), 3.22 (dd, $J = 10.2, 7.0$ Hz, H-3), 1.94 (m, CH), 0.93 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ 171.7, 167.5, 136.6, 132.3, 130.4, 126.4, 123.9, 120.8, 26.4, 19.8, 18.9. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 218 (38), 203 (7), 176 (8), 147 (100), 120 (65), 92 (43).

5.5.5. 3-Isobutil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**24**).

El producto obtenido fue un sólido color amarillo claro con un porcentaje de recuperación de 69%; P.F. 241-243 °C; IR (KBr): 3154, 3063, 1682, 1653 cm^{-1} . RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.41 (sa, NH-1), 8.47 (d, $J = 5.8$ Hz, NH-4), 7.73 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, H-6), 7.52 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.4$ Hz, H-8), 7.22 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.0$ Hz, H-7), 7.08 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-9), 3.78 (psc, $J = 7.4$ Hz, H-3), 1.66 (m, CH_2), 0.85 (d, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 0.77 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3). RMN ^{13}C (50 MHz, DMSO- d_6) δ 171.7, 167.8, 136.8, 132.3, 130.4, 126.3, 124.0, 121.0, 50.3, 36.2, 23.9, 22.9, 21.6. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 232 (7), 189 (11), 176 (51), 147 (100), 120 (53), 92 (33). Los datos espectroscópicos fueron muy similares a los reportados en la literatura.²⁷

5.5.6. 3-Bencil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepin-2,5-diona (**25**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 71%; P.F. 246-248 °C; IR (KBr): 3149, 3058, 1681, 1653 cm⁻¹. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.48 (s, NH-1), 8.56 (d, *J* = 6.2 Hz, NH-4), 7.67 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, H-6), 7.51 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz, H-8), 7.22 (m, 7H), 3.90 (m, H-3), 3.14 (dd, *J* = 14.0, 5.0, CH₂), 3.14 (dd, *J* = 14.0, 9.3, CH₂). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 176.7, 173.1, 143.3, 142.1, 137.7, 135.8, 134.8, 133.6, 131.7, 129.4, 126.4, 59.2, 38.7. EMIE *m/e* (int. rel %) [M]⁺ 266 (34), 223 (17), 175 (100), 148 (79), 120 (57), 92 (41). Los datos espectroscópicos fueron muy similares a los reportados en la literatura.^{7, 27}

5.5.7. 2,3-Dihidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5,11(10*H*,11*aH*)-diona (**26**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 68%; P.F. 198-201 °C; IR (KBr): 3220, 1693,1650 cm⁻¹. RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 8.67 (sa, NH-1), 8.01 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, H-6), 7.49 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.6 Hz, H-8), 7.28 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.2 Hz, H-7), 7.02 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, H-9), 4.09 (d, *J* = 5.8 Hz, H-3), 3.82 (m, H-*a*), 3.62 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.05 (m, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 171.6, 165.7, 135.4, 132.7, 131.4, 127.3, 125.4, 121.2, 56.9, 47.6, 26.5, 23.7. EMIE *m/e* (int. rel %): [M]⁺ 216 (80), 187 (43), 160 (51), 146 (18), 137 (36), 119 (100), 92 (47). Los datos espectroscópicos fueron muy similares a los reportados en la literatura.^{41, 42}

5.6. Síntesis del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**).

En un matraz de 50 mL se disolvieron 2.0 g (13.2 mmol) de antranilato de metilo, 3.36 g (13.2 mmol) de yodo granulado y 1.24 g (13.2 mmol) de peróxido de hidrógeno-urea (peróxido de carbamina) en 20 mL de acetato de etilo, se colocaron en agitación a temperatura ambiente durante 1.5 h. Posteriormente el disolvente fue removido al vacío en un evaporador rotatorio, la mezcla de reacción fue lavada con

tiosulfato de sodio (3 x 10 mL) para remover el yodo que no reaccionó, finalmente se lavó con agua (3 x 10 mL) y se filtró al vacío obteniéndose el 2-amino-5-yodobenzoato de metilo (**27**) en forma sólida, de un color marrón y con un porcentaje de recuperación del 91% (3.33 g). El compuesto **27** fue hidrolizado en una solución NaOH/MeOH al 5% para la obtención del ácido 2-amino-5-yodobenzoico (**28**) con un porcentaje de recuperación del 89% (2.81 g). Finalmente, para la obtención del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**), el ácido 2-amino-5-yodobenzoico (**28**) (2.81 g, 10.6 mmol) y TEA (2.16 g, 21.3 mmol) se disolvieron en 30 mL de tolueno y se agitó durante 30 min, posteriormente se adicionó trifosgeno (1.58 g, 5.3 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente y en agitación durante 24 h, posteriormente se colocó a reflujo durante 4 h (110 °C). La mezcla se dejó enfriar y se lavó con metanol, formándose un precipitado, el cual se filtró al vacío. El producto obtenido fue un sólido color amarillo claro con porcentaje de recuperación de 76%, correspondiente al anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) (6-iodo-2*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4(1*H*)-diona); P.F. 196-198 °C; IR (KBr): 3169, 3083, 1758, 1703 cm⁻¹. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.63 (s, NH-1), 8.13 (d, *J* = 1.2, Hz, H-5), 8.01 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, H-7), 6.96 (d, *J* = 8.5, Hz, H-8). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.2, 147.3, 145.3, 141.6, 136.9, 118.2, 113.1, 86.4 EMIE *m/e* (int. rel %): [M]⁺ 289 (52), 245 (100), 217 (22).

5.7. Síntesis de 7-iodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35**.

5.7.1. Método general para la síntesis de 7-iodo benzodiazepin-2,5-dionas **30-35**.

Para la síntesis de las 7-iodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35**, se siguieron las mismas condiciones de reacción que para los compuestos **21-26**, cuyo tiempo óptimo de reacción fue de 3 min con una temperatura de irradiación de 130 °C misma que se describe a continuación: En un vial exclusivo del microondas con capacidad de 10 mL fue agregado anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) (10 mmol), el aminoácido correspondiente (**13-18**) (10 mmol) y 3 mL de ácido acético. Se colocó la tapa del vial a presión, se introdujo al microondas. Al finalizar la irradiación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente formándose un precipitado, el cual fue filtrado,

lavado tres veces con agua caliente y filtrado en vacío. Los productos obtenidos fueron sólidos. Los porcentajes de recuperación variaron entre 65% y 70%. Los compuestos obtenidos **30-35** fueron caracterizados por medio de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas e infrarrojo,

5.7.2. 7-yodo-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**30**).

El producto obtenido fue un sólido color amarillo claro con un porcentaje de recuperación de 68%; mp 278-280 °C; IR (KBr): 3058, 2925, 1723, 1671 cm⁻¹. RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.43 (s, NH-1), 8.63 (t, *J* = 5.8 Hz, NH-4), 8.00 (d, *J* = 2.2 Hz, H-6), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, H-8), 6.91 (d, *J* = 8.5 Hz, H-9), 3.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-3). RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 176.0, 171.9, 145.8, 144.1, 142.1, 132.6, 128.3, 92.8, 49.4. EMIE *m/e* (int. rel %): [M]⁺ 302 (100), 273 (41), 245 (39), 217 (12).

5.7.3. 7-yodo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**31**).

El producto obtenido fue un sólido color beige con un porcentaje de recuperación de 70%; mp 318-320 °C; IR (KBr): 3429, 3265, 3066, 1762, 1667 cm⁻¹. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (d, *J* = 2.1 Hz, H-6), 7.85 (s, NH-1), 7.79 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, H-8), 6.74 (d, *J* = 8.4, Hz, H-9), 6.10 (d, *J* = 4.1 Hz, NH-4), 3.92 (cd, *J* = 6.8, 5.2 Hz, H-3), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.14 (d, *J* = 2.1 Hz, H-6), 7.84 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, H-8), 6.90 (d, *J* = 8.5, Hz, H-9), 3.94 (c, *J* = 6.8 Hz, H-3), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, CH₃). RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ: 172.6, 168.0, 141.3, 138.9, 136.5, 127.7, 122.8, 86.9, 47.7, 12.5. EMIE *m/e* (int. rel %): [M]⁺ 316 (100), 273 (93), 245 (50), 218 (18), 111 (14).

5.7.4. 7-yodo-3-isopropil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**32**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 69%; P.F. 256-258 °C; IR (KBr): 3199, 3058, 2960, 2926, 1682, 1651 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, H-6), 8.22 (s, NH-1), 7.79 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, H-8), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, H-9), 6.56 (d, $J = 5.6$ Hz, NH-4), 3.46 (dd, $J = 7.2, 6.9$ Hz, H-3), 2.24 (oct, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, CH_3), 1.06 (d, $J = 6.6$ Hz, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 167.1, 141.8, 139.9, 135.4, 127.4, 122.5, 88.5, 49.8, 27.0, 19.9, 18.4. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 344 (51), 302 (5), 273 (100), 246 (26), 218 (10).

5.7.5. 7-yodo-3-isobutil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**33**).

El producto obtenido fue un sólido color amarillo claro con un porcentaje de recuperación de 70%; P.F. 190-192 °C; IR (KBr): 3210, 3063, 2955, 1686, 1653 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 8.05 (s, NH-1), 7.80 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, H-8), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, H-9), 6.28 (d, $J = 5.3$ Hz, NH-4), 3.78 (dc, $J = 8.8, 5.5$ Hz, H-3), 1.88 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, CH_3). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 167.1, 141.9, 140.0, 135.4, 127.3, 122.6, 88.7, 50.5, 37.2, 24.4, 22.9, 21.8. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 358 (31), 315 (9), 302 (62), 273 (100), 276 (31), 218 (10), 146 (7), 86 (18).

5.7.6. 3-bencil-7-yodo-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**34**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 65%; P.F. 146-148 °C; IR (KBr): 3200, 3060, 2925 1686, 1652 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.86 (s, NH-1), 8.10 (d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 8.04 (d, $J = 5.5$ Hz, NH-4), 7.69 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, H-8), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, H-9), 3.94 (dc, $J = 8.4, 5.8$ Hz, H-3), 3.42 (dd, $J = 14.6, 5.9$, CH_2), 3.05 (dd, $J = 14.6, 8.5$, CH_2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.7, 167.1, 140.8, 138.6, 135.4, 134.7, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 126.3, 126.1, 122.2, 87.5, 59.4, 33.3. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 392 (16), 301 (71), 274 (54), 207 (39), 91 (100).

5.7.7. 7-yodo-2,3-dihidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-5,11(10*H*,11*aH*)-diona (**35**).

El producto obtenido fue un sólido color café claro con un porcentaje de recuperación de 69%; P.F. 208-210 °C; IR (KBr): 3216, 3129, 3053, 2926, 1689, 1620 cm^{-1} . RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.83 (d, $J = 2.1$ Hz, H-6), 7.75 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, H-8), 7.63 (s, NH -1), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, H-9), 4.05 (d, $J = 6.2$ Hz, H-3), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.03 (m, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 170.6, 163.8, 141.2, 139.9, 134.8, 130.9, 122.7, 88.7, 56.7, 47.5, 26.3, 23.5. EMIE m/e (int. rel %): $[\text{M}]^+$ 342 (100), 313 (34), 286 (36), 245 (32), 218 (7), 217 (11), 70 (68).

VI. CONCLUSIONES

1. Siguiendo la metodología de síntesis de la benzodiazepin-5-onas por ciclación de 2-amino-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (**2**) se obtuvieron dos productos, un derivado *N*¹-tosilado de la benzodiazepin-5-ona (**3**) y el precursor abierto *N*-(2-hidroxietil)-2-(4-metilfenilsulfonamido)benzamida (**4**). Al intentar ciclar al compuesto **4**, en presencia de un agente deshidratante, se obtuvo la 2-(*o*-aminofenil)oxazolina (**5**).
2. La síntesis de los diantraniluros **7** y **10** se llevó a cabo al utilizar como base hidruro de sodio en THF seco. Otros intentos de la reacción de condensación del anhídrido isatoico (**1**), o sus derivados **6** ó **9**, en presencia de otra base como TEA y tolueno como disolvente, llevó a la obtención del diantraniluro en su forma abierta.
3. Se logró determinar las condiciones óptimas de reacción para la obtención de benzodiazepin-2,5-dionas **21-25** mediante la síntesis asistida por microondas, las cuales consisten en un tiempo de reacción de 3 min, a una temperatura de 130 °C.
4. El uso de microondas en la síntesis de derivados de benzodiazepin-2,5-dionas resulta ser un método muy eficaz, práctico y sencillo. Los tiempos de reacción son muy cortos, en comparación con los métodos tradicionales de síntesis y el proceso de purificación es muy simple, ya que solo se requiere llevar a cabo lavados con agua caliente y filtración al vacío.

5. Se alcanzaron rendimientos de hasta 71% en la obtención de las benzodiazepin-2,5-dionas **21-25** y hasta 70% en las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas **30-35** con el uso del ácido acético como disolvente. Éste también podría tener un comportamiento de catalizador, posiblemente formando un anhídrido mixto que favorece la condensación del anhídrido isatoico (**1**), con α -aminoácidos.

6. Se desarrolló una metodología de síntesis para la obtención del anhídrido 6-yodoisatoico (**29**) con un rendimiento global del 62%.

7. Las 7-yodobenzodiazepin-2,5-dionas pueden ser consideradas como un intermedio importante para la síntesis de moléculas más complejas, debido a que el yodo en el anillo aromático puede ser sustituido en una gran variedad de reacciones.

VII. REFERENCIAS

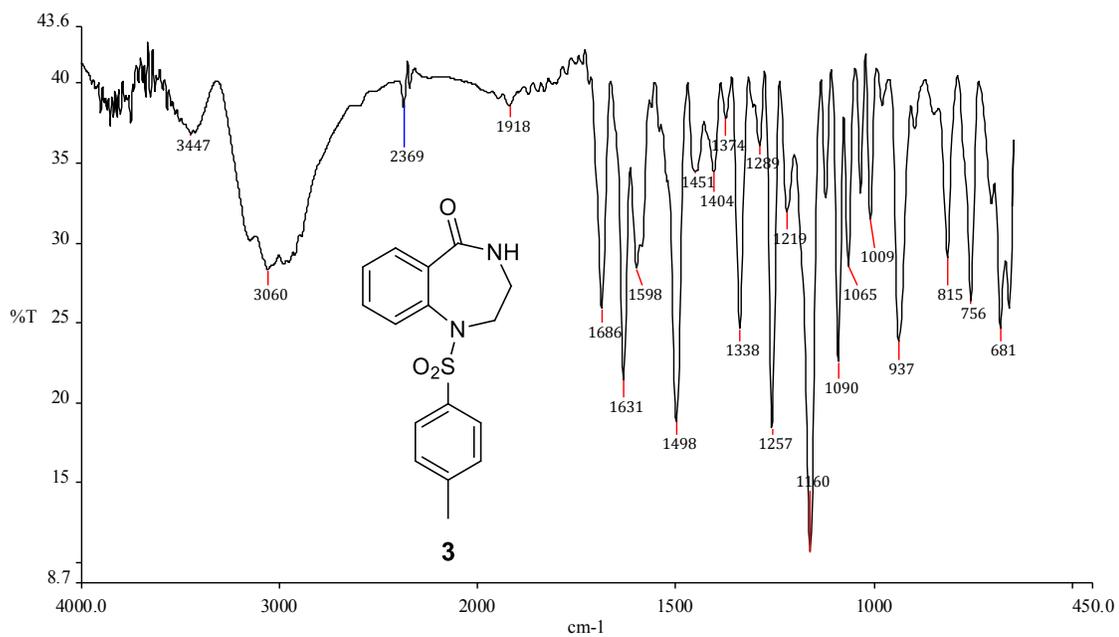
1. McDowell, R.S.; Blackburn, B.K.; Gadek, T.R.; McGee, L.R.; Rawson, T.; Reynolds, M.E.; Robarge, K.D.; Somers, T.C.; Thorsett, E.D.; Tischler, M.; Webb, R. R. II; Venuti, M. C. From Peptide to Non-Peptide. 2. The de Novo Design of Potent, Non-peptidal Inhibitors of Platelet Aggregation Based on a Benzodiazepinedione Scaffold. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5077-5083.
2. Cho, N.S.; Song, K.Y.; Párkányi, C. Ring closure reactions of methyl *N*-(haloacetyl)anthranilates with ammonia. *J. Heterocycl. Chem.* **1989**, *26*, 1807-1810.
3. Bauer, A.; Weber, K.-H.; Danneberg, P.; Kuhn, F.-J. U.S. Patent 3 914 216, 1975.
4. Martino, G.D.; Massa, S.; Corelli, F.; Pantaleoni, G.; Fanini, D.; Palumbo, G. An Efficient Selective Reduction of Aromatic Azides to Amines Employing BF₃·OEt₂/NaI: Synthesis of Pyrrolobenzodiazepines. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1983**, *18*, 347-350.
5. Wright, W.B. Jr.; Brabander, H.J.; Greenblatt, E.N.; Day, I.P.; Hardy, R.A. Jr. Derivatives of 1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-5,11(10H)-dione as anxiolytic agents. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1087-1089.
6. Jones, G.B.; Davey, C.L.; Jenkins, T.C.; Kamal, A.; Kneale, G.G.; Neidle, S.; Webster, G.D.; Thurston, D.E. The non-covalent interaction of pyrrolo[2, 1-c] [1, 4]benzodiazepine-5, 11-diones with DNA. *Anti-Cancer Drug Des.* **1990**, *5*, 249-264.
7. Mohiuddin, G.; Reddy, P.; Ahmed, K.; Ratnam, C. A versatile synthesis of 3H-1(H),4(H)-benzodiazepin-2,5-diones. *Indian J. Chem.* **1985**, *24B*, 905-907.
8. Santagada, V.; Perissutti, E.; Fiorino, F.; Vivencio, B.; Caliendo G. Microwave enhanced solution synthesis of 1,4-benzodiazepin-5-ones. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2397-2400.
9. Moroder, L.; Lutz, J.; Grams, F.; Rudolph-Böhner, S.; Ösapay, G.; Goodman, M.; Kolbeck, W. A new efficient method for the synthesis of 1,4-benzodiazepine-2,5-dione diversomers. *Biopolymers* **1996**, *38*, 295-300.
10. Boojamra, C.G.; Burow, K.M.; Ellman, J.A. An expedient and high-yielding method for the solid-phase synthesis of diverse 1,4-benzodiazepine-2,5-diones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5742-5743.
11. Goff, D. A.; Zuckermann, R. N. Solid-phase synthesis of defined 1,4-benzodiazepine-2,5-dione mixtures. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5744-5745.
12. Hoorfar, A.; Ollis, D.; Price, J.; Stephanidou, J.; Stoddart, F. Conformational behaviour of medium-sized rings. Part 11. Dianthranilides and trianthranilides. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, 1649-1699.

13. Nadkarni, S.; Hosangadi, D. Studies in large ring compounds. 9. Observations on cyclodehydration of anthraniloylanthranilic acids. *Indian J. Chem.* **1988**, *27B*, 225-228.
14. Sherwin Williams, Technical Bulletin No. 152; available from Sherwin Williams Co.
15. Kolbe, H. About Isatin. Provisional Notice. *J. Prakt. Chem.* **1884**, *30*, 84.
16. Kolbe, H. Contributions to the determination of the chemical constitution of isatin. *J. Prakt. Chem.* **1884**, *30*, 467.
17. Castel, R.; Adachi, N. K.; Guither, W. D. Cinnoline chemistry. XII. The synthesis of 6-fluoro-4-methylcinnoline and other cinnolines as potential antitumor agents. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, *2*, 459.
18. Adams, R.; Snyder, H. R. Stereochemistry of Biphenyls. XLIII. The Effect of Substituents in the 4-Position of 2-Nitro-6-carboxy-2'-methoxybiphenyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1411.
19. Staiger, R.P.; Miller, E.B. Isatoic Anhydride. IV. Reactions with Various Nucleophiles. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1214.
20. Fu, G. C. Enantioselective Nucleophilic Catalysis with "Planar-Chiral" Heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412
21. Harada, N.; Soutome, T.; Nehira, T. Uda, H.; Ui, S.; Okamura, A.; Miyano, S. Revision of the absolute configurations of [8]paracyclophane-10-carboxylic and 15-methyl[10]paracyclophane-12-carboxylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7547.
22. Mizuno, Y.; Aida, T.; Yamaguchi, K. Chirality-Memory Molecule: Crystallographic and Spectroscopic Studies on Dynamic Molecular Recognition Events by Fully Substituted Chiral Porphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5278.
23. Zhou, C.; Birney, D. Experimental and Theoretical Studies of the Dimerizations of Imidoylketenes. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 86-94.
24. Armstrong, R. & Keating, T. A Remarkable Two-Step Synthesis of Diverse 1,4-Benzodiazepine-2,5-diones Using the Ugi Four-Component Condensation. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8935-8939.
25. Kim, D. H. Improved syntheses of 1,4-benzodiazepine-2,5-diones. *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, *12*, 1323-1324.
26. Karp, G. M. Palladium(II)-mediated coupling reactions of bromo- and iodo-1H-1,4-benzodiazepine-2,5-diones. A route to functionalized benzodiazepinediones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5814-5819.
27. Jadidi, K.; Aryan, R.; Mehrdad, M.; Lugger, T.; Hahn, F.; Weng, S. Simple synthesis, structure and ab initio study of 1,4-benzodiazepine-2,5-diones. *J. Mol. Struct.* **2004**, *692*, 37-42.

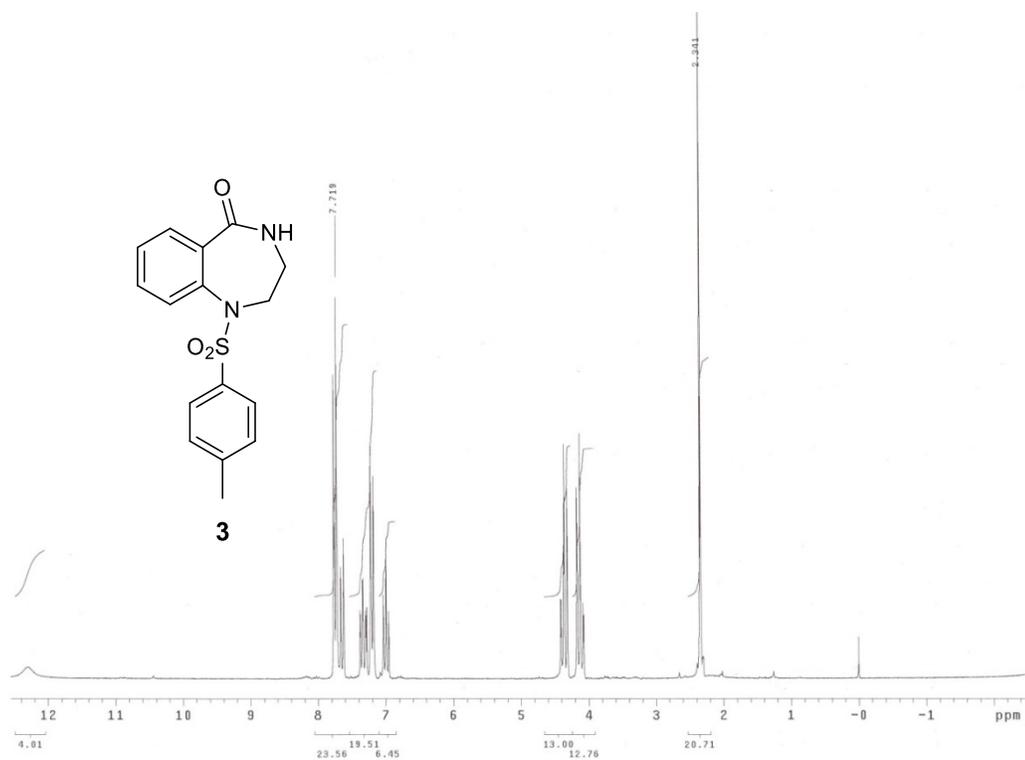
28. Guerrero, L.; Rivero, I. A. 1,2-Dimethylimidazole (DMI) and microwaves in the alkylation of carboxylic acids and phenols with dimethyl and diethyl carbonates. *Arkivoc* **2008**, (xi) 295-306.
29. Rivero, I. A.; Guerrero, L.; Espinoza, K. A.; Meza, M. C.; Rodríguez, J. R. Alkylation of 2,4-(1*H*,3*H*)-Quinazolinédiones with Dialkyl Carbonates Under Microwave Irradiations. *Molecules* **2009**, *14*, 1860-1868.
30. Guerrero, L.; Rivero, I. A. Reaction of *o*-Aminobenzamides with Dialkyl Carbonates and Ionic Liquids: A Novel one-pot, High-yield, Microwave-assisted Synthesis of 1-Alkylquinazoline-2,4-diones. *J. Mex. Chem. Soc.* **2012**, *56*, 201-206.
31. Montes-Ávila, J.; Delgado-Vargas, F.; P. Díaz-Camacho, S. P.; Rivero, I. A. Microwave-assisted synthesis of hydroxyridines and study of the DPPH-scavenging activity. *RSC Advances* **2012**, *2*, 1827-1834.
32. Santilli, A. & Osdene, T. 5*H*-1,4-Benzodiazepin-5-ones. Ring-Closure Reactions of Substituted 2-Aminobenzamides. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1998-2003.
33. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16*, 4467-4470.
34. Han, J.; Liu, Y.; Guo, R. Facile Synthesis of Highly Stable Gold Nanoparticles and Their Unexpected Excellent Catalytic Activity for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction in Water. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2060-2061.
35. Huang, C.-W.; Shanmugasundaram, M.; Chang, H.-M.; Cheng, C.-H. Highly chemoselective coupling of allenylstannanes with organic iodides promoted by Pd(PPh₃)₄/LiCl: an efficient method for the synthesis of substituted allenes. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3635-3641.
36. Karimi, B.; Enders, D. New N-Heterocyclic Carbene Palladium Complex/Ionic Liquid Matrix Immobilized on Silica: Application as Recoverable Catalyst for the Heck Reaction. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1237-1240.
37. Monguchi, Y.; Yanase, T.; Mori, S.; Sajiki, H. A Practical Protocol for the Hiyama Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium on Carbon. *Synthesis* **2013**, *45*, 40-44.
38. Liu, J.; Deng, Y.; Wang, H.; Zhang, H.; Yu, G.; Wu, B.; Zhang, H.; Li, Q.; Marder, T. B.; Yang, Z.; Lei, A. Effective Pd-Nanoparticle (PdNP)-Catalyzed Negishi Coupling Involving Alkylzinc Reagents at Room Temperature. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2661-2664.
39. Field, G. F.; Zally, W. J.; Sternbach, L. H. Structure of Cyclization Products of Substituted 2-Amino-N-(2-hydroxyethyl)benzamides. *J. Org. Chem.* **1985**, *30*, 2098-2100.

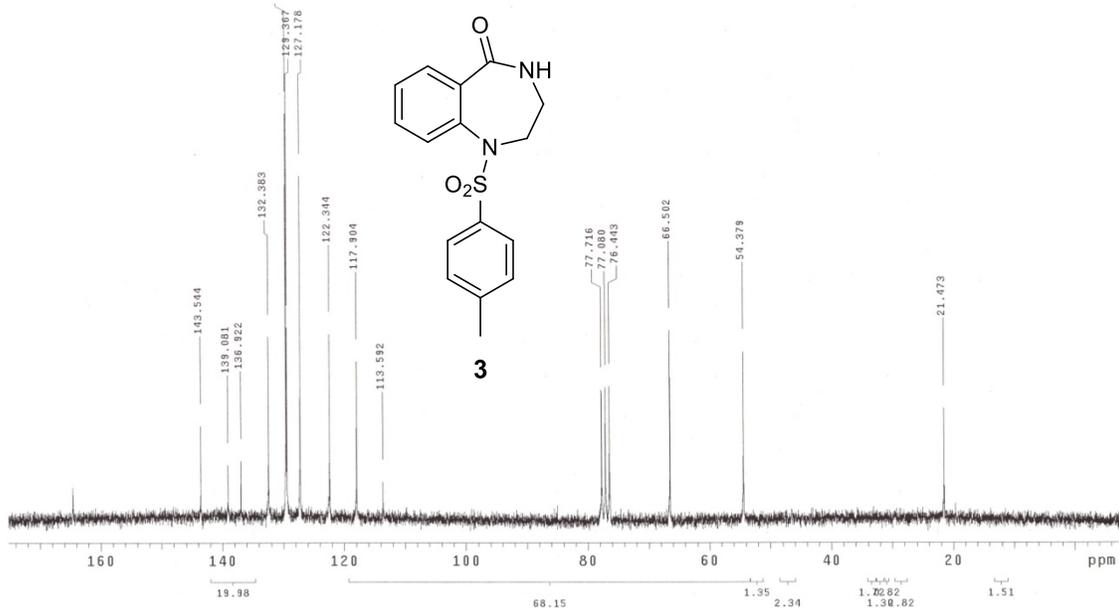
40. Fadda, A.A.; Refat, H. M.; Zaki, M. E. A.; Monir, E. Reaction of Isatoic Anhydride with Bifunctional Reagents: Synthesis of some new Quinazolone fused heterocycles, 2-substituted Anilinoheterocyclic Derivatives and other Related Compounds *Synth. Comm.* **2001**, *31*, 3537-3545
41. Jadidi, K.; Ghahremanzadeh, R.; Asgari, D.; Eslami, P.; Arvin-Nezhad, H. *Monatsh Chem.* **2008**, *139*, 1229–1232.
42. Nain, S.; Arya, M.; Gupta, V.; Sirohi, R.; Kishore, D. *Int. J. Chem. Sci.:* **2008**, *7(2)*, 1255-1262.

VIII. ANEXOS

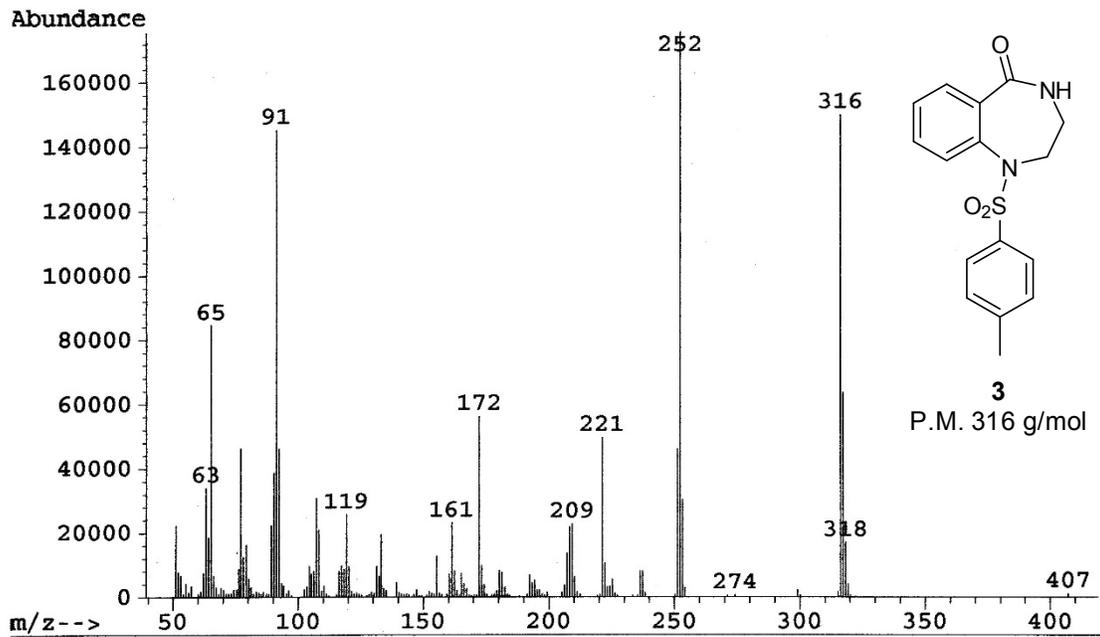


A1. Espectro de IR del núcleo de benzodiazepin-5-ona 3.

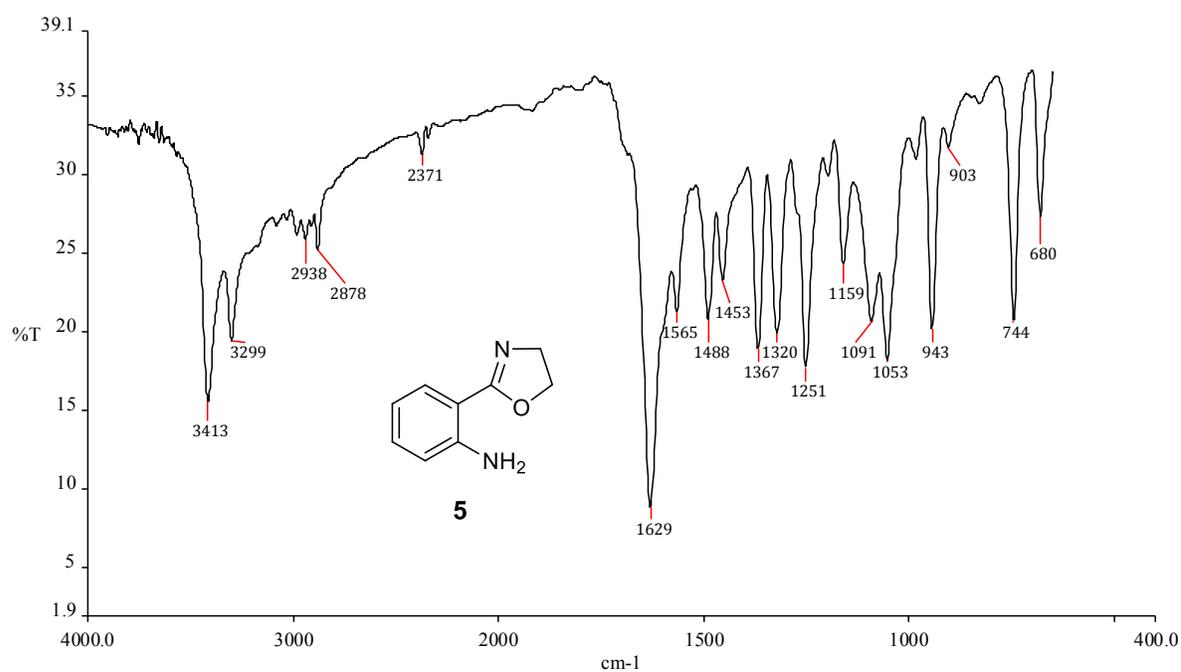
A2. Espectro de ¹H RMN del núcleo de benzodiazepin-5-ona 3.



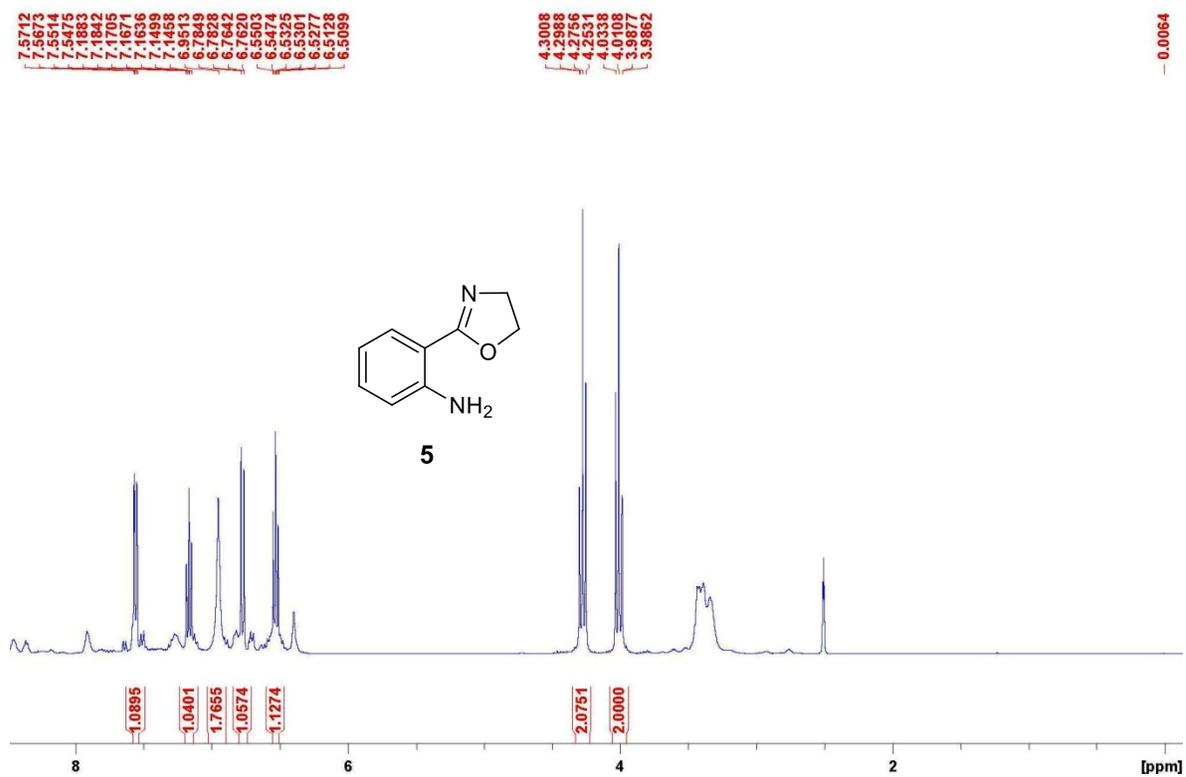
A3. Espectro de RMN ^{13}C RMN del núcleo de benzodiazepin-5-ona **3**.



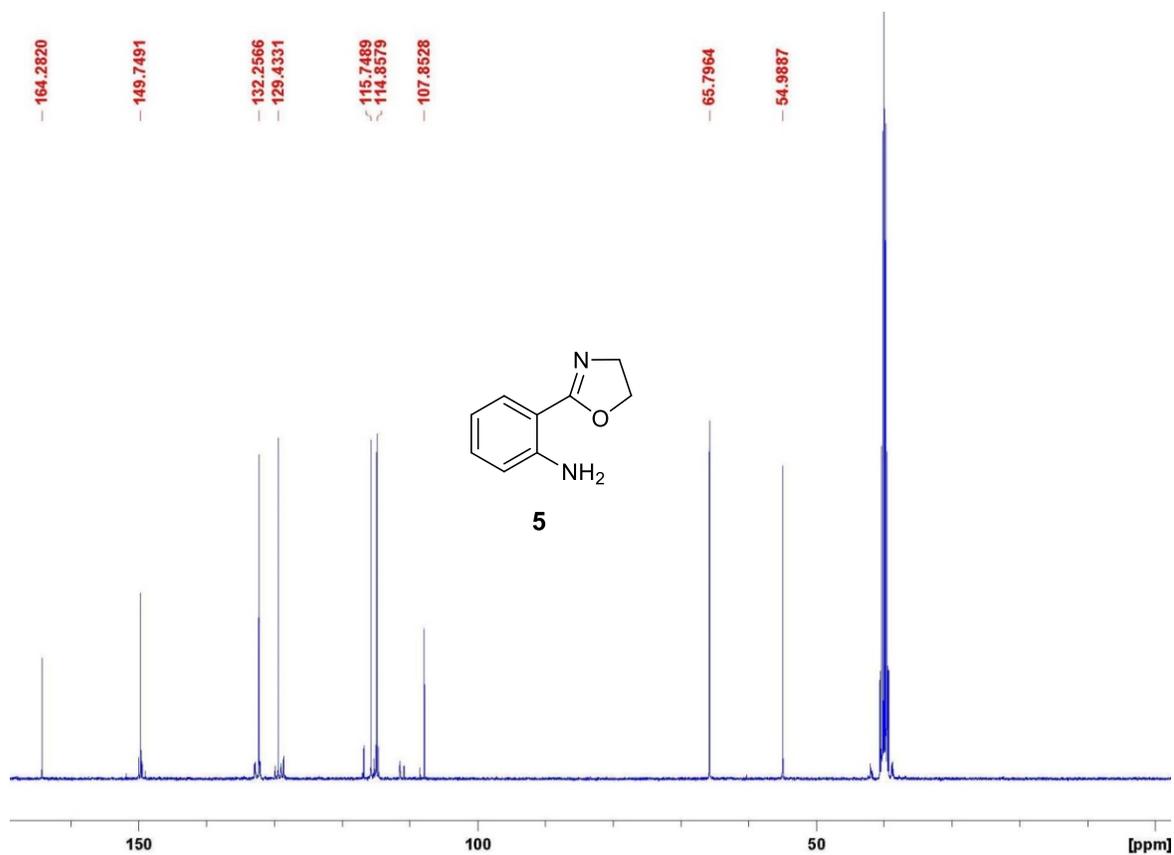
A4. Espectro de masas del núcleo de benzodiazepin-5-ona **3**.



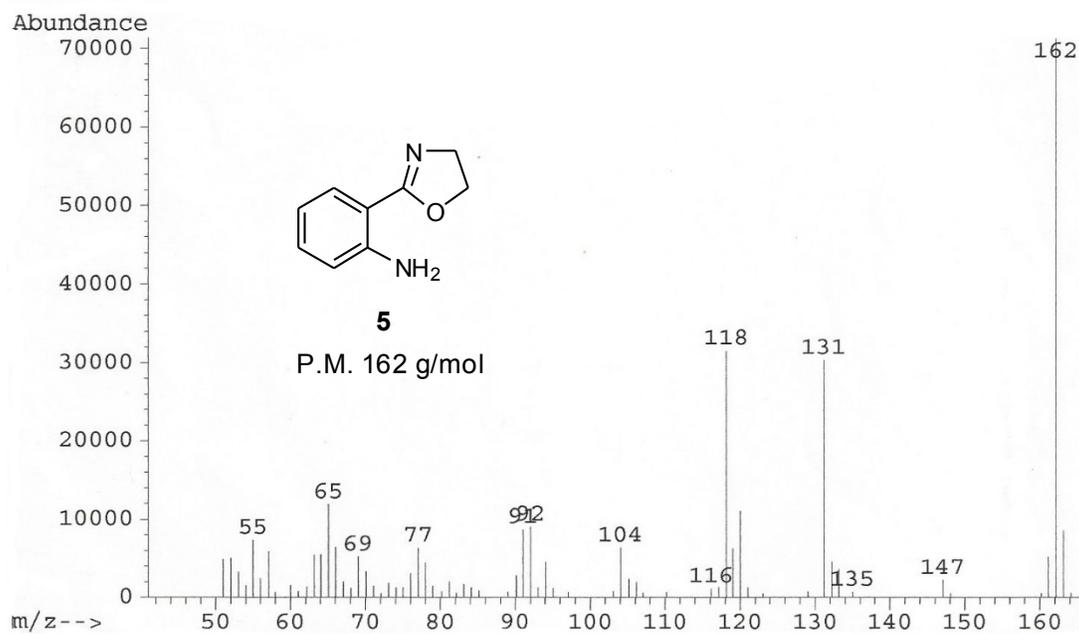
A5. Espectro de IR de la 2-(o-aminofenil)oxazolina (5).



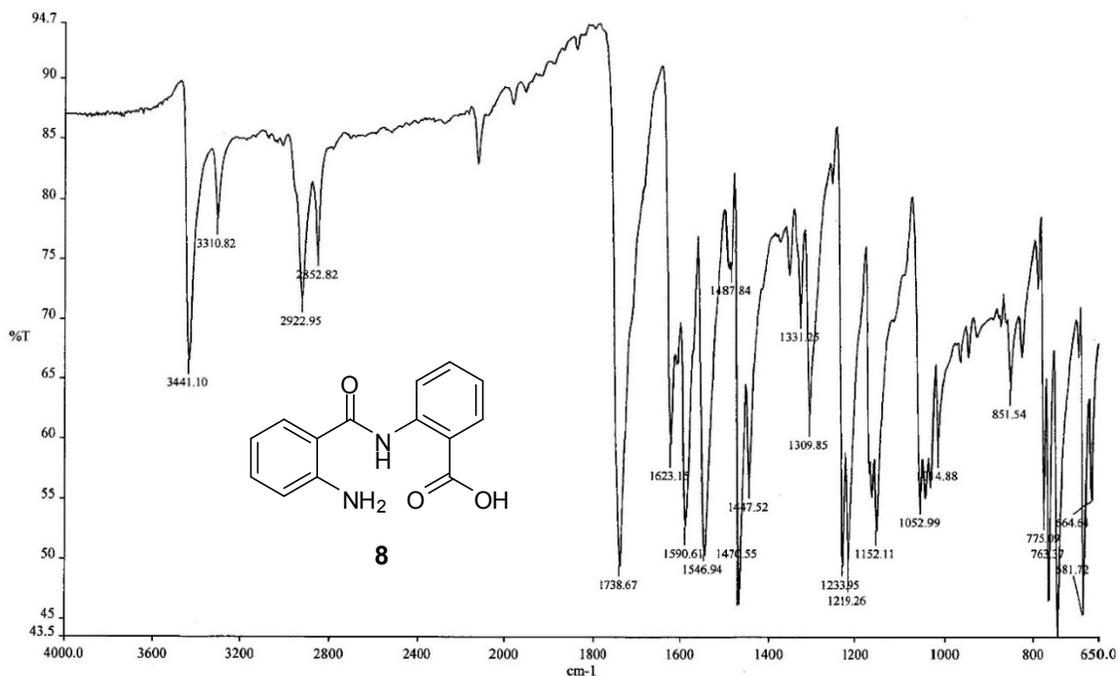
A6. Espectro de ¹H RMN de la 2-(o-aminofenil)oxazolina (5).



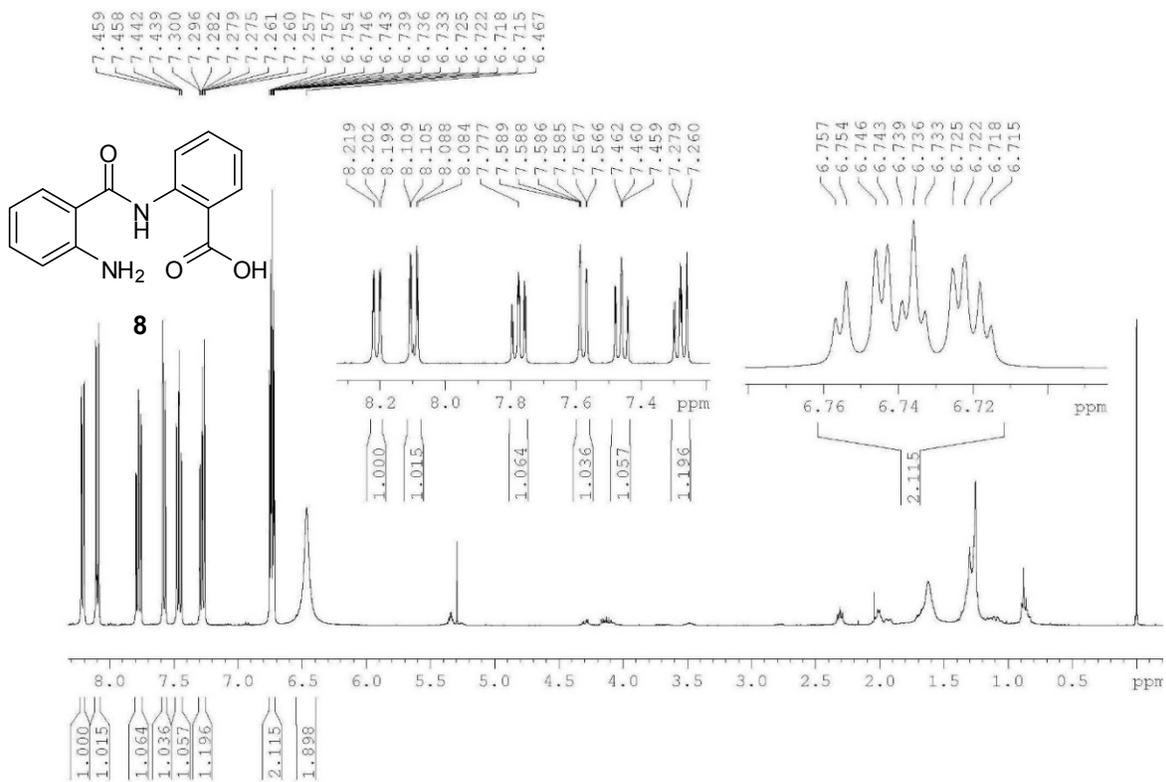
A7. Espectro de ^{13}C RMN de la 2-(o-aminofenil)oxazolina (5).



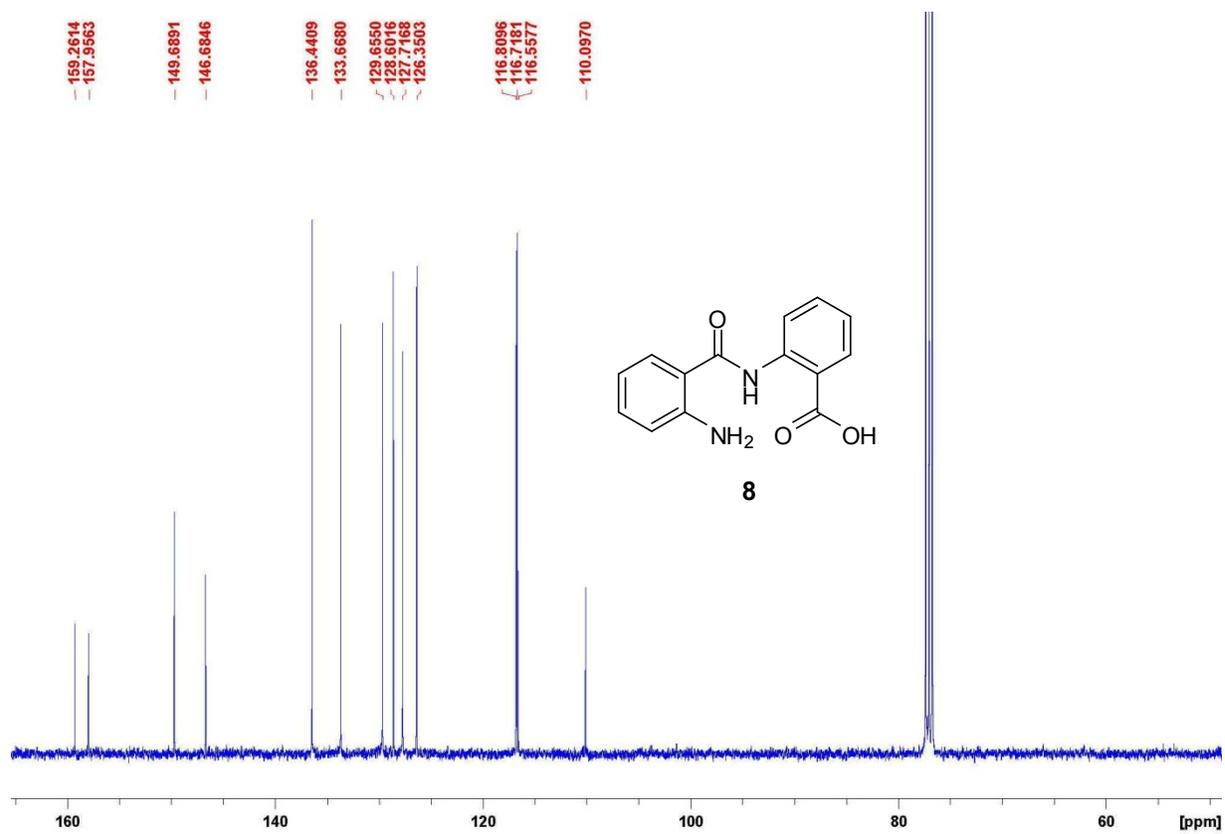
A8. Espectro de masas de la 2-(o-aminofenil)oxazolina (5).



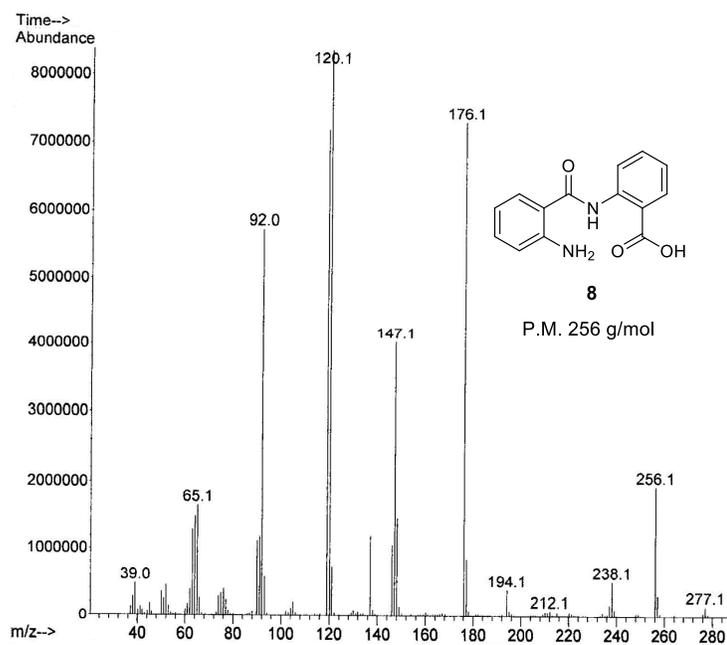
A9. Espectro de IR del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (8).



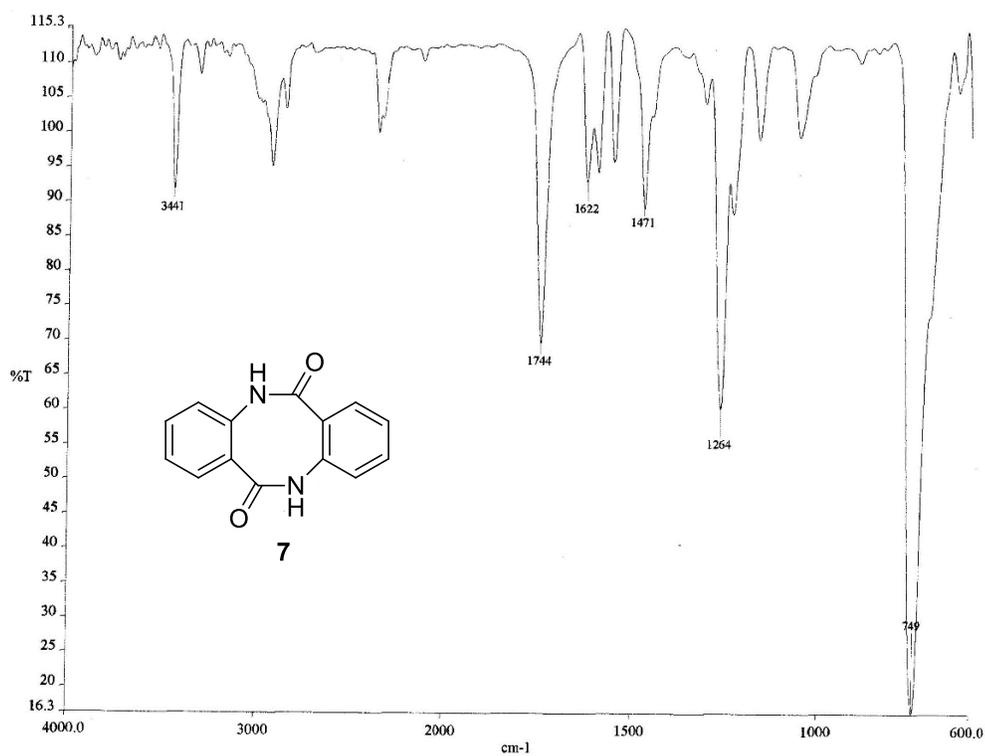
A10. Espectro de ¹H RMN del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (8).



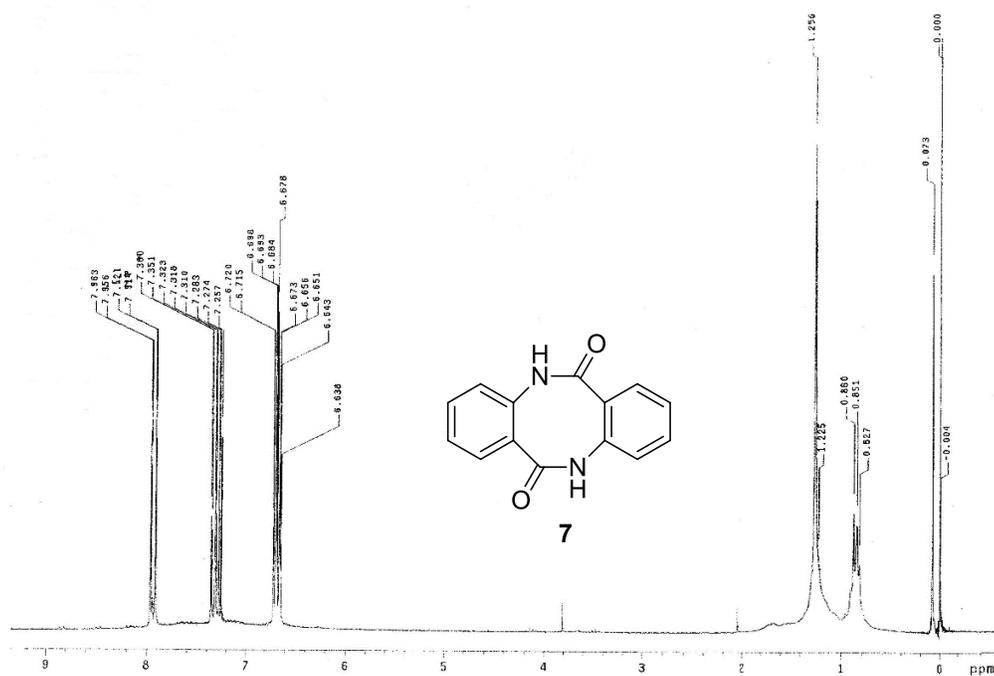
A11. Espectro de ^{13}C RMN del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (8).



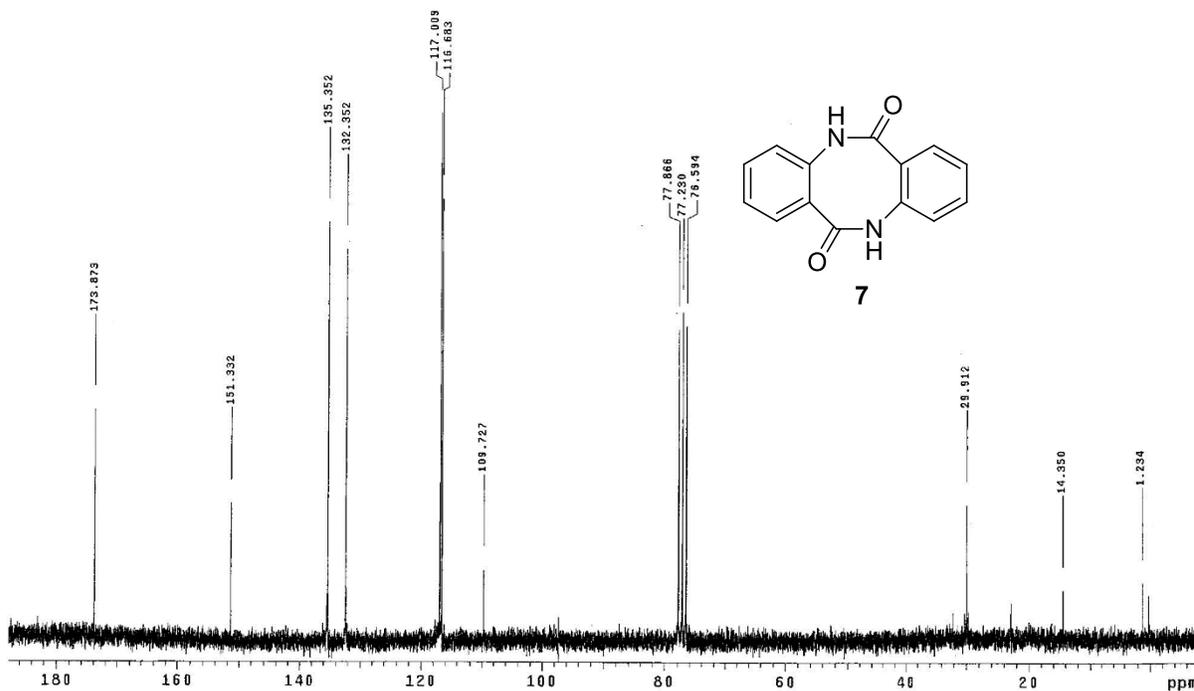
A12. Espectro de masas del ácido 2-(2-aminobenzamido)benzoico (8).



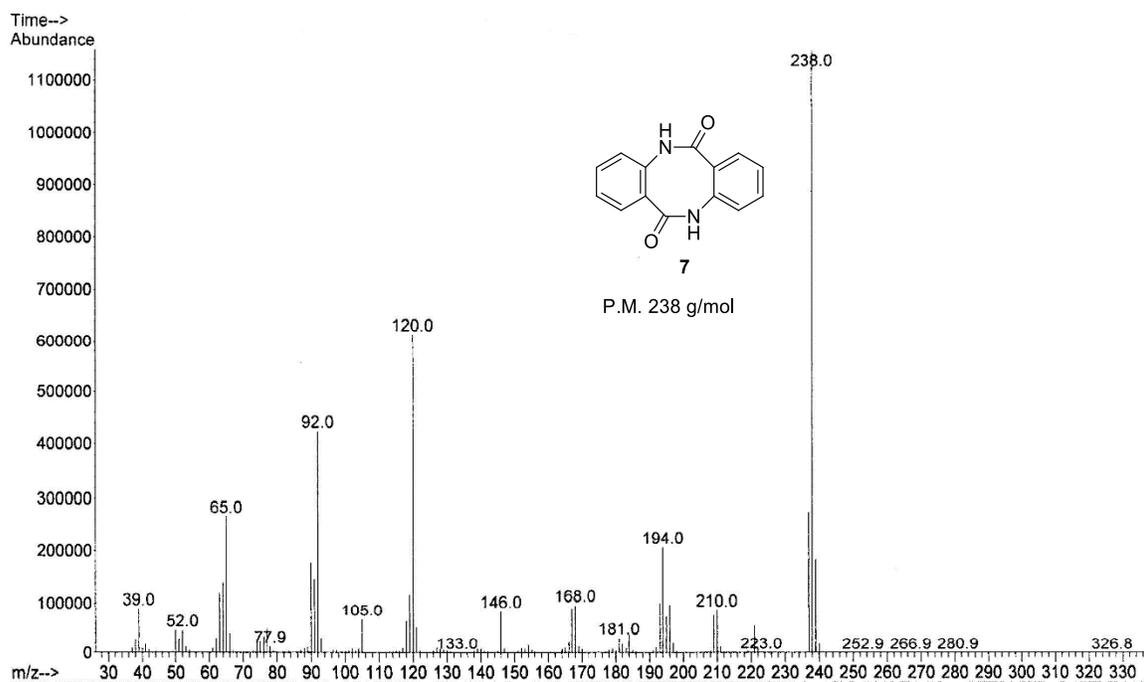
A13. Espectro de IR de la dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona (7).



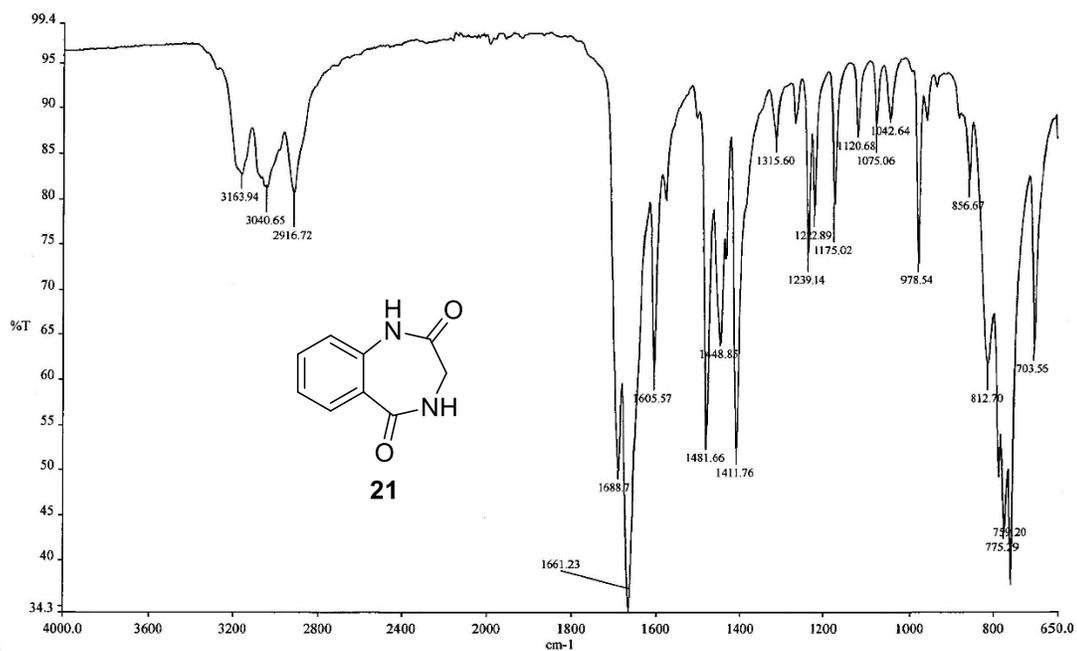
A14. Espectro de ¹H RMN de la dibenzo[*b,f*][1,5]diazocin-6,12(5*H*,11*H*)-diona (7).



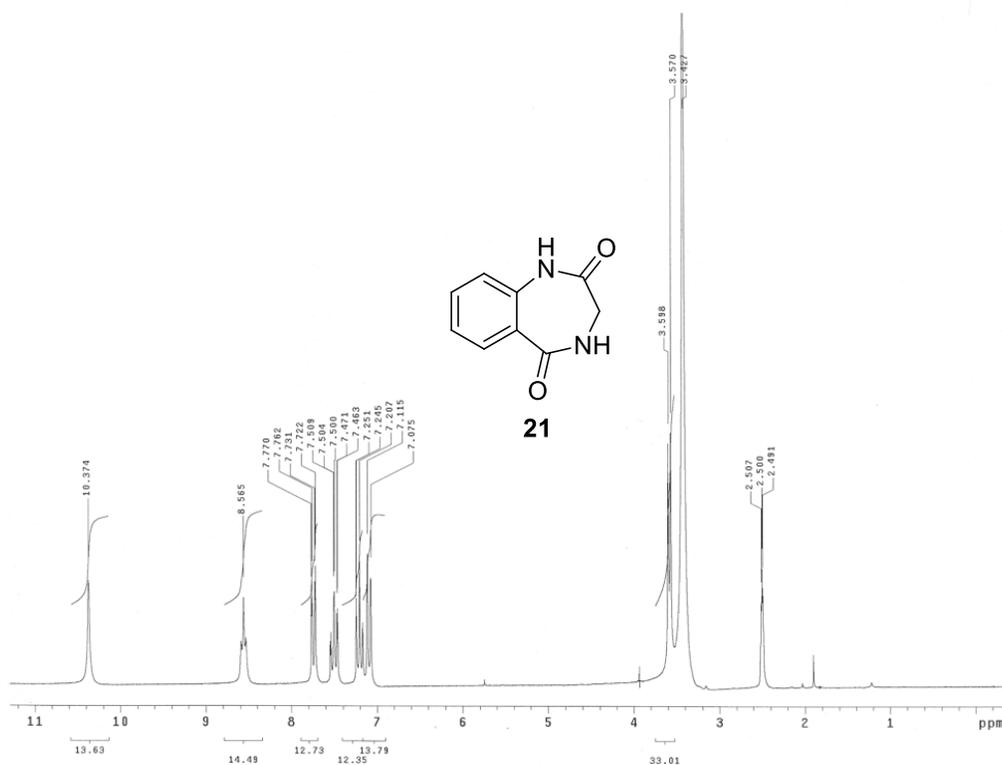
A15. Espectro de ^{13}C RMN de la dibenzo[b,f][1,5]diazocin-6,12(5H,11H)-diona (7).



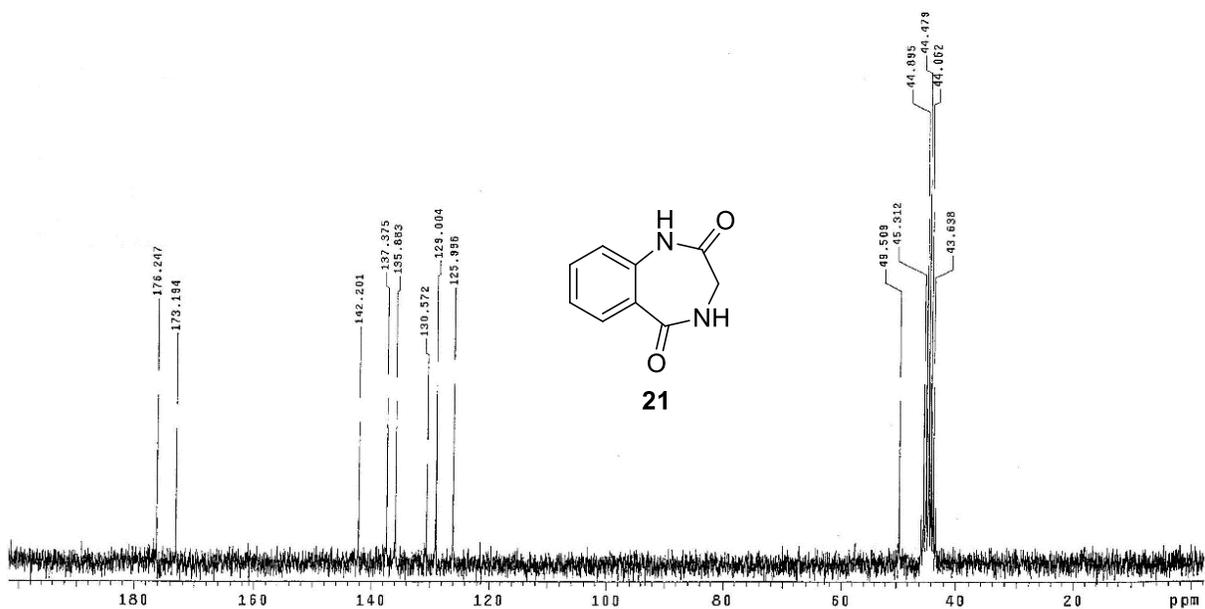
A16. Espectro de masas de la dibenzo[b,f][1,5]diazocin-6,12(5H,11H)-diona (7).



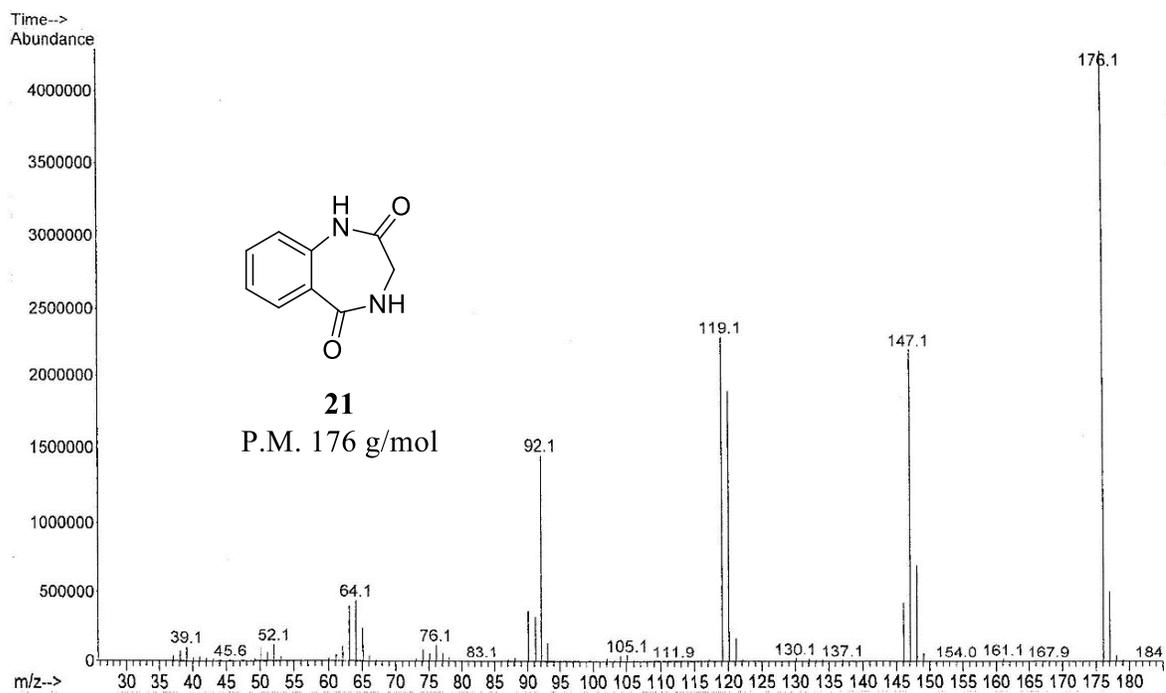
A17. Espectro de IR de 3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (21).



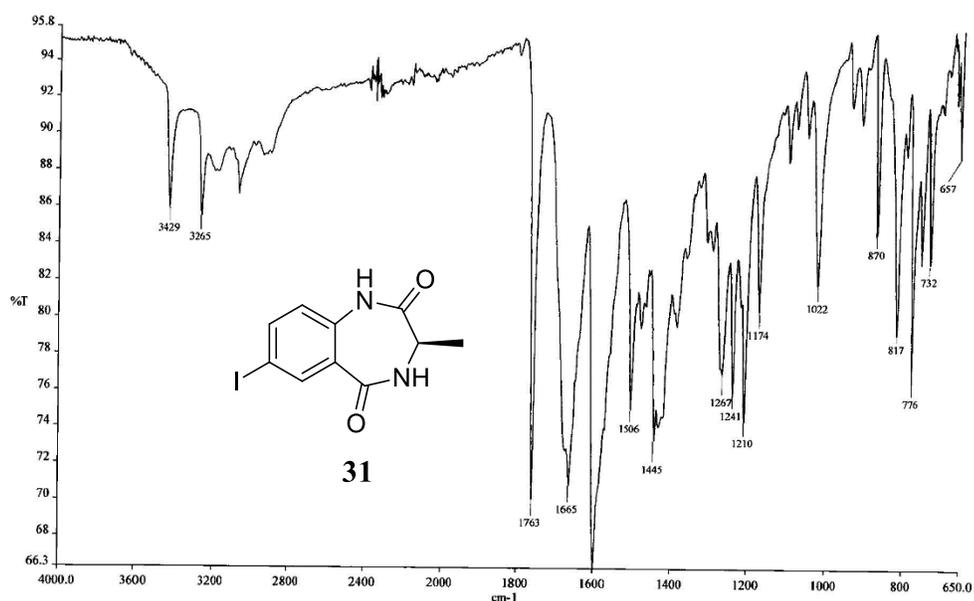
A18. Espectro de ¹H RMN de 3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (21).



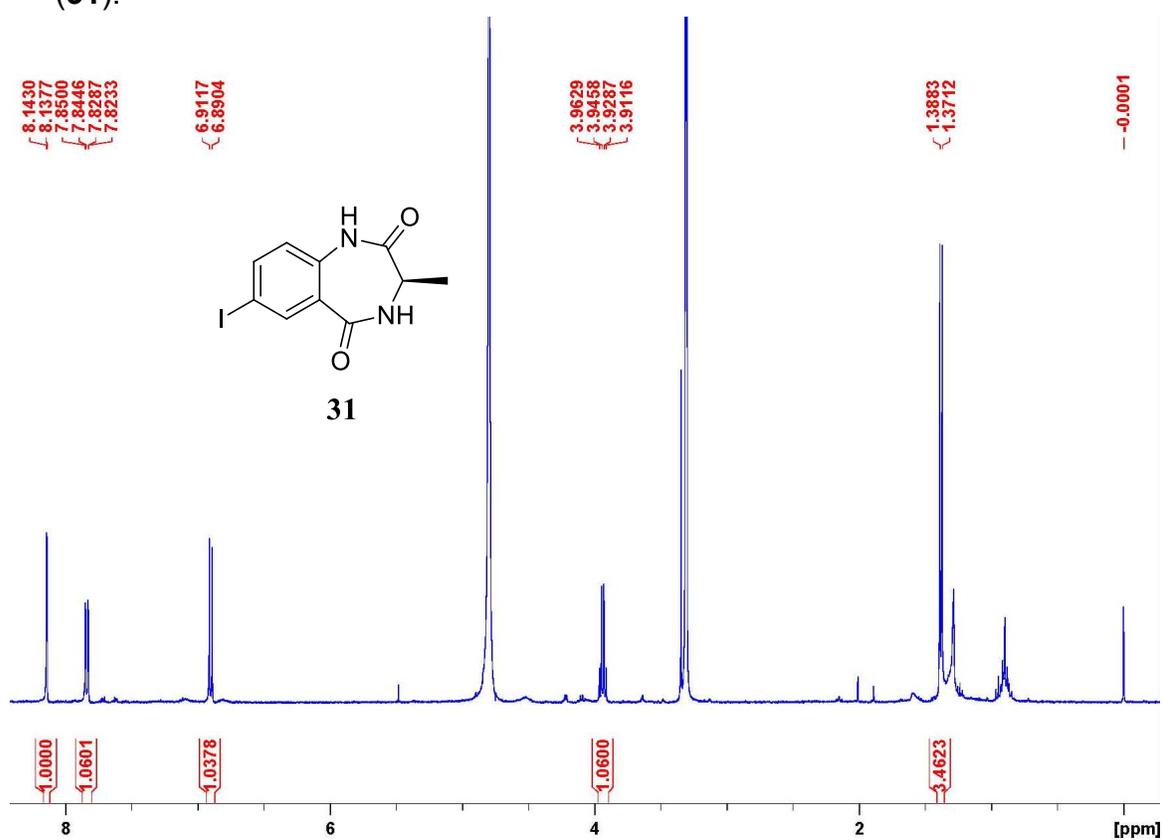
A19. Espectro de ^{13}C RMN de 3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**21**).



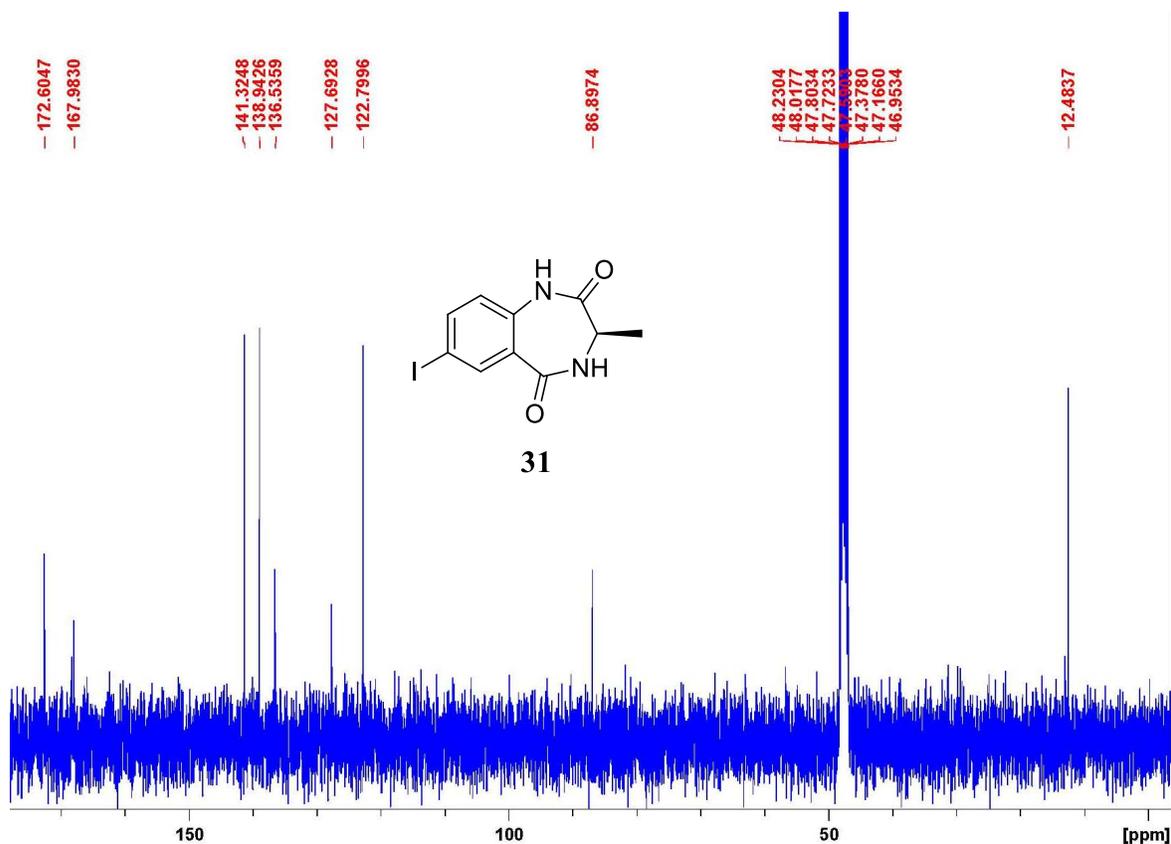
A20. Espectro de masas de 3, 4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**21**).



A21. Espectro de IR de 7-iodo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (31).

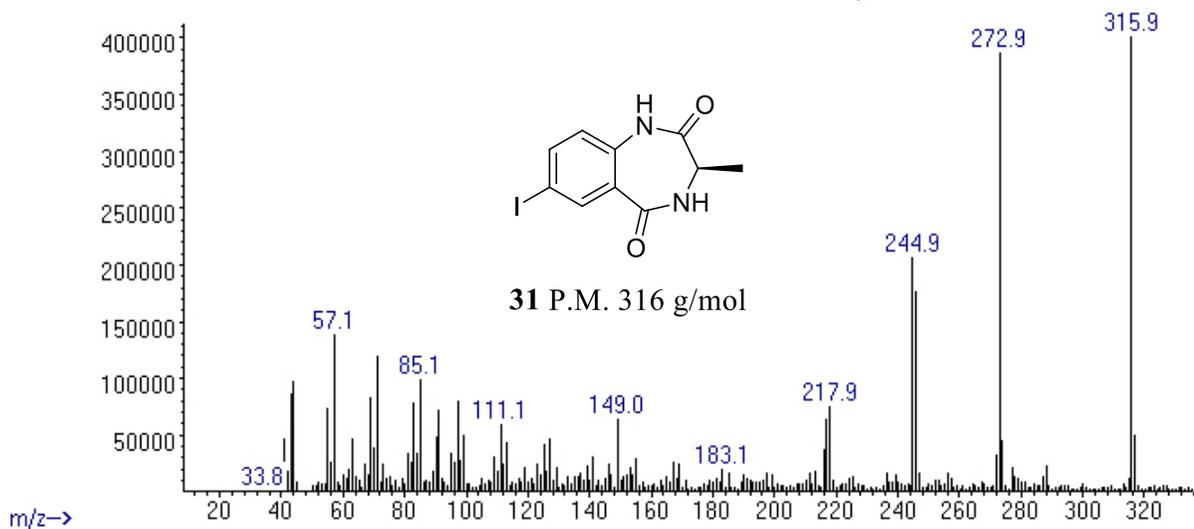


A22. Espectro de RMN ¹H de 7-iodo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (31).



A23. Espectro de RMN ^{13}C de 7-iodo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**31**).

Abundance



A24. Espectro de masas de 7-iodo-3-metil-3,4-dihidro-1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona (**31**).