



UNIVERSIDAD AUTONOMA
DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

Síntesis de 7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dionas

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

MARCO MARTIN GONZALEZ CHAVEZ

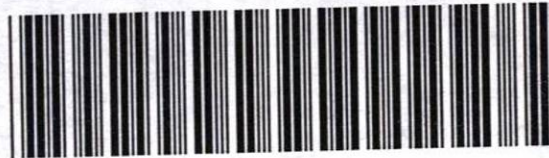
ASESORA: DRA. LUCIA E. VALLE AGUILERA

T

QD252

G6

c.1



1080074998



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Síntesis de 7H-imidazo (1,5,4-ez) (1,5, benzodiazepin-4,6-dionas

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A:
MARCO MARTIN GONZALEZ CHAVEZ

ASESORA: DRA. LUCIA E. VALLE AGUIÉRA

T
QD262
G6



Esta tesis se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la U.A.S.L.P. Bajo la dirección de la Dra. Lucía E. Valle Aguilera y con el apoyo otorgado por el CONACyT, Número 1486-M9207.

A mi Padre Celestial

A Jesucristo

A mis Padres

Ma. Amparo Chávez Avalos

Martín González Z.

A mis hermanos

Sandra, Fco. Javier, Eddy y Gerardo

A mi sobrino

Sergio E. Olivares González

RECONOCIMIENTOS

En especial a la Dra. Lucía E. Valle Aguilera

Al Q. Héctor M. Mendoza Candelaria

Al M.C. Lorenzo Josué Alfaro López

A todos mis maestros y compañeros de estudios

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carmen Avendaño del Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, por habernos invitado a esta colaboración.

Al Dr. Roberto Martínez del Instituto de Química de la U.N.A.M. por su valiosa ayuda en la obtención de los espectros de RMN-¹H y de Espectroscopía de Masas.

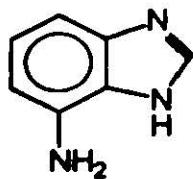
Al Dr. José S. Calderón Secretario Académico del Instituto de Química por permitirnos realizar la búsqueda bibliográfica en la Biblioteca de dicha institución.

A la Dra. Claudia Romano por proporcionarnos su valiosa ayuda.

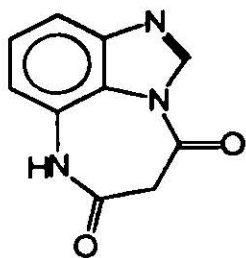
INDICE

Indice de Compuestos	i
1. Introducción	1
2. Antecedentes	7
3. Objetivo	21
4. Parte Experimental	22
5. Discusión y Resultados	30
6. Conclusiones	58
7. Bibliografía	59
8. Apéndice	62

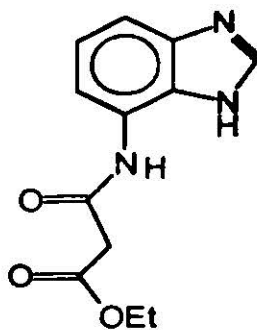
INDICE DE COMPUESTOS



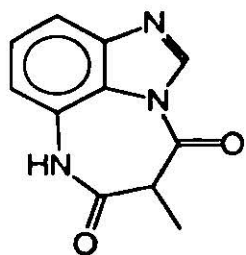
1



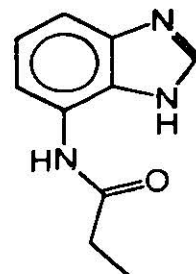
2a



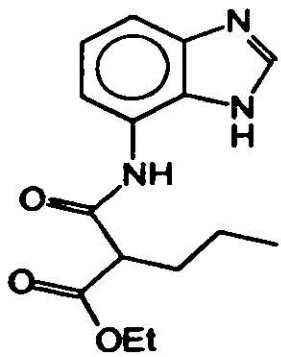
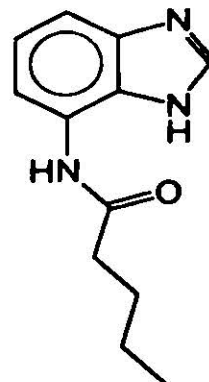
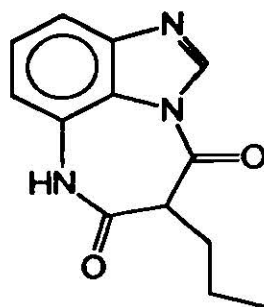
2b

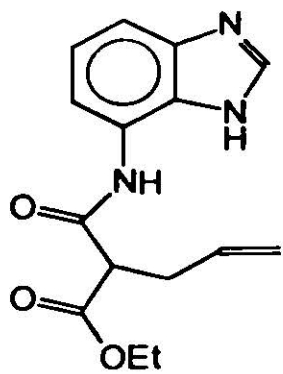
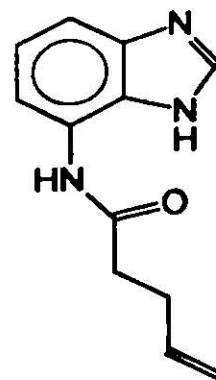
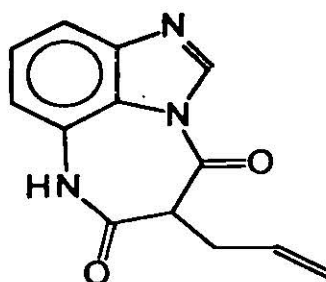


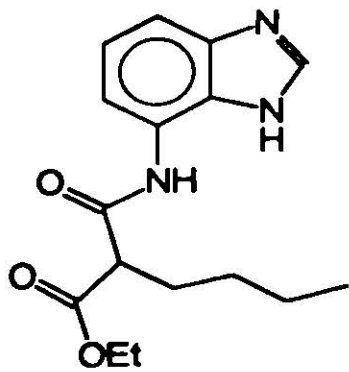
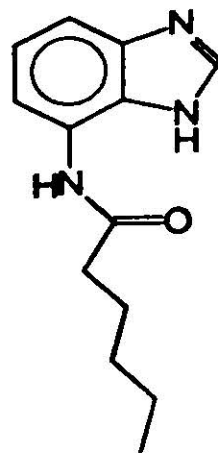
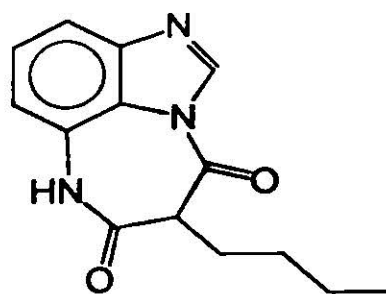
3a



3c

**4b****4c****4a**

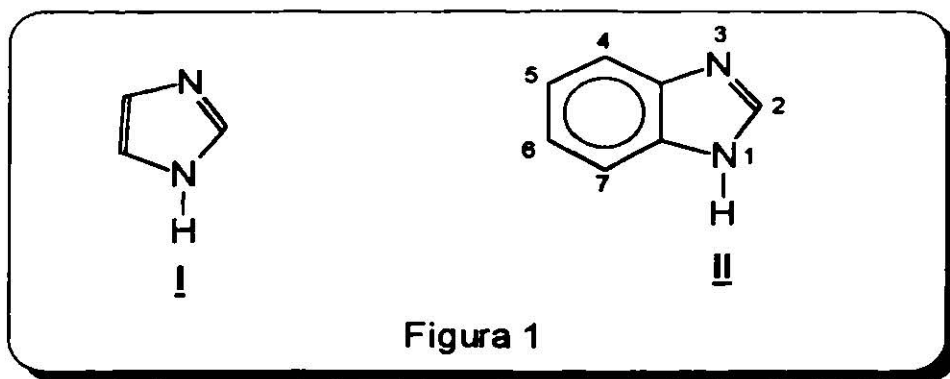
**5b****5c****5a**

**6b****6c****6a**

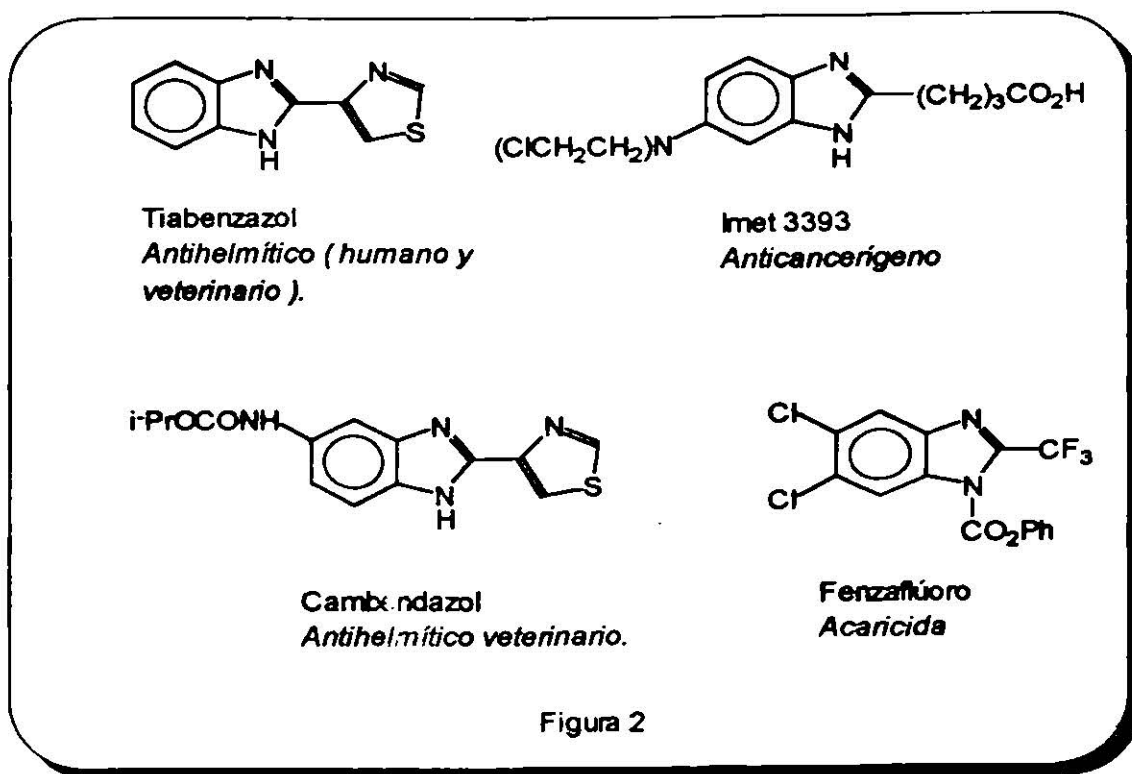
INTRODUCCION

1.1 Imidazoles y bencimidazoles.^{1,2}

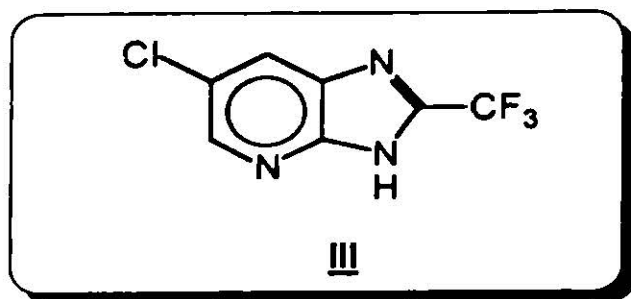
El anillo de imidazol, **I**, es un heterociclo planar de particular interés por estar presente en importantes productos naturales por ejemplo en los aminoácidos y en consecuencia en proteínas como la histidina y la purina ó en el producto de descarboxilación de la histamina. Se cree que los residuos de histidina son parte de los sitios activos de algunas enzimas y que en algunas enzimas su función está en la catálisis de transferencia de protón. El sistema de anillos bencimidazol, **II**, es un integrante particular de la estructura de la vitamina B₁₂,³ consecuentemente una sólida investigación se ha expandido en la química de imidazoles⁴ y bencimidazoles, diversos bencimidazoles son evaluados comercialmente como productos farmacéuticos, veterinarios y fungicidas.



La mayor parte de bencimidazoles con mayor éxito, son tiabendazol y cambendazol, de amplio uso como agentes antihelmínticos para propósitos humanos y veterinarios. En la figura 2 se muestran algunos derivados de bencimidazol de importancia comercial.

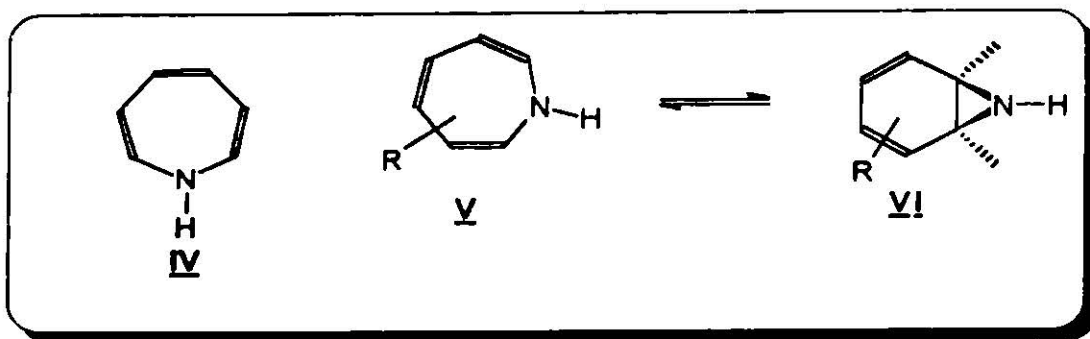


De enorme interés es la síntesis de análogos de bencimidazoles en la que el anillo de benceno es reemplazado por un heterociclo, por ejemplo, el herbicida Nortran⁵ **III**, sin embargo, análogos de este tipo son muy costosos además de tener poco impacto real en el campo de los pesticidas. También es de interés la síntesis de agentes antivirales, que pueden obtenerse por uso de 2-(α -hidroxibencil)bencimidazoles^{6,7} y bisbencimidazoles.⁸



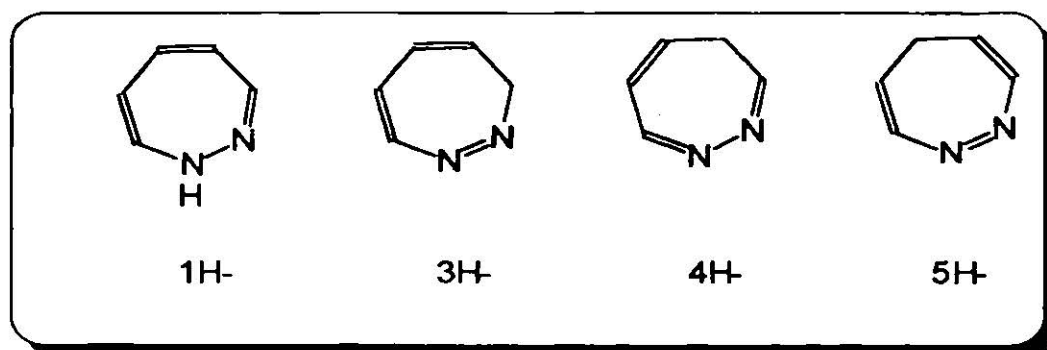
1.2 Azepinas.⁹

Las azepinas, **IV**, son heterociclos insaturados de 7-átomos con un átomo de nitrógeno.¹⁰ Este heterociclo 8π es antiaromático, no planar y puede existir potencialmente como una mezcla de tautómeros (**V** y **VI**): la 1H-azepina es un polieno inestable que puede reacomodarse fácilmente a su tautómero 3H-azepina.



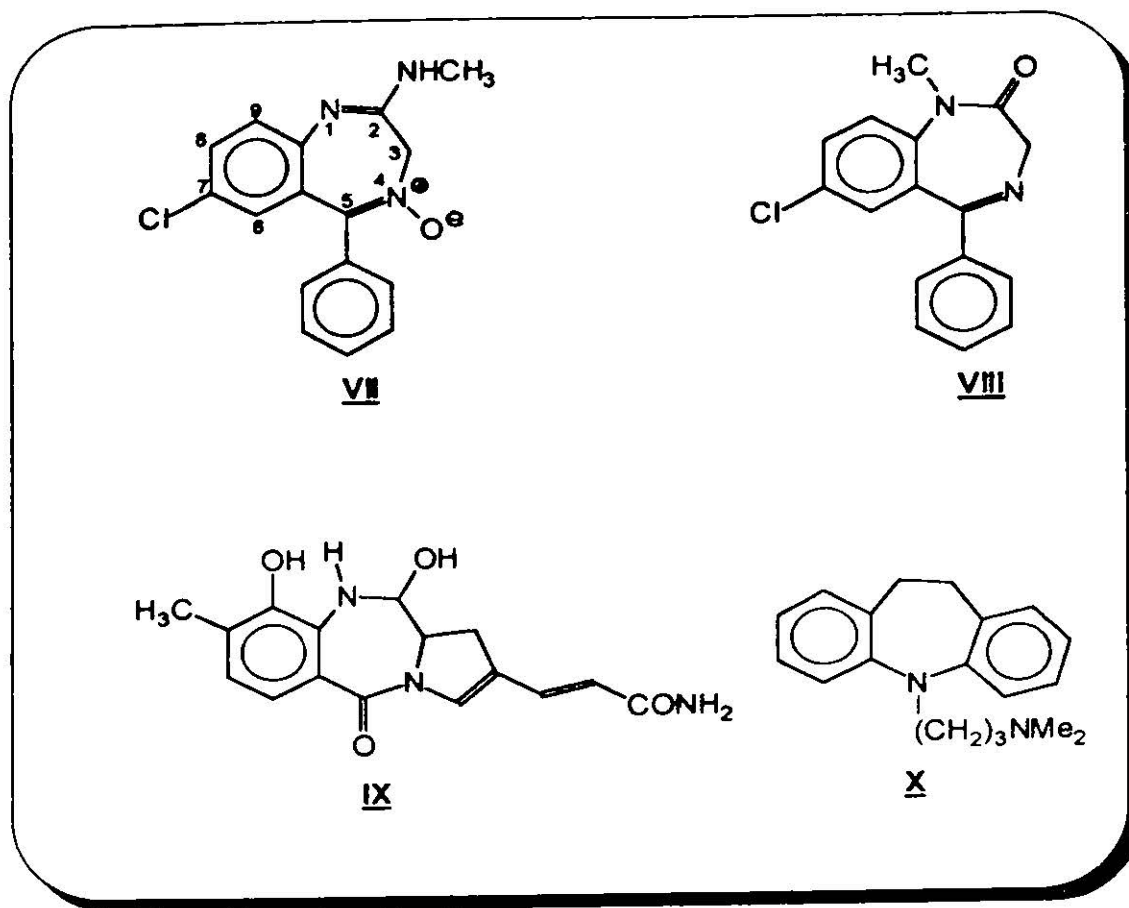
1.3 Diazepinas y benzodiazepinas.^{9,11}

Los 3 grupos de diazepinas monocíclicas son: con átomos de N en las posiciones 1,2-, 1,3- y 1,4-. Las 1,2-diazepinas han sido las más estudiadas de los sistemas monocíclicos, sus tautómeros son mostrados en las estructuras siguientes.



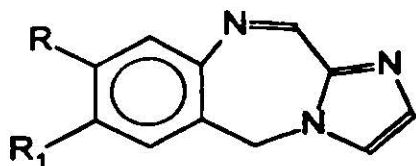
El anillo de diazepinas es muy parecido a los 1H-azepinas, existe en forma de bote y es poliolefinico.

El marcado interés en la investigación de la síntesis y el estudio de las propiedades de heterociclos de 7-átomos, se ha debido al descubrimiento de la actividad biológica de las benzodiazepinas y dibenzazepinas¹²: clordiazepoxidos (Librium, **VII**), diazepam (Valium, **VIII**) y antramycim **IX**, son prototipos de las 1,4-benzodiazepinas, que son usadas en el alivio de la ansiedad. Todas las 1,4-benzodiazepinas activas contienen grupos aril o ciclohexenil sustituidos en el C-5 y un grupo electro-atractor (generalmente cloro) en el C-7. Imipramina **X**, es uno, de un grupo de compuestos tricíclicos que son usados clínicamente como antidepresivos.



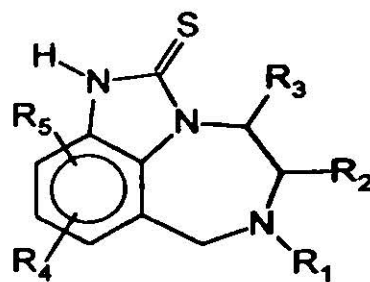
1.4 Imidazo-benzodiazepinas.

Derivados de imidazo-benzodiazepinas, por ejemplo, las 5H-imidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepinas,¹³ **XI**, y otros diversos dihidro derivados son relajantes musculares y sedantes, pero de menor actividad que los clordiazepoxidos; otros derivados como los tetrahidroimidazo[1,4]benzodiazepin-2-tionas,¹⁴ **XII**, son antivirales.



R = H, OMe, OBz
R₁ = H, OMe, Cl

XI



R₁ = alquil, alqueril,
antialquil, cicloalquil
R₂, R₃ = H, alquil
R₄, R₅ = H, alquil, haluro,
ciano, NO₂, CF₃,
OH, alcoxi, amino
XII

ANTECEDENTES

2.1 Bencimidazoles y productos relacionados.¹

Los compuestos de bencimidazol y productos relacionados han sido estudiados desde años pasados hasta la actualidad, como podemos observar en las citas del Chemical Abstracts, desde 1953 a 1972, de bencimidazoles y productos relacionados, por ejemplo, bencimidazolin-2-onas y bencimidazolin-2-tionas de interés comercial, N-óxidos bencimidazol y compuestos de bencimidazolio dan un total aproximado de 13,000 y posteriormente en la década de los 80's se ha continuado su estudio con gran interés.

Sus aplicaciones comerciales están confinadas a los campos de la farmacéutica, la veterinaria antihelmítica y la industria de los fungicidas.

2.2 Síntesis de bencimidazoles.

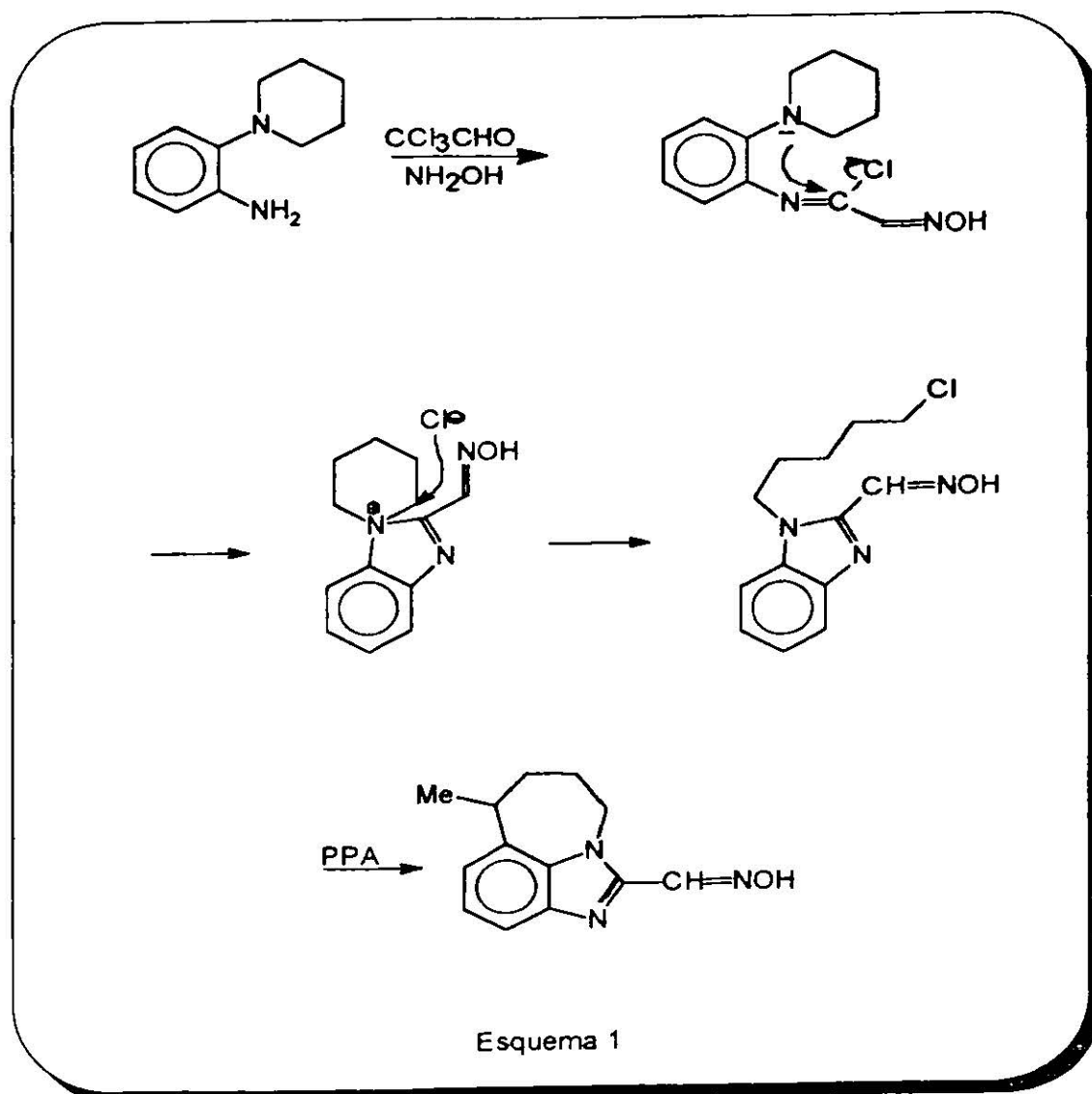
a) Por reacciones de o-arildiaminas con compuestos que contienen grupos carbonilo, imidato y compuestos diversos.

El método sintético de bencimidazoles por o-arildiaminas con ácidos carbonílicos o sus derivados es muy aplicado en la síntesis de bencimidazoles. Reacciones tipo Phillips¹⁵ pueden ser efectuadas por calentamiento de las diaminas con el ácido carbonílico en HCl, en el caso de ácidos aromáticos este procedimiento es relativamente difícil¹⁶ y en ácido polifosfórico es un medio de reacción conveniente¹⁷. Un problema en la reacción de Phillips es que la diamina compite por el protón del ácido catalizador, por lo que se inhibe la adición nucleofílica al grupo carbonílico. Este problema es mejorado por el reemplazamiento del grupo carbonilo por el grupo más básico, el imino, considerables ensayos¹⁸ fueron intentados usando iminoéteres.

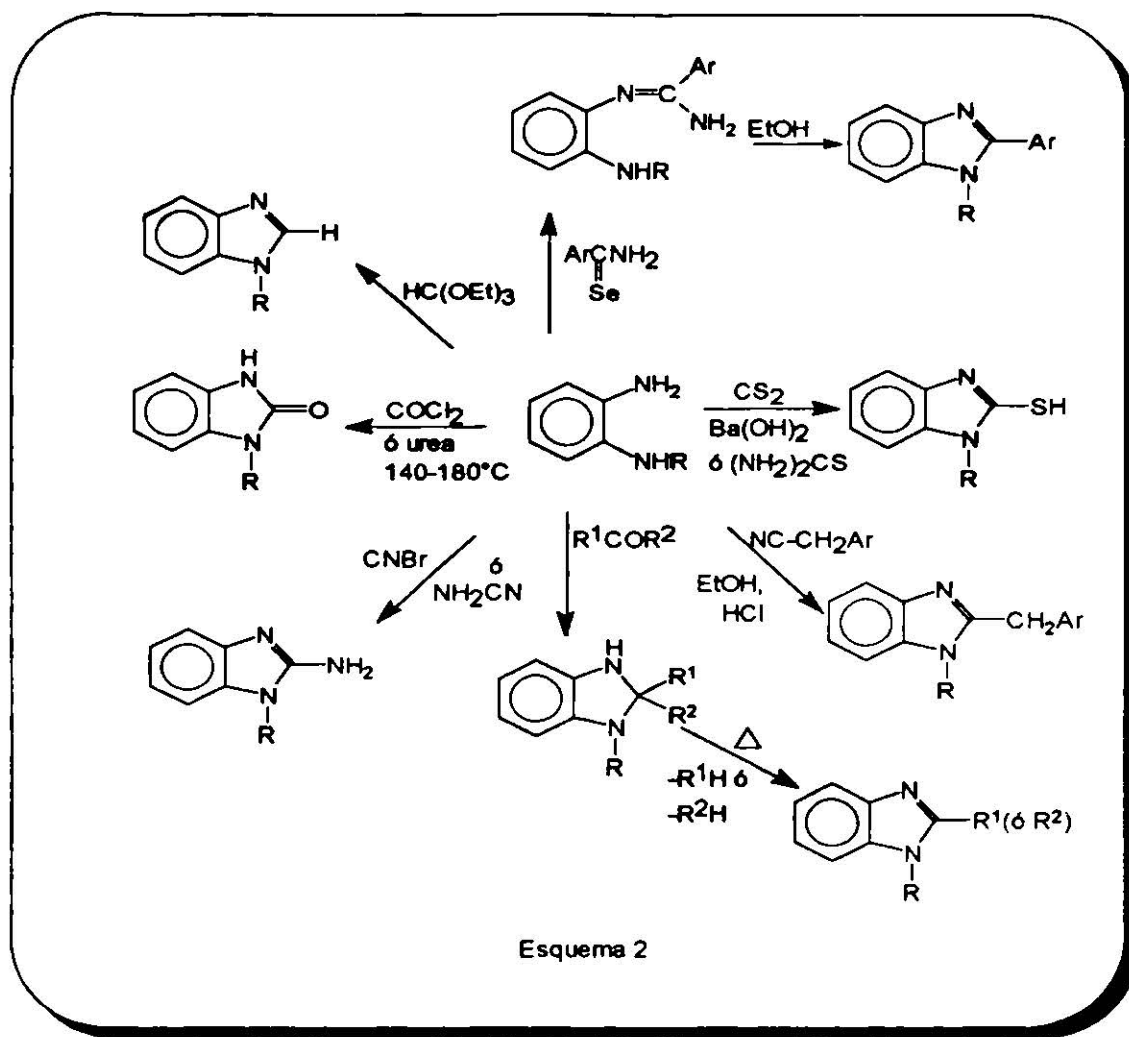
La ruta a través de los aldehidos al bencimidazol al parecer es efectuada por la síntesis de compuestos que contienen un grupo heterocíclico en la posición 2.

Cuando una o-arildiamina N.N-disustituída reacciona con un hidrato de cloral o hidroxilamina (reacción descubierta primero por Petrov¹⁹ y reacciones semejantes

evaluadas por Garner y Suschitzk²⁰) se producen semicarbazidas o fenilhidracina. Estos compuestos producen bencimidazoles sustituidos en el átomo de C-2 por grupos oxima, semicarbazona y grupos hidrazona con rendimientos aproximadamente del 60%. Esquema 1.



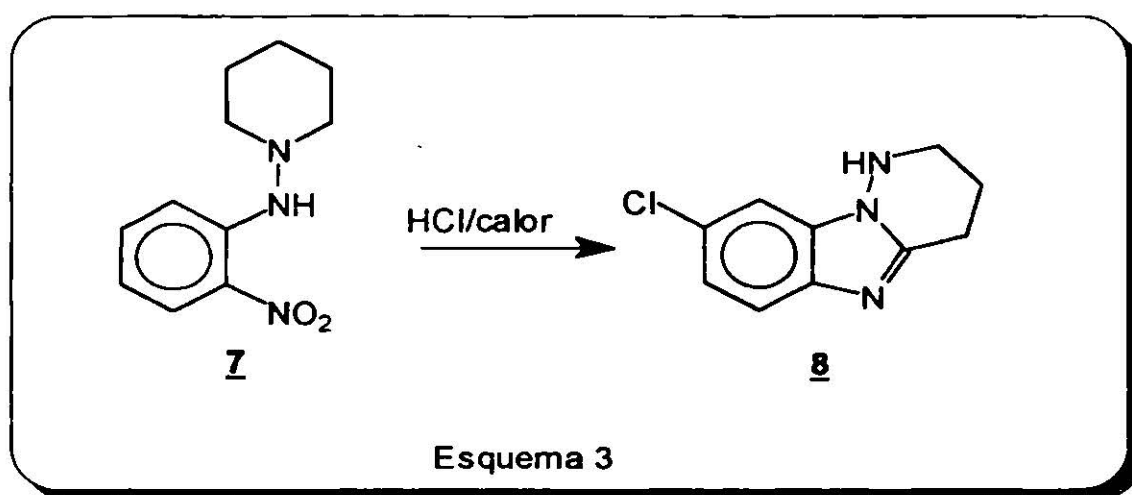
La gran diversidad de reactivos que pueden reaccionar con *o*-arildiaminas para dar bencimidazoles 2-sustituidos²¹ es ejemplificada en el esquema 2.



b) Por *o*-nitroarilaminas y *o*-dinitroarilos.

Los bencimidazoles son sintetizados en un solo paso con *o*-nitroarilaminas y *o*-dinitroarilos. De particular interés por razones comerciales es la formación de bencimidazoles por termólisis de mezclas de nitroaril-alcohol en la fase gas.

Bencimidazoles son también obtenidos con N-alquil- y N,N-dialquil-o-nitroarilaminas por reducción con oxalato ferroso²² o trialquil fosfito²³ y pueden obtenerse con más eficiencia calentando las aminas en arena a 240°C. También se ha descrito en la literatura²⁴ la ciclación de la amina alifática N-(o-nitroanilino)-sustituído a N-aminobencimidazol mediante catálisis ácida en condiciones de reflujo de HCl acuoso como puede verse en el Esquema 3.



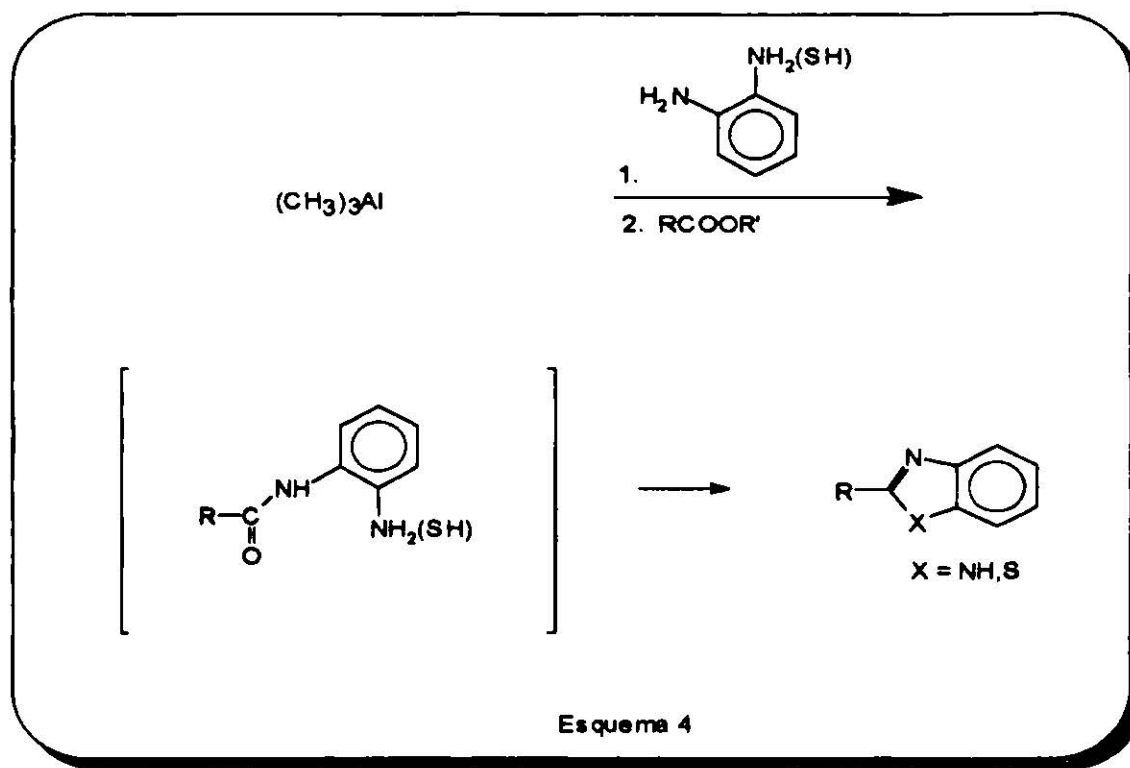
c) Por conversiones de ésteres a bencimidazoles y benzotiazoles por reactivos de organo-aluminio.²⁵

Reactivos de organo-aluminio desempeñan una función creciente e importante en las transformaciones químicas simples. Reactivos del tipo R₂AlX (X= NR₂, SR) generalmente ofrecen la ventaja de condiciones de reacción moderadas.

Se ha reportado la unión semejante de 1,2-diaminobenceno y 2-mercaptoanilina con una amplia variedad de ésteres por el reactivo de trimetilaluminio produciendo bencimidazoles y benzotiazoles. Esquema 4.

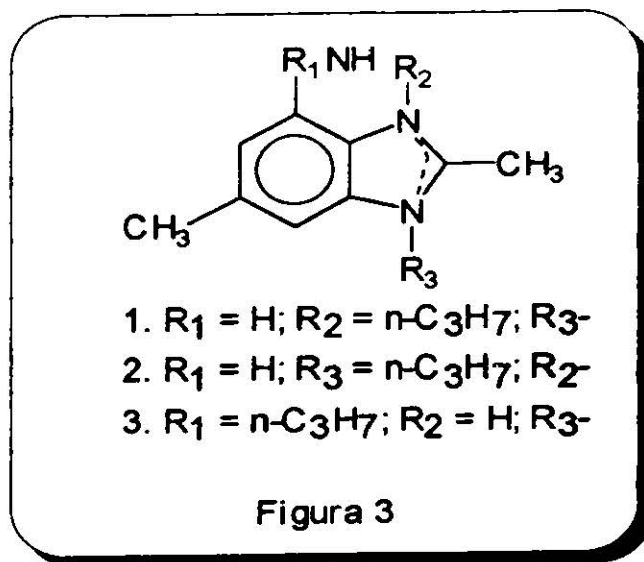
En los casos de diaminas y aminotioles la ciclación es favorecida con tiempos de reacción prolongados y exceso de reactivos de aluminio orgánico. Se ha observado que en los casos de β-carbonilo-3-carboxilatos y 2-picolinatos grupos vecinos interfieren en

la reacción. Su conversión se detiene en el paso de la amida, así la formación del correspondiente heterociclo requiere de una deshidratación separada, paso convenientemente usado.

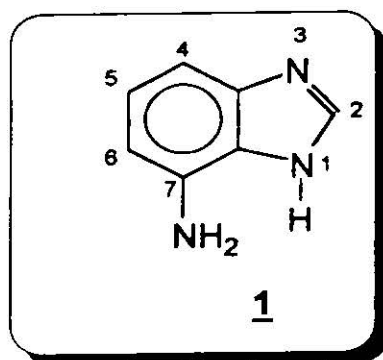


2.3 Reacciones de bencimidazoles con electrófilos.

Síntesis como la de los 3 isómeros de N-n-propil de 4-amino-2,6-dimetilbencimidazol son aplicadas a la predicción de la reactividad de sustitución de bencimidazoles.²⁶ Figura 3.



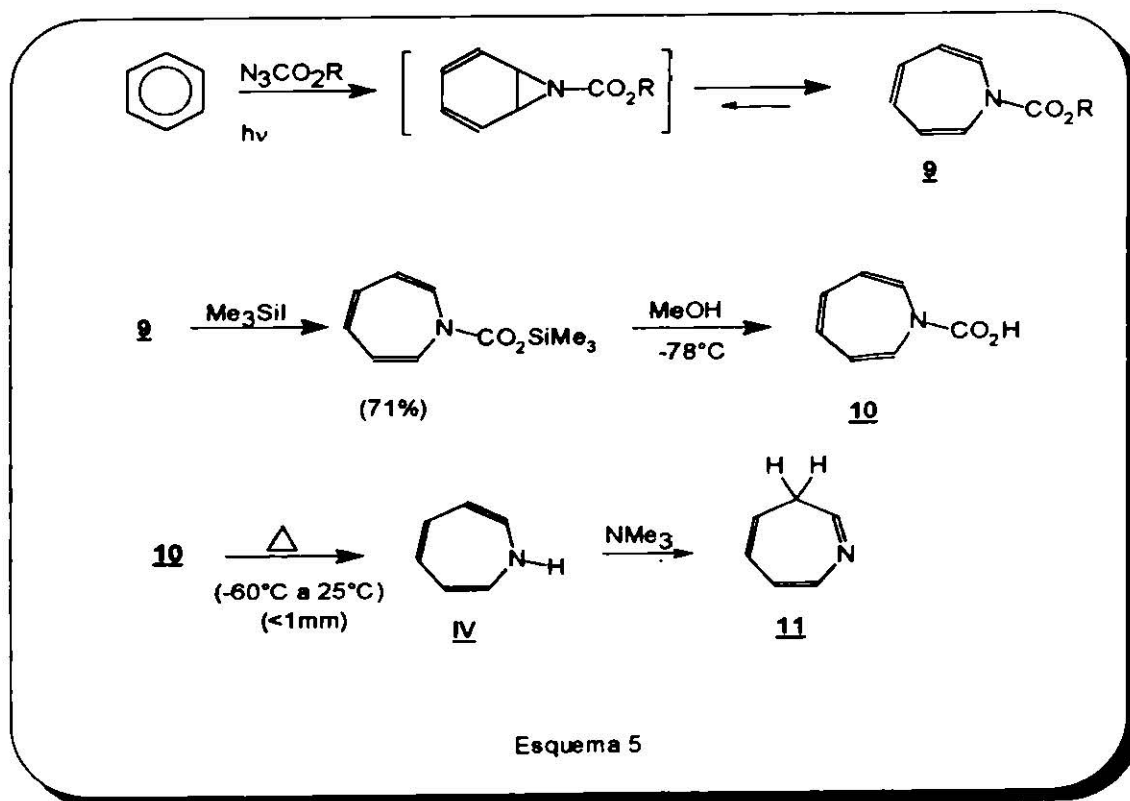
Las reacciones de alquilación²⁷ de **1** ocurren preferentemente por efecto estérico en el átomo de N-1, las reacciones de acilación por períodos de reacción cortos y las reacciones de condensación con compuestos que contienen grupos carbonilo²⁸ ocurre selectivamente en el grupo amino.



2.4 Azepinas.⁹

La mayor parte de las estructuras típicas son derivadas de las 3H-azepinas: 1H-azepinas no sustituidas en el N-1 son tautomerizadas a la forma 3H.

La primera síntesis de un N-derivado de **IV**, fué el compuesto **9**, se llevo a cabo por adición al benceno de un carboxinitreno, generado por pirólisis o fotólisis de etilazidoformiato.²⁹ Este proceso de cicloadición concertado probablemente implica un nitreno.³⁰ La moderada transesterificación de **9** con iodotrimetilsilano y posterior hidrólisis a -78°C produce el ácido N-carboxílico **10** térmicamente inestable. La descarboxilación de **10** produce el no susustituido 1H-azepina **IV**, que es estable a -78°C por solo pocas horas.³¹ Catálisis ácida o básica de **IV** origina el tautómero más estable 3H-azepina **11**. Esquema 5.

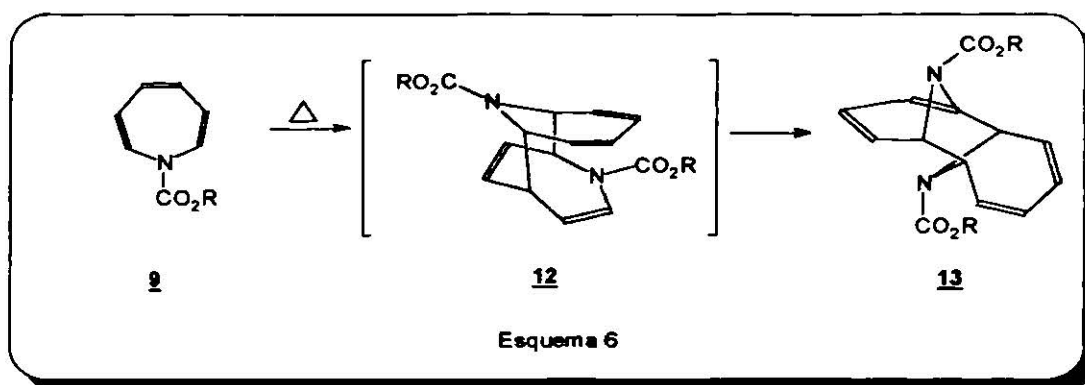


Otras rutas a la 3H-azepina son: por aplicación de la reacción Diels-Alder³² y por irradiación de fenilazida en aminas alifáticas primarias o secundarias.³³

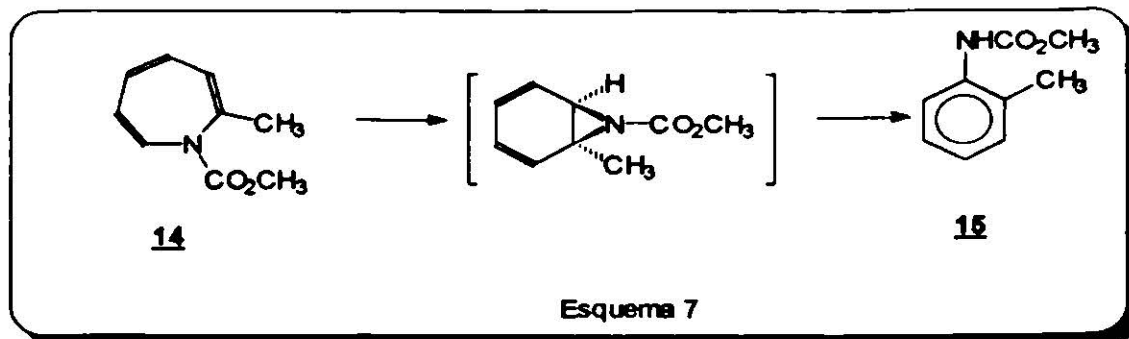
2.5 Reacciones de azepinas N-sustituídas.

Algunas de las reacciones de azepinas N-sustituídas que pueden llevarse a cabo son las siguientes:

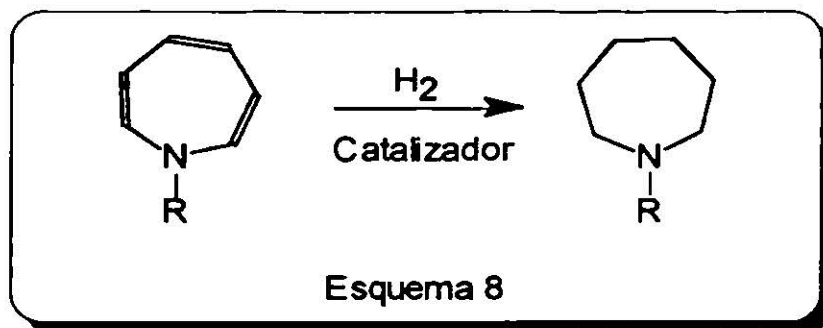
a) Por dimerización térmica. N-carbalkoxi-1H-azepinas **9**, se dimeriza térmicamente al producto fusionado **13**.³⁴ Una cicloadición térmica del dímero **12** (admitido en base a la simetría de orbital³⁵), se forma inicialmente y a alta temperatura se reacomoda al producto térmicamente estable. Esquema 6.



b) Por aromatización térmica. La energía de activación requerida para la transformación de **9** a la fenilimina puede surgir térmicamente a moderada temperatura. Cuando **9** es alquil sustituido en la posición 2-, 4- y/o 7-, la ruta de dimerización es disminuída con respecto a la competencia de reacción: tautomerización, ruptura homolítica de la banda de C-N y transferencia de hidrógeno; así la termólisis de **14** produce el compuesto **15**.³⁶ Esquema 7.



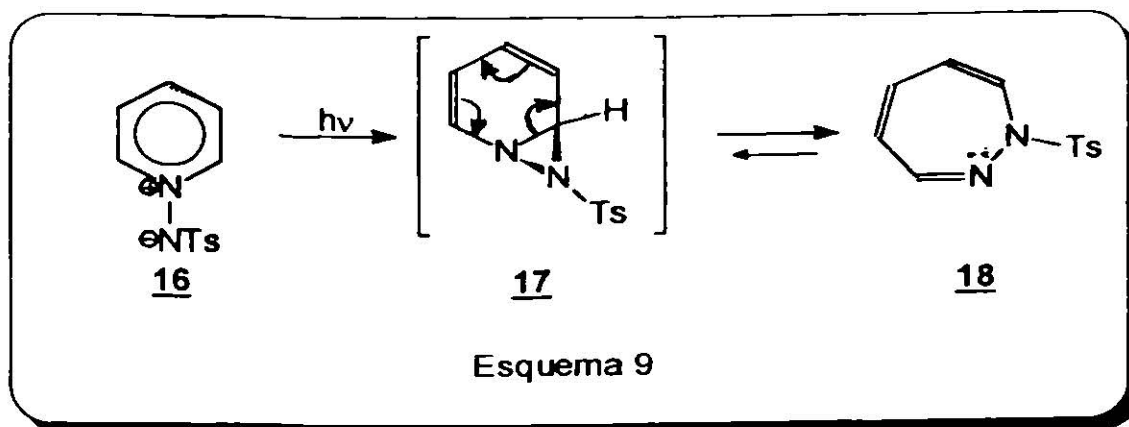
c) Por reducción. La completa reducción de azepinas es efectuada por reducción catalítica, produciendo los perhidro derivados azepanos. Esquema 8.



2.6 Diazepinas y benzodiazepinas.^{9,37}

a) 1,2-diazepinas.

Las 1,2-diazepinas N-sustituidas son convencionalmente preparadas por la fotólisis de **16**. Los acomodamientos proceden vía el intermediario **17**. El equilibrio tautomérico favorece notablemente la diazepina **18**, porque la conformación de bote superficial reduce el carácter antiaromático del anillo.³⁸ Esquema 9.



b) 1,3-diazepinas.

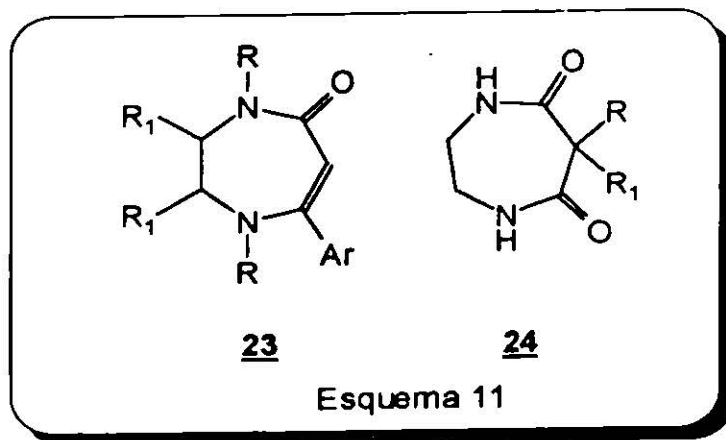
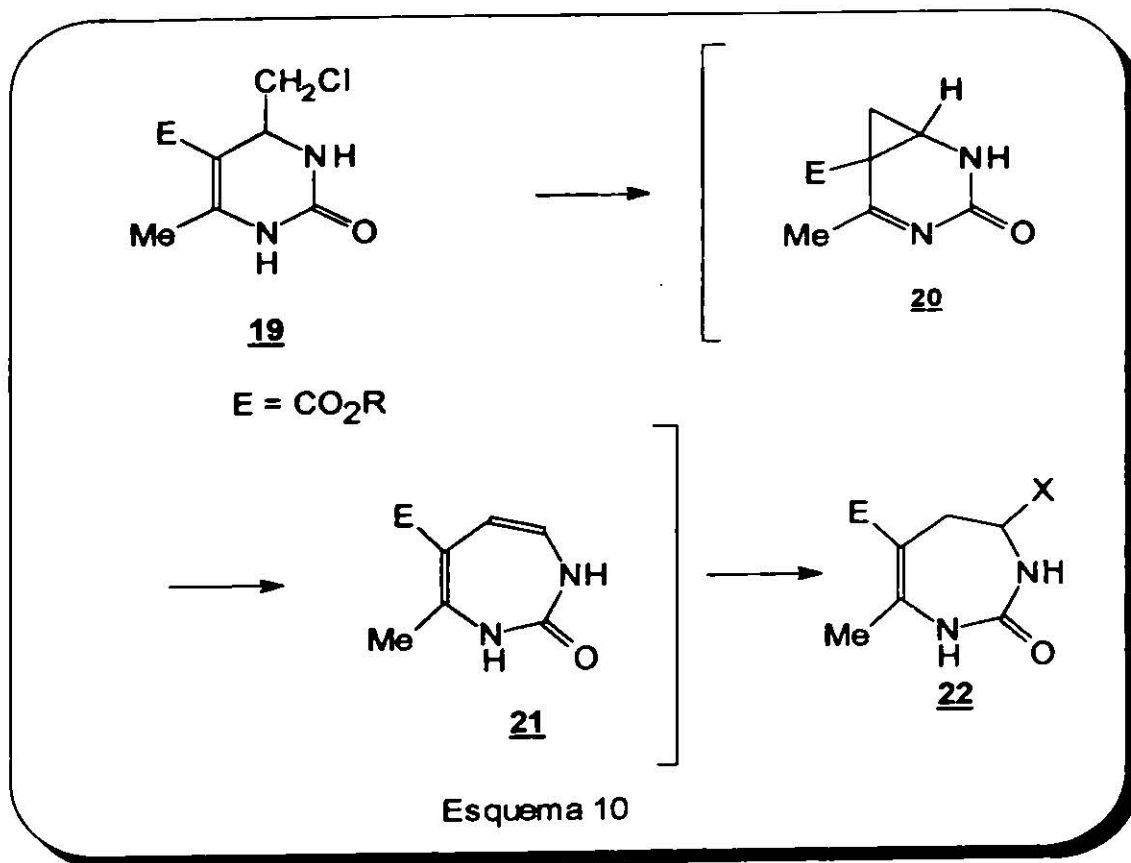
Una de las síntesis de 1,3-diazepinas es por las 4-clorometilpirimidinas como 19, con bases, sufren expansión de anillo al 1,3-diazepin-2-onas (22; X= OR, CN, CH(CO₂Et)₂)³⁹ vía 20 y 21. Esquema 10.

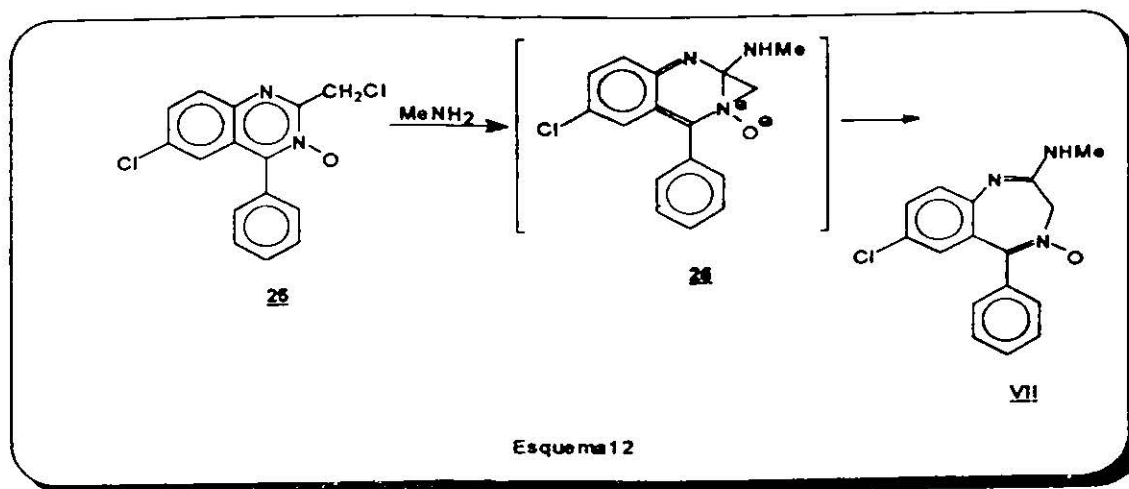
c) 1,4-diazepinas.

1,4-diazepin-5-onas, por ejemplo 23 pueden prepararse por la reacción de 1,2-diaminas con β-cetoésteres.⁴⁰ Similarmente reacciones con ácido malónico y ésteres producen 1,4-diazepin-5,7-dionas 24.⁴¹ Esquema 11.

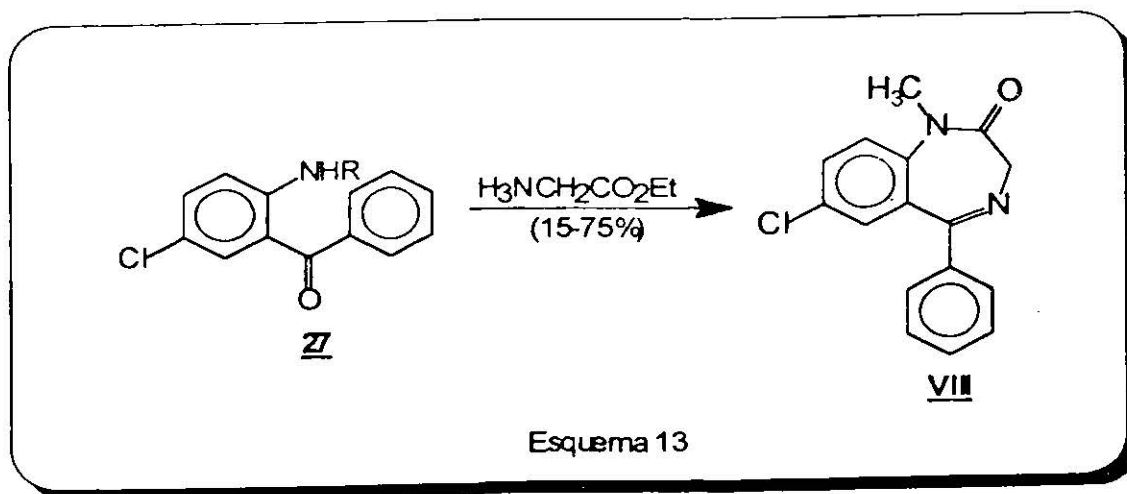
d) 1,4-benzodiazepinas.

El tratamiento de 2-clorometilquinazolin-3-oxo 25, con metilamina directamente produce el Librium VII⁴² vía una expansión de anillo. El esperado 2-metilamino derivado de 26 no es observado. Esquema 12.



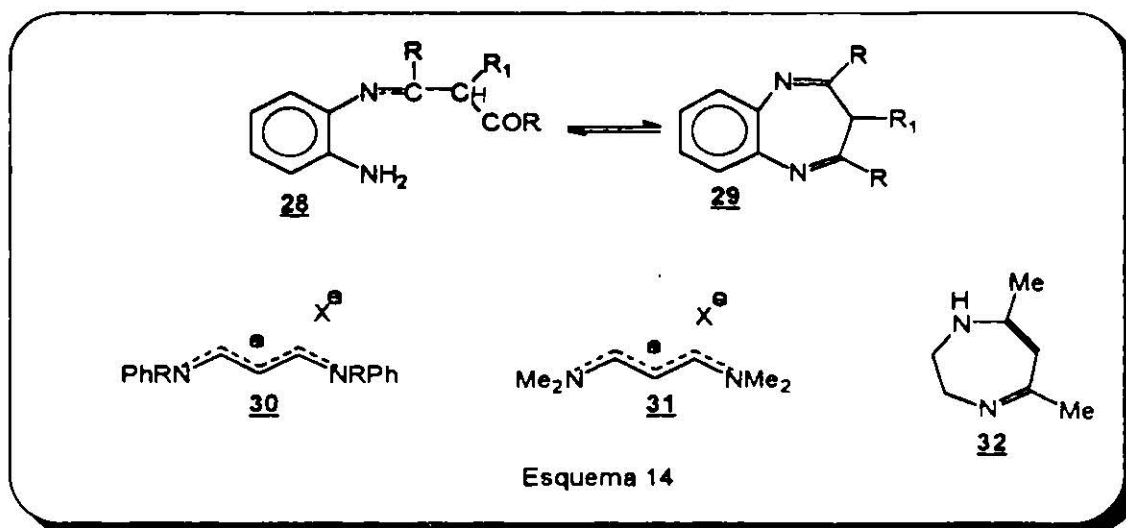


2-aminobenzofenona o el derivado N-metil, por ejemplo 27, es un punto de partida para la síntesis de Valium. Esquema 13.



e) 1,5-benzodiazepinas.

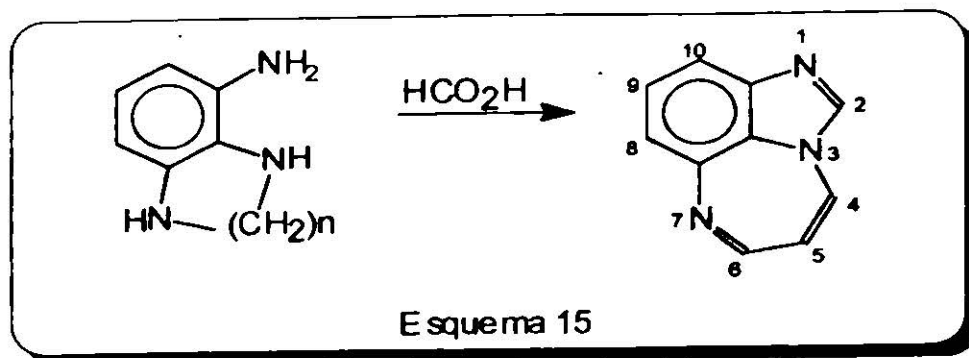
El método general usado es por el benceno o-disustituido con un 1,3-bis carbono electrofilico, por ejemplo, para 1,5-benzodiazepinas, o-fenilenediamina con $\text{RCOCHR}'\text{COR}$ produce el compuesto **28** y este el compuesto **29**. El uso de derivados de compuestos dicarbonílicos semejantes como sales de diazopentadienium , por ejemplo, **30** y **31** constituyen una alternativa que han impulsado a la generación de las dihidrodiazepinas **32**, que no son fáciles de preparar por otras vías.⁴³ Esquema 14.



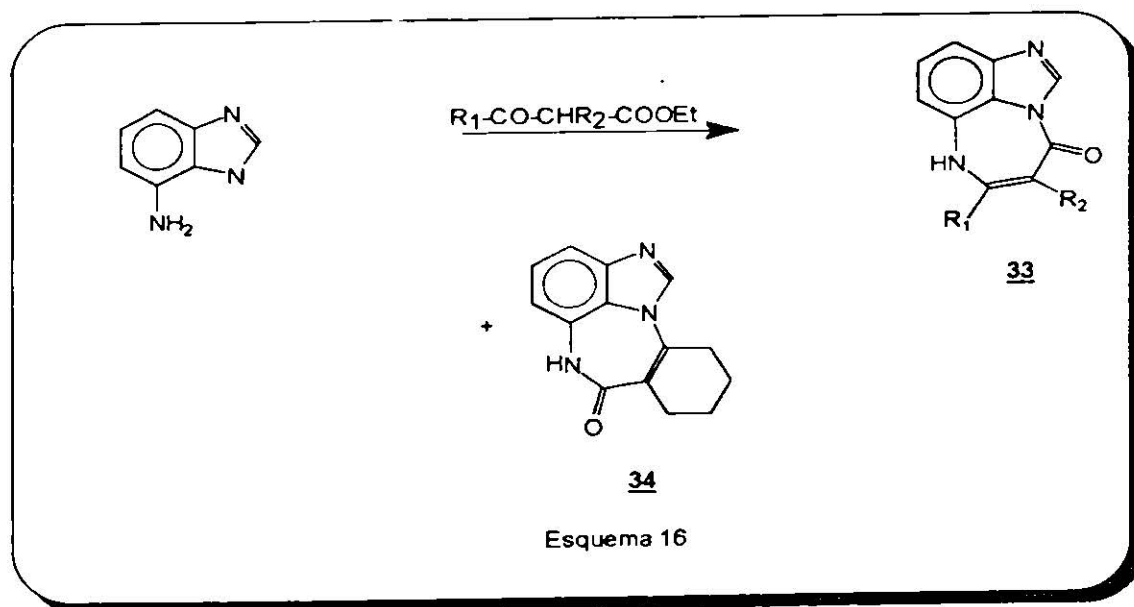
2.7 Imidazo-benzodiazepinas.

Recientes publicaciones muestran la síntesis de una serie de 1H-tetrahidroimidazo[4,5,1-j,k][1,4]benzodiazepin-2-ona y -tione **XI**.¹⁴

Otra síntesis para estos tipos de compuestos es ejemplificada por la reacción entre las sales de triaminas dihidrobromadas y ácido fórmico, el producto formado es un Imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepina.⁴⁴ Esquema 15.



Análogos de estos últimos compuestos se han sintetizado recientemente por reacciones no catalizadas de 4(7)-aminobenzimidazol con β -oxoésteres, los productos 7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4-onas (R_1 y R_2 = alquilos) 33, se obtuvieron con rendimientos del 50% y en el caso de 34, sólo se obtuvieron trazas.⁴⁵ Esquema 16.



OBJETIVO

Nos proponemos investigar las condiciones y la efectividad de la reacción entre 4(7)-aminobenzimidazol con una serie de reactivos β -dielectrófilos, como son los alquil malonatos para llegar a un derivado tricíclico del tipo 5-alquil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona. Que como análogo de **XII** puede poseer propiedades antivirales.

Este trabajo parte de una investigación mas amplia sobre la reactividad del 4(7)-aminobenzimidazol como nucleófilo bidentado que se hace en colaboración con la Dra. Carmen Avendaño de la Fac. de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, España y la Dra. Claudia Romano del área de Farmacia de esta Facultad.

PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión se midieron en un aparato para punto de fusión Sybron-Thermolyne Modelo-No. MP-12600 y no están corregidos.

Los espectros de IR se determinaron en un espectrómetro Nicolet 205 FT-IR en pastillas de KBr para los compuestos sólidos y en ventana de NaCl para los compuestos líquidos. Los espectros de RMN-¹H se determinaron en un espectrómetro Varian EM-200 a 200 MHz utilizando CDCl₃ y DMSO-d₆ como disolventes y TMS como referencia interna. Los espectros de Masas se registraron en un espectrómetro Hewlett-Packard 59859-A a 70 eV por introducción directa.

Las separaciones cromatográficas se realizaron en sílica gel 60 Merck de 70-230 mallas ASTM, utilizando la técnica de cromatografía de columna rápida.⁴⁸

Los reactivos siguientes son de procedencia comercial Aldrich: 2,6-dinitroanilina, malonato de dietilo, metilmalonato de dietilo, propilmalonato de dietilo, alilmalonato de dietilo y butilmalonato de dietilo.

Síntesis del 4(7)-aminobencimidazol (1).

1,2,3-triaminobenceno.

Una mezcla de 2 g de 2,6-dinitroanilina y 22.16 g de cloruro estanoso dihidratado en 32.8 ml de ácido clorhídrico concentrado se reflujo durante 7 hr. El producto de reacción fue enfriado en un baño de hielo, obteniéndose por filtración a vacío en forma de agujas de color amarillo claro el bishidrocloruro de triaminobenceno: punto de fusión > 300°C (literatura⁴⁵ > 300°C). Después se disolvió este compuesto con una solución de NaOH al 10% (aproximadamente con 10 ml, pH = 11), un sólido de color amarillo en forma de hojuelas fue obtenido por extracción con cloroformo. Al extracto de CHCl₃ se añadió Na₂SO₄ anhidro posteriormente se filtró. Este filtrado se llevó a destilación para eliminar el disolvente se obtuvieron 1.23 g (91.5%) de la base del 1,2,3-triaminobenceno: punto de fusión 103-104°C (lit.⁴⁵ 102-103°C).

4(7)-formilbencimidazol.

Una solución de 1.23 g del 1,2,3-triaminobenceno en 9.9 ml de ácido fórmico al 98% se reflujo durante 1.5 hr. La solución obtenida se concentró por destilación a vacío casi a sequedad, neutralizando con NH_4OH concentrado ($\text{pH} = 8$) y agitando la solución vigorosamente algunos minutos se obtuvo un sólido color café claro, que removido por filtración a vacío y lavado con agua, se obtuvieron 1.50 g (93%) del 4(7)-formilbencimidazol. Este se recrystalizó en agua con carbón activado obteniéndose así un sólido blanco: punto de fusión $172\text{-}173^\circ\text{C}$ (lit.⁴⁵ $173\text{-}175^\circ\text{C}$). IR cm^{-1} : 1685.3 (f, R-COH). E.M. m/z : [M].⁺ 161; 133 [M-27]; 106 [M-55]; 79 [M- 82].

4(7)-aminobencimidazol, 1.

Una solución de 1.50 g del 4(7)-formilbencimidazol en 35.2 ml de HCl al 10% se reflujo por 1 hr. La solución obtenida se concentró por destilación a vacío casi a sequedad, el sólido obtenido fue disuelto con una solución de NaOH al 10% ($\text{pH} = 11$). La solución se concentró por destilación a vacío casi a sequedad, el producto de reacción se disolvió con acetato de etilo y las sales se removieron por filtración. Al extracto de AcOEt se añadio Na_2SO_4 anhidro que después se separó por filtración, obteniéndose un aceite color canela que después cristalizó. Se obtuvieron 1.22 g (98%) del compuesto 1: punto de fusión $119\text{-}120^\circ\text{C}$ (literatura⁴⁵ $120\text{-}121^\circ\text{C}$). IR cm^{-1} : 3438.0 (m, N-H) y 3363.3 (f, N-H); 1618 (f, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm): 12.0-12.2 (1H); 7.99 (1H, s); 6.88 (1H, t); 6.73 (1H, d); 6.35 (1H, dd); 5.0-5.4 (2H). E.M. m/z : [M].⁺133; 106 [M-27]; 79 [M-54]; 52 [M-81].

Reacciones de **1** con β -diésteres.

Reacción de **1** con malonato de dietilo.

a) Una solución de 1 g (7.5 mmol) de **1** en 1.14 ml (7.5 mmol) de malonato de dietilo fué refluja durante 30 min. Al cabo de este tiempo se hizo una prueba de cromatografía de capa fina observándose 3 productos de reacción y el compuesto de partida **1**. Los productos de reacción fueron separados por cromatografía de columna en silica gel, usando como eluyente mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$:

7-N-(2'-oxo-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **2b**. Se aisló en primer lugar de la fracción proveniente de una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 95/5, cristalizando un sólido en forma de hojuelas cristalinas y recrystalizan en EtOH, obteniéndose 200 mg (12%) de **2b**: punto de fusión 170-171°C. IR cm^{-1} : 3450 (d ancha, N-H); 1744.7 (f, R-CO₂-R); 1648.5 (f, C=O); 1598.5 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm): 9.13 (1H, s); 7.981 (1H, s); 7.86 (1H, d, J = 7.55 Hz); 7.322 (1H, dd, J = 7.14 Hz); 7.174 (1H, t, J = 7.94 Hz); 2.516 (2H, q, J = 7.6 Hz); 1.261 (3H, t, J = 7.6 Hz).

5-dihidro-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona **2a**. Se aisló de la última fracción proveniente de la mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 70/30, obteniéndose 200 mg (13.3%) de **2a** en forma de un sólido color blanco nácar: punto de fusión 278-278.5°C. IR cm^{-1} : 3320, 3253 (f, N-H); 1685.4 y 1657.3 (f, C=O); 1638 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm): 10.42 (1H, s); 8.24 (1H, s); 7.902 (1H, d, J = 7.46 Hz); 7.169 (1H, t, J = 7.89 Hz); 7.313 (1H, d, J = 7.33 Hz); 3.87 (2H, s). E.M. m/z : [M]⁺ 201; 161 [M-40]; 133 [M-68]; 105 [M-96]; 79 [M-122].

b) Siguiendo el método anterior, 1 g (7.5 mmol) de **1** en 2.28 ml (15 mmol) de dietilmalonato se calentó a reflujo durante 55 min. Obteniéndose así 0.9942 g (54.4%) de **2b** y 285 mg (18.9%) de **2a**.

c) Siguiendo el método descrito en el inciso a, 1 g (7.5 mmol) de **1** en 3.42 ml (22.5 mmol) de dietilmalonato se calentó a reflujo durante 4 hr. Obteniéndose así 1.3825 g (79.8%) de **2b** y 172 mg (11.5%) de **2a**.

d) Una solución de 0.5 g (3.8 mmol) de **1** en 0.57 ml (3.8 mmol) de dietilmalonato más 2 ml de DMSO fué calentada a reflujo durante 6 hr. Cada 30 min se hizo una prueba de ccf hasta que se resolvieron 3 productos de reacción. Estos fueron separados por cromatografía de columna en silica gel utilizando como eluyente mezclas de CHCl₃/EtOH. En primer lugar se aisló un sólido blanco con una mezcla de CHCl₃/EtOH, 90/10, con punto de fusión 245-250°C. En segundo lugar se aisló un sólido de color naranja-rojizo con una mezcla de CHCl₃/EtOH, 80/20, con un punto de fusión > 300°C. Por último se aisló un sólido rojizo con EtOH, con punto de fusión > 300°C.

Reacción de 1 con metilmalonato de dietilo.

Una solución de 1 g (7.5 mmol) de **1** en 1.29 ml (7.5 mmol) de metilmalonato de dietilo fué refluja durante 1.5 hr. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción se hizo una prueba de ccf observándose 3 productos de reacción y el compuesto de partida **1**. Estos fueron separados por cromatografía de columna en silica gel utilizando como eluyente mezclas de CHCl₃/EtOH:

7-N-(2'-oxopropil)benzimidazol, **3c**. Fué aislado de la segunda fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 93/3, cristalizando un sólido blanco-verdoso en forma de hojuelas, obteniéndose así 45 mg (3.2%) de **3c**: punto de fusión 215-217°C. IR cm⁻¹: 3520 (d ancha, N-H); 1655 (f, C=O); 1625 (m, C=N). E.M. m/z [M]⁺: 189; 160 [M-29]; 133 [M-56]; 105 [M-84]; 79 [M-110]; 59 [M-132].

5-metil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **3a**. Se aisló de la última fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 80/20, obteniéndose 190 mg (11.8%) de **3a** en forma de un sólido café claro: punto de fusión > 300°C. IR cm⁻¹:

3317.4 (f, N-H); 1649 (f, C=O).RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 10.57 (1H, s); 8.25 (1H, s); 7.923 (1H, d, J = 7.70 Hz); 7.138 (1H, t, J = 7.91 Hz); 7.28 (1H, d, J= 8.61 Hz); 3.45 (1H, q); 1.95 (3H, d).

Reacción de 1 con propilmalonato de dietilo.

Una solución de 0.9324 g (7 mmol) de **1** en 1.43 ml (7 mmol) de propilmalonato de dietilo se reflujo por 1.5 hr. Después de dejar enfriar la mezcla de reacción se hizo una prueba de ccf observándose 3 productos de reacción y el compuesto de partida **1**. Estos se separaron por cromatografía de columna en silica gel, utilizando como eluyente mezclas de CHCl₃/EtOH:

7-N-(2'-oxo-3'-propil-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **4b**. Se aisló en primer lugar de la fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 94/4, obteniéndose 0.7755 g (38.3%) de **4b** en forma de un líquido café-naranja denso. IR cm⁻¹ : 3250.6 (m, N-H); 1735.1 (f, R-CO₂-R); 1670.3 (f, C=O); 1631.3 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 9.66 (1H, s); 8.023 (1H, s); 7.378 (1H, d, J = 7.51 Hz); 7.201 (1H, t, J = 7.92 Hz); 7.687 (1H, d, J = 8.87 Hz); 4.244 (2H, m); 3.491 (1H, t, J = 7.33 Hz); 2.027 (2H, q, J = 7.33 Hz); 1.445 (2H, m); 1.293 (3H, t, J = 7.33 Hz); 0.942 (3H, t). E.M. m/z : [M].⁺ 289; 247 [M-42]; 201 [M-88]; 161 [M-128]; 133 [M-156]; 105 [M-184]; 79 [M-210].

7-N-(2-oxobutil)bencimidazol, **4c**. Se aisló de la segunda fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 94/6, cristalizando un sólido en forma de hojuelas brillantes que recrystalizan en EtOH en forma de agujas cristalinas de color verde tenue, obteniéndose así 50 mg (3.3%) de **4c**: punto de fusión 217-218°C. IR cm⁻¹ : 3430.5 (d ancha, N-H); 1648.5 (f, C=O); 1633 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 8.903 (1H, s); 7.976 (1H, s); 7.331 (1H, dd, J = 8.11 Hz); 7.193 (1H, t, J = 7.9 Hz); 7.88 (1H, d, J = 7.56 Hz); 2.48 (1H, t, J = 7.28 Hz); 1.65-1.83 (2H, m); 1.32-1.53 (2H, m

); 0.955 (3H, t). E. M. m/z : [M].⁺ 217; 161 [M-56]; 133 [M-84]; 105 [M-112]; 79 [M-138].

5-propil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **4a**. Se aisló de la última fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 80/20, obteniéndose 200 mg (11.8%) de **4a** en forma de un sólido color canela con brillo: punto de fusión 185-186°C. IR cm⁻¹ : 3350.2 (m, N-H); 1676.5 (m, C=O); 1633.8 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 10.426 (1H, s); 8.25 (1H, s); 7.923 (1H, d, J = 7.70 Hz); 7.156 (1H, t, J = 7.86 Hz); 7.286 (1H, d, J = 7.43 Hz); 4.105 (2H, t, J = 6.9 Hz); 1.947 (2H, m); 1.375 (2H, m); 0.95 (3H, t, J = 8.448 Hz). E.M. m/z : [M].⁺ 243; 201 [M-42]; 161 [M-82]; 133 [M-110]; 105 [M-138]; 79 [M-164].

Reacción de **1** con alilmalonato de dietilo.

Una solución de 0.5 g (3.8 mmol) de **1** en 1.5 ml (7.6 mmol) de alilmalonato de dietilo se calentó a reflujo durante 3 hr. Cada 30 min se hizo una prueba de ccf hasta que se definieron 3 productos de reacción. Estos fueron separados por cromatografía de columna en silica gel, utilizando como eluyente mezclas de CHCl₃/EtOH:

7-N-(3'-alil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol, **5b**. Se aisló en primer lugar de la fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 94/4, obteniéndose 551 mg (50.5%) de **5b** en forma de un líquido viscoso de color café. IR cm⁻¹ : 3260 (f ancha, N-H); 1735.2 (f, R-CO₂-R); 1669.9 (f, C=O); 1630.8 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 9.74 (1H, s); 8.034 (1H, s); 7.382 (1H, dd, J = 7.7 Hz); 7.203 (1H, t, J = 7.8 Hz); 7.695 (1H, d, J = 7.7 Hz); 5.809 (1H, m, J_{trans} = 17.05, J_{cis} = 10.1 Hz); 5.15 (1H, dd, J_{trans} = 17, J_{gem} = 1.6 Hz); 5.085 (1H, dd, J_{cis} = 10.42, J_{gem} = 1.63 Hz); 4.238 (2H, m); 3.583 (1H, t); 2.8 (2H, q, J = 7.11 Hz); 1.284 (3H, t, J = 7.14 Hz). E.M. m/z : [M].⁺ 287; 161 [M-126]; 133 [M-154]; 105 [M-182]; 79 [M-208].

7-N-(2'-oxo-6'-pentenil)bencimidazol, **5c**. Se aisló de la segunda fracción proveniente de la mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 95/5, obteniéndose aproximadamente 5 mg de **5c** en forma de un sólido cristalino: punto de fusión 183-185°C. IR cm^{-1} : 3420 (d ancha, N-H); 1649.4 (f, C=O).

5-alil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **5a**. Se aisló de la última fracción proveniente de la mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 70/30, obteniéndose 120 mg (13.1%) de **5a** en forma de un sólido color crema: punto de fusión 240-241°C. IR cm^{-1} : 3357 (m, N-H); 1694.6 (f, C=O); 1638.8 (f, C=O). RMN- ^1H (TMS) δ (ppm) : 10.44 (1H, s); 8.127 (1H, s); 7.96 (1H, d, J = 7.65 Hz); 7.167 (1H, t, J = 7.92 Hz); 7.262 (1H, dd, J = 7.28 Hz); 5.87 (1H, m); 5.183 (1H, dd, J_{trans} = 17.1, J_{gem} = 1.79 Hz); 5.028 (1H, dd, J_{cis} = 9.72, J_{gem} = 1.79 Hz); 4.19 (1H, t); 2.75 (2H, t). E.M. m/z : [M] $^+$ 241; 161 [M-180]; 133 [M-108]; 105 [M-136]; 79 [M-162].

Reacción de 1 con butilmalonato de dietilo.

a) Una solución de 0.5 g (3.8 mmol) de **1** en 1.67 ml (7.6 mmol) de butilmalonato de dietilo se calentó a reflujo durante 3 hr. Cada 30 min se hizo una prueba de ccf hasta que se definieron 3 productos de reacción. Estos fueron separados por cromatografía de columna en silica gel utilizando como eluyente mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$.

7-N-(3'-butil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **6b**. Se aisló en primer lugar de la fracción proveniente de la mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 97/3, obteniéndose 380 mg (33%) de **6b** en forma de un líquido viscoso de color café. IR cm^{-1} : 3283.2 (d ancha, N-H); 1735.7 (f, R-CO₂-R); 1668.0 (f, C=O); 1630 (f, C=N). RMN- ^1H (TMS) δ (ppm) : 9.775 (1H, s); 8.041 (1H, s); 7.368 (1H, d, J = 7.40 Hz); 7.2 (1H, t, J = 7.89 Hz); 7.741 (1H, d, J = 7.69 Hz); 4.232 (2H, m); 3.479 (1H, t, J = 7.37 Hz); 2.033 (2H, q); 1.283 (3H, t); 1.25-1.42 (4H, m); 0.87 (3H, t, J = 6.84 Hz). E.M.

m/z : [M].⁺ 303; 201 [M-102]; 161 [M-242]; 133 [M-270]; 105 [M-298]; 79 [M-225].

7-N-(2'-oxohexil)bencimidazol, **6c**. Se aisló de la segunda fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 96/4, cristalizando un sólido blanco que recristaliza en EtOH en forma de hojuelas pequeñas cristalinas, obteniéndose así 90 mg (10.25%) de **6c**: punto de fusión 210-211°C. IR cm⁻¹ : 3240 (m, N-H); 1650 (f, C=O); 1630 (m, C=N). RMN-¹H (TMS) δ (ppm) : 8.855 (1H, s); 7.99 (1H, s); 7.34 (1H, dd, J = 8.36 Hz); 7.208 (1H, t, J = 7.87 Hz); 7.894 (d, J = 7.69 Hz); 2.483 (1H, t, J = 7 Hz); 1.773 (2H, m); 1.28-1.45 (4H, m, señal ancha); 0.913 (3H, t, J = 7 Hz). E.M. m/z : [M].⁺ 231; 161 [M-70]; 133 [M-98]; 105 [M-126]; 79 [M-152].

5-butyl-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **6a**. Se aisló de la última fracción proveniente de la mezcla de CHCl₃/EtOH, 70/30, obteniéndose 200 mg (20.5%) de **6a** en forma de un sólido de color crema: punto de fusión > 300°C. IR cm⁻¹ : 3238.7 (f, N-H); 1669.9 (f, C=O), 1614.7 (f, C=N).

b) Una solución de NaOEt (0.0872 g de Na fueron disueltos en 4.1 ml de EtOH) y 0.84 ml (3.8 mmol) de butilmalonato de dietilo fueron calentados ligeramente, después de esto se añadió 0.5 g (3.8 mmol) de **1** (disuelto en la mínima cantidad de EtOH) y se calentó a reflujo durante 3 hr. Cada 30 min se hizo una prueba de ccf y no se resolvió productos de reacción. Las sales se filtraron a vacío sobre selita e hicieron lavados con AcOEt. El compuesto **1** se recuperó al destilar los lavados de AcOEt.

DISCUSION Y RESULTADOS

La presente sección consta de 3 apartados : en el apartado 4.1 se describe la síntesis y caracterización espectroscópica del 4(7)-aminobencimidazol, en el apartado 4.2 se describe la síntesis de la nueva serie de los 7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dionas, así como su caracterización espectroscópica, por último en el apartado 4.3 se señala el aislamiento y caracterización de productos colaterales de la síntesis anterior.

4.1 Síntesis del 4(7)-aminobencimidazol.

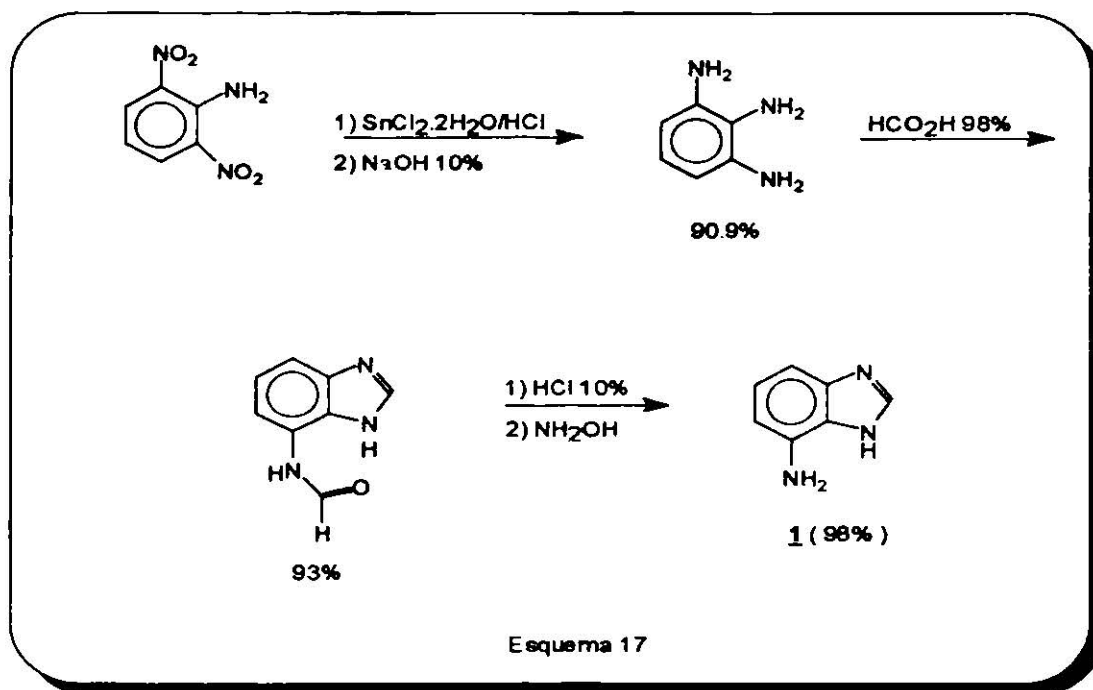
El 4(7)-aminobencimidazol es un reactivo nucleofílico bidentado que ya ha sido sintetizado y caracterizado,⁴⁵ sin embargo se mencionará su síntesis para describir los cambios en las condiciones de reacción que conllevan al mejoramiento de la eficiencia de reacción, además de ser el compuesto principal en la síntesis del apartado 4.2 que da origen a los productos de nuestro interés principal.

La síntesis al 4(7)-aminobencimidazol se lleva a cabo por una reacción tipo Phillips.¹⁵ El reactivo de partida de esta síntesis fue la 2,6-dinitroanilina que da origen a la base 1,2,3-triaminobenceno por reducción con $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en HCl durante 7 hr de reflujo con un 90.9% de rendimiento (literatura⁴⁵ 5 hr de reflujo, con un 83.6% de rendimiento). Para un buen rendimiento la reacción requiere alta temperatura ($> 100^\circ\text{C}$); lo que se logró calentando con una manta con chaqueta metálica.

En el siguiente paso de la síntesis se obtuvo el 4(7)-formilbencimidazol por una condensación del 1,2,3-triaminobenceno con ácido fórmico. Se utilizó un exceso del 50% de ácido fórmico y el período de reflujo fue de 30 min más que lo citado en la referencia 45, el producto precipitó en un par de minutos al agitar vigorosamente a diferencia de los 2-3 días que marcan los autores de la referencia antes dicha , así el producto se pudo obtener más limpio y con un rendimiento del 93% (lit.⁴⁵ 70% de rendimiento).

En un segundo intento de obtención del 4(7)-formilbencimidazol, la reacción se llevó a cabo en HCl como catalizador siguiendo el método de la referencia 15, pero no se observó mejoramiento en la eficiencia de reacción.

El 4(7)-aminobencimidazol se obtuvo por una hidrólisis ácida en HCl acuoso del 4(7)-formilbencimidazol, con un rendimiento del 98% (lit.⁴⁵ 99% de rendimiento). Al final de la síntesis el 4(7)-aminobencimidazol se obtuvo en un 94% de rendimiento global a diferencia del 84.2% del rendimiento obtenido en la referencia 45. Esquema 17.



El compuesto **1** se identificó en base a los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y Espectroscopía de Masas (EM). El espectro de IR (Figura 3) mostró en 3438 cm⁻¹ y 3363.3 cm⁻¹ dos bandas finas de vibraciones de tensión características del grupo -NH₂ y en 1618 cm⁻¹ una banda intensa de tensión C=N del anillo de imidazol. El espectro de RMN-¹H (Figura 4) mostró en 7.99 ppm una señal simple que corresponde al H-2, la asignación de las señales debidas a los protones bencénicos se presentaron a campo bajo : en 6.88 ppm una señal triple que es asignada al H-6 desplazada a campo mas bajo por

DR. R. MARTINEZ. 410
U.N.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA
QUILMEXTEPEC

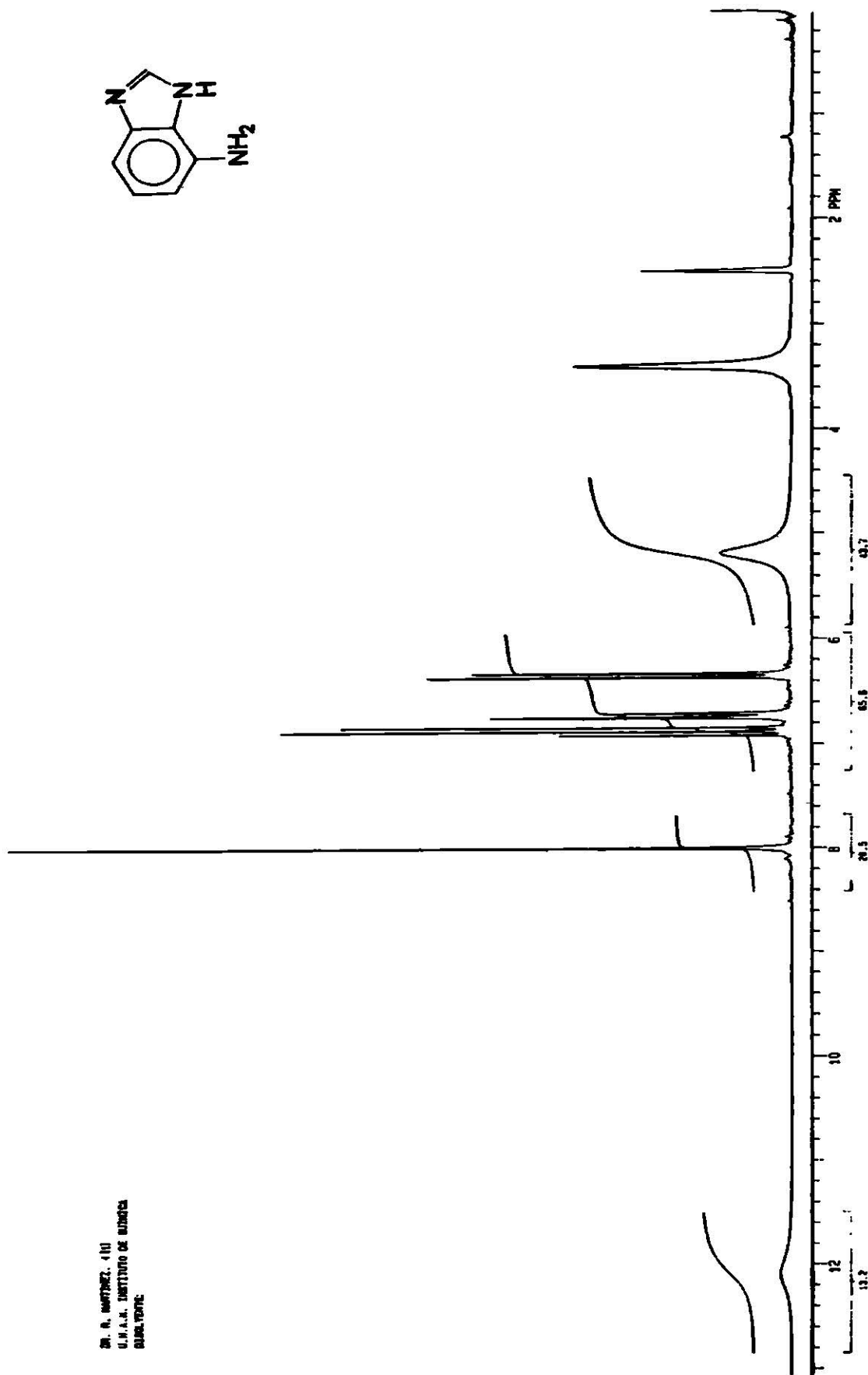
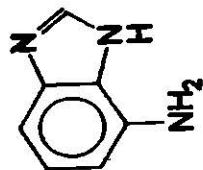


Figura 4. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protones a 200 MHz de 4(7)-aminobenzimidazol, I.

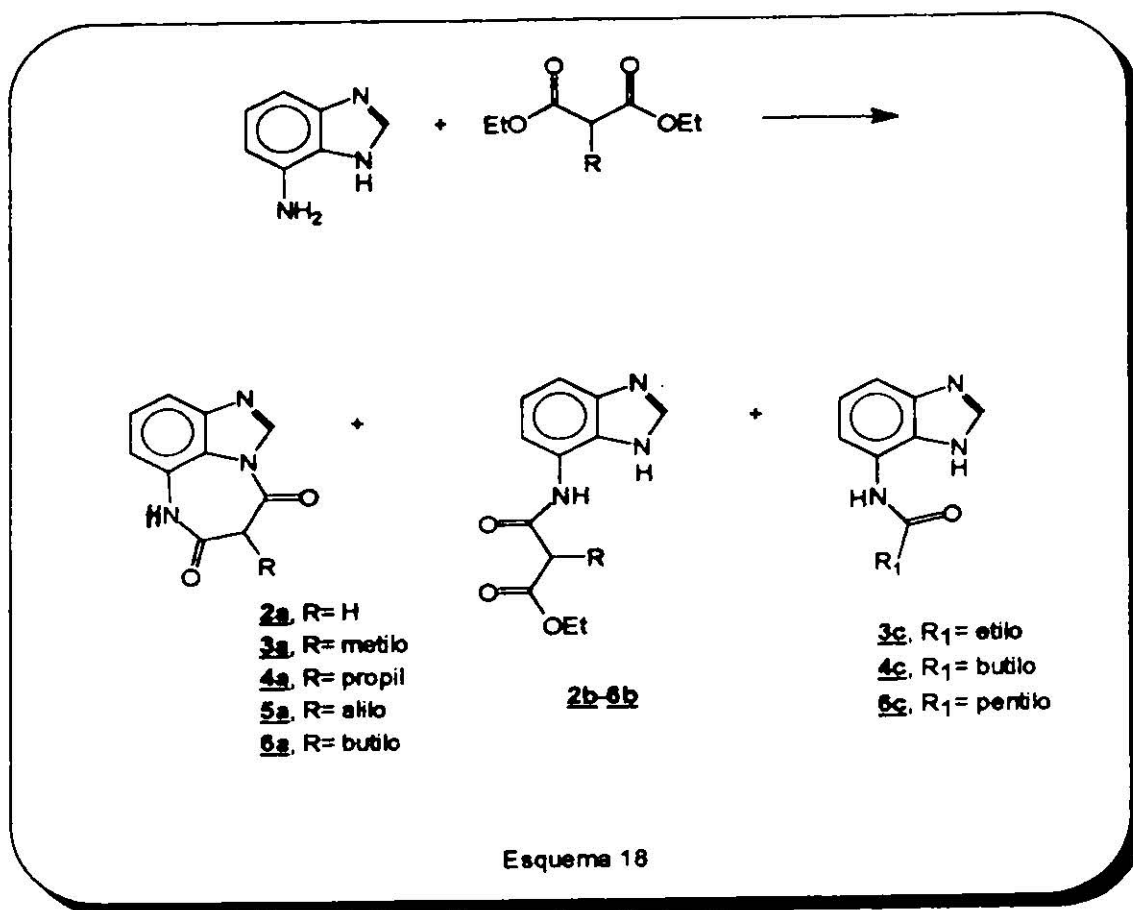
el efecto electrodonador del grupo amino, en 6.73 ppm una señal doble ancha que corresponde al H-4 y a 6.35 ppm una señal doble de dobles que pertenece al H-5. En 12.0-12.2 ppm una señal simple ancha y en 5.0-5.4 ppm una señal simple debidas a los protones del grupo amina y del N-1 respectivamente. El espectro de EM presenta el patrón de fragmentación siguiente:

TABLA 1. Patrón de Fragmentación en Espectroscopía de Masas (EM), para el compuesto **1**.

Especie iónica	m/z	Intensidad relativa
[M].+	133	100
[M-27]	106	30.4
[M-54]	79	10

4.2 Síntesis de los 7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dionas.

Los 7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dionas son producto de la condensación de reacciones no catalizadas de **1** con ésteres malónicos que son compuestos dielectrófilos por tener grupos β -dicarbonílicos y fueron separados de la mezcla de reacción por cromatografía de columna en silica gel utilizando como eluyente mezclas de CHCl₃/EtOH, 80/20 a 70/30. Esquema 18.



La reacción de **1** con dielectrófilos se realizó con los siguientes ésteres malónicos: malonato, metilmalonato, propilmalonato, alilmalonato y butilmalonato de dietilo. Cuyas mezclas de reacción se llevaron a reflujo a una temperatura de 180°C aproximadamente.

En el caso de la condensación de 1 con malonato de dietilo se obtuvo el 5-dihidro-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona **2a** de punto de fusión 278-278.5°C. Esta reacción se realizó en relaciones molares de 1:1, 1:2 y 1:5, observando que en la relación molar de 1:2 por un periodo de reacción mayor se obtenía mayor rendimiento del producto de condensación **2a**. Tabla 2.

TABLA 2. Rendimientos y condiciones de reacción de **1** con malonato de dietilo.

Relación molar	Periodo de reacción	Rendimiento de 2a
1 : dietilmalonato		
1:1	30 min	13.3%
1:2	55 min	18.9%
1:5	4 hr	11.5%

El 5-dihidro-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **2a**, se identificó en base a los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. Las bandas del espectro de IR (Figura 5) más significativas en : 3320 cm⁻¹ y 3253 cm⁻¹ bandas intensas no agudas de tensión N-H asociado, en 1685.4 cm⁻¹ y 1657.3 cm⁻¹ bandas finas intensas de tensión C=O y a 1638 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 6) mostro a 8.24 ppm una señal simple que corresponde al H-2. Las señales debidas a los protones bencénicos son localizadas a campo bajo, en 7.902 ppm una señal doble ancha que pertenece al H-9 (1H, J = 7.46), en 7.169 ppm una señal triple perteneciente al H-10 (1H, J = 7.79) y en 7.313 ppm una señal doble que corresponde al H-11 (1H, J = 7.33). Por último una señal simple a 3.87 ppm que es asignada al H-5 (2H) y una señal a 10.42 ppm que pertenece al H-7-N. El espectro de EM exhibe el patrón de fragmentación siguiente:

TABLA 3. Patrón de Fragmentación en E M, para el compuesto **2a**.

Especie iónica	m/z	Intensidad
[M]. ⁺	201	29
[M-40]	161	2
[M-68]	133	17
[M-95]	106	11
[M-122]	79	21
[M-146]	55	70.7
[M-158]	43	100

DR. R. MARTINEZ, CPE
I.I.S.A.H. INSTITUTO DE QUIMICA
ALBUQUERQUE, NM80

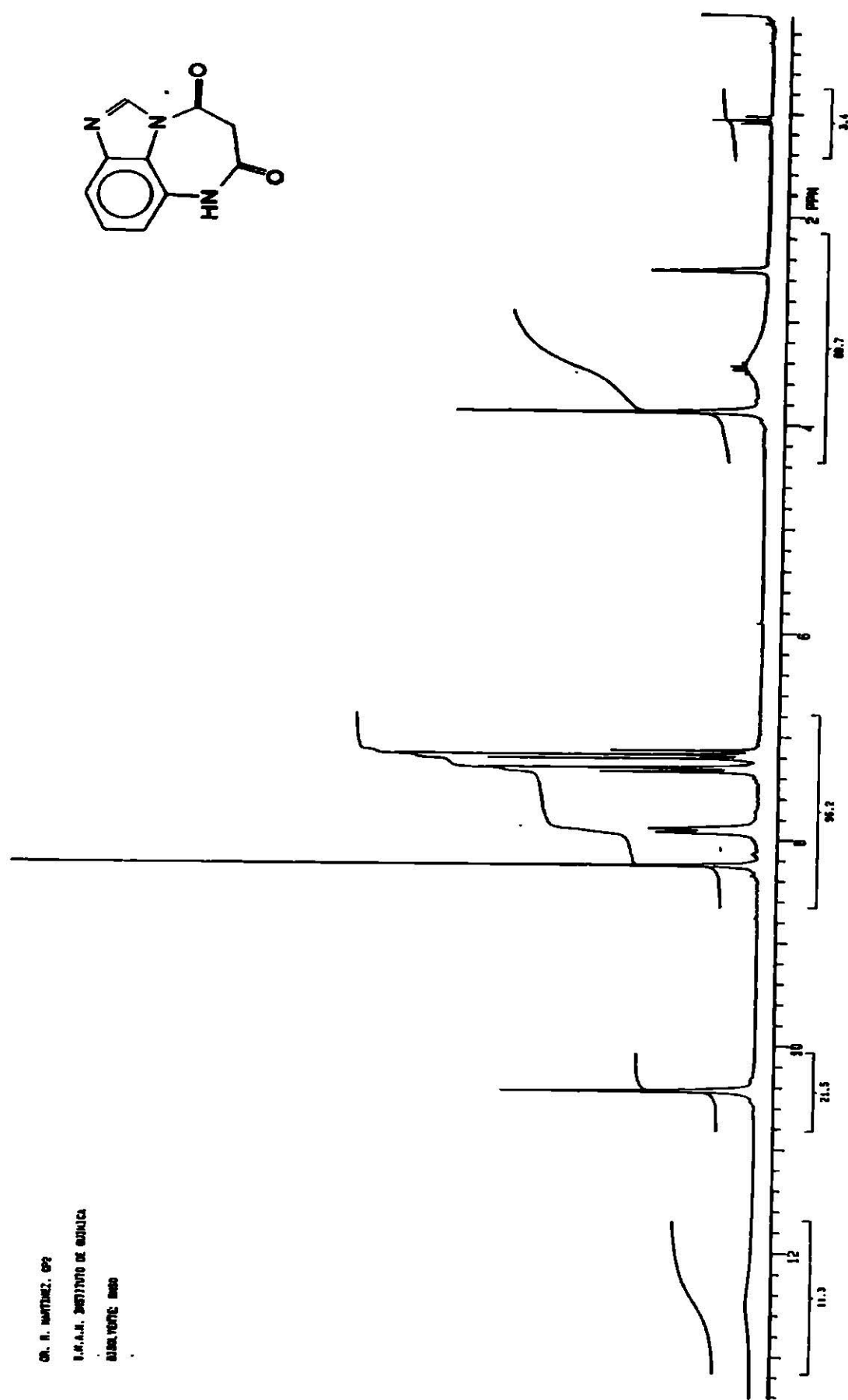
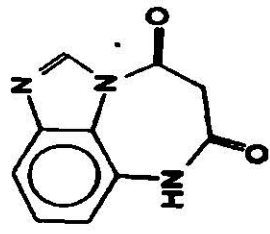


Figura 6. Espectro de RMN-1H a 200 MHz de 5-dihidro-7H-imidazo[1,5,4-e][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, 2a.

Tratando de mejorar el rendimiento del producto antes mencionado, la reacción se llevo a cabo en DMSO como medio de reacción con el fin de obtener la solubilidad de los productos formados, mantener la temperatura y por consiguiente prolongar el período de la reacción, pero las características físicas de los productos formados no corresponden al compuesto **2a**.

La reacción de 1 con metilmalonato de dietilo se realizó en una relación molar de 1:1, obteniéndose un producto **3a**, de punto de fusión > 300°C con un rendimiento del 11.8%. No reportamos su caracterización por no ser lo suficientemente claros los datos espectroscópicos de RMN-¹H por lo que no podemos confirmar su estructura (Figura 7) al finalizar el análisis de los otros derivados obtenidos los reunimos en un cuadro comparativo de señales para RMN-¹H .

De la reacción de 1 con propilmalonato de dietilo en una relación molar 1:1, se obtuvo el 5-propil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona **4a**, de punto de fusión 185-186°C con un rendimiento del 11.8% . Identificándose en base a los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. Las bandas más significativas en el espectro de IR (Figura 8) son en 3350.2 cm⁻¹ una banda ancha de tensión N-H, en 1676.5 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=O y en 1633.8 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 9) mostró a 8.25 ppm una señal simple que corresponde al H-2. En tanto que las señales debidas a los protones bencénicos son similares a las del compuesto **4a**. En 4.105 ppm una señal triple ancha que pertenece al H-5 (1H, J = 6.9 Hz); las señales debidas a los protones de la cadena alifática se encuentra a campo alto, en 1.947 ppm una señal multiple ancha que integra para 2H y es asignada al H-1', en 1.375 ppm una señal multiple ancha (2H) que es asignada al H-2' y en 0.95 ppm una señal triple que corresponde al H-3' (3H, J = 8.48). Por último en 10.426 ppm se observa una señal simple correspondiente al H-7-N. El espectro de EM exhibió un patrón de fragmentación mostrado a continuación.

DR. R. MARTINEZ, CIA. SAC
D.I.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA

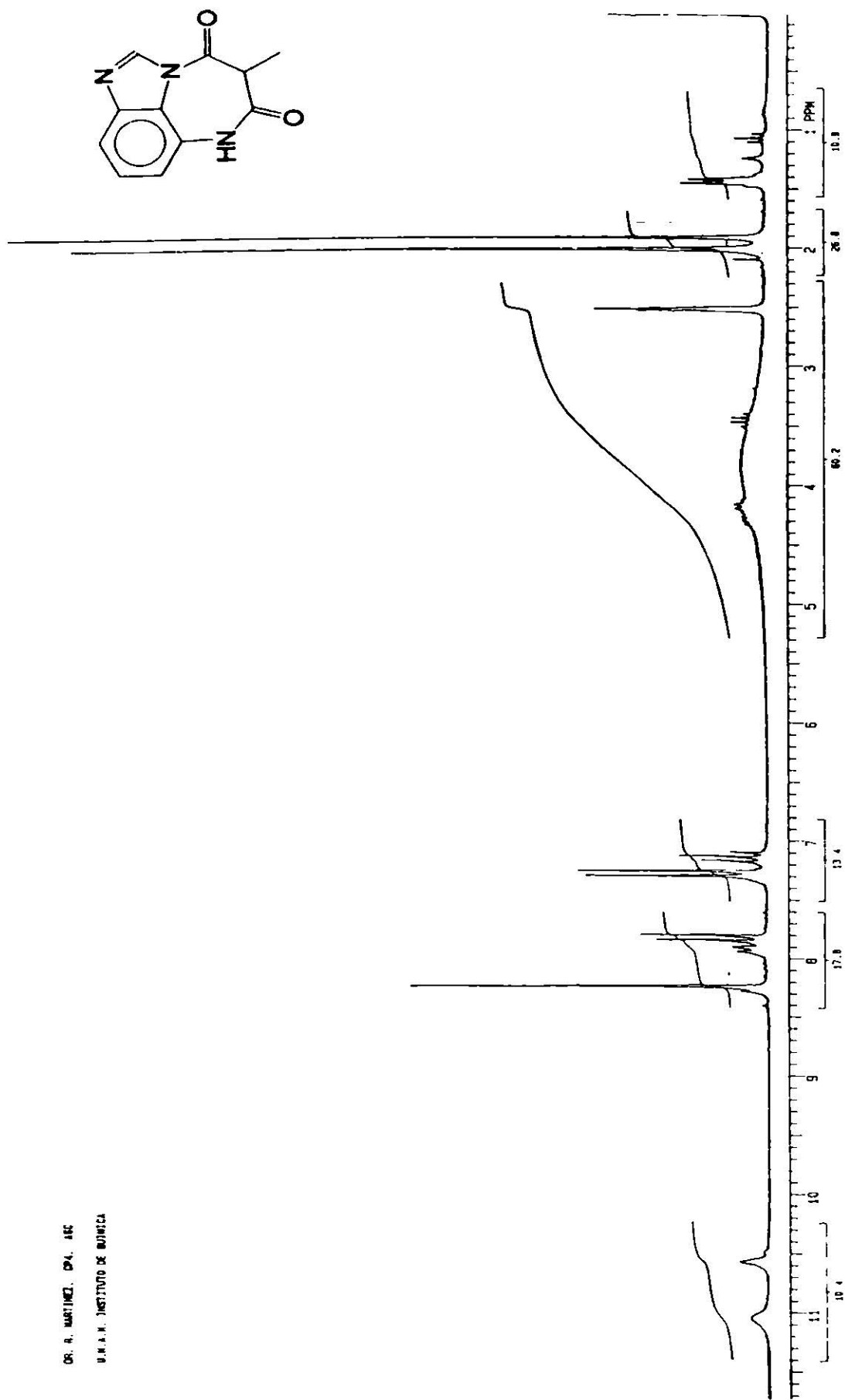


Figura 7. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 5-metil-7H-imidazo[1,5-e]benzodiazepin-4,6-diona, **3a**.

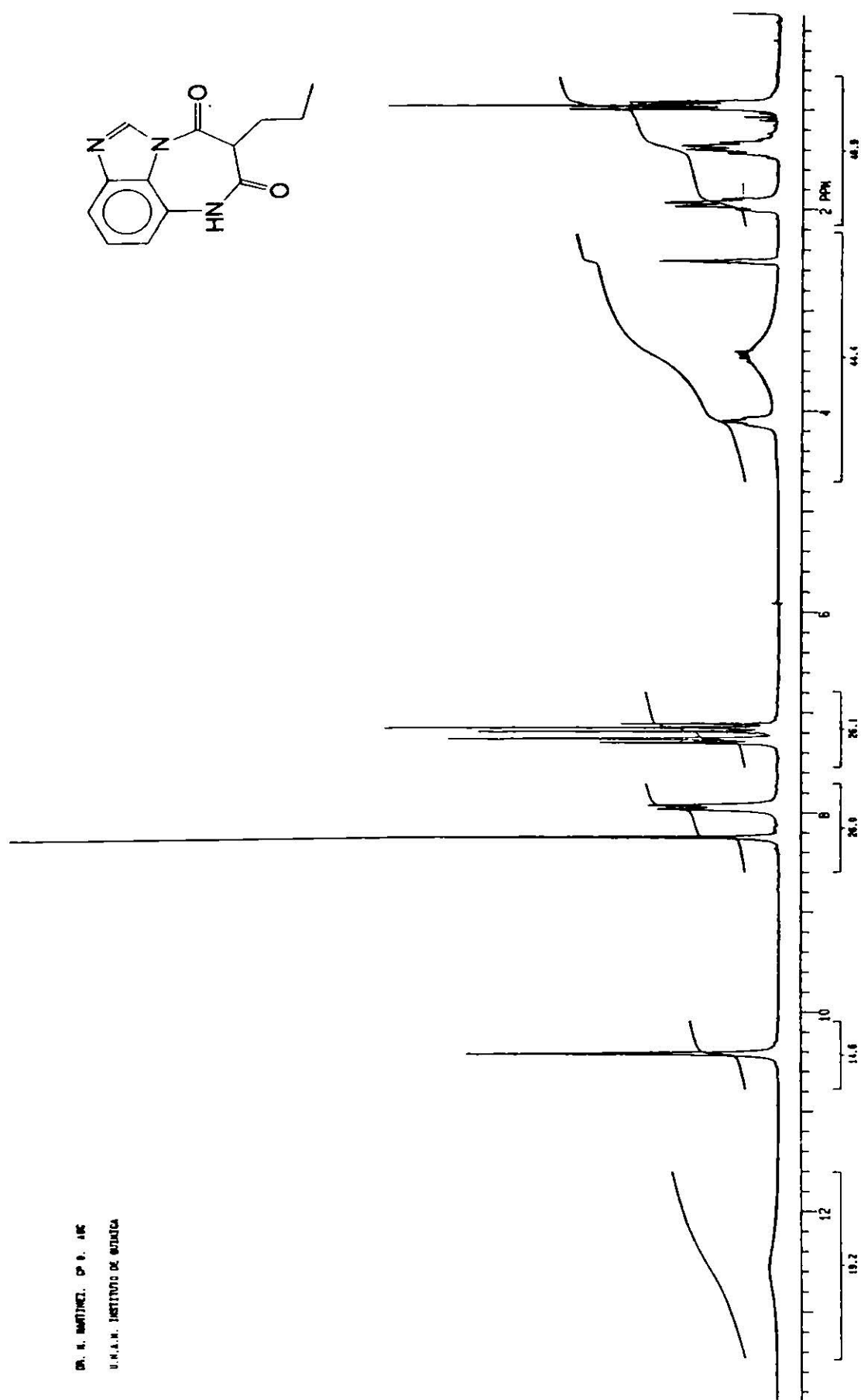


Figura 9. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 5-propil-7H-imidazo[1,5,4-cf][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **4a**.

TABLA 4. Patrón de Fragmentación en E M, para el compuesto **4a**.

Especie iónica	m/z	Intensidad
[M]. ⁺	243	20.3
[M-42]	201	47
[M-82]	161	4
[M-110]	133	100

Nota. Las siguientes fragmentaciones posteriores a m/z 133 son características del patrón de fragmentación del compuesto **1**.

De la condensación de **1** con alilmalonato de dietilo se obtuvo el 5-alil-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona **5a**, de punto de fusión 240-241°C con un rendimiento del 13.1% , esta reacción se realizó en una relación molar de 1:2 debido a haber mejorado el rendimiento antes mencionado. Este se identificó por los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. En el espectro de IR (Figura 10) se observan las bandas mas significativas en : 3357 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión N-H, en 1694.6 cm⁻¹ la banda intensa de tensión C=O y en 1638.8 cm⁻¹ la banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 11) mostró a 8.127 ppm una señal simple que corresponde al H-2, las correspondientes a los protones bencénicos son observados a campo bajo, en 7.96 ppm una señal doble ancha que corresponde al H-9 (1H, J = 7.65 Hz), en 7.167 ppm una señal triple que corresponde al H-10 y en 7.262 ppm una señal doble de dobles observable a diferencia de los compuestos **2a** y **4a** en cuyos espectros no se observa la señal dobleteada y que corresponde al H-11 (1H, J = 7.28). En 4.19 ppm se encuentra una señal triple ancha que pertenece al H-5, en 2.754 ppm una señal triple ancha que es asignada al H-1' (2H), en 5.872 ppm una señal multiple que corresponde al H-2'-x, en 5.183 ppm una señal doble de dobles que corresponde al H-3'-b (1H, J_{trans} = 17.1, J_{gem} = 1.79 Hz) y en 5.028 ppm una señal doble de dobles que corresponde al H-3'-a (1H, J_{cis} = 9.72, J_{gem} = 1.79 Hz) del acoplamiento ABX del sistema vinílico. Por último en 10.44 ppm una señal simple que corresponde al H-7-N. El espectro de EM

DR. R. MARTINEZ, CP 11 INC
U.S.A. INSTITUTO DE QUIMICA
DISOLVENTE: DMSO - D₆



Figura 11. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 5-aliil-7H-imidazo[1,5,4-e][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **5a**.

exhibe el ión molecular $[M]^+$ 241 con una intensidad 10, el patrón de fragmentación es similar al patrón de fragmentación del compuesto **4a** que es mostrado en la tabla 4.

De la reacción de 1 con butilmalonato de dietilo se aisló un producto **6a** con un punto de fusión $> 300^\circ\text{C}$ y con un rendimiento del 20%, similar a los compuestos antes identificados pero no reportamos su caracterización por RMN- ^1H al no ser soluble en los disolventes deuterados que se han venido usando CDCl_3 , DMSO incluso MeOD.

La reacción de **1** con dielectrófilos también se ensayó en medio básico, en relación molar de 1:1 de **1** en butilmalonato de dietilo en medio de etóxido de sodio/etanol durante 3 hr de reflujo pero no hubo productos de reacción.⁴⁶

Los desplazamientos de RMN- ^1H de los compuestos **2a**, **3a**, **4a**, y **5a** son resumidos en la tabla 5.

4.3 Reacciones colaterales observadas.

De las reacciones citadas anteriormente se obtuvieron dos tipos de productos colaterales : los 7-N-(2'-oxo-3'-alquil-4'-propanoato de etil)benzimidazoles y los 7-N-(2'-oxoalquil)benzimidazoles. Los primeros son producto de la acilación que ocurre en el grupo amino y se separaron de la mezcla de reacción por cromatografía de columna en silica gel con mezclas de $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$, 97/3 a 95/5 como eluyente.

De la reacción de 1 con malonato de dietilo se aisló el 7-N-(2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol **2b** de punto de fusión $170-171^\circ\text{C}$ con rendimientos de 11.5%, 54.4% y 79.8% cuando la reacción se efectúa en una relación molar 1:1, 1:2 y 1:5 respectivamente. Este se identificó por los datos espectroscópicos de IR y RMN- ^1H . En el espectro de IR (Figura 12) encontramos las bandas más significativas en : 3450 cm^{-1} una banda ancha débil, de tensión N-H, 1744.7 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo éster, en 1648.5 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1598.5 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN- ^1H (Figura 13) mostró en 7.981 ppm una señal simple que pertenece al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son mostradas a campo bajo al igual que los compuestos **2a-5a**, en 7.322 ppm una señal doble de dobles (1H, $J = 7.14\text{ Hz}$), en 7.174

Prot δ Comp.	2-H	5-H	7-N-H	9-H	10-H	11-H	1'-H	2'-H	3'-Ha	3'-Hb
2a	8.24 (s)	3.87 (s)	10.42 (s)	7.902 (d, J = 7.46 Hz)	7.169 (t, J = 7.89 Hz)	7.313 (d, J = 7.33 Hz)			Sustituyente	
3a	8.25 (s)	3.45 (q)	10.57 (s)	7.923 (d, J = 7.70 Hz)	7.138 (t, J = 7.91 Hz)	7.28 (d, J = 8.61 Hz)	1.95 (d)			
4a	8.25 (s)	4.105 (t, J = 6.9 Hz)	10.426 (s)	7.923 (d, J = 7.70 Hz)	7.156 (t, J = 7.86 Hz)	7.286 (d, J = 7.43 Hz)	1.947 (m)	1.375 (m)	0.95 (t, J = 8.448 Hz)	
5a	8.127 (s)	4.19 (t)	10.42 (s)	7.96 (d, J = 7.65 Hz)	7.167 (t, J = 7.92 Hz)	7.262 (dd, J = 7.28 Hz)	2.75 (t)	5.87 (m)	5.183 (dd, J _{trans} = 17.1, J _{gem} = 1.79 Hz)	5.028 (dd, J _{cis} = 9.72, J _{gem} = 1.79 Hz)

TABLA 5. Resumen de los desplazamientos, (δ), cites de acoplamiento (J) que presentan los derivados **2a-5a**, en RMN-¹H.

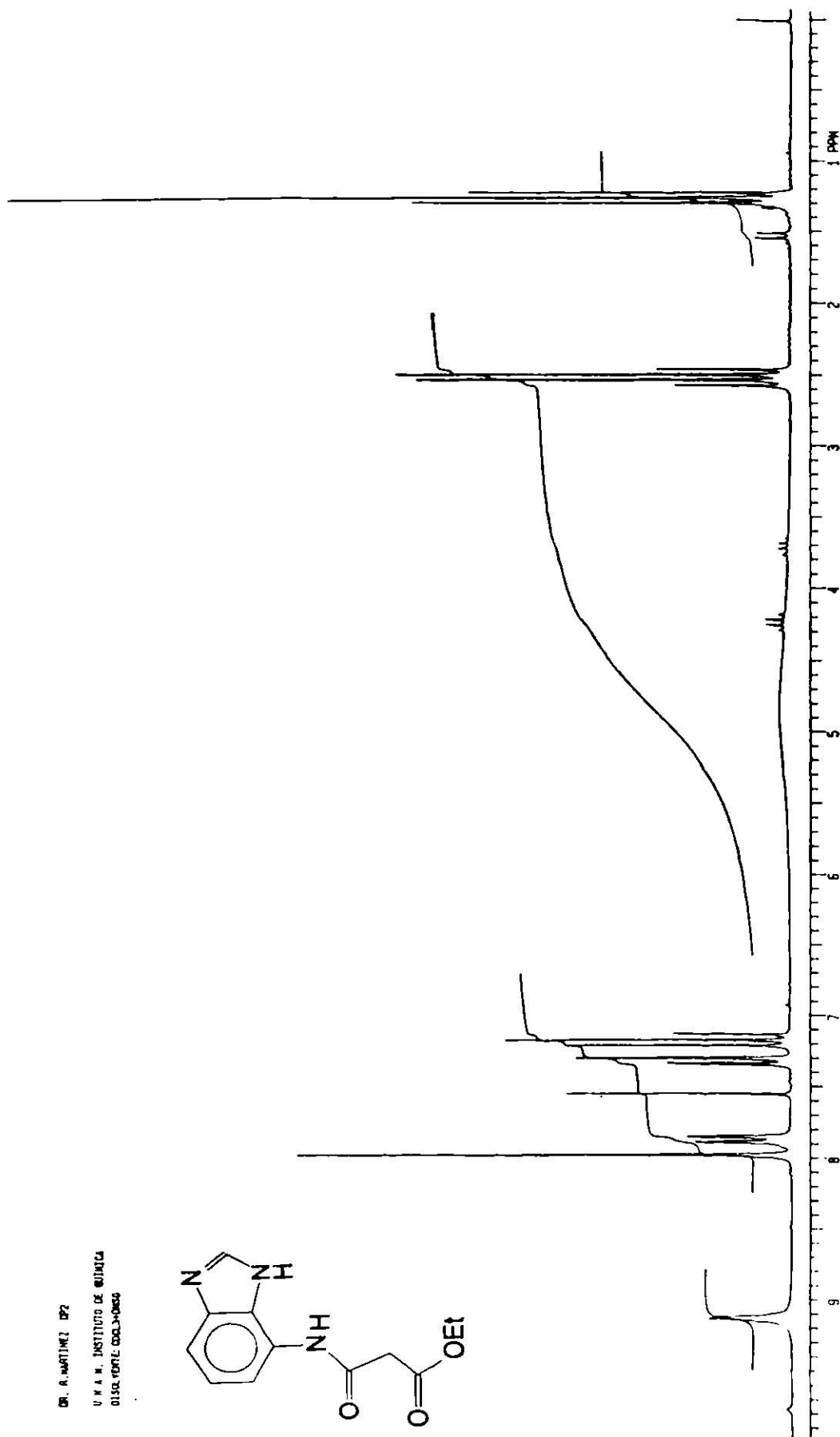
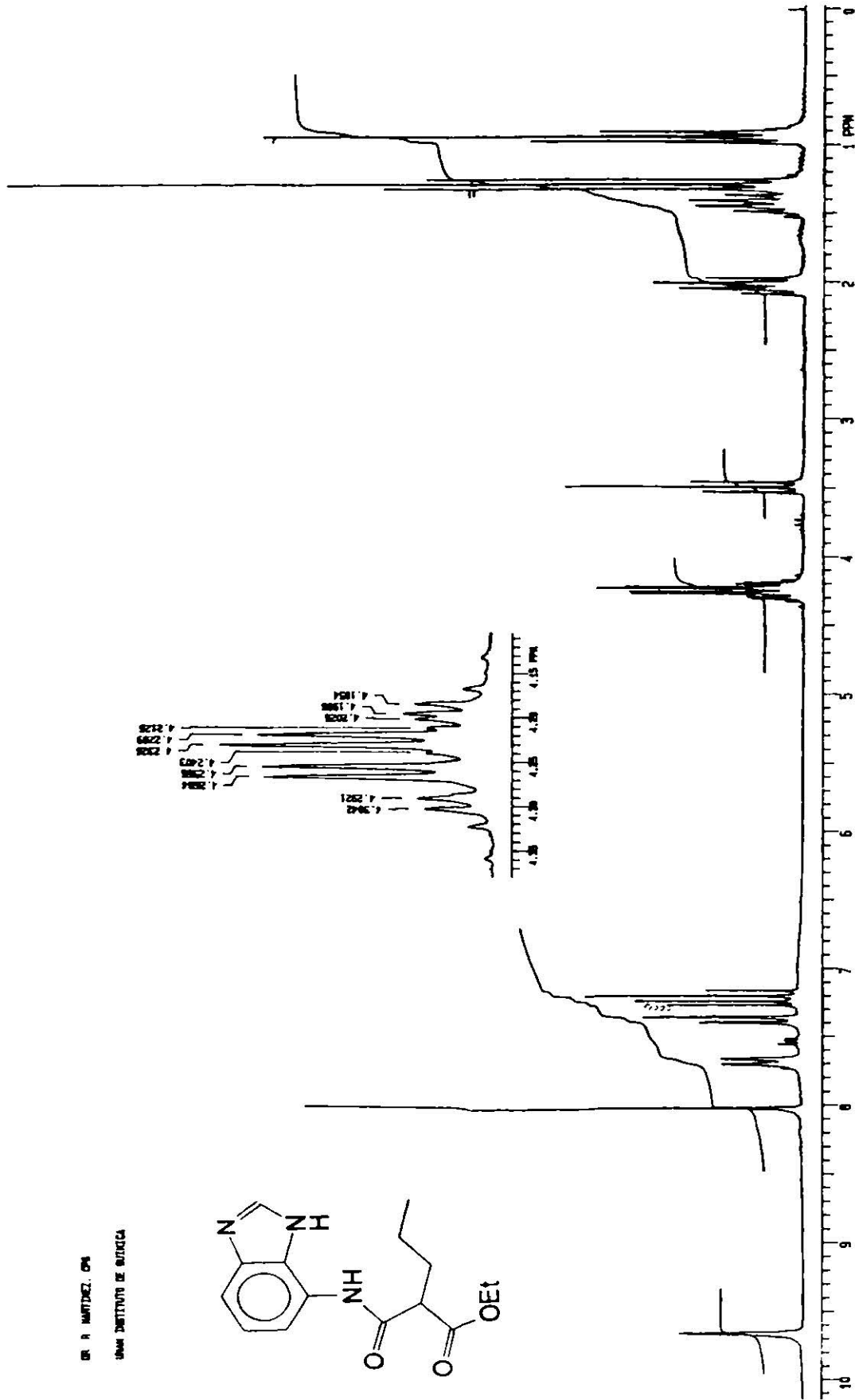


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H a 200 MHz de 7-N-(2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol, **2b**.

ppm una señal triple (1H, $J = 7.94$ Hz) y en 7.86 ppm una señal doble ancha (1H, $J = 7.55$ Hz) que son asignadas a los H-5, H-6 y H-7 respectivamente. En tanto que en 9.13 ppm se encuentra un señal simple ancha que pertenece al H-7-N, en 2.516 ppm una señal cuadruple (2H, $J = 7.6$ Hz) y en 1.261 ppm una señal triple (3H, $J = 7.6$ Hz) que corresponde al H-6' y H-7' de los grupos metileno y metilo respectivamente del grupo éster. La señal debida al H-3' no es observada.

De la reacción de 1 con metilmalonato de dietilo se observa la separación de un líquido que cristaliza impuro aun en la segunda purificación por cromatografía de columna, por lo que no se realizaron los estudios espectroscópicos, aunque exhibe un Rf semejante al compuesto **2b**.

De la reacción de 1 con propilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(2'-oxo-3'-propil-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **4b** que es un líquido viscoso café-naranja con un rendimiento del 38.3%. Identificado por los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. El espectro de IR (Figura 14) mostró las bandas más significativas en : 3250.6 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión N-H, en 1735.1 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo éster, en 1670.3 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1631.4 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 15) mostró en 8.023 ppm una señal simple que corresponde al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son similares a las del compuesto **2b** con la excepción de la señal en 7.378 ppm en la cual no es observable que la señal doble se vuelva a duplicar; en 9.74 ppm se observo una señal simple que corresponde al H-7-N, en 3.491 ppm una señal triple (1H, $J = 7.33$ Hz) que pertenece al H-3, en 2.027 ppm una señal cuadruple (2H, $J = 7.33$ Hz) y en 1.293 ppm señal triple (3H, $J = 7.33$ Hz) que corresponde al H-6 y H-7 respectivamente. En tanto que las señales debidas a los protones de la sustitución alquímica son mostradas en 4.244 ppm una señal multiple que corresponde al H-1", en 1.445 ppm una señal multiple correspondiente al H-2" y en 0.942 ppm una señal triple correspondiente al H-3". El espectro de EM exhibió el patrón de fragmentación siguiente :



DR. R. MARTINEZ, ORS
 CIQMA INSTITUTO DE QUIMICA

Figura 15. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 7-N-(2'-oxo-3'-propil-4'-propanoato de etil)benzimidazol, 4b.

TABLA 6. Patrón de fragmentación de E M, para el compuesto **3b**.

Especie iónica	m/z	Intensidad
[M].*	289	6.1
[M-88]	201	10
[M-128]	161	2
[M-156]	133	100

Nota. Las fragmentaciones posteriores a m/z 133 son características del compuesto **1**.

De la reacción de **1** con alilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(3'-alil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **5b**, que es un líquido viscoso color café con un rendimiento de 50.5%. Este se identificó por los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. El espectro de IR (Figura 16) mostró las bandas más significativas en : 3260 cm⁻¹ una banda debil ancha de tensión N-H, en 1735.2 cm⁻¹ una banda de tensión C=O del grupo éster, en 1669.9 cm⁻¹ una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1630.7 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 17) mostró en 8.034 ppm una señal simple correspondiente al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son similares a las del compuesto **2b**, en 9.74 ppm una señal simple correspondiente al H-7-N, en 3.583 ppm una señal triple que pertenece al H-3', en 2.8 ppm una señal cuadruple y en 1.284 ppm una señal triple que corresponden a los H-6' y H-7' de los grupos metileno y metilo respectivamente del grupo éster. Los protones debidos a la cadena alquílica son mostrados a 4.238 ppm (2H) una señal múltiple correspondiente al H-1"; en 5.809 ppm una señal multiple (1H, J_{trans} = 17.05, J_{cis} = 10.1 Hz) que corresponde al H-2"-x , en 5.15 ppm una señal doble de dobles (1H, J_{trans} = 17, J_{gem} = 1.6 Hz) perteneciente al H-3"-b y que se empalma con una señal doble de dobles en 5.055 ppm (1H, J_{cis} = 10.47, J_{gem} = 1.63 Hz) correspondiente al H-3"-a del acoplamiento ABX del sistema vinílico. El espectro de EM exhibió el ión molecular de m/z 287 con un patrón de fragmentación similar al compuesto **4b**.

DR. R. MARTINEZ, CDR. ABC
S.R.A.B. INSTITUTO DE QUÍMICA

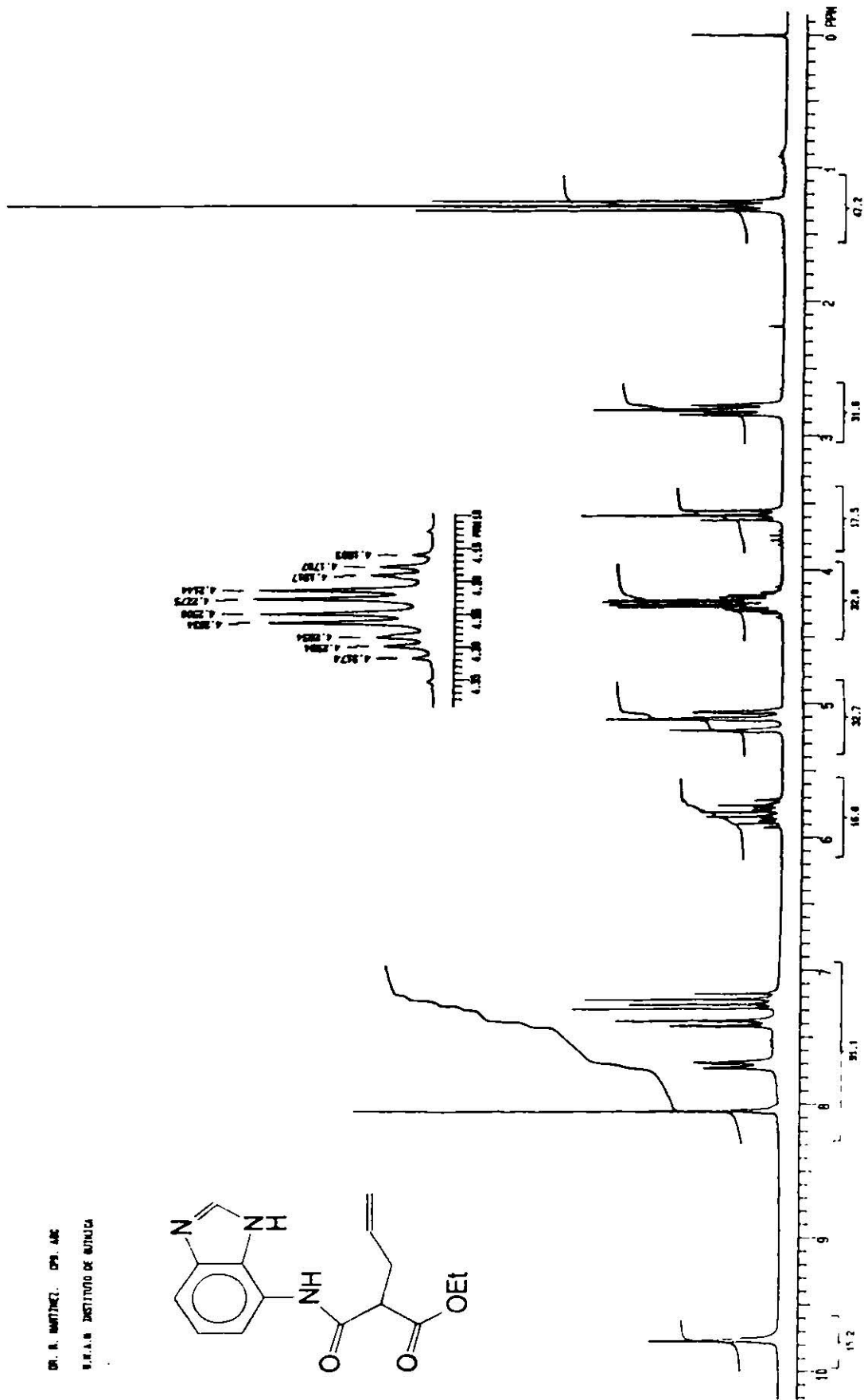
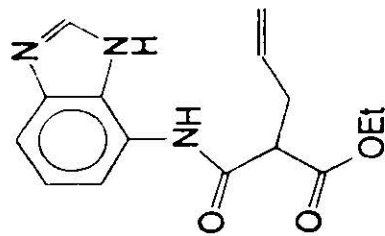


Figura 17. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 7-N-(3'-alil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol-5b

De la reacción de 1 con butilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(3'-butil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)bencimidazol **6b** que es un líquido viscoso color café con un rendimiento del 33%. Este se identificó los los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. El espectro de IR(Figura 18) mostró las bandas más significativas en : 3283.2 cm⁻¹ una banda intensa ancha de tensión N-H, en 1735.7 cm⁻¹ una banda intensa de tensión C=O del grupo éster, en 1668.0 cm⁻¹ una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1630 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 19) mostró en 8.041 ppm una señal simple correspondiente al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son similares a las del compuesto **5b**; en 9.775 ppm una señal simple que corresponde al H-7-N, en 3.479 ppm una señal triple (1H, J = 7.37 Hz) correspondiente al H-3', en 2.033 ppm una señal cuádruple y en 1.283 ppm una señal triple que corresponden a los metileno y metilo respectivamente del grupo éster. Las señales debidas a los protones de la ramificación alquílica son mostrados en 4.232 ppm una señal multiple correspondiente al H-1", en 1.25-1.42 ppm una señal multiple ancha que integra para 7H correspondiente a los H-2" y H-3" y en 0.87 ppm una señal triple ancha que corresponde al H-4". El espectro de EM exhibió el ión molecular de m/z 303 con un patrón de fragmentación similar al compuesto **4b**.

En la tabla 7 se presenta un resumen de los desplazamientos de RMN-¹H de los compuestos **2b-6b**.

Los segundos productos colaterales fueron aislado con una mezcla de CHCl₃/EtOH, 97/3 a 94/6, como eluyente; estos son originados a partir de los compuestos **2b-6b** por una β-eliminación térmica cis. Como podemos concluir al analizar los espectros de masas y los de resonancia magnética nuclear. Este tipo de reacciones implican un estado de transición en el cual se forma un ciclo de 6 átomos y ocurre a través de una transferencia de hidrógeno intramolecular, y no requieren catálisis ácida o básica.⁴⁷ Esquema 19.

DR. R. MARTINEZ. CP-12. AUC
U.N.A.M. INSTITUTO DE QUÍMICA

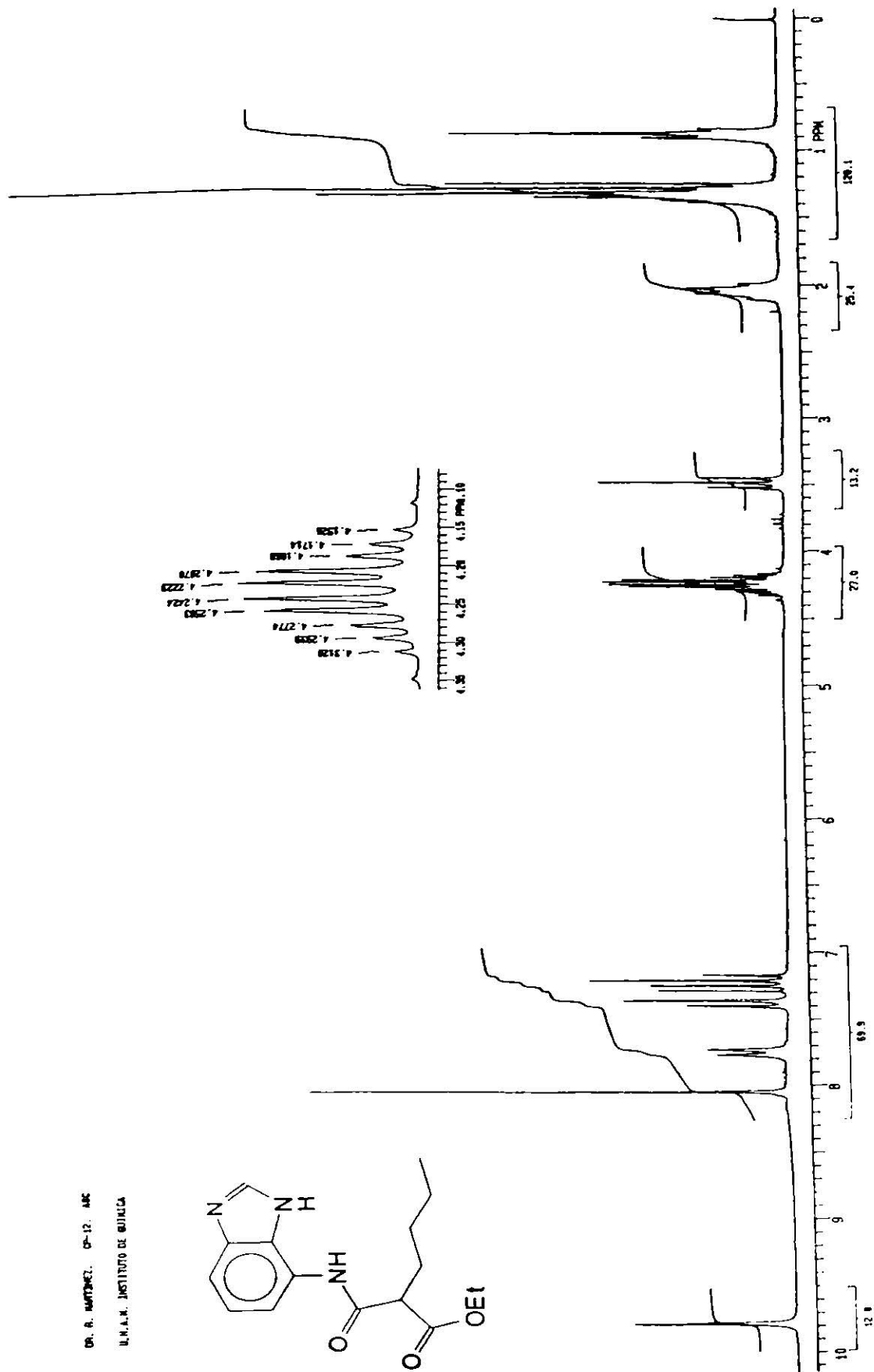
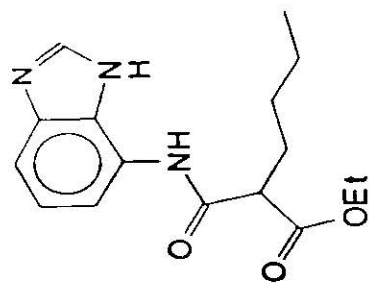
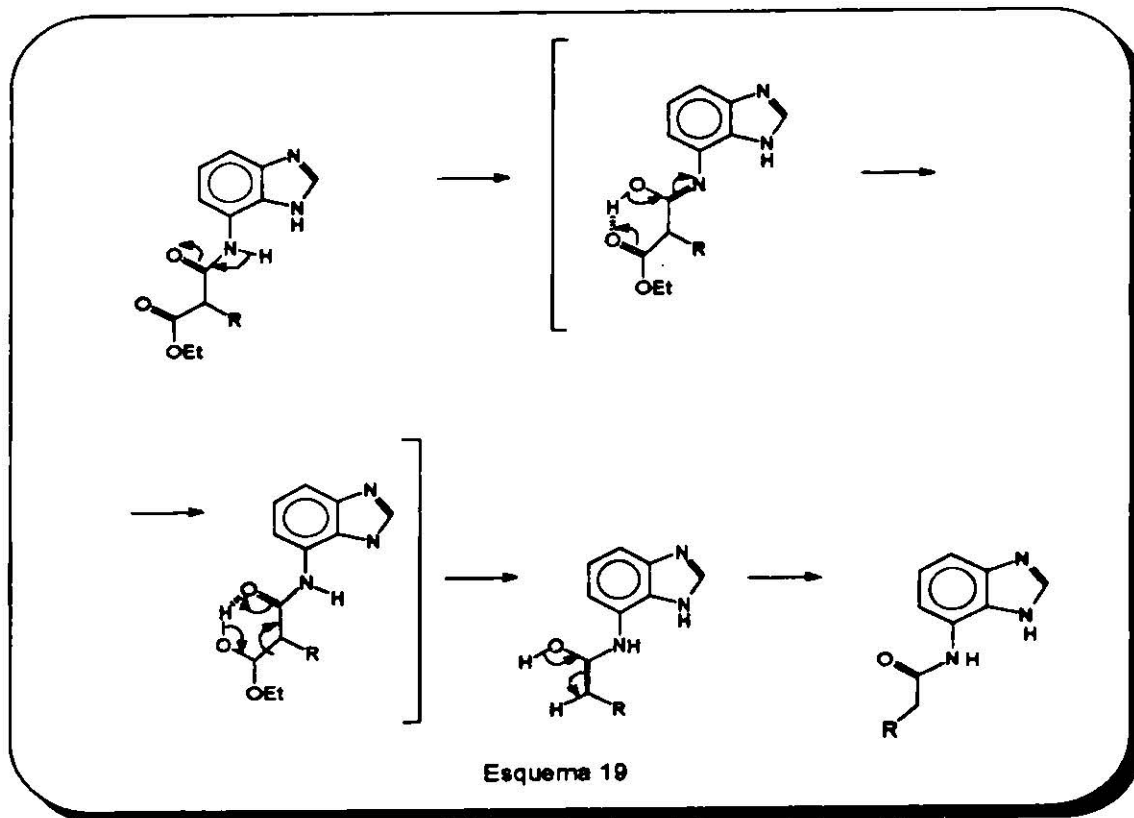


Figura 19. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 7-N-(3'-butil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol, **6b**.

Prot δ Comp	2-H	4-H	5-H	6-H	7-N-H	3'-H	6'-H	7'-H	1"-H	2"-H	3"-H Sustituyente		4"-H
	<u>2b</u>	7.981 (s)	7.322 (dd, J = 7.14 Hz)	7.174 (t, J = 7.94 Hz)	7.86 (d, J = 7.55 Hz)	9.13 (s)	?	2.516 (q, J = 7.6 Hz)	1.261 (t, J = 7.6 Hz)				
<u>4b</u>	8.023 (s)	7.378 (d, J = 7.51 Hz)	7.201 (t, J = 7.92 Hz)	7.687 (d, J = 7.87 Hz)	9.66 (s)	3.491 (t, J = 7.33 Hz)	2.027 (q, J = 7.33 Hz)	1.293 (t, J = 7.33 Hz)	4.244 (m)	1.445 (m)	0.942 (m)		
<u>5b</u>	8.034 (s)	7.382 (dd, J = 7.7 Hz)	7.203 (t, J = 7.8 Hz)	7.695 (d, J = 7.7 Hz)	9.74 (s)	3.583 (t)	2.8 (q, J = 7.11 Hz)	1.284 (t, J = 7.14 Hz)	4.238 (m)	5.809 (m, Jtrans = 17.05, Jcis = 10.1 Hz)	a5.15 (dd, Jtrans = 17, Jgem = 1.6 Hz)	b5.085 (dd, Jcis = 10.42, Jgem = 1.63 Hz)	
<u>6b</u>	8.041 (s)	7.368 (d, J = 7.40 Hz)	7.2 (t, J = 7.89 Hz)	7.741 (d, J = 7.69 Hz)	9.775 (s)	3.479 (t, J = 7.37 Hz)	2.033 (q)	1.283 (t)	4.232 (m)	1.25 (m)	-1.42		0.87 (t, J = 6.84 Hz)

TABLA 7. Resumen de los desplazamientos, (δ), ctes de acoplamiento (J) que presentan los derivados 2b-6b, en RMN-¹H.



De la reacción de 1 con metilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(2'-oxopropil)bencimidazol **3c** de punto de fusión 215-217°C con un rendimiento del 3.2%. Este se identificó por los datos espectroscópicos de IR y EM. El espectro de IR (Figura 20) mostró las bandas mas significativas en : 3520 cm^{-1} una banda ancha debil de tensión N-H, en 1655 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1625 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión C=N. El Espectro de E M exhibió el patrón de fragmentación siguiente:

TABLA 8. Patrón de Fragmentación en EM, para el compuesto **3c**.

Especie iónica	m/z	Intensidad
[M]. ⁺	189	26
[M-29]	160	7.8
[M-56]	133	66.9

Nota. Las fragmentaciones posteriores a m/z 133 son características del compuesto **1**.

De la reacción de **1** con propilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(2'-oxobutil)bencimidazol **4c**, de punto de fusión 217-218 °C con un rendimiento de 3.3%. Este se identificó por los datos espectroscópicos de IR, RMN-¹H y EM. El espectro de IR (Figura 21) mostró las bandas más características en : 3430.5 cm⁻¹ una banda debil ancha de tensión N-H, en 1648.5 cm⁻¹ una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1633 cm⁻¹ una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN-¹H (Figura 22) mostró en 7.976 ppm una señal simple correspondiente al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son mostradas a campo bajo en 7.331 ppm una señal doble de dobles (1H, J = 8.11 Hz), en 7.193 ppm una señal triple (1H, J = 7.9 Hz) y en 7.88 ppm una señal doble ancha (1H, J = 7.56 Hz) que corresponden a los H-4, H-5 y H-6 respectivamente; en 8.903 ppm una señal simple que corresponde al H-7-N y las señales debidas a los protones de la cadena alquílica son mostrados a campo alto, en 2.48 ppm una señal triple (2H, J = 7.28 Hz) que corresponde al H-3', en 1.65-1.83 ppm una señal multiple (2H) correspondiente al H-4', en 1.32-1.53 ppm una señal multiple (2H) correspondiente al H-5' y en 0.955 ppm una señal triple (3H, J = 7.18 Hz) correspondiente al H-6'. El espectro de EM exhibió el ión molecular [M].⁺ de m/z 217 y el pico base de m/z 133 con un patrón de fragmentación semejante al compuesto **3c**.

De la reacción de **1** con alilmalonato de dietilo se obtuvieron trazas de un compuesto **5c** de punto de fusión 183-185°C con las características similares a los compuestos **3c** y **4c** y solo se realizó el espectro de IR (Figura 23) mostrando las

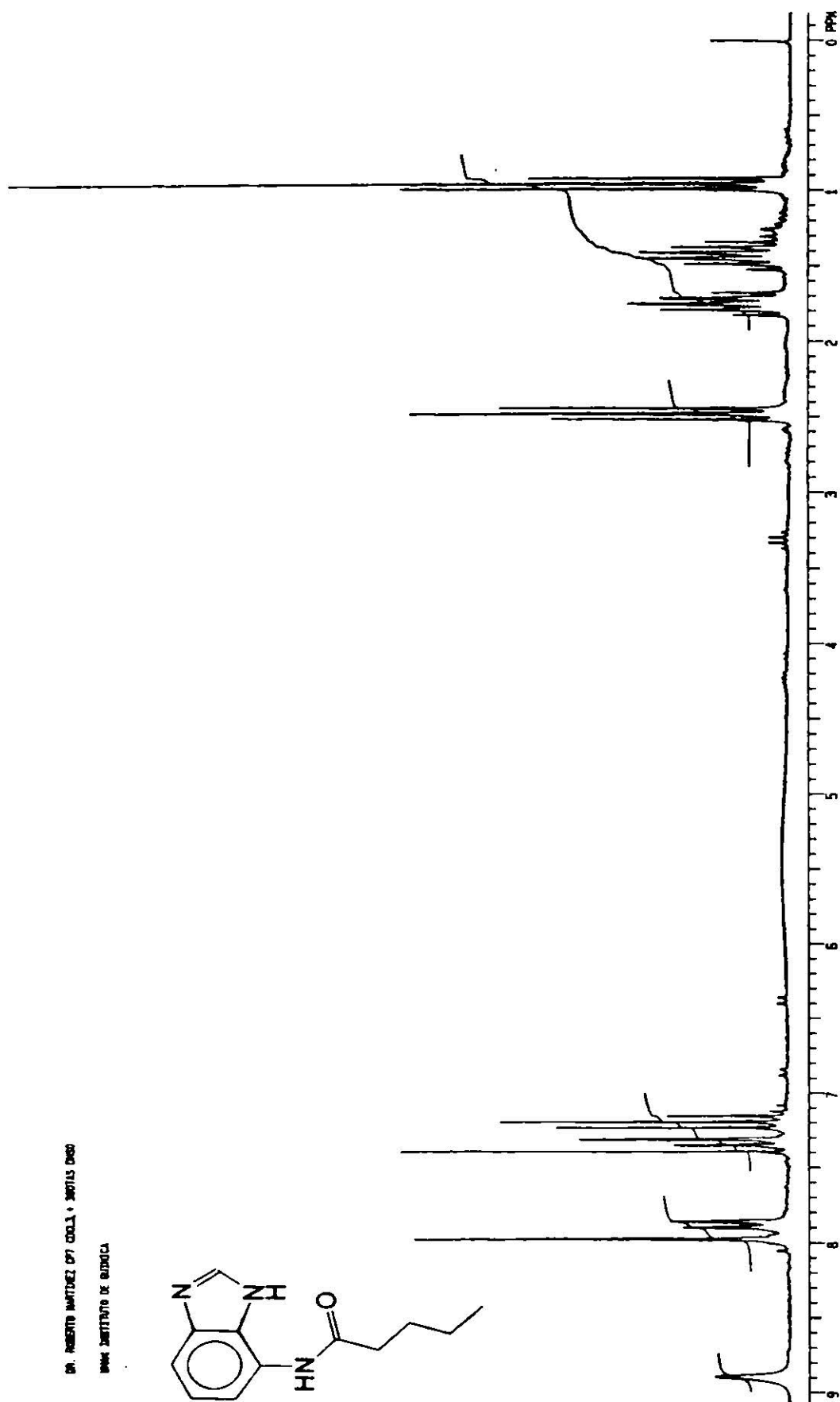


Figura 22. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 7-N-(2'-oxobutyl)benzimidazol. **4c**.

bandas significativas de estos compuestos, en 3420 cm^{-1} una banda debil ancha de tensión N-H, en 1649.4 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo amida .

De la reacción de 1 con butilmalonato de dietilo se obtuvo el 7-N-(2'-oxohexil)benzimidazol 6c, de punto de fusión $210-211^{\circ}\text{C}$ con un rendimiento de 10.25%. Este se identifico en base a los datos espectroscópicos de IR, RMN- ^1H y EM. El espectro de IR (Figura 24) mostró las bandas más significativas en : 3240 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión N-H, en 1650 cm^{-1} una banda intensa de tensión C=O del grupo amida y en 1630 cm^{-1} una banda de intensidad media de tensión C=N. El espectro de RMN- ^1H (Figura 25) mostró en 7.990 ppm una señal simple correspondiente al H-2; las señales debidas a los protones bencénicos son similares a las del compuesto 4c; en 8.855 ppm una señal simple que corresponde al H-7-N, las señales debidas a los protones de la cadena alquílica son mostrados a campo alto, en 2.483 ppm una señal triple (2H, $J = 7\text{ Hz}$) que corresponde al H-3', en 1.773 ppm una señal multiple ancha (2H) correspondiente al H-4', en 1.28-1.45 ppm una señal multiple ancha (4H) corresponde a los H-5' y H-6', y en 0.913 ppm una señal triple ancha (3H, $J = 7\text{ Hz}$) correspondiente al H-7'. El espectro de EM exhibió el ión molecular $[\text{M}]^{+} 231$ con un patrón de fragmentación similar al compuesto 4c.

En la tabla 9 se presenta un resumen de los desplazamiento de RMN- ^1H de los compuestos 4c y 6c.

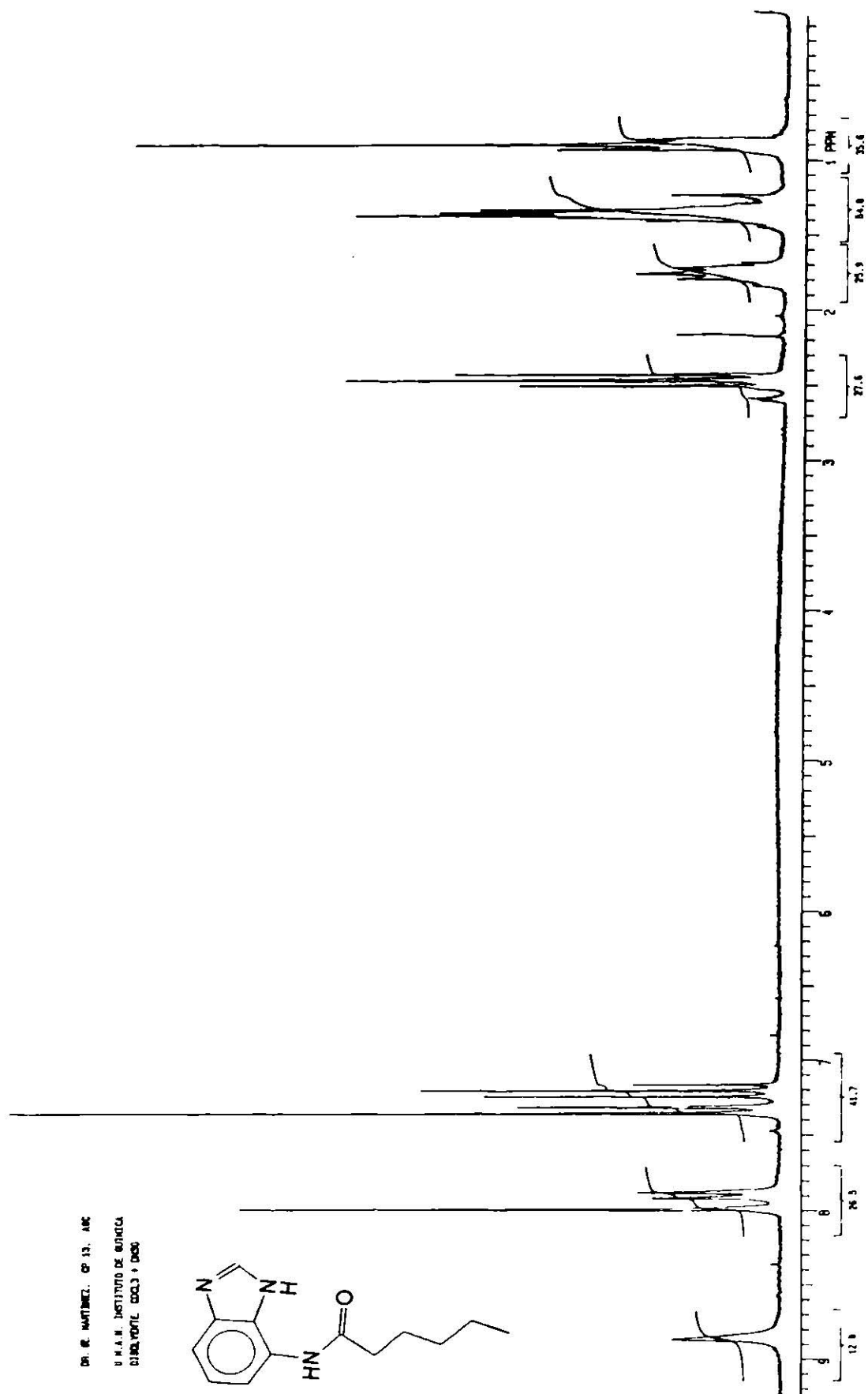


Figura 25. Espectro de RMN-¹H a 200 MHz de 7-N-(2'-oxohexil)benzimidazol, 6c.

Prot δ Comp	2-H	4-H	5-H	6-H	7-N-H	3'-H	4'-H	5'-H	6'-H	7'H
<u>4c</u>	7.976 (s)	7.331 (dd, J = 8.11 Hz)	7.193 (t, J = 7.9 Hz)	7.88 (d, J = 7.56 Hz)	8.903 (s)	2.48 (t, J = 7.28 Hz)	1.65-	1.32-	0.955 (t)	
							1.83 (m)	1.53 (m)		
<u>6c</u>	7.99 (s)	7.34 (dd, J = 8.36 Hz)	7.208 (t, J = 7.87 Hz)	7.894 (d, J = 7.69 Hz)	8.855 (s)	2.483 (t, J = 7 Hz)	1.773	1.28-		9.13 (t, J = 7 Hz)
							(m)	1.45 (m, señal ancha)		

TABLA 9. Resumen de los desplazamientos, (δ), ctes de acoplamiento (J) que presentan los derivados 4c y 6c, en RMN-¹H.

CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron los productos planeados originalmente 5-alkil-7-H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dionas, **2a** a **6a**, en bajos rendimientos, para mejorarlos se probaron tres tipos de medios de reacción : en exceso de malonato de dietilo (reacciones no catalizadas), en medio aprótico fuertemente polar (en DMSO) y en medio básico (etóxido de sodio/etanol); de las cuales sólo en el primer tipo se lograron obtener los productos esperados.

2. De las reacciones no catalizadas obtuvimos el mejor rendimiento (aproximadamente 20%) con una relación de reactivos de 1:2, una mol de 4(7)-aminobenzimidazol por 2 moles del malonato respectivo, durante tres horas de reacción.

3. Debido a estos bajos rendimientos se obtuvieron los productos secundarios 7N-(2'-oxo-3'-alkil-4'-propanoato de etil)benzimidazoles, a los que mencionamos como **2b-6b**, con rendimientos del orden del 50% y como derivados de estos se pudieron caracterizar unos productos 7N-(2'-oxoalkil)benzimidazoles, **3c**, **4c** y **6c**, en aproximadamente 10% de rendimiento.

4. Como se había mencionado en los antecedentes,²⁸ ocurre una reacción de acilación en el grupo amino (7-N) preferentemente, esto da origen a los productos **2b-6b**. Como la obtención de **2a-6a** implica además una reacción de condensación, consideramos que para ésta se presentan ciertos factores estéricos en cuanto a la rigidez del N-1 en el anillo e incluso poca disponibilidad del par nucleofílico que entra en resonancia con el grupo imino vecino, lo que se refleja en los bajos rendimientos obtenidos.

5. Para obtener cualquiera de los productos ya sean de la serie **a**, o de la serie **b**, se necesitaron altas temperaturas, aproximadamente 180°C.

BIBLIOGRAFIA.

1. P. N. Preston, *Chem. Rev.*, **74**, 279(1974).
2. T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Ed. Longman Scientific & Technical, 1985, Cap **7**, 187.
3. R. Bonnett, *Chem. Rev.*, **63**, 573(1963).
4. M. R. Grimmett, *Advan. Heterocyclic Chem.*, **12**, 103(1970).
5. Nombre comercial (Fisons Ltd.).
6. D. G. O'Sullivan, y A. K. Wallis, *J. Med. Chem.*, **15**, 103(1972).
7. D. G. O'Sullivan, D. Pantic, y A. K. Wallis, *Experientia*, **24**, 661(1968).
8. W. R. Roderick, C. W. Nordeen, A. M. Von Esch., y R. N. Appell, *J. Med. Chem.*, **15**, 655(1972).
9. George R. Newkome, William W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry*, Ed. John Wiley & Sons, 1982, Cap **26**, 371.
10. L. A. Paquette, *Nonbenzenoid Aromatics*, J. P. Snyder, Ed. Academic Press, New York, 1969, Cap. **5**, 249.
11. T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, Ed. Longman Scientific & Technical, 1985, Cap **10**, 339.
12. L. H. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **22**, 1(1979); M. Williams, *J. Med. Chem.*, **26**, 619(1983).
13. *Chem. Abstr.*, **103**, 116118u; Stefancich G., Artico M., Corelli F., Silvestri R., De Feo G., Mazzanti G., Durango L., Palmeri M., *Farmaco*, Ed. Sci., **40(6)**, 429(1985).
14. Kukla, Michael Joseph, Breslin, Henry Joseph, Raeymaekers, Alfons Herman Margaretha, Van Gelder, Josephus Ludavicus Jassen, Paul Adriach (*Janssen Farmacéutica N. V.*), 29 Aug 1990, G. B. Appl 89/4, 108 23 Feb. 1989; *Chem. Abstr.*, **114**, 62128d(1991).
15. J. B. Wright, *Chem. Rev.*, **48**, 397(1951).

16. B. A. Poral-Koshits y G. M. Kharkharova, *Zh. Obshch. Khim.*, **24**, 1651(1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 13224h(1955).
17. D. W. Hein, R. J. Alheim, y J. J. Leavitt, *J. Amer. Chem. Soc.*, **79**, 427(1957); C. Hennart, *Ind. Chim. Belge*, **31**, 547(1966).
18. R. Roger y D. G. Nielson, *Chem. Rev.*, **61**, 179(1961).
19. I. N. Somin y A. S. Petrov, *J. Gen. Chem. USSR*, **34**, 3177(1964); I. N. Somin, A. S. Petrov, y S. G. Kuznetsou, *J. Org. Chem. USSR*, **1**, 1454(1965).
20. R. Garner y H. Suschitzky, *Chem. Commun*, 129(1967).
- 21 Alan R. Kritzck, M. R. Grimmett, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, **5**, 470(1984).
22. R. H. Smith y H. Suschitzky, *Tetrahedron*, **16**, 80(1961); R. A. Abramovitch, B. A. Davis, y R. A. Brown, *J. Chem. Soc. C*, 1146(1969).
23. R. Garner, G. V. Garner, y H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. C*, 825(1970).
24. D. W. S. Latham, O. Meth-Cohn, y H. Suschitzky, *Chem. Commun*, 41(1973).
25. Gunter Neef, Ulrich Eder, y Gerhard Saver, *J. Org. Chem.*, **46**, 2824(1981).
26. Robert E. Lyle y John L. LaMattina, *J. Org. Chem.*, **40(4)**, 438(1975).
27. Hinde A. L. Radom L., Rasmussen M., *Austr. J. Chem.*, **32**, 11(1979).
28. Strong P. L., Belles W. S., *Chem. Abstr.*, **94**, 94398k(1972).
29. A. Hafner y C. König, *Angew Chem.*, **75**, 89(1963); W. Lwowski, T. J. Maricich y T. W. Mattingly Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1200(1963); *Ibid.*, **87**, 3630(1965); R. J. Cotter y W. F. Beach, *J. Org. Chem.*, **29**, 751(1964).
30. W. Lwowski y R. L. Johnson, *Tetrahedron Lett.*, 891(1967).
31. E. Vogel, H. J. Altenbach, J. M. Drossard, H. Schmickler, y H. Stegelmeier, *Angew Chem. Int. Ed.*, **19**, 1016(1980).
32. H. Prinzbach, R. Fuchs, y R. Kitzing, *Angew Chem. Int. Ed.*, **7**, 67(1968).
33. E. F. V. Scriven, *Reactive Intermediates*, R. A. Abramovitch, Plenum, New York, **2**, 1982.
34. L. A. Paquette y J. H. Barrett, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2590(1966); L. A. Paquette, J. H. Barrett, y D. E. Kuhla, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3616(1969).

35. R. Heffmann y R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4388(1965).
36. L. A. Paquette, D. E. Kuhla, y J. H. Barrett, *J. Org. Chem.*, **34**, 2879(1969).
37. Alan R. Katritzky, Charles W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Waltyer I. Wouski, Pergamon Press, **7**, 388-478(1984).
38. R. Allmann, A. Frankowski, y J. Streith, *Tetrahedron*, **20**, 581(1972).
39. E. Bullock, R. A. Carter, R. N. Cochrane, B. Gregory ,y D. C. Shields, *Can J. Chem.*, **55**, 895(1977).
40. F. D. Popp y A. C. Noble, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **8**; 21, 57(1967).
41. F. D. Popp y A. C. Noble, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **8**; 21, 55, 69(1967); G. A. Archer y L. H. Sternbach, *Chem. Rev.*, **68**; 747, 781(1968).
42. L. H. Sternbach, E. Reeder, O Keller, y W. Metlesics, *J. Org. Chem.*, **26**, 4488(1961).
43. D. Lloyd, H. McNab y D. P. Marshall, *J. Chem. Soc.*, Perkin Trans. **1**, 1978, 1453.
44. S. M. Smith, G. Tennant, *Heterocyclic Compounds*, P. N. Preston, John Wiley & Sons-Inc., Parte **2**, 1980, 523; W. Knoblock y G. Lietz, *J. Prakt. Chem.*, **308**, 113(1967).
45. Marcos A., Pedregal C., Avendaño C., *Tetrahedron*, **47(35)**, 7459(1991).
46. Donald L. Pavia, G. M. Lampman, G. S. Kriz Jr., *Introduction to Organic Laboratory Techniques*, W. B. Saunders Company, 337(1976).
47. Francis A. Carey y Richard J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Parte **B**, Plenum/Rosetta, New York, 234(1977).
48. Técnica descrita en el *J. Org. Chem.*, **43**, 2923 (1978).

APENDICE
ESPECTROS DE IR

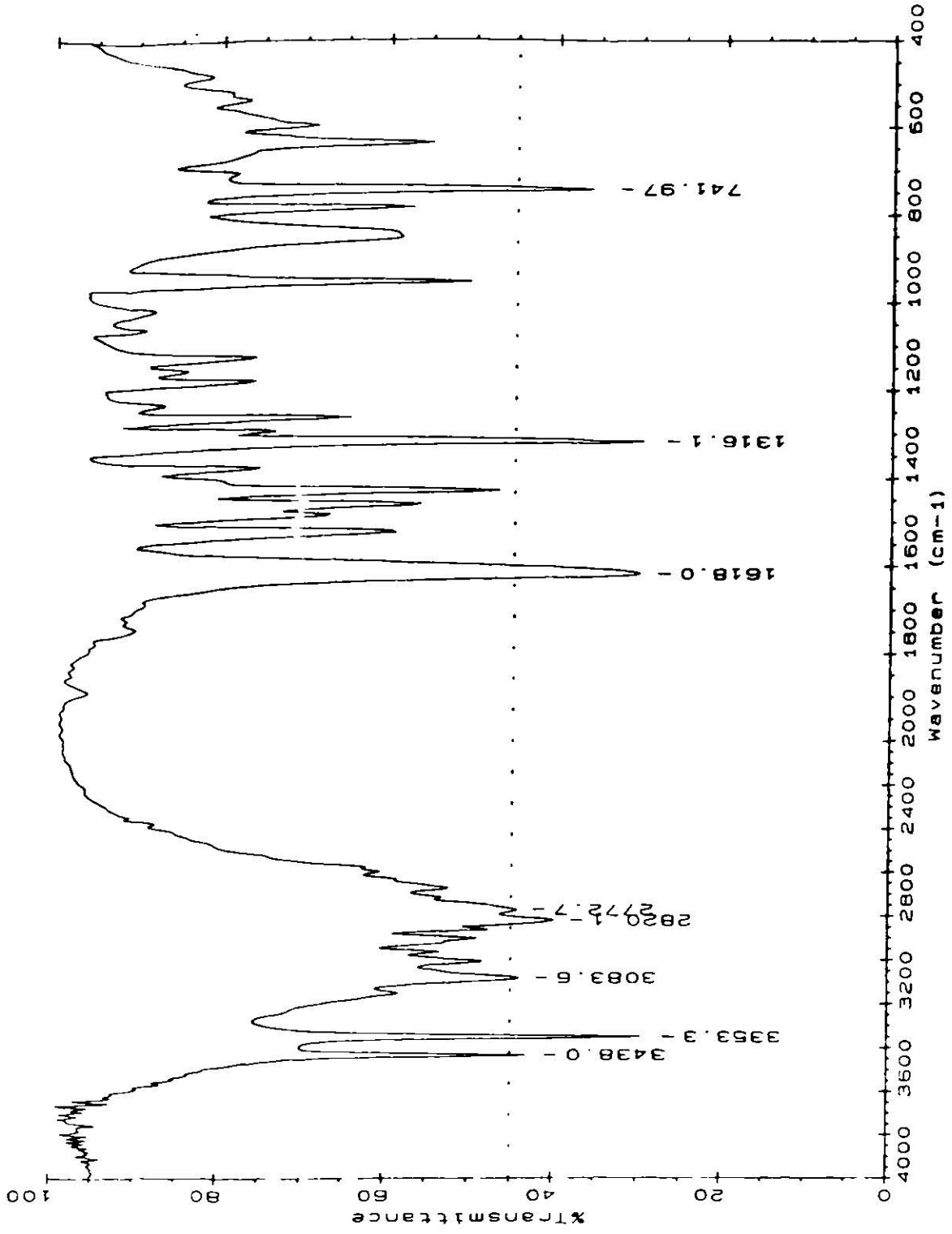


Figura 3. Espectro de IR de 4(7)-aminobenzimidazol, 1.

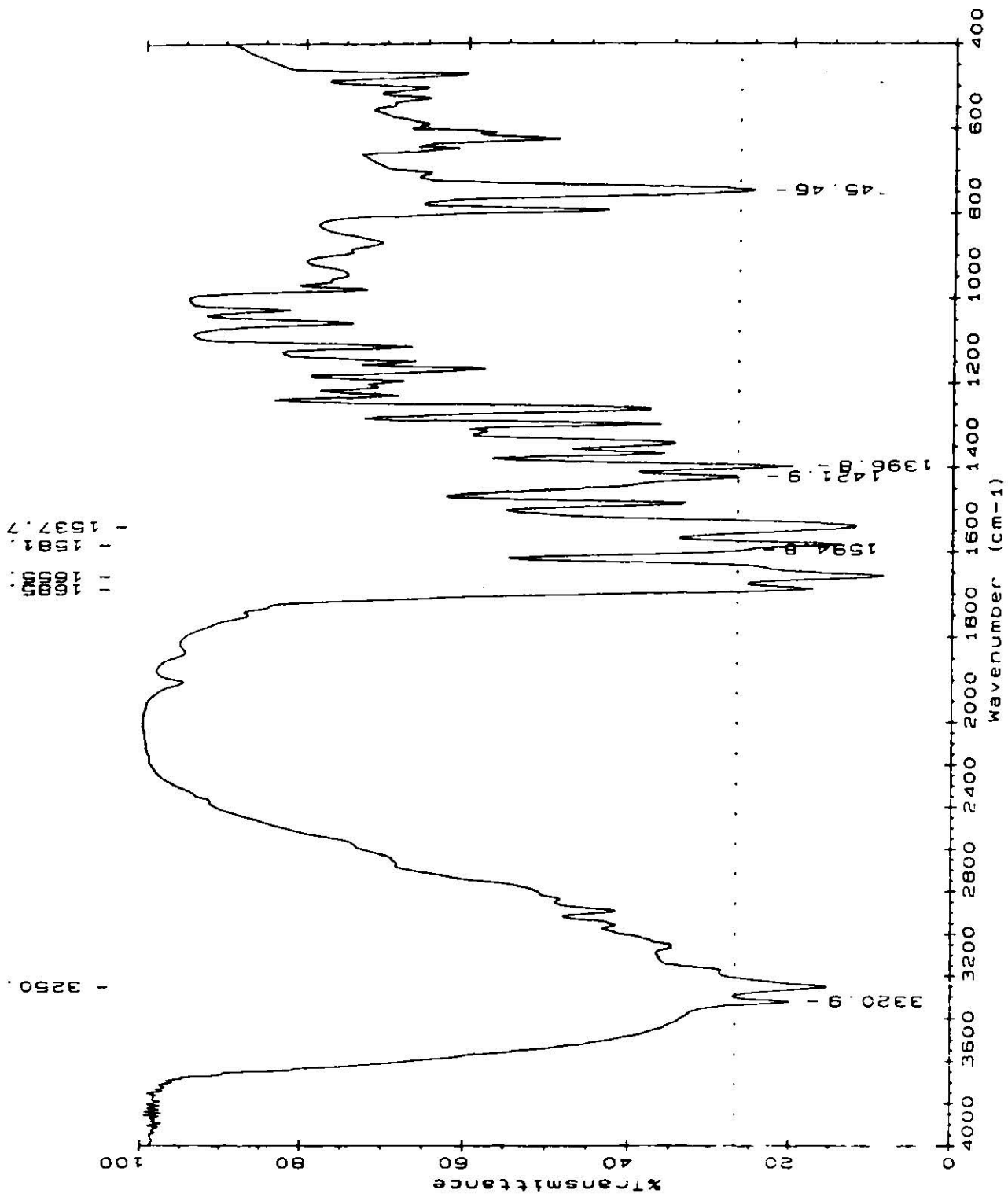


Figura 5. espectro de IR de 5-dihidro-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, **2a**.

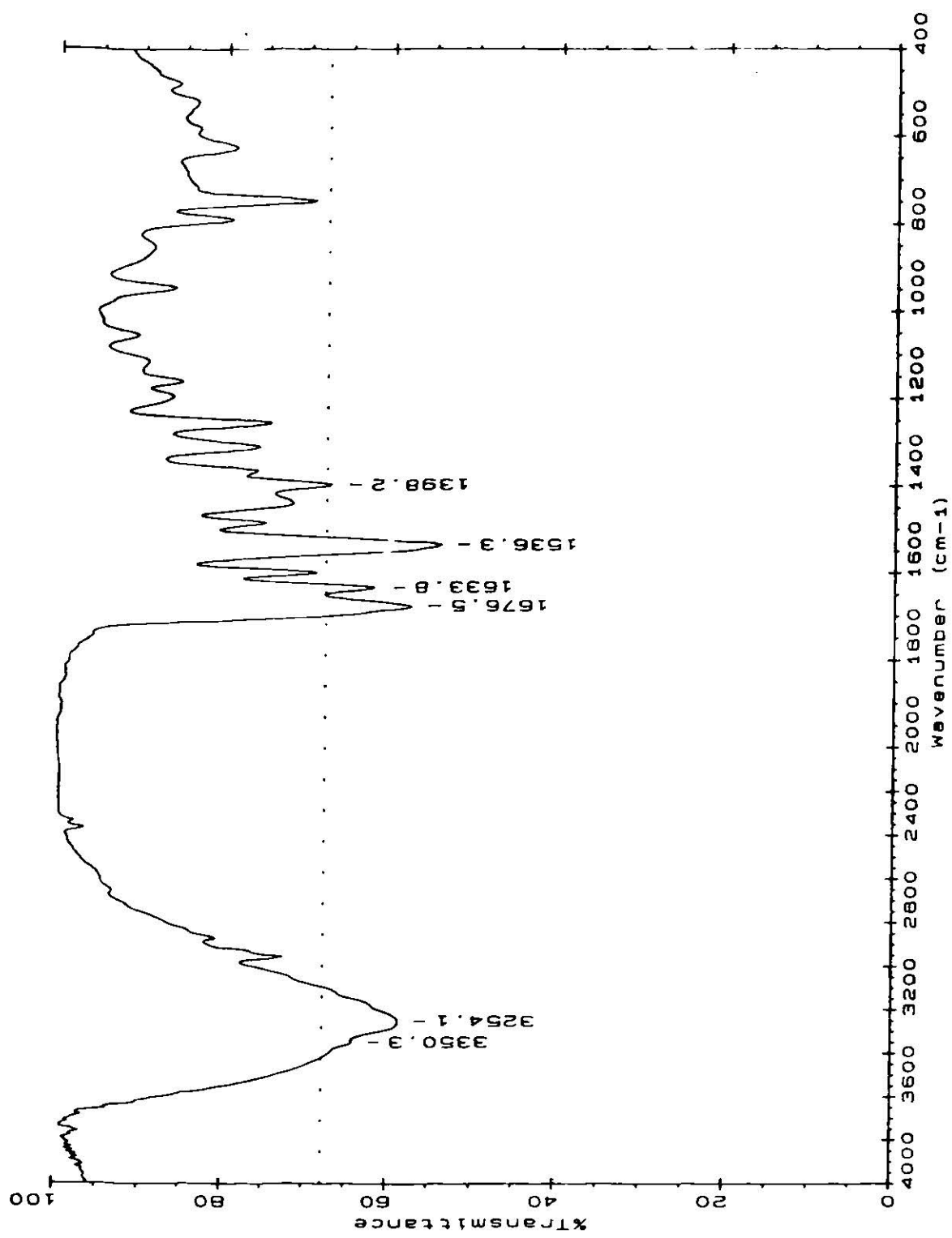


Figura 8. Espectro de IR de 5-propil-7H-imidazo[1,5,4-cf][1,5]benzodiazepin-4,6-diona, 4a.

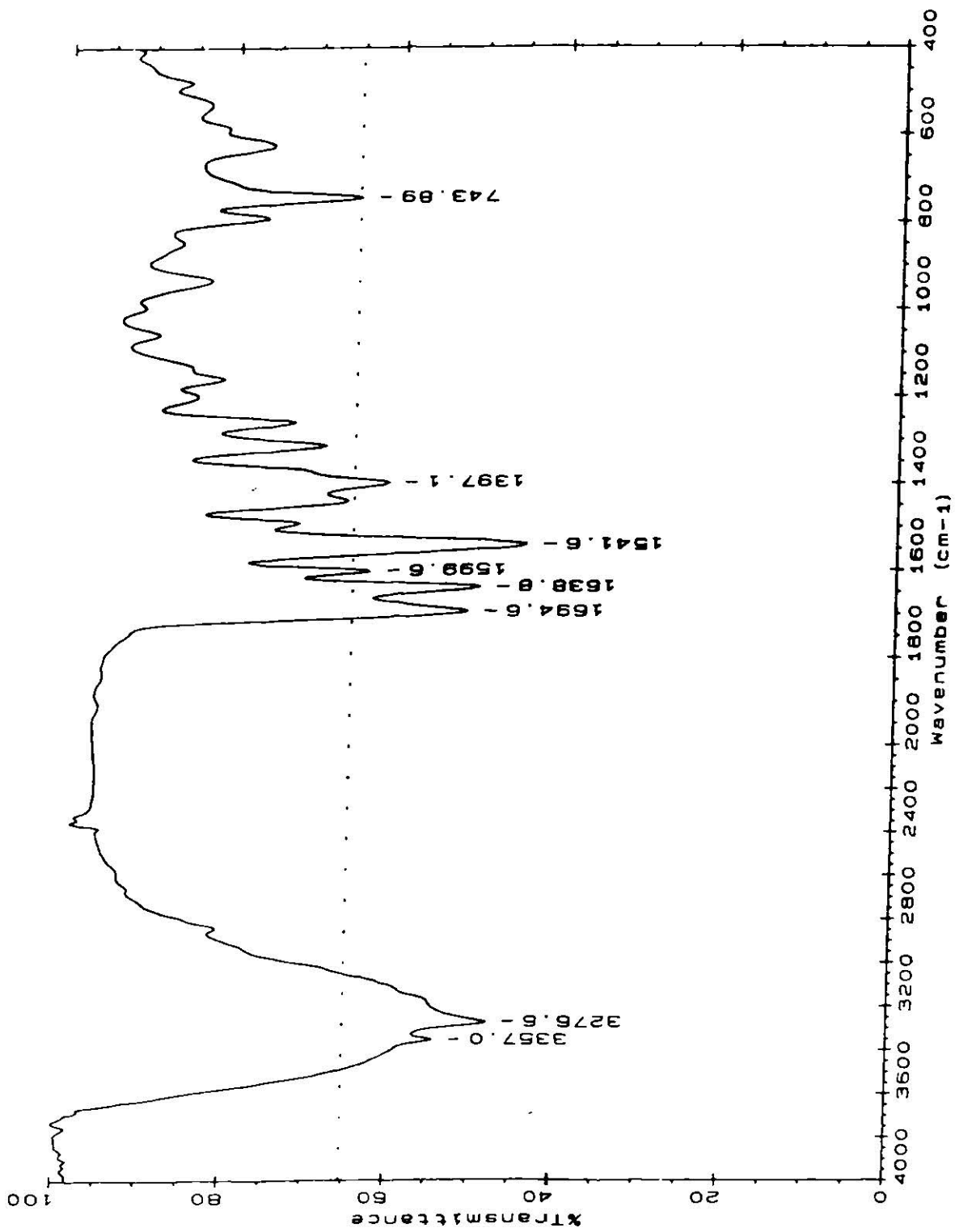


Figura 10. Espectro de IR de 5-allyl-7H-imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepin-4,6-dione, 5a.

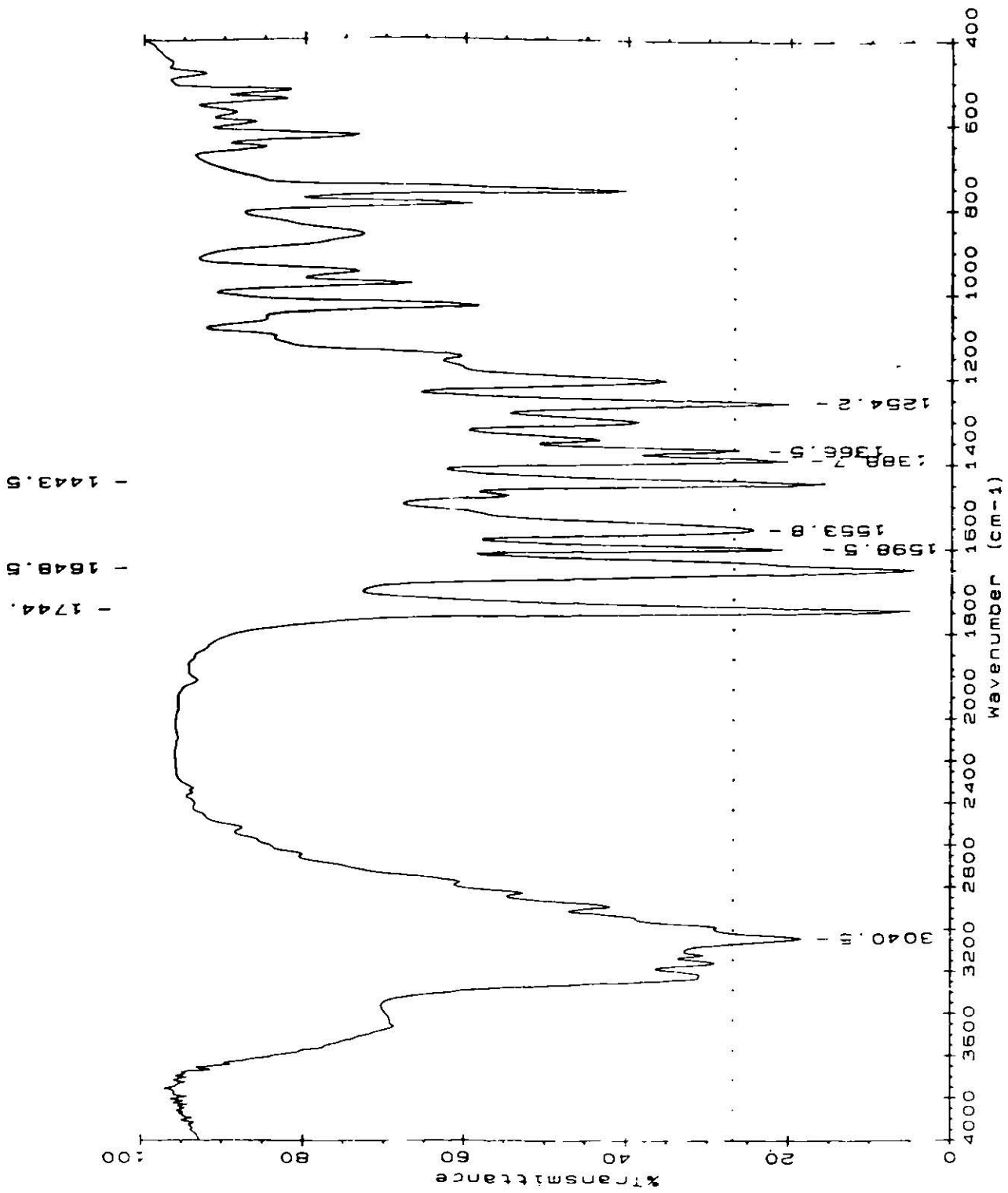


Figura 12. Espectro de IR de 7-N-(2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol, 2b.

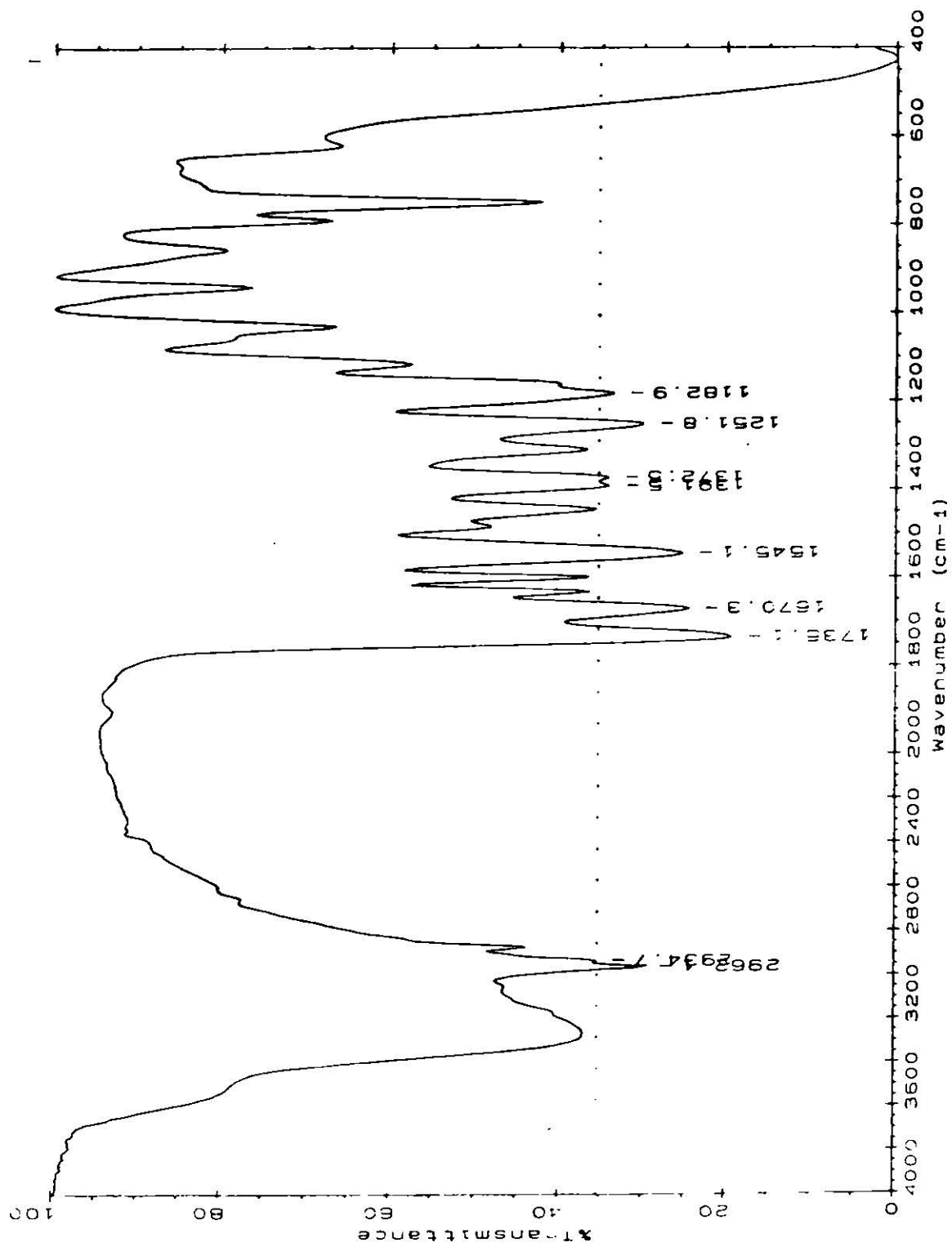


Figura 14. Espectro de IR de 7-N-(2'-oxo-3'-propil-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **4b**.

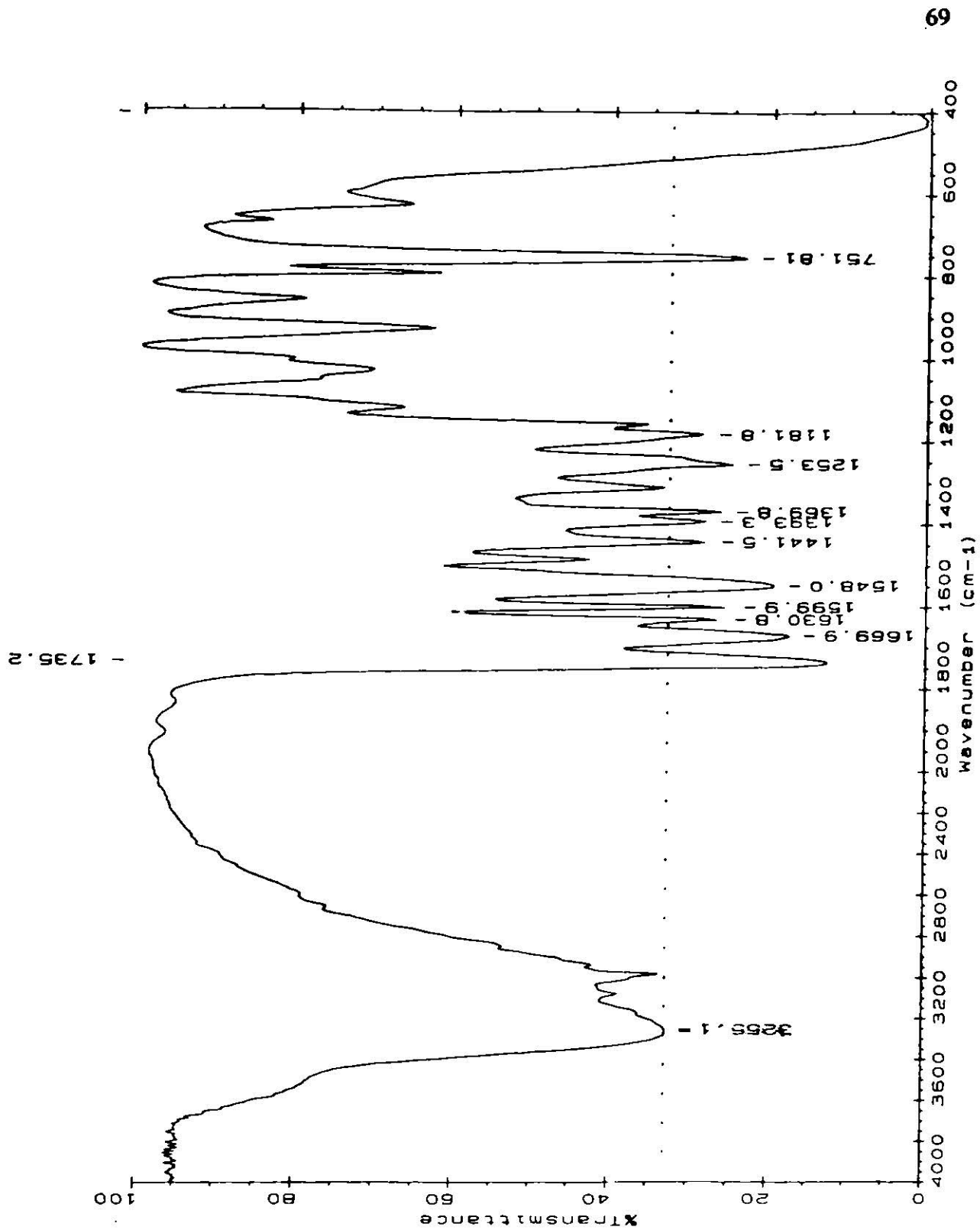


Figura 16. Espectro de IR de 7-N-(3'-alil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)benzimidazol, **5b**.

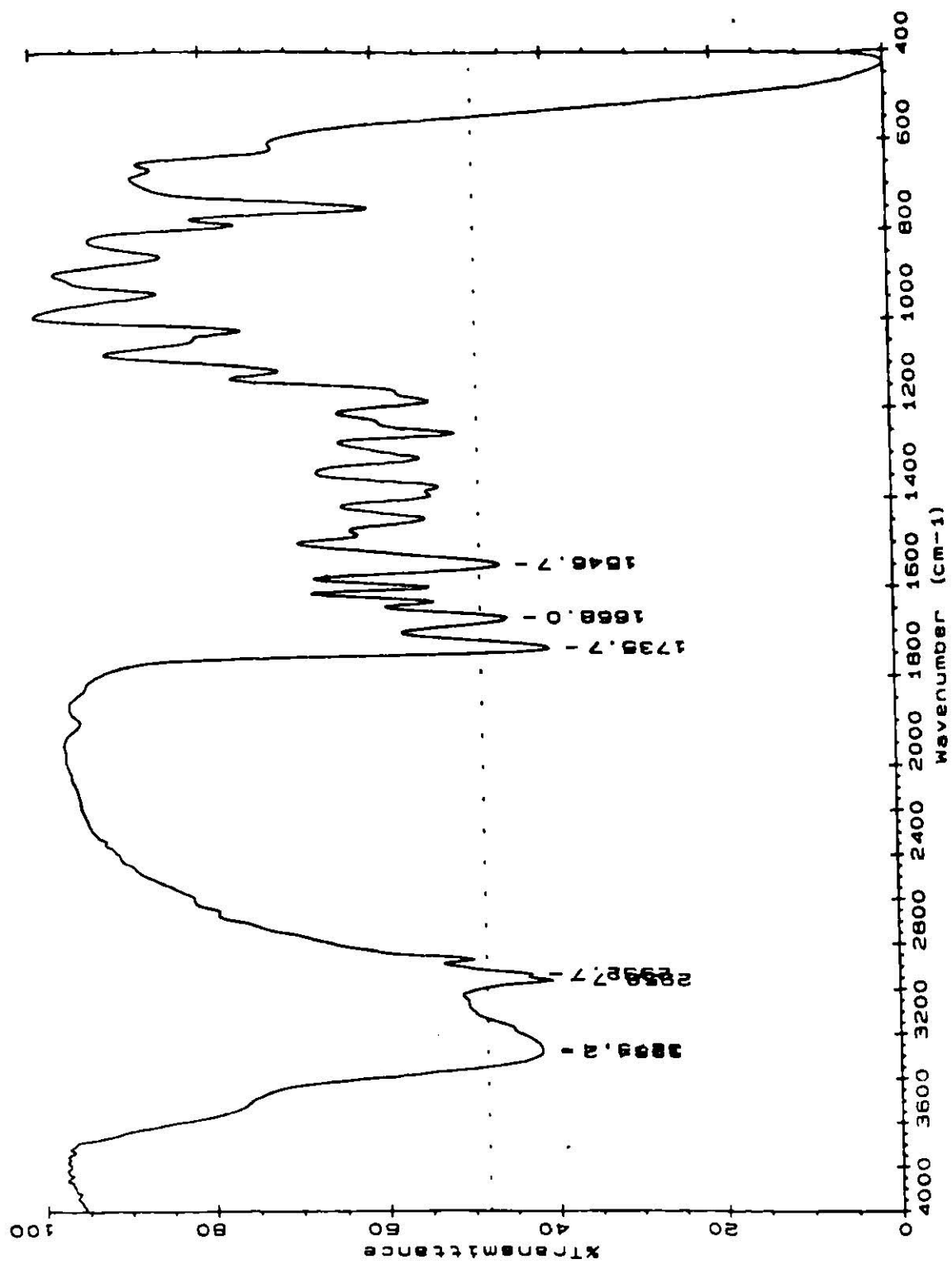


Figura 18. Espectro de IR de 7-N-(3'-butil-2'-oxo-4'-propanoato de etil)bencimidazol, **6b**.

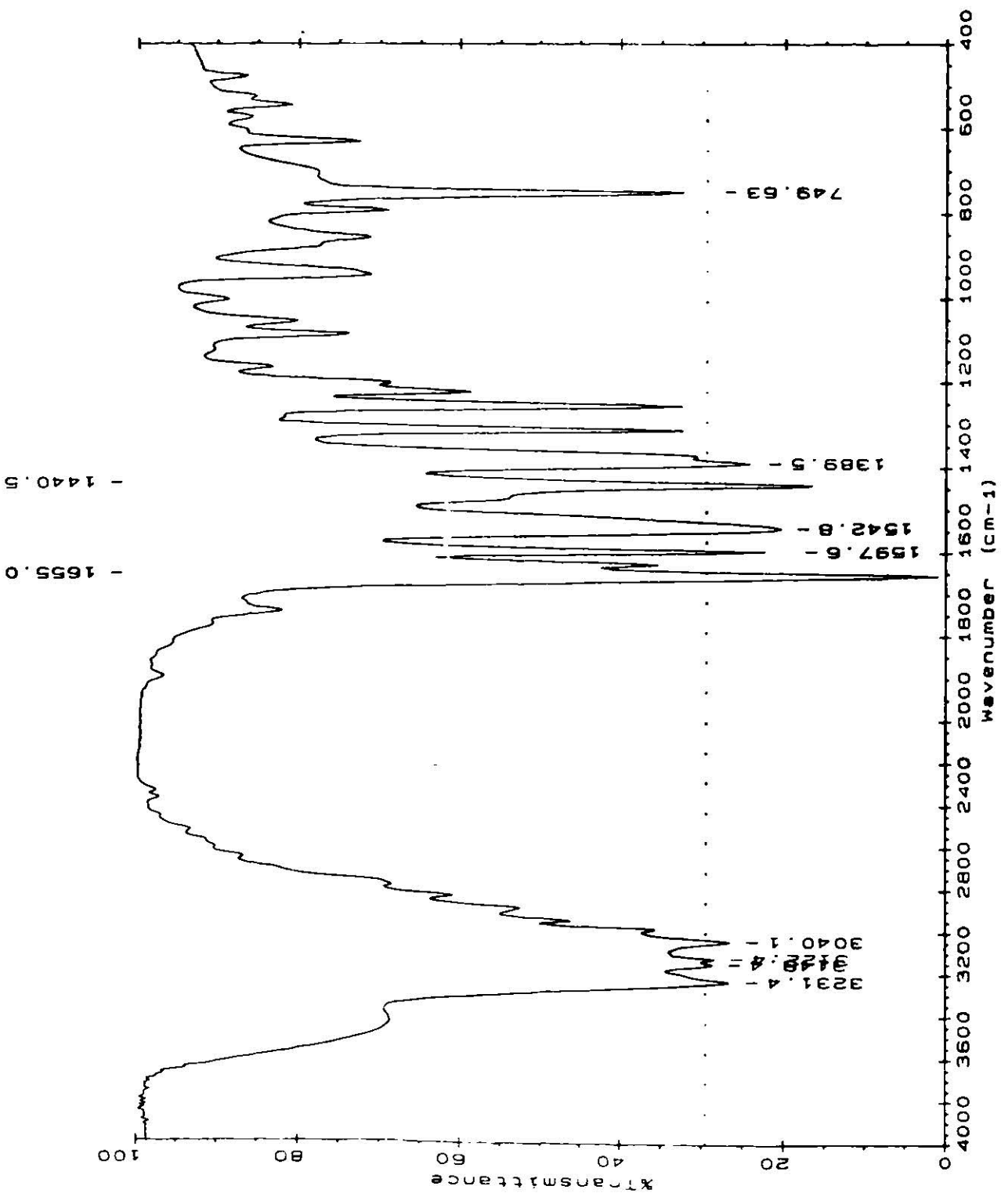


Figura 20. Espectro de IR de 7-N-(2'-oxopropil)benzimidazol, 3c.

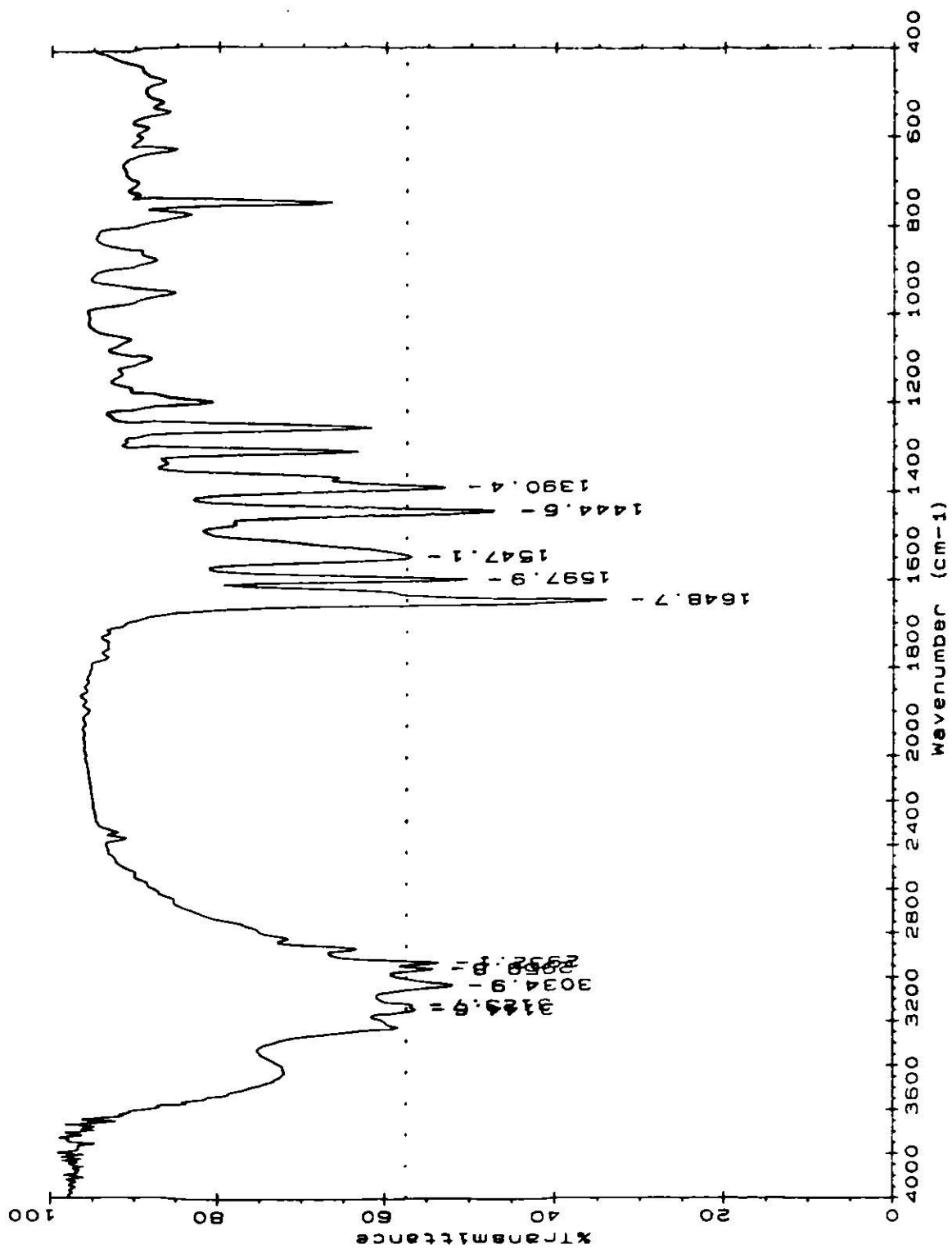


Figura 21. Espectro de IR de 7-N-(2'-oxobutyl)benzimidazol, 4c.

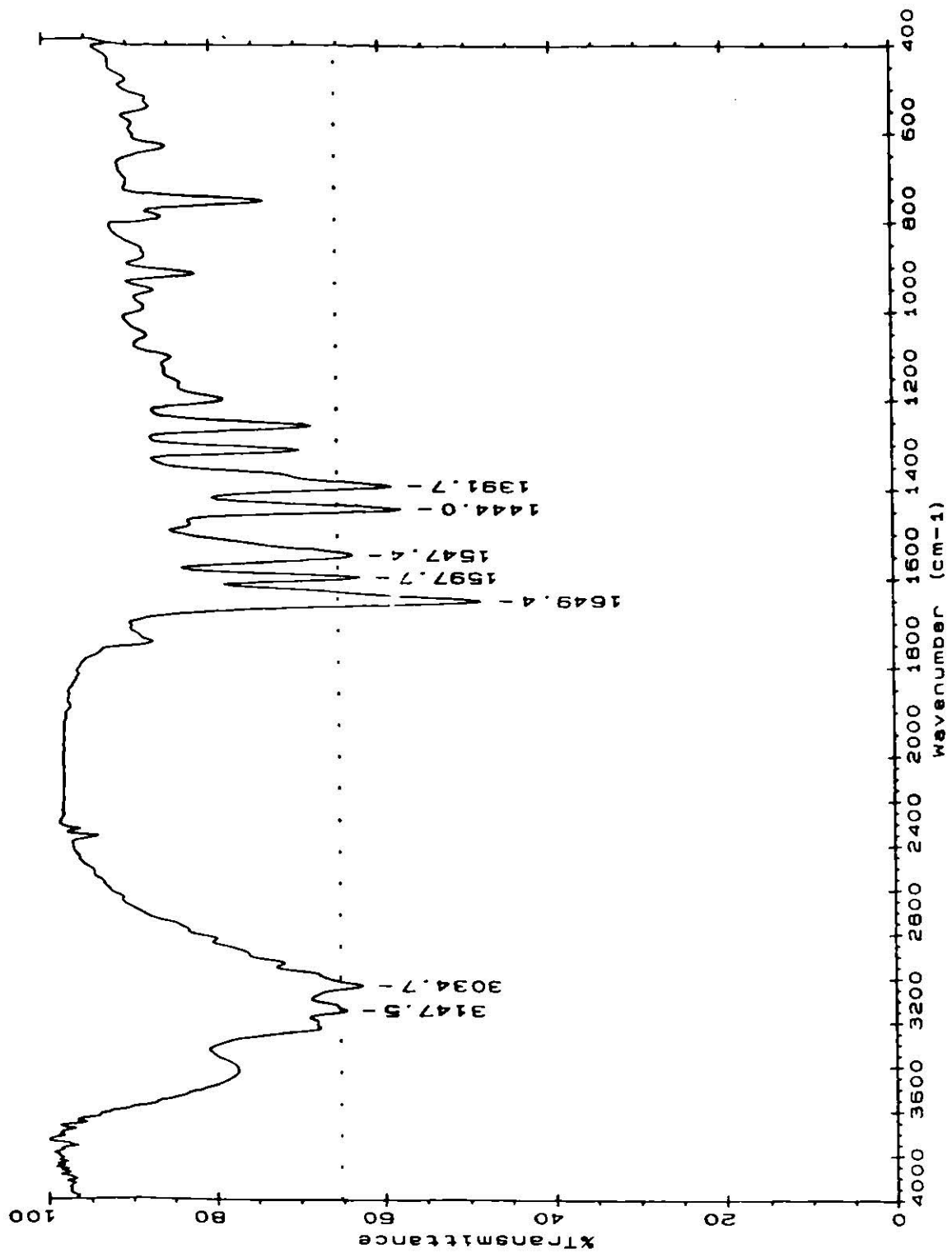


Figura 23. Espectro de IR del compuesto 5c.

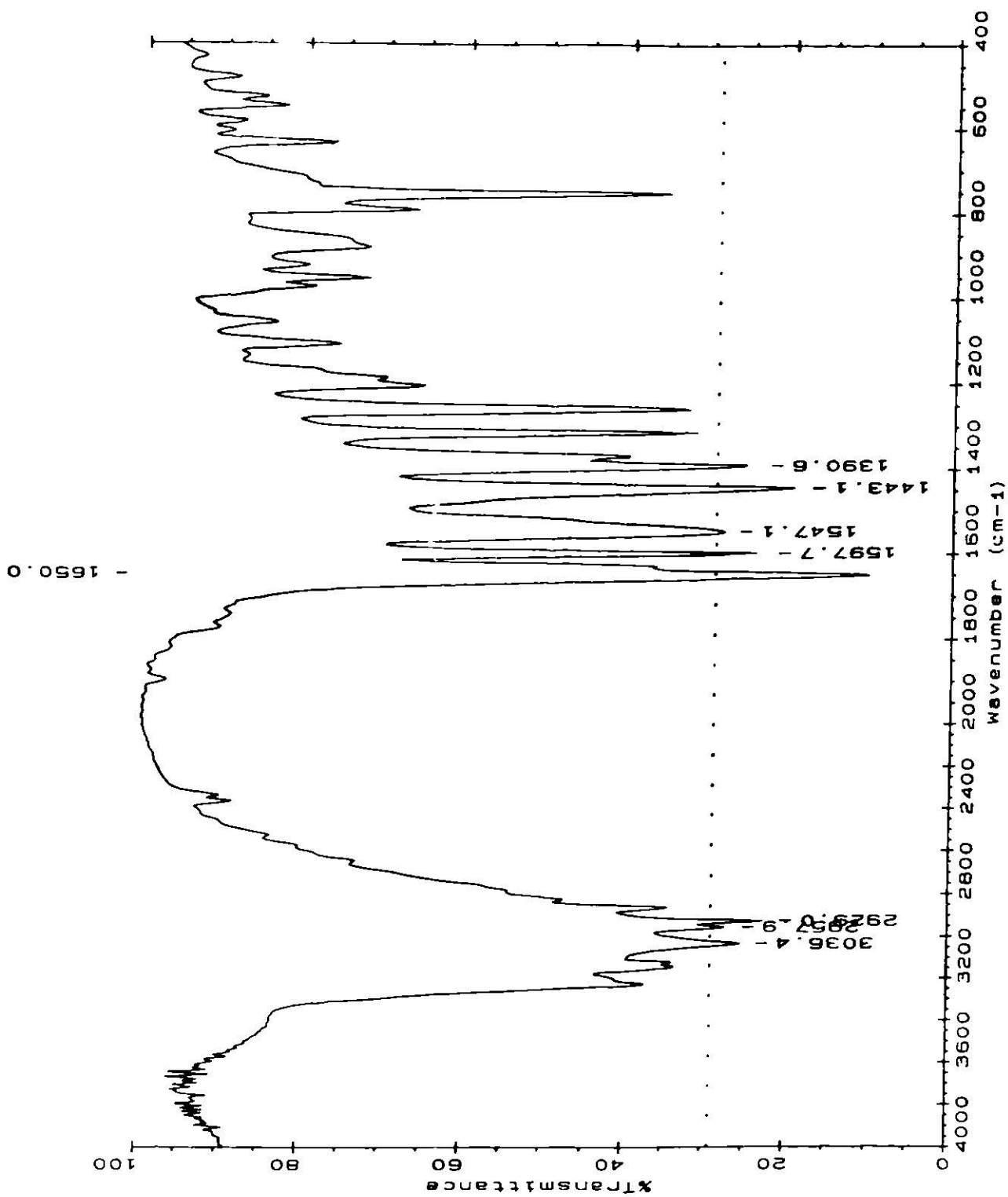


Figura 24. Espectro de IR de 7-N-(2'-oxohexil)benzimidazol, 6c.

