



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

**SÍNTESIS DE DIBENZODIAZEPINONAS POR REACTIVIDAD DE
ARILAZIDAS**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS**

PRESENTA:

CABRAL SORIANO ADRIÁN

DIRECTOR:

DR. MARCO MARTÍN GONZÁLEZ CHÁVEZ

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

AGOSTO 2024



**UASLP-Sistema de Bibliotecas
Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso
DERECHOS RESERVADOS**

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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



Síntesis de dibenzodiazepinonas por reactividad de arilazidas © Año 2024 por está bajo licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinDerivados 4.0 Internacional

CRÉDITOS INSTITUCIONALES

Este proyecto se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, en el período comprendido de junio de 2023 a julio de 2024 bajo la dirección del Dr. Marco Martín González Chávez.

El programa de Maestría en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCyT, registro 003382. Número de registro de la beca otorgada por CONAHCyT: 835037. Números de CVU 1232331.

Los datos del trabajo titulado Síntesis de dibenzodiazepinonas por reactividad de arilazidas se encuentra bajo el resguardo del Laboratorio de Síntesis Orgánica y Laboratorio de Productos Naturales (Unidad de Biotecnología de Plantas) de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenece a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

SOLICITUD DE REGISTRO DE TESIS MAESTRÍA

San Luis Potosí SLP a 11 / 04 / 2022

Comité Académico

En atención a: **Dr. Sergio Zarazúa Guzmán**

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: Síntesis de dibenzodiazepinonas por reactividad de arilazidas.

que desarrollará el/la estudiante: Adrián Cabral Soriano.

bajo la dirección y/o Co-dirección de: Dr. Marco Martín González Chávez.

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

(Complete la opción que aplique en su caso):

() Sí debido a que: _____

(x) No

() No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

Adrián Cabral Soriano

Nombre y firma del estudiante

Marco Martín González Chávez

Nombre y firma del/la Director/a de Tesis



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

POSGRADO EN CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS

SÍNTESIS DE DIBENZODIAZEPINONAS POR REACTIVIDAD DE
ARILAZIDAS

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS
FARMACOBIOLOGICAS

PRESENTA:

CABRAL SORIANO ADRIÁN

SINODALES

Presidente: Dr. Aldo A. Rodríguez Menchaca _____

Secretario: Dr. Rodolfo González Chávez _____

Vocal: Dr. Roberto Martínez _____

Vocal: Dr. Jaime Cardoso Ortiz _____

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

AGOSTO 2024

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dr. Marco Martín González Chávez director de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Aldo A. Rodríguez Menchaca asesor de tesis. Adscrito al Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Roberto Martínez asesor externo. Adscrito al Posgrado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Dr. Jaime Cardoso Ortiz asesor externo. Adscrito al Posgrado en Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, Zac.

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

San Luis Potosí SLP a 06/19/2024

En la ciudad de San Luis Potosí el día 19 del mes de junio del año 2024. El que suscribe Adrián Cabral Soriano Alumno(a) del programa de posgrado Ciencias Farmacobiológicas adscrito a la Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autor(a) intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dr. Marco Martín González Chávez y cede los derechos del trabajo titulado Síntesis de dibenzodiazepinonas por reactividad de arilazidas a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección cabraladrian90@gmail.com o gcmm@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Adrián Cabral Soriano
Nombre y firma del alumno



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 07/ 04 / 2024

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada Síntesis de dibenzodiazepinonas por reactividad de arilazidas presentada por el autor Adrián Cabral Soriano. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 06 % excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E

Dr. Sergio Zarazúa Guzmán

Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Farmacobiológicas.

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis Dr. Marco Martín González Chávez por la oportunidad de trabajar con él, su confianza, apoyo y sus enseñanzas.

A mis padres, Modesto Cabral e Irma Soriano, por haberme formado como la persona que soy hoy en día. Sin su incondicional apoyo y constante aliento, no habría sido posible alcanzar mis logros, incluyendo este. Les debo todo lo que soy y todo lo que he logrado.

A mi hermana, Alondra Cabral, que siempre está a mi lado brindándome su apoyo incondicional. Su presencia constante y su aliento han sido fundamentales para mi progreso y bienestar. Agradezco profundamente su amor.

Al M.C. Juan Carlos Posadas Hurtado por compartir sus conocimientos, ayudarme en la obtención de espectros de infrarrojo y en el manejo del HPLC.

A los Doctores Jaime Cardos Ortiz, Aldo A. Rodríguez Menchaca y Roberto Martínez por sus sabios consejos y observaciones en la redacción de este trabajo y seminarios presentado.

A todos mis maestros que me brindaron su conocimiento a lo largo de los dos años de mi estancia en la maestría.

A mis compañeros del laboratorio de síntesis orgánica M-203. Brayan Arias, Anahí Carreón, Javier Gómez, Rafa Carrillo, Luis Flores, Nadiezhda Flores y Johana Aguilar, por hacer más amenos mis días en el laboratorio.

RESUMEN

Palabras claves: Dibenzodiazepinonas, arilazidas, arilnitrenos, reactividad.

Las 5,10-dihidro-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-11-onas (dibenzodiazepinonas) son derivados de las dibenzodiazepinas, unos de los principales fármacos utilizados en la clínica de tipo azepina. La dibenzodiazepinona (DBZ) está conformada por una estructura tricíclica constituida por un anillo central de siete miembros, este implica dos heteroátomos de nitrógeno y un carbonilo (1,4-diazepan-5-ona), al que se encuentran asociados dos anillos de benceno. Debido a sus características estructurales, las DBZ presentan una gran variedad de actividades biológicas, por consiguiente, para la obtención de estos heterociclos se ha buscado la alternativa sintética más idónea, sin embargo, todas se rigen bajo el mismo principio de acoplamiento de Ullmann-Goldberg, por consecuencia se requieren nuevas propuestas sintéticas bajo otros principios de reactividad.

En este trabajo, se presentan los resultados obtenidos al tratar de sintetizar DBZ por reactividad de arilazidas en cuatro etapas de reacción, utilizando diversos disolventes aromáticos y grupos funcionales en las arilazidas, para seleccionar las mejores condiciones de reacción. Desafortunadamente, mediante esta metodología la formación de las DBZ sustituidas no fue posible. No obstante, el estudio constituye el primer ejemplo de reactividad de arilazidas con grupos amidas en posición *orto*, que produce compuestos heterocíclicos como las R-indazolonas y R-dibenzodiazepinas. Las reacciones intramoleculares de inserción C-H pueden ser impedidas por la conformación de la arilazida y la compatibilidad reactiva con otros grupos funcionales.

ABSTRACT

Keywords: Dibenzodiazepinones, arylazides, aryl nitrenes, reactivity.

5,10-Dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ones (dibenzodiazepinones) are derivatives of dibenzodiazepines, one of the main drugs used clinically of the azepine type. Dibenzodiazepinones (DBZ) are a tricyclic structure made up of a seven-member central ring; this involves two nitrogen heteroatoms and a carbonyl (1,4-diazepan-5-one), associated with two benzene rings. Due to their structural characteristics DBZ present a wide variety of biological activities; therefore, to obtain these heterocycles, the most suitable synthetic alternative has been sought; however, they all operate under the same Ullmann-Goldberg coupling principle, consequently, new synthetic proposals are required under other reactivity principles.

Therefore, in this work, the synthesis of DBZ by the reactivity of aryl azides is presented through four reaction stages, in which various solvents and functional groups were tested to choose the best reaction conditions; through this methodology, the formation of DBZ does not occur. However, the study constitutes the first example of the reactivity of aryl azides with amide groups in the ortho position, demonstrating the formation of heterocycle compounds, for example, R-indazolones and R-dibenzodiazepines, in addition, other products, the reduction of the azide group and the carbonyl group and of an azocompound that was possible to analyze using the gas chromatography with mass spectrometry technique. The conformation of aryl azide and reactive compatibility with other functional groups can attenuate intramolecular C-H insertion reactions.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Dibenzodiazepinona	1
1.2. Azida.....	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1. Obtención de la dibenzodiazepinona	4
2.2. Características de azidas	10
2.3. Reacciones generadas mediante el grupo arilazida.....	11
2.4. Nitreno y su reactividad.....	12
2.5. Síntesis de heterociclos mediante azidas orgánicas	13
3. JUSTIFICACIÓN.....	15
4. HIPÓTESIS.....	16
6. OBJETIVO GENERAL	17
6.1. Objetivos específicos	17
7. MATERIAL.....	18
8. METODOLOGÍA	19
8.1. Síntesis del ácido 2-aminobenzoico (C ₇ H ₇ NO ₂).....	19
8.2. Síntesis del ácido 2-azidobenzoico (C ₇ H ₅ N ₃ O ₂).....	19
8.3. Síntesis de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida (C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O).....	19
8.4. Temperatura de descomposición media	20
8.5. Productos de reacción por reactividad de arilazidas.	21
8.6. Análisis por cromatografía de gases	21
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	23
9.1. Elucidación de la estructura del ácido 2-nitrobenzoico (C ₇ H ₅ NO ₄).....	23
9.2. Síntesis del ácido 2-aminobenzoico (C ₇ H ₇ NO ₂)	24
9.3. Síntesis del ácido 2-azidobenzoico (C ₇ H ₅ N ₃ O ₂).....	25
9.4. Síntesis de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida (C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O).....	26
9.5. Temperatura de descomposición media	29
9.6. Análisis por cromatografía de gases	38
9.7. Productos de reacción por reactividad de arilazidas	40
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFÍA.....	51
ANEXOS.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fármacos de siete miembros de tipo benzodiazepina.	1
Figura 2. Fármacos de siete miembros de tipo dibenzodiazepinona de interés clínico.	2
Figura 3. Estructura en resonancia del grupo azida.	3
Figura 4. Estados isoelectrónicos del arilnitreno.	13
Figura 5. Espectro de IR del ácido 2-nitrobenzoico.	24
Figura 6. Espectro de IR del ácido 2-nitrobenzoico.	25
Figura 7. Espectro de IR del ácido 2-azidobenzoico.	26
Figura 8. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida.	27
Figura 9. Correlación lineal, curvas de la termólisis de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida.	30
Figura 10. Correlación exponencial, curvas de la termólisis de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida.	30
Figura 11. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm.	31
Figura 12. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 150°C.	32
Figura 13. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 160°C.	33
Figura 14. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 170°C.	34
Figura 15. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 180°C.	35
Figura 16. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 190°C.	36
Figura 17. Cromatograma de la 2-azido- <i>N</i> -fenilbenzamida 1000 ppm a 200°C.	37
Figura 18. Productos de la mezcla de reacción (53-59) con distintas relaciones molares de disolventes aromáticos.	39
Figura 19. Espectro de masas del 2-fenil-1,2-dihidro-3 <i>H</i> -indazol-3-ona.	39
Figura 20. Productos de reacción de los diversos sustituyentes con difenil éter 1:5.	48
Figura 21. Esquema global de reacción de las fenilbenzamidias vía termólisis.	49
Figura 22. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-fluorofenil)benzamida.	53
Figura 23. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-clorofenil)benzamida.	54
Figura 24. Espectro de IR del ácido 4-(2-azidobenzamida)benzoico.	55
Figura 25. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-nitrofenil)benzamida.	56
Figura 26. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-cianofenil)benzamida.	57
Figura 27. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(<i>p</i> -metil)benzamida.	58
Figura 28. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-metoxifenil)benzamida.	59
Figura 29. Espectro de IR de la 2-azido- <i>N</i> -(4-hidroxifenil)benzamida.	60

Figura 30. Espectro de IR de la 4-(2-azidobenzamido)benzoato de metilo.	61
Figura 31. Espectro de IR del N-(4-acetamidofenil)-2-azidobenzamida.	62
Figura 32. Espectro de masas de 53a	63
Figura 33. Espectro de masas de 53b	64
Figura 34. Espectro de masas de 53d	65
Figura 35. Espectro de masas de 54b	66
Figura 36. Espectro de masas de 53c	67
Figura 37. Espectro de masas de 53d	68
Figura 38. Espectro de masas de 55a	69
Figura 39. Espectro de masas de 55b	70
Figura 40. Espectro de masas de 55c	71
Figura 41. Espectro de masas de 55d	72
Figura 42. Espectro de masas de 55e	73
Figura 43. Espectro de masas de 56a	74
Figura 44. Espectro de masas de 56b	75
Figura 45. Espectro de masas de 56c	76
Figura 46. Espectro de masas de 57a	77
Figura 47. Espectro de masas de 58a	78
Figura 48. Espectro de masas de 58b	79
Figura 49. Espectro de masas de 58c	80
Figura 50. Espectro de masas de 58d	81
Figura 51. Espectro de masas de 58e	82
Figura 52. Espectro de masas de 59a	83
Figura 53. Espectro de masas de 60d	84
Figura 54. Espectro de masas de 60e	85
Figura 55. Espectro de masas de 61d	86

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de dibenzodiazepinona por Hanze.	5
Esquema 2. Síntesis de dibenzodiazepinona por Dawei.....	6
Esquema 3. Síntesis de dibenzodiazepinona por Yao.	6
Esquema 4. Síntesis de dibenzodiazepinona por Cao Ke.....	7
Esquema 5. Métodos generales para la síntesis de la dibenzodiazepinona.	8
Esquema 6. Síntesis de dibenzo[1,2,5]tiadiazepinonas por Ramírez-Martínez.	10
Esquema 7. Reacciones de las arilazidas para la transformación de grupos amina y nitreno.	11
Esquema 8. Estados de resonancia de las arilazidas.	11
Esquema 9. Reacciones del sistema arilazida.	12
Esquema 10. Síntesis de heterociclos mediante reactividad de arilazidas.	14
Esquema 11. Esquema general de la ruta sintética experimental.....	23

BIBLIOGRAFÍA

- Albini, A., Bettinetti, G., & Minoli, G. (1997). Reactivity of singlet and triplet aryl nitrenes: Temperature-dependent photodecomposition of 1-(2-azidophenyl)-3,5-dimethylpyrazole. *Journal of the American Chemical Society*, 119(31), 7308–7315. <https://doi.org/10.1021/ja970588i>
- Aniban, X., Mamidala, S., & Burke, A. J. (2018). Metal-Catalyzed Routes to Dibenzodiazepines (DBDAs) and Structural Analogues: Recent Advances. *European Journal of Organic Chemistry*, 2018(47), 6743–6753. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801304>
- Cao, K., Yan, J., Yan, F., & Yin, T. (2021). Synthesis and evaluation of antitumor activity of dibenzodiazepine derivatives. *Molecular Diversity*, 25(2), 1111–1122. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10051-z>
- Carlson, A. S., & Topczewski, J. J. (2019). Allylic azides: Synthesis, reactivity, and the Winstein rearrangement. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 17(18), 4406–4429. <https://doi.org/10.1039/c8ob03178a>
- Laha, J. K., Manral, N., & Hunjan, M. K. (2019). Palladium-catalysed regioselective: N-arylation of anthranilamides: A tandem route for dibenzodiazepinone synthesis. *New Journal of Chemistry*, 43(19), 7339–7343. <https://doi.org/10.1039/c9nj00539k>
- Nayl, A. A., Aly, A. A., Arafa, W. A. A., Ahmed, I. M., Abd-Elhamid, A. I., El-Fakharany, E. M., Abdelgawad, M. A., Tawfeek, H. N., & Bräse, S. (2022). Azides in the Synthesis of Various Heterocycles. *Molecules*, 27(12), 1–73. <https://doi.org/10.3390/molecules27123716>
- Praveen Kumar, C., Reddy, T. S., Mainkar, P. S., Bansal, V., Shukla, R., Chandrasekhar, S., & Hügél, H. M. (2016). Synthesis and biological evaluation of 5,10-dihydro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-one structural derivatives as anti-cancer and apoptosis inducing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108(2016), 674–686. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.007>

- Rafiee, F., & Khavari, P. (2020). Preparation of aryl azides of aryl boronic acids and one-pot synthesis of 1,4-diaryl-1,2,3-triazoles by a magnetic cysteine functionalized GO-Cu/II nanocomposite. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(9), 1–8. <https://doi.org/10.1002/aoc.5789>
- Ramírez-Martínez, J. F., González-Chávez, R., Guerrero-Alba, R., Reyes-Gutiérrez, P. E., Martínez, R., Miranda-Morales, M., Espinosa-Luna, R., González-Chávez, M. M., & Barajas-López, C. (2013). Dibenzo[1,2,5]thiadiazepines are non-competitive GABAA receptor antagonists. *Molecules*, 18(1), 894–913. <https://doi.org/10.3390/molecules18010894>
- Seifinoferest, B., Tanbakouchian, A., Larijani, B., & Mahdavi, M. (2021). Ullmann-Goldberg and Buchwald-Hartwig C–N Cross Couplings: Synthetic Methods to Pharmaceutically Potential N-Heterocycles. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 10(6), 1319–1344. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100072>
- Takahashi, Y., Hirokawa, T., Watanabe, M., Fujita, S., Ogura, Y., Enomoto, M., & Kuwahara, S. (2015). First synthesis of BU-4664L. *Tetrahedron Letters*, 56(41), 5670–5672. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.08.070>
- Tanimoto, H., & Kakiuchi, K. (2013). Recent applications and developments of organic azides in total synthesis of natural products. *Natural Product Communications*, 8(7), 1021–1034. <https://doi.org/10.1177/1934578x1300800730>
- Tryniszewski, M., Bujok, R., Gańczarczyk, R., & Wróbel, Z. (2020). Reductive Condensation of a Nitro Group with Carboxylic Acids Promoted by Phosphorus(III) Compounds: A Short Route to 5 H -Dibenzo[b, e][1,4]diazepin-11(10 H)-ones. *Synthesis (Germany)*, 52(2), 3086–3094. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707347>
- Tselikhovsky, D., & Buchwald, S. L. (2011). Concise palladium-catalyzed synthesis of dibenzodiazepines and structural analogues. *Journal of the American Chemical Society*, 133(36), 14228–14231. <https://doi.org/10.1021/ja206229y>