

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería Campus Tijuana

Maestría y Doctorado en Ciencias e Ingeniería



“Síntesis de una Biblioteca de *Bis*-Intercaladores de ADN de Sistemas tipo: *Orto*-aminobenzamida y Quinazolinédiona; utilizando poliaminas como grupos espaciadores”

TESIS

Que para obtener el grado de

DOCTOR EN CIENCIAS

Presenta

MCQ. JESÚS RAMÓN RODRÍGUEZ APODACA

Tijuana, Baja California

Octubre 2012

A Jehová Dios, Nuestro Sr. Jesucristo...

Y a Mi Familia con...

$$x^2 + \left(y - \sqrt[3]{x^2}\right)^2 = 1$$

CONTENIDO

	Página
Hoja de Aprobación.	iii
Dedicatorias.	iv
Contenido.	v
Lista de Abreviaturas.	viii
Lista de Figuras.	x
Lista de Esquemas.	xiii
Lista de Tablas.	xv
Vita.	xvii
Agradecimientos.	xx
Reconocimiento.	xxiii
Resumen de Tesis.	xxiv
I. INTRODUCCIÓN.	1
II. GENERALIDADES.	5
2.1 Cromóforos farmacóforos.	5
2.2 Intercaladores moleculares.	7
2.2.1 <i>mono, bis y tris</i> intercaladores.	8
2.2.2 <i>mono</i> -intercaladores.	8
2.2.3 <i>bis</i> -intercaladores.	9
2.2.4 <i>tris y poli</i> -intercaladores.	14

2.3 Interacción de los farmacóforos con el ADN.	16
2.3.1 Agentes alquilantes.	16
2.3.1.1 Bisulfan.	18
2.3.1.2 <i>cis</i> -platino.	19
2.3.2 Agentes intercaladores.	20
2.3.2.1 Cloroquina y quinina.	22
2.3.2.2 Proflavina.	23
2.3.2.3 Dactinomicina.	24
2.3.2.4 Doxorrubicina.	26
2.4 Farmacóforos tipo quinazolinediona.	26
2.5 Métodos de obtención de quinazolinedionas.	28
2.5.1 Por medio de la reacción de la reacción de α -ciano- β - dimetilaminocrotonamida con antranilato de etilo.	28
2.5.2 Por medio de la reacción del ácido antranílico y cianato de potasio (KNCO) como materiales de partida.	29
2.5.3 Por medio de la reacción del metil <i>N</i> -tricloroacetilantranilo e hidracina como materiales de partida.	31
2.5.4 Como producto minoritario en la ciclocondensación del 2- tioxo-4-quinazolinona.	32
2.5.5 A partir de anhídridos.	34
2.5.5.1 Como producto de la reacción de condensación de anhídridos con urea.	35
2.5.5.2 Como producto de la reacción de condensación de anhídrido isatóico con ésteres fosforamídicos.	36
2.5.5.3 Partiendo de anhídrido isatóico y aminas primarias.	38
III. EXPERIMENTAL.	42
3.1 Generalidades.	42

3.2 Ruta general para la síntesis de quinazolinedionas <i>mono</i> -protegidas (III-a, III-b, III-c).	43
3.2.1 Método general para la síntesis de las aminas <i>mono</i> -protegidas (I-a, I-b, I-c).	45
3.2.2 Método general para la síntesis de las <i>orto</i> -aminobenzamidas monoprotégidas (II-a, II-b, II-c).	48
3.2.3 Método general para la síntesis de las quinazolinedionas <i>mono</i> -protegidas (III-a, III-b, III-c).	52
3.3 Ruta general para la síntesis de <i>bis</i> -quinazolinedionas.	54
3.3.1 Método general para la síntesis de <i>bis</i> -ortoaminobenzamidas (IV-i al IV-vi).	56
3.3.2 Método general para la síntesis de <i>bis</i> -quinazolinedionas (V-i al V-vi).	62
3.3.3 Método general para la síntesis de <i>bis</i> -quinazolinedionas metiladas (VI-i al VI-vi).	67
3.4 Ruta general para la síntesis de <i>tris</i> -quinazolinedionas.	69
3.4.1 Método general para la síntesis de <i>tris</i> -ortoaminobenzamidas.	70
3.4.2 Método general para la síntesis de <i>tris</i> -quinazolinediona.	72
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	74
4.1 Síntesis de <i>mono</i> -quinazolinedionas.	74
4.2 Síntesis de <i>bis</i> -ortoaminobenzamidas.	87
4.3 Síntesis de <i>bis</i> -quinazolinedionas.	95
4.4 Síntesis de <i>tris</i> -quinazolinediona.	106
V. CONCLUSIONES.	111
VI. BIBLIOGRAFÍA.	113
VII. APÉNDICES.	117

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Descripción
ADN	Ácido desoxirribonucleico.
BTC	<i>Bis</i> (triclorometil)carbonato (trifosgeno).
bis-OAB	<i>Bis</i> -ortoaminobenzamida.
bis-QZD	<i>Bis</i> -quinazolinediona.
bis-QZDM	<i>Bis</i> -quinazolinediona metilada.
DMF	<i>Di</i> -metil formamida.
DMSO	<i>Di</i> -metil sulfóxido.
DMP-840	(<i>R,R</i>)-2,2'-[1,2-etanodiilbis [imino(1-metil-2,1-etanodiil)]- bis(5-nitro-1 <i>H</i> -benz-[<i>de</i>]isoquinoline-1,3(2 <i>H</i>)- diona]dimetanosulfonato.
EMA	European Medicines Agency.
EM	Espectrometría de masas.
FDA	Food and Drug Administration.
IC₅₀	Inhibitory concentration del 50%.
I	Yodo.
IR	Infrarrojo.
KNCO	Cianato de potasio.
MeI	Yoduro de metilo.

Me	Metilo.
<i>mono-OAB</i>	<i>mono</i> -ortoaminobenzamidas.
N	Nitrógeno.
O	Oxígeno.
OAB	<i>Orto</i> -aminobenzamida.
Ph	Fenilo.
Pt	Platino.
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de protón.
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13.
QSAR	Quantitative Structure-Activity. Relationship.
QZD	Quinazolinediona.
QZDP	Quinazolinediona protegida.
QZDM	Quinazolinediona metilada.
S	Azufre.
TEA	<i>Tri</i> -etil amina.
<i>t</i>-Boc	<i>Ter</i> -butil 2-aminoetilcarbamato.
TQZD	<i>Tris</i> -quinazolinediona.

LISTA DE FIGURAS

No. Figura	Descripción	Página
Figura 1.	Molécula de proflavina interaccionando con el ADN de forma intercalada.	xvii
Figura 2.	Modelado con QSAR de moléculas interaccionando con sistemas biológicos (ADN, plasma, proteínas, etc).	2
Figura 3.	Ejemplo de moléculas que contienen farmacóforos con actividad biológica.	7
Figura 4.	Ejemplo de las posibles combinaciones de antraciclinas utilizando el mismo farmacóforo.	9
Figura 5.	Intercalador tipo <i>bis</i> -naftalimida simétrico y no simétrico.	10
Figura 6.	Intercaladores simétricos tipo <i>bis</i> -naftalimida simétricos metilados y no metilados que han presentado excelente actividad citotóxica.	12
Figura 7.	Intercalador tipo <i>bis</i> -naftalimida simétrico y quirál.	14
Figura 8.	Sistemas de <i>tris</i> -intercaladores de tipo acridina.	15
Figura 9.	Ejemplo de intercalación en el ADN de un sistema <i>tetra</i> -intercalador.	15
Figura 10.	Centros nucleofílicos presentes en las bases del ADN.	16
Figura 11.	Alquilación de una base del ADN.	17
Figura 12.	Fármacos intercaladores antimalarios.	23
Figura 13.	Molécula de dactinomicina.	25
Figura 14.	Estructura básica del farmacóforo la familia de las quinazolinedionas.	27
Figura 15.	Espectro de IR del <i>ter</i> -butil 2-aminoetilcarbamato (I-a).	118

Figura 16.	Espectro de EM-IE del <i>ter</i> -butil 2-aminoetilcarbamato (I-a).	119
Figura 17.	Espectro de IR del <i>ter</i> -butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).	120
Figura 18.	Espectro de EM-IE del <i>ter</i> -butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).	121
Figura 19.	Espectro de RMN de ^1H del <i>ter</i> -butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).	122
Figura 20.	Ampliación de la zona de aromáticos del espectro de RMN de ^1H del <i>ter</i> -butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).	123
Figura 21.	Espectro de RMN de ^{13}C del <i>ter</i> -butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).	124
Figura 22.	Espectro de IR del <i>ter</i> -butil 2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etilcarbamato (III-a).	125
Figura 23.	Espectro de IR del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	126
Figura 24.	Espectro de EM-IE del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	127
Figura 25.	Espectro de RMN de ^1H del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	128
Figura 26.	Ampliación de la zona de aromáticos del espectro de RMN de ^1H del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	129
Figura 27.	Espectro de RMN de ^{13}C del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	130

Figura 28.	Ampliación de la zona del disolvente y los metilenos del espectro de RMN de ^{13}C del <i>N,N'</i> -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).	131
Figura 29.	Espectro de IR del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)etil)quinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (V-i).	132
Figura 30.	Espectro de EM-IE del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)etil)quinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (V-i).	133
Figura 31.	Espectro de RMN de ^1H del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)etil)quinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (V-i).	134
Figura 32.	Ampliación del espectro de RMN de ^1H en la zona de los aromático del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)etil)quinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (V-i).	135
Figura 33.	Espectro de RMN de ^{13}C del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)etil)quinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona (V-i).	136
Figura 34.	Espectro de IR del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona) (Vi-i).	137
Figura 35.	Espectro de EM-IE del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona) (Vi-i).	138
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona) (Vi-i).	139
Figura 37.	Espectro de RMN de ^{13}C del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona) (Vi-i).	140

LISTA DE ESQUEMAS

No. Esquema	Descripción	Página
Esquema 1.	Sistemas de intercaladores de tipo <i>bis</i> -ortoaminobenzamida y <i>bis</i> -quinazolinediona.	xxv
Esquema 2.	Fases principales en la investigación explorativa sintética.	6
Esquema 3.	Intercalador tipo <i>bis</i> -naftalimida no simétrico con diferente espaciador (Z y sustituyentes X y Y).	11
Esquema 4.	<i>Bis</i> -intercalador de tipo naftalimida complejo con Pt.	13
Esquema 5.	Mecanismo de cross-linking presente en el bisulfan-ADN.	18
Esquema 6.	Mecanismo de cross-linking presente en el <i>cis</i> -platino-ADN.	20
Esquema 7.	Acercamiento de un <i>bis</i> -intercalador con el ADN.	21
Esquema 8.	Intercalación de la proflavina con el ADN.	24
Esquema 9.	Síntesis de 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-quinazolinediona a partir de α -ciano- β -dimetilaminocrotonamida con antranilato de etilo.	29
Esquema 10.	Síntesis de 2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-quinazolinediona a partir de ácido antranílico y cianato de potasio.	30
Esquema 11.	Síntesis de 3-metil-quinazoline-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-diona a partir del metil <i>N</i> -tricloraacetilantranilo e hidracina.	32

Esquema 12.	Obtención de 2,4-quinazolinediona como subproducto de una ciclocondensación.	33
Esquema 13.	Pérdida de CO ₂ del anhídrido isatóico.	34
Esquema 14.	Obtención de quinazolinedionas a partir de anhídridos y urea.	35
Esquema 15.	Obtención de quinazolinedionas a partir de anhídrido isatóico y ésteres fosforamídicos.	37
Esquema 16.	Síntesis de quinazolinedionas a partir de <i>orto</i> -aminobenzamidas.	39
Esquema 17.	Estudios previos de la síntesis de QZD sustituidas en el grupo de trabajo.	40
Esquema 18.	Ruta general de la síntesis de quinazolinedionas <i>mono</i> -protegidas.	44
Esquema 19.	Ruta general de la síntesis de <i>bis</i> -quinazolinedionas.	55
Esquema 20.	Ruta de la síntesis de <i>tris</i> -quinazolinediona.	69
Esquema 21.	Síntesis de <i>mono</i> -QZD <i>mono</i> -sustituidas.	74
Esquema 22.	Mecanismo de la reacción de formación de <i>bis</i> -QZD.	96

LISTA DE TABLAS

No. Tabla	Descripción	Página
Tabla 1.	Comparación de rendimientos por Método A y Método B de la reacción de anhídridos con urea.	36
Tabla 2.	Rendimientos obtenidos de la reacción de condensación de anhídrido isatóico con ésteres fosforamídicos.	38
Tabla 3.	Frecuencias en cm^{-1} de señales de infrarrojo para el sistema aminas <i>mono</i> -protegidas.	76
Tabla 4.	Rendimientos en la formación de sistema <i>mono</i> -QZD-protegida a partir de poliaminas.	77
Tabla 5.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-a.	78
Tabla 6.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-b.	79
Tabla 7.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-c.	80
Tabla 8.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-a.	82
Tabla 9.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-b.	83
Tabla 10.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-c.	84
Tabla 11.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto III-a.	86
Tabla 12.	Concentrado de información de los compuestos <i>bis</i> -OAB.	88
Tabla 13.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-i.	90
Tabla 14.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-ii.	91

Tabla 15.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-iii.	92
Tabla 16.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-iv.	93
Tabla 17.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-v.	94
Tabla 18.	Concentrado de información de los compuestos <i>bis</i> -QZD.	97
Tabla 19.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-i.	100
Tabla 20.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-ii.	101
Tabla 21.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-iii.	102
Tabla 22.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-iv.	103
Tabla 23.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VI-i.	105
Tabla 24.	Concentrado de información del compuesto <i>tris</i> -OAB VII.	106
Tabla 25.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VII.	108
Tabla 26.	Concentrado de información del compuesto <i>tris</i> -QZD VIII.	109
Tabla 27.	Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VIII.	110

VITA

Enero 16 de 1981	El Fuerte, El Fuerte, Sinaloa.
Ago. 1999-Dic. 2003	Ingeniero Químico, Instituto Tecnológico de Los Mochis (ITLM). Los Mochis, Sinaloa.
Ene. 2004-Abr. 2006	Maestría en Ciencias en Química, Instituto Tecnológico de Tijuana (ITT), Centro de Graduados e Investigación en Química. Tijuana, Baja California.
Ago. 2007-May. 2011	Doctorado en Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California (UABC). Campus Tijuana, Tijuana, Baja California.

EXPERIENCIA LABORAL

Docencia

Ago. 2006 a Ene. 2012	Universidad Autónoma de Baja California, Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería, Campus Tijuana.
Ago. 2008 a Ene. 2012	Instituto Tecnológico de Tijuana, Departamento de Ingeniería Industrial.
Ene. 2012 a la fecha	Instituto Tecnológico de Los Mochis, Departamento de Ingeniería Química, Ingeniería Bioquímica y Licenciatura en Biología.
Ago. 2012 a la fecha	Universidad de Los Mochis, Docente en la Carrera de Químico Farmacobiólogo.

PUBLICACIONES

Journal ARKIVOC 2005 (vi) 162-171.

Transfer hydrogenation reduction of acetophenone catalyzed by Ru(II) and Rh(I) complexes with ligands derived from (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine. **Norma Aidé Cortez, Celia Z. Flores-López, Ramón Rodríguez-Apodaca, Lucía Z. Flores-López, Miguel Parra-Hake, and Ratnasamy Somanathan*** *Centro de Graduados e Investigación, Instituto Tecnológico de Tijuana, Apartado Postal 11000, Tijuana, B.C. México.*

Journal Tetrahedron Letters 47 (2006) 8515–8518.

New C2-symmetric bis(sulfonamide)-cyclohexane-1,2-diamine-RhCp* complex and its application in the asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of ketones in water. **Norma A. Cortez, ^aRamón Rodríguez-Apodaca, ^aGerardo Aguirre, ^aMiguel Parra-Hake, ^aThomas Coleb and Ratnasamy Somanathana,*** *^aCentro de Graduados e Investigación, Instituto Tecnológico de Tijuana, Apartado Postal 1166, Tijuana, BC 22500, México ^bDepartment of Chemistry, San Diego State University, San Diego, CA 92182, USA.*

Journal Molecules, 2009, 14, 1860-1868.

Alkylation of 2,4-(1*H*,3*H*)-Quinazolinédiones with Dialkyl Carbonates Under Microwave Irradiations. **Ignacio Alfredo Rivero, ^{1,2,*} Leticia Guerrero, ¹ Karla Alejandra Espinoza, ³ Martha Cecilia Meza¹ and Jesús Ramón Rodríguez.³** *^{1,2,*} Centro de Graduados e Investigación en Química, Instituto Tecnológico de Tijuana. C.P. 1166. Tijuana, B.C. 22000, México ^{1,2,*} Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, Departamento de Química. Carretera México Toluca S/N, La Marquesa, Ocoyoacac, México, D.F. C.P. 52750. ³ Facultad de Química, Universidad Autónoma de Baja California, Calzada Tecnológico #14418, Mesa de Otay. Tijuana, B.C, México, C.P. 22390.*

PRESENTACIONES EN CONGRESOS

Sep. 2008	Síntesis de una biblioteca de <i>bis</i> -intercaladores de ADN de sistemas tipo: <i>orto</i> -aminobenzamida y quinazolinediona. 43° Congreso Mexicano de Química. Tijuana, Baja California.
Sep. 2009	Síntesis de <i>bis</i> -hidantoínas como potenciales intercaladores de ADN. 44° Congreso Mexicano de Química. Puebla de Zaragoza, Puebla.

RECONOCIMIENTOS

Jun. 2003-Ago. 2003	Becario Academia Mexicana de Ciencias, A. C.
Ene. 2004-Dic. 2006	Becario CONACyT No. 185019.
Ago. 2007-Jul. 2010	Becario CONACyT No. 161821.

ÁREA DE ESTUDIO

Área principal Química Orgánica.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi **Directora de Tesis Dra. Karla A. Espinoza Dueñas**, por creer siempre en mí, por aceptarme en su grupo de trabajo, ser mi directora de tesis, abrirme las puertas a un mundo que me hizo madurar académica, moral y personalmente, pero sobre todo por su amistad, confianza, apoyo incondicional y sincero que siempre me ha brindado.

Al **Coasesor Dr. Ignacio A. Rivero Espejel**, por el gran apoyo en cuestiones de técnicas espectroscópicas y todo lo relacionado con lo administrativo ante las instituciones correspondientes durante todo el desarrollo del proyecto, esto junto con la gran amistad y confianza que se generó y que ha perdurado durante toda mi estancia estudiantil a nivel posgrado.

Al **Asesor Dr. José Guillermo Rodríguez Ventura**, por su gran e invaluable colaboración técnica, académica y moral, por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de trabajo, permitirme desarrollar este proyecto en su laboratorio de síntesis orgánica, por su confianza, gran paciencia, amistad y todo el apoyo incondicional durante los años en los cuales se generó una gran amistad, confianza y facilidad de transmitirme alegría en momentos difíciles. Toda mi admiración y respeto.

Al **Coordinador del Programa de Maestría y Doctorado** de la FCQI de la UABC Campus Tijuana **Dr. José Manuel Cornejo Bravo** por su siempre amable disponibilidad y paciencia en cuestiones académicas, técnicas y administrativas en las que nos involucró este trabajo de investigación. Además de su gran amistad, confianza y todo el apoyo moral brindado.

Al **Sinodal Dr. José Ernesto Vélez López**. Por su apoyo en cuestiones académicas, técnicas espectrométricas, por su confianza, su paciencia, apoyo moral y sobre todo por su gran e invaluable amistad la cual se generó durante el transcurso del proyecto.

Mis amigas **Sra. Patricia Ramírez Carpio** y **Sra. Lourdes García Miranda**, finas personas que siempre tienen una palabra de aliento y un abrazo fuerte para mi persona en momentos difíciles. Además, de su gran amistad; por su apoyo en cuestiones administrativas y procedimientos que hicieron que éste proyecto no tuviera contratiempos. Todo mi respeto y admiración.

Al **Dr. Raúl Romero Rivera** por sus valiosos comentarios y aportaciones en cuestiones académicas, así como por la valiosa y bonita amistad que logramos hacer en tan poco tiempo ya que las grandes amistades así nacen de pequeños momentos.

A la **Dra. Ma. Eugenia Pérez Morales** por brindarme la oportunidad de pertenecer a las filas académicas y estudiantiles de la FCQI-UABC-Tijuana, primero como Profesor y posteriormente como alumno de Doctorado, gracias por su valiosa amistad y por todo su apoyo durante mi estancia en la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería.

A la Sra. Margarita Salas Oliveros, Dra. Rosy Mares, Dr. Marco A. Ramos, Dr. Iván Córdova, MSP Lilia Hurtado, MSP Luis Alcántara, Dr. Mario del Valle, Dr. Juan Cruz, MC Evangelina Herrán, Dr. Rogel Hernández, MC Rubén Sepúlveda, Arq. Bertha Alejandra, Dr. Encarnación Bermúdez, Dr. Andrés López, Dr. Samuel Meléndez, M.C. Salvador Valera, Dra. Alma Elia, Sr. René, Sra. Yenny, Sr. Felipe, Sr. José. Que de alguna manera contribuyeron a la realización y desarrollo de éste Trabajo de Tesis.

A mis amigas incondicionales y ángeles en todo momento **Yesenia Espinoza** y **Anahí Rubio**; mis amigos **Luís Olacio** y **Fernando Quintero**; amigos y colegas **Wendy Villegas**, **Penélope Moctezuma** y **David Cota**, por su apoyo moral e incondicional.

Amigos y compañeros del Programa de Maestría y Doctorado: Claudia, Ethel, Ely, Alejandra, Araceli, Tirso, Janethe, Lizbeth, Emanuel, Juanita, Magaña, Dalia, Víctor, Vitor's, Karla, Biby, Pato, Zeyla, Brenda, Camilo, Enrique, Hernán, Dulce, José Luis, Andrea.

A mis amigas que en todo momento me han demostrado su amistad, afecto, comprensión y siempre tienen una palabra de aliento para mi persona **Cinthia Villavicencio** y **Silvia Velazco** que más que amigas han sido como una madre.

A la bella, próspera y siempre amigable **Ciudad de Tijuana**, B. C., que me abrió las puertas acobijándome bajo su cielo durante nueve inviernos. Por ser un lugarcito en el universo; en donde mi persona se preparó académicamente en sus estudios de posgrado, pero sobre todo por hacerme crecer como ser humano y espiritualmente, permitiéndome conocer a **Nuestro Señor Jesucristo...** te llevaré siempre en mi corazón Tj.

A todos mis **ex-alumnos** de **UABC** e **ITT**, los cuales me dieron la oportunidad de formarme al mismo tiempo como alumno y profesor, gracias por su paciencia.

A todo el personal docente y administrativo la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana.

Gracias mil a todos...

RECONOCIMIENTO

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana, bajo la dirección de la Profesor-Investigador:

Dra. Karla A. Espinoza Dueñas

El sustentante agradece el apoyo brindado del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (No. **161821**) para la realización de estudios de postgrado y para el desarrollo de esta investigación a través del proyecto:

SEP-CONACYT (CB 2010-1-157173)

Así mismo, agradezco a la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California Campus Tijuana y al Centro de Graduados e Investigación en Química del Instituto Tecnológico de Tijuana por el apoyo brindado para la realización de estos estudios de Doctorado en Ciencias

RESUMEN DE TESIS

*"Síntesis de una Biblioteca de Bis-Intercaladores de ADN de Sistemas tipo: Orto-aminobenzamida y Quinazolinédiona;
utilizando poliaminas como grupos espaciadores"*

Por

Jesús Ramón Rodríguez Apodaca

Doctor en Ciencias

Universidad Autónoma de Baja California, 2012.

Profra. Dra. Karla A. Espinoza Dueñas

Director de Tesis

Profr. Dr. Ignacio A. Rivero Espejel

Coasesor

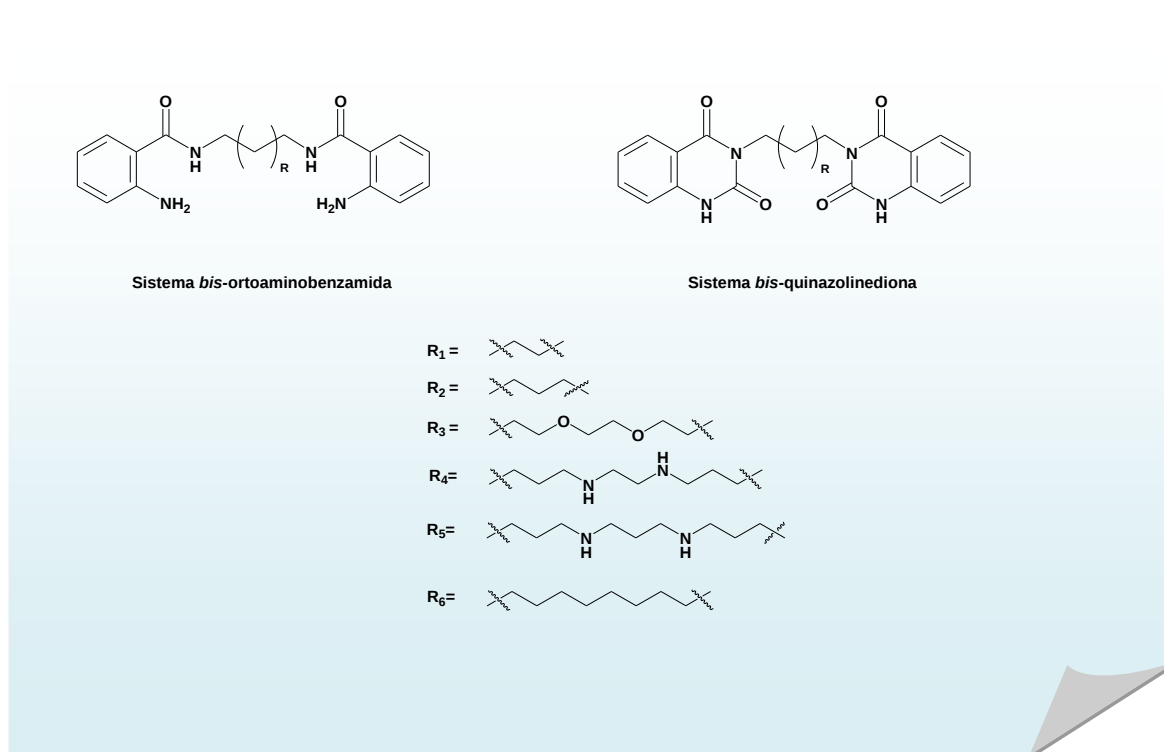
Prof. Dr. José Guillermo Rodríguez Ventura

Asesor

La síntesis orgánica es una disciplina que diseña, sintetiza e identifica moléculas para el desarrollo de nuevos compuestos químicos. Ejemplo de estos son los compuestos con actividad biológica.

Este tipo de síntesis es auxiliada por la química medicinal la cual le ayuda a establecer relaciones entre la estructura química y la actividad farmacológica que envuelve a ciertos

compuestos dependiendo los grupos farmacóforos potencialmente activos presentes en la molécula o precursores de la molécula.



Esquema 1. Sistemas de intercaladores de tipo *bis*-ortoaminobenzamida y *bis*-quinazolinediona.

Existen moléculas con grupos líderes o moléculas prototipo que presentan actividad biológica y/o farmacológica deseada y pueden tener también asociadas otras características indeseadas como; insolubilidad, toxicidad, efectos secundarios indeseables o problemas metabólicos. Actualmente, la mayoría de los fármacos comerciales aprobados por la **FDA** de Estados Unidos, la **EMEA** de la Comunidad Económica Europea y el Ministerio de Salud en Japón, presentan alguna de estas características indeseables.

Estudios recientes, muestran que modificaciones estructurales en ciertas moléculas o grupos farmacóforos, adquieren otras actividades biológicas o potencializan las propiedades con las que ya cuenta cierto farmacóforo dentro de la molécula.

Uno de los objetivos principales en la síntesis orgánica de nuevos fármacos es eliminar esos efectos colaterales dañinos o indeseables al momento de su consumo. Esto se ha logrado haciendo modificaciones en la estructura de la molécula ya sea derivatizándola, haciendo alquilaciones, formando nuevos grupos farmacóforos, agregando grupos protectores o incluso sustituyendo algunos grupos farmacóforos por otros.

Los químicos sintéticos han desarrollado nuevas rutas de síntesis de algunos fármacos ya conocidos para hacerlos más efectivos, específicos y que a su vez se reduzcan sus efectos secundarios.

Durante las últimas décadas, importantes investigaciones han permitido modelar y aislar compuestos moleculares denominadas ***intercaladores moleculares***; los cuales son moléculas que presentan en su esqueleto estructuras básica o grupos con heterociclos aromáticos conteniendo N, O, S, entre los más comunes y que se encuentran presentes en la mayoría de los fármacos conocidos, los cuales interaccionan con el ADN en procesos bioquímicos llevando a cabo su alguna actividad farmacológica dentro de la célula.

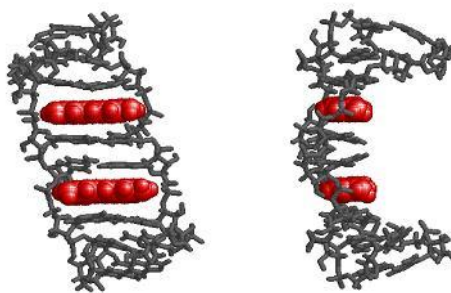


Figura 1. Molécula de proflavina interaccionando con el ADN de forma intercalada (un intercalador molecular).

En el presente trabajo de investigación se presenta la síntesis de compuestos de tipo quinazolinediona partiendo del acoplamiento de poliaminas con anhídrido isotóico para formar *orto*-aminobenzamidas, posteriormente se formó el grupo farmacóforo quinazolinediona a partir de la ciclización del grupo *orto*-aminobenzamida.

Como productos finales se obtuvieron una *mono*-quinazolinediona, cinco *bis*-quinazolinediona y una *tris*-quinazolinediona, siendo caracterizadas por diferentes técnicas analíticas de **EM-IES**, **FTIR** y **RMN ^1H y ^{13}C** .

Las quinazolinedionas han mostrado tener actividad biológica presentando actividad antidepresiva, sedativa e hipertensivas, antiinflamatorias, así como antimicrobial. Se espera tengan alguna aplicación como intercaladores moleculares de ADN.

I. INTRODUCCIÓN.

En el arduo trabajo de la síntesis orgánica, siempre se ha tratado de imitar el funcionamiento de la naturaleza dentro de sus multiprocesos, aun muchos desconocidos. Dentro de la modificación de las moléculas, se ha visto que al hacer alguna modificación estructural en ciertos sectores regioselectivos de los grupos farmacóforos, adquieren otras actividades biológicas o potencializan las propiedades con las que ya cuenta cierto farmacóforo dentro de la molécula.

En cambio, el desarrollo de nuevos y novedosos fármacos en la síntesis orgánica, ha llevado a tratar de eliminar efectos colaterales no deseados en el momento de su consumo. Por eso, la tendencia del desarrollo de un nuevo fármaco es eliminar esos efectos indeseables al momento ingerirlo. Esto se ha logrado haciendo modificaciones en la estructura de la molécula ya sea derivatizándola, haciendo alquilaciones, formando nuevos grupos farmacóforos, agregando grupos protectores o incluso sustituyendo algunos grupos farmacóforos por otros.

Este interés se basa, principalmente en buscar los fármacos que sean reconocidos por el organismo, que puedan interaccionar con ciertas sustancias biológicas y que puedan tener una mejor asimilación y posteriormente eliminación. Éstas sustancias que pueden llevar a cabo este proceso de reconocimiento fármaco-sistema biológico, se les llama intercaladores moleculares y realizan su función biológica mediante un mecanismo llamado proceso de intercalación.

Los **intercaladores moleculares** para que puedan llevar a cabo una función biológica en el organismo deben presentar sistemas aromáticos planos o sistemas de anillos heteroaromáticos, los cuales puedan deslizarse hacia dentro de la doble hélice de ADN y distorsionar su estructura. Una

vez acoplada o intercalada la molécula, puede inhibir las enzimas involucradas en la repetición o replicación y procesos de la transcripción.

El acoplamiento de los intercaladores con sistemas biológicos también se puede estudiar por medio de estudios de relación cuantitativa de la estructura-actividad con **QSAR** (*Quantitative Structure-Activity Relationship*) el cual ha permitido conocer el efecto de la presencia repetida de un farmacóforo y espaciado con cadenas que presentan heteroátomos, así como la posible configuración de la unión de un fármaco con un receptor dando un mejor panorama y entendimiento de los procesos de intercalación.

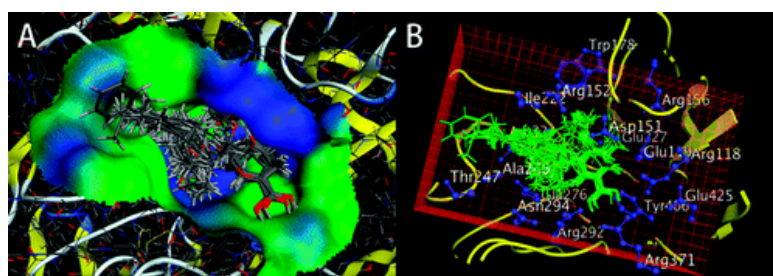


Figura 2. Modelado con QSAR de moléculas interaccionando con sistemas biológicos (ADN, plasma, proteínas, etc).

Las **quinazolinedionas** son compuestos heterocíclicos que han presentado propiedades terapéuticas importantes. Entre las propiedades farmacológicas que presentan encontramos que se utilizan como agentes anticonvulsionantes, y algunos análogos de la quinazolin-2,4-diona han

mostrado tener la capacidad, en concentraciones bajas, de regular la activación de la enzima β -galactosidasa, la cual es reguladora de las células-T.

En respuesta al incremento en la demanda de compuestos biológicamente activos en la industria farmacéutica y a la carencia bibliográfica respecto a los intercaladores moleculares conteniendo núcleos de quinazolinediona en forma *bis*, en nuestro grupo de trabajo nos hemos propuesto realizar la síntesis de una biblioteca de tipo *bis*-intercaladores conteniendo núcleos farmacóforos de tipo *bis*-ortoaminobenzamida y *bis*-quinazolinediona como intercaladores de ADN; para su posterior evaluación de actividad biológica. Ubicando así, nuestro trabajo dentro del área de química orgánica, específicamente en la síntesis orgánica.

En la presente investigación, se sintetizaron y caracterizaron nuevas moléculas con grupos farmacóforos de tipo *bis*-quinazolinediona que han mostrado actividad biológica como anticonvulsiantes, sedativos y sobre todo por su potencial antihipertensivo.

Objetivo general

En este proyecto de investigación se plantea la preparación de una serie de estructuras de tipo *bis*-intercaladores los cuales sean capaces de interactuar con las bases en el ADN. La síntesis se llevará a cabo a partir de una serie de espaciadores sobre los cuales se acoplarán los sistemas de las quinazolinedionas, de los cuales ya es conocida su actividad terapéutica (**Esquema 1**).

Objetivos particulares

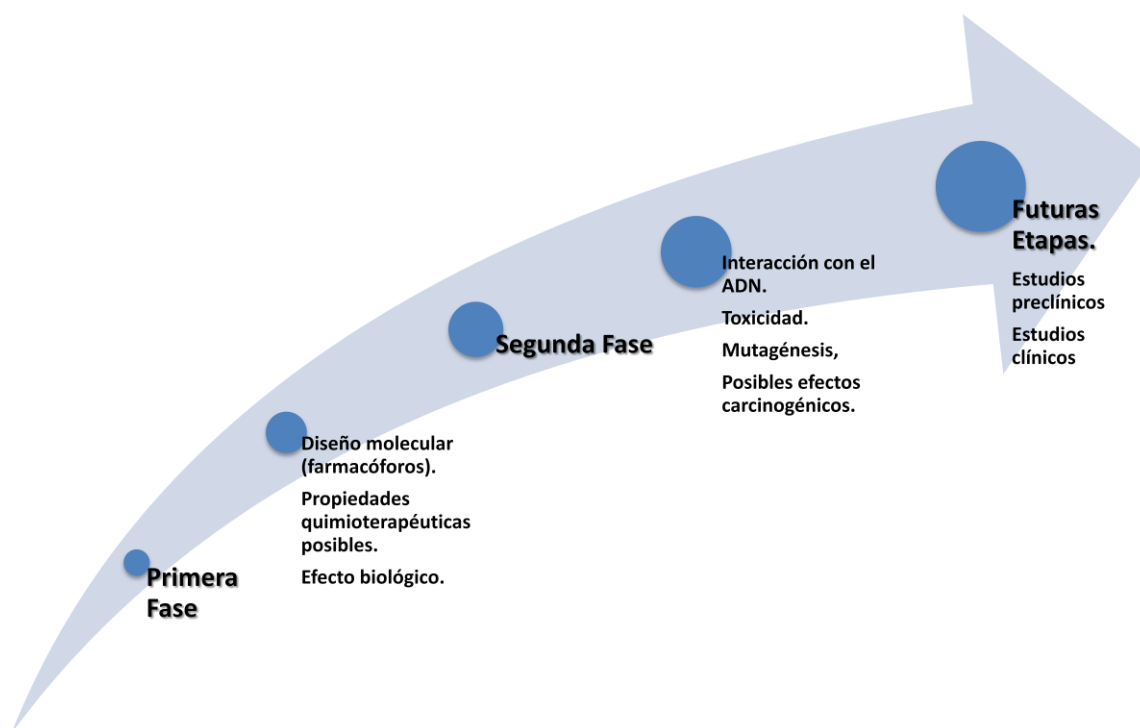
1. Sintetizar quinazolinedionas *mono*-protegidas (**mono-QZD**) a partir del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato y poliaminas comerciales (**Esquema 18**).
2. Sintetizar intercaladores de tipo *bis*-quinazolinediona (**bis-QZD**) a partir del anhídrido isatóico y poliaminas comerciales (**Esquema 19**).
3. Sintetizar los intercaladores de tipo *tris*-quinazolinediona (**tris-QZD**) (**Esquema 20**).
4. Caracterizar los intercaladores de tipo *mono*-, *bis*- y *tris*- quinazolinediona por medio de las técnicas analíticas de **EM-IES**, **FTIR**, **RMN ^1H y ^{13}C** , etc.

II. GENERALIDADES.

2.1 Cromóforos farmacóforos.

Los mecanismos de interacción de un fármaco y el ADN son de gran interés para la biología molecular y la química medicinal. Éste interés ha venido a dar una comprensión más amplia en el mecanismo de interacción entre un fármaco y el ADN; considerando importante dos propósitos principales en la etapa básica de investigación explorativa sintética (**Esquema 2**):

- a) ***primeramente fase*** a responder es explicando la estructura molecular del agente utilizado como fármaco y sus propiedades quimioterapéuticas, es decir, a qué se cree que se debe su selectividad y/o efecto biológico a éste nivel molecular,
- b) ***la segunda fase*** a responder de ésta interacción de la relación fármaco-ADN, es conocer su posible toxicidad, mutagénesis, o efectos carcinogénicos, así como la relación del fármaco con respecto al medio ambiente.¹



Esquema 2. Fases principales en la investigación explorativa sintética.

En el estudio de nuevas moléculas que contienen núcleos de átomos como C, N, O y S formando secciones planas aromáticas en una molécula y que han demostrado tener alguna actividad biológica son llamadas *cromóforos farmacóforos*²⁻¹⁰ o simplemente *farmacóforos* (**Figura 3**) y son importantes en el área farmacéutica para su posterior utilización en bioensayos.

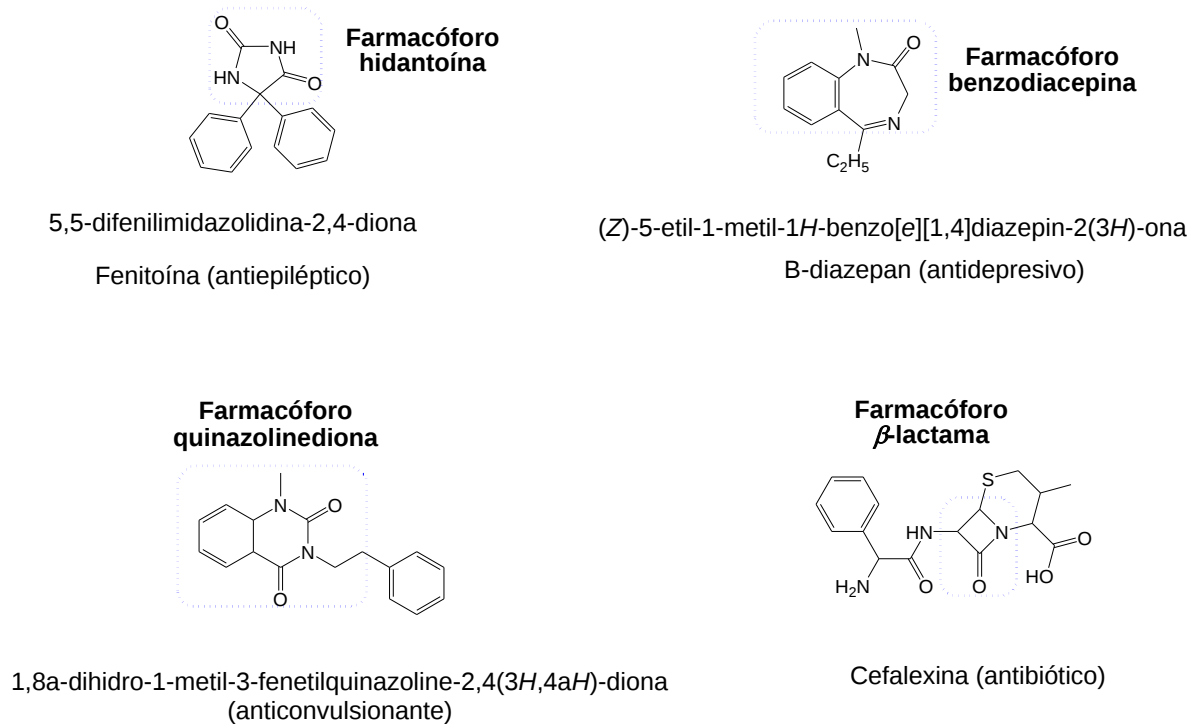


Figura 3. Ejemplos de moléculas que contienen farmacóforos con actividad biológica.

2.2 Intercaladores moleculares.

La bibliografía nos muestra que muchos de estos farmacóforos en su etapa básica de síntesis y su posterior estudio de actividad biológica en celdas celulares y ratones a nivel laboratorio se han estudiado nuevos compuestos que contienen núcleos con actividad biológica. Moléculas en las cuales introducen dos o más grupos farmacóforos ricos en electrones π , los cuales están separados por una molécula llamada **espaciador** que puede contener también aparte del grupo farmacóforo, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre con diversos átomos de carbono. Esto con el objetivo de inducirles actividad hidrofílica y hacerlos más solubles en soluciones acuosas.

A las moléculas que presentan este comportamiento y que contienen uno o varios grupos farmacóforos con actividad biológica separados por una molécula espaciadora se les conoce hoy en día como ***intercalador molecular*** o simplemente intercalador.¹¹⁻¹⁵ Por tanto, el intercalado en lo relativo al ADN, hace referencia al ajuste de una molécula entre bases adyacentes de doble hélice de ADN.^{16b}

2.2.1 *mono, bis y tris* intercaladores.

Los intercaladores pueden ser de varios tipos: *mono*-intercaladores, *bis*-intercaladores, *tris*-intercaladores, *tetra*-intercaladores, *poli*-intercaladores, etc., dependiendo el grupo de estructuras repetidas del grupo farmacóforo como naftalimidias, fenantrenos, azofenantrenos, antraciclinas, acridinas, fenacinas, indenoquinolinas, por mencionar algunos grupos y sus derivados.¹⁷

2.2.2 *mono*-intercaladores.

Existe una gran variedad de *mono*-intercaladores dentro de la bibliografía debido a los primeros esfuerzos en estudiar un solo núcleo farmacóforo en una molécula con actividad biológica desde su síntesis hasta la forma de intercalación en el ADN. Ejemplos de éste tipo de intercaladores tenemos dactinomicina y la doxorubicina de las cuales se discutirá posteriormente el proceso de intercalación con el ADN.

En el sistema antraciclinas (**Figura 4**) se puede observar que la forma básica de cada una de ellas se mantiene constante, es decir, el anillo tricíclico heteroaromático se mantiene como el farmacóforo que le da actividad biológica a la serie de antraciclinas.^{16b}

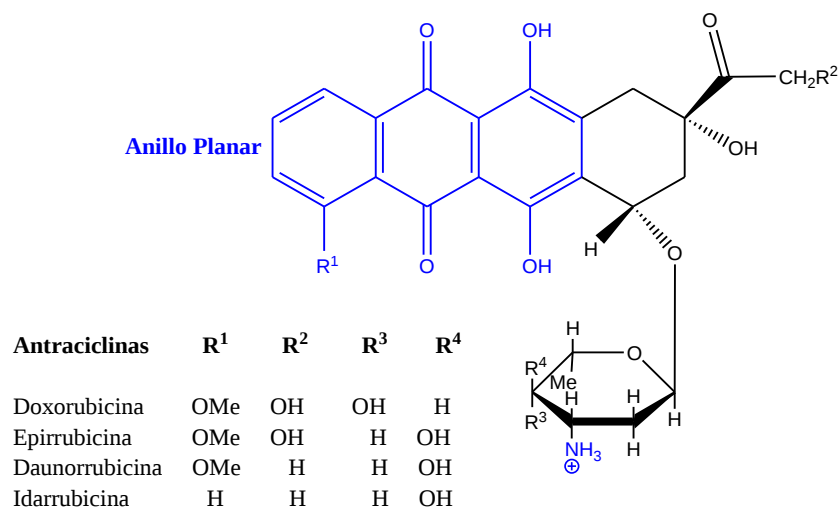


Figura 4. Ejemplo de las posibles combinaciones de antraciclina utilizando el mismo farmacóforo.

2.2.3 *bis*-intercaladores.

En estudios posteriores a los sistemas *mono*-intercaladores, se empezaron a probar nuevas rutas de síntesis las cuales llevaron a los investigadores del tema a tomar dos caminos; una fue sintetizar sistemas *bis*-intercaladores no simétricos y otro fue de sistemas *bis*-intercaladores simétricos.¹⁷

En los años 90's Braña y colaboradores, estudiaron los sistemas naftalimidas las cuales resultaron ser muy efectivas en la intercalación con el ADN, esto aunado a una buena solubilidad en soluciones acuosas. Años posteriores, y en base a sus resultados obtenidos con los sistemas *mono*-naftalimidas, estudió el incrementar el número de farmacóforos dentro de la misma molécula. Dando como resultados sistemas *bis*-naftalimidas no simétricas (**Esquema 3**), es decir, conteniendo

natalimidas no iguales dentro de la misma molécula, las cuales mostraron una mejoría comparativamente al sistema monomérico. Posteriormente éstos resultados dieron lugar a los sistemas *bis*-naftalimidias simétrico, presentando éstos una alta actividad citotóxica y antitumoral, pero con la misma desventaja de baja solubilidad en sistemas acuosos. En donde Z representa un espaciador de tipo alifático.^{17, 18}

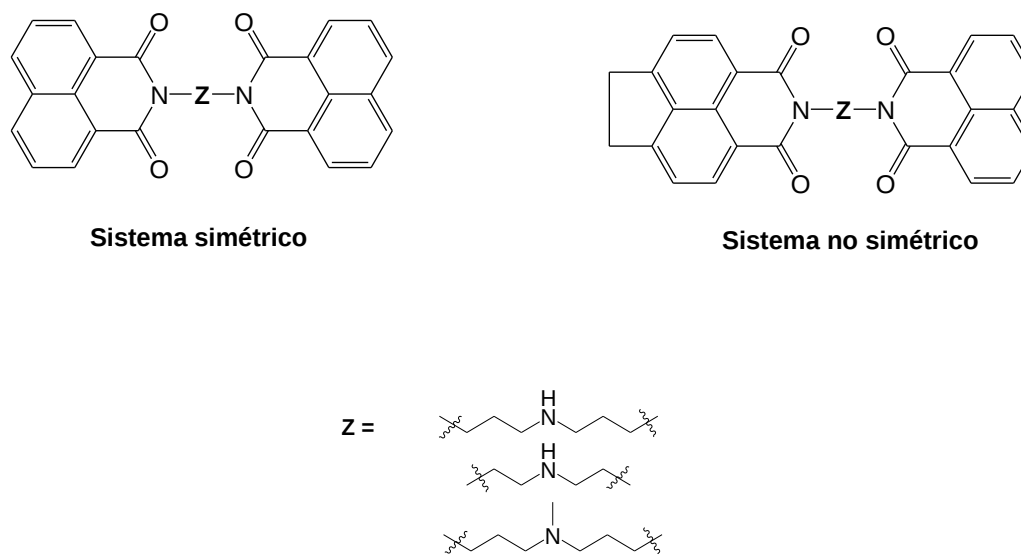
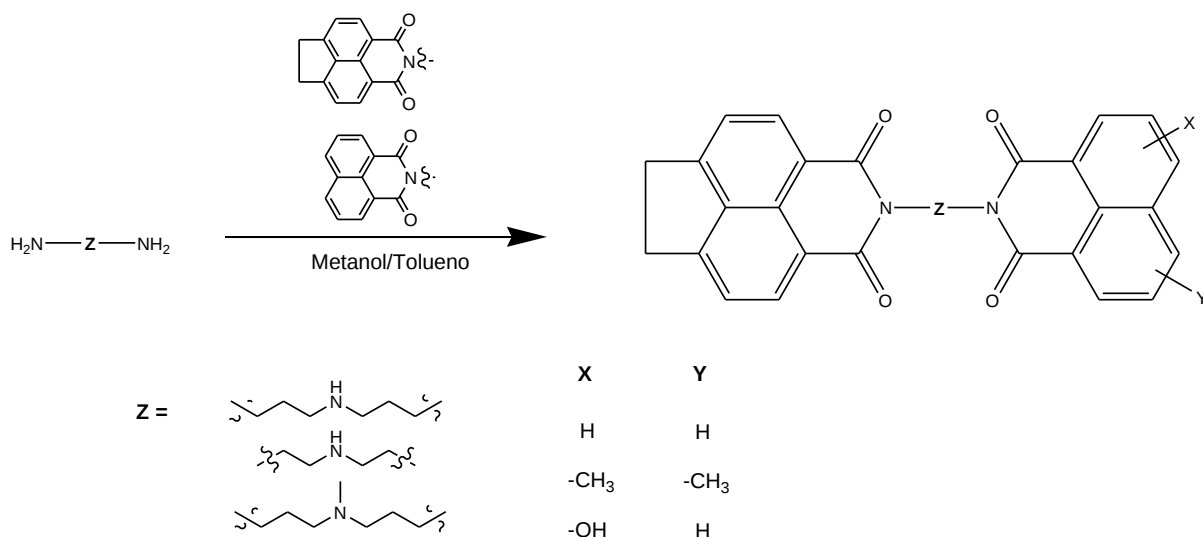


Figura 5. Intercalador tipo *bis*-naftalimida simétrico y no simétrico.

Por su parte, investigadores de Du Pont Merck Pharmaceuticals retomaron los experimentos de Braña, manteniendo los mismos cromóforos del sistema *bis*-naftalimidias pero con la presencia de espaciadores o puentes conteniendo etilenos en la estructura entre las uniones del acoplamiento de cada anillo de naftalimida, permitiendo así una molécula más soluble en solución acuosa.¹⁸



Esquema 3. Intercalador tipo *bis*-naftalimida no simétrico con diferente espaciador (Z y sustituyentes X y Y).

Por su lado, los sistemas diméricos de *bis*-intercaladores han demostrado ser excelentes agentes intercalantes de ADN y con esto ser atractivos también como agentes antitumorales entre los cuales encontramos a los cromóforos tricíclicos de naftalimidias separados por un espaciador amínico-alifático el cual aumenta la distancia entre los grupos farmacóforos permitiendo una intercalación de tipo *bis* con el ADN. Esto ocurre debido a que al intercalarse los farmacóforos quedan de forma anclada mientras el espaciador que a su vez contiene grupos alifáticos nitrogenados y algunos de ellos alquilados especialmente con metilos, reducen la afinidad (puentes de hidrógeno) aumentando la disociación de la potencialización del complejo formado por el intercalador-ADN para llevar a cabo su actividad biológica. Estos compuestos han mostrado alta actividad citotóxica (**Figura 6**).¹⁹

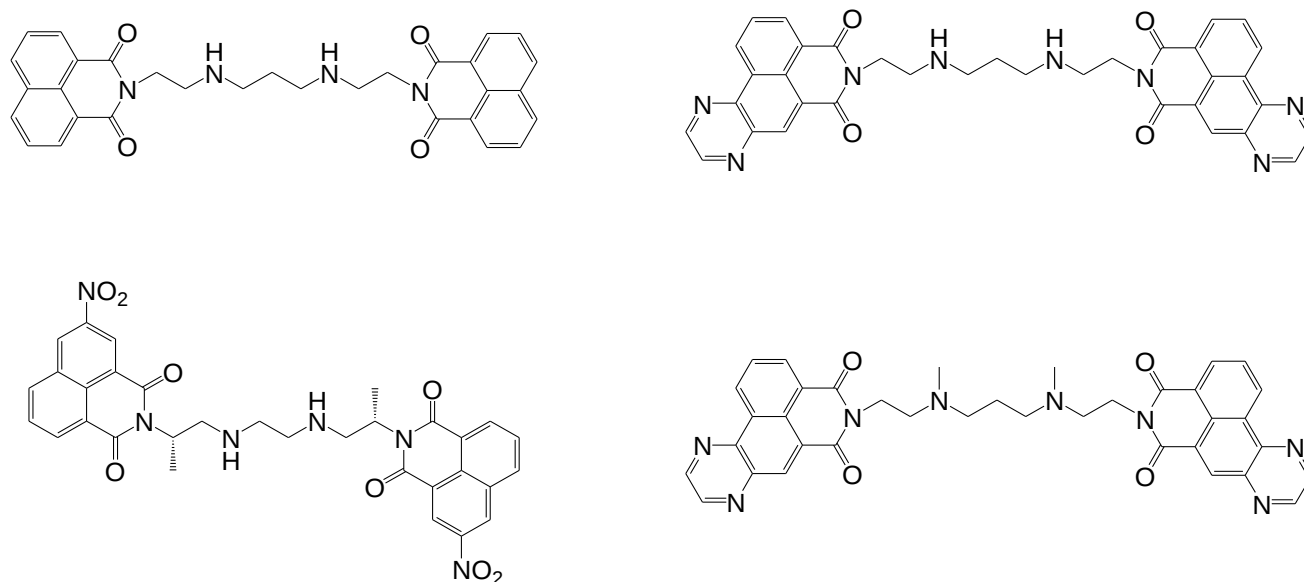
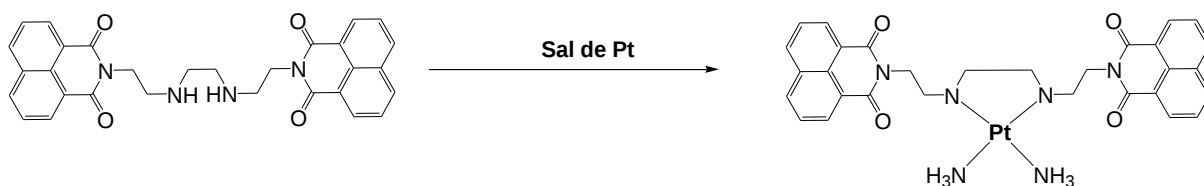


Figura 6. Intercaladores simétricos tipo *bis*-naftalimida simétricos metilados y no metilados que han presentado excelente actividad citotóxica.

Actualmente se encuentran todavía en la etapa de investigación intercaladores de tipo *bis*-naftalimidias acomplejadas con Pt(II) proveniente de una sal inorgánica. El Pt es quelatado (**Esquema 4**) por los nitrógenos presentes en el espaciador amino-alquilo para formar un complejo de tipo Pt-*bis*(naftalimida). Estos complejos se han utilizado como nuevos intercaladores de ADN en bioensayos con líneas celulares de cáncer de ovario, mostrando excelentes resultados de IC_{50} respecto a su respectivo *bis*-intercalador sin metal.²⁰



Esquema 4. *Bis*-intercalador de tipo naftalimida complejo con Pt.

Por otro lado, sistemas *bis*-simétricos y además quirales de tipo *bis*-naftalimida como el **DMP-840 (Figura 7)**, han mostrado una excelente actividad antitumoral en modelos preclínicos, al intercalarse al ADN debido a su gran afinidad de intercalación, aunque su mecanismo de cómo mata a la célula tumoral no se ha definido exactamente. El DMP-840 ha sido un centro de atención en el área de la química medicinal debido a sus estudios preclínicos y ya de investigación clínica. En su trabajo Nitiss y Colaboradores, encontraron que la aplicación del DMP-840 en células eucariotas era altamente específica para la inhibición de la topoisomerasa II.²¹

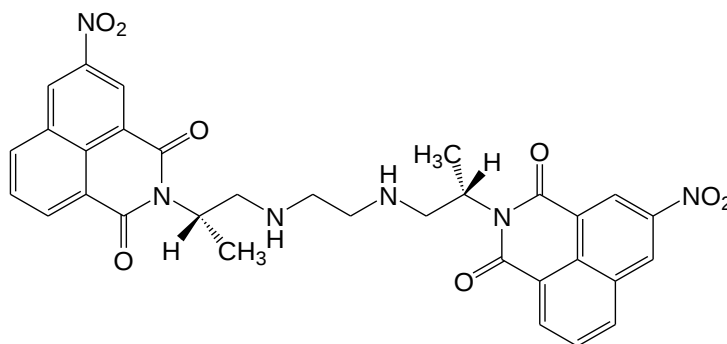


Figura 7. Intercalador tipo *bis*-naftalimida simétrico y quiral.

2.2.4 *tris* y *poli*-intercaladores.

En tanto, los sistemas *tris*, *tetra*²⁴ (**Figura 9**) y *poli*-intercaladores han sido altamente estudiados buscando una mejoría en la afinidad hacia el ADN y aumentar su potencial biológico. Como ejemplos clásicos de intercaladores tipo *tris* tenemos las triacridinas que en un principio de su estudio era determinar la forma en cómo se intercalaban en el ADN. En estudios posteriores de citotoxicidad mostraron que había un aumento no tan considerable respecto a los ensayos realizados tanto al monómero como al dímero correspondiente de acridinas.

Dentro de éste grupo también encontramos farmacóforos muy usuales como las antraquinonas y grupos naftalenos con diversas sustituciones en los anillos aromáticos (**Figura 8**).²²⁻

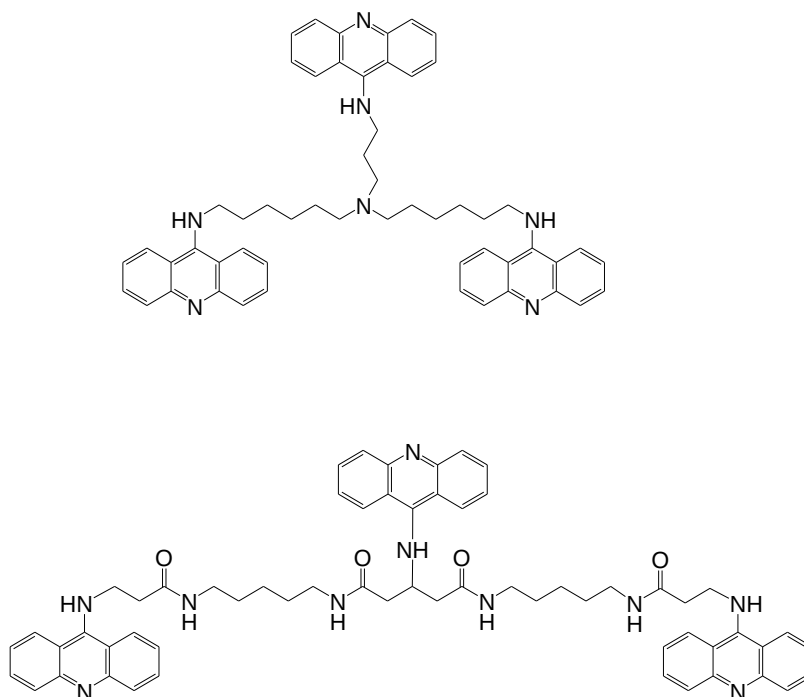


Figura 8. Sistemas de *tris*-intercaladores de tipo acridina.

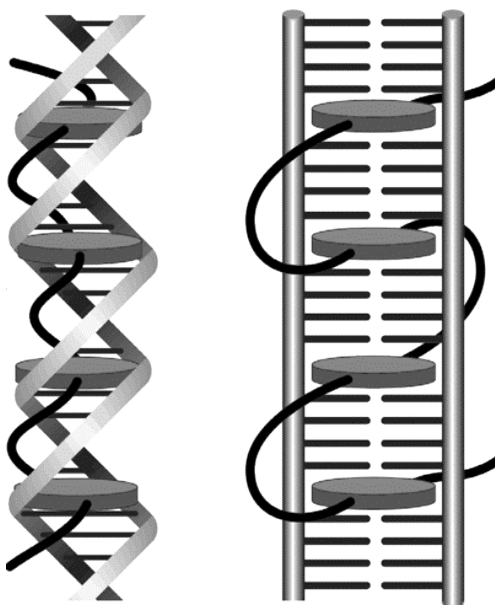


Figura 9. Ejemplo de intercalación en el ADN de un sistema *tetra*-intercalador.

2.3 Interacción de los farmacóforos con el ADN.

Las proteínas representan blancos perfectos para los futuros fármacos que utilizarán en padecimientos clínicos, principalmente en el área antibacterial y terapias anticancerígenas. Los nuevos farmacóforos interaccionan de diversas formas con el ADN, para el caso de nuestro estudio, podemos mencionar dos formas en muy generales según el tipo de interacción que tienen al acoplarse al ADN:

2.3.1 Agentes alquilantes.

Existen varios grupos nucleofílicos presentes en las bases del ADN (**Figura 10**) de las cuales pueden reaccionar con electrófilos en particular el nitrógeno en la posición 7 de la base guanina, el nitrógeno 1 y 3 de la adenina, así como el nitrógeno 3 de la citosina.

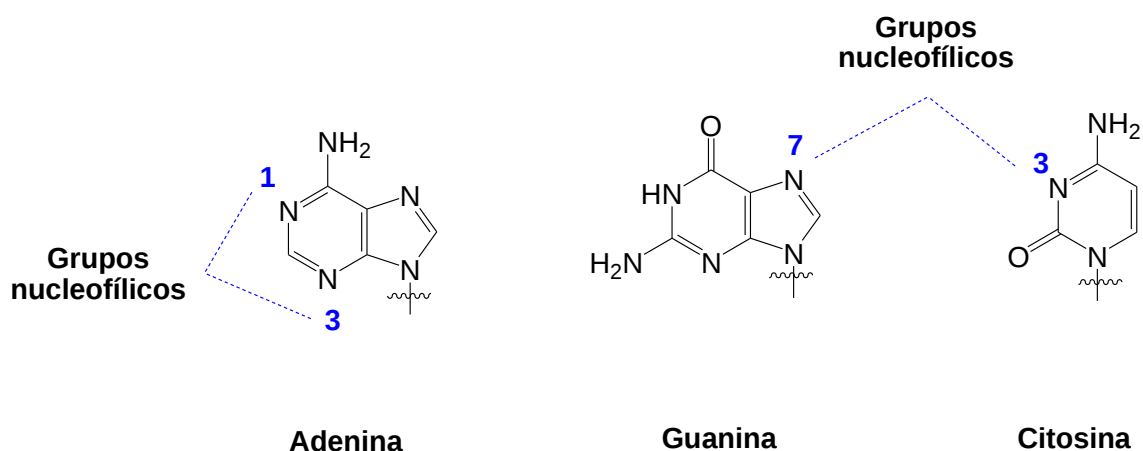


Figura 10. Centros nucleofílicos presentes en las bases del ADN.

Los agentes alquilantes contienen grupos electrofílicos que reaccionan con centros nucleofílicos en el ADN (**Figura 11**) generando enlaces covalentes muy fuertes. Si dos grupos electrofílicos se encuentran presentes, puede llevarse a cabo un cross-linked es decir una unión de ambos extremos del ADN por medio del agente intercalante.

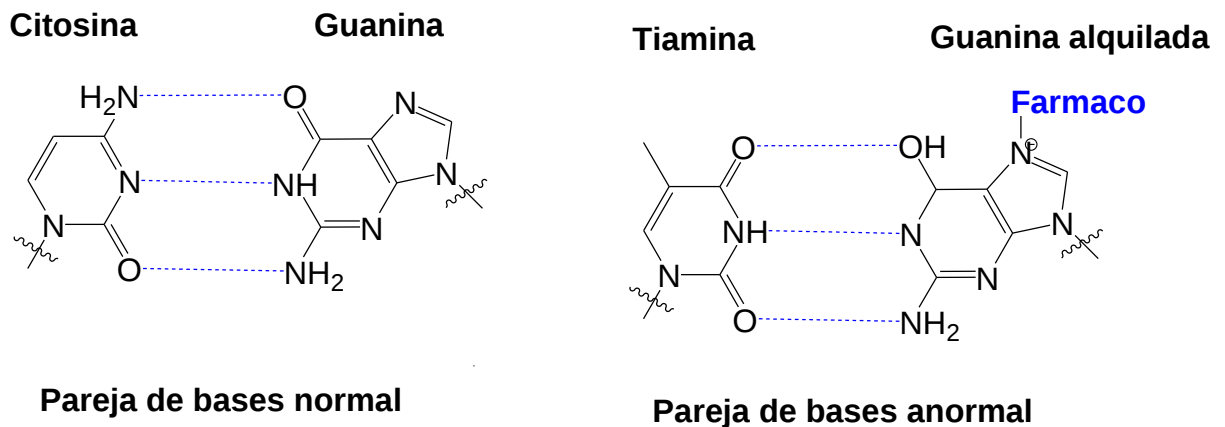


Figura 11. Alquilación de una base del ADN.

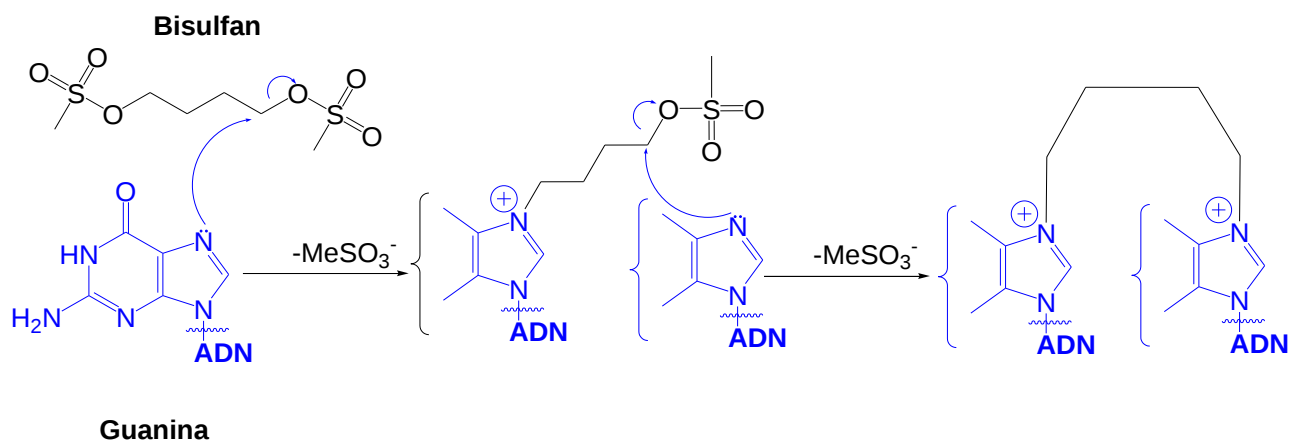
Como ejemplo tenemos el sulfuro de *bis*-2-cloroetilo, las nitrosoureas (lomustina y carmustina) que son agentes anticancerígenos, el bisulfan (agente alquilante de los años 50s), dicarbazina y procarbazona, mitomicina C y el *cis*-Pt; que son algunos de los agentes alquilantes que se han estudiado durante la búsqueda de nuevos agentes que promuevan un buen cross-linked con fines terapéuticos.

Desafortunadamente algunos agentes alquilantes con grupos nucleofílicos en las proteínas como el ADN pueden tener pobre selectividad y presentar algunos efectos tóxicos, esto es, pueden

provocar cáncer por sí mismos. Más aún, algunos agentes alquilantes son utilizados todavía como agentes anticancerígenos.

2.3.1.1 Bisulfan.

El bisulfan fue sintetizado en 1950 como parte de una investigación sistemática de nuevos agentes alquilantes. Es un anticancerígeno el cual provoca un interesante cross-linking entre las unidades de guanina. Los grupos sulfonatos son buen grupo saliente y juegan un rol similar en la cloración de las mostazas de nitrógeno. Frecuentemente, el mecanismo (**Esquema 5**) involucra una sustitución nucleofílica directa (S_N2) de los grupos sulfonatos.

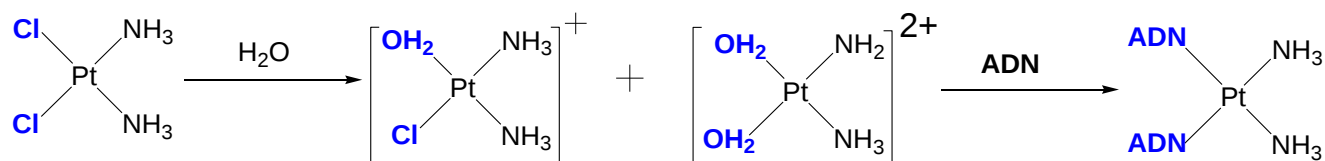


Esquema 5. Mecanismo de entrecruzamiento presente en el bisulfan-ADN.

2.3.1.2 *cis*-Platino.

El *cis*-Pt es uno de los fármacos anticancerígenos más utilizados en la medicina. Fue descubierto en los años 60s. Durante el desarrollo de los estudios de éste anticancerígeno se descubrió que inhibía la división celular bacteriana. Durante las investigaciones se observó que el responsable de directa de ésta propiedad anticancerígena era un producto que se formaba en la electrólisis formado por electrodos de Pt utilizados en el experimento fueron los responsables de la inhibición, éste agente fue posteriormente identificado como *cis*-diamonio dicloroplatino (II).

La estructura de éste consiste en un átomo central de platino (**Esquema 6**), unido covalentemente a dos sustituyentes cloruro, mientras dos moléculas de amonio actúan como ligandos. La estructura total es neutra y no reactiva. Una vez que penetra el *cis*-Pt a la célula, éste se ve rodeado de un medio en el cual tiene una baja concentración de iones cloruro. Ocurre una sustitución de un ión cloruro por una molécula neutra de agua unida en forma de ligando para dar paso a un intermedio con carga positiva el cual actúa como agente metálico. Al unirse fuertemente éstas especies al ADN en regiones que contienen unidades de guanina adyacentes, generando enlaces covalentes Pt-ADN en la misma cadena formando un entrecruzamiento. Esta unión toma los espacios en los átomos en N-7 Y O-6 de moléculas adyacentes de guanina. Los enlaces de hidrógeno que generalmente se llevan a cabo en los pares de bases guanina y citosina son interrumpidos por el cross-links, llevando a cabo el desenvolvimiento del ADN e inhibiendo la transcripción. Derivados del *cis*-Pt han sido desarrollados permitiendo la reducción de efectos secundarios.



Cisplatino

Esquema 6. Mecanismo de cross-linking presente en el *cis*-platino-ADN.

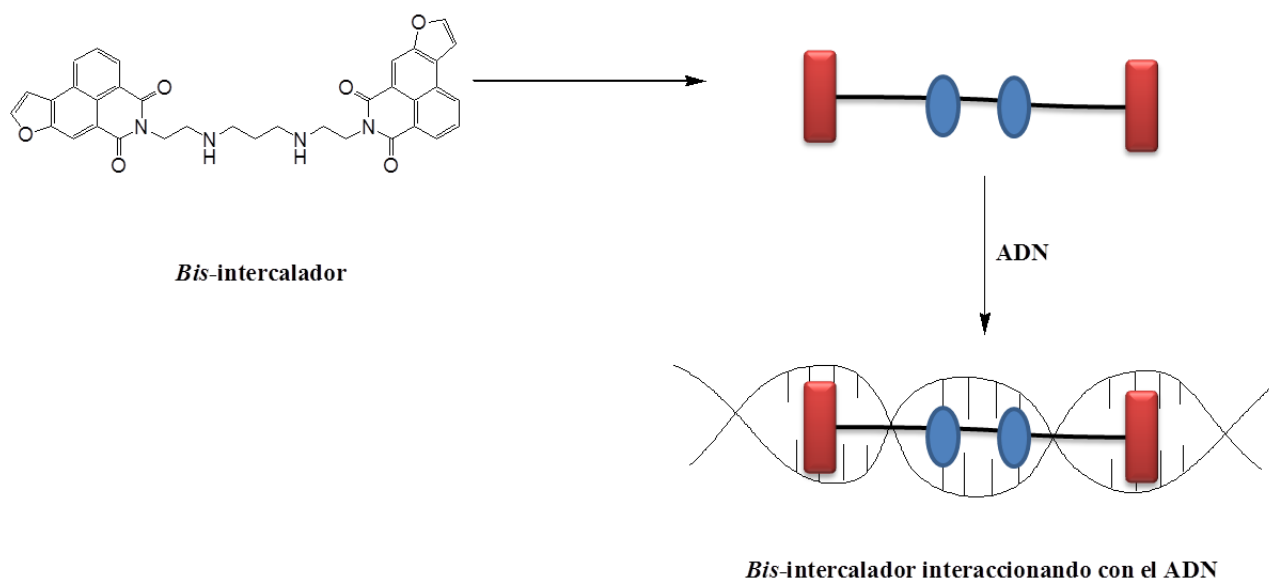
Este tipo de complejos organometálicos que modifican la estructura del ADN, se ha visto son muy eficientes en ciertos tumores, tales como el de testículo, mama y ovario. El mecanismo de muchas de estas reacciones metal-ADN se han explicado por medio del mecanismo cross-linked entre las bases del ADN. Hoy en día el *cis*-Pt es el tratamiento básico en la mayoría de quimioterapias contra el cáncer.²⁰

2.3.2 Agentes intercaladores.

Los agentes intercaladores o intercaladores moleculares son sustancias que contienen sistemas aromáticos planos o sistemas de anillos heteroaromáticos, los cuales pueden deslizarse hacia dentro de la doble hélice de ADN y distorsionar su estructura. Una vez acoplada o intercalada ésta molécula intercaladora, puede inhibir las enzimas involucradas en la repetición o replicación y procesos de la transcripción como la topoisomerasa.^{17, 25b, 26}

Las topoisomerasas son enzimas que modifican el superenrollamiento de las hélices de ADN al permitir la relajación de la torsión superhelicoidal (con lo que se reduce el superenrollamiento) o añadir giros adicionales (con lo que aumenta el superenrollamiento).^{25c} En otras palabras, éstas enzimas regulan la superhelicoidalidad de las moléculas de ADN naturales.^{17, 25a, 26}

Los intercaladores, pueden embonarse entre las bases de las diferentes capas de la doble hélice del ADN. Algunas de estos fármacos prefieren aproximarse o acercarse a la doble hélice vía la mayor ranura o surco presente. Una vez que se han insertado entre el par de bases del ADN (**Esquema 7**), el anillo aromático/heteroaromático es mantenido allí por interacciones Van Der Waals con el par de bases a su alrededor. En ocasiones los intercaladores además contienen grupos ionizados los cuales pueden interactuar con el grupo fosfórico del ADN incrementando la interacción.^{16a, 17, 27}



Esquema 7. Acercamiento de un *bis*-intercalador con el ADN.

Una vez que el fármaco ha sido intercalado, pueden llegar a ocurrir una serie de procesos posteriores. Uno de éstos puede ser; inhibición de la replicación o transcripción dentro de una célula.

Otra forma de reconocimiento molecular, son las interacciones electrostáticas externas que se producen por iones que reconocen la forma del ADN y básicamente la atmósfera iónica generada por los fosfatos. Es una unión poco específica, ya que el ión tiene tendencia a estar deslocalizado alrededor del ácido nucleico con tiempos de residencia relativamente cortos de 0.1 a 100 ns, pero efectiva para mantener en cierta posición espacial al fármaco y llevar su finalidad terapéutica.^{16a, 17}

Como ejemplos de fármacos capaces de intercalar el ADN tenemos la cloroquina y quinina, proflavina, dactinomicina, doxorrubicina, bleomicinas, entre otros.^{10, 16a, 16b, 17}

2.3.2.1 Cloroquina y quinina.

La cloroquina y quinina son agentes intercaladores que atacan al parásito de la malaria bloqueando la transcripción del ADN como parte de la acción biológica de éstos fármacos (Figura 12).

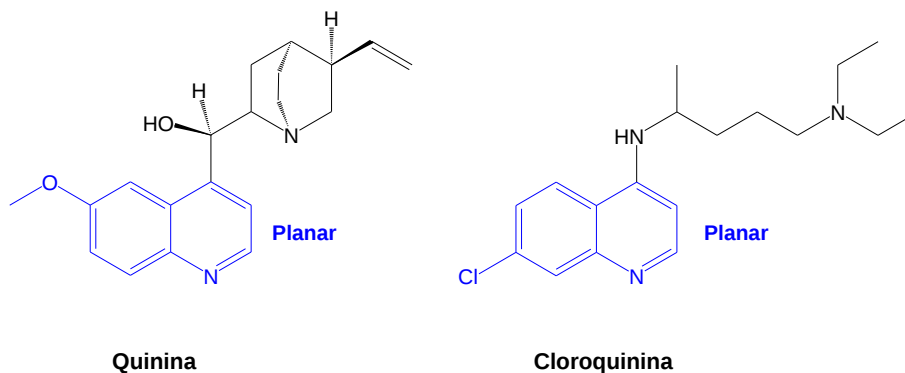
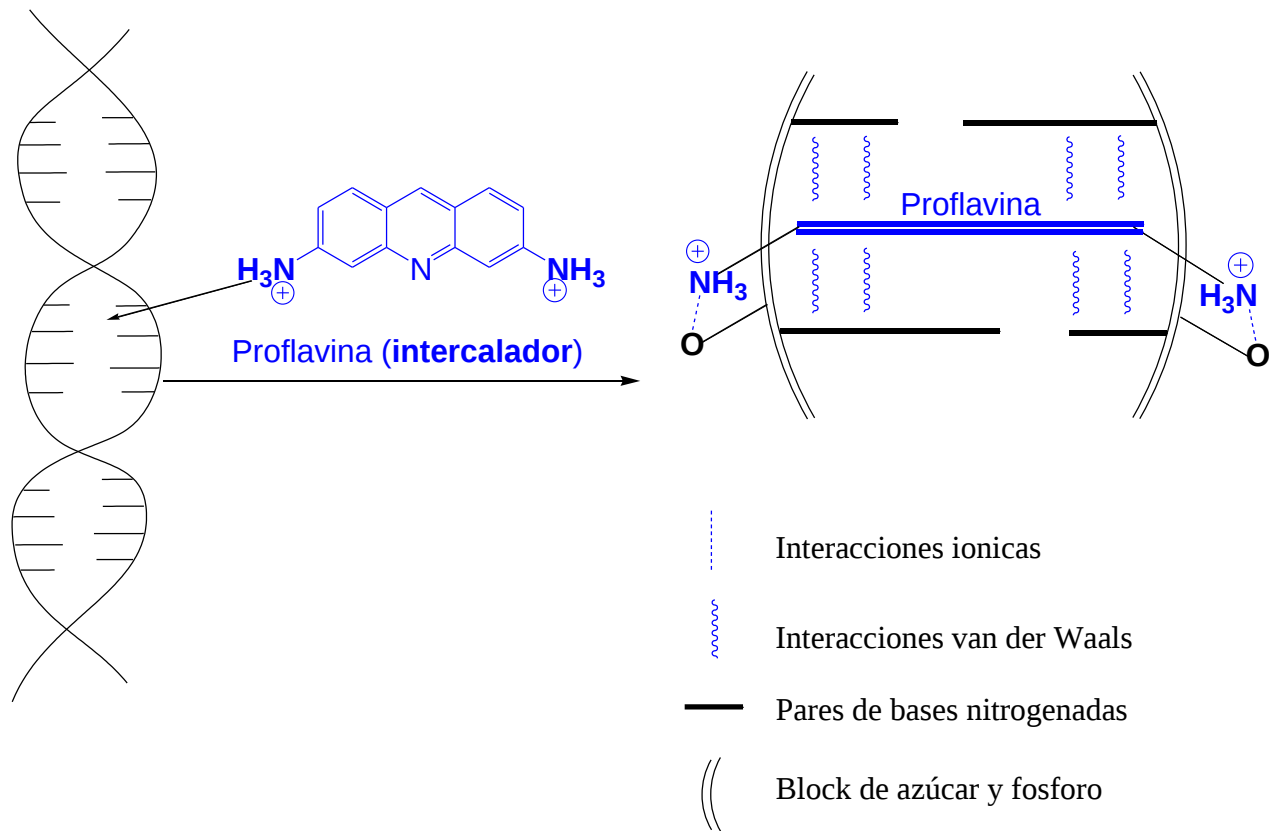


Figura 12. Fármacos intercaladores antimalarios.

2.3.2.2 Proflavina.

La proflavina es un ejemplo de un grupo de compuestos antibacteriales llamados aminoacridinas, los cuales fueron usados durante la primera y segunda guerra mundial para tratar las heridas de superficies profundas. Éstos compuestos mostraron una alta efectividad para prevenir las infecciones y reducir el número de muertos resultado de las infecciones en la guerra. La proflavina (**Esquema 8**) se ioniza completamente a pH 7 e interacciona directamente con el ADN de un amplio espectro de bacterias. El anillo tricíclico plano intercala entre los pares de bases del ADN, y también presenta interacciones de tipo fuerza van der Waals, mientras los cationes de ion amonio forman enlaces iónicos con los grupos fosforo cargados negativamente que forma por el enlace fosfodiéster y que a su vez forman el esqueleto del ADN. Una vez insertado, deforma la doble hélice previendo la replicación y transcripción normal del ADN.



Esquema 8. Intercalación de la proflavina con el ADN.

2.3.2.3 Dactinomicina.

La dactinomicina antibiótico natural (conocida anteriormente como actinomicina D) y que fue aislada por primera vez de la *Streptomyces parvullis* en 1953, ha mostrado ser un efectivo agente anticancerígeno en niños. Éste contiene dos ciclos pentapeptidos, pero la principal característica es la parte tricíclica plana de estructura heteroaromática la cual se introduce en la doble hélice vía a la mayor ranura o surco presente. Esto parece ser tiene mejor interacción o afinidad con el par de bases guanina-citosina, en particular, entre dos bases adyacentes guanina en ranuras alternas de la hélice (**Figura 13**). La molécula se sigue sosteniendo en ésta posición de

intercalación debido a otras interacciones que están más allá del surco de intercalación, la interacción de enlace de hidrógeno. Ésta se da por la interacción del intercalador con la base ácida del ADN y el pentapéptido cíclico posicionado fuera de la doble hélice del ADN. El grupo 2-amino de la guanina juega un papel particularmente importante en ésta interacción. El resultado del enlace es un complejo muy estable y previene el desenvolvimiento de la doble hélice.

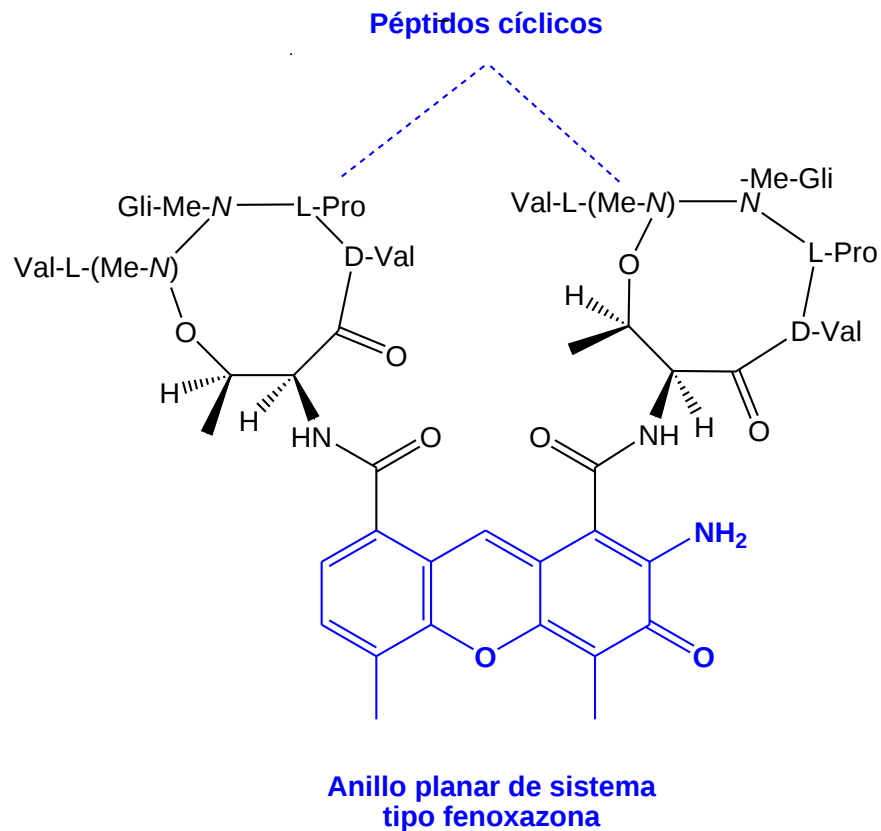


Figura 13. Molécula de dactinomicina.

2.3.2.4 Doxorubicina.

La doxorubicina (previamente llamada adriamicina) pertenece a un grupo de antibióticos naturales llamados antraciclinas, la cual fue aislada de la *Streptomyces peucetius* en 1967. Es muy similar en estructura a la daunorrubicina, diferenciándose solo en un grupo hidroxilo el cual le brinda un importante efecto de actividad biológica. La doxorubicina es uno de los agentes anticancerígenos más efectivos descubiertos hasta la fecha.^{10, 16b}

La intercalación de éstos fármacos en el ADN es un ejemplo de la topoisomerasa II la cual estabiliza el complejo formado entre el ADN y la topoisomerasa II (una enzima que es crucial en el proceso de replicación y en la mitosis).^{10, 16b}

Las antraciclinas son un grupo de intercaladores que actúan como inhibidores de la topoisomerasa II, estabilizando en la posición en donde se insertó formando un complejo entre la enzima y el ADN.^{10, 16b}

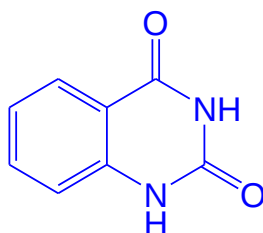
Las bleomicinas son fármacos intercaladores que forman complejos con iones hierro. Éstos complejos generan especies de oxígeno reactivo que se unen a las hélices del ADN.^{10, 16b}

2.4 Farmacóforos tipo quinazolinédiona.

En el amplio estudio de intercaladores en fármacos con actividad biológica, se han reportado variaciones en el grupo farmacóforo y en el grupo espaciador con los cuales al fusionarse la actividad del farmacóforo con la del grupo espaciador, se ha reportado que le confiere un potencial biológico.^{16a, 17, 27}

En el arduo trabajo en el desarrollo de intercaladores, se han presentado numerosos compuestos basados en las acridinas, imidazoacridonas, azoloacridionas y moléculas híbridas que tienen grupos de imidazoacridina y azoloacridina. Éstos compuestos han demostrado ser útiles como antineoplásicos y antirretrovíricos.¹⁷

Un grupo de moléculas de interesante investigación son las **quinazolinedionas** que son compuestos heterocíclicos de considerable interés en investigaciones para el desarrollo de nuevos fármacos por las propiedades farmacológicas²⁸ que poseen actividad farmacológica como anticonvulsiantes, sedativos y sobre todo por su potencial antihipertensivo.²⁹



2,4(1H,3H)-quinazolinediona

Figura 14. Estructura básica del farmacóforo la familia de las quinazolinedionas.³⁰

2.5 Métodos de obtención de quinazolinedionas.

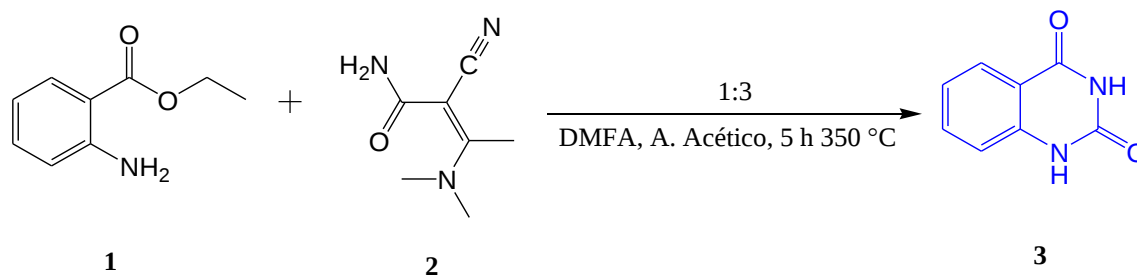
Existen muchos métodos por los cuales se pueden obtener las quinazolinedionas. A continuación se da una breve descripción de algunos de ellos.

- ✓ Por medio de la reacción de α -ciano- β -dimetilaminocrotonamida con antranilato de etilo.
- ✓ Por medio de la reacción del ácido antranílico y cianato de potasio (KNCO) como materiales de partida.
- ✓ Por medio de la reacción del metil *N*-tricloroacetilantranilo e hidracina como materiales de partida.
- ✓ Como producto minoritario en la ciclocondensación del 2-tioxo-4-quinazolinona.
- ✓ A partir de anhídridos.
 - ✧ Como producto de la reacción de condensación de anhídridos con urea.
 - ✧ Como producto de la reacción de condensación de anhídrido isatóico con ésteres fosforamídicos.
 - ✧ Partiendo de anhídrido isatóico y aminas primarias.

2.5.1 Por medio de la reacción de la reacción de α -ciano- β -dimetilaminocrotonamida con antranilato de etilo.

Las aminas aromáticas reaccionan con enamidas en presencia de ácido acético, se lleva a cabo la reacción de *trans*-aminación con la formación de *N*-aril-enamidas (**Esquema 9**). Cuando se lleva a cabo la reacción de 0.03 mol de antranilato de etilo (**1**) con 0.01 mol de la enaminoamida α -ciano- β -dimetilaminocrotonamida (**2**) en 15 mL de ácido acético en ebullición durante 5 h, obteniéndose la 2,4(1*H*,3*H*)-quinazolinediona (**3**) un rendimiento del 50%. Probablemente, el paso

determinante es la eliminación de HNCO de **2** bajo estas condiciones y con la adición del aminoéster **1** al grupo amino se lleva a cabo la subsecuente ciclización irreversible formando el biciclo de la quinazolinediona (**3**).³¹

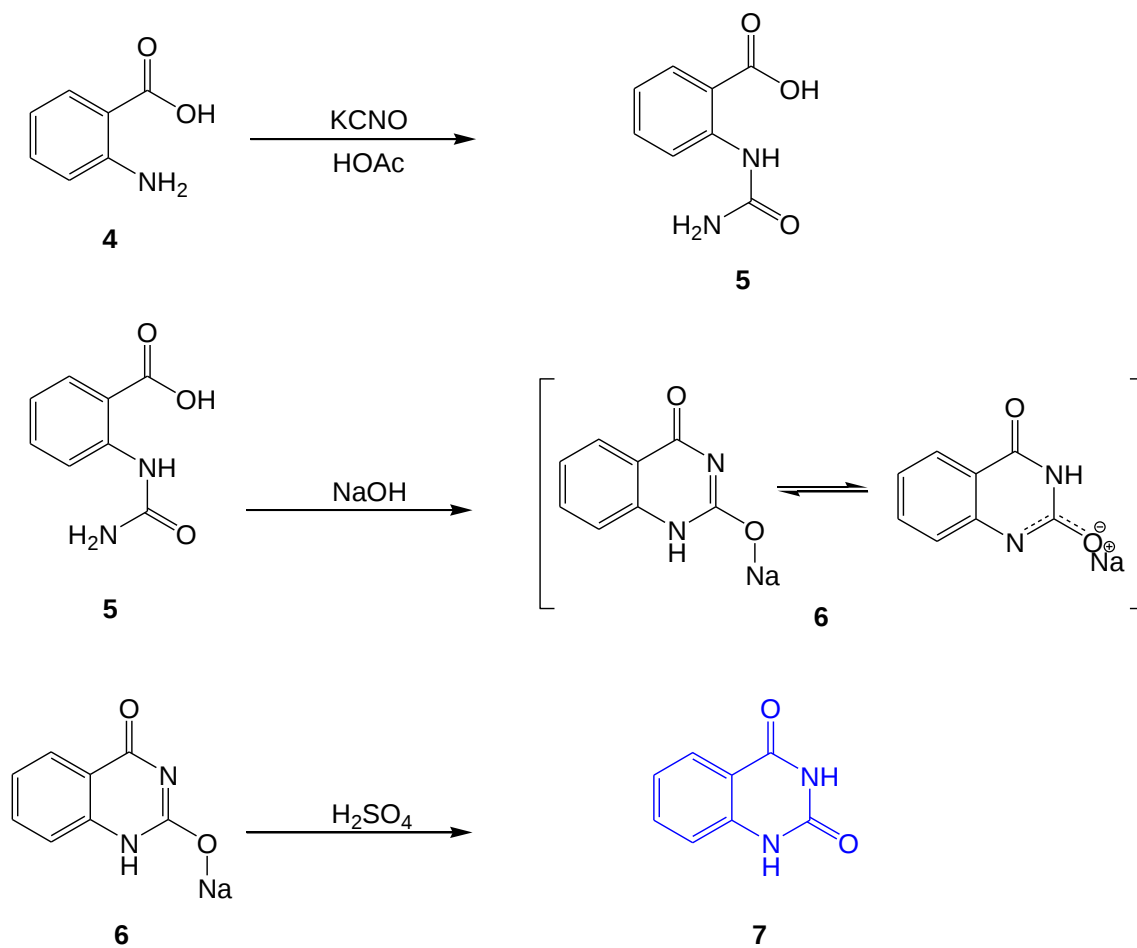


Esquema 9. Síntesis de 2,4(1H,3H)-quinazolinediona a partir de α -ciano- β -dimetilaminocrotonamida con antranilato de etilo.

2.5.2 Por medio de la reacción del ácido antranílico y cianato de potasio (KNCO) como materiales de partida.

Otra manera de preparar el biciclo del farmacóforo quinazolinediona (**Esquema 10**) es a partir de una solución formada por 0.146 moles de ácido antranílico (**4**) en ácido acético (0.19 mol). Una solución acuosa de 0.185 moles de cianato de potasio (**KNCO**) es añadida gota a gota a la solución de **4** con agitación durante un período de 20 minutos para obtener el ácido 2-ureilobenzoico (**5**). Una adición de 5 moles de hidróxido de sodio en perlas es agregada a **5** con lo cual se lleva a cabo su condensación la cual es la responsable de dar como resultado el biciclo (**6**) precursor de la quinazolinediona (**7**). Finalmente se agrega una solución diluida de ácido sulfúrico para obtener la

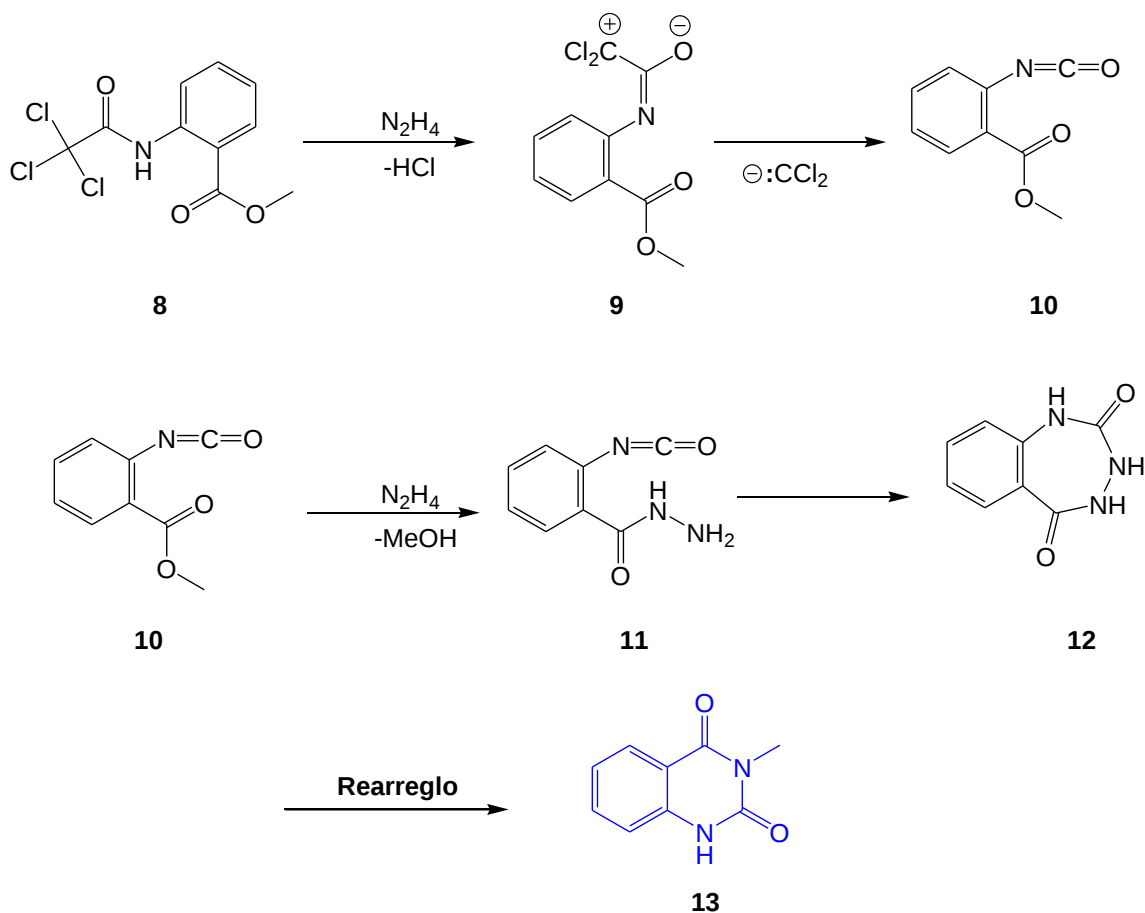
quinazolinediona 7. Por éste método, el rendimiento obtenido de la quinazolinediona 7 es del 82–87%.³²



Esquema 10. Síntesis de 2,4(1H,3H)-quinazolinediona a partir de ácido antranílico y cianato de potasio.

2.5.3 Por medio de la reacción del metil *N*-tricloraacetilantranilo e hidracina como materiales de partida.

Al entrar en reacción el compuesto metil *N*-tricloraacetilantranilo (**8**) con el hidrato de hidracina (N_2H_4) en una solución de metanol aproximadamente a 100 °C durante 2 h, la reacción (**Esquema 11**) muestra que la hidracina actúa como una base fuerte para remover el HCl de el grupo tricloraacetamida y generar el intermedio (**9**), el cual se convierte en grupo isocianato a través pérdida subsecuente de diclorocarbena para generar metil 2-isocianatobenzoato (**10**). En paralelo, un grupo hidracida es generado en el grupo éster por la acción de exceso de hidracina para generar el 2-isocianatobenzohidracida (**11**). El grupo hidracida experimenta una adición nucleofílica intramolecular al grupo isocianato para dar un heterociclo de siete miembros que tiene por nombre 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*e*][1,2,4]triazepina-2,5-diona (**12**), el cual después de un rearrreglo se obtiene el compuesto 3-metil-quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**13**). El compuesto **13** se obtiene en un 65% cuando la relación de amida-hidracina es equimolar, en cambio cuando se varía a una relación 1:2 el rendimiento es de 65%.³³



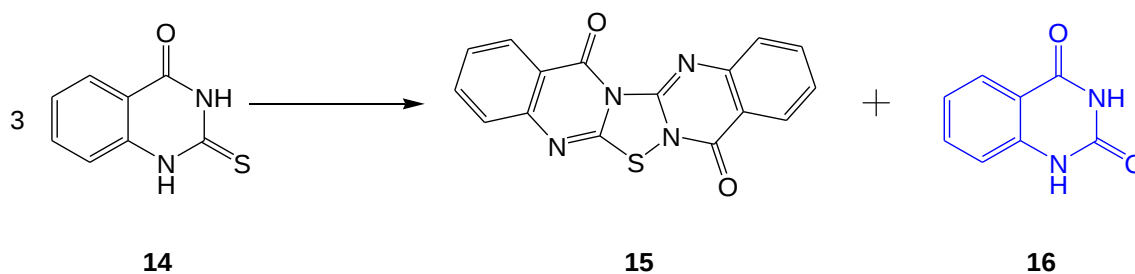
Esquema 11. Síntesis de 3-metil-quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diona a partir del metil *N*-tricloraacetilalantrano e hidracina.

2.5.4 Como producto minoritario en la ciclocondensación del 2-tioxo-4-quinazolinona.

Mukarramov y colaboradores,^{34,35} propusieron que el 2,3-dihidro-2-tioxoquinazolin-4(1*H*)-ona (**14**) sufre una ciclocondensación para dar el derivado 8*H*,15*H*-[1,2,4]tiadiazolo[3,2-*b*:5,4-*b'*]diaquinoxaline-8,15-diona (**15**) a temperatura ambiente en presencia de una solución de pentóxido de fósforo (P_2O_5) en dimetilsulfóxido (**DMSO**) o ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4) o

en reflujo de una solución de iodo en metanol. En todos los casos se obtienen como productos el compuesto pentacíclico **15** con un rendimiento del 45-60% y el producto 2,4-quinazolinediona (**16**) en forma minoritaria con rendimientos de 5-8% (**Esquema 12**).

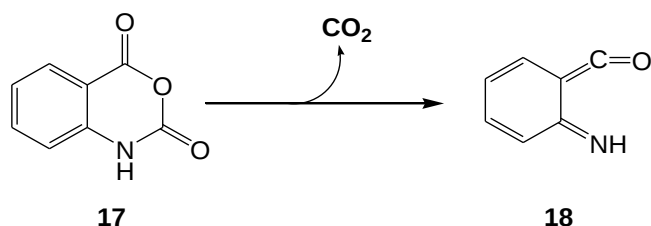
También, se ha visto que la ciclocondensación de **16**, se facilita cuando hay grupos donadores de electrones como grupos alquilo en el anillo bencénico del compuesto **14**, mientras los sustituyentes con efecto inductor y grupos electroatrayentes como el bromo (**Br**) y el dióxido de nitrógeno (**NO₂**) obstaculizan ésta reacción, permitiendo que la reacción genere el compuesto **16** sustituido. Con esto, aumenta el estudio del farmacóforo permitiendo combinaciones en el sistema quinazolinediona con diferentes grupos sustituyentes de tipo electroattractores y electrodonadores.^{34,35,36}



Esquema 12. Obtención de 2,4-quinazolinediona como subproducto de una ciclocondensación.

2.5.5 A partir de anhídridos.

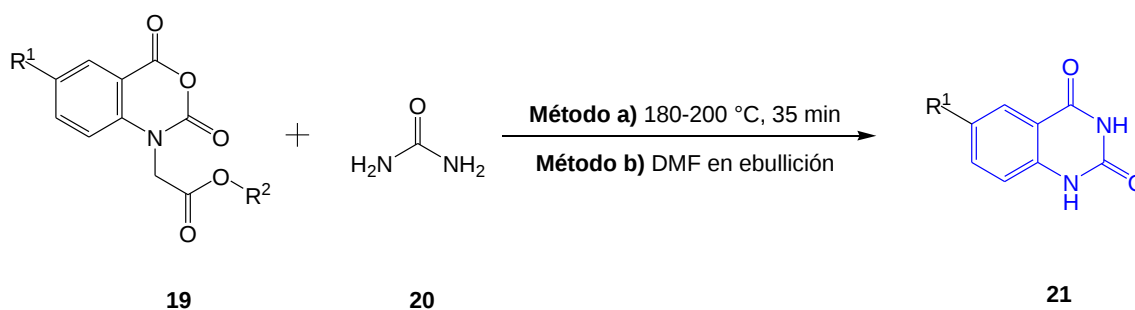
A partir de los datos publicados después de 1979, relativo a las transformaciones químicas del benzoxazin-2,4-dionas, también llamado **anhídridos isatóicos**, que conducen a la formación de otros compuestos heterocíclicos aromáticos con uno, dos, o tres átomos de nitrógeno. A su vez, estos heterociclos pueden contener combinaciones de dos átomos diferentes como nitrógeno y oxígeno o la combinación de nitrógeno con azúfre. Otras posibles combinaciones son las que presentan dos átomos de nitrógeno con un átomo de azúfre o fósforo en el mismo anillo aromático.³⁷ Ésta diversidad de los anhídridos (**17**) a formar una gran variedad de compuestos químicos se debe a la gran capacidad de eliminar una molécula de CO₂ generándose una especie ceto-imino (**18**) altamente reactiva³⁸ (**Esquema 13**), generando series de compuestos derivados como *orto*-aminobenzamidas, quinazolinas, quinolonas, quinazolinedionas, mercaptoquinazolinas, benzodiacepinas y también macrocíclos, entre otros.³⁷



Esquema 13. Pérdida de CO₂ del anhídrido isatóico.

2.5.5.1 Como producto de la reacción de condensación de anhídridos con urea.

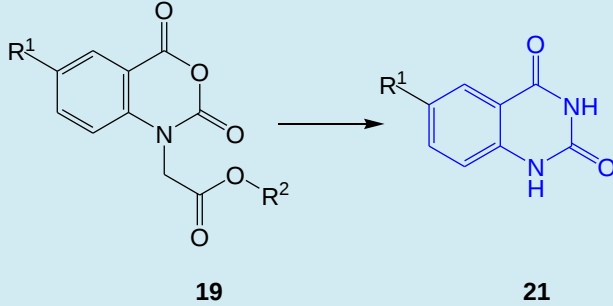
Las reacciones de condensación de anhídridos isotóxicos (**19**) con diversos compuestos que contienen nitrógeno como la urea (**20**) (**Esquema 14**) se han realizado ya sea por calentamiento sin disolvente como indica el método a) o por ebullición en DMF (**dimetilformamida**) como se indica en el método b) para obtener una biblioteca de quinazolinedionas sustituidas (**21**).^{39,40}



Esquema 14. Obtención de quinazolinedionas a partir de anhídridos y urea.

Los resultados obtenidos respecto al rendimiento por éste método de síntesis de quinazolinedionas muestran que es más eficiente cuando se lleva a cabo la condensación en presencia de solvente en éste caso DMF, comparándose los resultados en la **Tabla 1**.^{39,40}

Tabla 1. Comparación de rendimientos por método A y método B de la reacción de anhídridos con urea.

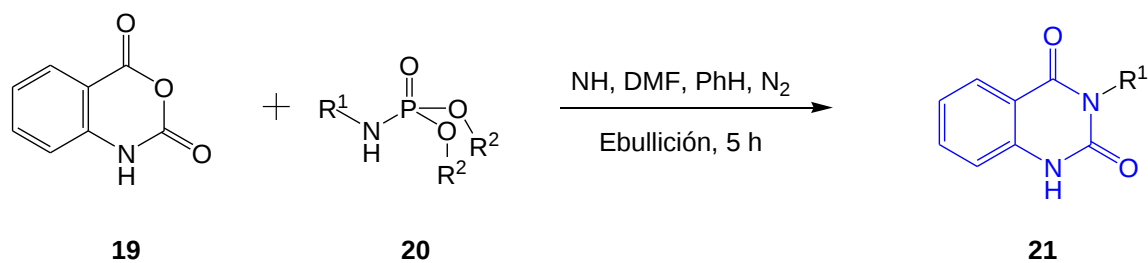
				Rendimientos %			
				Método A	Método B		
R¹	=	H	R²	=	-CH ₃	31	65
R¹	=	H	R²	=	-CH ₂ CH ₃	28	62
R¹	=	Br	R²	=	-CH ₃	0	45

En la **Tabla 1** podemos observar que la reacción del anhídrido con diferentes sustituyentes es más favorable en rendimientos por el método b) en el cual los componentes de la reacción están más en contacto ya que están en solución de DMF y a temperatura de ebullición, lo cual genera una mejor manera de pérdida de CO₂.^{39,40}

2.5.5.2 Como producto de la reacción de condensación de anhídrido isatóico con ésteres fosforamídicos.

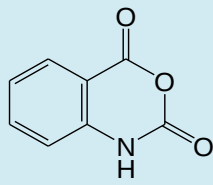
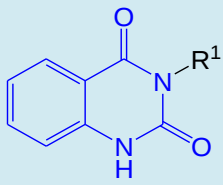
La quinazolidinediona sustituida en posición 3 (**21**) se forma como resultado de la reacción de anhídrido isatóico (**19**) con el éster fosforamídico (**20**) en presencia de calor e hidruro de sodio (**Esquema 15**).

En su reporte, Minami y colaboradores⁴¹ presentan resultados de rendimientos que oscilaron entre 31 y 99% (**Tabla 2**), el primero cuando el sustituyente suele ser un metilo para el grupo R¹ que es el que sigue intacto hasta formar la molécula de quinazolinediona. El segundo caso, se refiere cuando se hace variar el grupo R¹ a un grupo clorobenceno. Obteniéndose así una serie de quinazolinedionas metiladas en el N3.



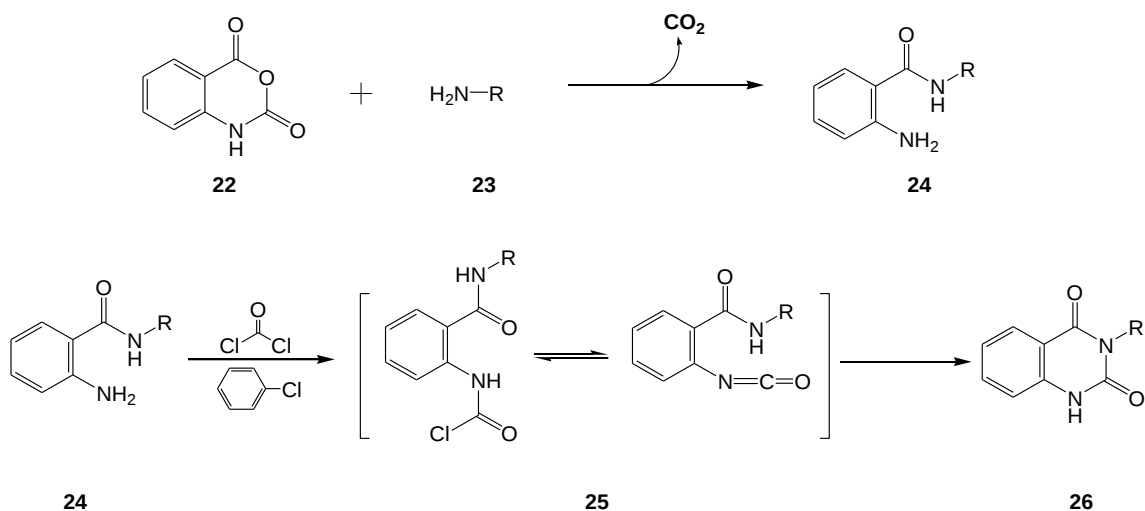
Esquema 15. Obtención de quinazolinedionas a partir de anhídrido isatóico y ésteres fosforamídicos.

Tabla 2. Rendimientos obtenidos de la reacción de condensación de anhídrido isatóico con ésteres fosforamídicos.

 19 →  21 Rendimientos %			
R¹ =	Ph	R² =	-CH ₂ CH ₃ 70
R¹ =	4-ClC ₆ H ₄	R² =	-CH ₂ CH ₃ 99
R¹ =	Ciclohexil	R² =	-CH ₂ CH ₃ 40
R¹ =	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	R² =	-CH ₃ 31

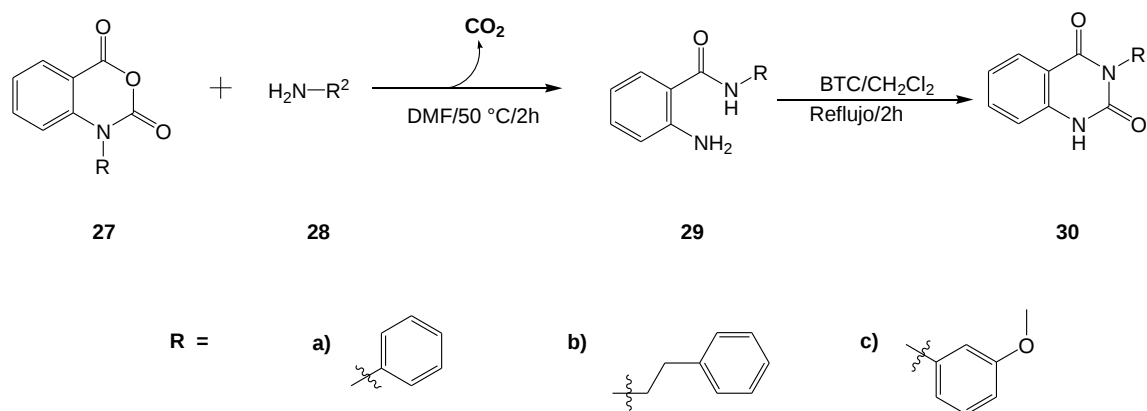
2.5.5.3 Partiendo de anhídrido isatóico y aminas primarias.

La **orto-aminobenzamida** (**24**), es el producto mayoritario principal de la reacción de condensación entre el anhídrido isatóico (**22**) y una amina primaria (**23**),⁴² obteniéndose también una pequeña cantidad de 1-alkil-3-(o-carboxifenil)urea (**Esquema 16**). La ciclización se lleva a cabo agregando fosgeno en clorobenceno que termina acoplándose a al compuesto **24** que seguido de una deshidrocloración del cloruro de carbamoilo (**25**) genera el isocianato (**25**); un intermedio muy reactivo que finalmente en un arreglo intramolecular genera la 2,4-quinazolinodiona (**26**)^{43,44}



Esquema 16. Síntesis de quinazolinodionas a partir de *orto*-aminobenzamidas.

Rivero y colaboradores,²⁹ han demostrado que partiendo del anhídrido isatóico y aminas primarias, se lleva a cabo la condensación con la formación de ácido antranílico que posteriormente se lleva a cabo la ciclización con trifosgeno como generador de fosgeno, ya que es un material más manejable técnicamente con respecto al gas fosgeno. Con éste último paso se obtiene la biblioteca de 3-*R*-quinazoline-2,4(1H,3H)-dionas con rendimientos que oscilan entre el 78-88% (30).²⁹ Esta biblioteca de QZD, ha permitido modificaciones basados en la sustitución del N3 de la quinazolinodiona y aumentando la diversidad de los heterociclos sustituidos de la estructura del sistema QZD (**Esquema 17**).



Esquema 17. Estudios previos de la síntesis de QZD sustituidas en el grupo de trabajo.

Descritos varios métodos de síntesis de quinazolinodionas, la condensación de anhídridos con aminas parece ser la metodología más atractiva debido a la gran eficiencia y simplicidad, en exclusivo la síntesis por medio de en anhídrido isatóico.

En este tipo de condensación se utiliza anhídrido isatóico como material de partida junto con aminas primarias, además su operación técnica es muy amigable debido a que se utilizan temperaturas bajas, además de no utilizar fosgeno como fuente directa de ciclización, sino trifosgeno que es un buen generador in situ de fosgeno, por lo que no requiere de equipo especial.

Se han diseñado una gran variedad de farmacóforos los cuales han presentado numerosos compuestos basados en acridinas, imidazoacridonas, azoloacridionas y moléculas híbridas que tienen grupos de imidazoacridina y azoloacridina, que al ser utilizados como farmacóforos en intercalación han demostrado ser útiles como antineoplásicos y antirretrovirales.¹⁷

Esto ha aumentado la demanda para el desarrollo de nuevos y eficientes intercaladores moleculares, que aumenten su potencial farmacológico en contra de algunos padecimientos disminuyendo los daños colaterales que estos pueden provocar.

Por lo tanto, el objetivo de este proyecto es la síntesis de una biblioteca de *bis*-intercaladores de ADN de sistemas tipo: *bis-orto*-aminobenzamida y *bis*-quinazolinediona; utilizando poliaminas como grupos espaciadores.

Hipótesis

Los nuevos *bis*-intercaladores serán capaces de generarse a partir del acoplamiento de grupos poliamínicos terminales en los cuales se formará el sistema *bis*- con el grupo *orto*-aminobenzamida y posteriormente el farmacóforo quinazolinediona.

III. EXPERIMENTAL.

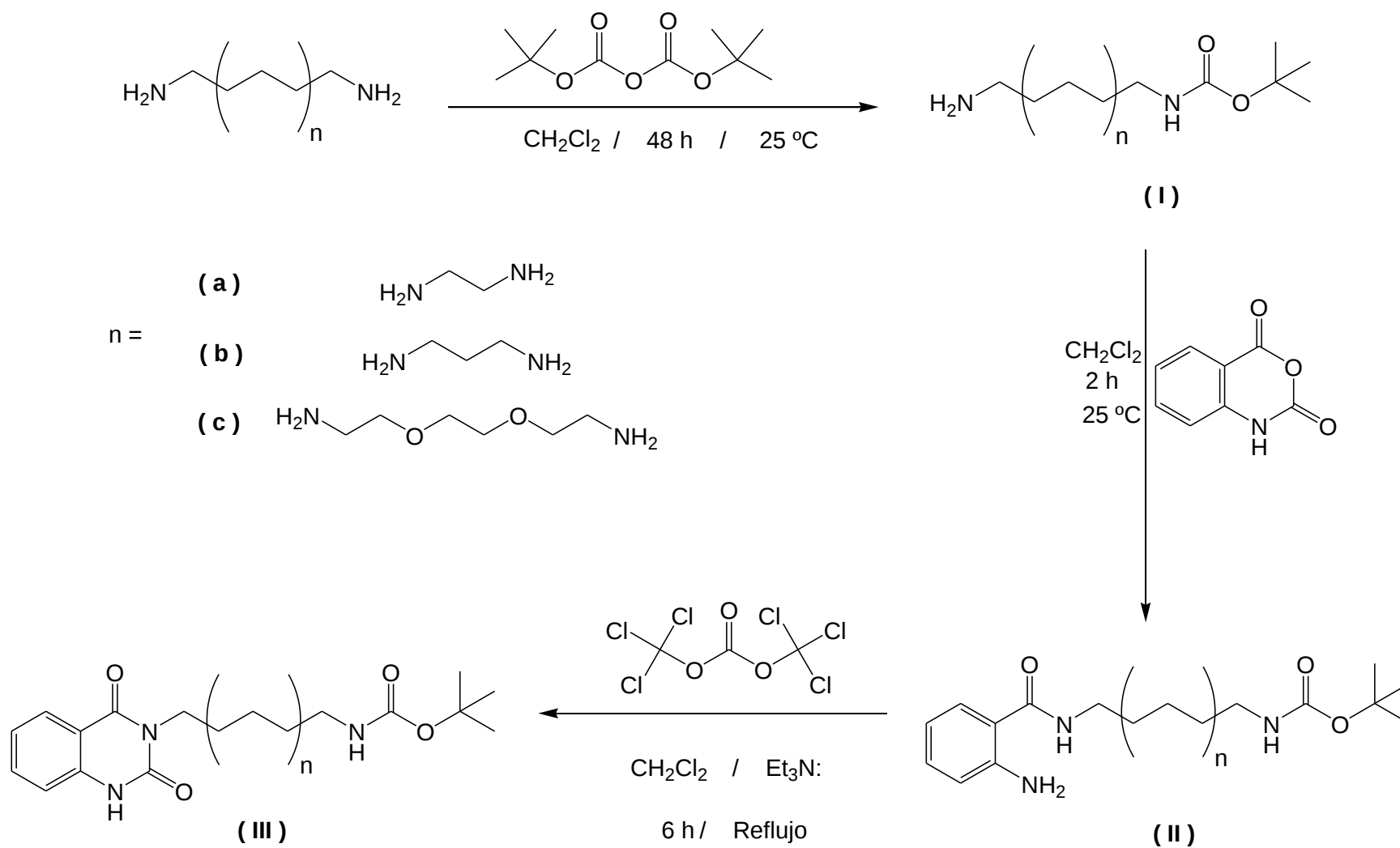
3.1 Generalidades.

Todos los reactivos fueron adquiridos en Acros Organics y Aldrich Chemical Co. Los disolventes fueron adquiridos en Productos Químicos Monterrey, fueron secados de acuerdo a los métodos usuales^{45, 46} así como almacenados y manipulados en atmósfera inerte mediante la técnica Schlenk. Los análisis espectroscópicos y espectrométricos se desarrollaron en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana y en el Centro Investigación en Química Avanzada del Instituto Tecnológico de Tijuana. Fueron realizados por el Dr. Ignacio A. Rivero Espejel, Dra. Karla A. Espinoza Dueñas, Dr. Adrian Ochoa Terán, Dr. José Ernesto Vélez López y MCQ Jesús Ramón Rodríguez Apodaca. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro Perkin-Elmer serie 1600, Perkin Elmer Spectrum One. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , se llevaron a cabo a 200 y 125 MHz, utilizando CDCl_3 como disolvente en un espectrómetro marca Varian. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) relativos al tetrametilsilano (TMS) como estándar interno y las constantes de acoplamiento en Hz. Los espectros de Espectrometría de Masas fueron realizados en un espectrómetro Finnigan Trace GC Ultra-MS Polaris Q. Los puntos de fusión fueron realizados en un Fusionómetro Fisher-Johns Meeting Point Apparatus.

3.2 Ruta general para la síntesis de quinazolinedionas *mono*-protegidas (III-a, III-b, III-c).

A continuación se muestra el esquema general de la síntesis de uno de los compuestos de la serie homóloga del tipo *mono*-QZD (**Esquema 18**); partiendo poliaminas se realizó una amino-protección en uno de sus extremos mediante di-*ter*-butil dicarbonato (*t*-BOC) para formar la amina *mono*-protegida; posteriormente se formó el sistema *mono*-OAB mediante el acoplamiento de anhídrido isotóico en el otro extremo de la amina libre. Al sistema *mono*-OAB se le realizó una ciclización con *bis*(triclorometil)carbonato (**BTC**) para permitir la formación de la *mono*-QZD.

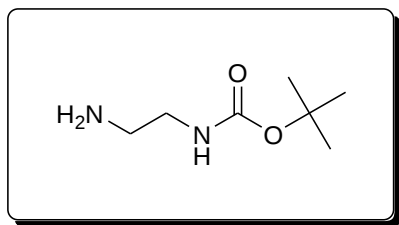
Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF); una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.



Esquema 18. Ruta general de la síntesis de quinazolinodionas *mono*-protegidas.

3.2.1 Método general para la síntesis de las aminas *mono-protegidas* (I-a, I-b, I-c).

Para la síntesis de **I-a**, en un matraz bola de 50 mL se agregó una solución de etilendiamina (1.67 mL, 25 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). A esta solución se le adicionó gota a gota una solución de di-*ter*-butil dicarbonato (*t*-BOC) (1.82 g, 8.32 mmol) (2), disuelta previamente en CH₂Cl₂ (10 mL). Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se dejó en hielo durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se llevó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez finalizada la reacción, el disolvente fue removido bajo presión reducida, se extrajo con EtOAc y una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se extrajo con EtOAc y H₂O. El extracto se secó con Na₂SO₄, y se concentró para obtener un sólido amarillo pálido que tiene por nombre *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato (**I-a**). Éste mismo procedimiento se realizó para las tres poliaminas con las que se trabajó (**Esquema 18**). Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF); una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

ter-butil 2-aminoetilcarbamato (I-a).

Sólido color amarillo pálido

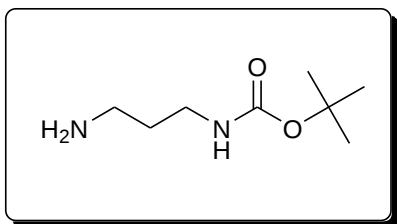
Rendimiento: 75 %**Fórmula molecular:** C₇H₁₆N₂O₂**Peso molecular (g/mol):** 160**Punto de fusión:** 83 °C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4.91 (s, 1H, -NHC=O), 3.25 (t, 2H, $J=10.8, 5.4$ Hz, -CH₂-NH), 3.14 (s, 2H, -NH₂), 2.88 (t, 2H, $J=11.4, 5.6$ Hz, -CH₂-NH₂), 1.44 (s, 9H, -ter).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.21, 79.01, 41.02, 40.78, 28.39.

IR (KBr): ν 3365 (m, N-H), 2981 (s, C-H), 1688 (s, C=O), 1642 (m, N-H), 1277 (s, C-O) cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 160.95

ter-butil 3-aminopropilcarbamato (I-b).

Aceite color amarillo

Rendimiento: 60 %**Fórmula molecular:** C₇H₁₆N₂O₂**Peso molecular (g/mol):** 174

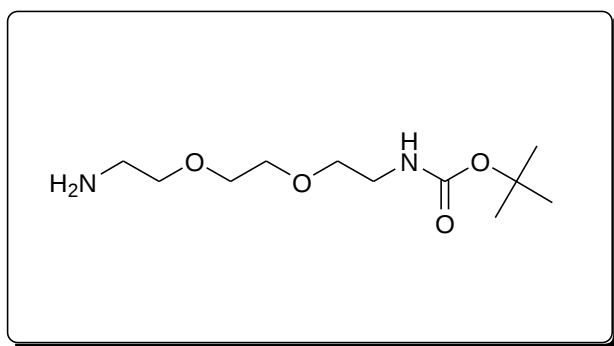
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 4.95 (s, -NHC=O, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.0, 12.0$ Hz, -CH₂-NH₂, 2H), 2.30 (s, -CH₂-NH₂, 2H), 1.76 – 1.42 (m, -CH₂-CH₂-CH₂-, 2H), 1.37 (s, -ter, 9H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.22, 79.26, 39.47, 33.00, 30.80, 28.53.

IR (KBr): ν 3335 (m, N-H), 2979 (s, C-H), 1689 (s, C=O), 1528 (m, N-H), 1281 (s, C-O) cm⁻¹

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 175.31 [PM+H]⁺

***ter*-butil 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilcarbamato (I-c).**



Aceite muy viscoso amarillo pálido.

Rendimiento: 76 %

Fórmula molecular: C₁₁H₂₄N₂O₄

Peso molecular (g/mol): 248

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (sa, 1H, -NHCOO), 3.55-3.44 (m, 4H, -O-CH₂-CH₂-O-), 3.25-3.21 (m, 2H), 2.8 (sa, 2H, -NH₂), 2.60 (t, J = 6.0, 12.0 Hz), 2.62 (m, 2H, -CH₂-NHCOO), 1.37 (s, 9H, -*ter*).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 156.04, 79.20, 74.90, 70.21, 69.86, 52.09, 41.59, 40.36, 28.43.

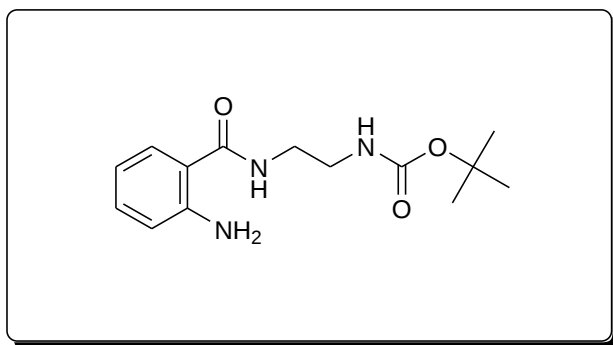
IR (KBr) ν = 3328 (m, N-H), 2912 (s, C-H), 1689 (s, C=O), 1634, 1522 (m, N-H), 1260 (s, C-O) cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 249.49 [PM+H]⁺

3.2.2 Método general para la síntesis de las *orto*-aminobenzamidas *mono*-protegidas (II-a, II-b, II-c).

Para la síntesis de **II-a**, en un matraz bola de 50 mL se agregó *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato (**I-a**) (6.25 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL). A condiciones normales, a esta solución se le adicionó lentamente anhídrido isatóico (1.02 g, 6.25 mmol). Una vez completa la adición, la mezcla de reacción se siguió agitando por 30 min. Transcurrido este tiempo y una vez finalizada la reacción, el disolvente fue removido bajo presión reducida para concentrar el producto que resultó ser un sólido color café que tiene por nombre *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**). Éste mismo procedimiento se realizó para las restantes poliaminas con las que se trabajó (**Esquema 19**). Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF); una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

***ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (II-a).**



Sólido color café.

Rendimiento: 61 %

Fórmula molecular: C₁₄H₂₁N₃O₃

Peso molecular (g/mol): 279

Punto de fusión: 140 °C.

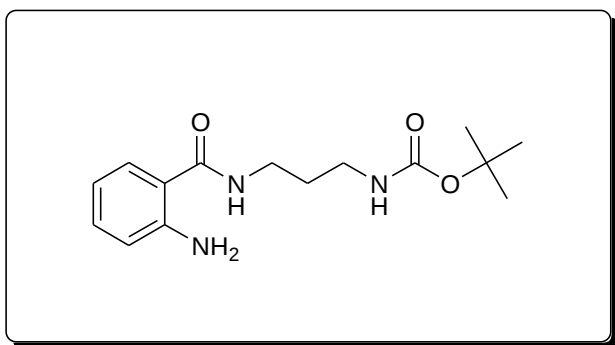
¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, 1H, $J=8.0$ Hz -NHC=O), 7.33 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar), 7.14 (t, 1H, $J=14.0, 6.0$ Hz, Ar), 6.95 (m, 1H Ar), 6.61 (d, 1H, $J=10.0$ Hz, Ar), 6.54 (s, 2H, Ar-NH₂), 5.04 (s, 1H, NHCOO), 3.51-3.39 (m, 2H, -CH₂-N), 3.41-3.26 (m, 2H, -CH₂-N), 1.38 (s, 9H, -*ter*).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ =169.85, 156.35, 148.69, 132.29, 127.47, 117.26, 116.64, 115.71, 79.64, 41.57, 40.18, 28.53.

IR (KBr): ν = 3442 (w, -NH₂), 3348 (s, N-H), 2971 (s, C-H), 1682 (s, C=O), 1621 (m, N-H), 1263 (s, C-O) cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 279.10

***ter*-butil 3-(2-aminobenzamida)propilcarbamato (II-b).**



Resina color café.

Rendimiento: 51 %

Fórmula molecular: C₁₅H₂₃N₃O₃

Peso molecular (g/mol): 293

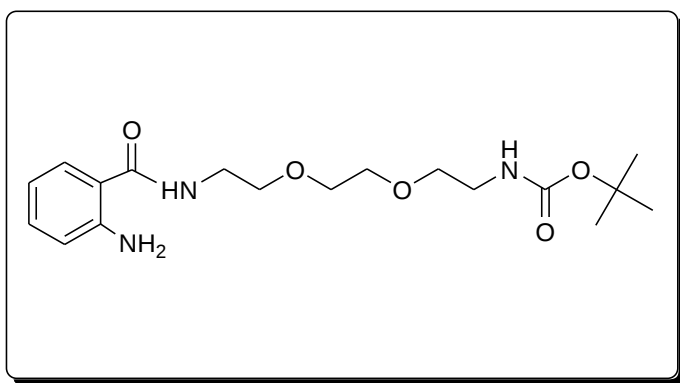
Punto de fusión: 72 °C.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (sa, 1H, -NHC=O), 7.36 (d, 1H, $J=7.8$ Hz, Ar), 7.15 (t, 1H, $J=17.8, 8.0$ Hz, Ar), 7.06 (m, 1H, Ar), 6.61 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, Ar), 6.55 (s, 2H, Ar-NH₂), 4.90 (sa, 1H, NHCOO), 3.37 (dd, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 2H, -CH₂-N), 3.10 (td, $J = 12.4, 6.2$ Hz, 2H, -CH₂-N), 1.59 (dt, $J = 18.8, 6.4$ Hz, 2H, -CH₂-), 1.37 (s, 9H, -*ter*).

¹³C-RMN (125 Hz, CDCl₃): δ 169.52, 156.75, 148.38, 132.09, 127.34, 117.26, 116.76, 79.34, 37.07, 35.78, 30.12, 28.31.

IR (KBr): $\nu = 3462$ (w, -NH₂), 3368 (s, N-H), 2961 (s, C-H), 1693 (s, C=O), 1625 (m, N-H), 1262 (s, C-O) cm⁻¹.

***ter*-butil 2-(2-(2-(2-aminobenzamida)etoxi)etoxi)etilcarbamato (II-c).**



Aceite muy viscoso color café.

Rendimiento: 34 %

Fórmula molecular: C₁₈H₂₉N₃O₅

Peso molecular (g/mol): 367

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (sa, 1H, -NHC=O), 7.17 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar), 7.05 (t, 1H, $J=15.2, 8.0$ Hz, Ar), 6.73 (d, 1H, $J=8.4$ Hz, Ar), 6.53 (t, 1H, $J=15.8, 8.2$ Hz, Ar), 6.46 (s, 2H, Ar-NH₂), 5.14 (sa, 1H, -NHCOO), 3.49-3.38 (m, 2H, -CH₂-), 3.17 (sa, 2H, -CH₂-), 2.59-2.56 (m, 2H, -CH₂-), 1.32 (s, 9H, -*ter*).

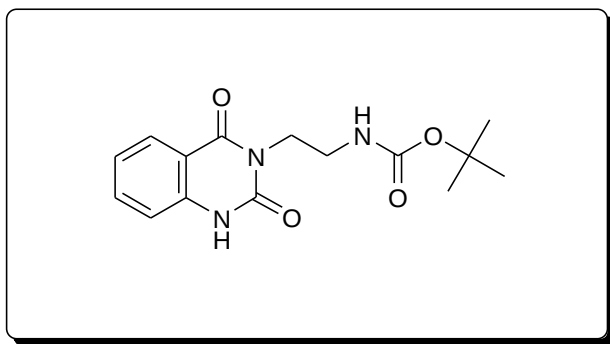
¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 169.42, 155.73, 148.49, 131.88, 127.18, 116.88, 115.67, 111.79, 78.92, 74.41, 69.91, 69.37, 51.71, 40.02, 39.04, 28.16.

IR (KBr) ν = 3434, 3342, 2932, 1648, 1585, 1532, 1296, 1263, 1159 cm⁻¹.

3.2.3 Método general para la síntesis de las quinazolinedionas *mono-protegidas* (**III-a**, **III-b**, **III-c**).

Para la síntesis de **III-a**, en un matraz de fondo redondo de 100 mL se agregó *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**) (0.6 g, 2.14 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ bajo condiciones anhidras, manteniéndose en agitación durante 30 min a 25 °C. Posteriormente la solución se colocó en un baño de hielo y se le adicionó gota a gota una solución (0.21 g, 7.1 mmol) de *bis*(triclorometil)carbonato (**BTC**) disuelto en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se continuó con agitación. La mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 30 min. Finalmente se adicionó 0.86 mL de trietilamina (**TEA**) y se continuó con el reflujo por 18 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción es extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con H₂O (3x40 mL), solución saturada de Na₂CO₃ (2x40 mL) y H₂O (2x40 mL). La quinazolinediona fue purificada con etanol en ebullición y posteriormente filtrada para obtener un sólido color café pálido que tiene por nombre *ter*-butil 2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etilcarbamato (**III-a**). Éste mismo procedimiento se realizó para las restantes poliaminas con las que se trabajó (**Esquema 18**). Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por cromatografía de capa fina (**CCF**); una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

***ter*-butil 2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etilcarbamato (III-a).**



Sólido color café pálido.

Rendimiento: 85 %

Fórmula molecular: C₁₂H₂₁N₃O₃

Peso molecular (g/mol): 305

Punto de fusión: 180 °C

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.35 (s, 1H, -Ar-NHCO), 7.91 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Ar), 7.62 (t, *J* = 7.7, 15.12 Hz, 1H, Ar), 7.17 (t, *J* = 8.4, *J* = 16.6 Hz, 1H, Ar), 6.83 (t, *J* = 5.7, 11.5 Hz, 1H, Ar), 4.2 (sa, 1H, -NHCO), 3.96 (t, *J* = 5.4, 10.7 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 5.6, 11.3 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H, -*ter*).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 162.20, 155.77, 150.35, 139.55, 134.79, 127.41, 122.28, 114.95, 114.01, 77.50, 40.11, 37.72, 28.15.

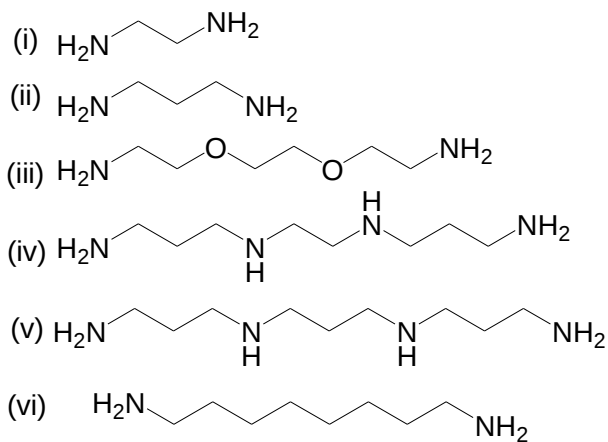
IR (KBr) *ν* = 3371, 2982, 1713, 1676, 1520, 1453, 1364, 1285, 1169, 989, 761 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV *m/e* (I. Relativa %): 305.05

3.3 Ruta general para la síntesis de *bis*-quinazolinedionas.

A continuación se muestra la síntesis de uno de los compuestos de la serie homóloga del tipo *bis*-QZD (**Esquema 19**); partiendo de la reacción de condensación entre el etano-1,2-diamina y anhídrido isatóico para formar su respectiva *bis*-ortoaminobenzamida (**IV**); posteriormente se lleva a cabo una ciclización en el sistema OAB mediante *bis*(triclorometil)carbonato (**BTC**) para formar el sistema *bis*-quinazolinediona (**V**); finalmente al sistema *bis*-QZD se le realiza una *N*-metilación para dar paso a la formación del sistema *bis*-quinazolinediona metilada (***bis*-QZDM**) (**VI**).

Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF); una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

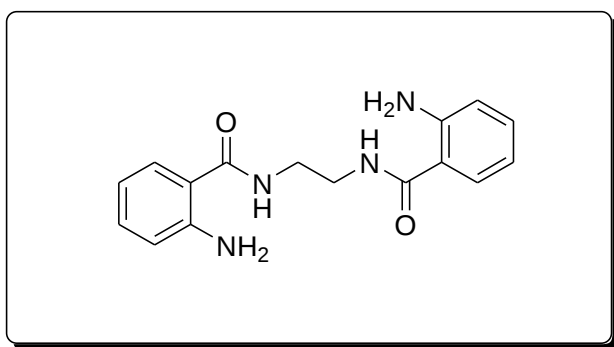


Esquema 19. Ruta general de la síntesis de *bis*-quinazolinedionas.

3.3.1 Método general para la síntesis de *bis*-ortoaminobenzamidas (IV-i al IV-vi).

Para la síntesis de **IV-i** (**Esquema 19**), en un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió etano-1,2-diamina (16.67 mmol) en 20 mL de dimetil formamida (DMF) a 60 °C, luego se adicionaron lentamente 2 eqv. de anhídrido isatóico (con liberación de CO₂) y se dejó refluir con agitación durante 2 h. La mezcla se colocó en un vaso de precipitados de 100 mL y se añadieron 80 mL de H₂O a 100 °C. Posteriormente se dejó precipitar por 6 h y se removió el exceso de H₂O. El sólido color perla obtenido se dejó secar al aire libre para obtener el sistema *N,N'*-(etano-1,2-diil)*bis*(2-aminobenzamida) (**IV-i**).

N,N'-(etano-1,2-diil)*bis*(2-aminobenzamida) (**IV-i**).



Sólido amarillo

Rendimiento: 91 %

Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₄O₂

Peso molecular (g/mol): 298

Punto de fusión: 234 °C

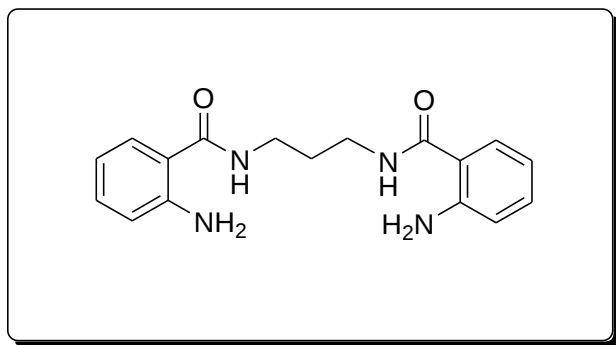
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 8.31 (s, 2H, -NHC=O), 7.48 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, Ar), 7.12 (t, 2H, *J*=8.2, 16.6 Hz, Ar), 6.67 (d, 2H, *J*=8.2 Hz, Ar), 6.50 (t, 2H, *J*=8.0, 16.0 Hz, Ar), 6.39 (sa, 4H, Ar-NH₂), 3.37 (m, 4H, CH₂-NH).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 169.09, 149.53, 131.59, 128.08, 116.25, 114.68, 114.50, 38.76.

IR (KBr): *ν* = 3480, 3383, 3298, 2920, 1631, 1468, 1299, 1153, 1027, 750, 528 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 298.06

***N,N'*-(propano-1,3-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-ii).**



Sólido color perla

Rendimiento: 89 %

Fórmula molecular: C₁₇H₂₀N₄O₂

Peso molecular (g/mol): 312

Punto de fusión: 140 °C

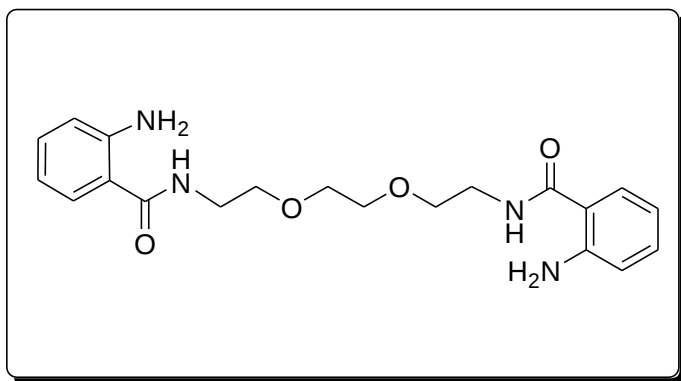
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 8.22 (s, 2H, -NHC=O), 7.47 (d, 2H, *J*=9.6 Hz, Ar), 7.13 (t, 2H, *J*=8.4, 16.8 Hz, Ar), 6.68 (d, 2H, *J*=9.2 Hz, Ar), 6.50 (t, 2H, *J*=8.2, 16.6 Hz, Ar), 6.40 (sa, 4H, Ar-NH₂), 3.23 (m, 4H, CH₂-NH), 1.72 (t, 2H, *J*=13.8 Hz, -CH₂-).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 168.82, 149.48, 131.52, 127.89, 116.26, 114.82, 114.51, 36.54, 29.29.

IR (KBr): *ν* = 3481, 3383, 3298, 2928, 1632, 1468, 1299, 1153, 1027, 750, 528 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 312.10

***N,N'*-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))bis(2-aminobenzamida)
(IV-iii).**



Sólido café

Rendimiento: 91 %

Fórmula molecular:

$C_{20}H_{26}N_4O_4$

Peso molecular (g/mol): 386

Punto de fusión: 120 °C

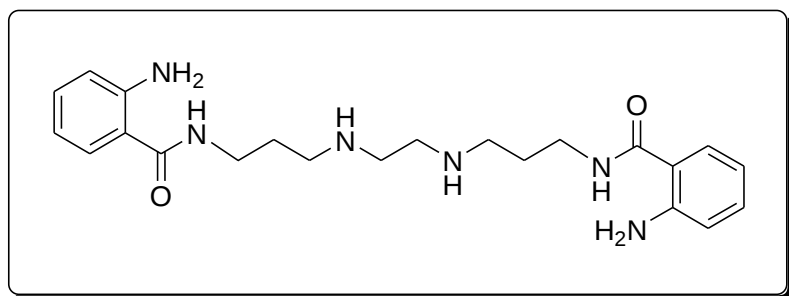
$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 8.21 (s, 2H, -NHC=O), 7.46 (d, 2H, $J=9.4$ Hz, Ar), 7.13 (t, 2H, $J=8.4, 16.8$ Hz, Ar), 6.68 (d, 2H, $J=9.2$ Hz, Ar), 6.49 (t, 2H, $J=8.0, 16.2$ Hz, Ar), 6.40 (sa, 4H, Ar- NH_2), 3.54 (sa, 4H, -O- CH_2 - CH_2 -O-), 3.50 (d, 4H, $J=5.4$ Hz, - CH_2 -O-), 3.36 (d, 4H, $J=5.6$ Hz, - CH_2 -NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 168.91, 149.54, 131.61, 128.06, 116.28, 114.58, 114.51, 69.51, 68.89, 32.84.

IR (KBr) ν = 3434, 3342, 2932, 1618, 1585, 1532, 1296, 1263, 1159, 752, 660 cm^{-1} .

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 386.38

***N,N'*-(3,3'-(etano-1,2-diilbis(azanodiil))bis(propano-3,1-diil))bis(2-aminobenzamida) (IV-iv).**



Sólido café

Rendimiento: 88 %

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{32}N_6O_2$

Peso molecular (g/mol):
412

Punto de fusión: 215 °C

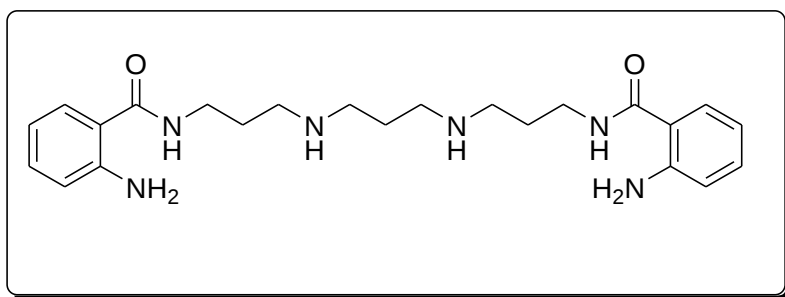
^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 8.27 (s, 2H, -NHC=O), 7.44 (d, 2H, $J=7.8$ Hz, Ar), 7.11 (t, 2H, $J=7.6, 15.2$ Hz, Ar), 6.67 (d, 2H, $J=8.0$ Hz, Ar), 6.49 (t, 2H, $J=7.2, 14.6$ Hz, Ar), 6.37 (sa, 4H, Ar-NH₂), 3.46 (sa, 2H, -CH₂-NH-CH₂-), 3.30-3.24 (m), 1.71-1.62 (m).

^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 168.81, 149.50, 131.53, 129.46, 127.50, 116.27, 114.55, 47.48, 46.50, 29.28, 28.52.

IR (KBr): ν = 3442, 3341, 3065, 2934, 1616, 1450, 1297, 1159, 1096, 752, 660, 530 cm^{-1} .

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 413.48 [PM+H]⁺

***N,N'*-(3,3'-(propano-1,3-diilbis(azanodiil))bis(propano-3,1-diil))bis(2-aminobenzamida) (IV-v).**



Sólido color café

Rendimiento: 89 %

Fórmula molecular:

$C_{23}H_{34}N_6O_2$.

Peso molecular (g/mol):
426

Punto de fusión: 150 °C

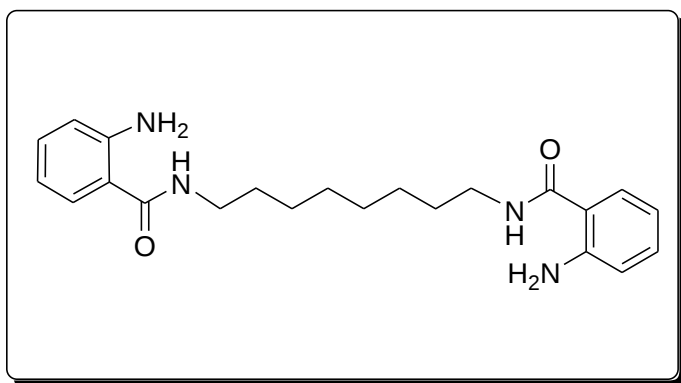
^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 8.49 (s, 2H, $-\text{NHC}=\text{O}$), 7.47 (d, 2H, $J=8.2$ Hz, Ar), 7.11 (t, 2H, $J=8.2$, 16.6 Hz, Ar), 6.67 (d, 2H, $J=7.6$ Hz, Ar), 6.35 (t, 2H, $J=7.2$, 15.0 Hz, Ar), 6.39 (sa, 4H, Ar- NH_2), 3.69 (sa, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 3.26-3.22 (m), $\delta=3.59$ -3.57 (m), 1.67-1.53 (m).

^{13}C -RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_3$): δ 168.78, 149.54, 131.48, 127.93, 120.98, 116.25, 114.46, 47.01, 35.74, 29.10, 28.65, 27.69.

IR (KBr): ν = 3445, 2927, 1630, 1584, 1498, 1411, 1263, 1154, 1110, 857, 753, 684 cm^{-1} .

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 427.60 $[\text{PM}+\text{H}]^+$

***N,N'*-(octano-1,8-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-vi).**



Polvo color perla

Rendimiento: 82 %

Fórmula molecular:

$C_{22}H_{30}N_4O_2$.

Peso molecular (g/mol): 382

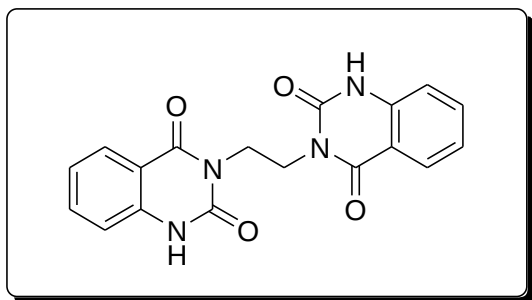
Punto de fusión: 170 °C

IR (KBr): ν = 3476, 3369, 3296, 2927, 1622, 1583, 1547, 1473, 1261, 1153, 1027, 749, 519 cm^{-1} .

3.3.2 Método general para la síntesis de *bis*-quinazolinedionas (V-i al V-vi).

Para la síntesis de **V-i** (**Esquema 19**), en un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó *N,N'*-(etano-1,2-diil)*bis*(2-aminobenzamida) (**IV-i**) (3.36 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ bajo condiciones anhidras, manteniéndose en agitación durante 30 min a 25 °C. Posteriormente la solución se colocó en un baño de hielo y se le adicionó gota a gota una solución (2.45 mmol) de *bis*(triclorometil)carbonato (BTC) disuelto en 20 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se continuó con agitación. La mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 30 min. Finalmente se adicionó 2.7 mL de TEA y se continuó con el reflujo por 18 h. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción es extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con H₂O (3x40 mL), solución saturada de Na₂CO₃ (2x40 mL) y H₂O (2x40 mL). La quinazolinediona fue purificada con etanol en ebullición y posteriormente filtrada para obtener un sólido amarillo pálido 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidro-quinazolin-3(4*H*)-il)etil)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**V-i**).

3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (V-i).



Polvo color perla

Rendimiento: 91 %

Fórmula molecular: C₁₈H₁₄N₄O₄

Peso molecular (g/mol): 350

Punto de fusión: >>220 °C

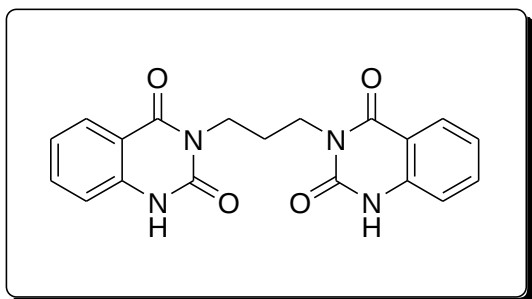
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.35 (s, 2H, NH=CO), 7.83 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, Ar), 7.62 (t, 2H, *J*= 7.4, 7.3 Hz, Ar), 7.13 (t, 4H, *J*=7.4, 8.2 Hz, Ar), 3.39 (s, 2H, -N-CH₂-CH₂-N-).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 162.25, 150.45, 139.34, 134.86, 127.31, 122.37, 114.93, 113.61, 53.84.

IR (KBr): ν = 3432, 2928, 1717, 1664, 1451, 1266, 758 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 350.03

3,3'-(propano-1,3-diil)diquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (V-ii).



Polvo color perla

Rendimiento: 90 %

Fórmula molecular: C₁₉H₁₆N₄O₄.

Peso molecular (g/mol): 364

Punto de fusión: >>220 °C

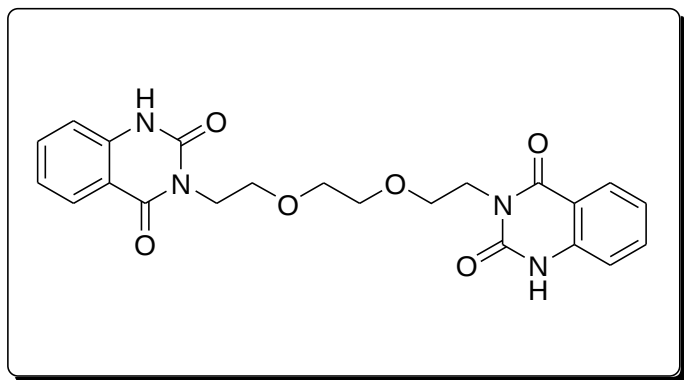
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.40 (sa, 2H, NH=CO), 7.90 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, Ar), 7.65 (t, 2H, *J*= 7.8, 7.7 Hz, Ar), 7.61 (t, 4H, *J*=8.0, 8.1 Hz, Ar), 3.94 (m, 4H, N-CH₂-CH₂-CH₂-N-), 3.39 (s, 2H, CH₂-CH₂-CH₂).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 161.18, 150.08, 140.77, 134.95, 130.95, 130.91, 127.34, 122.47, 113.66, 26.05, 14.45.

IR (KBr) ν =3440, 2940, 1718, 1664, 1456, 1278, 757 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 364.82

3,3'-(2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))bis(etano-2,1-diil))diquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (V-iii).



Sólido color café.

Rendimiento: 91 %

Fórmula molecular: C₂₂H₂₂N₄O₆

Peso molecular (g/mol): 438

Punto de fusión: 135 °C

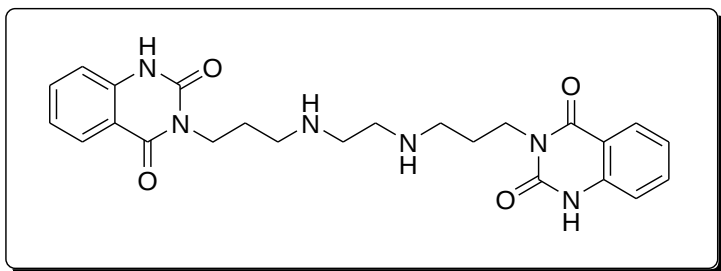
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.42 (s, 2H, NH=CO), 7.90 (d, 2H, *J*= 7.9 Hz, Ar), 7.62 (t, 2H, *J*= 7.7, 7.7 Hz, Ar), 7.17 (t, 4H, *J*=7.2, 7.5 Hz, Ar), 4.39 (t, 2H, *J*=5.0, 5.0 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 4.03 (t, 2H, *J*=6.4, 6.3 Hz, N-CH₂-CH₂-O), 3.41 (d, 4H, *J*= 6.2 Hz, O-CH₂-CH₂-O).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 161.95, 150.12, 139.39, 135.01, 127.39, 122.53, 115.11, 113.71, 69.47, 66.81, 56.09.

IR (KBr) ν =3435, 2927, 1715, 1659, 1524, 1446, 1265, 756 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 483.04

3,3'-(3,3'-(etano-1,2-diilbis(azanodiil))bis(propano-3,1-diil))diquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (V-iv).



Sólido color perla.

Rendimiento: 94 %

Fórmula molecular:

C₂₄H₂₈N₆O₄

Peso molecular (g/mol): 464

Punto de fusión: 215°C

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.44 (sa, 2H, NH=CO), 7.90-7.10 (8H, Ar), 3.46-3.39 (m, 12H, alifáticos), 1.93-1.37 (sa, 2H, alifáticos), 1.19-1.02 (m, 4H, alifáticos).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 162.09, 150.08, 139.36, 134.95, 131.97, 128.04, 116.25, 114.54, 56.02, 45.37.

IR (KBr) ν = 3430, 2900, 1720, 1676, 1451, 1267, 753 cm⁻¹.

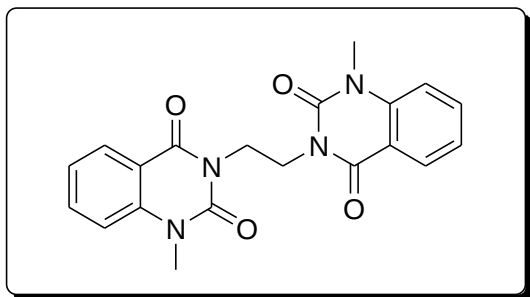
EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 466.45 [PM+2H]⁺

3.3.3 Método general para la síntesis de *bis*-quinazolinedionas metiladas (VI-i al VI-vi).

En un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó una solución de 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidro-quinazolin-3(4*H*)-il)etil)quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**V-i**) (0.56 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Posteriormente se adicionó *N,N,N',N'*-tetrametilguanidina (TMG) (1.12 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 15 min a 25 °C. Transcurrido este tiempo se le adicionó yoduro de metilo (24 mmol, 3.41 g) y se mantuvo en reflujo durante 2 h. Una vez transcurrido este tiempo, a la mezcla se le adicionó carbón activado y se agitó por 10 min. Posteriormente se filtró a presión atmosférica y removió el disolvente. Finalmente se lavó con etanol (2x10 mL) a 25 °C para obtener un sólido color amarillo pálido del sistema 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (**VI-i**).

Todas las etapas de síntesis mencionadas se siguieron por TLC. Una vez purificados los compuestos, se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopía de infrarrojo y espectrometría de masas. La ruta de síntesis que se siguió para toda la síntesis de estos compuestos se presenta en el **Esquema 19**.

3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (Vi-i).



Polvo color amarillo pálido

Rendimiento: 91 %

Fórmula molecular: C₂₀H₁₈N₄O₄

Peso molecular (g/mol): 378.13

Punto de fusión: >>220 °C

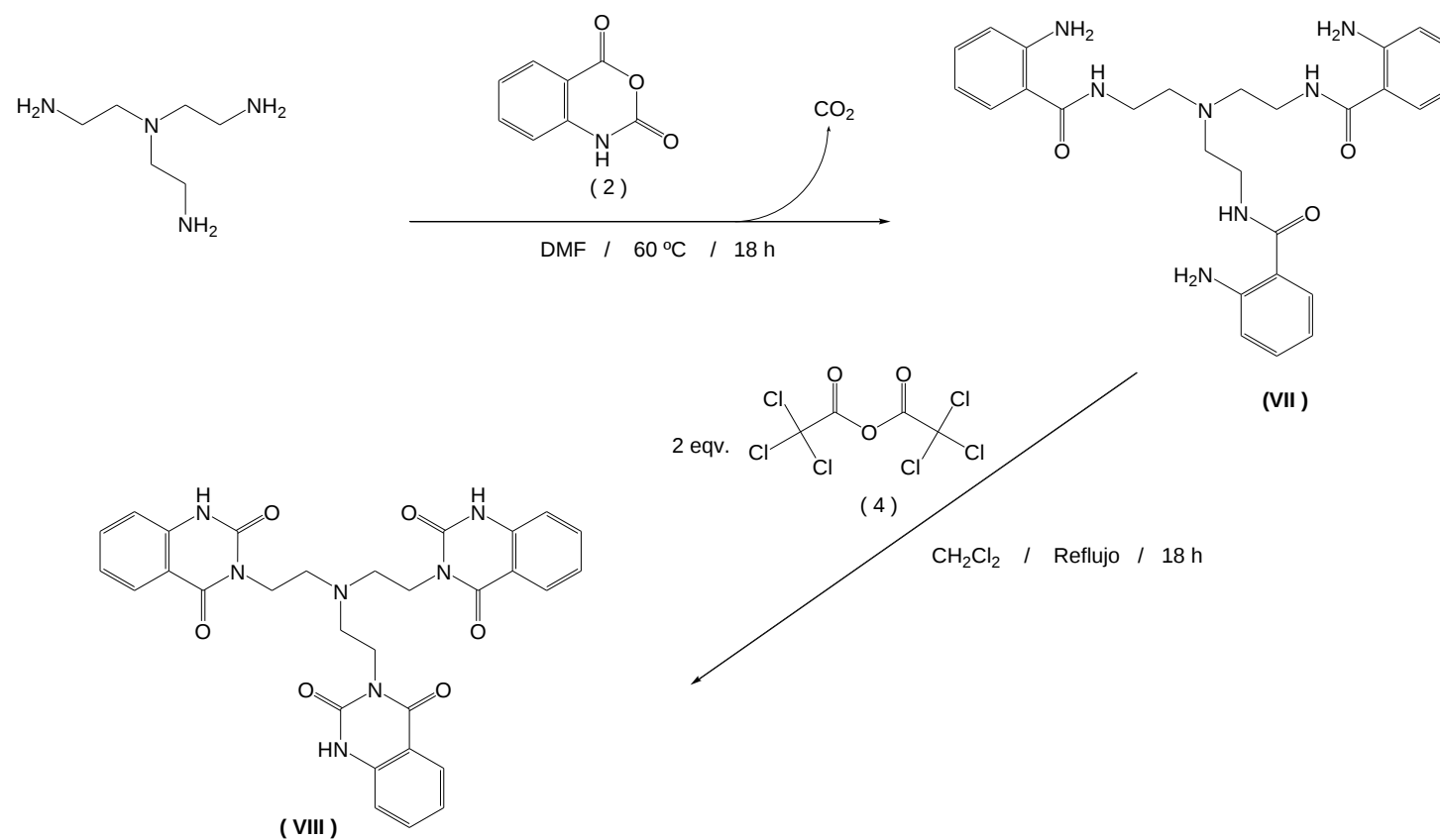
¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 8.05 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, Ar), 7.63 (t, 2H, *J*= 8.4, 5.6 Hz, Ar), 7.23 (t, 4H, *J*=6.4, 5.6 Hz, Ar), 4.51 (s, 4H, -N-CH₂-CH₂-N-), 3.52 (s, 6H, -*ter*).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 161.7, 157.8, 141.53, 135.11, 129.05, 122.94, 115.73, 113.68, 40.68, 30.85.

IR (KBr): *ν* = 2960, 1701, 1675, 1489, 756 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 378.03

3.4 Ruta general para la síntesis de *tris*-quinazolinedionas.

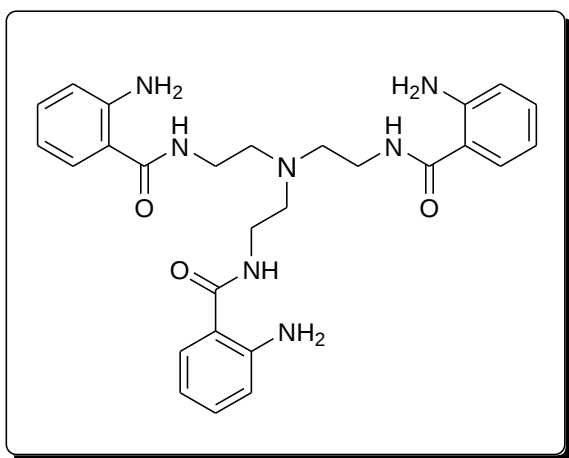


Esquema 20. Ruta de la síntesis de *tris*-quinazolinediona.

3.4.1 Método general para la síntesis de *tris*-ortoaminobenzamidas.

Para obtener el sistema **VII**, en un matraz de fondo redondo de 100 mL se disolvió *tris*(2-aminoetil) amina en 20 mL de DMF a 60 °C, se adiciona lentamente (3 equivalentes) anhídrido isatóico (liberación de CO₂), se deja en agitación durante 2 horas. La mezcla se coloca en un vaso de precipitados de 100 mL y se añaden 80 mL de agua destilada a 100 °C. Posteriormente se deja precipitar por 6 horas, se remueve el exceso de agua. El avance de ésta síntesis se siguió por TLC. Una vez purificado el producto con H₂O, se recolectó y se dejó secar al aire libre, una vez seco se guardó en un desecador. El producto obtenido es un sólido café oscuro que tiene por nombre *N,N,N'*-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(2-aminobenzamida) (**VII**). Se caracterizó por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas. La ruta de síntesis que se siguió para éste compuesto se presenta en el **Esquema 20**.

***N,N',N''*-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(2-aminobenzamida) (VII).**



Sólido color café oscuro.

Rendimiento: 81 %

Fórmula molecular: C₂₇H₃₃N₇O₃

Peso molecular (g/mol): 503

Punto de fusión: 138 °C

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 8.11 (s, 3H, -NHC=O), 7.42 (d, 3H, *J*=7.8 Hz, Ar), 7.11 (t, 3H, *J*=15.4, 8.2 Hz, Ar), 6.67 (d, 3H, *J*=8.0 Hz, Ar), 6.45 (t, 3H, *J*=15.0, 7.6 Hz, Ar), 6.35 (m, 6H, Ar-NH₂), 3.35 (t, 6H, *J*=12.6, 6.8 Hz, -CH₂-NHCOO), 2.7 (t, 6H, *J*=12.8, 6.6 Hz, -CH₂-N).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₃): δ 168.83, 149.41, 131.46, 127.87, 116.21, 114.53, 111.89, 53.28, 37.15.

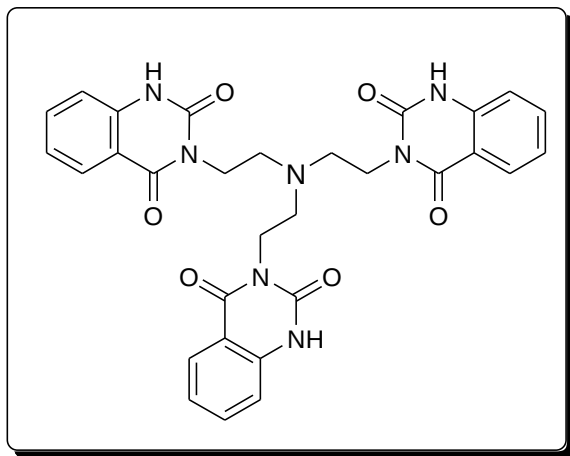
IR (KBr): *v* =3420, 3342, 3268, 2937, 1630, 1531, 1260, 1160, 752 cm⁻¹.

EM-IE 70 eV m/e (I. Relativa %): 503.73

3.4.2 Método general para la síntesis de *tris*-quinazolinediona.

Para formar el sistema **VIII** (**Esquema 20**), en un matraz de fondo redondo de 100 mL se colocó 0.99 mmol de *N,N',N''*-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(2-aminobenzamida) (**VII**) disuelto en DCM bajo condiciones anhidras; se mantuvo en agitación durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente la disolución se colocó en un baño de hielo y se le adicionó gota a gota una solución (0.99 mmol) de BTC disuelto en 20 mL de DCM anhidro y se continuo con agitación. La mezcla de reacción se dejó en reflujo durante 30 minutos. Finalmente se adicionó 2.7 mL de TEA y se continuó con el reflujo por 18 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción es extraída con DCM y la fase orgánica se lava con agua (3 x 40 mL), solución saturada de NaHCO₃ (2 x 40 mL), H₂O (2 x 40 mL). La *tris*-quinazolinediona, fue purificada con etanol en ebullición y posteriormente filtrada para obtener un sólido amarillo que tiene por nombre 3,3',3''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))triquinazoline-2,4(1H,3H)-diona (**VIII**). Se recolectó y se guardó en un desecador. El avance de ésta síntesis se siguió por TLC, los productos obtenidos se caracterizaron por medio de las técnicas espectroscópicas de RMN de ¹H y ¹³C, espectroscopia de infrarrojo y espectrometría de masas.

3,3',3''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))triquinazoline-2,4(1H,3H)-diona (VIII).



Sólido amarillo.

Rendimiento: 52 %

Fórmula molecular: C₃₀H₂₇N₇O₆

Peso molecular (g/mol): 581

Punto de fusión: 188 °C

¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₃): δ 11.25 (sa, 3H, -NHC=O), 7.80-7.15 (m, 12H, Ar), 3.05 (d, 6H, *J*=7.2 Hz, -CH₂-), 1.78 (t, 6H, *J*=7.2 Hz, -CH₂-).

IR (KBr) ν = 3318, 2965, 1715, 1660, 1444, 1262, 803 cm⁻¹.

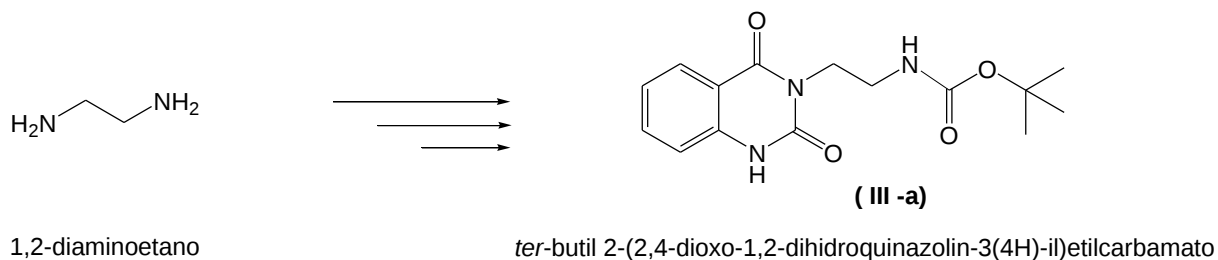
EM-IE 70 eV *m/e* (I. Relativa %): 581.60

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 Síntesis de *mono*-quinazolinedionas.

En este trabajo se presenta la síntesis de una serie de quinazolinedionas (**Esquema 1, 18, 19 y 20**). El método consiste en el uso de una serie de poliaminas condensadas con anhídrido isatóico como material de partida, obteniéndose el sistema *orto*-aminobenzamidas correspondientes. Posteriormente, se efectúa la reacción de ciclación con *bis*(triclorometil)carbonato (**BTC**) como fuente de trifosgeno, para obtener las quinazolinedionas.

El sistema de tipo poliamina es, como se ha visto en los antecedentes de este trabajo, importantes materiales de partida para la preparación de compuestos con actividad biológica. Por ello, el primer objetivo que fue planteado en nuestro grupo de trabajo fue la preparación de quinazolinedionas *mono*-protegidas (**III-a**) (***mono*-QZD**) a partir del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato y poliaminas comerciales (**Esquema 18, Tabla 3**).



Esquema 21. Síntesis de *mono*-QZD monosustituidas.

De esta forma, cuando se hicieron reaccionar las poliaminas con el *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato (**t-Boc**) para la síntesis de los compuestos **I-a**, **I-b** y **I-c** en una relación equiv. de poliamina/*t*-Boc 1:3 durante 18.5 horas para proteger un extremo de la poliamina con el grupo *ter*-butil y así mantener libre el otro extremo de la poliamina, se obtuvieron las correspondientes aminas *mono*-protegidas con rendimientos que oscilaron entre el 60 y 76% (**Tabla 3**).

Por otro lado, una vez sintetizadas aminas *mono*-protegidas, se llevo a cabo la formación de las *mono*-ortoaminobenzamidas (**mono-OAB**) (**II-b**, **II-c**) mediante la reacción de condensación entre la amina primaria libre del sistema *mono*-protegido y el anhídrido isatóico en relación equivalente de amina protegida/anhídrido isatóico de 1:1 durante 30 minutos de reacción de donde se obtuvieron rendimientos del 34 al 61% del sistema *mono*-OAB (**Tabla 3**).

Finalmente, para el sistema *mono*-QZD, se llevo a cabo la síntesis del compuesto III-a disuelto en CH₂Cl₂ anhidro durante 18 horas de reacción a reflujo mediante el acoplamiento de un carbonilo al sistema *orto*-aminobenzamida (**OAB**) proveniente del *bis*(triclorometil)carbonato (**BTC**) en relación equivalente de *mono*-OAB/BTC 1:3.31 permitiendo la ciclización del compuesto **II-a** y formando así, el sistema quinazolinediona (**QZD**) del compuesto *ter*-butil 2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etilcarbamato, el cual se obtuvo con un rendimiento del 85% (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Rendimientos en la formación de sistema *mono*-QZD-
protegida a partir de poliaminas.**

Entrada	Producto	Rendimiento (%)
1	I-a	75
2	I-b	60
3	I-c	76
4	II-a	61
5	II-b	51
6	II-c	34
7	III-a	85

En la **Tabla 4** se resumen las señales más importantes de la espectroscopia de infrarrojo para las aminas *mono*-protegidas, *mono*-OAB y la *mono*-QZD sintetizadas en el **Esquema 18**. Para la los compuestos, **I-a**, **I-b** y **I-c** las señales de mayor importancia que presentan estos compuestos son entre 3365 cm^{-1} y 3328 cm^{-1} . Estas señales corresponden a la vibración de estiramiento del enlace N-H de las amidas, la cual es una vibración de tipo simétrico; las señales que aparecen entre 2981 cm^{-1} y 2912 cm^{-1} corresponden a una vibración de estiramiento de C-H alifático; en la región entre 1689 cm^{-1} y 1688 cm^{-1} se encuentran las vibraciones de estiramiento del enlace C-O correspondientes al carbonilo de la amida; en la región correspondiente a 1642 cm^{-1} y 1528 cm^{-1} corresponden a la vibración de estiramiento de C-N; finalmente se observó el estiramiento del C-O de tipo éter, alfa al carbonilo el cual fue ubicado en el intervalo de 1281 cm^{-1} a 1260 cm^{-1} .

Por su parte, las *mono*-OAB (**II-a**, **II-b** y **II-c**) mantuvieron valores de vibraciones muy parecidos a los rangos se de las aminas *mono*-protegidas (**I-a**, **I-b** y **I-c**) de las cuales se partió para realizar la *mono*-OAB, con la única diferencia marcada de la aparición del estiramiento perteneciente al N-H de la amida acoplada a un anillo aromático en el rango de 3462 cm^{-1} al 3430 cm^{-1} (**Tabla 4**).

Tabla 4. Frecuencias en cm^{-1} de señales de infrarrojo para el sistema aminas *mono-protegidas*.^{47, 48}

Producto		Señales en cm^{-1}							
I-a		3365	2981	1688	1642	1277			
I-b		3335	2979	1689	1528	1281			
I-c		3328	2912	1689	1634	1524	1260		
II-a	3442	3348	2971	1682	1621	1263			
II-b	3462	3368	2961	1693	1625	1262			
II-c	3430	3340	2932	1658	1580	1532	1296		
III-a		3371	2982	1713	1676	1520	1453	1364	1285

La serie sintetizada de las *mono*-aminas protegidas, *mono*-OAB y la *mono*-QZD (**Esquema 18**); fueron caracterizadas por ^1H RMN y ^{13}C RMN. Los valores de desplazamiento para los siete análogos, se resumen en las **Tablas** del 5 a la **Tabla 11**.

Para la serie de *mono*-aminas protegidas **I-a** a la **I-c** podemos observar por separado sus desplazamientos en las **Tabla 5, 6 y 7** en las cuales podemos observar una tendencia marcada en el caso de los desplazamientos en ppm del protón del grupo amida manteniéndose en 4.91 ppm para el compuesto **I-a**, 4.95 ppm para el **I-b** y 5.14 ppm para el **I-c**, integrando para un protón de tipo amida; este último con una ligero aumento en su desplazamiento hacia campo bajo; que probablemente puede ser debido a la cantidad de átomos de oxígeno presentes en la molécula; respecto a los grupos amino primario, se alcanzaron a visualizar como un singlete integrando para dos protones en 3.14 ppm para el compuesto **I-a**, un singlete en 2.30 ppm para el compuesto **I-b** y un singlete amplio ubicado en 2.8 ppm para el compuesto **I-c**; en el caso de los grupos metilenos fueron ubicados en un rango de 3.25 ppm a 2.88 ppm para **I-a**, 3.12 ppm a 1.42 ppm para **I-b** y 3.55 ppm a 2.60 ppm para **I-c**, que en el caso del compuesto **I-c** se observa un poco confuso el espectro debido a la cantidad repetida de metilenos presentes en la molécula; finalmente,

se observó a los grupos *ter*-butil como un singlete muy agudo e integrando para nueve protones con un desplazamiento en 1.44 ppm para **I-a**, 1.37 para **I-b** y **I-c**.

En las mismas **Tablas**; 5, 6 y 7, se resumen los principales datos de RMN de ^{13}C para los carbonos de los productos análogos **I-a**, **I-b** y **I-c**; con desplazamientos entre 156.21 ppm para **I-a**, 156.22 para **I-b** y 156.04 ppm para **I-c** fueron asignados a los carbonilos de las amidas; en general, en la región que comprenden los 79.26 ppm y 30.80 ppm ubicamos a los carbonos alifáticos; finalmente, ubicamos los carbonos del grupo *ter*-butil en 28.39 para **I-a**, 28.53 para **I-b** y 28.43 para **I-c**.

Tabla 5. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-a.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
4.91	s	1H	-	-NHC=O
3.25	t	2H	10.8, 5.4	-CH ₂ -NH
3.14	s	2H	-	-NH ₂
2.88	t	2H	11.4, 5.6	-CH ₂ -NH ₂
1.44	s	9H	-	- <i>ter</i>
^{13}C				
156.21				
79.01				
41.02				
40.78				
28.39				

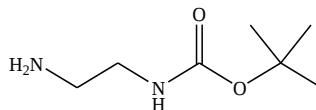


Tabla 6. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-b.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
4.95	<i>s</i>	1H	-	-NHC=O
3.12	<i>m</i>	2H	-	-CH ₂ -NH ₂
2.72	<i>t</i>	2H	6.0, 12.0	-CH ₂ -NH
2.30	<i>s</i>	2H	-	-CH ₂ -NH ₂
1.76-1.42	<i>m</i>	2H	6.6, 13.2	-CH ₂ - CH ₂ - CH ₂ -
1.37	<i>s</i>	9H	-	- <i>ter</i>

^{13}C
156.22
79.26
39.42
33.00
30.80
28.53

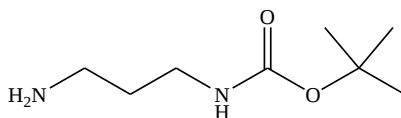
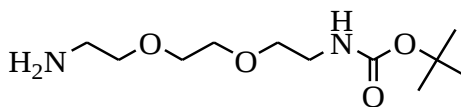


Tabla 7. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto I-c.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
5.14	sa	1H	-	-NHCOO
3.55-3.44	m	4H	-	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-
3.25-3.21	m	2H	-	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-
2.8	sa	2H	-	-NH ₂
2.62	m	2H	-	-CH ₂ -NHCOO
2.60	m	2H	-	-CH ₂ -NH ₂
1.37	s	9H	-	-ter

^{13}C
156.04
79.20
74.90
70.21
69.86
52.09
41.59
40.36
28.43



Para la serie de *mono*-OAB protegidas **II-a** a la **II-c** se observan por separado sus desplazamientos en las **Tabla 8, 9 y 10** para las cuales podemos darnos cuenta como en el caso de las aminas *mono*-protegidas, una tendencia en los desplazamientos en ppm del protón del grupo amida unida a un anillo aromático observándose un doblete en 8.09 ppm y con una constante de acoplamiento de 8.0 para el compuesto **II-a**, un singlete ancho en 7.96 ppm para el **II-b** y un singlete ancho en 8.03 ppm para el **II-c**, integrando todos para un protón de tipo amida; en el caso de la región de los aromáticos se observaron desplazamientos de 7.33 ppm a 6.61 ppm e integrando para cuatro protones aromáticos de **II-a**, en 7.36 ppm a 6.61 ppm se localizaron los cuatro protones aromáticos de **II-b**, en 7.17 ppm a 6.53 ppm se ubicaron los cuatro protones aromáticos de **II-c**; respecto a los grupos

amino primario que se observó en las *mono*-aminas protegidas **I-a** a la **I-c**; desapareció, pero ahora aparecen otros protones característicos en las OAB que es el grupo amino unido a un anillo aromático y siendo *orto* al grupo amida se ubicó como un singlete en 6.54 ppm para **II-a**, singlete en 6.55 para **II-b** y singlete en 6.46 ppm para **II-c**, todos integrando para dos protones del grupo Ar-NH₂; a los protones del grupo amida le fueron asignados los desplazamientos que fueron ubicados en 5.04 ppm para el compuesto **II-a** observándose como un singlete e integrando para un protón, en el caso de **II-b** y **III-c** se ubicó un singlete ancho en 4.9 ppm y 5.14 ppm respectivamente, integrando en cada caso para un protón de tipo amida. Los grupos metilenos fueron ubicados en 3.51 ppm a 3.26 ppm para **II-a**, 3.37 ppm a 1.59 ppm para **II-b** y 3.49 ppm a 2.56 ppm para **II-c**; por su parte el grupo *ter*-butil se observó como un singlete agudo en 1.38 para **II-a**, 1.37 para **II-b** y 1.32 para **II-c**, integrando para nueve protones en cada caso.

En las mismas **Tablas; 8, 9 y 10**, se resumen los principales datos de RMN de ¹³C para los carbonos de los productos análogos **II-a**, **II-b** y **II-c**; con desplazamientos entre 169.85 ppm para **II-a**, 169.52 para **II-b** y 169.42 ppm para **II-c** fueron asignados a los carbonilos de las amidas unidas al anillo aromático; en 156.35 ppm para **II-a**, 156.75 ppm para **II-b** y 15.73 ppm para **II-c** se le asignó al segundo carbonilo unido al *ter*-butoxi; los carbonos aromáticos los ubicamos en la región de 148.69 ppm a 115.71 ppm en el caso de **II-a**, de 148.38 ppm a 116.76 ppm en **II-b** y en 148.49 ppm a 111.79 ppm para **II-c**; en general, en la región que comprenden los 79.64 ppm y 30.12 ppm ubicamos a los carbonos alifáticos de los análogos **II-a**, **II-b** y **II-c**; finalmente, ubicamos los carbonos del grupo *ter*butil en 28.53 para **II-a**, 28.31 para **II-b** y 28.16 para **II-c**.

Tabla 8. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-a.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.09	<i>d</i>	1H	8.0	-NHC=O
7.33	<i>d</i>	1H	8.0	Ar
7.14	<i>t</i>	1H	14.0, 6.0	Ar
6.95	<i>m</i>	1H	-	Ar
6.61	<i>d</i>	1H	10.0	Ar
6.54	<i>s</i>	2H	-	Ar-NH ₂
5.04	<i>s</i>	1H	-	NHCOO
3.51-3.39	<i>m</i>	2H	-	-CH ₂ -N
3.41-3.26	<i>m</i>	2H	-	-CH ₂ -N
1.38	<i>s</i>	9H	-	-ter

^{13}C

169.85

156.35

148.69

132.29

127.47

117.26

116.64

115.71

79.64

41.57

40.18

28.53

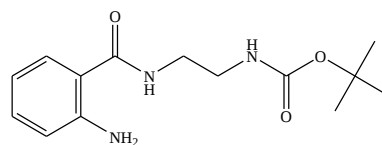


Tabla 9. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-b.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
7.96	<i>sa</i>	1H	-	-NHC=O
7.36	<i>d</i>	1H	7.8	Ar
7.15	<i>t</i>	1H	17.8, 8.0	Ar
7.06	<i>m</i>	1H	-	Ar
6.61	<i>d</i>	1H	8.0	Ar
6.55	<i>s</i>	2H	-	Ar-NH ₂
4.90	<i>sa</i>	1H	-	NHCOO
3.37	<i>dd</i>	2H	12.3, 6.2	-CH ₂ -N
3.10	<i>td</i>	2H	12.4, 6.2	-CH ₂ -N
1.59	<i>dt</i>	2H	18.8, 6.4	-CH ₂ -
1.37	<i>s</i>	9H	-	- <i>ter</i>

^{13}C
169.52
156.75
148.38
132.09
127.34
117.26
116.76
79.34
37.07
35.78
30.12
28.31

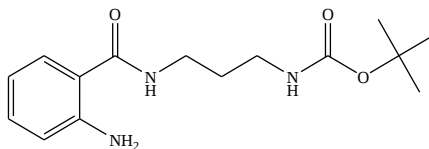
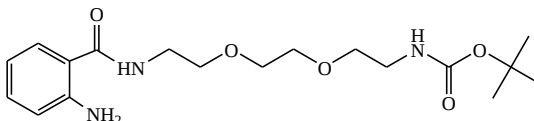


Tabla 10. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto II-c.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.03	<i>sa</i>	1H	-	-NHC=O
7.17	<i>d</i>	1H	8.4	Ar
7.05	<i>t</i>	1H	15.2, 8.0	Ar
6.73	<i>d</i>	1H	8.4	Ar
6.53	<i>t</i>	1H	15.8, 8.2	Ar
6.46	<i>s</i>	2H	-	Ar-NH ₂
5.14	<i>sa</i>	1H	-	-NHCOO
3.49-3.38	<i>m</i>	2H	-	-CH ₂ -
3.17	<i>sa</i>	2H	-	-CH ₂ -
2.59-2.56	<i>m</i>	2H	-	-CH ₂ -
1.32	<i>s</i>	9H	-	-ter

^{13}C
169.42
155.73
148.49
131.88
127.18
116.88
115.67
111.79
78.92
74.41
69.91
69.37
51.71
40.02
39.04
28.16



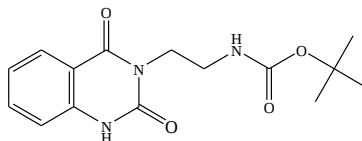
Para la quinazolinediona sintetizada (**III-a**) de ésta serie (**Esquema 18**), la espectroscopia por ^1H RMN (**Tabla 11**) mostró que a un singulete con un desplazamiento de 11.35 ppm e integrando para un protón, fue asignado al protón del grupo amida perteneciente al farmacóforo quinazolinediona; en la región de 7.91 ppm a 6.83 ppm integró para cuatro protones tipo aromático; un singulete ancho apareció en 4.2 ppm integrando para un protón que se le asignó al protón del grupo amida cercana al *ter*-butoxi; un triplete que integra para dos protones en la región de 3.96 ppm con constante de acoplamiento de 5.4 y 10.7 le fue asignado al metileno unido al grupo QZD; se observó otro triplete que integraba para dos protones a 3.20 ppm, mostrando constantes de acoplamiento de 5.6, 11.3 los cuales fueron asignados a los grupos metilenos unidos a la amida; finalmente se pudo observar un singulete agudo en 1.27 ppm que integra para nueve protones, el cual le fue asignado al grupo *ter*-butil.

Para el compuesto **III-a**, el análisis por ^{13}C RMN mostró desplazamientos de 162.20, 155.77 y 150.35 ppm que corresponden a los tres carbonilos presentes en la molécula; los carbonos aromáticos los encontramos en la región de 139.55 ppm a 114.01 ppm; los carbonos de los metilenos se ubican en 40.11 ppm y 37.72 ppm, mientras que el grupo *ter*-butilo apareció en 28.15 ppm.

Tabla 11. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto III-a.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.35	<i>s</i>	1H	-	-Ar-NHCO
7.91	<i>d</i>	1H	7.8	Ar
7.62	<i>t</i>	1H	7.7, 15.12	Ar
7.17	<i>t</i>	1H	8.4, 16.6	Ar
6.83	<i>t</i>	1H	5.7, 11.5	Ar
4.2	<i>sa</i>	1H	-	-NHCO
3.96	<i>t</i>	2H	5.4, 10.7	-CH ₂ -
3.20	<i>t</i>	2H	5.6, 11.3	-CH ₂ -
1.27	<i>s</i>	9H	-	-ter

^{13}C
162.20
155.77
150.35
139.55
134.79
127.41
122.28
114.95
114.01
77.50
40.11
37.72
28.15



4.2 Síntesis de *bis-ortoaminobenzamidas*.

Las *bis*-OAB (**IV-i** al **IV-v**) sintetizadas (**Esquema 19**) se obtuvieron con altos rendimientos que oscilaron entre 82-91%. Al finalizar cada una de las reacciones, los productos fueron precipitados con agua en ebullición para eliminar el exceso de disolvente de la reacción (DMF). El agua fue removida por decantación. Las *bis*-OAB fueron purificadas por medio de agua caliente y etanol en ebullición. Fueron secadas para obtenerse en su mayoría sólidos color aperlados. Fueron pesados y almacenados en una caja con material desecante.

En la **Tabla 12** se resumen los puntos de fusión en °C, los porcentajes de rendimiento, y su espectroscopia de infrarrojo; de la cual es de suma importancia el valor que oscila entre 3432-3481 cm^{-1} y 3341-3383 cm^{-1} que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace N-H de las amidas; una de vibración de tipo asimétrico la segunda es de tipo simétrico. Para el caso del compuesto **IV-v**, aparece una sola banda muy ancha en 3445 cm^{-1} en donde se traslapan varios grupos aminos presentes en el la parte del espaciador, viéndose una sola señal muy amplia. En el caso de las señales que varían entre 2920-2927 cm^{-1} , corresponden a una vibración de estiramiento del C-H alifático; en la región entre 1632-1616 cm^{-1} ubicamos la vibración de estiramiento correspondiente al carbonilo de la amida; entre 1498-1468 cm^{-1} se presentan las vibraciones de estiramiento del enlace C-N; los intervalos de 1299-1261 cm^{-1} observamos las vibraciones de estiramiento del enlace C-O; finalmente entre 753-728 cm^{-1} ubicamos las vibraciones de balanceo del enlace C-H.

Tabla 12. Concentrado de información de los compuestos *bis*-OAB.

<i>bis</i> -OAB	P _f °C	%	IR (KBr/cm ⁻¹) <i>v</i>
IV-i	234	91	3480, 3383, 3298, 2920, 1631, 1468, 1299, 1153, 1027, 750, 528
IV-ii	140	89	3481, 3383, 3298, 2928, 1632, 1468, 1299, 1153, 1027, 750, 528
IV-iii	120	91	3434, 3342, 2932, 1618, 1585, 1532, 1296, 1263, 1159, 752, 660
IV-iv	215	88	3442, 3341, 3065, 2934, 1616, 1450, 1297, 1159, 1096, 752, 660, 530
IV-v	150	89	3445, 2927, 1630, 1584, 1498, 1411, 1263, 1154, 1110, 857, 753, 684
IV-vi	170	82	3476, 3369, 3296, 2927, 1622, 1583, 1547, 1473, 1261, 1153, 1027, 749, 519

Las *bis*-OAB **IV-i** a la **IV-v** fueron caracterizadas por de RMN de ¹H y ¹³C y los valores de desplazamiento para los cinco análogos, se resumen en una tabla por separado, pero como tienen el mismo grupo farmacóforo, que es realmente lo que andamos buscando, que tengan el mismo núcleo de OAB, lo cual lo podemos observar en cada concentrado de cada uno de los compuestos en; **Tabla 13** para el compuesto **IV-i**, **Tabla 14** para el compuesto **IV-ii**, **Tabla 15** para el compuesto **IV-iii**, **Tabla 16** para el compuesto **IV-iv** y **Tabla 17** para el compuesto **IV-v**.

Para la **Tabla 13** del compuesto **IV-i** que es análogo a los otros compuestos del **IV-ii** al **IV-v**, podemos observar un singlete pequeño y característico del sistema OAB entre 8.49 y 8.21 ppm el cual integra para dos protones correspondientes a cada uno de los núcleos de OAB en el grupo de la amida (NH=CO) y el cual no se acopla con nadie.

También podemos observar el sistema aromático en cada uno de ellos el cual comprende de 7.48 a 6.50 ppm integrando para ocho protones totales sumando los dos núcleos de OAB.

Para el compuesto **IV-i** éste se encuentra entre 7.48 ppm y 7.50 ppm viéndose dos acoplamientos importantes entre ellos uno con una constante alrededor de 8 Hz y otro de 16 Hz. En general para el sistema *bis*-OAB el sistema aromático se encuentra entre los intervalos de 7.48 a 6.35 ppm. Para el caso del NH₂-Ar *orto* a la amida, se alcanza a observar en la serie un singulete ancho en el intervalo de 6.40 a 6.37 ppm, para el compuesto **IV-i** lo podemos ubicar exactamente en 6.39 ppm e integra para cuatro protones totales en la *bis*-OAB. Para los sistemas que contienen más etilenos como espaciador se ve un poco confuso el espectro debido a que se traslapan muchos de los metilenos presentes en el espaciador.

En las mismas **Tablas; 13** a la **17**, se resumen los principales datos de RMN de ¹³C para los carbonos de los productos **IV-i** al **IV-v**. Con desplazamientos entre 169.09 y 168.78 ppm en su mayoría se encuentran los carbonilos de las amidas; entre 149.54 y 114.46 ppm encontramos los doce carbonos aromáticos de cada *bis*-OAB; en la región de los carbonos alifáticos se localizan entre 69.51 y 27.69 ppm, al igual que los protones no podemos hacer una generalidad exacta ya que tenemos oxígenos intercalados con metilenos así como una serie de nitrógenos, lo cual hace un poco confuso el espectro en dicha zona.

Tabla 13. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-i.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.31	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.48	<i>d</i>	2H	9.2	Ar
7.12	<i>t</i>	2H	8.2, 16.6	Ar
6.67	<i>d</i>	2H	8.2	Ar
6.50	<i>t</i>	2H	8.0, 16.0	Ar
6.39	<i>sa</i>	4H	-	NH ₂ -Ar
3.37	<i>m</i>	4H	-	CH ₂ -NH
^{13}C				
169.09				
149.53				
131.59				
128.08				
116.25				
114.68				
114.50				
38.79				

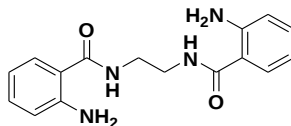


Tabla 14. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-ii.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.22	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.47	<i>d</i>	2H	9.6	Ar
7.13	<i>t</i>	2H	8.4, 16.8	Ar
6.68	<i>d</i>	2H	9.2	Ar
6.50	<i>t</i>	2H	8.2, 16.6	Ar
6.40	<i>sa</i>	4H	-	NH ₂ -Ar
3.23	<i>m</i>	4H	-	CH ₂ -NH
1.72	<i>t</i>	2H	13.8	-CH ₂ -

^{13}C

168.82

149.48

131.52

127.89

116.26

114.82

114.51

36.54

29.29

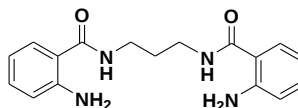


Tabla 15. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-iii.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.21	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.46	<i>d</i>	2H	9.4	Ar
7.12	<i>t</i>	2H	8.4, 16.8	Ar
6.68	<i>d</i>	2H	9.4	Ar
6.49	<i>t</i>	2H	8.0, 16.2	Ar
6.40	<i>sa</i>	4H	-	NH ₂ -Ar
3.54	<i>sa</i>	4H	-	-O-CH ₂ -CH ₂ -O-
3.50	<i>d</i>	4H	5.4	-CH ₂ -O-
3.36	<i>d</i>	4H	5.6	-CH ₂ -NH

^{13}C
168.91
149.54
131.61
128.06
116.28
114.58
114.51
69.51
68.89
32.84

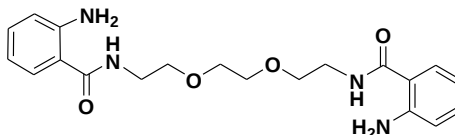


Tabla 16. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-iv.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.27	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.44	<i>d</i>	2H	7.8	Ar
7.11	<i>t</i>	2H	7.6, 15.2	Ar
6.67	<i>d</i>	2H	8.0	Ar
6.49	<i>t</i>	2H	7.2, 14.6	Ar
6.37	<i>sa</i>	4H	-	NH ₂ -Ar
3.46	<i>sa</i>	2H	-	-CH ₂ -NH-CH ₂ -
3.30-3.24	<i>m</i>	-	-	
1.71-1.62	<i>m</i>	-	-	

^{13}C
168.81
149.50
131.53
129.46
127.50
116.27
114.55
47.48
46.50
29.28
28.52

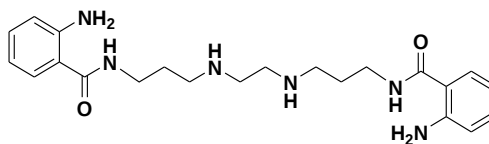


Tabla 17. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto IV-v.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.49	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.47	<i>d</i>	2H	8.2	Ar
7.11	<i>t</i>	2H	8.2, 16.6	Ar
6.67	<i>d</i>	2H	7.6	Ar
6.35	<i>t</i>	2H	7.2, 15	Ar
6.39	<i>sa</i>	4H	-	NH ₂ -Ar
3.69	<i>sa</i>	2H	-	-CH ₂ -NH-CH ₂ -
3.26-3.22	<i>m</i>	-	-	
3.59-3.57	<i>m</i>	-	-	
1.67-1.53	<i>m</i>			

^{13}C

168.78

149.54

131.48

127.93

120.98

116.25

114.46

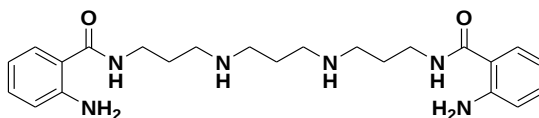
47.01

35.74

29.10

28.65

27.69

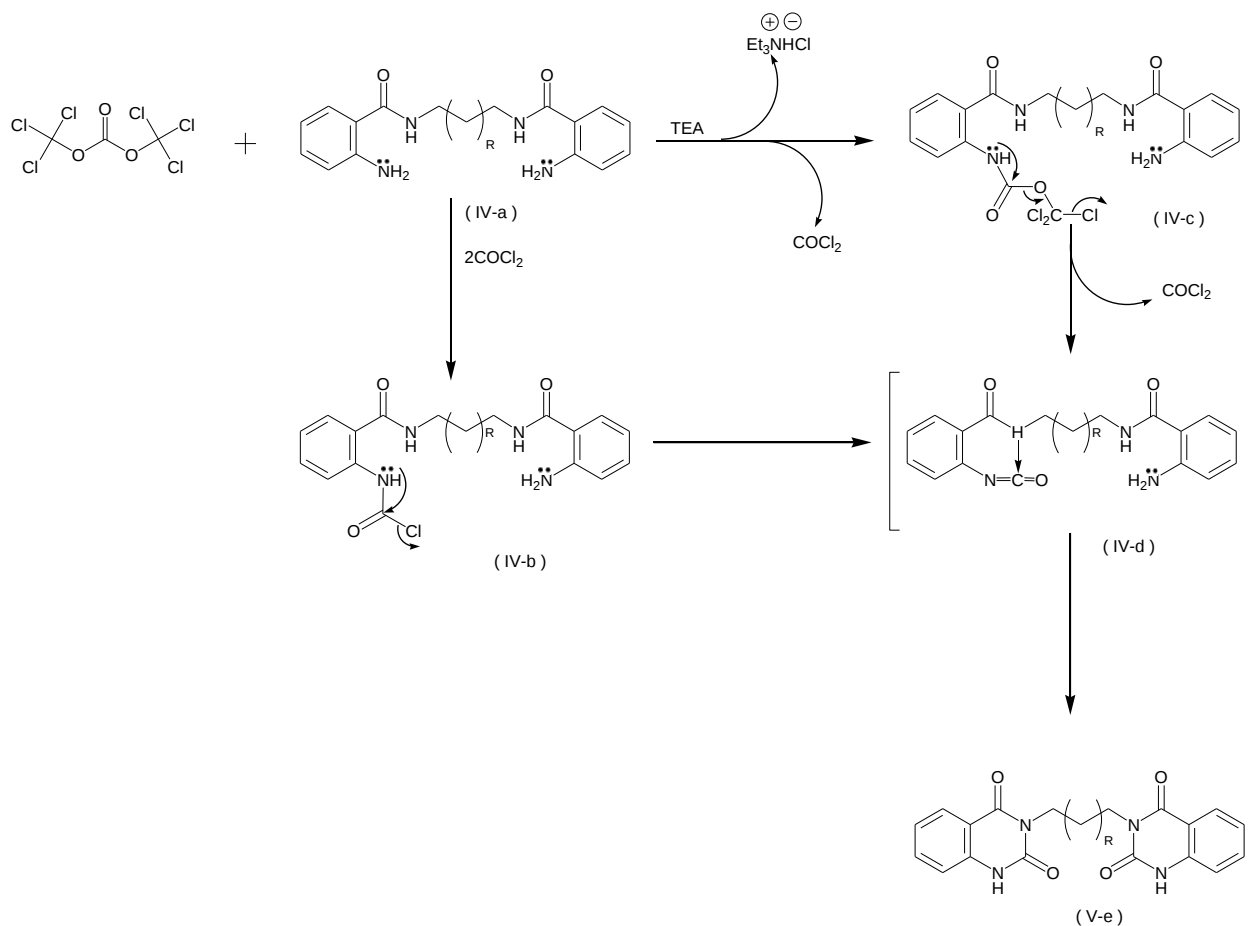


4.3 Síntesis de *bis*-quinazolinedionas.

El paso determinante en la síntesis de las quinazolinedionas es la ciclización de las OAB. En trabajos previos realizados en el grupo de trabajo, se ha utilizado BTC como un buen sustituto del fosgeno, el cual es un sólido estable que se puede pesar con exactitud y su manipulación no requiere de condiciones extremas de laboratorio.

El mecanismo de reacción de la formación de quinazolinedionas (**Esquema 22**) se propone por uno solo de los extremos de la *bis*-OAB, cabe mencionar que el mecanismo que sucede en éste núcleo, también se lleva a cabo en el otro extremo de la OAB **IV-a**.

El mecanismo inicia cuando el par de electrones de la OAB **IV-a** reacciona con el carbonilo central de la molécula de BTC, para dar lugar a la formación del intermedio **IV-c**, liberando a una molécula de fosgeno (*in situ*). Posteriormente se efectúa una reacción intramolecular, donde el par de electrones del nitrógeno ataca al carbonilo liberando a la segunda molécula de fosgeno y formando al isocianato **IV-d**. Posteriormente la OAB reacciona con el fosgeno *in situ* para formar al cloroformato **IV-c** que a su vez se transforma en el isocianato **IV-d**. Finalmente se efectúa la reacción de ciclización intramolecular donde el par de electrones de la amida reacciona con el carbonilo del isocianato, generando a la *bis*-quinazolinediona **V-e**.



Esquema 22. Mecanismo de la reacción de formación de *bis*-QZD.

Para las *bis*-QZD (**V-i** al **V-v**) sintetizadas (**Esquema 19**), al finalizar cada una de las reacciones, los productos fueron extraídos con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con H_2O , solución saturada de Na_2CO_3 y H_2O . Las QZD fueron purificadas con etanol en ebullición y posteriormente filtrada para obtener un el sistema de QZD **V-i** al **V-v** de las cuales se obtuvieron excelentes rendimientos que oscilaron entre 90-94% y mostraron puntos de fusión arriba de los $135\text{ }^\circ\text{C}$.

En la **Tabla 18** se resumen los puntos de fusión en °C, los porcentajes de rendimiento, y su espectroscopia de infrarrojo; de la cual es de suma importancia el valor que oscila entre 3477-3430 que corresponde a la vibración de estiramiento del enlace N-H de las amidas; una vibración de tipo asimétrico. Para las vibraciones que encontramos en la región 1720-1711 cm^{-1} y 1676-1659 cm^{-1} les corresponden al estiramiento del grupo carbonilo de tipo amida; en específico a los encontramos en 1676 cm^{-1} a 1659 cm^{-1} son correspondientes al carbonilo de tipo urea unida al sistema aromático; típicos de los dos carbonilos en las QZD. En el caso de las señales que varían entre 1456-1443 cm^{-1} , corresponden a una vibración de estiramiento del C-N. En la región entre 1278-1263 cm^{-1} ubicamos la vibración de estiramiento C-O; finalmente entre 758-721 cm^{-1} ubicamos las vibraciones de balanceo del enlace C-H.

Tabla 18. Concentrado de información de los compuestos *bis*-QZD.

<i>bis</i> -OAB	P _f °C	%	IR (KBr/ cm^{-1}) <i>v</i>
V-i	Se descompone arriba de 220	91	3432, 2928, 1717, 1664, 1451, 1266, 758
V-ii	Se descompone arriba de 220	90	3440, 2940, 1718, 1664, 1456, 1278, 757
V-iii	135	91	3435, 2927, 1715, 1659, 1524, 1446, 1265, 756
V-iv	215	94	3430, 2900, 1720, 1676, 1451, 1267, 753
V-v	150	90	3477, 2950, 1711, 1660, 1583, 1443, 1263, 751

Las *bis*-QZD **V-i** a la **V-iv** fueron caracterizadas por de RMN de ^1H y ^{13}C y los valores de desplazamiento para los cuatro análogos, se resumen en una tabla por separado, pero como tienen el mismo grupo farmacóforo, que es realmente lo que andamos buscando, que tengan el mismo núcleo de QZD, lo cual lo podemos observar en cada concentrado de cada uno de los compuestos en; **Tabla 19** para el compuesto **V-i**, **Tabla 20** para el compuesto **V-ii**, **Tabla 21** para el compuesto **V-iii** y **Tabla 22** para el compuesto **V-iv**. Se observó una correspondencia de todos los productos en un singulete pequeño y característico del núcleo de QZD entre 11.44 y 11.35 ppm el cual integra para dos protones correspondientes a cada una de las *bis*-QZD en el grupo de la amida ($\text{NH}=\text{CO}$) y el cual no se acopla con nadie. Para el producto **V-iv** ubicamos un multiplete que va de 7.90 ppm a 7.10 ppm integrando para ocho protones del anillo aromático; también podemos ver en la región del sistema aromático un doblete que oscila entre 7.90 ppm y 7.83 ppm integrando para dos protones de los compuestos **V-i**, **V-ii** y **V-iii** con una $J=8.0$ para los dos primeros y para el tercero una $J=7.9$; en el mismo sistema aromático se observó un triplete para el sistema análogo (**V-i al V-iii**) que va de 7.65 ppm a 7.62 ppm integrando para dos protones, mostrando dos constantes de acoplamiento de 7.8 Hz a 7.4 Hz y la segunda de 7.7 a 7.3 Hz; un segundo triplete se observó en la región de los aromáticos que va de 7.61 ppm a 7.13 ppm integrando para cuatro protones, mostrando dos constantes de acoplamiento una que va de 8.0 Hz a 7.2 Hz y la segunda de 8.2 Hz a 7.5 Hz; en la región de alifáticos: para el compuesto **V-i**, se observó un singulete a 3.39 ppm que integra para cuatro protones de metilenos unidos a nitrógeno ($-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$); para **V-ii**, se observó un triplete en 4.39 ppm integrando para dos protones de tipo metileno con dos constantes de acoplamiento de 5.0 Hz cada una, en 4.03 ppm otro triplete integrando para dos protones con constantes de acoplamiento de 6.4 Hz y 6.3 Hz respectivamente, en 3.41 ppm se pudo observar un

singulete que integra para cuatro protones de tipo metilenos entre oxígeno; en el caso de **V-iv**, se observó un multiplete con desplazamiento químico de 3.46 ppm a 3.39 ppm que integra para doce protones tipo alifático, un singulete ancho en 1.93 ppm a 1.37 ppm que integra para dos protones de tipo amino, y por último un multiplete que va de 1.19 ppm a 1.02 ppm que integra para cuatro protones de tipo alifático.

En las mismas **Tablas; 19** a la **22**, se resumen los principales datos de RMN de ^{13}C para los carbonos de los productos **V-i** al **V-iv**. Con desplazamientos entre 162.95 y 161.09 ppm en su mayoría se encuentran los carbonilos de las amidas; entre 150.45 y 150.08 ppm encontramos los carbonilos de tipo urea; entre 140.77 ppm y 113.61 el resto de los carbonos aromáticos doce carbonos aromáticos de cada *bis*-QZD; en la región de los carbonos alifáticos se localizó en 53.84 ppm para **V-i**, de 26.05 ppm a 14.45 ppm los carbonos de tipo metileno de **V-ii**, de 69.47 ppm a 56.09 ppm los carbonos alifáticos de tipo metileno de **V-iii** y finalmente en la región de 56.02 ppm a 18.53 ppm los carbonos alifáticos de **V-iv**.

Tabla 19. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-i.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.35	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.83	<i>d</i>	2H	8.0	Ar
7.62	<i>t</i>	2H	7.4, 7.3	Ar
7.13	<i>t</i>	4H	7.4, 8.2	Ar
3.39	<i>s</i>	4H	-	-N-CH ₂ -CH ₂ -N-

^{13}C
162.25
150.45
139.34
134.86
127.31
122.37
114.93
113.61
53.84

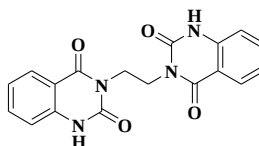


Tabla 20. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-ii.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.40	<i>sa</i>	2H	-	NH=CO
7.90	<i>d</i>	2H	8.0	Ar
7.65	<i>t</i>	2H	7.8, 7.7	Ar
7.61	<i>t</i>	4H	8.0, 8.1	Ar
3.94	<i>m</i>	4H	-	-N-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N-
3.39	<i>s</i>	2H	-	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -

^{13}C

161.18

150.08

140.77

134.95

130.95

130.91

127.34

122.47

113.66

26.05

14.45

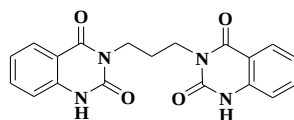


Tabla 21. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-iii.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.42	<i>s</i>	2H	-	NH=CO
7.90	<i>d</i>	2H	7.9	Ar
7.62	<i>t</i>	2H	7.7, 7.7	Ar
7.17	<i>t</i>	4H	7.2, 7.5	Ar
4.39	<i>t</i>	2H	5.0, 5.0	N-CH ₂ -CH ₂ -O
4.03	<i>t</i>	2H	6.4, 6.3	N-CH ₂ -CH ₂ -O
3.41	<i>s</i>	4H	-	O-CH ₂ -CH ₂ -O

^{13}C
161.95
150.12
139.39
135.01
127.39
122.53
115.11
113.71
69.47
66.81
56.09

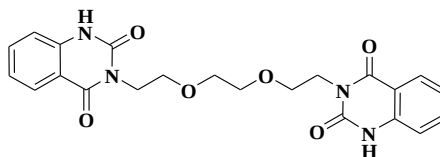
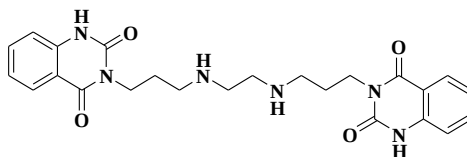


Tabla 22. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto V-iv.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.44	<i>sa</i>	2H	-	NH=CO
7.90-7.10	<i>m</i>	8H	-	Ar
3.46-3.39	<i>m</i>	12H	-	alifáticos
1.93-1.37	<i>sa</i>	2H	-	$\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$
1.19-1.02	<i>m</i>	4H	-	alifático

^{13}C	
162.09	
150.08	
139.36	
134.95	
131.97	
128.04	
116.25	
114.54	
56.02	
45.37	
18.53	



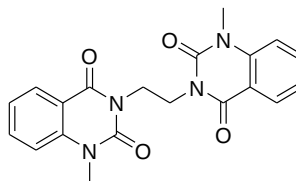
Una vez obtenido el sistema *bis*-QZD, se llevó a cabo la reacción de la *N*-metilación con el objetivo de formar un derivado de las *bis*-QZD recién sintetizadas. Se obtuvo un único producto **VI-i** derivado del compuesto **V-i**. Se observó que el compuesto **VI-i** se descomponía arriba de los 220 °C. Una vez purificado, se obtuvo un rendimiento del 91%. En su espectroscopia de infrarrojo; se observó una frecuencia de vibración en 2960 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de estiramiento C-H alifático; en 1701 cm⁻¹ se encuentra la vibración de estiramiento que corresponde al carbonilo de la amida de tipo urea; en 1675 cm⁻¹ se observa la vibración de estiramiento que corresponde al carbonilo de la amida unida al sistema aromático; en 1489 cm⁻¹, se presenta la vibración de estiramiento del enlace C-N; finalmente en 756 cm⁻¹ se observa la vibración de estiramiento que corresponde al balanceo del enlace C-H.

La **Tabla 23**, resume los datos obtenidos de la espectroscopia de ¹H RMN y ¹³C RMN en ppm. Por su parte, la ¹H RMN mostró un doblete a 8.05 ppm que integra para dos protones de tipo aromático presentando una constante de acoplamiento de 8.4 Hz; en 7.63 ppm mostró un triplete que integra para dos protones tipo aromático y presentando dos constantes de acoplamiento, la primera de 8.4 Hz y la segunda de 5.6 Hz; en 7.23 ppm mostró un triplete que integra para cuatro protones de tipo aromático y presentando dos constantes de acoplamiento, la primera de 6.4 Hz y la segunda de 5.6 Hz; en 4.51 ppm muestra un singulete agudo que integra para cuatro protones del sistema alifático -CH₂-CH₂- unidos a nitrógeno; en 3.52 mostró también un singulete agudo que integra para seis protones de tipo metilo unido a nitrógeno lo cual nos indica que se llevó a cabo la reacción de la *N*-metilación en el núcleo de la QZD.

El análisis por ^{13}C RMN mostró desplazamientos de 161.7 ppm y 157.8 ppm que corresponden a los dos carbonilos presentes en la molécula uno de tipo amida unida al anillo aromático y el segundo de tipo urea; entre 141.53 ppm y 113.68 ppm se encuentra el resto de los carbonos aromáticos; los carbonos de los metilenos los pudimos ubicar en 40.68 ppm; finalmente el carbono correspondiente al grupo *ter*-butilo apareció a un desplazamiento de 30.85 ppm.

Tabla 23. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VI-i.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.05	<i>d</i>	2H	8.4	Ar
7.63	<i>t</i>	2H	8.4, 5.6	Ar
7.23	<i>t</i>	4H	6.4, 5.6	Ar
4.51	<i>s</i>	4H	-	-N-CH ₂ -CH ₂ -N-
3.52	<i>s</i>	6H	-	-CH ₃
^{13}C				
161.7				
157.8				
141.53				
135.11				
129.05				
122.94				
115.73				
113.68				
40.68				
30.85				



4.4 Síntesis de *tris*-quinazolinediona.

Para obtener el compuesto **VIII** (**Esquema 20**), se partió del compuesto base *tris*(2-aminoetil) amina en 20 mL de DMF a 60 °C, se adiciona lentamente (3 equivalentes) anhídrido isotóico (liberación de CO₂), se deja en agitación durante 2 h. Una vez terminada la reacción el producto fue purificado con H₂O, obteniéndose un sólido café oscuro *N,N,N'*-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))*tris*(2-aminobenzamida) (**VII**) presentando un rendimiento del 81 % y un punto de fusión de 138 °C.

El compuesto **VII** se analizó por espectroscopia de infrarrojo (**Tabla 24**) presentando señales como la de 3427 cm⁻¹ y 3063 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace N-H de las amidas; la primera de ellas corresponde a una vibración de tipo asimétrico y la segunda es de tipo simétrico; la señal de 2937 cm⁻¹ corresponde a una vibración de estiramiento del C-H alifático; en la región 1663 cm⁻¹ y 1627 cm⁻¹ encontramos las vibraciones que corresponden al carbonilo de la amida; en 1450 cm⁻¹ se presenta la vibración de estiramiento del enlace C-N; mientras que en 1262 cm⁻¹ se observa la vibración del enlace C-O; finalmente en 755 cm⁻¹ presenta la vibración de balanceo del enlace C-H.

Tabla 24. Concentrado de información del compuesto *tris*-OAB VII.

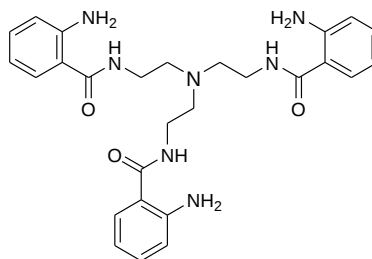
<i>tris</i> -OAB	P _f °C	%	IR (KBr/cm ⁻¹) ν
VII	138	81	3427, 3063, 2937, 1663, 1627, 1450, 1262, 755

También se analizó por las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C (**Tabla 25**), para el caso de ^1H se presentaron señales de desplazamientos en 8.11 ppm correspondiente a un singulete que integra para tres protones del grupo amida; de 7.42 ppm a 6.45 ppm se observan los protones de los tres sistemas aromáticos presentes en la molécula, integrando para doce protones; en 6.35 ppm observamos un multiplete que integra para seis protones asignados al sistema amino *orto* a la amida; de 3.35 ppm y 2.7 ppm encontramos a los metilenos del espaciador formando un triplete cada uno por separado e integrando para doce protones presentando una constante de acoplamiento de 12.8 y 6.6 Hz. En el caso del análisis de ^{13}C -RMN se pudieron observar los siguientes desplazamientos de los cuales; en 168.83 ppm encontramos los tres carbonos correspondientes a los carbonilos pertenecientes al grupo amida; entre 149.41 ppm y 111.89 ppm encontramos los dieciocho carbonos aromáticos; finalmente entre 53.28 ppm y 37.15 ppm ubicamos a los carbonos de tipo metileno.

Tabla 25. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VII.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
8.11	<i>s</i>	3H	-	-NHC=O
7.42	<i>d</i>	3H	7.8	Ar
7.11	<i>t</i>	3H	15.4, 8.2	Ar
6.67	<i>d</i>	3H	8.0	Ar
6.45	<i>t</i>	3H	15.0, 7.6	Ar
6.35	<i>m</i>	6H	-	Ar-NH ₂
3.35	<i>t</i>	6H	12.6, 6.8	-CH ₂ -NH
2.70	<i>t</i>	6H	12.8, 6.6	-CH ₂ -N

^{13}C
168.83
149.41
131.46
127.87
116.21
114.53
111.89
53.28
37.15



Una vez sintetizado el compuesto tipo *tris*-OAB (**VII**), se llevó a cabo la ciclización por medio de BTC del sistema OAB para obtener la correspondiente *tris*-QZD (**VIII**). Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción es extraída con DCM y la fase orgánica se lava con agua, solución saturada de NaHCO_3 y H_2O . La *tris*-QZD, fue purificada con etanol en ebullición y posteriormente filtrada para obtener un sólido amarillo con un rendimiento del 52% y presentando un punto de fusión de 188 °C.

El compuesto **VIII** se analizó por espectroscopia de infrarrojo presentando una banda amplia en 3318 cm^{-1} correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace N-H de las amidas; correspondiente a una vibración de tipo asimétrico; la señal de 2965 cm^{-1} corresponde a una vibración de estiramiento del C-H alifático; en la región 1715 cm^{-1} y

1660 cm^{-1} encontramos las vibraciones que corresponden al carbonilo de la amida y al carbonilo tipo urea; en 1444 cm^{-1} se presenta la vibración de estiramiento del enlace C-N; mientras que en 1262 cm^{-1} se observa la vibración del enlace C-O; finalmente en 803 cm^{-1} presenta la vibración de balanceo del enlace C-H.

Tabla 26. Concentrado de información del compuesto *tris*-QZD VIII.

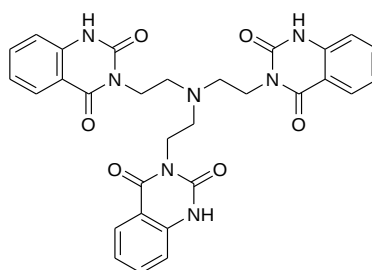
<i>tris</i> -QZD	P _f °C	%	IR (KBr/ cm^{-1}) ν
VIII	188	52	3318, 2965, 1715, 1660, 1444, 1262, 803

Respecto al análisis por las técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H y ^{13}C , para el caso de ^1H se presentaron señales de desplazamientos en 11.25 ppm correspondiente a un singulete amplio que integra para tres protones del grupo amida unido al un anillo aromático; de 7.80 ppm a 7.15 ppm se observan los protones de los tres sistemas aromáticos presentes en la molécula, integrando para doce protones; en 3.05 ppm observamos un doblete que integra para seis protones asignados al sistema de tipo metileno más unido al nitrógeno central y presentando una constante de acoplamiento de $J=7.2$ Hz; en 1.78 ppm encontramos a los metilenos más unidos al grupo QZD, formando un triplete cada uno por separado e integrando para 6 protones con una constante de acoplamiento de 7.2 Hz. En el caso del análisis de ^{13}C -RMN no se pudo llevar a cabo debido a que la muestra estaba muy diluída.

Tabla 27. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto VIII.

δ (ppm)	Multiplicidad	Integración	J (Hz)	Tipo de ^1H
11.25	<i>sa</i>	3H	-	-NHC=O
7.80-7.15	<i>m</i>	12H	-	Ar
3.05	<i>d</i>	6H	7.2	-CH ₂ -
1.78	<i>t</i>	6H	7.2	-CH ₂ -

^{13}C



V. CONCLUSIONES.

- Se ha llevado a cabo el estudio de la reacción de la *mono*-protección de tres diaminas primarias con *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato **I-a**, **I-b** y **I-c** (**Esquema 18**). Posteriormente, quedando una diamina primaria libre se llevo a cabo la reacción para la formación de otro enlace peptídico en uno de los extremos y dar paso a la formación de tres *mono*-OAB (**II-a**, **II-b** y **II-c**). Finalmente, se realizó la síntesis de una única *mono*-QZD a partir de **II-a** y *bis*(triclorometil)carbonato, obteniéndose así el compuesto **III-a**.
- Se realizó la síntesis de un sistema de seis *bis*-OAB (**IV-i al IV-vi**) a partir del acoplamiento de grupos poliamínicos terminales con el anhídrido isatóico. Síntesis realizada en base a la bibliografía consultada ya que en la evaluación de los métodos estudiados, resultó ser una metodología más práctica y atractiva debido a la simplicidad de su manejo para obtener por medio de la condensación con aminas primarias el sistema *bis*-OAB (**Esquema 19**).
- Se realizó la síntesis de un sistema de cuatro *bis*-quinazolinediona **V-i al V-iv** (**Esquema 19**). Iniciando por el acoplamiento de anhídrido isatóico con las diaminas primarias terminales se obtuvo el sistema *bis*-OAB **IV-i al IV-iv**, posteriormente realizó la ciclización del sistema *orto* a partir de la introducción de un grupo carbonilo (C=O) mediante *bis*(triclorometil)carbonato para formar el sistema *bis*-QZD **IV-i al IV-iv**.
- Se ha obtenido el compuesto 3,3',3''-(2,2',2''-nitrilotris(etano-2,1-diil))triquinazoline-2,4(1H,3H)-diona (**VIII**) partiendo de la reacción de anhídrido isatóico y la *tris*(2-aminoetil) amina para formar el compuesto *N,N,N'*-(2,2',2''-

nitrilotris(etano-2,1-diil))tris(2-aminobenzamida) (**VII**) al cual, finalmente se le realizó la ciclización del sistema orto por medio de *bis*(triclorometil)carbonato y así obtener el compuesto **VIII** (**Esquema 19**).

- Se ha obtenido el compuesto 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (**Vi-i**) partiendo de la reacción de la *N*-metilación entre el ioduro de metilo y la bis-QZD (**V-i**) (**Esquema 19**).
- El paso determinante de la síntesis de las quinazolinedionas fue la ciclización del sistema OAB, en el cual se ha utilizado *bis*(triclorometil)carbonato como un buen sustituto del fosgeno, el cual es un sólido estable que se puede pesar con exactitud y su manipulación no requiere de condiciones extremas de laboratorio, datos que ya se tenían previos a trabajos realizados en nuestro grupo de trabajo.
- Finalmente se podría estudiar la aplicación de éstos productos sintetizados en la evaluación biológica; debido que presentan grupos farmacóforos ricos en electrones π y que han mostrado propiedades como anticonvulsivantes, sedativos y sobre todo por su potencial antihipertensivo.
- Ha quedado demostrada nuestra hipótesis propuesta de que los nuevos *bis*-intercaladores serán capaces de generarse a partir del acoplamiento de grupos poliamínicos terminales en los cuales se formará el sistema *bis*- con el grupo *orto*-aminobenzamida y posteriormente el farmacóforo quinazolinediona.
- Debido a que se demostró que se podía acoplar sistemas farmacóforos tipo quinazolinedionas en poliaminas, se podría experimentar sintetizar en un futuro otros sistemas farmacóforos en los que se involucren grupos de tipo β -lactamas, hidantoínas, benzodiacepinas, etc., de las cuales es conocida su actividad biológica.

VI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Waring, M. J.; González, A.; Jiménez, A.; Vázquez, D. *Nucleic Acids Research* **1979**, 7, 1.
2. Blanco-Ania, D.; Hermkens, P. H. H.; Sliedregt, L. A. J. M.; Scheeren, H. W.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Comb. Chem.* **2009**, 11, 527–538.
3. Oliveira, S. M.; Silva, J. B. P.; Hernandez, M. Z.; Lima, M. C.; Galdino, S. L.; Pitta, I. R. *Quim. Nova* **2008**, 31, 614-622.
4. Dreyer, D. L.; Bayer, R. C. *Phytochemistry* **1980**, 19, 935.
5. Havera, H. J. *J. Med. Chem.* **1979**, 12, 1548-1550.
6. Hataoh, S.; Haveraw, E. J.; Strycker, W. G.; Leipzig, T. J.; Kulp, R. A.; Hartzler, H. E. *J. Med. Chem.* **1965**, 6, 807-811.
7. Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6249.
8. Georg, G. I.; Ravikumar, V. T. The organic chemisty of β -lactams; VCH Pulishers Inc.; New York, 1993, p 298.
9. Schwartz, M. A.; Koechlin, B. A.; Postma, E.; Palmer, S.; Krol, G. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **1965**, 149, 423.
10. Katzung, B.; G. *Farmacología básica y clínica*, Manual moderno, México, 10 ma. Edición, 2007; pp 343-525, pp 751-761.
11. Wakelin, L. P. G. *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 275-340.
12. Denny, W. A.; Turner, P. M.; Atwell, G. J.; Ferguson, L. R. *Mutat. Res.* **1990**, 232, 233-241.
13. Ferguson, L. R.; Turner, P. M.; Denny, W. A. *Mutat. Res.* **1990**, 232, 337-343.

14. Ferguson, L. R.; Denny, W. A. *Mutagenesis* **1990**, 5, 529-540.
15. Hoffmann, G. R.; Fuchs, R. P. P. *Chem. Res. Toxicol.* **1997**, 10, 347-359.
16. Patrick, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*; Oxford University Press: New York, 2009; 4ta. Ed., pp. a) Chapter 9, b) pp 529-530.
17. Braña, M. F.; Cacho, M.; Gradillas, A.; Pascual-Teresa, B. de; Ramos, A. *Rev. Current Pharmaceutical Design* **2001**, 7, 1745-1780.
18. Braña, M. F.; Castellano, J. M.; Morán, M.; Pérez, M. J.; Qian, X. D.; Romerdahl, C. A.; Keilhauer, G. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 235-239.
19. Carrasco, C.; Joubert, A.; Tardy, C.; Maestre, N.; Cacho, M.; Braña, M. F.; Bailly, C. *Biochemistry*, **2003**, 42, 11751-11761.
20. Pérez, J. M.; López-Solera, I.; Montero, E. I.; Braña, M. F.; Alonso, C.; Robinson, S. P.; Navarro-Ranninger, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 5482-5486.
21. Nitiss, J. L.; Zhou, J.; Rose, A.; Hsiung, Y.; Gale, K. C.; Osheroff, N. *Biochemistry* **1998**, 37, 3078-3085.
22. Takenaka, S.; Takagi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 327.
23. Wirth, M.; Buchardt, O.; Koch, T.; Nielsen, E. P.; Norden, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 3, 932-939.
24. Lee, J.; Guelev, V.; Sorey, S.; Hoffman, D. W.; Iverson, B. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 43, 14036-14042.
25. Mathews, C. K.; Van Holde, K. E.; Ahern, K. G. *Bioquímica*; Pearson Educación: Madrid, 2002, 3ra Ed.; pp. a) 116, b) 1300, c) 1307-1308.
26. Topcu, Z. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **2001**, 26, 405-416.

27. Braña, M. F.; Cacho, M.; García, M. A.; Pascual-Teresa, B.; Ramos, A.; Domínguez, M. T.; Pozuelo, J. M.; Abradelo, C.; Rey-Stolle, M. F.; Yuste, M.; Báñez-Coronel, M.; Lacal, J. C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1391-1399.
28. Rivero, I. A.; Espinoza, K.; Somanathan R. *Molecules* **2004**, *9*, 609-616.
29. Cortez, R.; Rivero, I. A.; Somanathan, R.; Aguirre, G.; Ramirez, F. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 285.
30. Bogert; Scatchard; *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, *38*, 1611.
31. Yalysheva, N. Z.; Granik, V. G. *Chemistry of Heterocyclic compounds* **1985**, *20*, 1186.
32. Adams, R. *Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1937; Vol. 17, pp16-17.
33. Maksimenko, A. A.; Luk'yanov, B. S.; Maksimenko, Ar. A.; Alekseenko, S. Y. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2002**, *38*, 749-750.
34. Mukarramov, N. I.; Urakov, B. A.; Shakhidoyatov, Kh. M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2007**, *43*, 1210-1213.
35. Mukarramov, N. I.; Urakov, B. A.; Shakhidoyatov, Kh. M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2006**, *42*, 540.
36. Shakhidoyatov, Kh. M.; Urakov, B. A.; Mukarramov, N. I.; Ashirmatov, M. A.; Bruskov, V. P. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **1996**, *32*, 728.
37. Shvekhgeimer, M.-G. A. *Chemistry of Heterocyclic compounds* **2001**, *37*, 385-443.
38. Coppola, G. M. *Synthesis* **1980**, 505.
39. Susse, M.; Johne, S. *Monatsh. Chem.* **1987**, *118*, 71.
40. Leonard, N. J.; Ka_mierczak, P.; Rykowski, A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2933.
41. Minami, T.; Ogata, M.; Hirao, I. *Synlett*, **1982**, 231.

42. Clark, R. H.; Wagner, E. C. *J. org. Chem.* **1944**, 9, 55.
43. Staiger, R. P.; Wagner, E. C. *J. Org. Chem.* **1935**, 18, 1427.
44. Hayao, S.; Havera, H. J.; Strycker, W. G.; Leipzig, T. J.; Kulp, R. A.; Hartzler, H. E. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 807-811.
45. Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques and References*; Wiley Interscience: USA, **1972**; pp. 434-345.
46. Girolami, G. S.; Rauchfuss, T. B.; Angelici, R. J. *Synthesis and Technique in Inorganic Chemistry: Laboratory Manual*; University Science Books: Sausalito, **1999**; pp. 172-174.
47. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M.; *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data*; Springer-Verlag: Berlin, **2009**, 4 Th. Ed., pp. 156-211.
48. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R.; *Introduction to Spectroscopy*; Cengage Learning: Belmont, CA, **2009**, 4 Th Ed., Chap. 2-6.

VII. APÉNDICES.

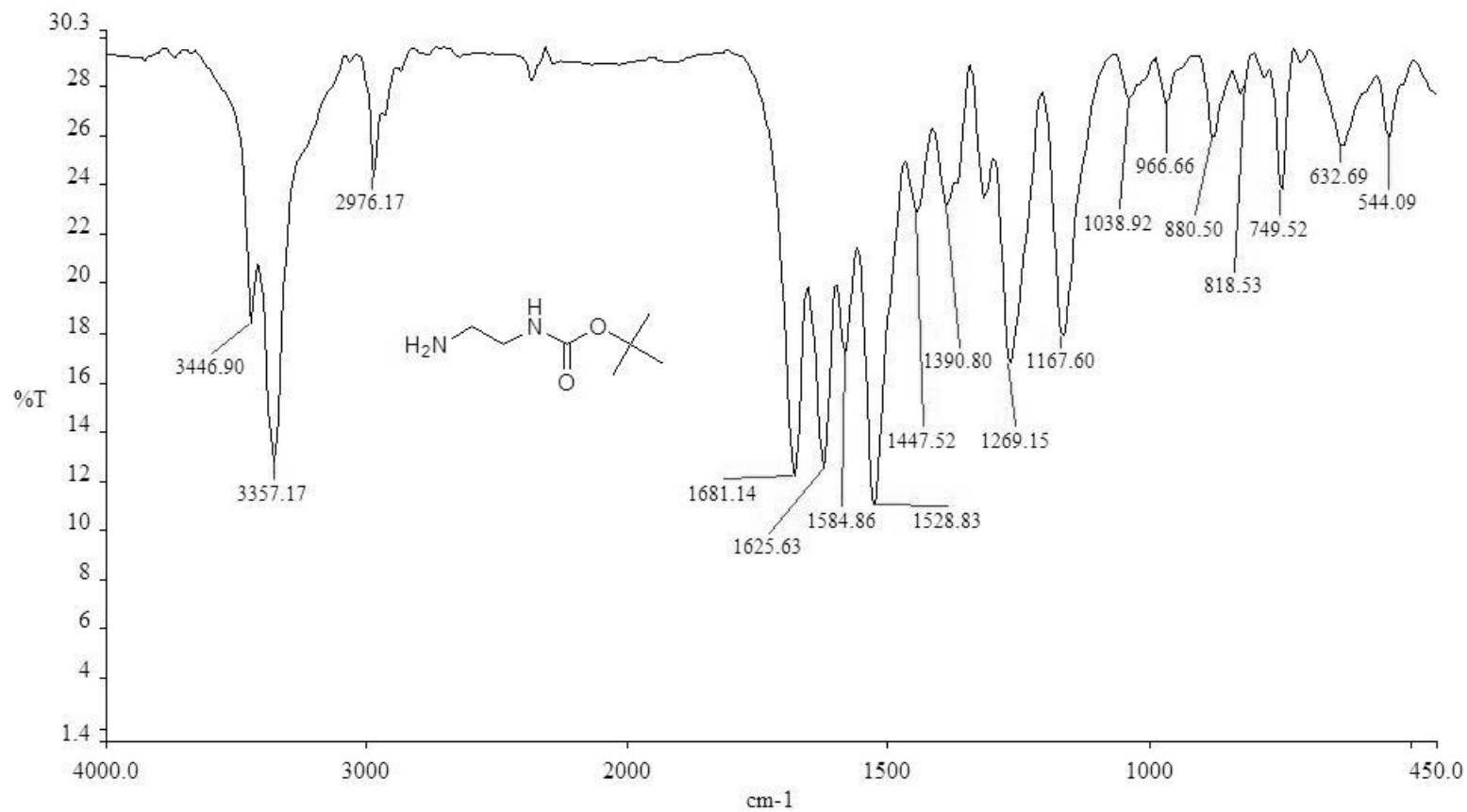


Figura 15. Espectro de IR del *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato (**I-a**).

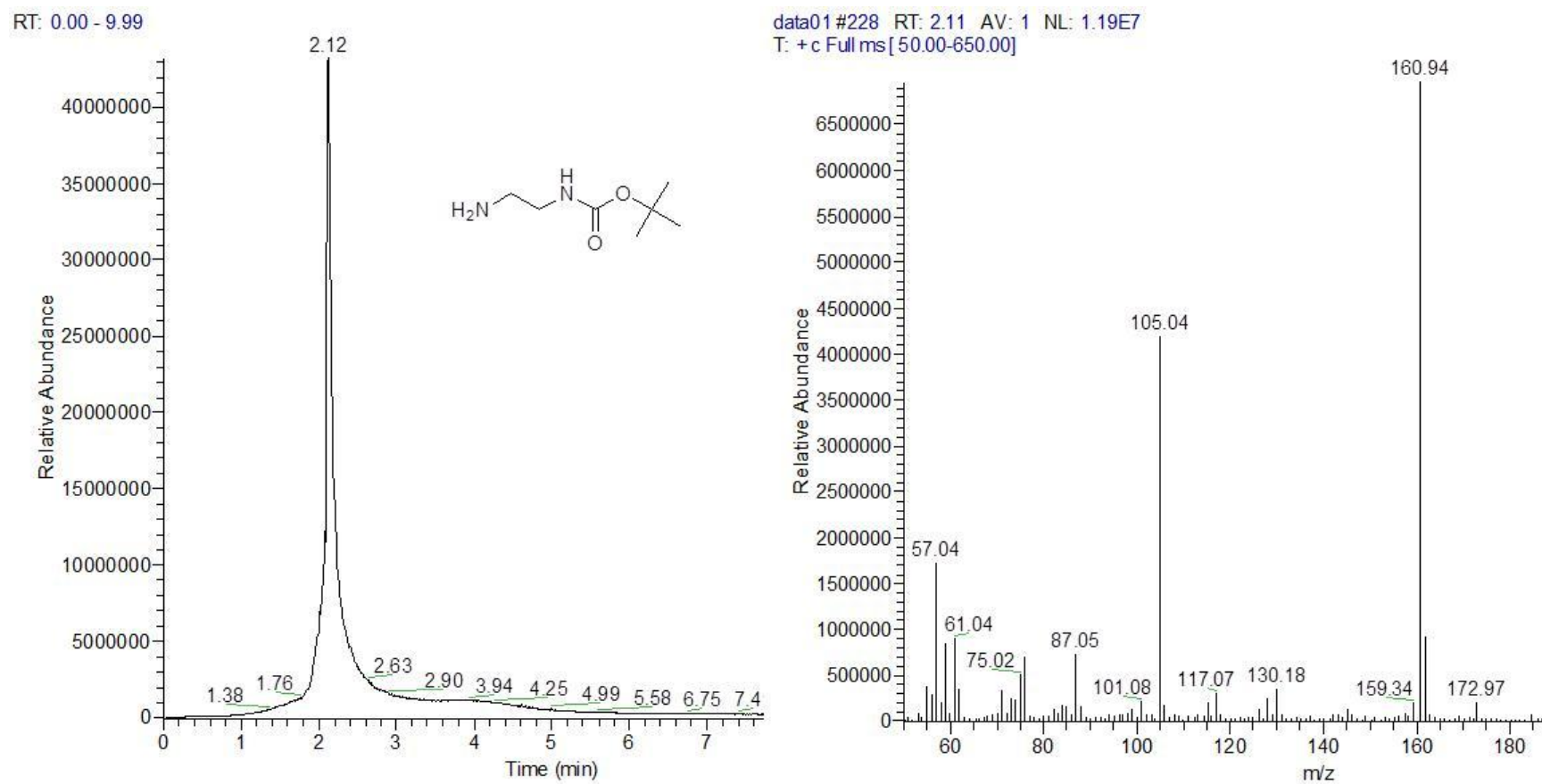


Figura 16. Espectro de EM-IE del *ter*-butil 2-aminoetilcarbamato (**I-a**).

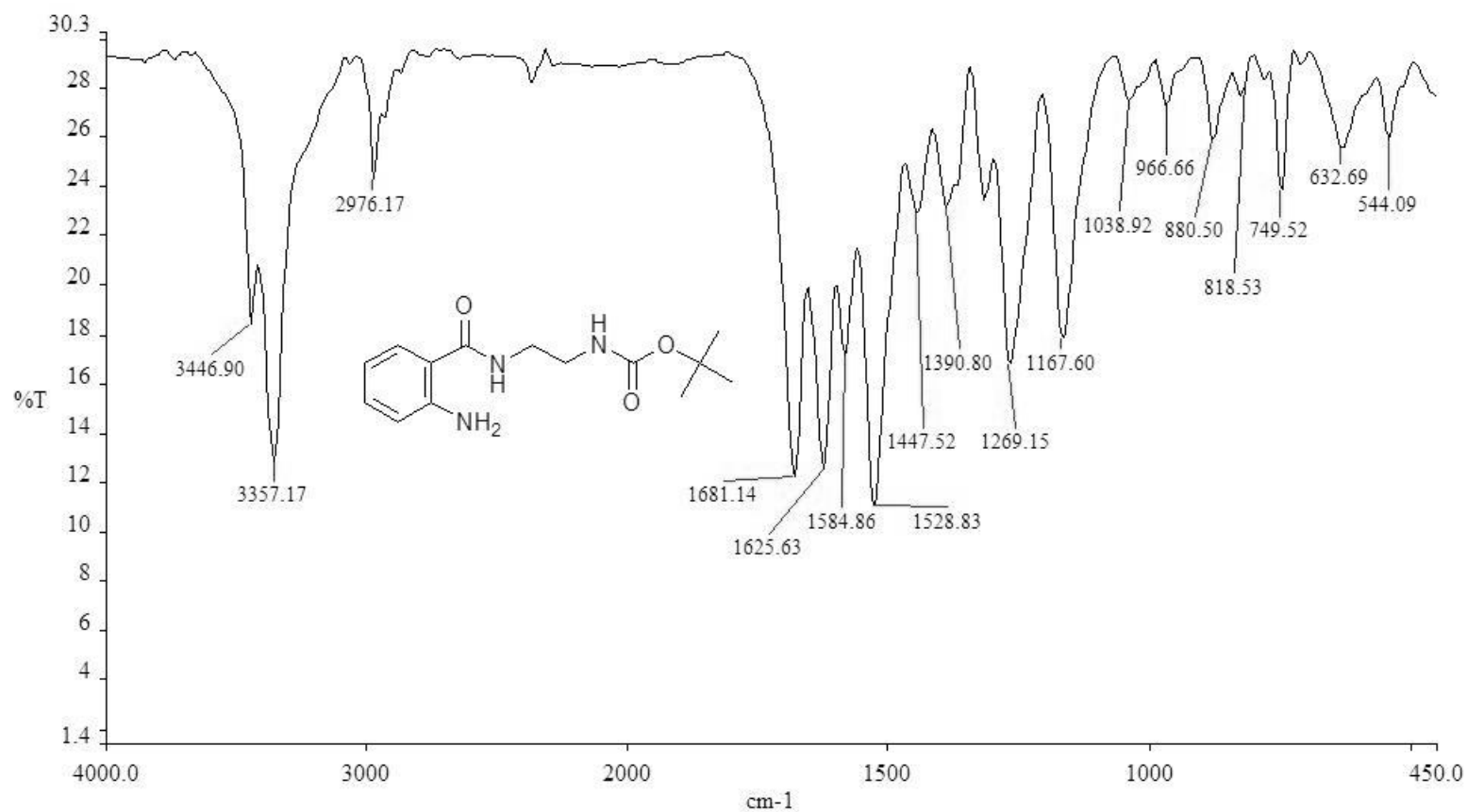


Figura 17. Espectro de IR del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**).

C:\calib\data\Ramon\TBOCOABMARZO

5/5/2008 3:04:43 PM

TBOCOABMARZO #390 RT: 3.65 AV: 1 NL: 5.77E6
T: + c Full ms [50.00-650.00]

RT: 0.00-9.99

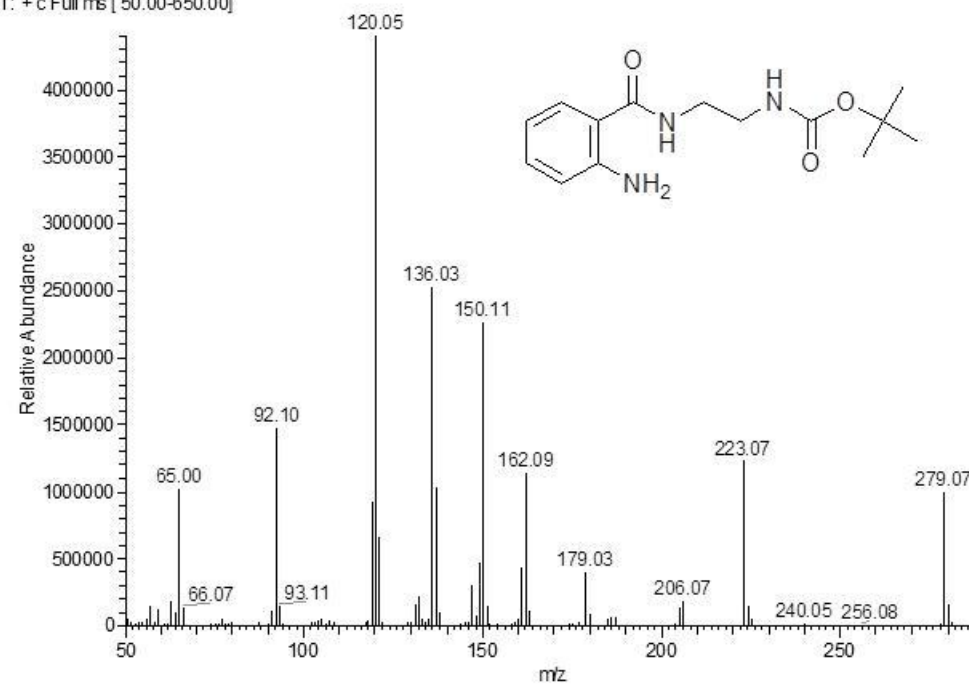
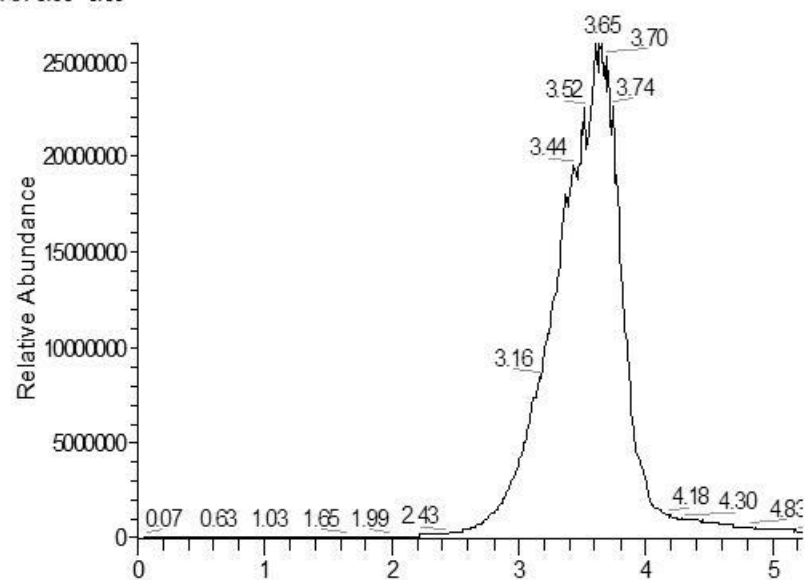


Figura 18. Espectro de EM-IE del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**).

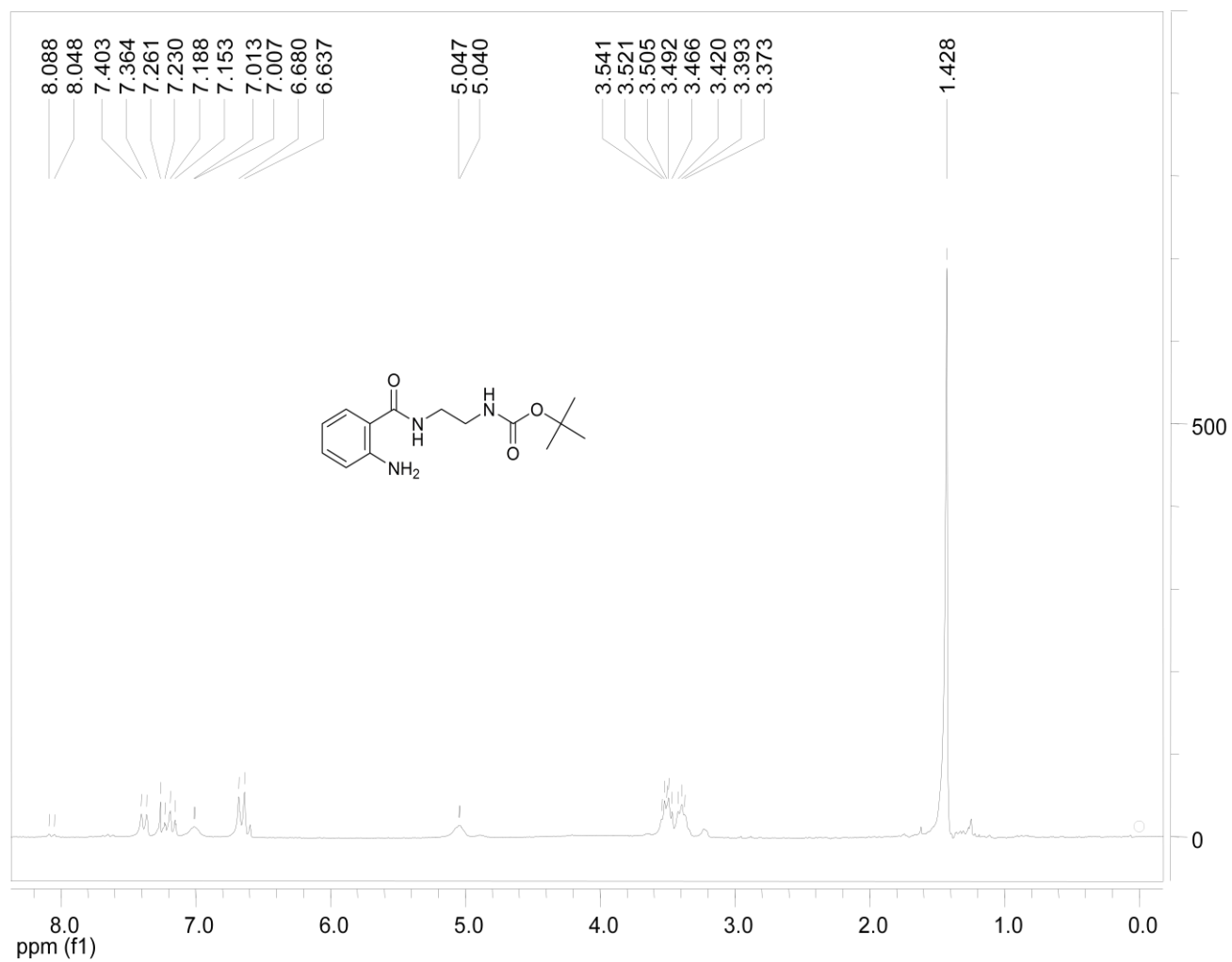


Figura 19. Espectro de RMN de ¹H del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**).

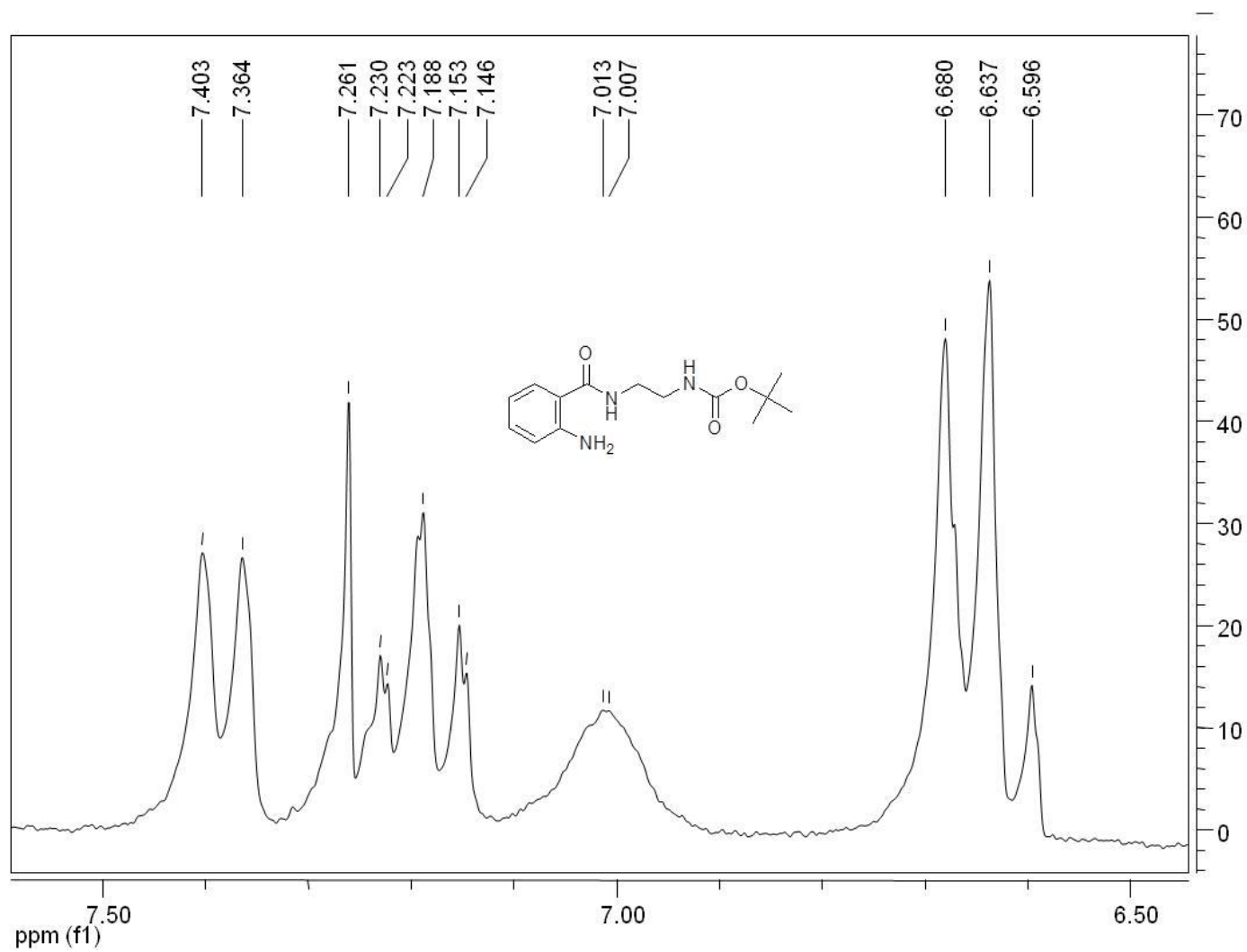


Figura 20. Ampliación de la zona de aromáticos del espectro de RMN de ^1H del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**).

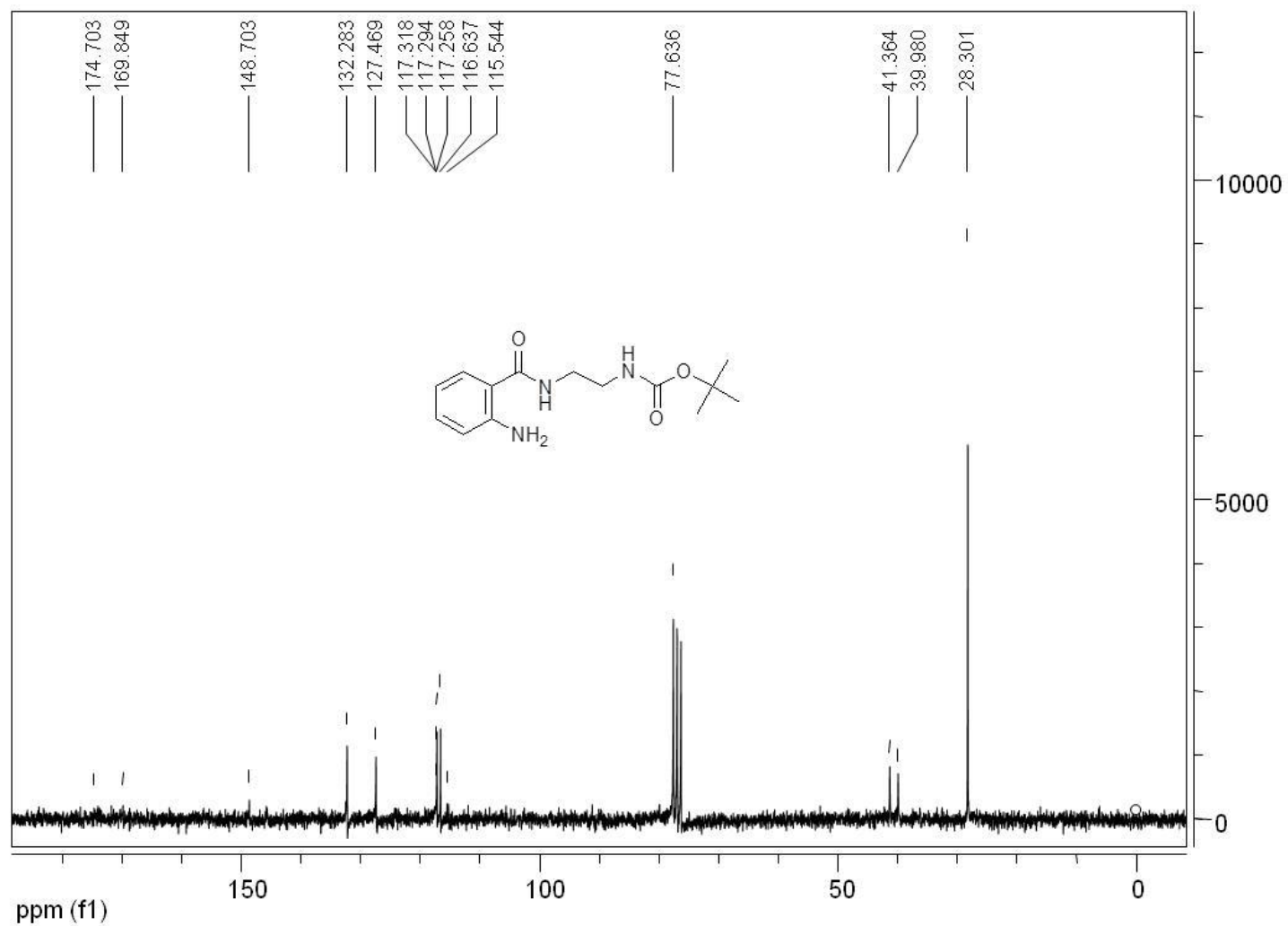


Figura 21. Espectro de RMN de ^{13}C del *ter*-butil 2-(2-aminobenzamida)etilcarbamato (**II-a**).

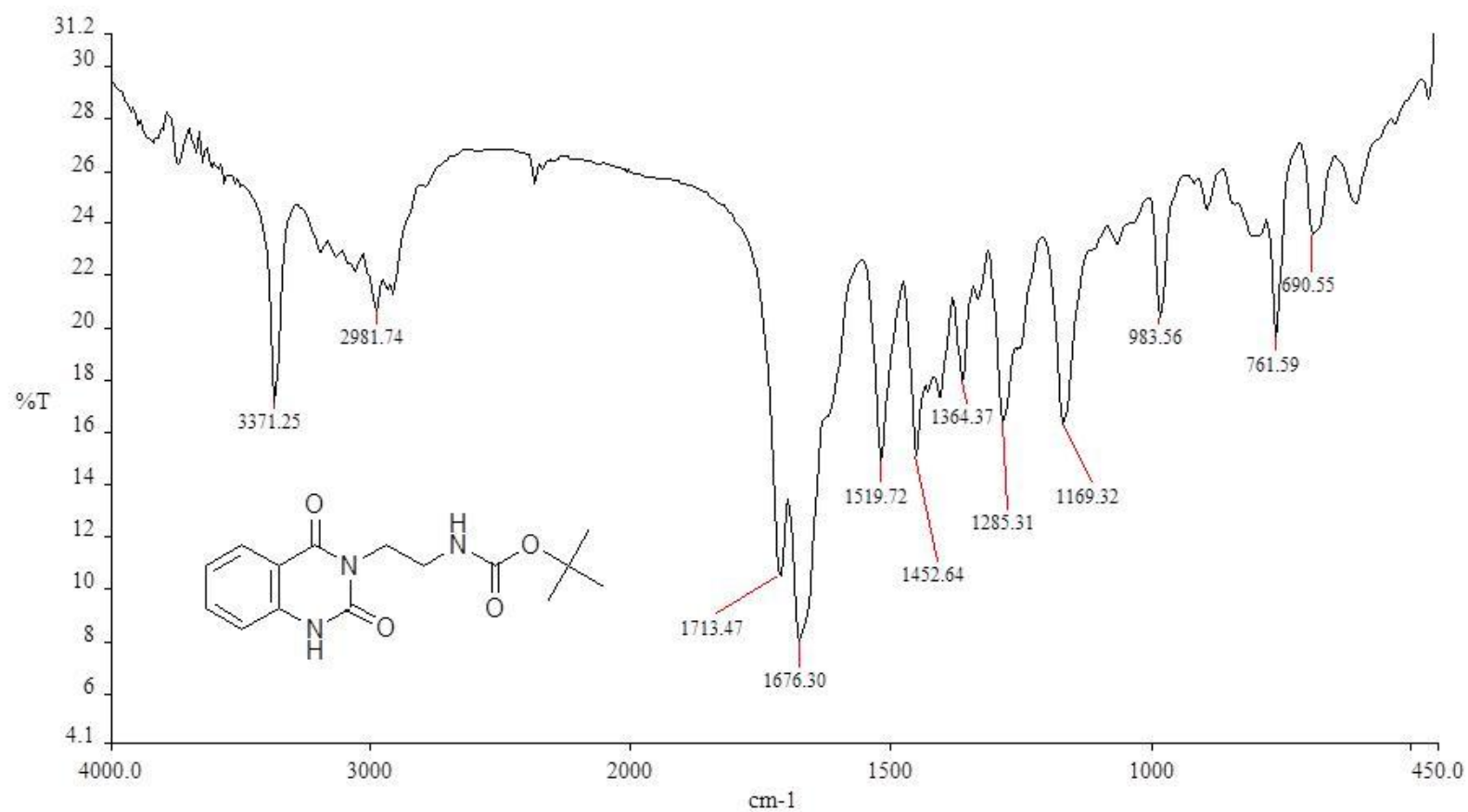


Figura 22. Espectro de IR del *ter*-butil 2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etilcarbamato (**III-a**).

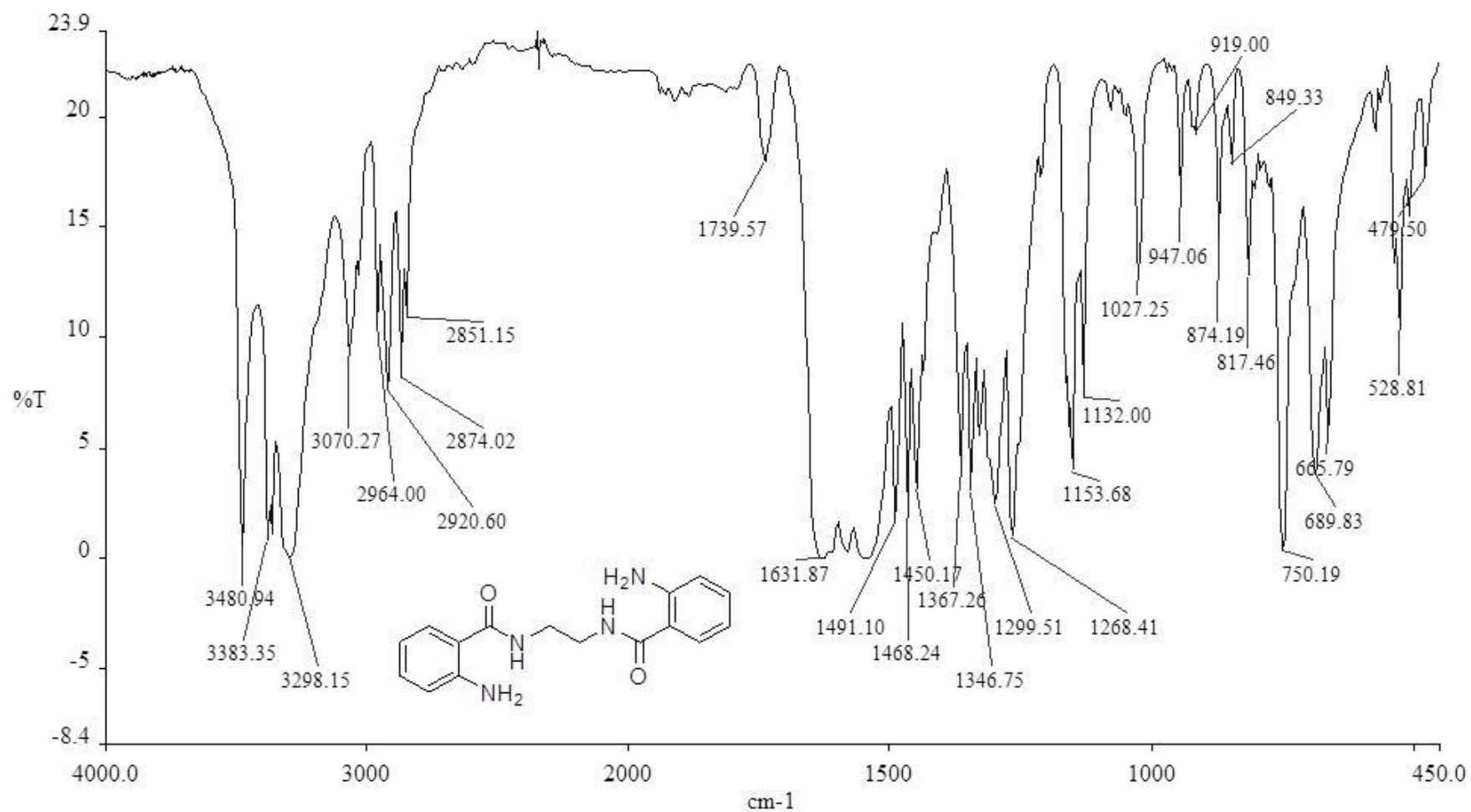
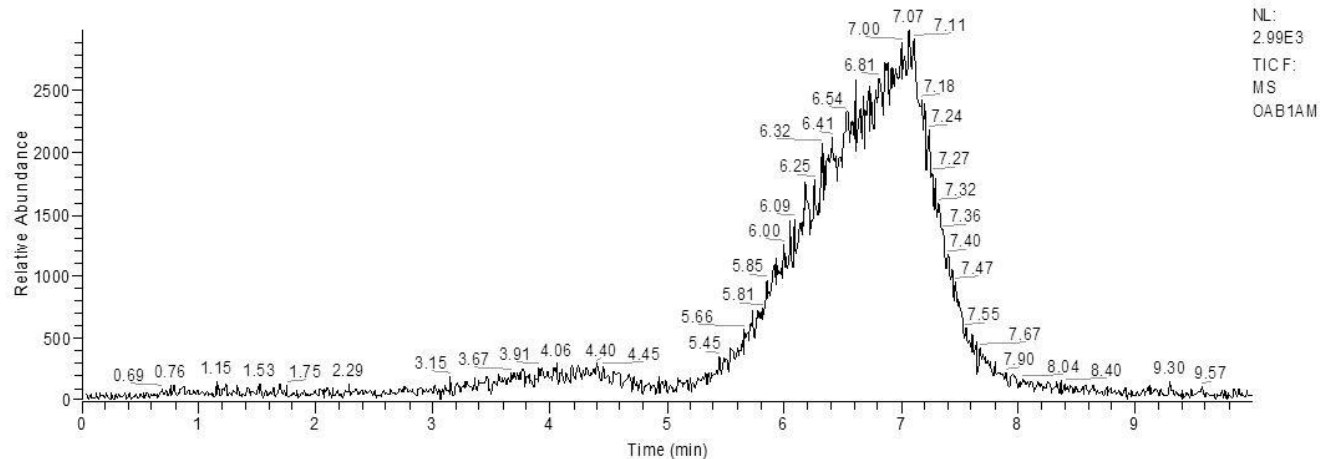


Figura 23. Espectro de IR del *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

C:\Xcalibur\data\Ramon\OAB1AM

3/13/2008 6:08:59 PM

RT: 0.00 - 9.99



OAB1AM #703 RT: 6.95 AV: 1 NL: 5.16E2
T: + c Full ms[50.00-650.00]

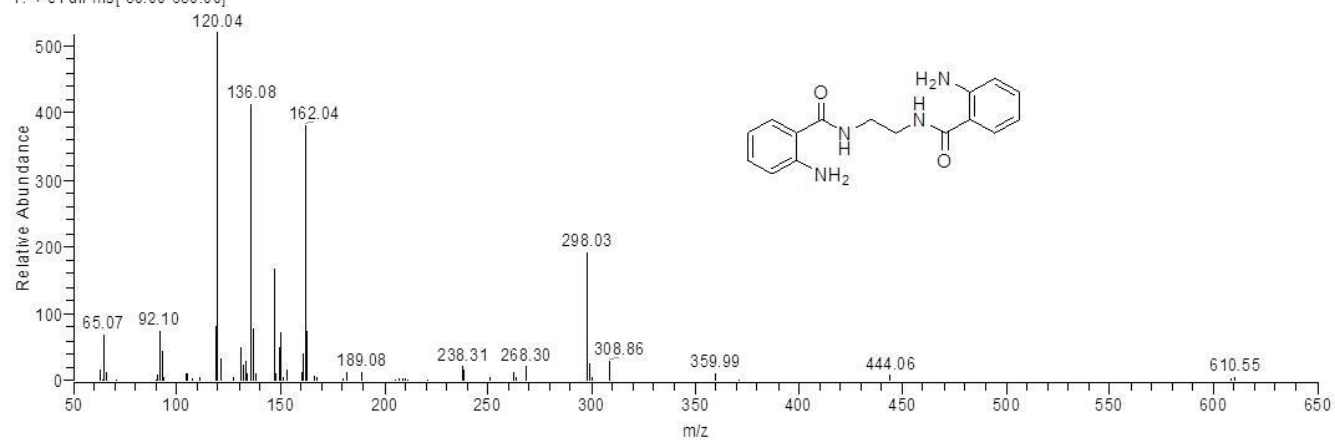


Figura 24. Espectro de EM-IE del *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

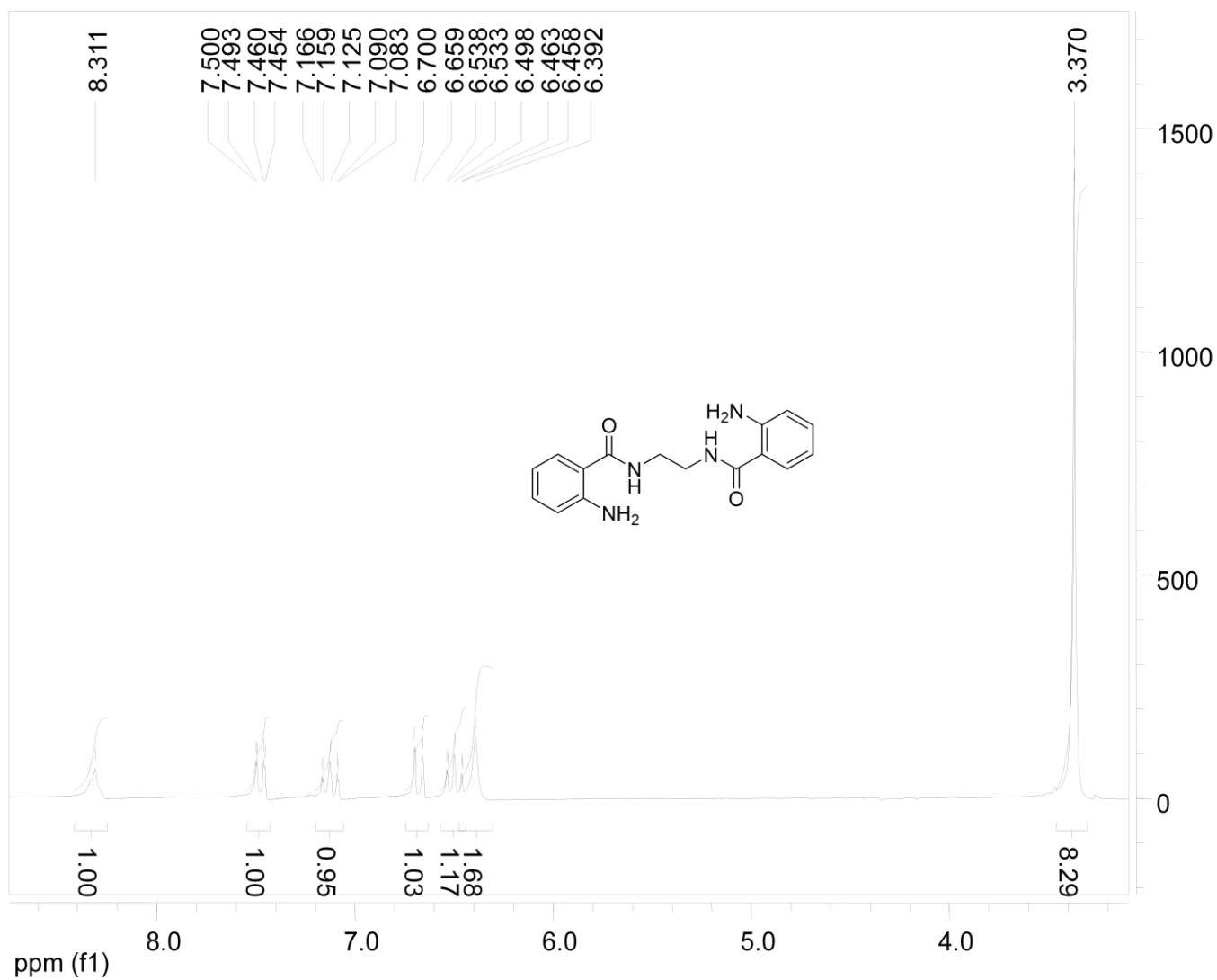


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H del *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

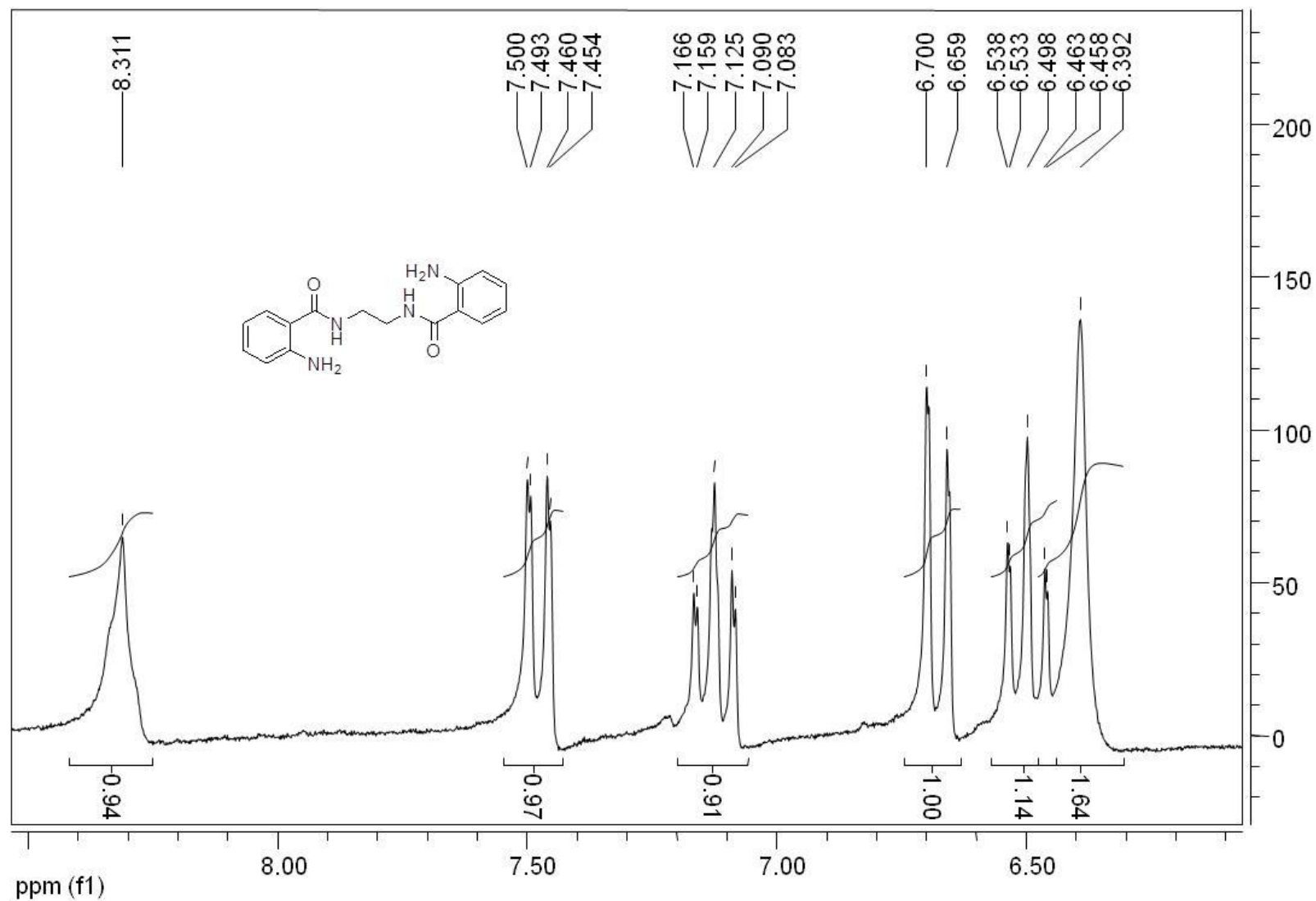


Figura 26. Ampliación de la zona de aromáticos del espectro de RMN de ^1H del *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

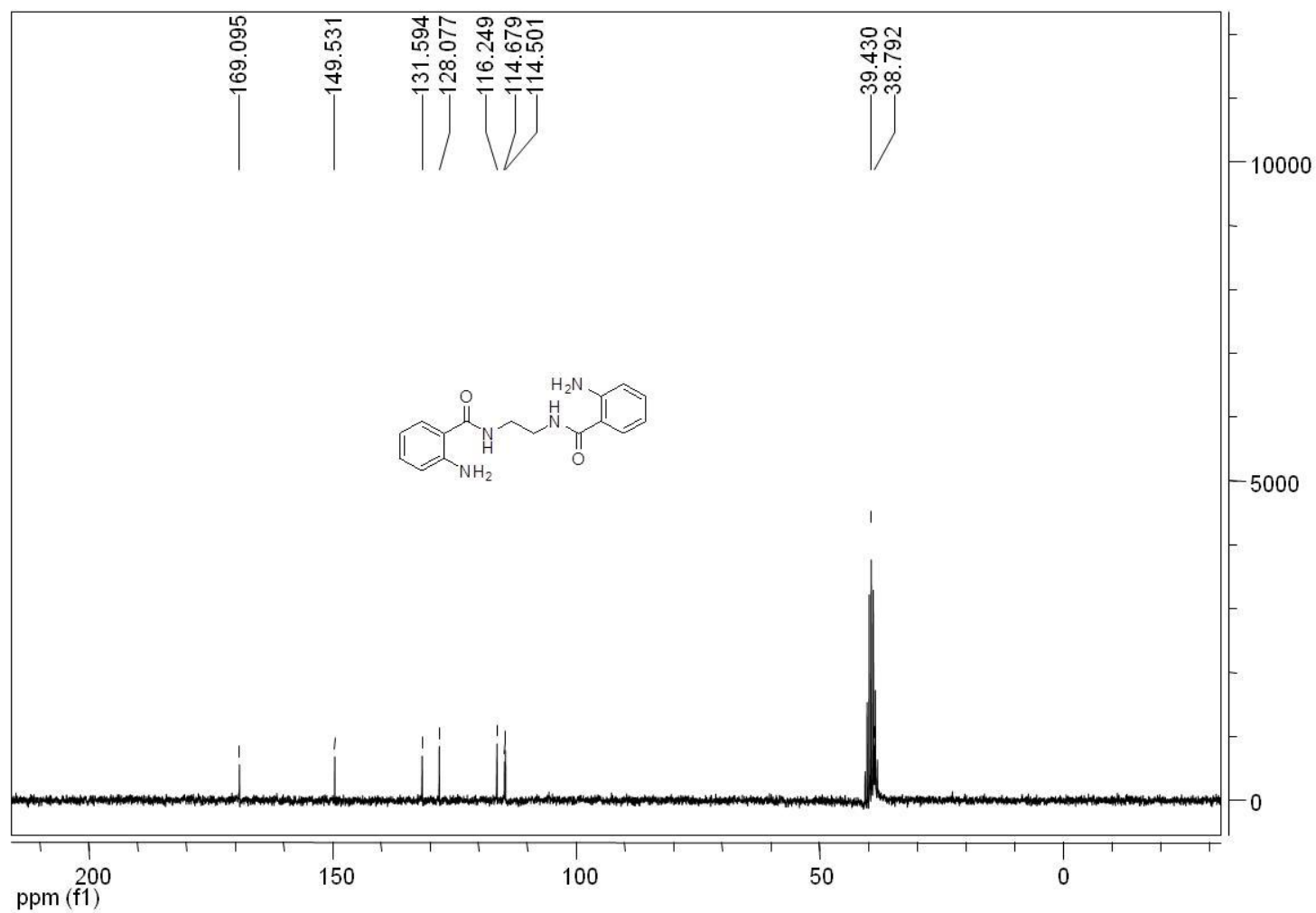


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C del *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

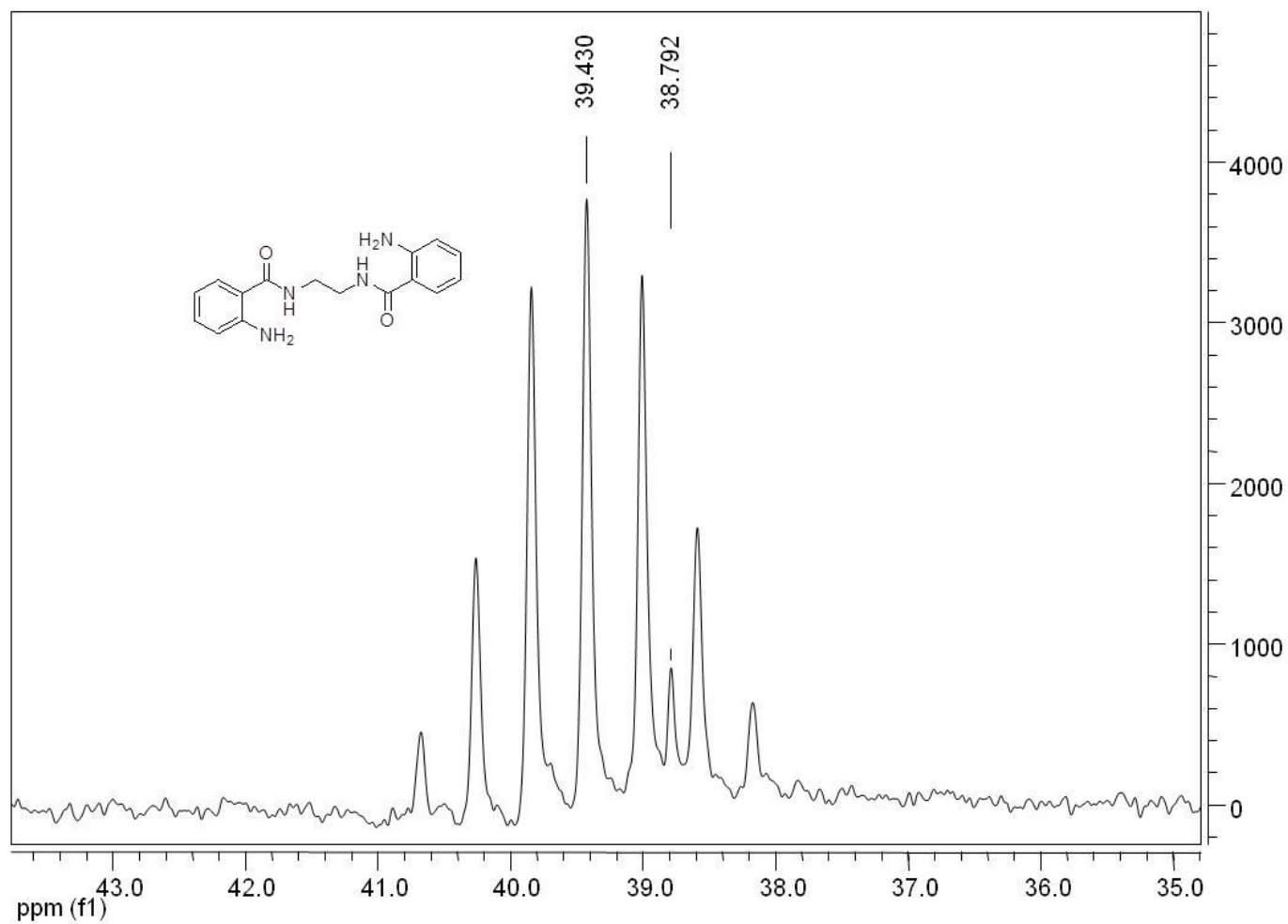


Figura 28. Ampliación de la zona del disolvente y los metilenos del espectro de RMN de ^{13}C del N,N' -(etano-1,2-diil)bis(2-aminobenzamida) (IV-i).

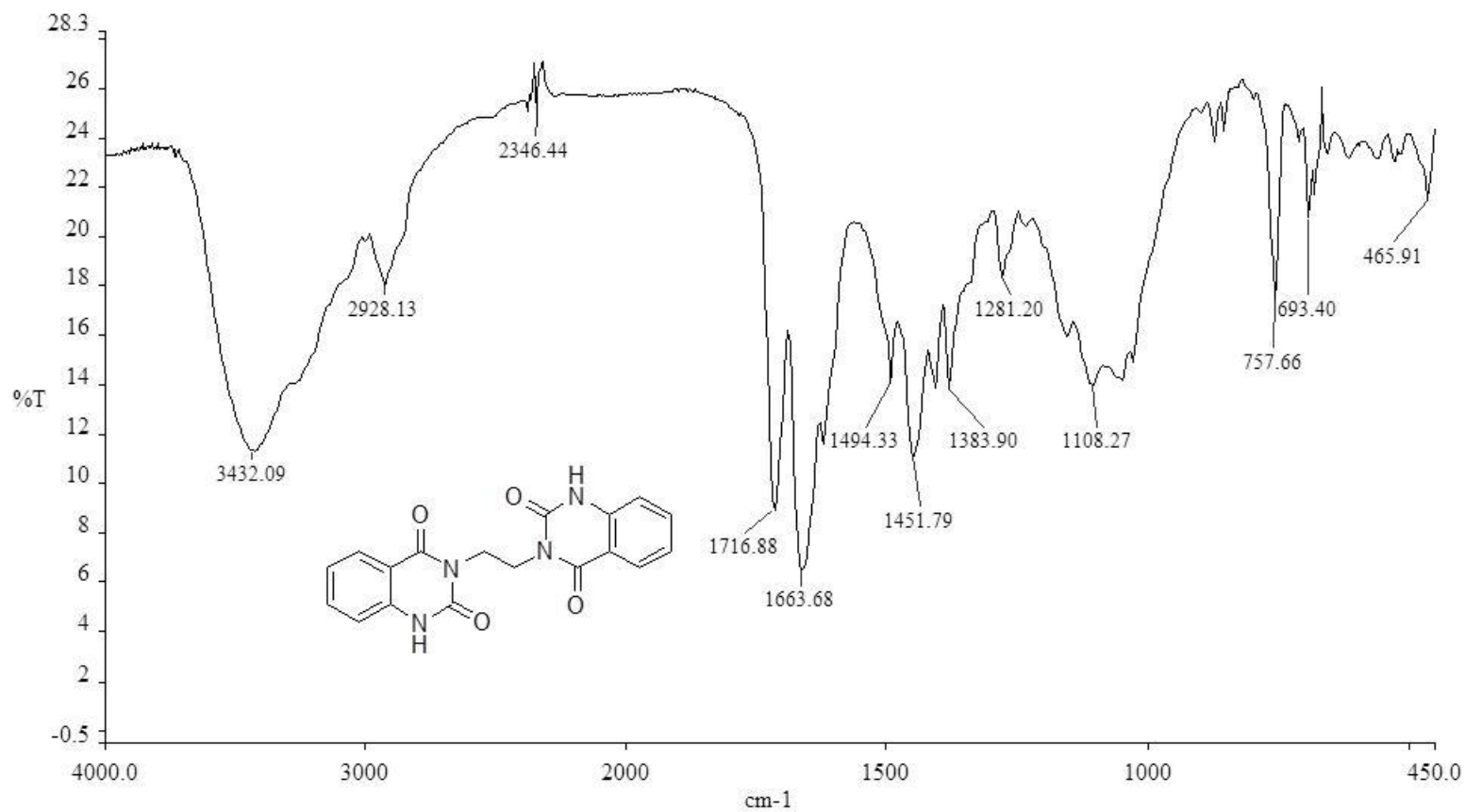


Figura 29. Espectro de IR del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (V-i).

Q1RECRIST #617 RT: 6.11 AV: 1 NL: 6.70E1
T: + c Full ms [50.00-650.00]

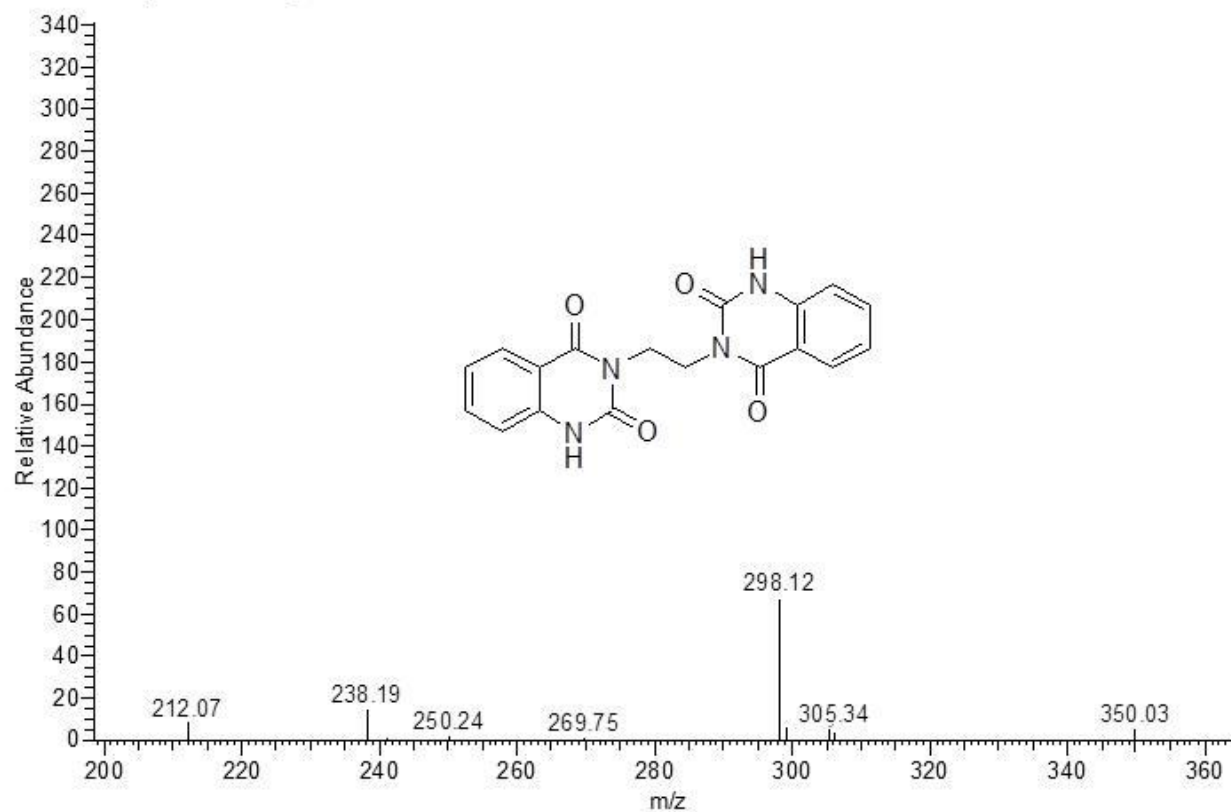


Figura 30. Espectro de EM-IE del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (V-i).

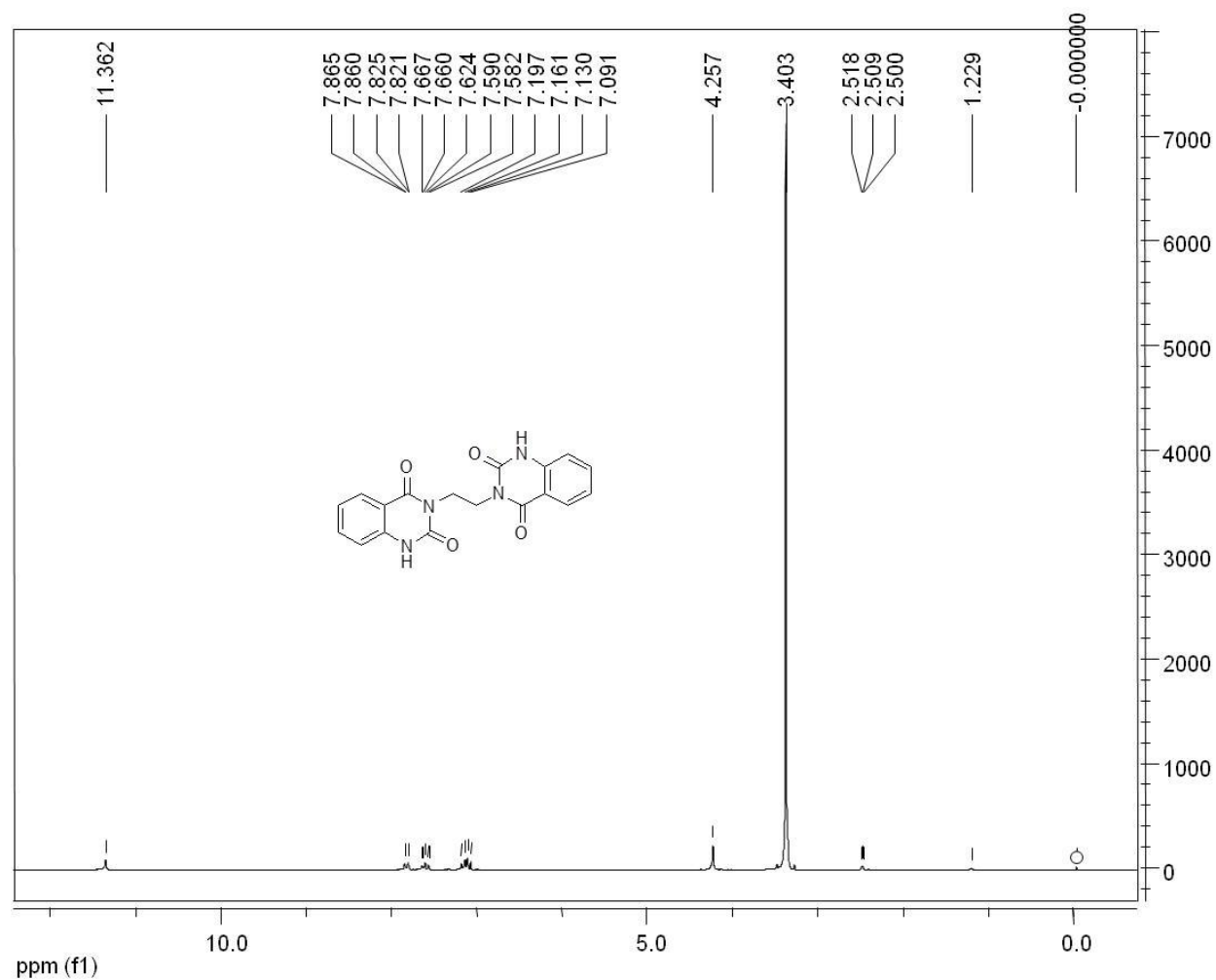


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)etil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (V-i).

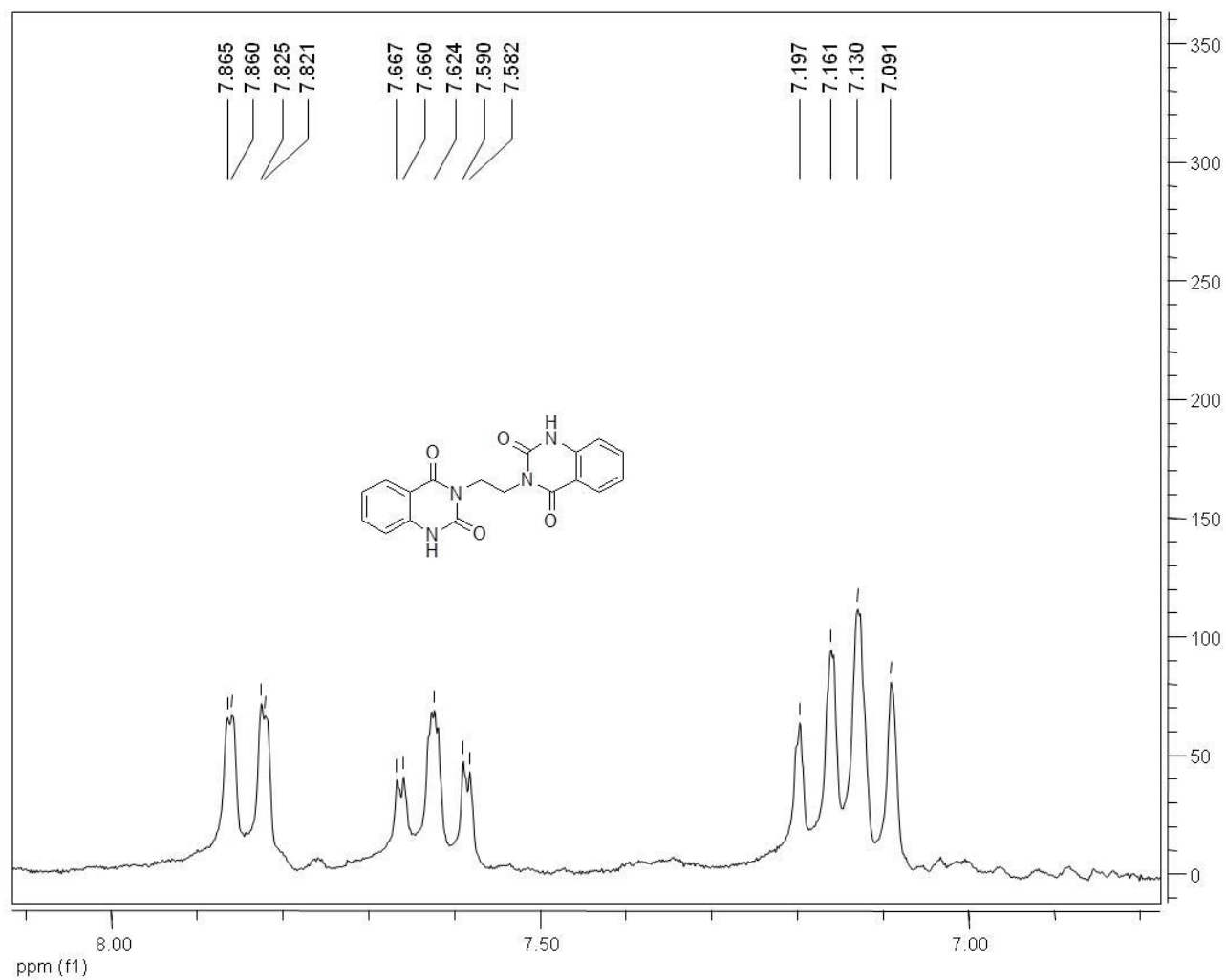


Figura 32. Ampliación del espectro de RMN de ^1H en la zona de los aromático del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4*H*)-il)etil)quinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**V-i**).

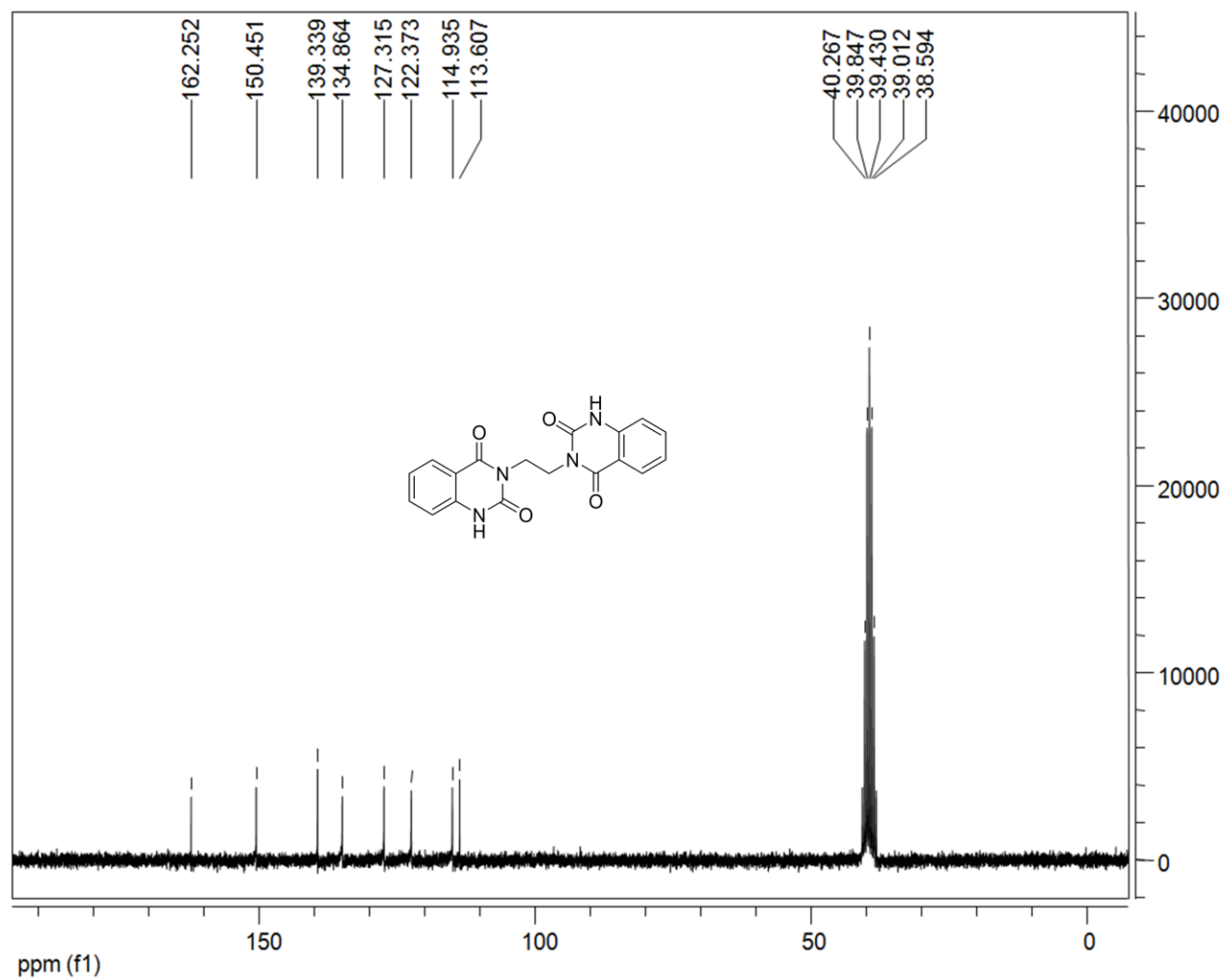


Figura 33. Espectro de RMN de ^{13}C del 3-(2-(2,4-dioxo-1,2-dihidroquinazolin-3(4H)-il)etil)quinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**V-i**).

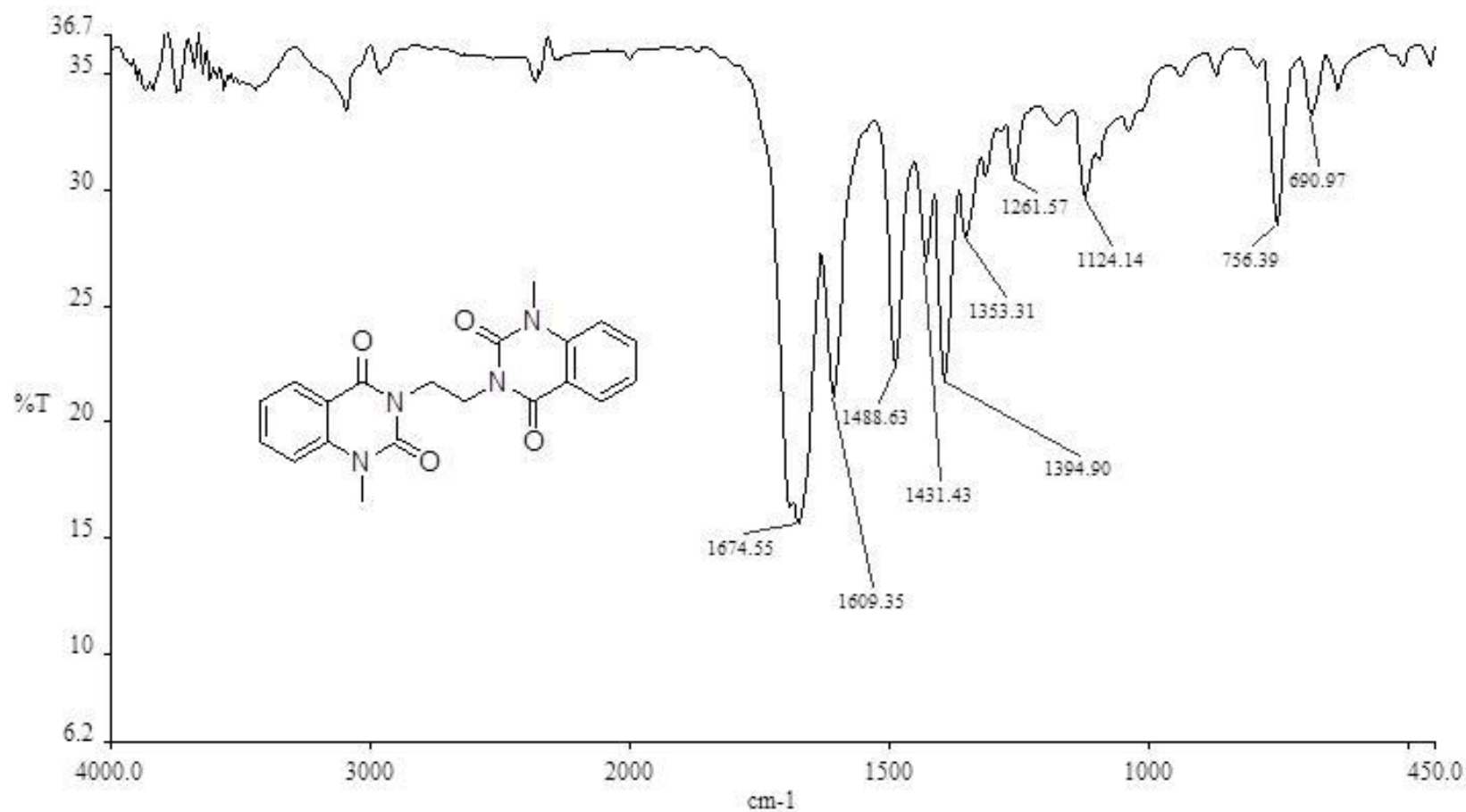


Figura 34. Espectro de IR del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (Vi-i).

Q1M#314 RT: 2.81 AV: 1 NL: 2.40E3
T: +c Full ms [50.00-650.00]

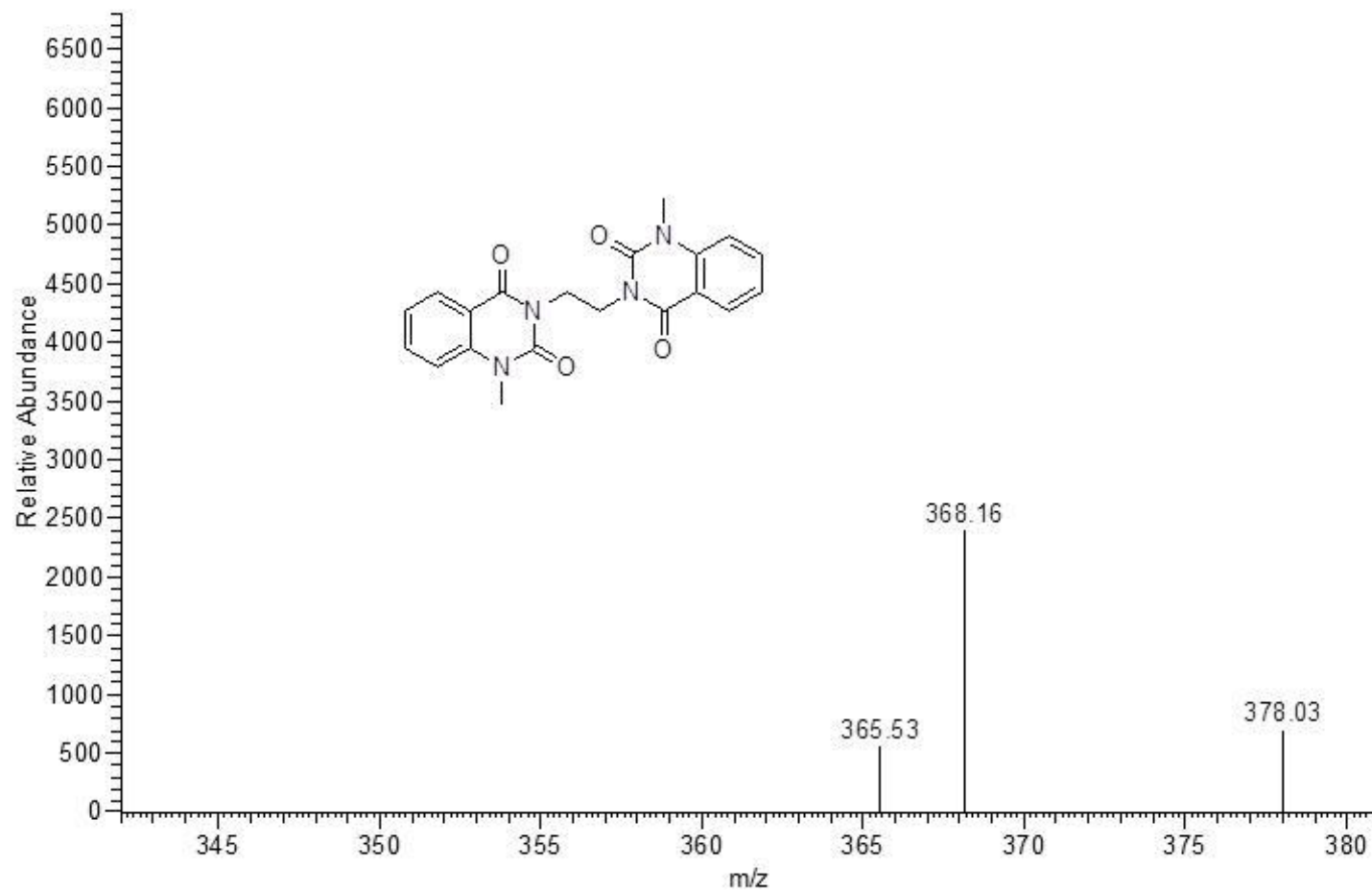


Figura 35. Espectro de EM-IE del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1*H*,3*H*)-diona) (**Vi-i**).

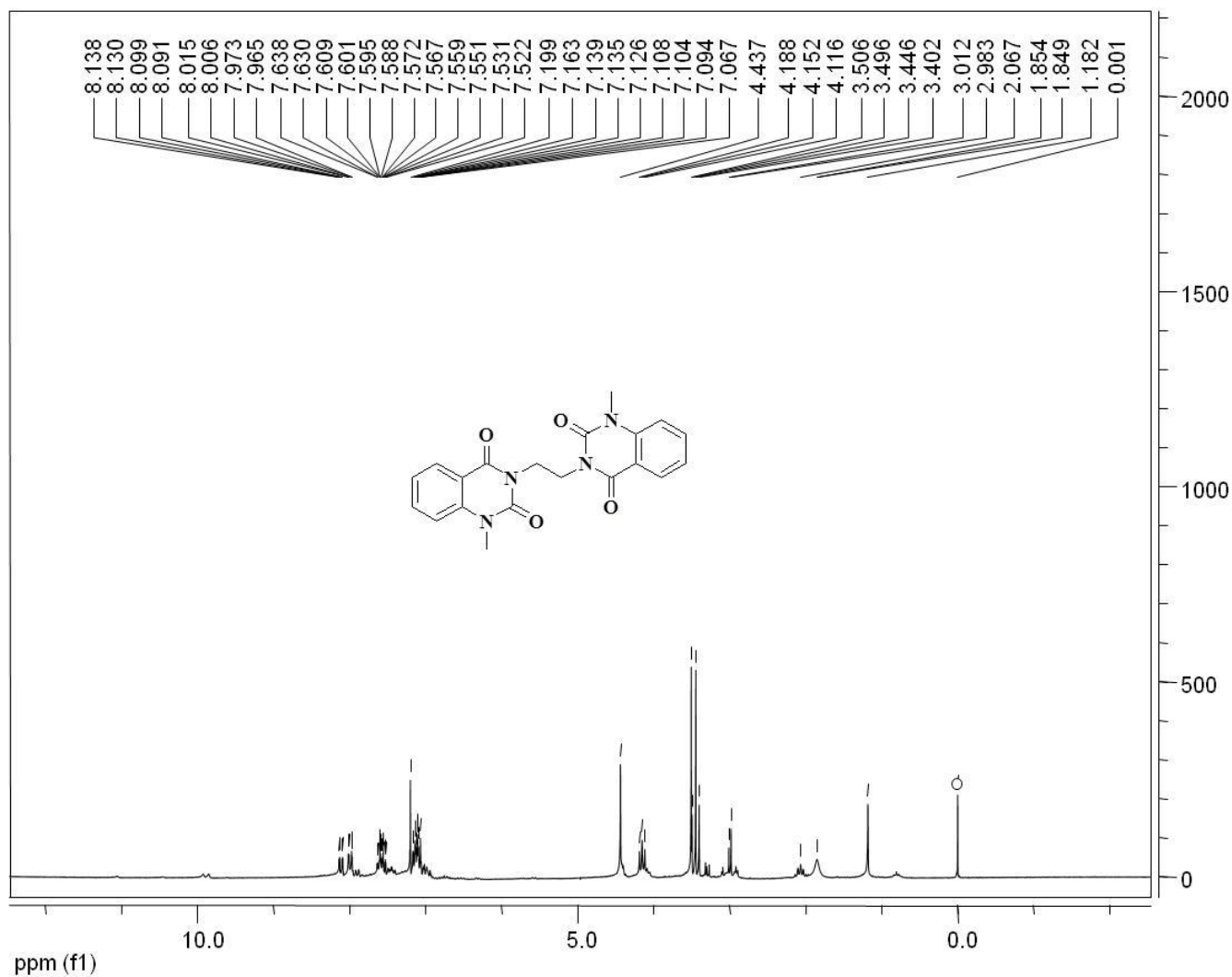


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona) (Vi-i).

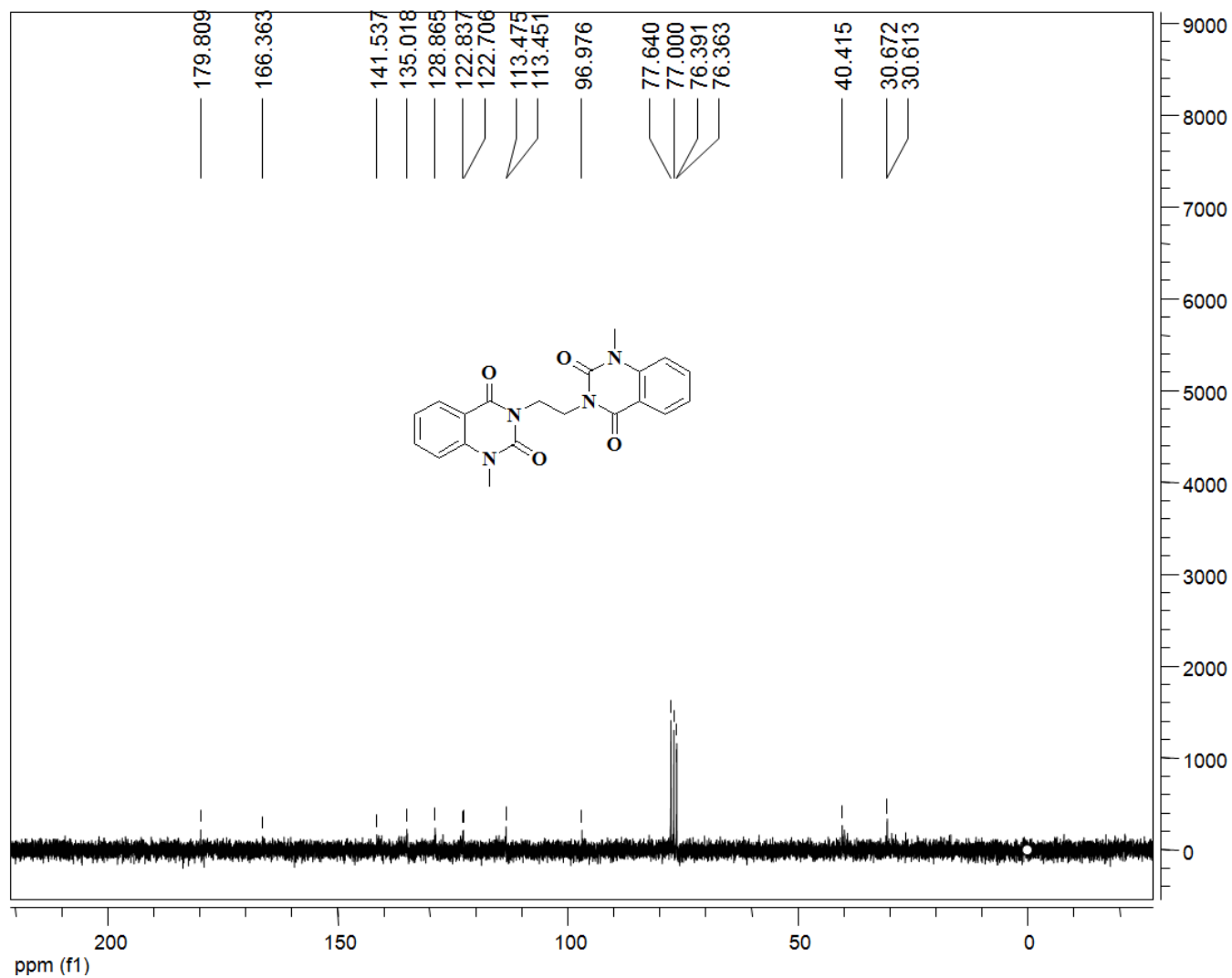


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C del 3,3'-(etano-1,2-diil)bis(1-metilquinazolina-2,4(1H,3H)-diona) (Vi-i).