



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍAS

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

“Síntesis y caracterización de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas: evaluación de sus propiedades fluorescentes y potencial actividad biológica”

Tesis

Que para obtener el grado de:

Licenciado en Química

Presenta:

Adrian Vicencio Vergara

Director de tesis:

Dr. Heraclio López Ruiz

Codirectora de tesis:

Dra. Susana Rojas Lima



Mineral de la Reforma, Hgo., a 02 de diciembre de 2025

Número de control: ICBI-D/3043/2025
Asunto: Autorización de impresión.

MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH

Con Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio, le comunico que el Jurado asignado al egresado de la Licenciatura en Química **Adrian Vicencio Vergara**, quien presenta el trabajo de titulación **“Síntesis y caracterización de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas: evaluación de sus propiedades fluorescentes y potencial actividad biológica”**, ha decidido, después de revisar fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; dicho trabajo en la reunión de sinodales, **autorizar la impresión del mismo**, una vez realizadas las correcciones acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

Presidente: Dr. J. Jesús Martín Torres Valencia

Secretario: Dr. Salvador Pérez Estrada

Vocal: Dr. Heraclio López Ruiz

Suplente: Dra. Susana Rojas Lima

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez
Director del ICBI



Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001
dirección_icbi@uaeh.edu.mx, vergarar@uaeh.edu.mx

“Amor, Orden y Progreso”

“Si las puertas de la percepción fueran depuradas, todo aparecería al hombre tal como es: infinito”

— *William Blake, The Marriage of Heaven and Hell (1790-93)*

“Uno no se ilumina imaginando figuras de luz, sino haciendo consciente la oscuridad”

— *Carl Gustav Jung, Psychology and Alchemy (1944)*

Agradecimientos

Doy gracias a mis padres, Teresa y Plácido, por esforzarse tanto y por apoyarme incondicionalmente durante lo largo de mi vida, estando presentes en momentos tan importantes de mi vida, aconsejándome y guiándome. A mis hermanos Fernando y Cesar por ser ejemplos a seguir por su esfuerzo y trabajo diario.

Agradezco a la Dra. Susana por darme la oportunidad de incorporarme al laboratorio, siendo este un paso muy importante para mí desarrollo académico y personal, y al Dr. Heraclio por guiarme durante todo este proceso, con sus consejos y sus regaños que me permitieron aprender tanto.

Le doy gracias a mis compañeros del Laboratorio 7 del AAQ, principalmente a Eduardo por estar activamente al pendiente de mi progreso, a Alejandro por aportarme ideas creativas que me ayudaron mucho, a Xóchitl por darme una bienvenida tan cálida al laboratorio, y a Verónica, Wendy, Gustavo, Alam, Rebeca, Vanessa, Apolonio, Belén, Adolfo, Dara, Alonso y Crispín por ser tan buenos compañeros de laboratorio.

Al Dr. Salvador por ser tan buen profesor y tener la gran dedicación que tiene, al Dr. J. Martín por generar en mí el deseo de aprender más allá de lo que nos puede enseñar la carrera, a la Dra. Verónica por ser mi tutora y estar atrás de mi académicamente.

A mis compañeros Kaleb, Alberto, Hugo, Kevin, Alejandro por el apoyo mutuo que nos brindamos durante todo este camino, por los buenos momentos y por ser tan buenos amigos.

Le doy gracias a mi novia Vanessa, la cual me acompañó durante gran parte de la carrera con mucho apoyo y amor, ayudándome en los momentos en los que creía que no podía más, y sin importar que, siempre estuvo para mí. Agradezco a Brandon por ser el mejor roomie y permitirme tener una amistad tan grande con momentos tan alegres.

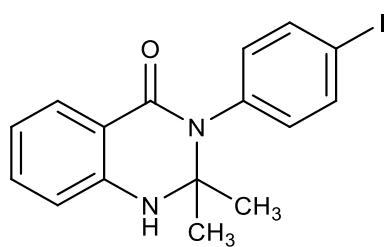
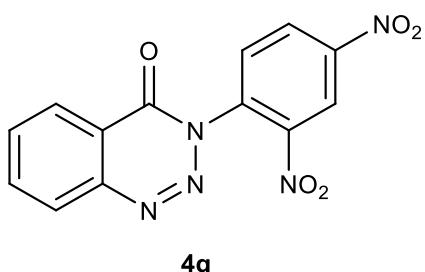
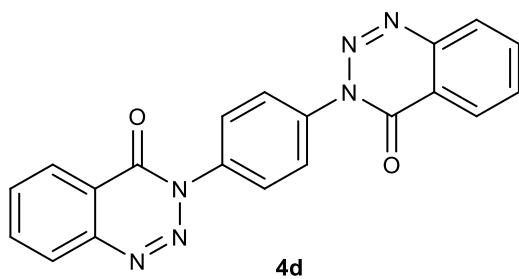
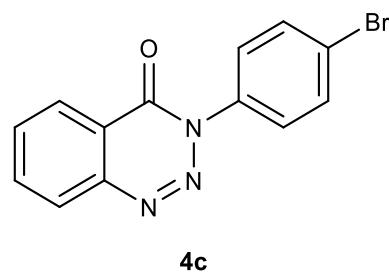
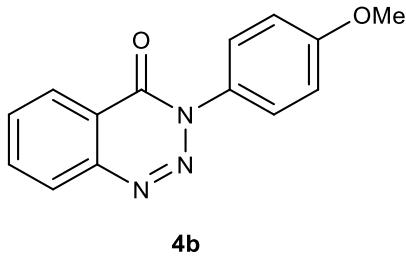
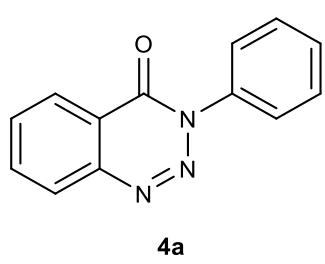
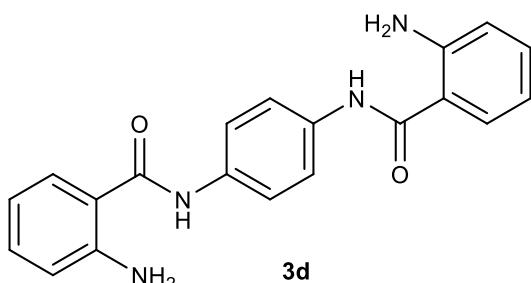
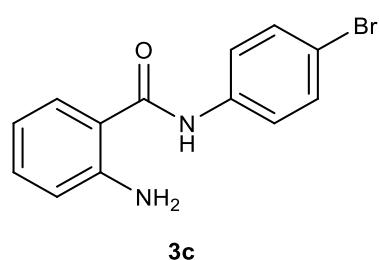
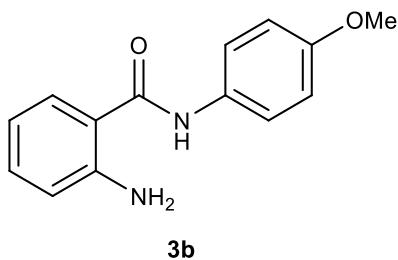
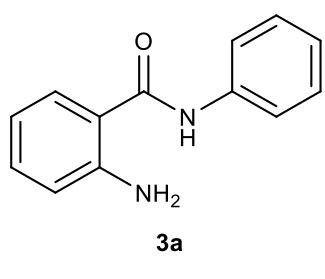
Símbolo, abreviaturas y acrónimos

TFA	Ácido trifluoroacético
Å	Angstrom
Abs	Absorbancia
Eg	<i>band gap</i>
cm	Centímetros
M	Concentración molar
J	Constante de acoplamiento
ε	Coeficiente de extinción molar
COSY	Correlation Spectroscopy
δ	Desplazamiento químico
DCM	Diclorometano
Em	Emisión
eV	Electrovoltio
Ex	Excitación
°C	Grados Celsius
g	Gramos
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
TBHP	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo
h	Horas

IR	Infrarrojo
<i>hν</i>	Irradiación con luz
λ	Longitud de onda
MHz	Megahertz
mg	Miligramos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
min	Minutos
nm	Nanómetro
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
CAN	Nitrato de amonio cérico
π	Pi
ppm	Parte por millón
P.M.	Peso molecular
Φ_F	Rendimiento cuántico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<i>s</i>	Señal simple
<i>d</i>	Señal doble
<i>dd</i>	Señal doble de dobles
<i>ddd</i>	Señal doble de dobles de dobles

<i>m</i>	Señal múltiple
<i>td</i>	Señal triple de dobles
v/v	Solución volumen/volumen
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
t_{Res}	Tiempo de residencia
UV	Ultravioleta
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano
DBDMH	1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
Xantfos	(9,9-dimetil-9 <i>H</i> -xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)

Compuestos sintetizados



Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Actividad biológica.....	3
2.2 Rutas de síntesis.....	8
2.2.1 Síntesis de 3-arylbenzo-1,2,3-triazin-4(3H)-onas.....	8
2.2.2 Reordenamiento oxidativo de 3-aminoindazoles para la obtención de 1,2,3-benzotriazine-4(3H)-onas.....	9
2.2.3 Ciclización redox de amidas con óxido nitroso para la síntesis directa de 1,2,3-benzotriazinonas	10
2.2.4 Síntesis en flujo continuo de benzotriazin-4(3H)-onas mediante reacción de Norrish centrada en nitrógeno mediada por luz visible	11
2.2.5 Obtención de benzotriazinonas a partir de una resina	11
2.2.6 Síntesis de benzotriazinonas a partir de 2-aminoacetofenona.....	12
2.2.7 Fotólisis de bromuro de <i>N</i> -aril-2-nitrobenzhidazonilo para la formación de 1,2,3-benzotriazinas	13
2.2.8 Síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas a partir de 2-amino- <i>N</i> -fenilbenzoamida	13
3. Objetivos	16
3.1 Objetivo general	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. Resultados y discusión	17
4.1 Síntesis de las 2-amino- <i>N</i> -arylbenzamidas 3a-d	17
4.2 Síntesis de las 1,2,3-benzotriazinonas 4a-d	19
4.3 Síntesis de la 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f)	22
4.4 Síntesis de la 3-(4-iodofenil)-2,2-dimetil-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (4g)	23
4.5 Caracterización estructural mediante RMN	24
4.5.1 Caracterización estructural mediante RMN de los compuestos 3a-d	24
4.5.2 Caracterización estructural mediante RMN de los compuestos 4a-d, f	27
4.6 Caracterización estructural mediante difracción de rayos X de monocristal	34
4.7 Caracterización óptica de los compuestos sintetizados	42
4.8 Predicción de actividad biológica de los compuestos sintetizados.....	49
4.8.1 Interpretación de la posible actividad biológica	53

5. Conclusiones	56
6. Desarrollo experimental.....	57
6.1 Instrumentación y reactivos.....	57
6.2 Método general para la obtención de 2-amino- <i>N</i> -arilbenzoamidas (3a-c).....	58
6.2.1 Preparación de 2-amino- <i>N</i> -fenilbenzamida (3a).....	59
6.2.2 Preparación de 2-amino- <i>N</i> -(4-metoxifenil)benzamida (3b)	60
6.2.3 Preparación de 2-amino- <i>N</i> -(4-bromofenil)benzamida (3c)	61
6.2.4 Preparación de <i>N,N'</i> -(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (3d).....	62
6.3 Método general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (4a-d)	63
6.3.1 Preparación 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4a).....	64
6.3.2 Preparación 3-(4-metoxifenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4b)	65
6.3.3 Preparación 3-(4-bromofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4c)	66
6.3.4 Preparación de <i>N,N'</i> -(1,4-fenileno)di(1,2,3-benzotriazin-4-ona) (4d)	67
6.4 Preparación de 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f)	68
7. Bibliografía.....	69
8. Apéndices.....	74
8.1 Apéndice 1: Espectros de RMN	74
8.1.1 2-amino- <i>N</i> -fenilbenzamida (3a).....	74
8.1.2 2-amino- <i>N</i> -(4-metoxifenil)benzamida (3b)	79
8.1.3 2-amino- <i>N</i> -(4-bromofenil)benzamida (3c)	84
8.1.4 <i>N,N'</i> -(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (3d)	89
8.1.5 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4a)	94
8.1.6 3-(4-metoxifenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4b).....	99
8.1.7 3-(4-bromofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4c)	104
8.1.8 <i>N,N'</i> -(1,4-fenileno)di(1,2,3-benzotriazin-4-ona) (4d).....	109
8.1.9 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f).....	114
8.2 Apéndice 2: Espectros de IR	119
8.3 Apéndice 3: Propiedades ópticas de los compuestos sintetizados	128
8.3.1 Espectros de absorción, excitación y emisión de de 2-amino- <i>N</i> -arilbenzoamidas (3a-d)	128
8.3.2 Espectros de absorción, excitación y emisión de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (4a-d,f)	130

8.3.2 Calculo del coeficiente de extinción molar	133
8.4 Apéndice 4: Difracción de Rayos X de monocristal.....	138
8.4.1 Datos cristalográficos del compuesto 3c	138
8.4.2 Datos cristalográficos del compuesto 4a	141
8.4.3 Datos cristalográficos del compuesto 4b	144
8.4.4 Datos cristalográficos del compuesto 4c	147
8.4.5 Datos cristalográficos del compuesto 4d	150
8.4.6 Datos cristalográficos del compuesto 4f	155
8.4.7 Datos cristalográficos del compuesto 4g	158

1. Introducción

Los compuestos orgánicos que contienen heteroátomos, especialmente nitrógeno, oxígeno o azufre, ocupan un lugar central en la química moderna debido a su presencia en productos naturales, fármacos, materiales funcionales y moléculas bioactivas.¹

Las 1,2,3-benzotriazinonas son compuestos heterocíclicos los cuales poseen en su estructura una 1,2,3-triazinona, formada por 3 nitrógenos un carbonilo, fusionada a un benceno. Estos compuestos son de gran importancia debido a su actividad biológica, por ejemplo, algunos derivados presentan actividad analgésica y otros se han empleado en el área agroquímica.²⁻¹²

Los nitrógenos del anillo tienen un papel esencial en la distribución electrónica del sistema al estar conjugados con el anillo aromático, además extraen densidad electrónica inductivamente, generando regiones positivas en los átomos de carbono. Por esta razón, los átomos de nitrógeno contribuyen a la deslocalización del sistema π , estabilizando el anillo y haciéndolo menos reactivo; es decir, más estable químicamente y estable en medios fisiológicos (Figura 1).³

De igual manera, los átomos de nitrógeno participan como aceptores de puentes de hidrógeno, permitiendo que las benzotriazinonas se orienten adecuadamente en sitios activos de proteínas. La aromaticidad del sistema, confiere lipofilicidad necesaria para atravesar membranas celulares. Por otro lado, la presencia de los átomos de nitrógeno aporta la polaridad necesaria para interactuar en el medio acuoso intracelular. El balance entre estas dos propiedades es clave para favorecer la actividad biológica, sobre todo, como un anestésico eficaz, capaz de atravesar el tejido nervioso y permanecer activo por un periodo razonable.^{3, 4}

Así mismo, el grupo amida desempeña un papel crucial, debido que el grupo carbonilo actúa como un fuerte aceptor de puentes de hidrógeno, sobre todo que el átomo de nitrógeno puede participar como donador débil de puentes de hidrógeno. Además, la amida se encuentra conjugada con el sistema aromático, como consecuencia de que el par de electrones del nitró-

geno no se deslocaliza parcialmente hacia el anillo aromático, lo que le confiere planaridad y estabilidad a la molécula.

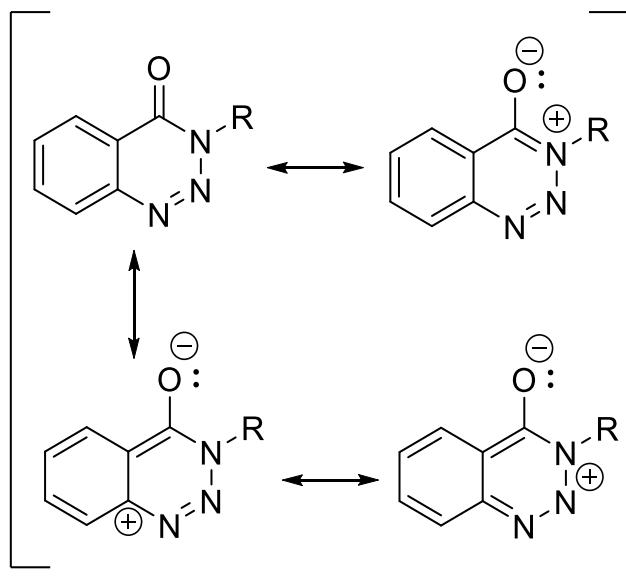


Figura 1. Estructuras de resonancia de 1,2,3-benzotriazinonas.

Cuando las moléculas presentan conjugación y son planas, es importante realizar estudios optoelectrónicos. La conjugación entre los átomos de nitrógenos del anillo y el grupo carbonilo de la amida permite una interacción efectiva entre los orbitales π y π^* , lo que origina las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ en la región del ultravioleta o del visible cercano. El carbonilo de la amida actúa como aceptor de electrones dentro del sistema conjugado, y el nitrógeno como donador, estableciéndose así un sistema intramolecular donador-aceptor.¹³

En este sentido, el análisis de las propiedades optoelectrónicas de los derivados de 1,2,3-benzotriazinonas representa un paso relevante para explorar sus posibles aplicaciones. Por esta razón, en el presente trabajo se describe la síntesis, caracterización estructural, estudio de la fluorescencia y el análisis *in silico* de su posible actividad biológica.

2. Antecedentes

2.1 Actividad biológica

Los 1,2,3-benzotriazinonas son compuestos heterocíclicos los cuales son de gran relevancia en diferentes áreas, siendo la principal el estudio de su actividad biológica. Fue tanto el interés por conocer su potencial biológico que desde 1960 Gadekar y Ross se interesaron en estos compuestos, por lo que procedieron a halogenarlos (Figura 2) y a realizar estudios en animales en colaboración con el grupo de Osterberg, sin embargo, se determinó que los compuestos sintetizados carecían de actividad biológica.²

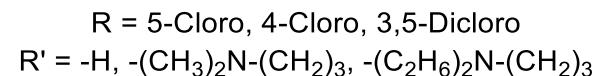
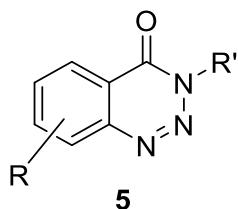
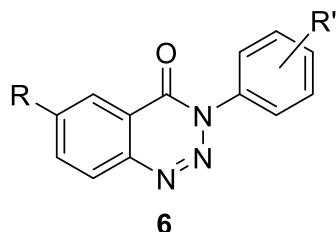


Figura 2. Derivados de benzotriazinonas sintetizados por Gadekar y Ross.

Sin embargo; en 1999 Caliendo y colaboradores, prepararon derivados de 1,2,3-benzotriazinonas y realizaron bioensayos en conejos, ratones y ratas con la intención de evaluar su potencial como analgésicos. Al comparar los resultados obtenidos, encontraron que algunos de estos compuestos generaban anestesia en la córnea de los conejos observándose menor actividad que la lidocaína. Del mismo modo, se probó en colas de ratones, observando que algunos derivados de benzotriazinonas requieren incluso menor concentración que la lidocaína para alcanzar su potencial como anestésico. Igualmente, se realizó un bloqueo del nervio ciático en ratas, teniendo mejores resultados que la lidocaína.³

En el año 2000, en la cuarta conferencia electrónica internacional sobre química orgánica sintética, Kubicova y colaboradores propusieron la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas así como su evaluación de actividad biológica, además realizaron pruebas a

la bacteria de *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* y *M. kansassi* observando una baja o nula actividad; así mismo, se realizaron pruebas antifúngicas, y sin embargo, no mostraron actividad contra hongos patógenos como *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, etc, y por último, se realizó una evaluación de su actividad fotosintética para inhibir la evolución de oxígeno en cloroplastos de espinaca (*Spinacia oleracea*), en donde las 1,2,3-benzotriazinonas bloquearon el transporte de electrones en los tilacoides (cloroplastos de las células vegetales de las algas en donde ocurre la fase luminosa de la fotosíntesis) y redujo la producción de oxígeno, NADPH y ATP, paralizando la fotosíntesis, lo cual sugiere su aplicación en el desarrollo de herbicidas selectivos.⁵

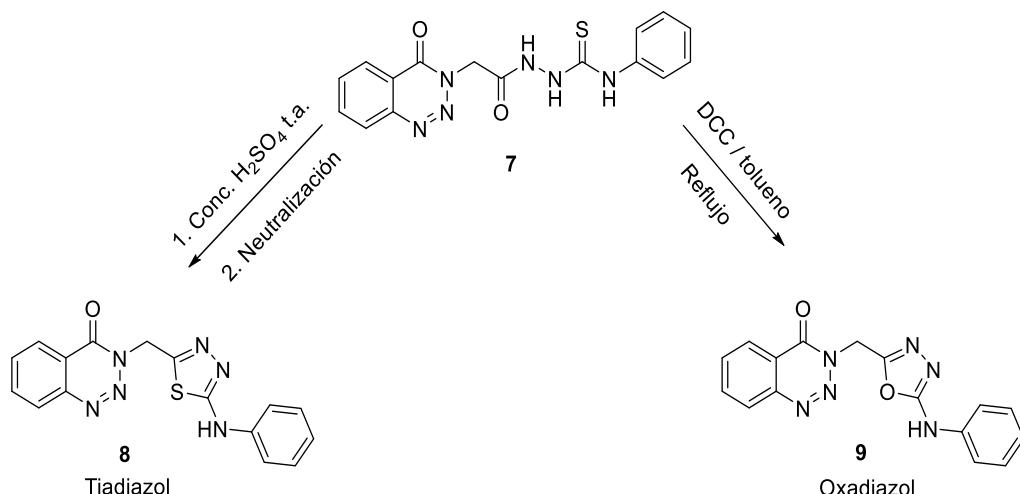


R = H; 4-Cl; 4-Br; 4-F; 4-CH₃; 4-*iso*C₃H₇; 4-C₄H₉; 4-sec-C₄H₉; 4-OCH₃; 3-Cl; 3-F; 3,4-Cl; 3,4-(CH₃)₂
 R' = H; Cl

Figura 3. Derivados de 1,2,3-benzotriazinonas sintetizados por Kubicova.

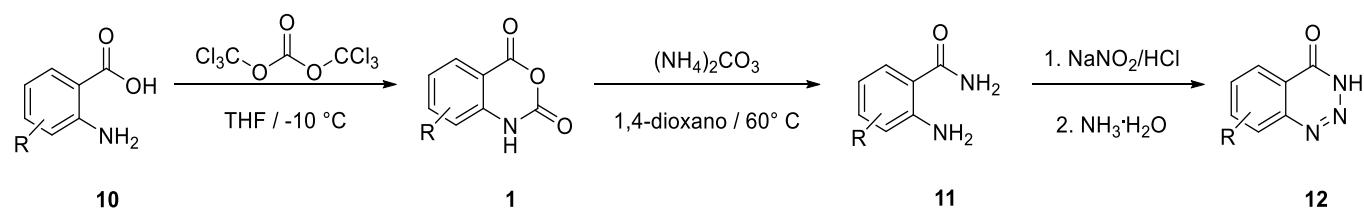
En 2012, Ibrahim y colaboradores sintetizaron y estudiaron la actividad biológica de 1,2,3-benzotriazinonas enlazada a sistemas heterocíclicos tales como: pirazol, pirrol, tiadiazol, oxadiazol y tiazol, (Esquema 1) al evaluar su actividad antiinflamatoria, perfil ulcerogénico y mecanismo de acción mediante *docking* molecular. La evaluación de actividad antiinflamatoria se realizó produciendo un edema a las ratas utilizando carragenina, y al suministrarles los compuestos sintetizados alcanzaron una reducción del 70% (con tiadiazol y oxadiazol) del edema (cercano a indometacina y mayor a celecoxib). Respecto al perfil ulcerogénico, la indometacina produjo un índice de úlceras de 450 y el celecoxib de 120, mientras que los compuestos sintetizados mostraron un índice entre 120 con el fragmento pirazol hasta 340 con el fragmento tiadiazol y oxadiazol, por otra parte. El *docking* demostró que la rigidez del fragmento tiadiazol y oxadiazol optimiza la orientación en los sitios activos.⁶

Finalmente, el análisis de *docking* proporcionó información sobre la orientación de los compuestos. Demostró que la rigidez estructural de los fragmentos tiadiazol y oxadiazol optimizan la orientación en los sitios activos.⁶



Esquema 1. Derivados de 1,2,3-benzotriazinonas con fragmento de tiadiazol y oxidazol.

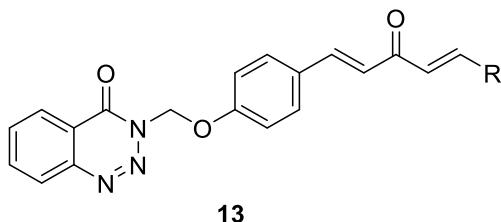
En 2015, Wang y colaboradores propusieron la síntesis y estudio de actividad nematicida de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (Esquema 2) contra *Meloidogyne incognita*, observando *in vivo* un 100% de inhibición en concentraciones de 10-40 mg/L de diferentes compuestos analizados; sin embargo, se realizaron pruebas *in vitro* y mostraron una mortalidad del *M. incognita* menor al 5% en concentraciones de 50 mg/L, lo cual propuso que estos compuestos alteraron el movimiento o la capacidad de búsqueda del nematodo, impidiendo que este alcance y penetre las raíces, e inclusive modificando la rizosfera de la planta, creando un ambiente hostil para el nematodo.⁷



R = H, 4-Cl, 3-Br, 4-F, 6-CF₃, 3-CH₃, 3-OCH₃, 6-Br, 5-NO₂, 4-Br, 5-CH₃, 4-NO₂, 4-OCH₃

Esquema 2. Ruta de propuesta por Wang y colaboradores.

En el año 2018, Xue y colaboradores describieron la síntesis de derivados del penta-1,4-dien-3-ona los cuales contenían fragmentos de 1,2,3-benzotriazinonas en su estructura (Figura 4), los cuales se les realizaron pruebas contra el virus del mosaico del tabaco, es un virus vegetal, observando una inhibición del virus entre el 37.3% (piridin-3-il) al 59.2% (4-metoxifenil), dependiendo del derivado. De igual manera se realizaron pruebas antibacterianas contra *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* y *Ralstonia solanacearum* presentes en plantas, teniendo una inhibición de Xac entre 41.6% y 68.1%, y de Rs entre 18.21% y 45.52%.⁸



R = Tiofen-2-il, 4-metilfenil, piridin-3-il, piridin-2-il, 4-metoxifenil, 2-metoxifenil, 4-clorofenil, 2,4-diclorofenil, 4-fluorofenil

Figura 4. Derivados de 1,2,3-benzotriazinonas sintetizados por Xue y colaboradores.

Rayes y colaboradores en 2019, realizaron un estudio de *docking* molecular y su evaluación biológica *in vitro* sobre actividad antiviral y anticancerígena a los derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (Figura 5), observando en el estudio del *docking* molecular que los puentes de hidrógeno presentes en las moléculas y las orientaciones de las moléculas analizadas frente a diferentes aminoácidos mostraron afinidad hacia diversos aminoácidos. Como resultado, la evaluación biológica presentó inhibición entre los compuestos sintetizados frente al *E. coli*, mientras que frente al *Staphylococcus aureus* y *Salmonella spp* fueron inactivos. Al realizar la evaluación anticancerígena, contra células de cáncer de hígado humano, encontraron que varios compuestos disminuyeron fuertemente la proliferación de las células tumorales, dando como resultados muy cercanos que presenta el fármaco comercial doxorrubicina.⁹

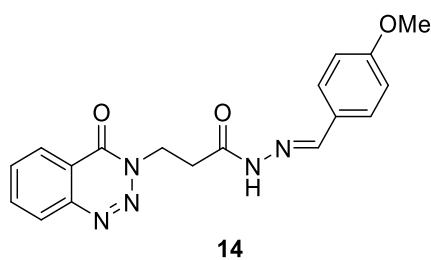
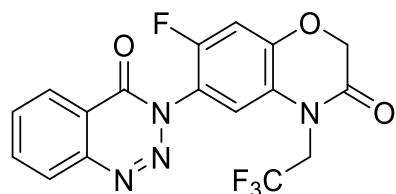


Figura 5. Derivado de benzotriazinona con actividad anticancerígena.

El interés de los derivados de 1,2,3-benzotriazinonas como herbicidas quedó reflejado en diversas patentes chinas, ya que, en 2004, el Instituto de Investigación de la industria Química de Sheyang en China, obtuvo una patente para el uso de derivados de 3-aryl-1,2,3-benzotriazinonas como herbicidas (Figura 6).¹⁰ En 2017 la Universidad de Industria Ligera de Zhengzhou en China obtuvo otra patente, la cual se centra en un método de síntesis para la preparación de 1,2,3-benzotriazinonas.¹¹ Mientras tanto en 2022 la Compañía Química Shandong Cynda obtuvo otra patente la cual protege una serie de compuestos del mismo tipo, diseñados como herbicidas.¹²

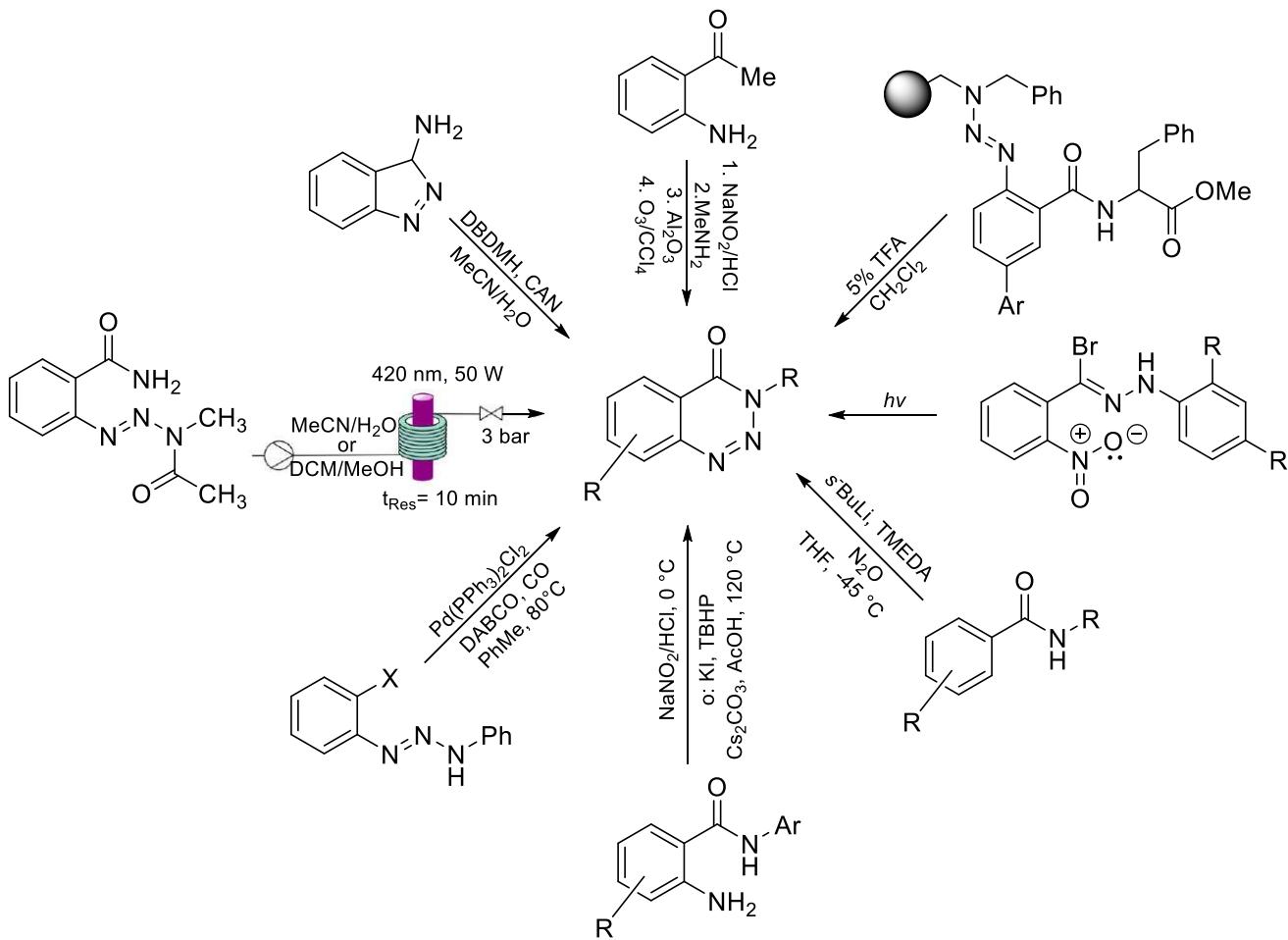


15

Figura 6. Derivado de benzotriazinona con actividad herbicida.

2.2 Rutas de síntesis

Como se mencionó anteriormente, las 1,2,3-benzotriazinonas presentan actividad biológica importante; por lo que los químicos sintéticos en el mundo se dieron a la tarea de desarrollar nuevos métodos de síntesis eficientes, los cuales se muestran en la figura 3:



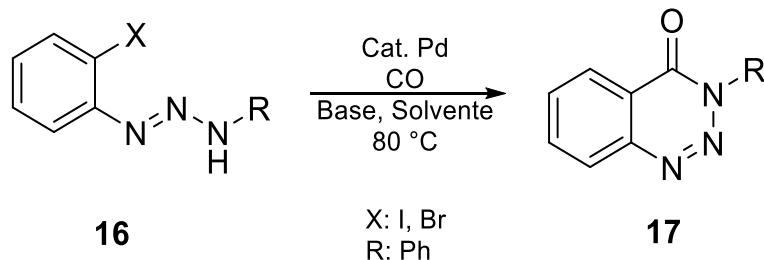
Esquema 3. Rutas de síntesis reportadas para la síntesis derivados de 1,2,3-benzotriazinonas.

2.2.1 Síntesis de 3-arylbenzo-1,2,3-triazin-4(3H)-onas

Chandrasekhar y Sankararaman llevaron a cabo la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas a partir de 1-(2-iodofenil)-3-feniltriaz-1-eno y el 1-(2-bromofenil)-3-feniltriaz-1-eno (Esquema 4). En el primer caso, se utilizaron distintos catalizadores de paladio, tales como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, en combinación con diferentes bases (Et_3N , piridina,

DBU y DABCO) y disolventes como tolueno, CH₃CN, THF y DMF. El paladio fue el responsable de activar el enlace C-X (X = I, Br). Las reacciones se desarrollaron en atmósfera de CO, ya que este favorece que el intermediario C-Pd reaccione con el CO mediante una inserción carbonílica, lo que posteriormente permite la ciclación y la formación de la benzotriazinona. En este sistema se obtuvieron dos productos: la benzotriazinona y el benzotriazol. La formación del benzotriazol se atribuye a la reactividad del enlace C-I; sin embargo, las condiciones más favorables resultaron con PdCl₂(PPh₃)₂ y DABCO en tolueno durante 15 horas, alcanzando un rendimiento del 95% de la benzotriazinona y sin aparición del benzotriazol.¹⁴

Por otro lado, en la reacción con 1-(2-bromofenil)-3-feniltriaz-1-eno se evaluaron como catalizador PdCl₂(PPh₃)₂ y Pd(OAc)₂, en presencia de bases como DABCO y K₂CO₃, además de ligantes tales como PPh₃, dppe y xantfos. Las condiciones más eficientes se obtuvieron utilizando PdCl₂(PPh₃)₂, DABCO y xantfos, alcanzándose un rendimiento del 60% en un tiempo de reacción de 26 horas.¹⁴

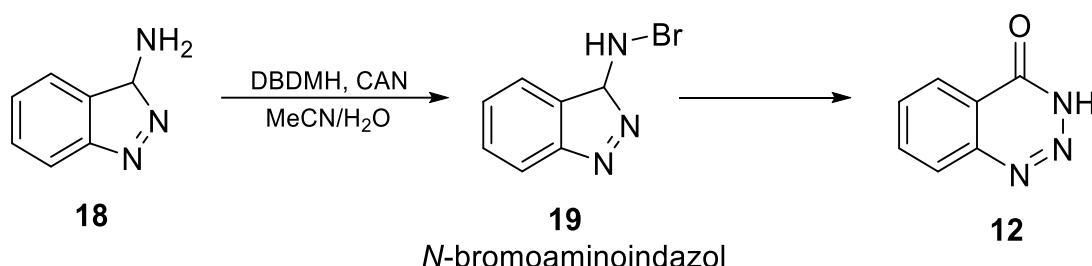


Esquema 4. Síntesis de 3-arylbenzo-1,2,3-triazin-4(3H)-onas.

2.2.2 Reordenamiento oxidativo de 3-aminoindazoles para la obtención de 1,2,3-benzotriazine-4(3H)-onas

Zhuo y colaboradores sintetizaron derivados de 1,2,3-benzotriazinonas a partir de 3-aminoindazoles mediante un reordenamiento oxidativo (Esquema 5). Para ello, utilizaron como fuente de bromo a la 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DBDMH), la cual, al ser incorporada a la mezcla de reacción, libera de manera gradual bromo electrofílico. Este se une al átomo de nitrógeno del grupo amino en la posición 3 del indazol, originando un *N*-bromoaminoindazol co-

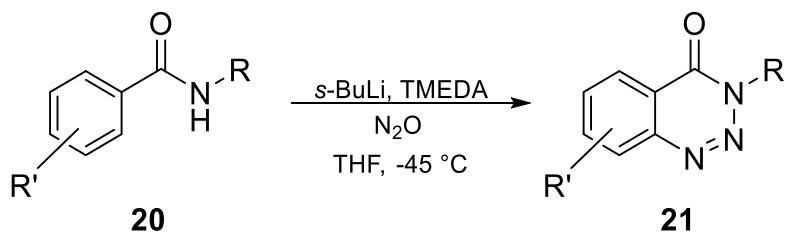
mo intermediario altamente inestable y reactivo. Posteriormente, el agua introduce el oxígeno que dará lugar al carbonilo del producto final a través de un proceso de expansión de anillo; El nitrato de amonio cérico (CAN) empleado como oxidante fuerte, asegura la progresión del intermediario hacia la formación de la benzotriazinona, obteniéndose en un rendimiento del 68%. Todo el proceso se llevó a cabo a temperatura ambiente lo que permite considerarlo una reacción bajo condiciones suaves.¹⁵



Esquema 5. Síntesis 1,2,3-benzotriazinona mediante reordenamiento oxidativo.

2.2.3 Ciclización redox de amidas con óxido nitroso para la síntesis directa de 1,2,3-benzotriazinonas

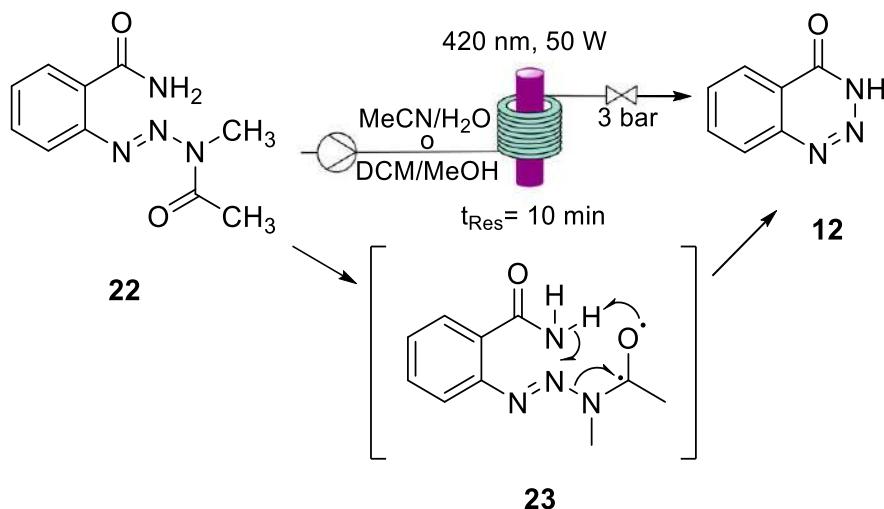
Lai y colaboradores desarrollaron una síntesis para la obtención de 1,2,3-benzotriazinonas utilizando benzamidas como materia prima (Esquema 6). Estas se trataron con *s*-BuLi en THF a -45 °C en presencia de TMEDA como ligante, el cual mejora la solubilidad y favorece el rendimiento. Bajo estas condiciones, se forma el complejo dilitio (Ar-Li y N-Li). Al adicionar N₂O en el sistema, el Ar-Li ataca a la molécula de N₂O y promoviendo la diazotación, mientras que N-Li realiza un ataque intramolecular sobre el diazotato, lo que conduce al cierre del anillo y a la liberación de Li₂O. La reacción fue evaluada con diferentes benzamidas, resultando más eficiente cuando R = *t*-Bu y R' = 4-Me alcanzándose un rendimiento del 89%.¹⁶



Esquema 6. Síntesis 1,2,3-benzotriazinona mediante ciclación redox.

2.2.4 Síntesis en flujo continuo de benzotriazin-4(3H)-onas mediante reacción de Norrish centrada en nitrógeno mediada por luz visible

Lacuna y Baumann desarrollaron un sistema para llevar a cabo reacciones mediante fotocatálisis con luz visible, basado en una reacción de Norrish centrada en el átomo de nitrógeno (Esquema 7). El sistema consta de la entrada de flujo por el cual se inyectan los sustratos disueltos en los respectivos solventes. La mezcla circula a través de un tubo de espiral que rodea una lámpara de luz visible, donde ocurre la fotoactivación para iniciar el proceso radicalario. El sistema opera a una presión de 3 bar, controlada mediante una válvula de compresión, y con un tiempo de residencia de 10 min. Bajo estas condiciones, al emplear MeOH y una longitud de onda de 365 nm, se obtuvo un rendimiento del 97%, mientras que utilizando una mezcla de DCM/MeOH y una longitud de onda de 420 nm se alcanzó un rendimiento del 96%. Este método constituye a una alternativa verde y altamente versátil para la síntesis de compuestos por fotocatálisis.¹⁷

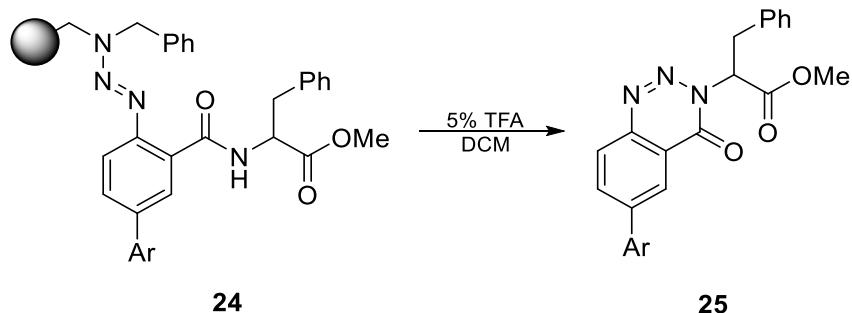


Esquema 7. Síntesis 1,2,3-benzotriazinona mediante fotocatálisis.

2.2.5 Obtención de benzotriazinonas a partir de una resina

Carmen Gil y colaboradores desarrollaron una ruta sintética para la obtención de resinas que contienen en su estructura un grupo triazeno (Esquema 8). A partir de estas, al ser tratadas con TFA al 5% en DCM, se promovió el clivaje del triazeno, lo que indujo una ciclación intramolecular y condujo a la formación de 1,2,3-benzotriazinonas. En este proceso, la resina permaneció co-

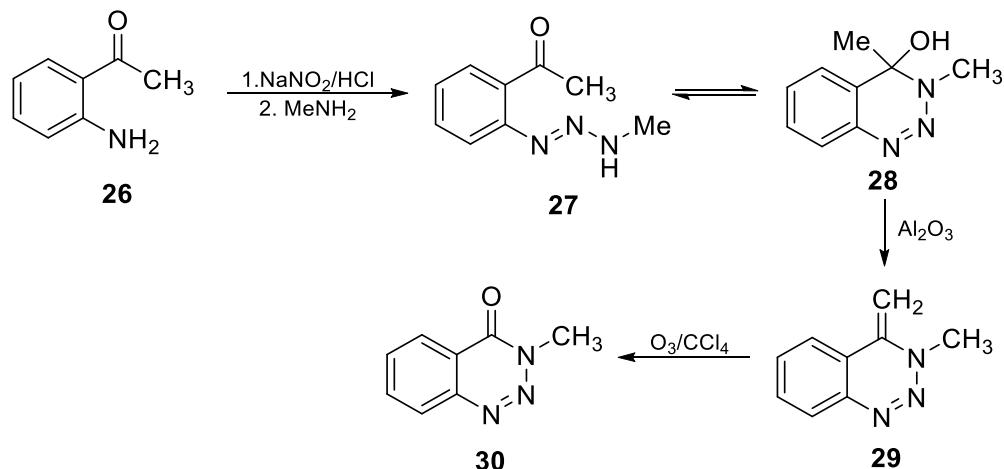
mo subproducto insoluble, lo que facilitó su separación por filtración. Los rendimientos obtenidos variaron entre 10 y 29% dependiendo de los sustituyentes, en consecuencia, el producto purificado se aisló en un rango de 37 a 75%.^{18, 19}



Esquema 8. Síntesis 1,2,3-benzotriazinona partiendo de una resina.

2.2.6 Síntesis de benzotriazinonas a partir de 2-aminoacetofenona

Vaughan y colaboradores desarrollaron una ruta de síntesis a partir de 2-aminoacetofenona, para la preparación de 1-[2-(3-metiltriaz-1-enil)fenil]etanona mediante el empleo de NaNO_2/HCl y MeNH_2 . Posteriormente, utilizando Al_2O_3 , promovieron la liberación del alcohol y la formaron un alqueno, lo que condujo a la obtención de 4-metilen-3,4-dihidrobenzo-1,2,3-triazina.²⁰ Por otra parte, Khalid y colaboradores reportaron un estudio enfocado en la síntesis y reacciones para la obtención de benzotriaziononas, en el cual propusieron que al tratarse al 4-metilen-3,4-dihidrobenzo-1,2,3-triazina con O_3 en CCl_4 lograron la obtención de 3-metil-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-onas a través de un proceso de ozonólisis.¹⁹

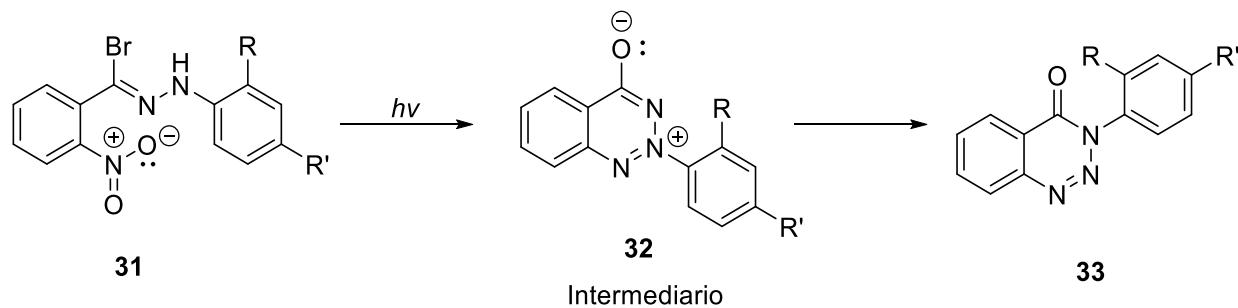


Esquema 9. Ruta de síntesis para la obtención de benzotriazinona partiendo de 2-aminoacetofenona.

2.2.7 Fotólisis de bromuro de *N*-aril-2-nitrobenzhidazonilo para la formación de 1,2,3-benzotriazinas

Yoshifumi y Furuta llevaron a cabo una reacción fotocatalítica a partir de bromuro de *N*-aril-2-nitrobenzhidrononoil, los cuales fueron irradiados con luz UV de onda larga (Esquema 10). Esta irradiación promueve la ruptura homolítica del enlace C-Br, generando un radical. Este radical ataca de manera intramolecular a uno de los oxígenos del grupo nitro. De esta manera se forma un intermediario cíclico de 5 miembros el cual es inestable y se reorganiza mediante apertura de anillo para producir un intermediario nitroso, a la par que se establecía un nuevo enlace C-N. En este proceso se libera un átomo de oxígeno, mientras que el oxígeno restante da lugar al carbonilo en la posición 4. Finalmente, el sistema se cierra dejando el arilo en posición 2 con un átomo de nitrógeno positivo, y el arilo se incorpora en una posición más estable para originar la 1,2,3-benzotriazinona.

En cuanto a los resultados, cuando los sustituyentes fueron $R = H$ y $R' = NO_2$, se obtuvo un rendimiento del 40%; para $R = Br$ y $R' = CH_3$, el rendimiento fue del 50%; mientras que con $R = Br$ y $R' = Br$, el rendimiento alcanzó el 55%. Todos los experimentos se realizaron con un tiempo de reacción de 5 horas.^{19, 21}

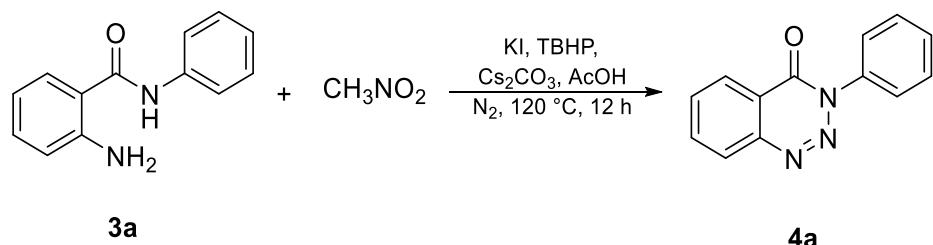


Esquema 10. Síntesis 1,2,3-benzotriazinona mediante reacción fotocatalítica.

2.2.8 Síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas a partir de 2-amino-*N*-fenilbenzoamida

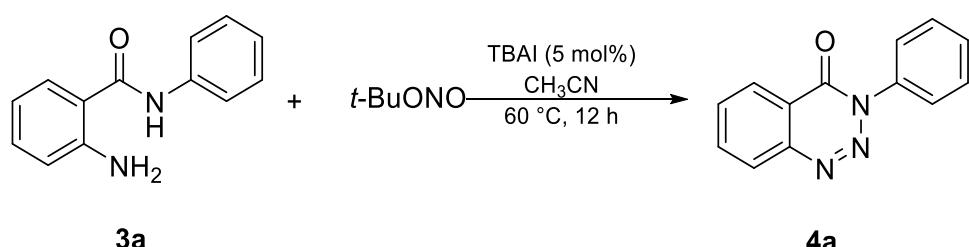
Yan y colaboradores probaron diferentes condiciones partiendo del 2-amino-*N*-fenilbenzoamida utilizando nitrometano como reactante el cual en presencia de Cs_2CO_3 y $AcOH$ produce HNO que con ayuda del oxidante TBHP y KI generan HNO_2 , siendo este el reactivo que reaccionara

con el 2-amino-N-fenilbenzoamida para la obtención de la benzotriazinona; Utilizando estos reactivos y a 120 °C por 12 horas se obtuvo un rendimiento del 98% (Esquema 11), posteriormente realizaron la reacción con diversos 2-amino-N-arylbenzoamidas, sin embargo, ningún producto tuvo un rendimiento tan alto como el anteriormente mencionado a pesar de que contaran con grupos electrodonadores.²²



Esquema 11. Síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas llevada a cabo por Yan y colaboradores (1).

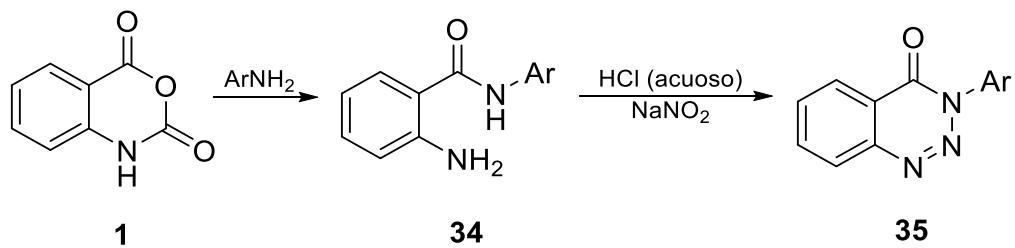
De igual manera, Yan y colaboradores propusieron otro método, a partir del 2-amino-*N*-fenilbenzoamida con nitrito de *ter*-butilo (TBN), 5 mol% de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI) como en acetonitrilo, a 60 °C por 12 horas. El TBN es el encargado de aportar el nitrógeno para la formación de la azida y el TBAI sirve como catalizador de intercambio aniónico para hacer el intermediario de diazonio más reactivo y se pudiera efectuar la ciclación, dando un rendimiento del 99% (Esquema 12), sin embargo, al replicar esta reacción con diversos 2-amino-*N*-arilbenzoamidas ocurrió lo mismo que en el caso anterior, ya que ningún otro producto tuvo un rendimiento tan alto como el del 2-amino-*N*-fenilbenzoamida.²³



Esquema 12. Síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas llevada a cabo por Yan y colaboradores (2).

Alan J. Barker y col. plantearon seguir una ruta de síntesis partiendo del anhídrido isatoico y derivados de la anilina, los cuales pulverizaron y calentaron en un baño de aceite, lo que liberó CO₂ y produjo al 2-amino-N-fenilbenzoamida, posteriormente tomaron el crudo de reacción y lo

disolvieron en una solución de HCl el cual enfriaron entre 0 a 5 °C y agregaron un exceso de NaNO₂ en agua para la obtención del producto deseado (Esquema 13).²⁴



Esquema 13. Síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas partiendo de anhídrido isatoico.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Desarrollar un método general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas mediante reacciones de sales de diazonio intramolecular para estudiar sus propiedades fluorescentes y su potencial actividad biológica mediante simulaciones *in silico* .

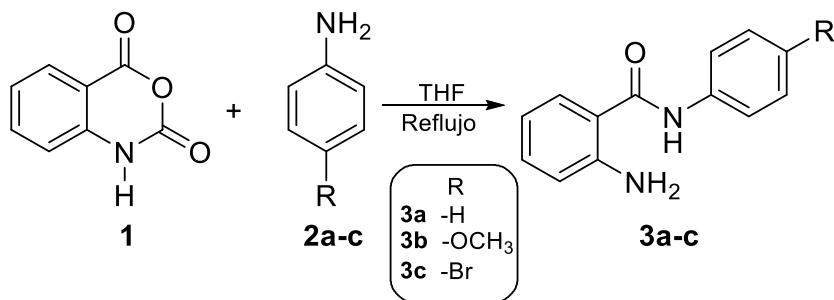
3.2 Objetivos específicos

- a) Llevar a cabo la síntesis de derivados de 2-amino-*N*-arilbenzoamidas a partir de una reacción de aminólisis del anhídrido isatoico mediante derivados de anilina.
- b) Sintetizar derivados de 1,2,3-benzotriazinonas a partir de la reacción de los 2-amino-*N*-arilbenzoamidas con NaNO₂ en presencia de medio ácido, mediante reacción de sales de diazonio intramolecular.
- c) Llevar a cabo la caracterización estructural de los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas y difracción de Rayos-X de monocristal de los compuestos sintetizados.
- d) Realizar estudios ópticos de absorción y emisión de cada 2-amino-*N*-arilbenzoamidas y 1,2,3-benzotriazinonas sintetizadas para evaluar sus propiedades fluorescentes, para considerar sus posibles aplicaciones.
- e) Desarrollar estudios *in silico* sobre su potencial actividad biológica de las 1,2,3-benzotriazinonas sintetizadas.

4. Resultados y discusión

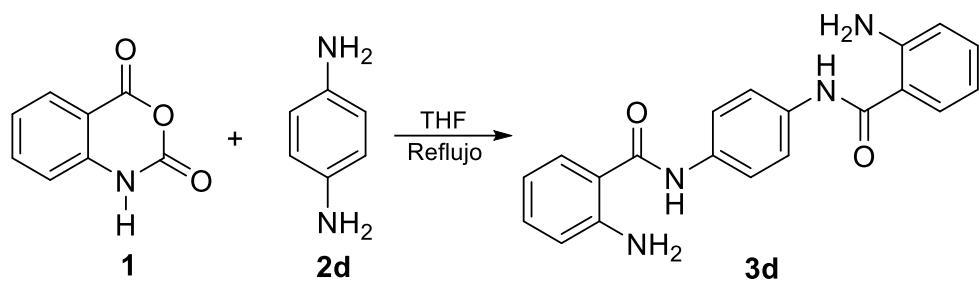
4.1 Síntesis de las 2-amino-N-arylbenzamidas 3a-d

Nuestro método aprovecha la versatilidad que presenta el anhídrido isatoico (**1**), el cual funciona perfectamente bien como materia prima para nuestros fines. La obtención de las 2-amino-N-arylbenzamidas **3a-d** se logró modificando el método previamente reportado por Baker y colaboradores²⁴, empleando THF como disolvente, debido a que es necesario controlar la temperatura de reacción. La reacción se llevó a cabo utilizando 1 equivalente de anhídrido isatoico (**1**) con un equivalente de la anilina correspondiente (**2a-c**) en THF destilado y seco. En el caso de **3a-c** (Esquema 14), el producto se extrajo de la mezcla de reacción con AcOEt, se secó con Na₂SO₄ anhídrico y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los productos obtenidos se purificaron mediante precipitación utilizando acetona como disolvente.



Esquema 14. Síntesis de 2-amino-N-arylbenzamida (**3a-c**).

La síntesis de la *N,N'*-(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (**3d**) se inició con 1 equivalente de anhídrido isatoico (**1**) y 2.2 equivalentes de *p*-fenilendiamina (**2d**), en THF seco como disolvente, a reflujo por 72 horas. Al término de la reacción se obtuvo un sólido marrón, al cual se le hicieron lavados con acetona hasta obtener un sólido blanco (Esquema 15).



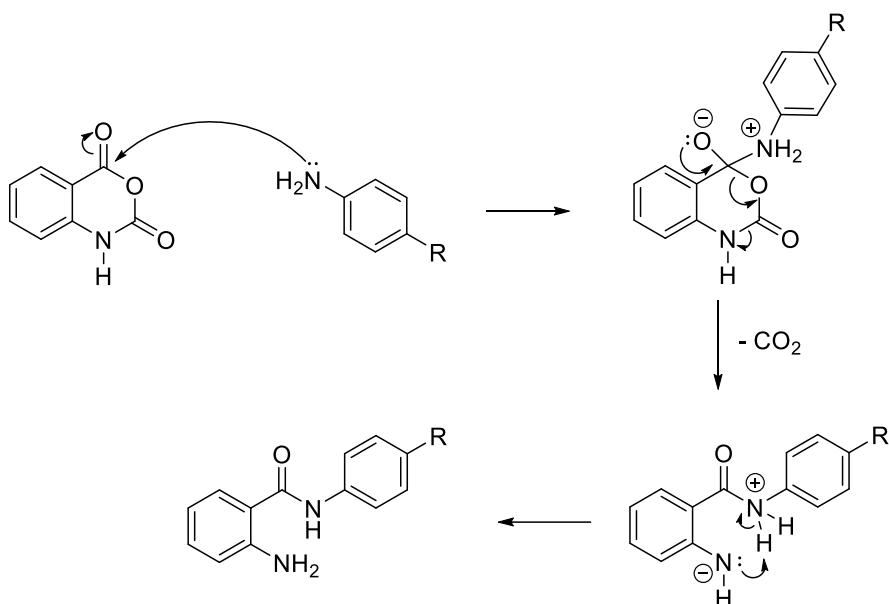
Esquema 15. Síntesis de *N,N'*-(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (**3d**).

En la Tabla 1 se muestran los rendimientos obtenidos para cada compuesto después de su purificación, así como sus propiedades físicas. Como se puede observar se obtuvieron buenos rendimientos. El compuesto **3c** se obtuvo en el rendimiento más bajo, debido que el bromo es electroatractor, lo cual disminuye la reactividad de la anilina.

Tabla 1. Rendimiento y propiedades físicas de los compuestos **3a-d**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia
3a	80	121-124	Sólido blanco
3b	88	116-119	Sólido blanco
3c	70	256-258	Sólido blanco
3d	88	305-306	Sólido blanco

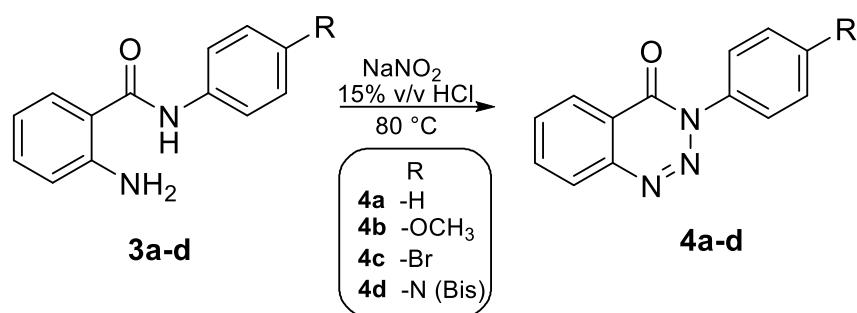
El mecanismo de reacción propuesto que explica la formación de los 2-amino-*N*-arilbenzamidas (**3a-d**), se presenta en el Esquema 16. Para la reacción se propone una acilación de aminas generando la apertura en el anhídrido isatoico (**1**), liberando CO₂ como subproducto y estabilizando las cargas de los átomos de nitrógenos mediante la desprotonación intramolecular por parte de la amina hacia la amida.



Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de 2-amino-N-arylbenzamidas.

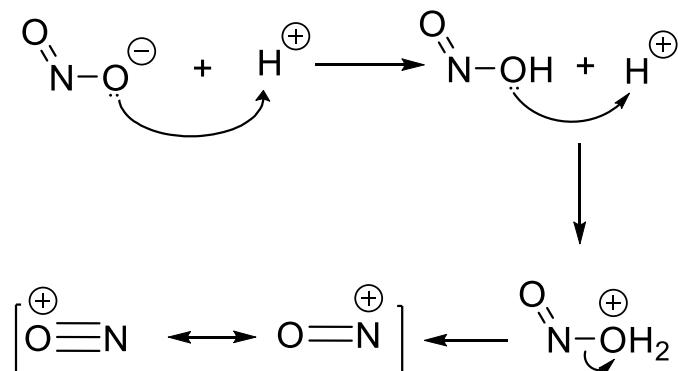
4.2 Síntesis de las 1,2,3-benzotriazinonas 4a-d

Tras la obtención de las 2-amino-N-arylbenzoamidas **3a-d** se efectuó la formación de la sal de diazonio para la obtención de las 1,2,3-benzotriazinonas **4a-d** (Esquema 17). Para este propósito, se empleó 1 equivalente de las respectivas 2-amino-N-arylbenzoamidas **3a-d**, las cuales se colocaron en 25 mL de HCl 15% v/v. Posteriormente, se aumentó la temperatura a 80 °C utilizando un baño de aceite y se agitó por 15 minutos para que estos se disolvieran. Después se agregaron lentamente 2 equivalentes de NaNO_2 disueltos en 5 mL de agua para el caso de **3a-c** y 4 equivalentes para **4a** y se dejó reaccionar por 24 horas. Pasadas las 24 horas, se neutralizó la solución ácida con ayuda de KOH hasta llegar a un pH 8. Finalmente, se extrajo con DCM y se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano/ AcOEt 95:5 como fase móvil.

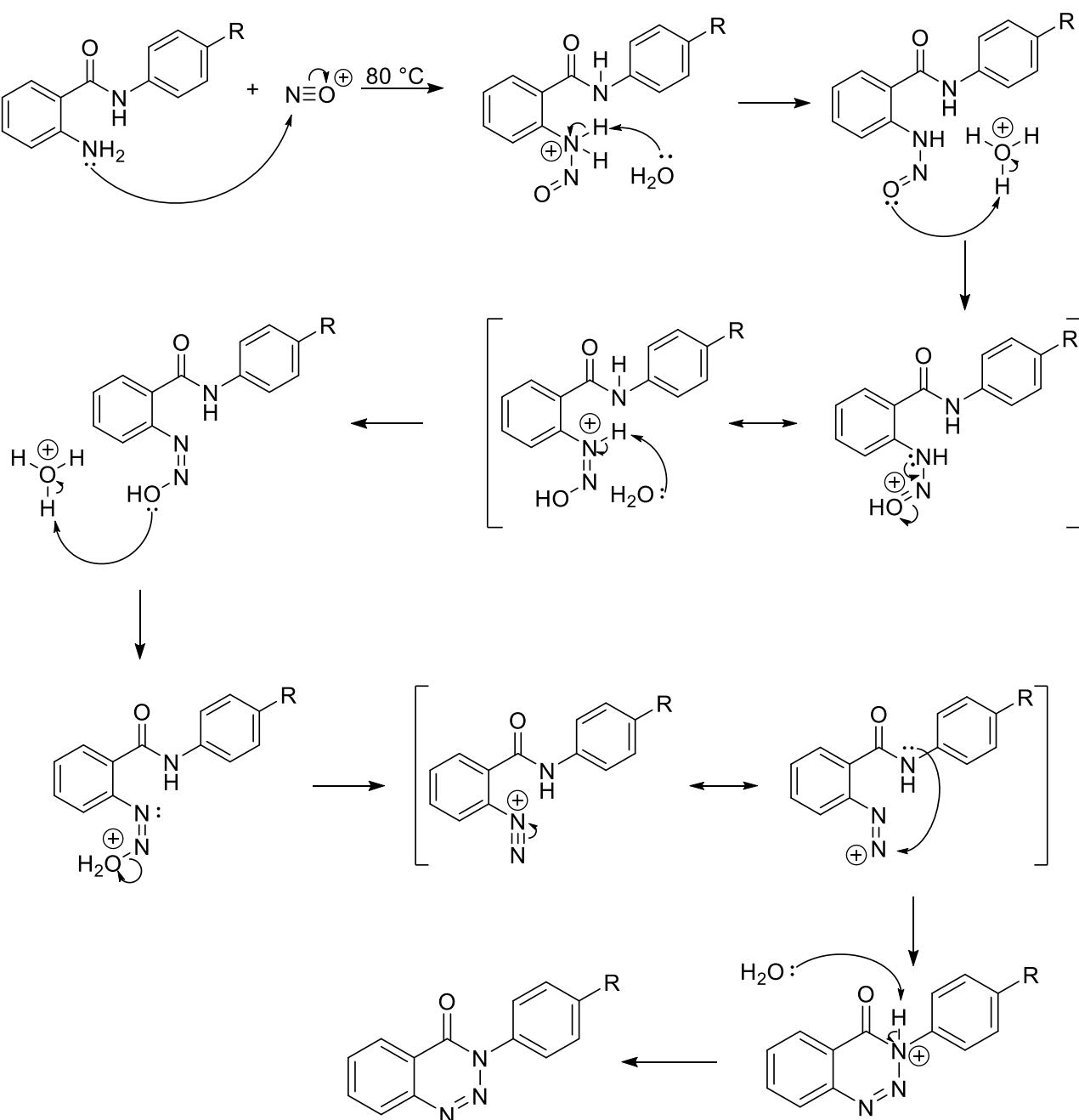


Esquema 17. Síntesis de las 1,2,3-benzotriazinonas 4a-d.

El mecanismo de reacción propuesto explica la formación de las 1,2,3-benzotriazinonas 4a-d, el cual se presenta en el Esquema 19. El ion NO_2^- al entrar en contacto con el medio ácido produce HNO_2 , el cual al seguir en medio ácido produce el catión nitrosilo (Esquema 18). Este esté catión posteriormente reacciona con el grupo amino de la 2-amino-N-ariabenzoamida, procediendo a la liberación de agua y a la ciclación intramolecular para formar el producto deseado (Esquema 19).



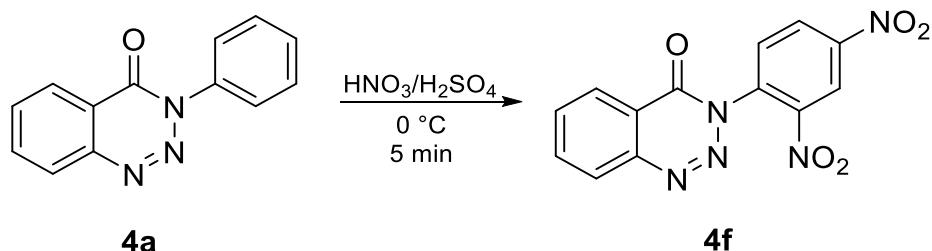
Esquema 18. Obtención del catión nitrosilo.



Esquema 19. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de 1,2,3-benzotriazinonas.

4.3 Síntesis de la 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f)

La obtención de 2-amino-N-(4-nitrofenil)benzamida (**4f**) presentó problemas, ya que partiendo del anhídrido isatoico (**1**) y la 4-nitroanilina (**2e**) no se observó reacción ya que la 4-nitroanilina se encuentra estabilizada por resonancia, por lo que no fue posible su obtención siguiendo esta metodología. Se optó por partir del 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4a**) y someterlo a una nitración, en donde se partió de 1 equivalente de 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4a**), 4 equivalente de HNO_3 y 4 equivalentes de H_2SO_4 , utilizando un baño de hielo por un periodo de 5 minutos (Esquema 20), posteriormente la solución ácida se neutralizó al adicionarle lentamente una solución de KOH hasta alcanzar un pH de 9. El producto se extrajo con diclorometano y se dejó cristalizar-obteniendo cristales amarillos. Sin embargo, al caracterizarlo se concluyó que el compuesto obtenido había sufrido-doble nitración, obteniendo así el 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4f**) como producto principal, con un rendimiento del 86%.



Esquema 20. Síntesis de la 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4f**).

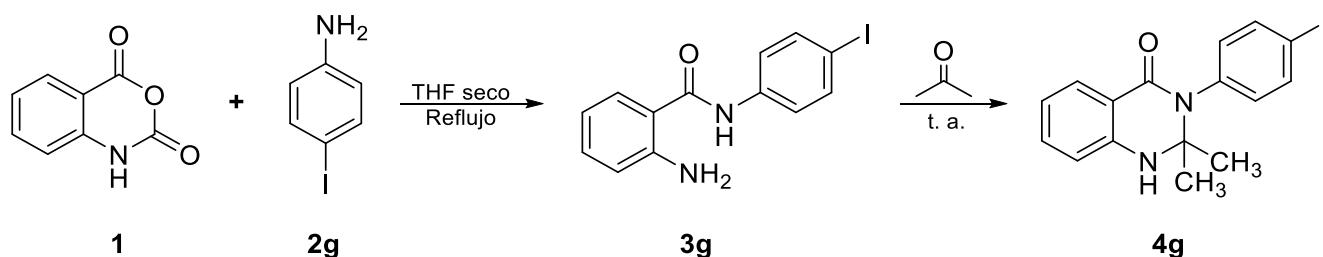
En la Tabla 2 se muestran los rendimientos obtenidos para cada compuesto después de la purificación, así como sus propiedades físicas.

Tabla 2. Rendimiento y propiedades físicas de los compuestos **4a-d, f**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia
4a	47	156-158	Sólido blanco
4b	85	148-151	Sólido blanco
4c	57	158-161	Sólido blanco
4d	34	308-311	Sólido blanco
4f	83	212-215	Sólido amarillo

4.4 Síntesis de la 3-(4-iodofenil)-2,2-dimetill-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (4g)

Con la finalidad de sintetizar al 3-(4-iodofenil)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (**4g**), se partió de la metodología planteada previamente para la síntesis de **3a-c**. Sin embargo, al realizar la purificación y adicionar acetona a la mezcla de reacción previamente tratada y esperar su evaporación, se obtuvieron cristales blancos, con un punto de fusión de 217-219 °C y un rendimiento del 71% partiendo del anhídrido isatoico (**1**), los cuales al ser analizados mediante difracción de rayos X de monocristal se concluyó que la síntesis del 2-amino-N-(4-iodofenil)benzamida se llevó a cabo de manera adecuada, pero al entrar en contacto con acetona a temperatura ambiente dio lugar a la formación del 3-(4-iodofenil)-2,2-dimetill-2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona (**4g**) mediante una deshidratación (Esquema 21). Esta síntesis indeseada se sustenta a través del trabajo de derivados de 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-ona llevadas a cabo por Chandrashekharappa y colaboradores.²⁵



Esquema 21. Síntesis de la 3-(4-iodofenil)-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (**4g**)

4.5 Caracterización estructural mediante RMN

4.5.1 Caracterización estructural mediante RMN de los compuestos 3a-d

La confirmación de la formación de los productos sintetizados se llevó a cabo mediante resonancia magnética nuclear.

La asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **3a-d** se hizo con ayuda de experimentos en dos dimensiones tales como COSY, HSQC y HMBC. El análisis se realizó en DMSO- d_6 . Para el caso de **3a** y **3c** no es posible visualizar el hidrógeno presente en el nitrógeno de las amidas en sus respectivos espectros de ^1H . Esto se debe a que, en estos compuestos, el hidrógeno tiende a ser lábil. En el caso de **3c**, el bromo genera un efecto de desprotección y el agua residual en el disolvente elimina dicho hidrógeno. Por otro lado, para los compuestos **3b** y **3d** el hidrógeno de la amida se observa en 9.80 y 9.90 ppm como señales simples anchas. En esta serie de compuestos se pueden observar diferencias en desplazamientos químicos dependiendo del sustituyente. Por ejemplo, se observa un cambio de desplazamiento químico de H- con los diferentes sustituyentes. En **3a** se observa en 7.55 ppm como un doble de dobles ($J = 6.4, 1.6$ Hz), sin embargo, para **3b** y **3c** no es posible determinar sus constantes de acoplamiento, de manera similar, para **3d** se observa en 7.55 ppm como una señal doble de dobles ($J = 8.0, 1.6$ Hz). No obstante, las señales para H-3', 5' presentan diversos comportamientos entre los diferentes compuestos, ya que en **3a** se observa en 7.36 ppm como un doble de doble de dobles ($J = 6.8, 6.0, 1.6$ Hz), mientras tanto, para **3b** esta señal se desplaza a frecuencias bajas debido a un efecto de protección gracias al grupo metóxido y se observa como una señal doble en 6.83 ppm con un sistema AA'BB' en ($J = 7.0, 2.2$ Hz), sin embargo, para el compuesto **3c** la señal se traslape con H-6, desplazándose a frecuencias altas debido a un efecto de desprotección del átomo de bromo en 7.55 ppm, siendo posible determinar que es un doble ($J = 6.6, 2.2$ Hz) con un sistema AA'BB', y en el caso del compuesto **3d**, se observa una señal simple en 7.58 ppm el cual integra para los cuatro hidrógenos del anillo central.

Como resultado, podemos mencionar que el compuesto **3a** es el único de esta serie que cuenta con un hidrógeno en H-4', como un triple de dobles en 7.29 ppm ($J = 6.0, 1.6$ Hz), siguiendo

con H-4 como un doble de doble de dobles en 7.23 ppm ($J = 6.8, 6.0, 1.6$ Hz), para **3b** este hidrógeno se desplaza en 7.11 ppm ($J = 7.2, 6.8, 1.2$ Hz) y a **3c** desplazándolo a 7.24 ppm ($J = 7.2, 6.8, 1.6$ Hz) dando el mismo patrón de protección y desprotección, y para **3d** la señal se presenta en 7.12 ppm ($J = 7.2, 6.8, 1.6$ Hz).

Siguiendo con la señal H-2', 6' en **3a** esta se muestra como un doble de dobles en 7.13 ppm ($J = 6.8, 1.6$ Hz), para **3b** la señal se traslapea con H-6 entre 7.77 - 7.37 ppm, en el caso de **3c** se presenta como un doble en 7.11 ppm con un sistema AA'BB' en ($J = 6.6, 1.8$ Hz). La amina de igual manera presenta desplazamientos relacionados con los efectos de protección y desprotección, siendo 6.90 ppm en **3a**, 6.22 ppm en **3b**, 6.94 ppm en **3c** y 6.25 ppm en **3d**.

En el caso del compuesto **3a** la señal H-3 se traslapea con H-5 entre 6.65 - 6.60 ppm, aun así se pudo analizar a H-5 el cual se muestra como un doble de doble de dobles en 6.66 ppm ($J = 6.4, 6.0, 1.2$ Hz), para **3b**, H-3 se encuentra en 6.66 ppm como un doble de dobles ($J = 6.8, 1.2$ Hz) y H-5 como un doble de doble de dobles en 6.51 ppm ($J = 7.6, 7.2, 1.2$ Hz), para **3c** ocurre lo mismo que en **3a** traslapándose la señales señal H-3 con H-5 entre 6.65 - 6.1 ppm, pudiéndose analizar a H-5 el cual se muestra como un doble de doble de dobles en 6.66 ppm ($J = 7.6, 7.2, 1.2$ Hz), y para **3d** H-3 se encuentra en 6.67 ppm como un doble de dobles ($J = 7.2, 1.2$ Hz) y H-5 en 6.52 ppm como un doble de doble de dobles ($J = 8.0, 6.8, 1.2$ Hz).

Tabla 3. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (400 MHz) de las 2-amino-N-ariibenzoamidas **3a-d** (δ = ppm, J = Hz) en DMSO- d_6 .

	3a	3b	3c	3d
H-3	6.65 – 6.60, <i>m</i>	6.66, <i>dd</i> , $J = 6.8, 1.2$	6.65 – 6.61, <i>m</i>	6.67, <i>dd</i> , $J = 7.2, 1.2$
H-4	7.23, <i>ddd</i> , $J = 6.8, 6.0, 1.6$	7.11, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.8, 1.6$	7.24, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.8, 1.6$	7.12, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.8, 1.6$
H-5	6.66, <i>ddd</i> , $J = 6.4, 6.0, 1.2$	6.51, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.0, 1.2$	6.66, <i>ddd</i> , $J = 7.6, 7.2, 1.2$	6.52, <i>ddd</i> , $J = 8.0, 6.8, 1.2$
H-6	7.55, <i>dd</i> ,	7.77 -7.37, <i>m</i>	7.58 – 7.52, <i>m</i>	7.55, <i>dd</i> ,

	<i>J</i> = 6.4, 1.6			<i>J</i> = 8.0, 1.6
H-8	-	9.80, s	-	9.90, s
H-10	6.90, s	6.22, s	6.94, s	6.25, s
H-2', 6'	7.13, <i>dd</i> , <i>J</i> = 6.8, 1.6	7.52, AA'BB', <i>J</i> = 7.0, 2.2	7.11, AA'BB', <i>J</i> = 6.6, 1.8	
H-3', 5'	7.36, <i>ddd</i> , <i>J</i> = 6.8, 6.0, 1.6	6.38, AA'BB', <i>J</i> = 7.0, 2.2	7.55, AA'BB', <i>J</i> = 6.6, 2.2	H-2', 3' 7.58, s
H-4'	7.29, <i>td</i> , <i>J</i> = 6.0, 1.6	-	-	-
H-7'	-	3.67, s	-	-

Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C (100 MHz) de las 2-amino-*N*-arilbenzoamidas **3a-d** (δ = ppm) en DMSO-*d*₆.

	3a	3b	3c	3d
C-1	114.54	115.5	114.2	115.4
C-2	146.7	149.7	146.7	149.8
C-3	117.3	116.4	117.3	116.4
C-4	133.6	132.0	133.8	132.1
C-5	114.62	114.8	114.7	114.8
C-6	127.9	128.6	127.9	128.7
C-7	163.7	167.6	162.7	167.7
C-1'	138.6	132.3	138.0	134.9
C-2', 6'	130.3	122.3	132.6	120.8
C-3', 5'	128.94	113.7	131.9	120.8
C-4'	127.7	155.5	120.8	134.9
C-7'	-	55.2	-	-

4.5.2 Caracterización estructural mediante RMN de los compuestos 4a-d, f

Para los compuestos **4a-d, f** de igual manera se obtuvieron los espectros de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HMBC, para la correcta asignación de las señales. El análisis de las muestras se realizó en CDCl_3 .

Como ejemplo práctico para la asignación de los espectros de ^1H y ^{13}C de **4a-d, f** se analiza el compuesto **4a**, el cual se presentó la señal H-6 en 8.46 ppm como un doble de dobles de dobles ($J = 6.0, 0.8, 0.4$ Hz), H-3 en 8.24 ppm igual como un doble de dobles de dobles ($J = 6.4, 0.8, 0.4$ Hz), H-4 en 8.00 ppm como un doble de doble de dobles ($J = 6.8, 6.4, 0.8$ Hz) y H-5 ubicado en 7.86 ppm de igual manera como un doble de doble de dobles ($J = 6.8, 6.0, 0.8$ Hz). En el caso de H-2', 6' presentó como un multiplete con un desplazamiento entre 7.70 - 7.63 ppm, H-3', 5' de igual manera como un multiplete entre 7.60 - 7.54 ppm y H-4' al igual que los anteriores como un multiplete entre 7.52 - 7.47 ppm (Figura 8).

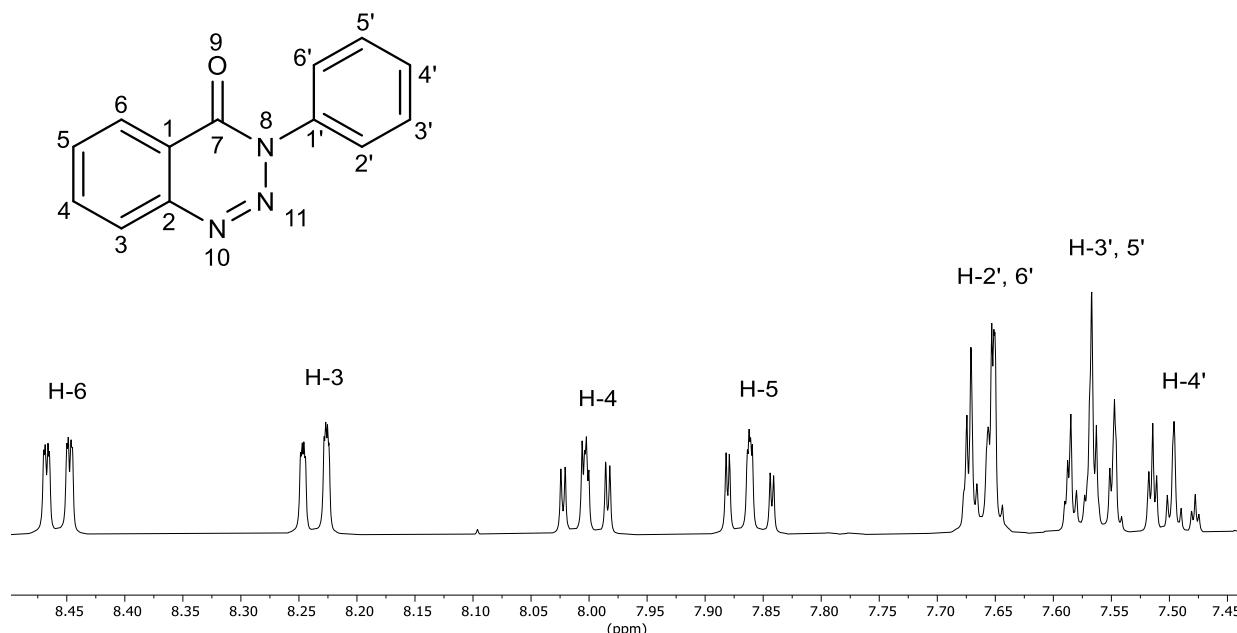


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

En el COSY se pueden observar la conectividad de H-3 con H-4, y un acoplamiento a 4 enlaces con H-5. Se observa un acoplamiento a tres enlaces de H-6 con H-5, y a cuatro enlaces con H-4. H-4 muestra un acoplamiento a 3 enlaces con H-5 y a cuatro enlaces con H-6. Por otra parte, se pudieron asignar por este medio las señales H-2',6' por su acoplamiento con H-3', 5', y a su vez este último con H-4' (Figura 9). La asignación del espectro ^{13}C se llevó a cabo mediante experimentos en dos dimensiones como el HSQC y HMBC.

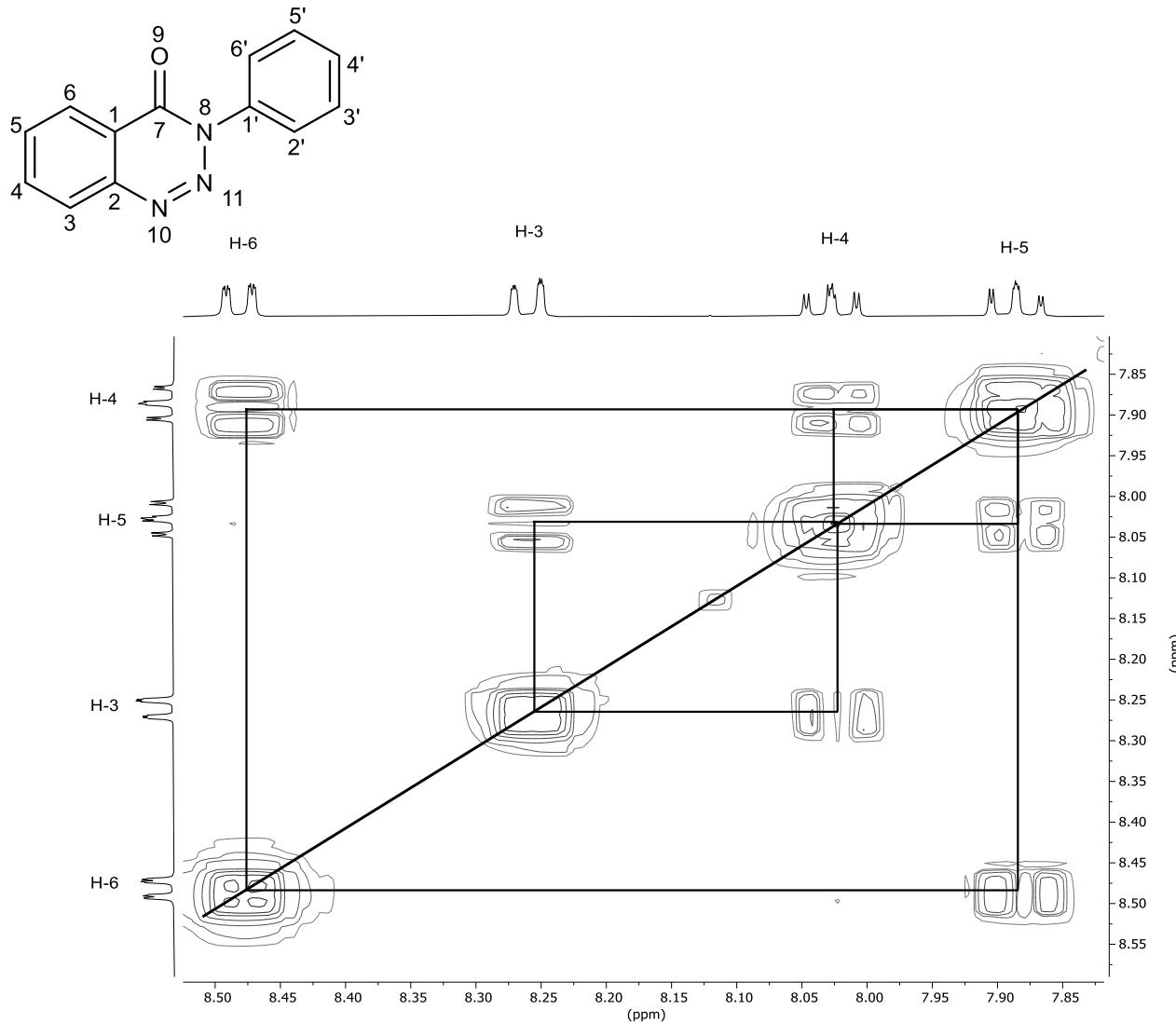


Figura 9. Expansión del experimento COSY del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

El espectro de RMN de ^{13}C (figura 12) se asignó a partir del espectro de RMN de ^1H con ayuda del diagrama HMQC (Figura 10). Así, en la figura 10 se observan las señales correspondientes

a los carbonos protonados, C-4 135.3 ppm, C-5 en 132.9 ppm, C-3', 5', C-4' en 129.2 ppm, 129.1 ppm respectivamente y a C-3 en 128.7 ppm, las señales en 126.2 y 125.8 ppm correspondiendo a C-2', 6' y C-6 respectivamente.

Las señales para los carbonos cuaternarios se asignaron con ayuda del diagrama de correlación HMBC (Figura 11) la señal en 155.4 ppm se asignó al grupo carbonilo de la amida (C-7) ya que muestra correlación a tres enlaces con la señal en 8.46 ppm debida a H-6. La señal en 143.9 ppm se asignó a C-2 ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 8.46 ppm y 8.00 ppm debidas a H-6 y H4 respectivamente. Las señales en 139.0 ppm se asignó a C-1' ya que presenta correlación a tres enlaces entre 7.60 - 7.54 ppm con H-3' y H5' respectivamente. La señal en 120.6 ppm se asignó a C-1 ya que muestra correlación a tres enlaces con las señales en 8.24 ppm y 7.86 ppm debidas a H-3 y H5 respectivamente.

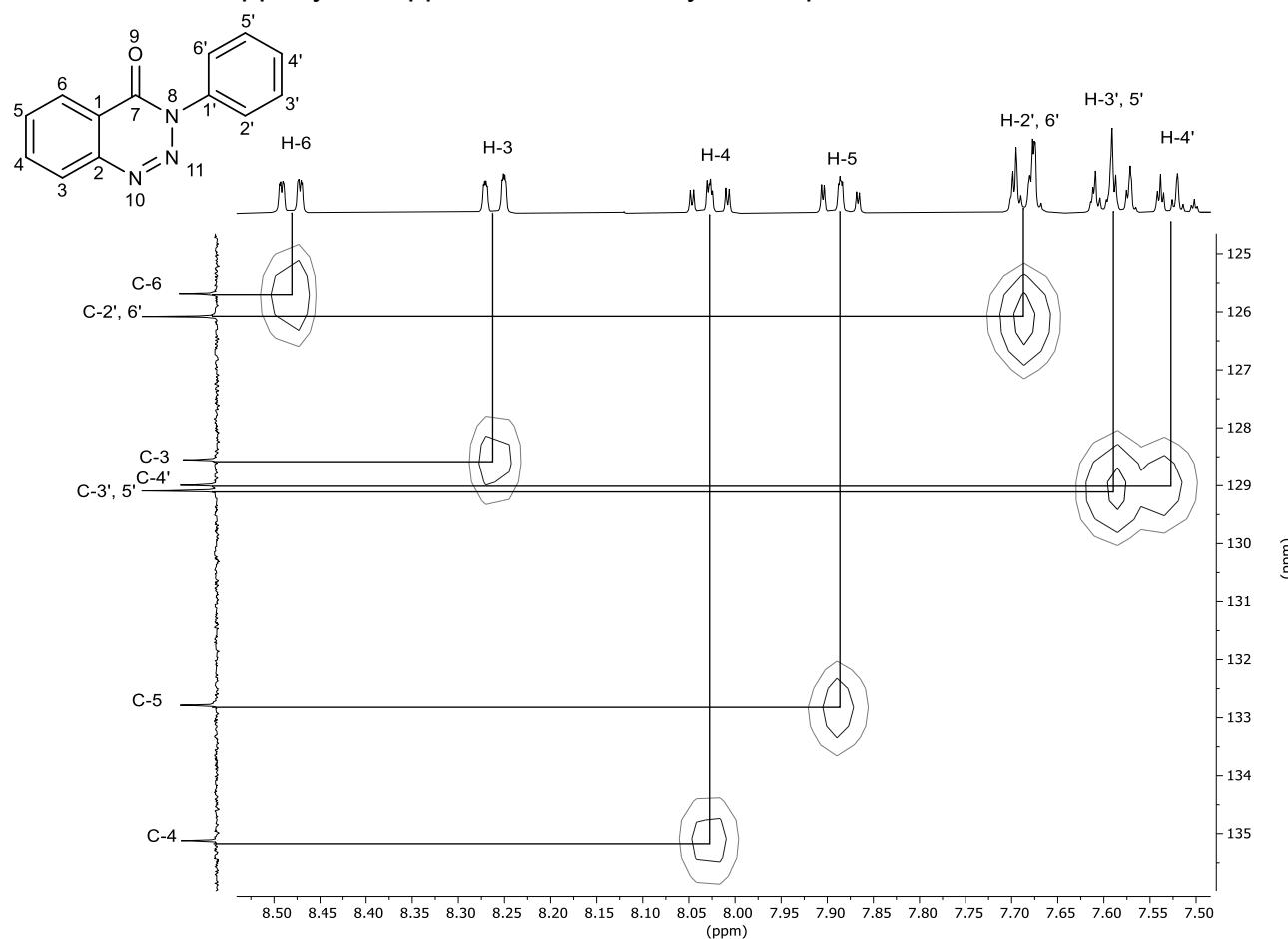


Figura 10. Experimento HSQC del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

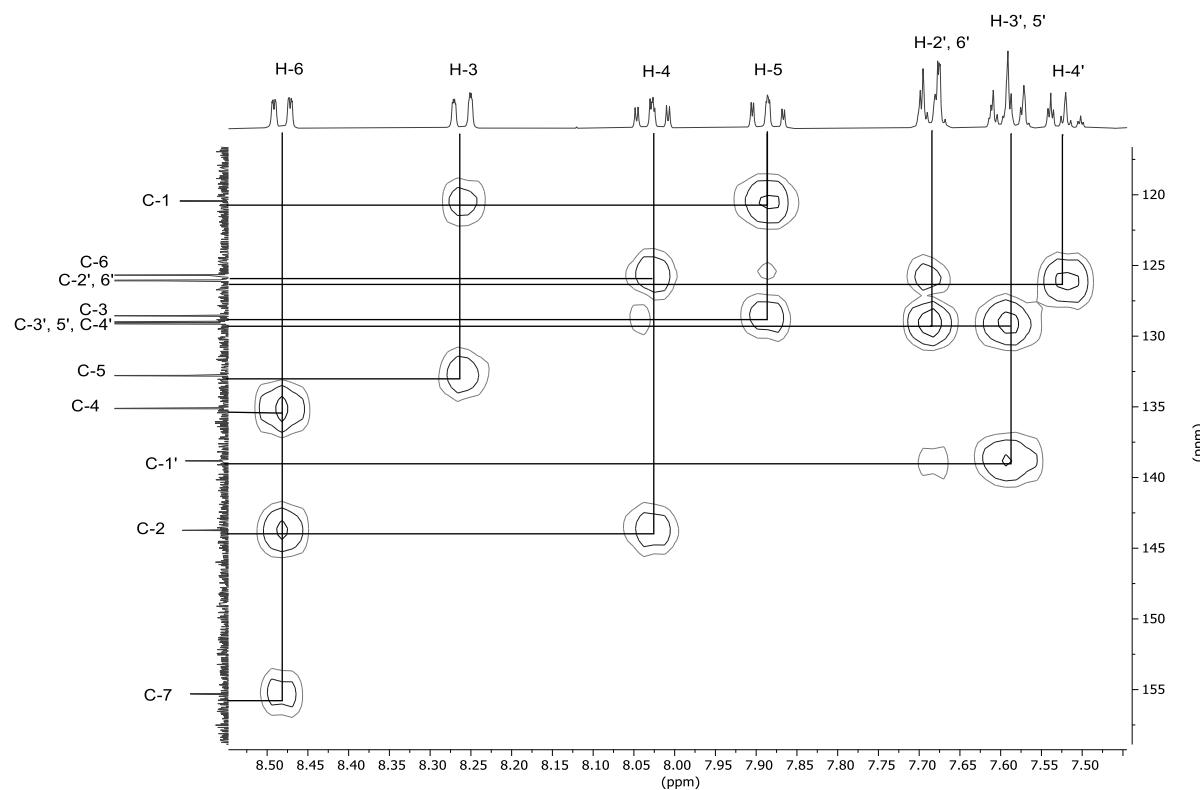


Figura 11. Experimento HMBC del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

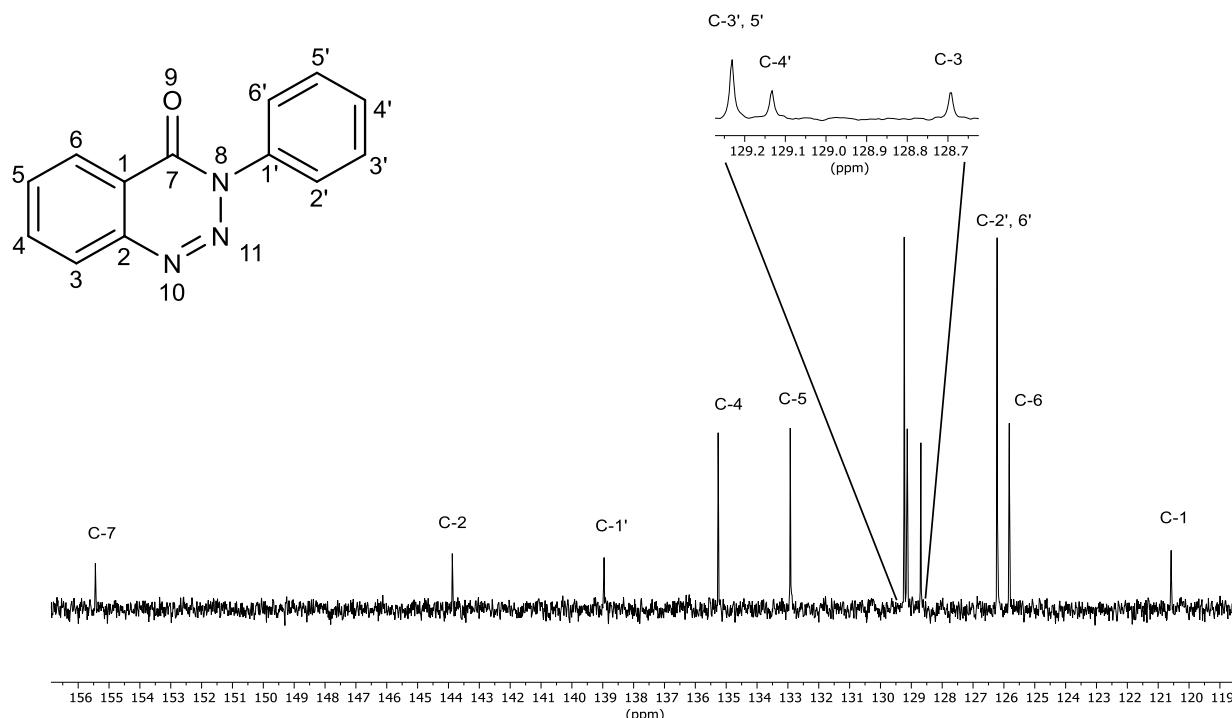


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

Para el compuesto **4f**, el hidrógeno H-3' presenta mayor desplazamiento (9.04 ppm) como una señal doble ($J = 2.6$ Hz), ya que presenta un acoplamiento a cuatro enlaces con H-5' en 8.69 ppm, sobre todo, la señal a 8.69 ppm como una doble de dobles en ($J = 8.7, 2.6$ Hz) correspondiente a H-5' (Figura 13).

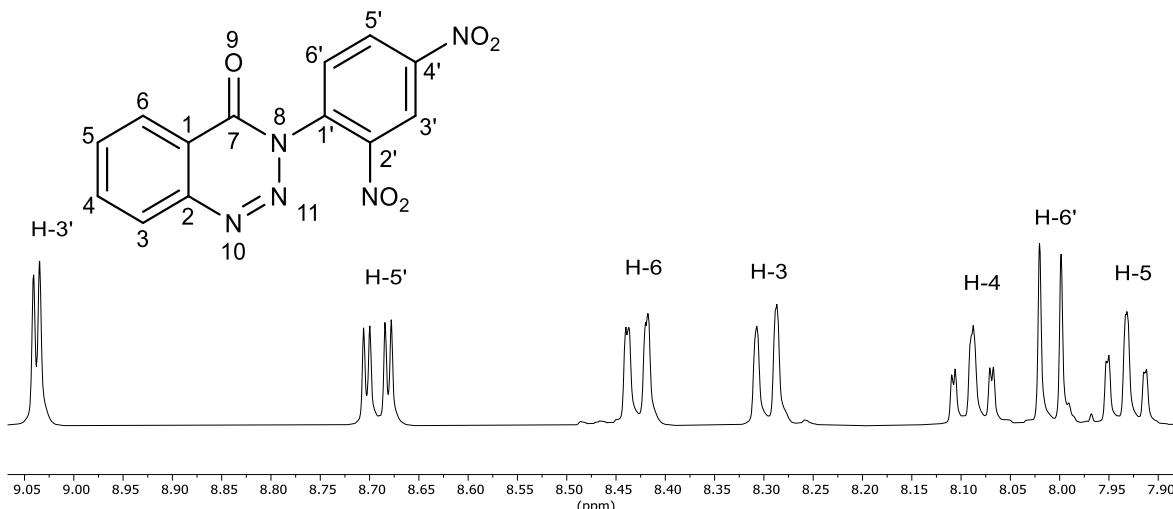


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25°C .

En las tablas Tabla 4 y la Tabla 5 se muestran los desplazamientos químicos de las benzotriazinonas sintetizadas, principalmente los hidrógenos y carbonos en posición 3, 4, 5 y 6 que no muestran desplazamientos significativos referentes a los diferentes grupos funcionales, por otro lado, los hidrógenos y carbonos en las posiciones 1'-6' ya muestran diferentes comportamientos, siendo para los hidrógenos H-2', 6' para **4a** es un doble de dobles el cual no ha sido posible resolverse entre 7.70 - 6.63 ppm, para **4b** y **4c** presentan un doble de dobles con un sistema AA'BB' en 7.56 ppm ($J = 6.8, 2.0$ Hz) y 7.68 ppm ($J = 6.8, 2.0$ Hz) respectivamente.

En el caso de los hidrógenos H-3', 5' para **4a** es un triple de dobles el cual no ha sido posible resolverse entre 7.60 - 7.54 ppm, para **4b** y **4c** presentan un doble de dobles con un sistema AA'BB' en 7.06 ppm ($J = 6.8, 2.4$ Hz) y 7.57 ppm ($J = 6.8, 2.4$ Hz) respectivamente.

Tabla 5. Datos espectroscópicos de RMN ^1H (400 MHz) de las 1,2,3-benzotriazinonas **4a-d, f** (δ = ppm, J = Hz) en CDCl_3

	4a	4b	4c	4d		4f
H-3	8.24, <i>ddd</i> , $J = 6.4, 0.8,$ 0.4	8.22, <i>dd</i> , $J = 7.2, 1.2$	8.23, <i>dd</i> , $J = 7.2, 1.2$	8.26, <i>dd</i> , $J = 6.8, 1.2$		8.30, <i>dd</i> , $J = 6.8, 1.2$
H-4	8.00, <i>ddd</i> , $J = 6.8, 6.4,$ 0.8	7.99, <i>ddd</i> $J = 7.2, 6.8,$ 0.8	8.00, <i>ddd</i> , $J = 7.2,$ 6.8, 1.6	8.03, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.8,$ 1.6		8.09, <i>ddd</i> , $J = 6.8, 6.0, 1.6$
H-5	7.86, <i>ddd</i> , $J = 6.8, 6.0,$ 0.8	7.85, <i>ddd</i> , $J = 6.8, 6.4,$ 1.2	7.86, <i>ddd</i> , $J = 6.8,$ 6.4, 1.2	7.89, <i>ddd</i> , $J = 7.2, 6.4,$ 1.2		7.93, <i>ddd</i> , $J = 6.4, 6.0, 1.2$
H-6	8.46, <i>ddd</i> , $J = 6.0, 0.8,$ 0.4	8.44, <i>dd</i> , $J = 6.4, 0.8$	8.44, <i>dd</i> , $J = 6.4, 1.6$	8.49, <i>dd</i> , $J = 6.4, 1.6$		8.43, <i>dd</i> , $J = 6.4, 1.6$
H-2', 6'	7.70 – 7.63, <i>m</i>	7.56, AA'BB', $J = 6.8, 2.0$	7.68, AA'BB', $J = 6.8, 2.0$	H-2', 3'	7.92, <i>s</i>	H-3' 9.04, <i>d</i> , $J = 2.6$
H-3', 5'	7.60 – 7.54, <i>m</i>	7.06, AA'BB' $J = 6.8, 2.4$	7.57, AA'BB', $J = 6.8, 2.4$			H-5' 8.69, <i>dd</i> , $J = 8.7,$ 2.6
H-4'	7.52 – 7.47, <i>m</i>	-	-	-		H-6' 8.01, <i>d</i> , $J = 8.7$
H-7'	-	3.89, <i>s</i>	-	-		-

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN ^{13}C (100 MHz) de las 1,2,3-benzotriazinonas **4a-d, f** (δ = ppm) en CDCl_3

	4a	4b	4c	4d		4f		
C-1	120.6	120.5	120.4	120.5		119.6		
C-2	143.9	143.9	143.7	143.7		143.6		
C-3	128.7	128.6	128.8	128.8		129.4		
C-4	135.3	135.2	135.4	135.4		136.1		
C-5	132.9	132.8	133.1	133.1		140.0		
C-6	125.8	125.8	125.8	125.9		126.1		
C-7	155.4	155.6	155.25	155.4		155.0		
C-1'	139.0	131.9	123.0	139.1		137.0		
C-2', 6'	126.2	127.5	132.4	C-2', 3'	126.6	C-2'	145.2	
C-3', 5'	129.2	114.44	127.6			C-3'	121.2	
C-4'	129.1	160.0	135.4	139.1		C-4'	147.8	
C-7'	-	55.8	-	-		-		

4.6 Caracterización estructural mediante difracción de rayos X de monocrystal

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocrystal de la 2-amino-*N*-arilbenzoamida **3c** mediante cristalización por difusión utilizando acetona como disolvente, mientras que las benzotriazinonas **4a-d, f** se realizó de igual manera la cristalización por difusión utilizando diclorometano como disolvente.

La estructura del compuesto **3c** (Figura 14) se resolvió en el sistema ortorrómbico, en el grupo espacial *Pna*2₁ con cuatro moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 16 (Sección 8.4.1 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

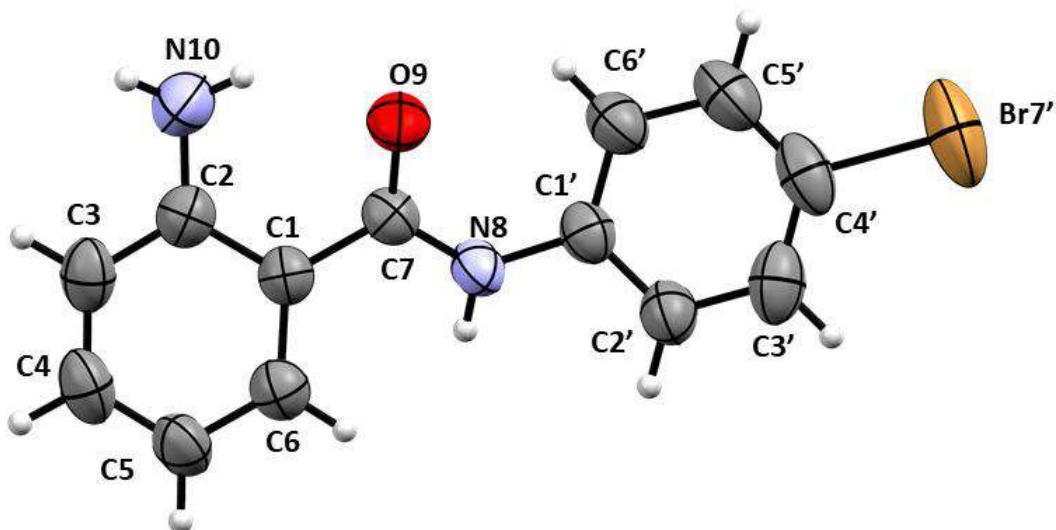


Figura 14. Estructura molecular del compuesto **3c** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

Para la benzotriazinona **4a** (Figura 15) se resolvió en el sistema ortorrómbico, en el grupo espacial *Pna*2₁ con cuatro moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 20 (Sección 8.4.2 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

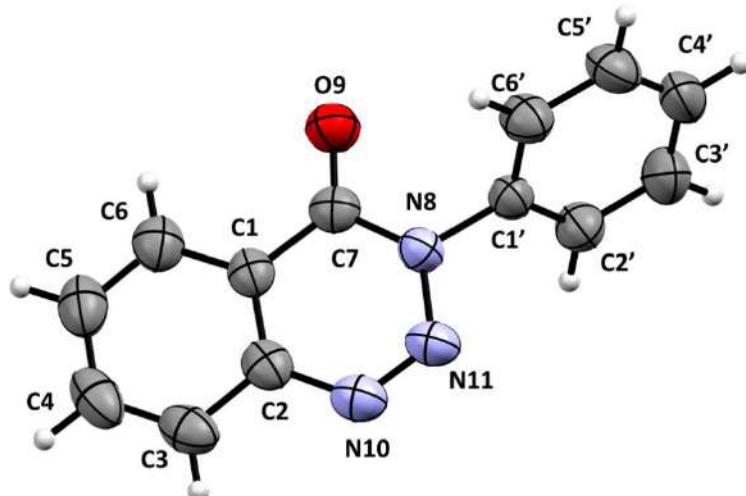


Figura 15. Estructura molecular del compuesto **4a** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

En el caso de la benzotriazinona **4b** (Figura 16) se resolvió el sistema triclínico, en el grupo espacial *P*-1, con dos moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 24 (Sección 8.4.3 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

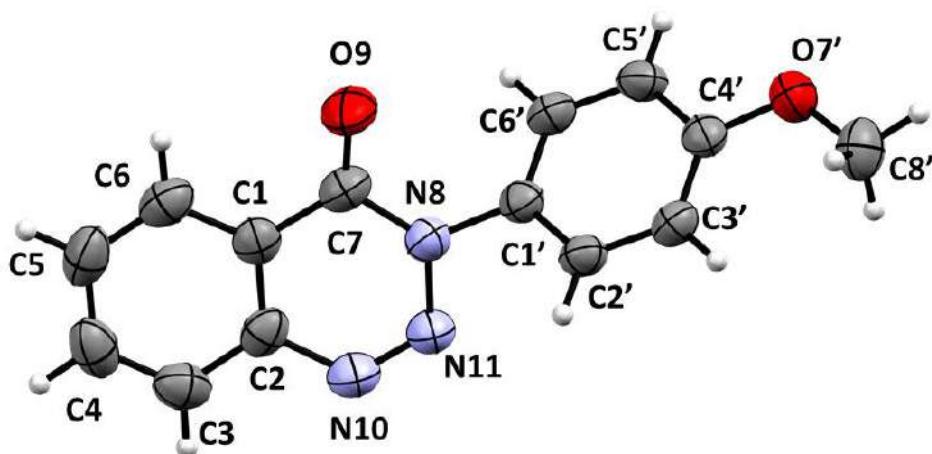


Figura 16. Estructura molecular del compuesto **4b** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

La estructura de la benzotriazinona **4c** (Figura 17) se resolvió en el sistema ortorrómbico, en el grupo espacial *Pna*2₁ con cuatro moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 28 (Sección 8.4.4 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

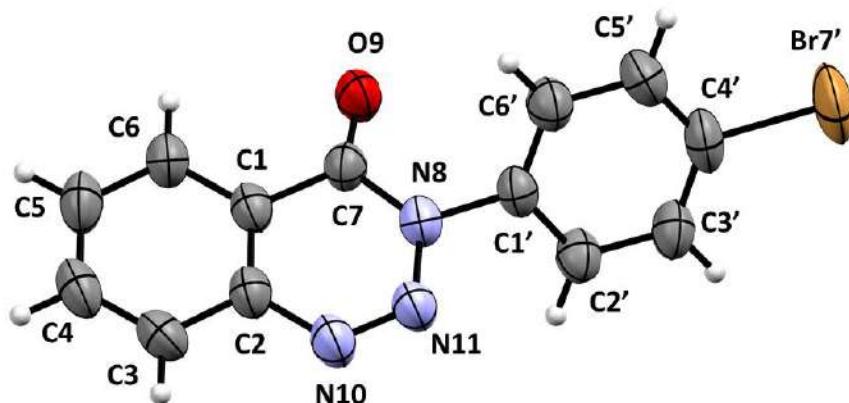


Figura 17. Estructura molecular del compuesto **4c** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

La estructura de la benzotriazinona **4d** (Figura 18) se resolvió en el sistema monoclínico, en el grupo espacial *P2*₁/c con seis moléculas en la celda unitaria, cristalizando como una unidad y media, junto con el disolvente (DCM). En la Tabla 32 (Sección 8.4.5 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

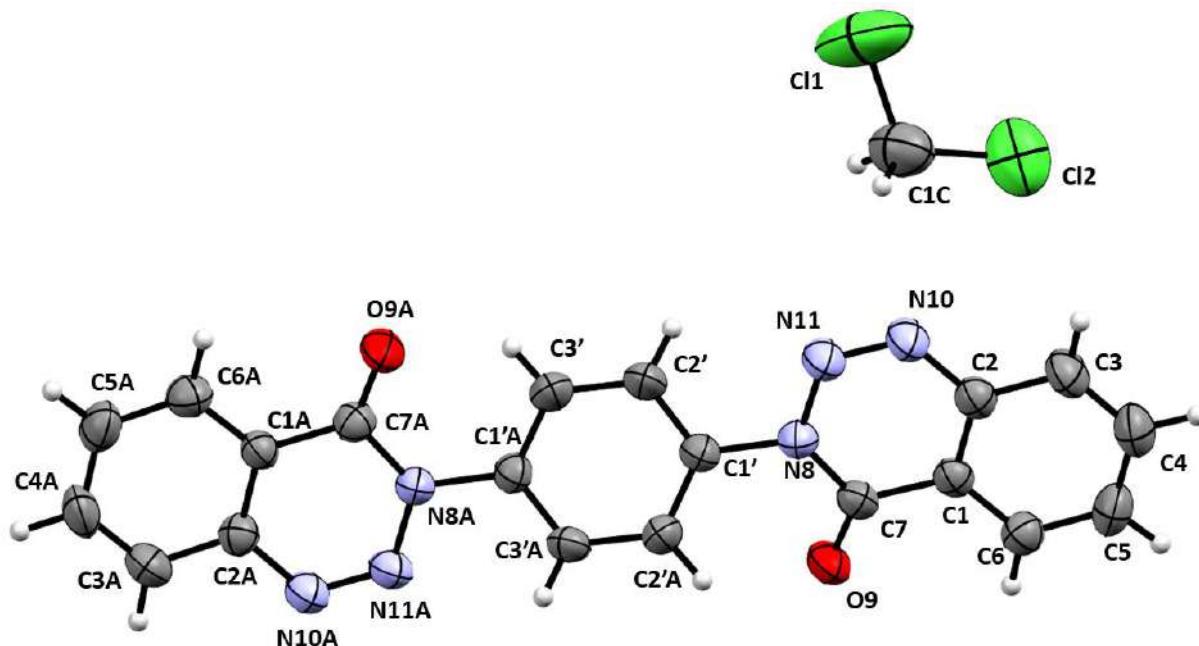


Figura 18. Estructura molecular del compuesto **4d** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

La estructura de la benzotriazinona **4f** (Figura 19) se resolvió en el sistema monoclínico, en el grupo espacial $P2_1/c$ con cuatro moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 36 (Sección 8.4.6 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

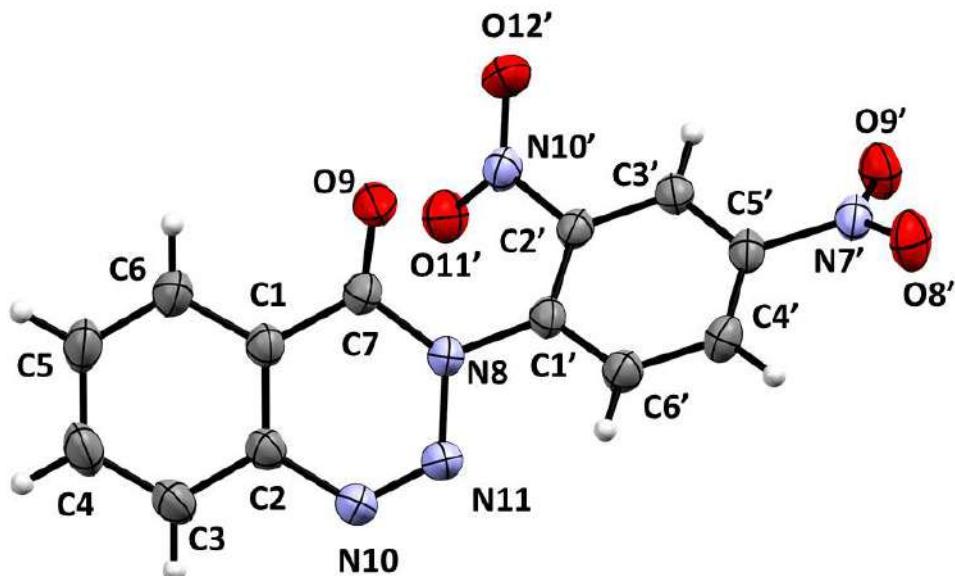


Figura 19. Estructura molecular del compuesto **4f** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

La estructura del compuesto **4g** (Figura 20) se resolvió en el sistema triclínico, en el grupo espacial $P-1$ con tres moléculas en la celda unitaria. En la Tabla 40 (Sección 8.4.7 de los Apéndices) se resumen los datos cristalográficos.

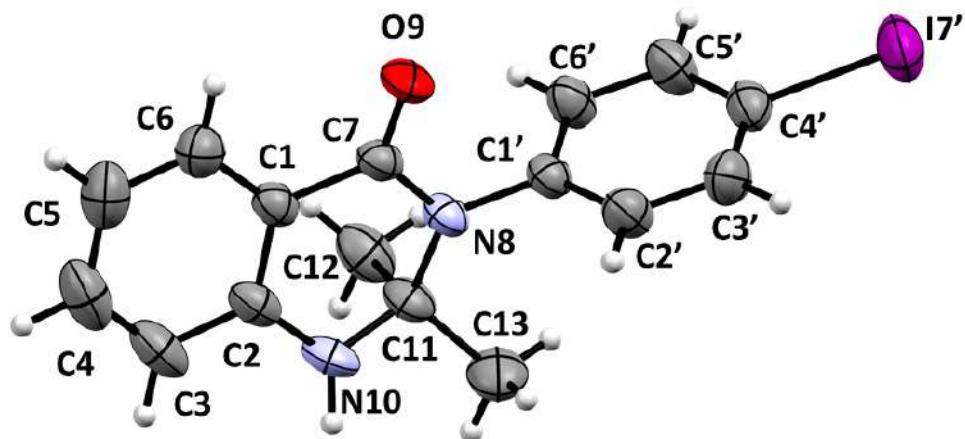


Figura 20. Estructura molecular del compuesto **4g** obtenida a través de rayos X de monocrystal.

De acuerdo con las estructuras obtenidas mediante difracción de rayos X de monocrystal, se observa que el anillo de arilo y la benzotriazinona no es plano, en las figuras 21-27 se muestran los ángulos que forman ambos anillos, los cuales son de 68.4° para **4a**, 55.9° para **4b**, 56.4° para **4c**, **4d** se encuentra unido a dos anillos de benzotriazinona formando ángulos de 47.1° y de 46.9° . Con la finalidad de comparar dichos ángulos con los de otros sistemas obtenidos, se tiene un ángulo de **3c** de 3.0° debido por la formación de un puente de hidrogeno intramolecular entre el hidrogeno de la amina con el oxígeno de la amida, mientras que en el caso de **4g** se tiene un ángulo de 80.6° (Figura 21-27).

Las distancias entre el átomo de nitrógeno de la amida (N8) con respecto al carbono aromático adyacente (C1') en las benzotriazinonas sintetizadas muestran diferencias entre los diferentes sustituyentes, teniéndose una distancia de 1.443 \AA para **4a** y **4b**, 1.437 \AA para **4c**, para **4d** ambas distancias de enlace son de 1.439 \AA ; para **4f** de 1.424 \AA , no obstante, para **4g** y **3c** se tiene una distancia de 1.436 \AA y 1.407 \AA respectivamente.

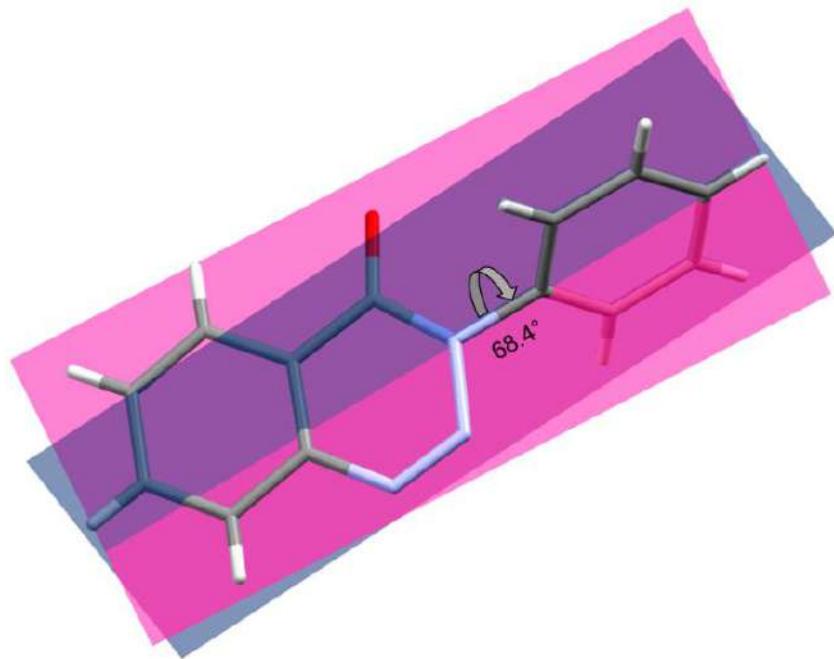


Figura 21. Ángulo interplanar de 68.4° entre el anillo de 1,2,3-benzotriazinona y el anillo fenilo (**4a**).

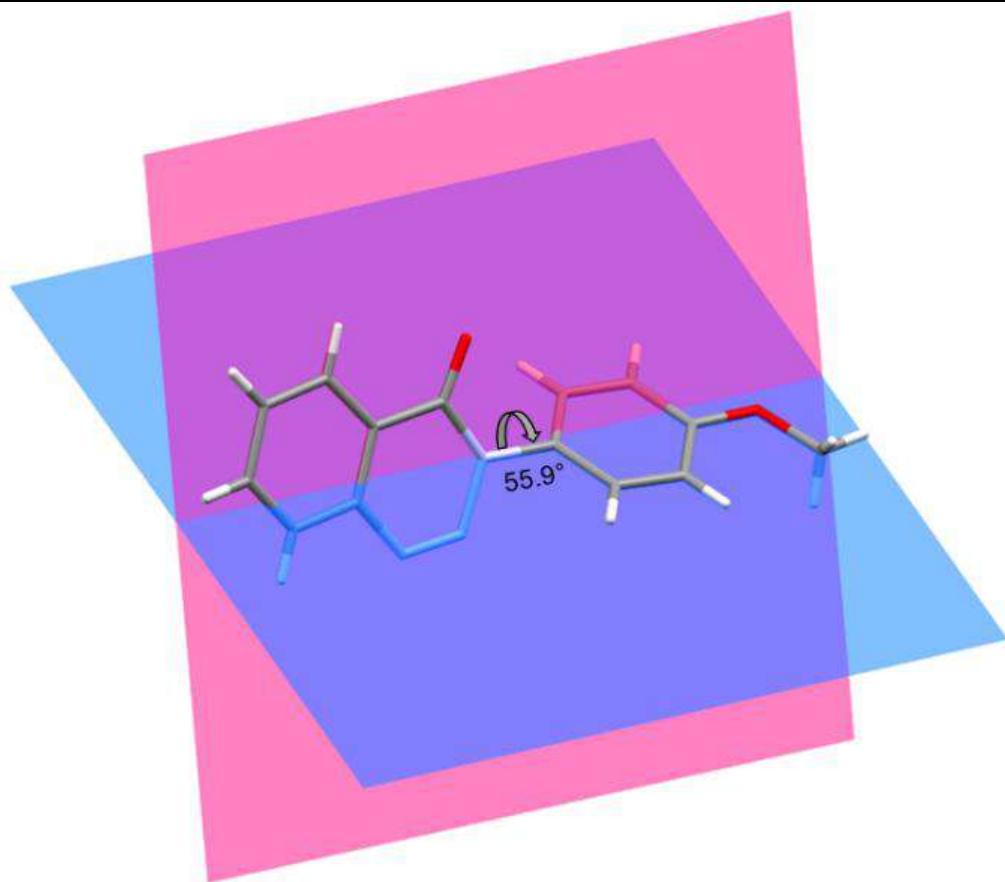


Figura 22. Ángulo interplanar de 55.9° entre el anillo de 1,2,3-benzotriazinona y el anillo arilo (**4b**).

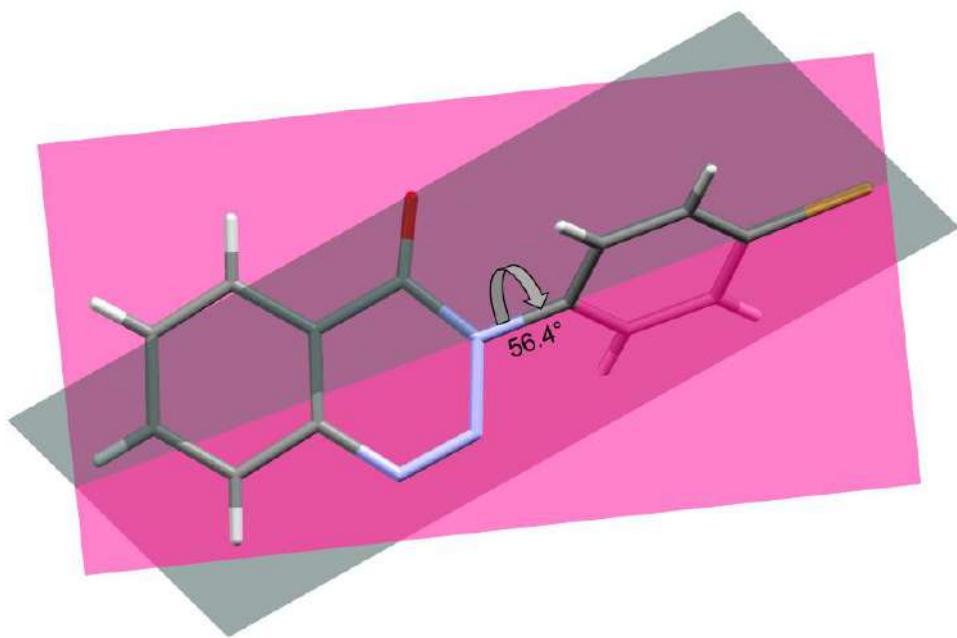


Figura 23. Ángulo interplanar de 56.4° entre el anillo de 1,2,3-benzotriazinona y el anillo arilo (**4c**).

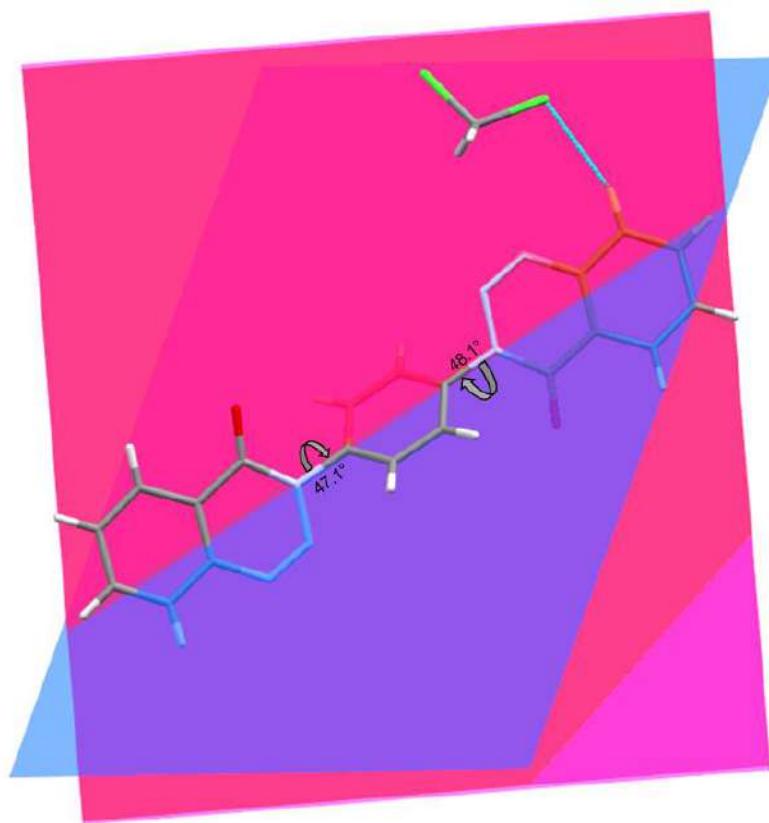


Figura 24. Ángulo interplanar de 47.1° y 48.1° entre los anillos de 1,2,3-benzotriazinona y el anillo central (**4d**).

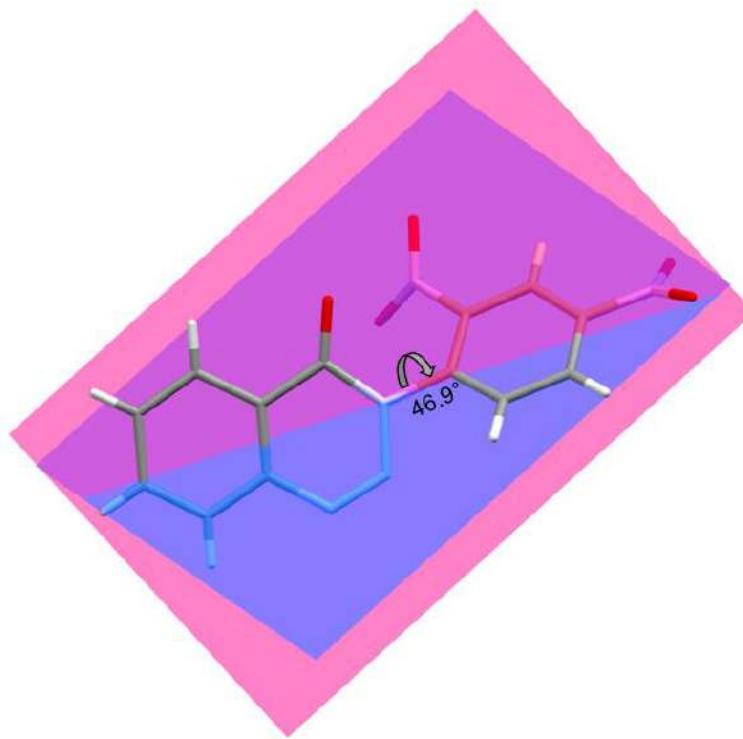


Figura 25. Ángulo interplanar de 46.9° entre el anillo de 1,2,3-benzotriazinona y el anillo arilo (**4f**).

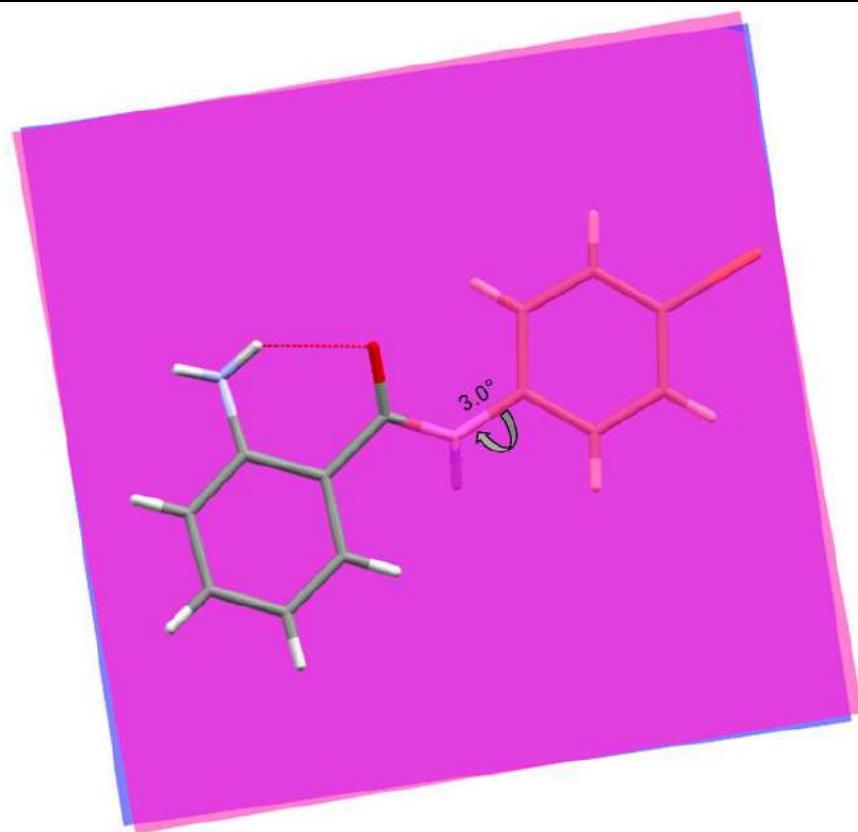


Figura 26. Ángulo interplanar de 3.0° entre el nitrógeno de la amida y el anillo arilo (**3c**).

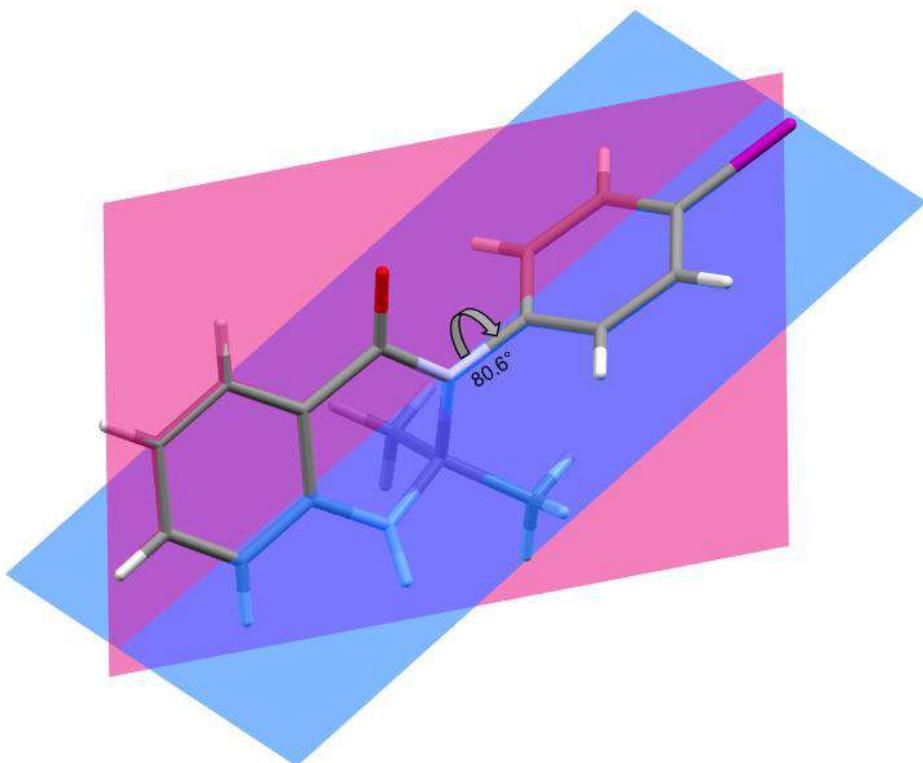


Figura 27. Ángulo interplanar de 80.6° entre el nitrógeno de la amida y el anillo arilo (**4g**).

4.7 Caracterización óptica de los compuestos sintetizados

Con el objetivo de evaluar las propiedades ópticas de los compuestos sintetizados, se determinaron los espectros de absorción, emisión y excitación en solución, por medio de espectrofotometría de UV-vis y fluorescencia de los 2-amino-*N*-arilbenzoamidas (**3a-d**) y las benzotriazinonas (**4a-d, f**) sintetizadas. Las mediciones ópticas se realizaron empleando soluciones en CHCl_3 seco en distintas concentraciones en cloroformo seco, en una celda de cuarzo de 1 cm de ancho. Las concentraciones a las que se obtuvieron los espectros de absorción, emisión y excitación se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Concentraciones empleadas en la obtuvieron de los espectros de absorción, emisión y excitación.

Compuesto	[M]
3a	2.97×10^{-6}
3b	8.93×10^{-6}
3c	2.71×10^{-6}
3d	8.08×10^{-6}
4a	6.84×10^{-6}
4b	1.33×10^{-5}
4c	6.67×10^{-6}
4d	4.00×10^{-6}
4f	8.42×10^{-6}

Los espectros de absorción, emisión y excitación de las 2-amino-*N*-arilbenzoamidas **3a-d** y las benzotriazinonas **4a-d, f** se obtuvieron en cloroformo seco. en las Figuras 28-36 se muestran estos espectros y los resultados de las mediciones ópticas se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Propiedades ópticas de los compuestos **3a-d**, y **4a-d, f** en cloroformo.

Compuesto	UV λ_{\max} (nm)	Em λ_{\max} (nm)	ϵ (L/mol*cm)	Desplazamiento de Stock (cm ⁻¹)	ΦF^* (%)	Eg_{opt}^{**} (eV)
3a	333	400	5008.5	5030.03	49.27	3.35
3b	333	395	6942.4	4713.57	0.49	3.30
3c	335	401	3791.6	4913.09	74.24	3.31
3d	337	401	7430.0	4735.93	2.40	3.24
4a	301	380	7021.5	6906.81	0.80	3.49
4b	315	376	6686.1	5150.29	0.20	3.28
4c	315	399	7797.6	6683.38	1.34	3.44
4d	320	380	13494.0	4934.21	0.22	3.37
4f	320	379	9858.3	4794.97	0.15	3.43

*Antraceno como estándar en Etanol

** $Eg_{\text{opt}} = 1242/\lambda_{\text{onset}}$

Se determinó que los compuestos **3a-d** tienen máximos de absorción en un rango de 333-337 nm y un rango de máximos de emisión entre 395-401 nm, mientras que los compuestos **4a-d, f** presentan máximos de absorción en un rango de 301-320 nm y máximos de emisión en 376-399 nm, los cuales se atribuyen a transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ del sistema conjugado.

Al realizar la comparativa entre las benzotriazinonas (**4a-d**) contra y las 2-amino-*N*-arilbenzoamidas sintetizadas (**3a-d**), se puede apreciar un efecto hipsocrómico, generando un desplazamiento hacia menores longitudes de onda, la región azul del espectro electromagnético el cual es de mayor energía. La disminución de los rendimientos en las 1,2,3-benzotriazinonas se debe a que los nitrógenos del anillo tienen pares de electrones no enlazantes, los cuales no pueden participar plenamente en la conjugación global, ya que se encuentran en orbitales *p* externos, por lo que la deslocalización entre los anillos y el carbonilo se rompe, dando una transición $n \rightarrow \pi^*$ débil. Así mismo, en las 2-amino-*N*-arilbenzoamidas, el átomo de nitrógeno presenta un par de electrones correctamente orientado y acoplado con el carbonilo y con el sistema aromático, como resultado de una conjugación efectiva $\pi \rightarrow \pi^*$.

Los compuestos **3a-d** presentan diferencias entre su rendimiento cuántico como resultado de los efectos de los sustituyentes presentes, observando que el sistema de 1,2,3-benzotriazinona no son considerables los efectos. Sin embargo, los compuestos **3c-4c** presentan mayores rendimientos cuánticos, esto debido a un efecto del átomo pesado, seguidos por **3a-4a**, **3d-4d**, y **3b-4b**. El compuesto **4f** presenta rendimiento cuántico menor; como consecuencia de un mecanismo de relajación no radiactivos debido a la presencia del grupo nitro. Por otra parte, a través de los espectros de absorción se determinó la diferencia de energía entre los orbitales frontera (HOMO y LUMO) (*band gap*), cuyos valores están entre 3.30-3.35 eV para los compuestos **3a-d**, y 3.28 - 3.49 eV para los compuestos **4a-d, f**, estos valores se encuentran en el intervalo de semiconductores orgánicos.

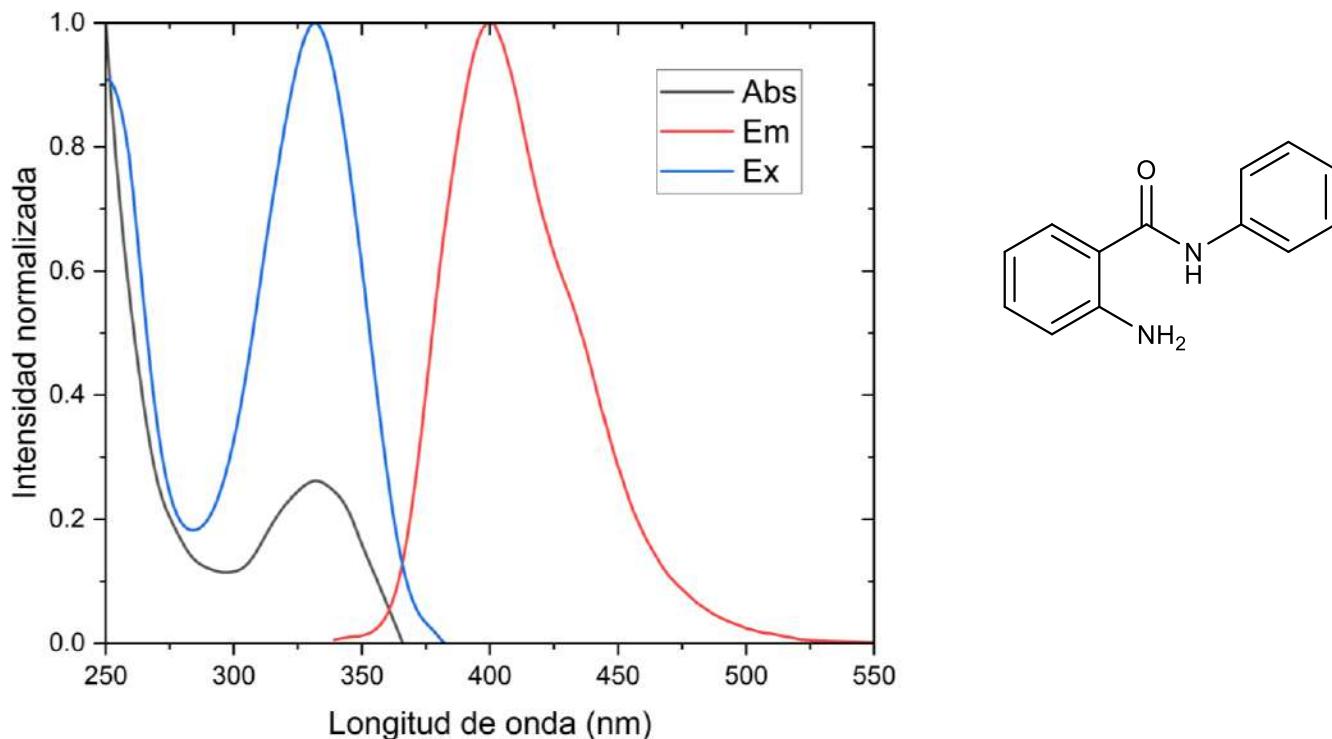


Figura 28. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-ariibenzoamida (**3a**) en cloroformo.

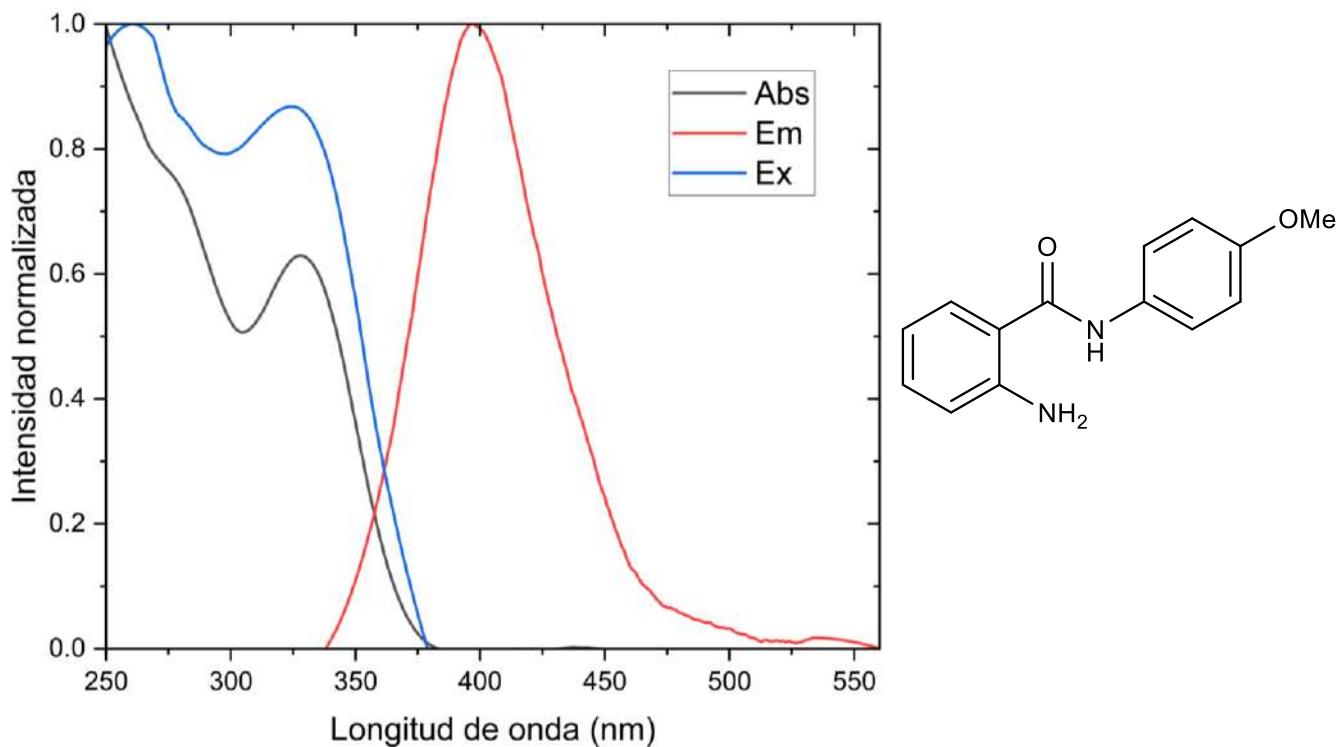


Figura 29. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (**3b**) en cloroformo.

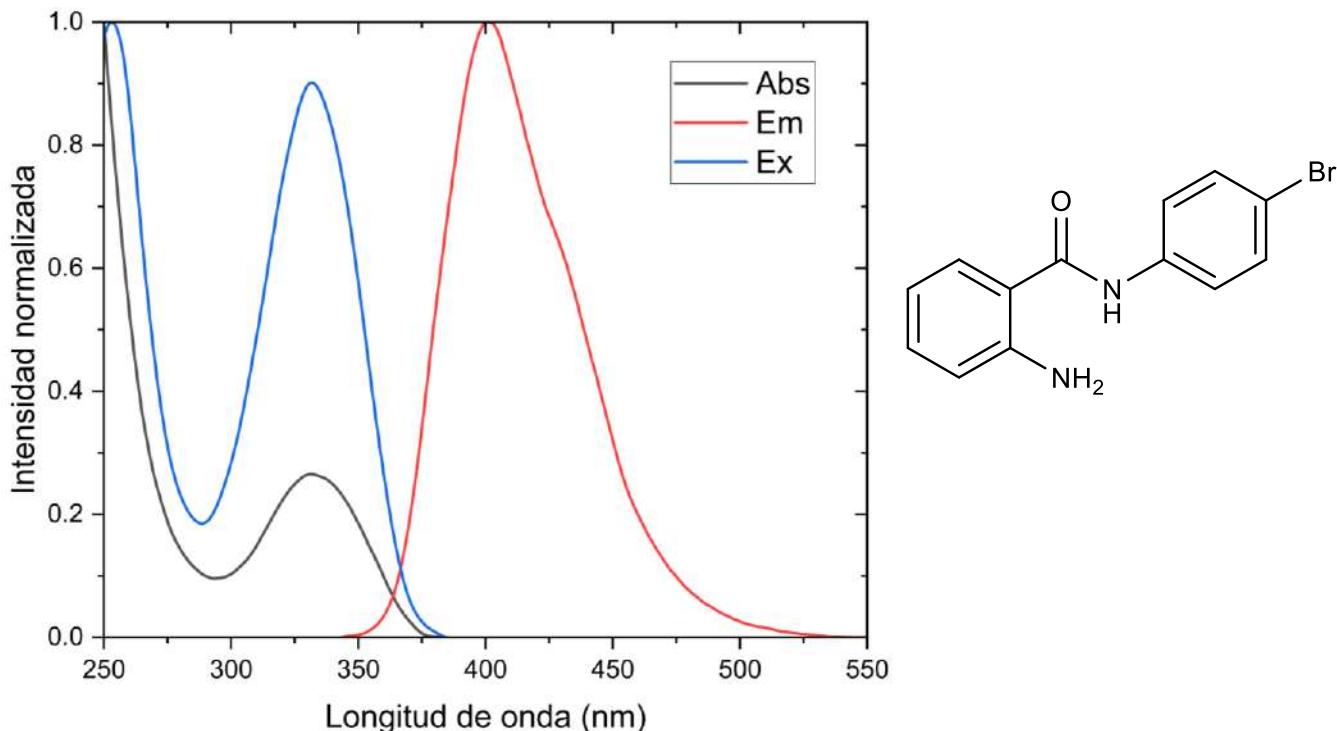


Figura 30. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (**3c**) en cloroformo.

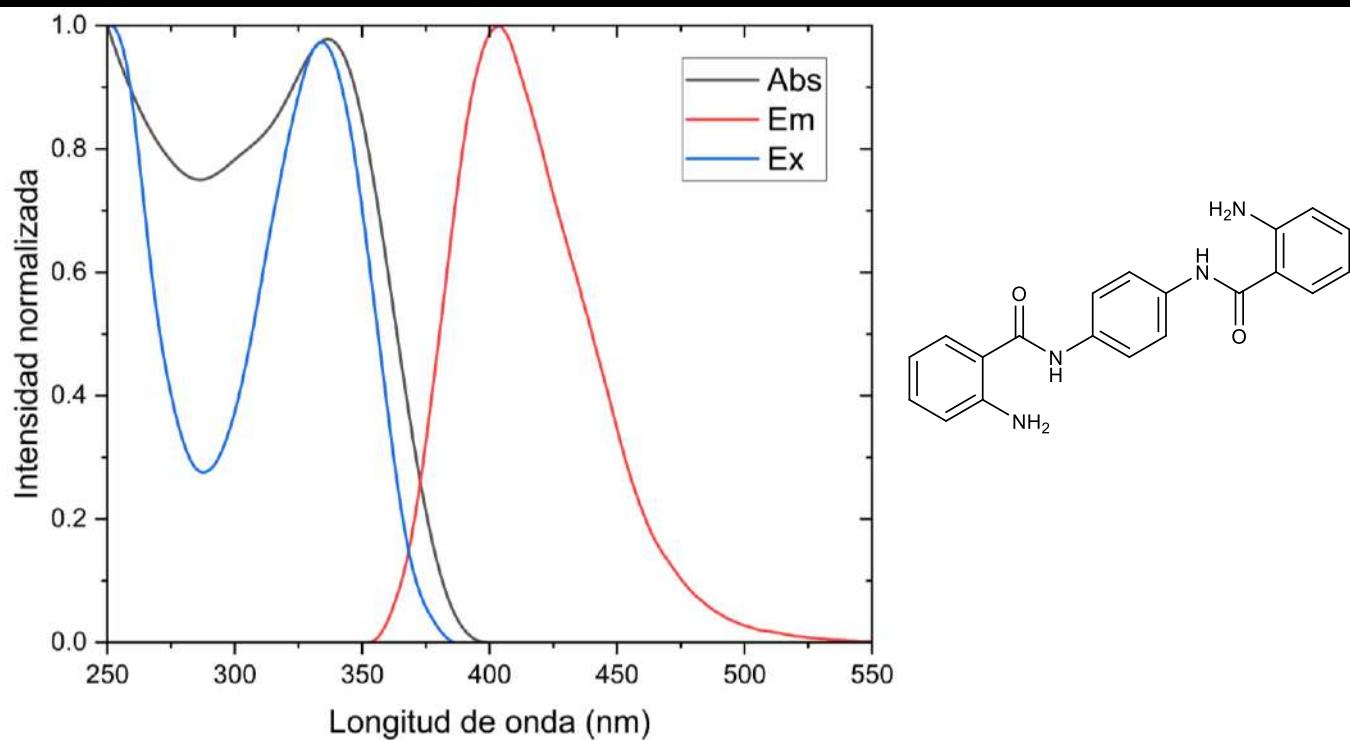


Figura 31. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (**3d**) en cloroformo.

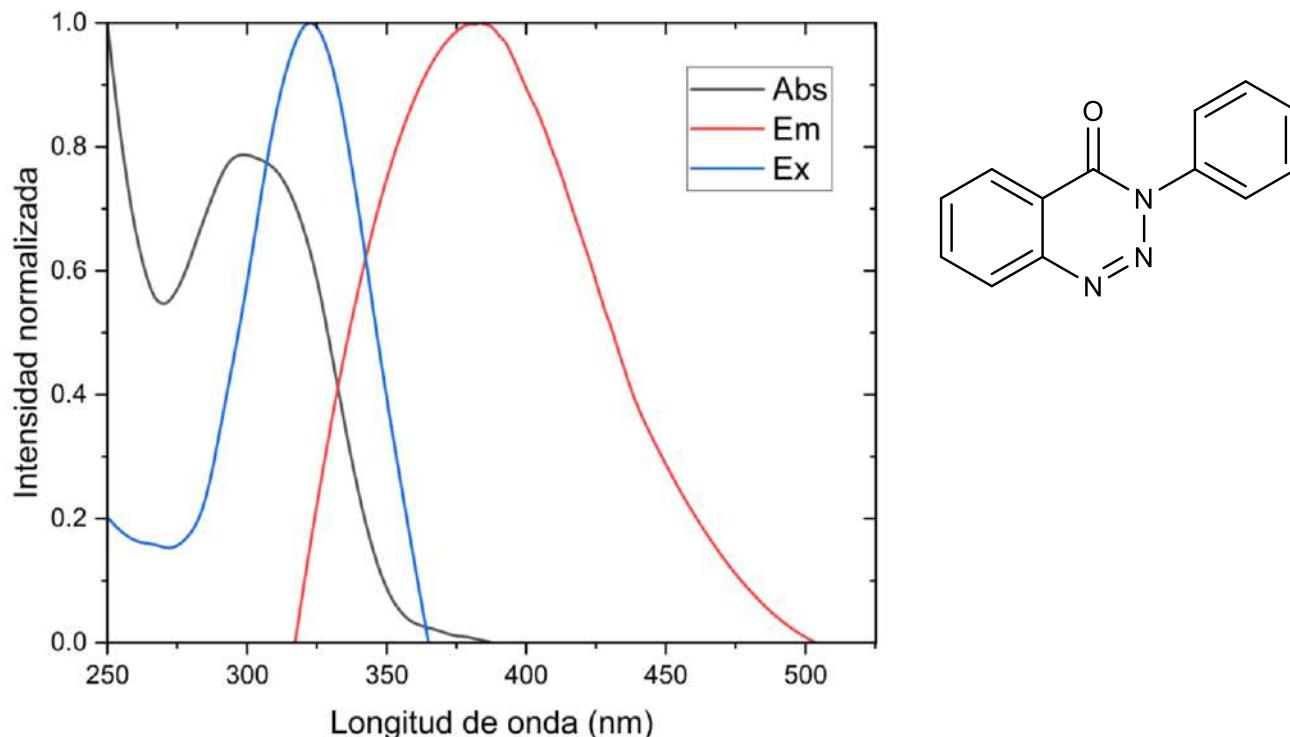


Figura 32. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4a**) en cloroformo.

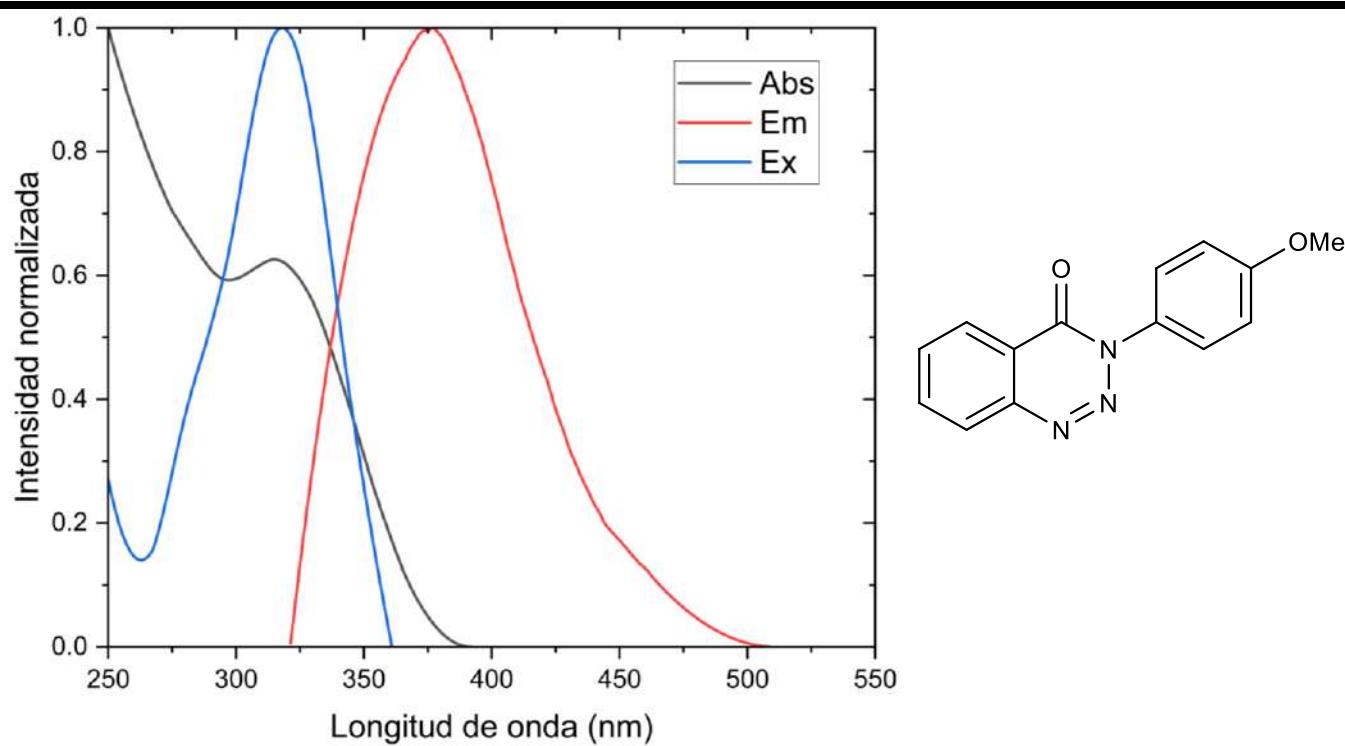


Figura 33. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4b**) en cloroformo.

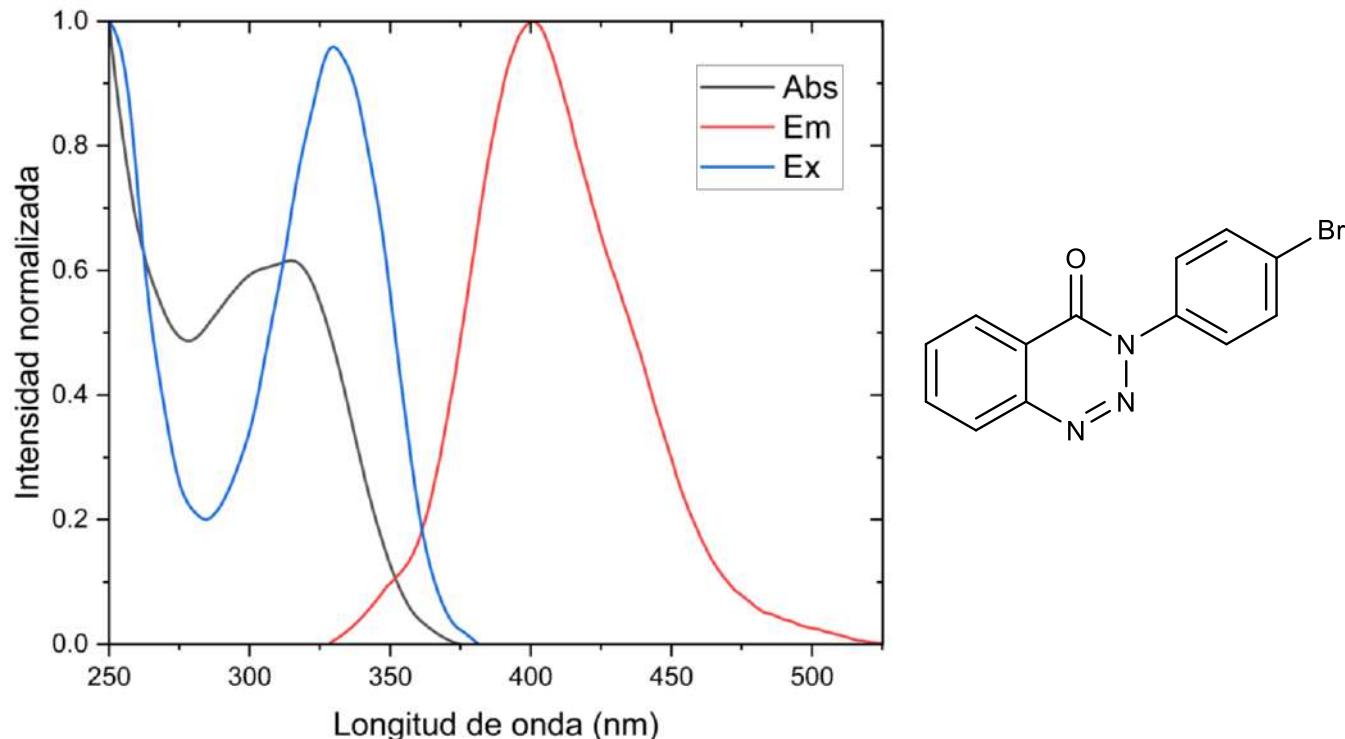


Figura 34. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4c**) en cloroformo.

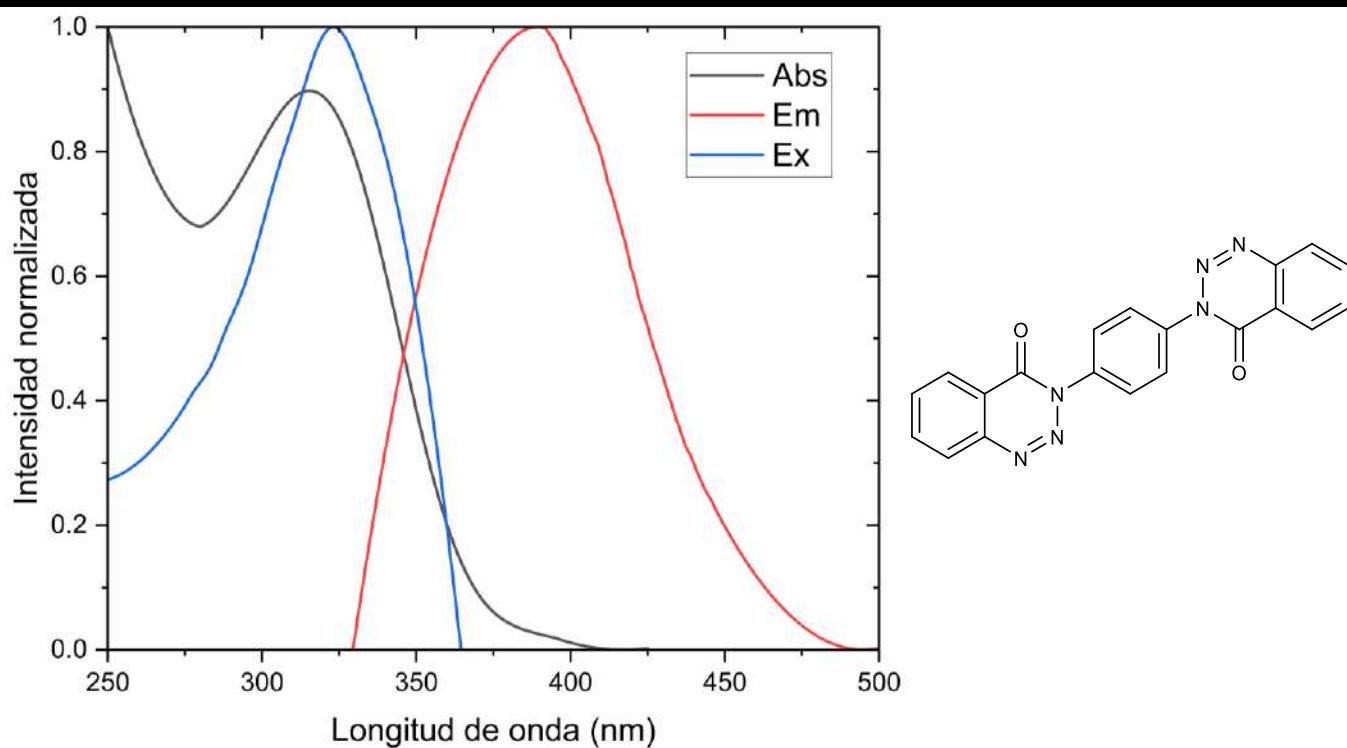


Figura 35. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4d**) en cloroformo.

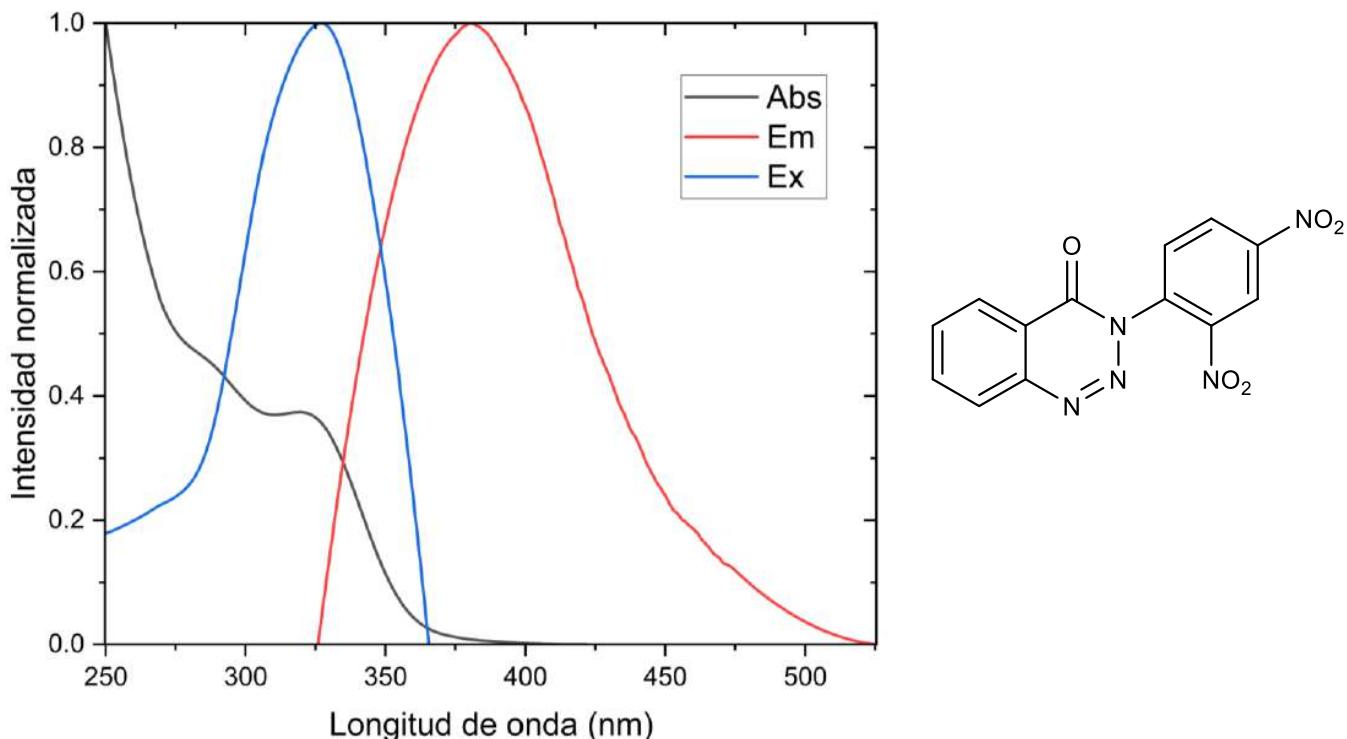


Figura 36. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4f**) en cloroformo.

4.8 Predicción de actividad biológica de los compuestos sintetizados

La predicción de la actividad biológica de los compuestos **4a-d, f** se llevó a cabo utilizando el sitio web “Way2Drug”, dentro del cual se utilizó el software PASS.²⁶ Este sitio web es utilizado en estudios para predecir actividades biológicas de moléculas utilizando una base de datos de compuestos activos similares a los sintetizados.²⁷

Los parámetros que aporta Way2Drug son “Pa” (probabilidad de que tenga dicha actividad) y “Pi” (probabilidad de que no tenga dicha actividad). Si $Pa > 0.7$ hay buena probabilidad, entre $0.5 - 0.7$ hay probabilidad mediana, y $Pa < 0.5$ indica baja probabilidad de que la molécula cuente con dicha actividad.²⁸

De igual manera se analizaron los compuestos sintetizados en el sitio web “molinspiration”²⁹ con la finalidad de medir los parámetros como LogP (logaritmo del coeficiente de partición), TPSA (área de superficie polar topológica), nON (número de átomos aceptores de enlaces de hidrógeno), nOHNH (número de átomos donadores de hidrógeno) y nrotb (número de enlaces rotables). Estos parámetros permiten determinar si un compuesto es estructuralmente adecuado para ser un fármaco con buena biodisponibilidad oral siguiendo la regla de cinco de Lipinski, que establece que para que un compuesto tenga una buena absorción oral y permeabilidad, debe seguir los criterios: $\text{LogP} \leq 5$, $\text{nOHNH} \leq 5$, $\text{nON} \leq 10$, $\text{nrotb} \leq 10$, y un peso molecular $\leq 500\text{g/mol}$.³⁰

El TPSA indica:

Tabla 10. Parámetros de TPSA.

TPSA (\AA^2)	Interpretación
< 120	Buena absorción gastrointestinal (oral)
60 – 90	Buena permeabilidad por barrera hematoencefálica (BBB)
< 60	Alta permeabilidad BBB pero riesgo de baja solubilidad acuosa

Con la finalidad de conocer las posibles actividades que presentarían estos compuestos, se enlistan las actividades que generen mayor interés con buenas probabilidades.

Tabla 11. Predicción de actividad biológica del compuesto **4a**.

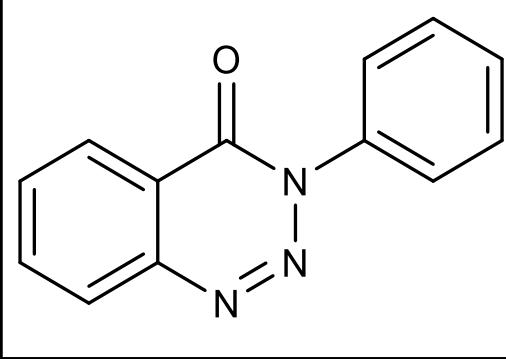
		Pa	Pi	Actividad
0.906	0.003	Antagonista de MCHR1		
0.834	0.005	Antiobesidad		
0.704	0.039	Antineurotico		
0.690	0.009	ansiolítico		
LogP	TPSA (Å ²)	nON	nOHNH	nrotb
2.19	47.79	4	0	1

Tabla 12. Predicción de actividad biológica del compuesto **4b**.

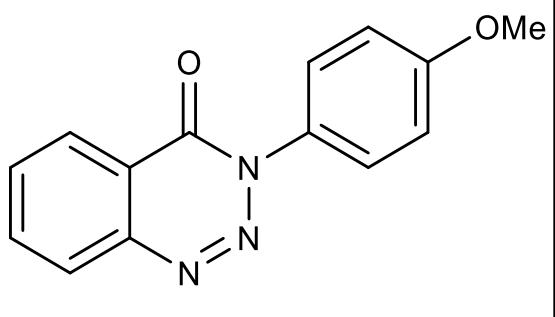
		Pa	Pi	Actividad
0.762	0.024	Antineurótico		
0.709	0.003	Antagonista de MCHR1		
0.652	0.058	Inhibidor de quimosina		
0.640	0.009	Antiobesidad		
LogP	TPSA (Å ²)	nON	nOHNH	nrotb
2.24	57.02	5	0	2

Tabla 13. Predicción de actividad biológica del compuesto **4c**.

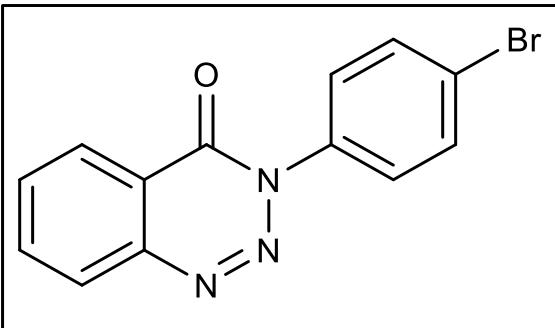
		Pa	Pi	Actividad
0.786	0.005	Antiobesidad		
0.756	0.026	Antineurótico		
0.722	0.003	Antagonista de MCHR1		
0.674	0.011	Anticonvulsante		
LogP	TPSA (Å ²)	nON	nOHNH	nrotb
2.99	47.79	4	0	1

Tabla 14. Predicción de actividad biológica del compuesto **4d**.

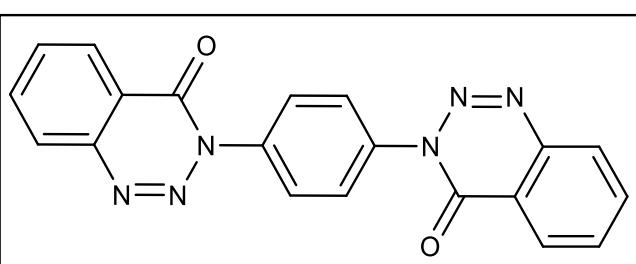
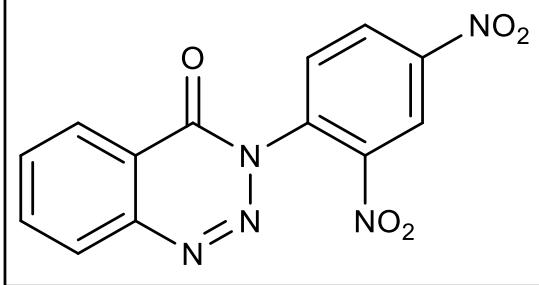
		Pa	Pi	Actividad
0.906	0.003	Antagonista de MCHR1		
0.834	0.005	Antiobesidad		
0.704	0.039	Antineurótico		
0.690	0.009	Ansiolítico		
LogP	TPSA (Å ²)	nON	nOHNH	nrotb
2.43	95.58	8	0	2

Tabla 15. Predicción de actividad biológica del compuesto **4f**.

				
Pa	Pi	Actividad		
0.740	0.034	Inhibidor de acrocilindropepsina		
0.740	0.034	Inhibidor de sacaropepsina		
0.728	0.017	Inhibidor de fusarinina-C ornitinesterasa		
0.660	0.025	Inhibidor de glucano endo-1,6- β -glucosidasa		
LogP	TPSA (Å²)	nON	nOHNH	nrotb
2.24	139.44	10	0	3

4.8.1 Interpretación de la posible actividad biológica

Para el caso de los compuestos **4a** y **4d**, el análisis *in silico* predijo una afinidad significativa hacia el receptor **MCHR1** (Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1), lo cual sugiere una posible actividad antagonista sobre este blanco molecular. El receptor MCHR1 es un receptor que regula el apetito y el procesamiento emocional.^{31, 32}

El antagonismo de MCHR1, bloquea la interacción de MCH, generando una disminución de apetito, un incremento del gasto energético, y una pérdida de peso corporal, efectos que explican la actividad antiobesidad predicha. En estudios preclínicos, antagonistas selectivos de MCHR1 como GW803430 (Figura 37) y SNAP-94847 demostraron una reducción significativa del consumo de alimento y del peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta, sin afectar negativamente su movilidad ni el consumo de agua.^{31, 33}

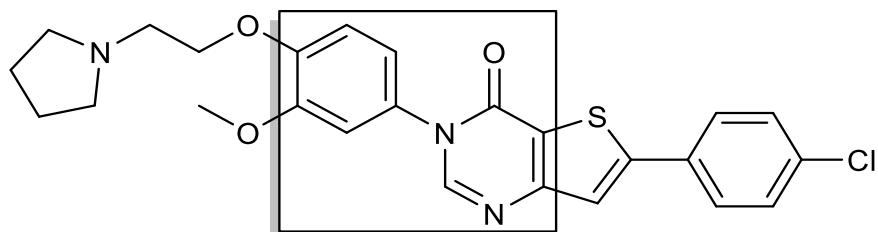


Figura 37. Estructura molecular de GW803430, señalizando el parecido con una benzotriazinona.

Además, de su papel metabólico, el sistema MCH/MCHR1 está implicado en la regulación de la ansiedad y el estado de ánimo. La activación de MCHR1 se asocia con un aumento de la respuesta ansiosa y del estrés emocional, por lo que su bloqueo farmacológico mediante antagonistas selectivos ha demostrado efectos ansiolíticos y antidepresivos en modelos animales, evidenciando por una disminución de conductas de ansiedad en diferentes pruebas³²⁻³⁴. Estos resultados indican que el antagonismo de MCHR1 no solo modula la homeostasis energética, sino también restaura el equilibrio neuroquímico en circuitos límbicos relacionados con la ansiedad y la motivación.

Así mismo, los compuestos **4a** y **4d**, **4b** presenta antagonismo de MCHR1, antiobesidad y antineurótico, comportándose de igual manera como inhibidor de quimosina. La quimosina es una proteasa serina involucrada en la remodelación tisular (lesiones, inflamación, hipertensión) y la respuesta inflamatoria. Inhibidores de quimosina, como el Fulacimstat, han demostrado eficacia en modelos animales, sugiriendo que compuestos con actividad inhibidora de quimosina podrían tener aplicaciones terapéuticas en enfermedades cardiovasculares e inflamatorias.³⁵

De manera similar, el compuestos **4c** presenta antagonismo de MCHR1, antiobesidad y antineurótico, al igual que anticonvulsante, siendo esta una característica que se ha determinado en derivados de 1,2,3-benzotriazoles³⁶, así mismo, se ha documentado que derivados de 4-bromofenil exhiben actividad anticonvulsante significativa, de hecho, en estudios preclínicos, estos compuestos mostraron eficacia en modelos de convulsiones inducidas por electroshock máximo (MES) y pentilenotetrazol (PTZ).³⁷

Por otra parte, el compuesto **4f** presenta un perfil biológico complejo, con una tendencia hacia la inhibición de enzimas hidrolíticas fúngicas y con posible actividad antifúngica multifactorial.

Los compuestos que contienen grupos nitro son conocidos por su reactividad biológica elevada, capaces de alterar proteínas y lípidos celulares. Dichas transformaciones contribuyen tanto a su citotoxicidad como a su potencial farmacológico, especialmente frente a microorganismos eucariotas simples como los hongos.³⁸

La inhibición de sacaropepsina, sugiere que este compuesto podría interferir en la degradación proteica intracelular necesaria para la obtención de aminoácidos durante el crecimiento o condiciones de estrés, limitando el estado de transición del sustrato y actuando como inhibidor competitivo.^{39, 40}

La acrocilindropepsina es una enzima que participa en la degradación de proteínas del entorno, permitiendo la adquisición de nutrientes bloqueando el sitio activo y limitar la proteólisis extracelular.^{40, 41}

La inhibición de fusarinina-C ornitinesterasa refuerza la posibilidad de un efecto antifúngico indirecto al interferir con la captación de hierro. Esta enzima participa en la biosíntesis y reciclaje del sideróforo (molécula que los hongos producen para captar Fe^{3+} del entorno) fusarinina-C, responsable del transporte de hierro en hongos filamentosos, provocando deficiencia de hierro y afectando el metabolismo fúngico dependiente de este metal.^{42, 43}

Finalmente, la inhibición de glucano endo-1,6- β -glucosidasa, una glucanasa involucrada en la remodelación de la pared celular fúngica, sugiere que el compuesto podría afectar directamente la integridad estructural de levaduras y mohos, impidiendo la hidrólisis y, por tanto, la correcta síntesis y remodelación de la pared celular.^{44, 45}

En conjunto, la inhibición simultánea de sacaropepsina y acrocilindropepsina implicaría la disrupción de la proteólisis fúngica, afectando el metabolismo proteico; la inhibición de fusarinina-C ornitinesterasa bloquearía la captación de hierro, y la de glucano endo-1,6- β -glucosidasa dañaría la integridad estructural de la pared celular. Estas tres rutas convergen en un efecto antifúngico sinérgico, apoyando la idea de que este compuesto podría actuar como un inhibidor multitarget con potencial para afectar tanto la supervivencia como el crecimiento de organismos fúngicos.³⁸⁻⁴⁵

5. Conclusiones

Se desarrolló un método de síntesis de 2-amino-*N*-arilbenzoamidas (**3a-d**) mediante la acilación de las anilinas **2a-d** con anhídrido isatoico (**1**) empleando THF como disolvente, con buenos rendimientos. De igual manera se lograron sintetizar las 1,2,3-benzotriazinonas **4a-d** mediante una ciclación intramolecular producto de la formación de la sal de diazonio, por otra parte se obtuvo a **4f** mediante una nitración de **4a**, y obteniendo a **4g** como producto indeseado pero de gran interés

Se realizó la caracterización de los compuestos **3a-d** y **4a-d,f** mediante RMN de ^1H y ^{13}C con ayuda de experimentos de dos dimensiones, obteniéndose los IR. Se confirmó la estructura molecular de los compuestos **3c** y **4a-d,f-g** gracias a la difracción de rayos X de monocristal.

Como resultado del estudio de difracción de rayos X de monocristal se determinó la planaridad de los sistemas conjugados y la influencia de los sustituyentes sobre ángulos interplanares y distancias de enlace N8-C1'.

Se obtuvieron los espectros de absorción y emisión para **3a-d** con valores de rendimientos cuánticos de 0.49 a 74.24% y *band gap*_{opt} de 3.24 eV hasta 3.35 eV, y para **4a-d,f** con valores de rendimientos cuánticos de 0.15 a 1.34% y *band gap*_{opt} de 3.28 eV hasta 3.49 eV, generando un efecto hipsocrómico al pasar de la amida a la benzotriazinona. El *band gap*_{opt} sugiere una posible aplicación como semiconductores orgánicos.

Los estudios de predicción *in silico* realizados mediante los programas PASS y Molinspiration indicaron que los derivados de benzotriazinonas (**4a-d,f**) analizados presentan potenciales actividades biológicas destacadas, como antagonismo al receptor MCHR1, actividad antiobesidad, ansiolítica y antifúngica.

6. Desarrollo experimental

6.1 Instrumentación y reactivos

Los reactivos empleados en este proyecto se adquirieron de Sigma-Aldrich. Los disolventes como el hexano, acetato de etilo, acetona y DCM fueron purificados usando procedimientos estándar de destilación, mientras que el THF fue secado con sodio metálico. El material de vidrio y cánulas utilizadas para todas las reacciones fueron secados en la estufa a 100 °C previos a su utilización.

Se monitoreó el avance de la reacción mediante cromatografía de capa fina con cromatoplacas comerciales de gel de sílice 60 F₂₅₄ con espesor de 0.2 mm, revelando estas con una lámpara de UV. La purificación de los compuestos **4a-d** se realizó mediante cromatografía en columna utilizando columnas empacadas con gel de sílice Fluka 200-300 Mesh ASTM.

Se determinaron los puntos de fusión con un equipo BÜCHI melting point B-540 digital, utilizando tubos capilares abiertos y se reportaron sin corrección. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Ascend 400 MHz utilizando DMSO-*d*₆ y CDCl₃ como disolventes. Los valores de desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento se reportan en Hz.

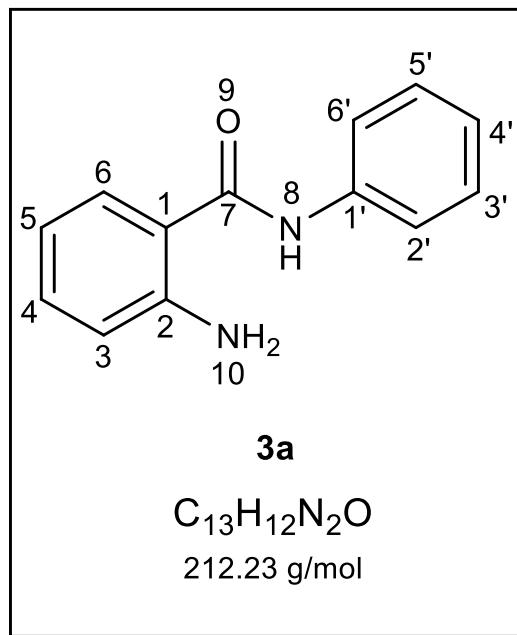
Los espectros de UV-vis se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer XLS. Los espectros de fluorescencia se obtuvieron en un espectrofluorómetro Perkin Elmer LS55. Las muestras fueron analizadas en cubetas de cuarzo de 1 cm de ancho, utilizando CH₂Cl₂ seco como disolvente. Los espectros de IR se determinaron para todos los compuestos en película en un espectrofotómetro Perkin Elmer FT IR System 2000. Para la obtención de datos de Rayos X, se utilizó un difractómetro Oxford Diffraction Gemini A, usando un monocromador de grafito a 293 K.

6.2 Método general para la obtención de 2-amino-N-arylbenzoamidas (3a-c)

En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocaron 1 equivalente de anhídrido isatoico (**1**) y 1 equivalente de derivado de anilina correspondiente (**2a-c**) en THF. La mezcla de reacción se dejó a reflujo durante 72 horas. Al finalizar la reacción se evaporó el disolvente y se disolvió en 20 mL de acetato de etilo, se realizaron extracciones con agua destilada (3x20mL), la fase orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄ anhidro, posteriormente, se filtró y se evaporó a presión reducida. Finalmente, la purificación de los compuestos se logró por cristalización utilizando acetona como disolvente, obteniendo los compuestos como sólidos blancos.

6.2.1 Preparación de 2-amino-N-fenilbenzamida (3a)

Para obtener el compuesto **3a** se siguió la metodología establecida para la síntesis de 2-amino-N-arylbenzoamidas, se emplearon 373 mg (2.19 mmol) de anhídrido isatoico (**1**) y 0.2 mL (2.19 mmol) de anilina (**2a**) en 20 mL de THF seco. Se obtuvieron 369 mg (79% de rendimiento) del compuesto **3a** como un sólido blanco, que presenta un punto de fusión de 121-124 °C (lit.⁴⁶ 125-128 °C).



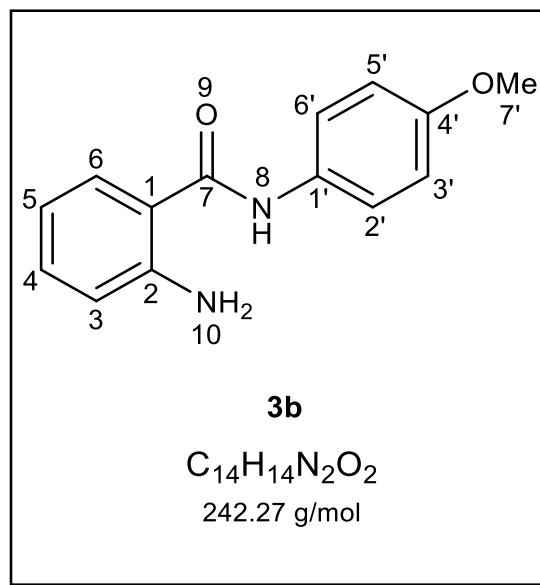
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.55 (*dd*, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-6), 7.36 (*ddd*, J = 6.8, 6.0, 1.6 Hz, 2H, H-3', 5'), 7.29 (*td*, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H, H-4'), 7.23 (*ddd*, J = 6.8, 6.0, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.13 (*dd*, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H, H-2', 6'), 6.90 (s, 2H, NH₂), 6.66 (*ddd*, J = 6.4, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-5), 6.65 – 6.60 (*m*, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 163.7 (C-7), 146.7 (C-2), 138.6 (C-1'), 133.6 (C-4), 130.3 (C-2', 6'), 128.9 (C-3', 5'), 127.9 (C-6), 127.7 (C-4'), 117.3 (C-3), 114.6 (C-5), 114.5 (C-1).

IR ν_{max} , cm⁻¹: 3324 NH, NH₂, 3067 C-H (aromáticos), 1684 C=O.

6.2.2 Preparación de 2-amino-N-(4-metoxifenil)benzamida (3b)

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-N-ariibenzoamidas se colocaron 250 mg (1.47 mmol) de anhídrido isatoico (**1**) y 181 mg (1.47 mmol) de *p*-anisidina (**2b**) en 20 mL de THF seco. Se obtuvieron 312 mg (88% de rendimiento) del compuesto **3b** como sólido blanco con punto de fusión de 116-119 °C (lit.⁴⁶ 113-116 °C).



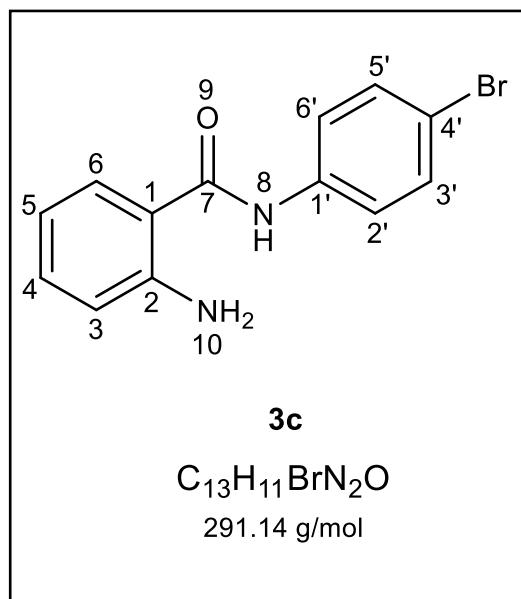
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 9.80 (s, 1H, H-8), 7.77 – 7.37 (m, 1H, H-6), 7.52 (AA'BB', *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H, H-2', 6'), 7.11 (ddd, *J* = 7.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 6.66 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 6.51 (ddd, *J* = 7.2, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-5), 6.38 (AA'BB', *J* = 7.0, 2.2 Hz, 2H, H-3', 5'), 6.22 (s, 2H, NH₂), 3.67 (s, 3H, H-7').

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 167.6 (C-7), 155.5 (C-4'), 149.7 (C-2), 132.3 (C-1), 132.0 (C-4), 128.59 (C-6), 122.3 (C-2', 6'), 116.4 (C-3), 115.5 (C-1), 114.8 (C-6), 113.7 (C-3', 5'), 55.2 (C-7').

IR ν_{max}, cm⁻¹: 3457-3422 NH₂, 3294 NH, 3046 C-H (aromático), 2950-2920 C-H (OCH₃ asimétrico), 2850 C-H (OCH₃ simétrico), 1638 C=O.

6.2.3 Preparación de 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida (3c)

Se preparó **3c** siguiendo el procedimiento general para la síntesis de 2-amino-N-ariilbenzoamidas se colocaron 500 mg (3.065 mmol) de anhídrido isatoico (**1**) y 545 mg (3.065 mmol) de 4-bromoanilina (**2c**) en 25 mL de THF seco. Se obtuvieron 621 mg (70% de rendimiento) del compuesto **3c** como un sólido blanco, que presenta un punto de fusión de 256-258 °C.



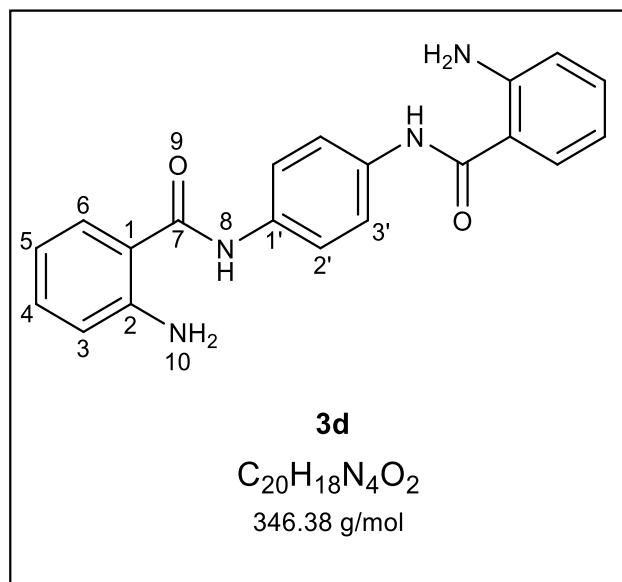
RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.58-7.52 (*m*, 1H, H-6), 7.55 (AA'BB', J = 6.6, 2.2 Hz, 2H, H-3', 5'), 7.24 (*ddd*, J = 7.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.11 (AA'BB', J = 6.6, 1.8 Hz, 2H, H-2', 6'), 6.94 (s, 2H, NH₂), 6.66 (*ddd*, J = 7.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-5), 6.65 – 6.61 (*m*, 1H, H-3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 162.7 (C-7), 146.7 (C-2), 138.0 (C-1'), 133.8 (C-4), 132.6 (C-2', 6'), 131.9 (C-3', 5'), 127.9 (C-6), 120.8 (C-4'), 117.3 (C-3), 114.7 (C-5), 114.2 (C-1).

IR ν_{max} , cm⁻¹: 3467-3365 NH₂, 3284 NH, 3050 C-H (aromático), 1636 C=O.

6.2.4 Preparación de *N,N'*-(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (3d)

En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra de agitación magnética, se colocó 1 g (6.13 mmol) de anhídrido isatoico (**1**) y 0.30 g (2.79 mmol) de *p*-fenildiamina (**3d**) en 50 mL de THF seco durante 72 horas a reflujo. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y se obtuvo un precipitado café, este se colocó en un embudo de separación provisto de un papel filtro y se le realizaron lavados con acetona hasta obtener 0.85 g (88% de rendimiento) del compuesto **3d** como un sólido blanco con punto de fusión de 305-306 °C.



RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9.90 (s, 2H, H-8), 7.58 (s, 4H, H-2', 3'), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 2H, H-6), 7.12 (ddd, J = 7.2, 6.8, 1.6 Hz, 2H, H-4), 6.67 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 2H, H-3), 6.52 (ddd, J = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H, H-5), 6.25 (s, 4H, NH₂).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 167.7 (C-7), 149.8 (C-2), 134.9 (C-1'), 132.1 (C-4), 128.7 (C-6), 120.8 (C-2', 6'), 116.4 (C-3), 115.4 (C-1), 114.8 (C-5).

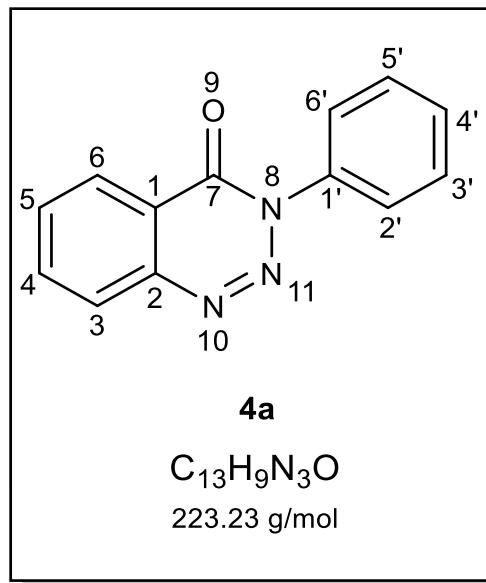
IR, cm^{-1} : 3466-3362 NH₂, 3270 NH, 3060 C-H (aromático), 1690 C=O.

6.3 Método general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (4a-d)

En un matraz balón de 100 mL provisto de una barra de agitación, se colocó 1 equivalente del respectivo 2-amino-N-arylbenzoamida en 25 mL de HCl 15% v/v, el cual se colocó en un baño de aceite hasta alcanzar los 80 °C, posteriormente, se agregaron 2 equivalentes de NaNO₂ disueltos en 5 mL de agua, y se adicionaron lentamente con ayuda de una pipeta pasteur, una vez terminada la adición se dejó reaccionar por 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó lentamente una solución de KOH hasta llegar a un pH 8, posteriormente se realizaron tres lavados con DCM de 30 mL. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida de donde se obtuvo un sólido café. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna con silice gel como fase estacionaria y una mezcla de hexano-acetato de etilo 95:5 como fase móvil.

6.3.1 Preparación 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4a)

De acuerdo con la metodología establecida para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas, se emplearon 200 mg (0.943 mmol) de **3a** y se agregaron 134 mg (1.89 mmol) de NaNO₂. Se obtuvieron 98.7 mg (47% de rendimiento) del compuesto **4a** como un sólido blanco con un punto de fusión de 156-158 °C (lit.⁴⁶ 150-153 °C).



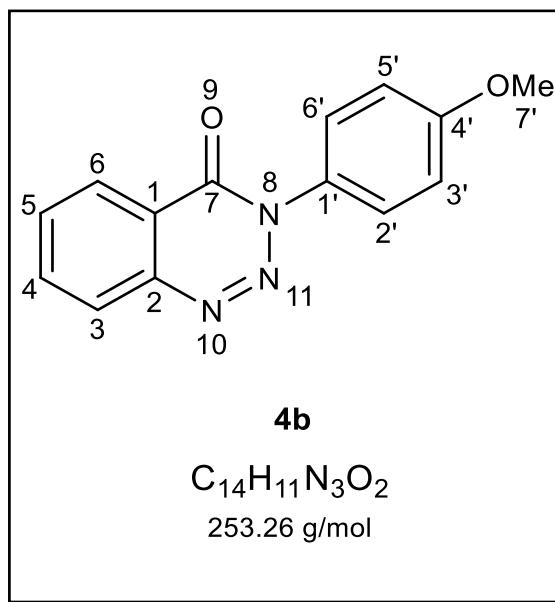
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.46 (ddd, *J* = 6.0, 0.8, 0.4 Hz, 1H, H-6), 8.24 (ddd, *J* = 6.4, 0.8, 0.4 Hz, 1H, H-3), 8.00 (ddd, *J* = 6.8, 6.4, 0.8 Hz, 1H, H-4), 7.86 (ddd, *J* = 6.8, 6.0, 0.8 Hz, 1H, H-5), 7.70 – 7.63 (*m*, 2H, H-2', 6'), 7.60 – 7.54 (*m*, 2H, H-3', 5'), 7.52 – 7.47 (*m*, 1H, H-4').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 155.4 (C-7), 143.9 (C-2), 139.0 (C-1'), 135.3 (C-4), 132.9 (C-5), 129.2 (C-3', 5'), 129.1 (C-4'), 128.7 (C-3), 126.2 (C-2', 6'), 125.8 (C-6), 120.6 (C-1).

IR ν_{max}, cm⁻¹: 3057 C-H (aromático), 1682 C=O.

6.3.2 Preparación 3-(4-metoxifenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4b)

Siguiendo el procedimiento general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas, se emplearon 100 mg (0.41 mmol) de **3b** y se agregaron 58 mg (0.83 mmol) de NaNO₂. Se obtuvieron 88.2 mg (85% de rendimiento) del compuesto **4b** como un sólido blanco con un punto de fusión de 148-151 °C (lit.⁴⁶ 147-150 °C).



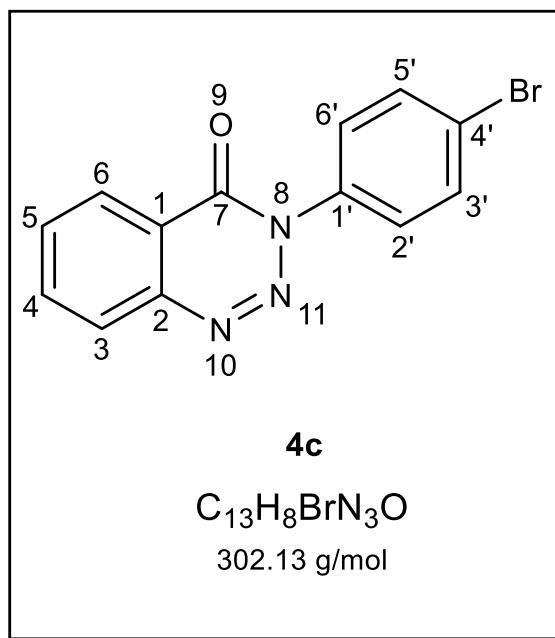
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.44 (dd, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 1H, H-6), 8.22 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H-3), 7.99 (ddd, *J* = 7.2, 6.8, 0.8 Hz, 1H, H-4), 7.85 (ddd, *J* = 6.8, 6.4, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.56 (AA'BB', *J* = 6.8, 2.0 Hz, 2H, H-2', 6'), 7.06 (AA'BB', *J* = 6.8, 2.4 Hz, 2H, H-3', 5'), 3.89 (s, 3H, H-7').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 160.03 (C-4'), 155.58 (C-7), 143.90 (C-2), 135.15 (C-4), 132.81 (C-5), 131.85 (C-1'), 128.64 (C-3), 127.46 (C-2', 6'), 125.78 (C-6), 120.54 (C-1), 114.44 (C-3', 5') 55.75 (C-7').

IR ν_{max}, cm⁻¹: 3081 C-H (aromático), 2987-2919 C-H (asimétrico), 2847 C-H (simétrico), 1683 C=O.

6.3.3 Preparación 3-(4-bromofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4c)

Se preparó **4c** siguiendo el procedimiento general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas. Se emplearon 170 mg (0.58 mmol) de **3c** y se agregaron 83 mg (1.17 mmol) de NaNO₂. Se obtuvieron 100 mg (57% de rendimiento) del compuesto **4c** como un sólido blanco con punto de fusión de 158-161 °C.



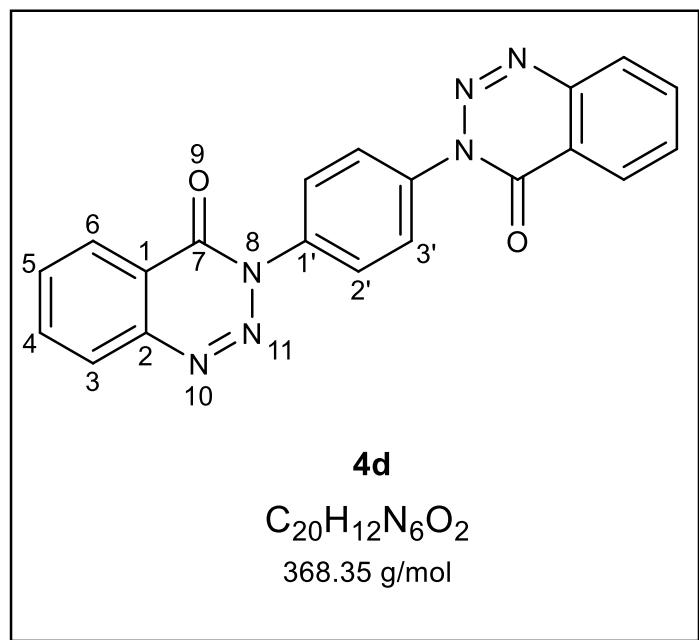
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.44 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-6), 8.23 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz 1H, H-3), 8.00 (ddd, J = 7.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 7.86 (ddd, J = 6.8, 6.4, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.68 (AA'BB', J = 6.8, 2.0 Hz, 2H, H-2', 6'), 7.57 (AA'BB', J = 6.8, 2.4 Hz, 2H, H-3', 5').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 155.6 (C-7), 143.7 (C-2), 137.9 (C-4'), 135.4 (C-4), 133.1 (C-5), 132.4 (C-2', 6'), 128.8 (C-3), 127.6 (C-3', 5'), 125.8 (C-6), 123.0 (C-1'), 120.4 (C-1).

IR ν_{max} , cm⁻¹: 3062 C-H (aromático), 1694 C=O.

6.3.4 Preparación de *N,N'*-(1,4-fenileno)di(1,2,3-benzotriazin-4-ona) (4d)

Se preparó **4d** siguiendo el procedimiento general para la síntesis de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas. Se emplearon 100 mg (0.29 mmol) de **3d** y se agregaron 78 mg (1.09 mmol) de NaNO₂. Se obtuvieron 36 mg (34% de rendimiento) del compuesto **4d** como un sólido blanco con punto de fusión de 308-311 °C.



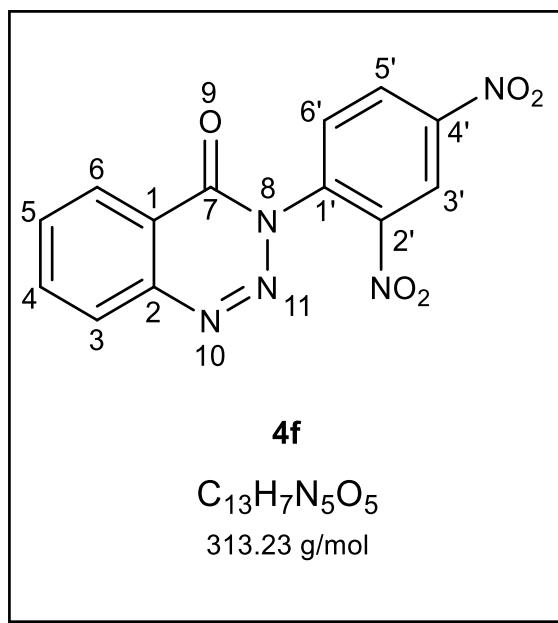
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 8.49 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 2H, H-6), 8.26 (dd, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 2H, H-3), 8.03 (ddd, *J* = 7.2, 6.8, 1.6 Hz, 2H, H-4), 7.92 (s, 4H, H-2', 3'), 7.89 (ddd, *J* = 7.2, 6.4, 1.2 Hz, 2H, H-5)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm = 155.4 (C-7), 143.7 (C-2), 139.1 (C-1'), 135.4 (C-4), 133.1 (C-5), 128.8 (C-3), 126.6 (C-2', 6'), 125.9 (C-6), 120.5 (C-1).

IR ν_{max}, cm⁻¹: 3073 C-H (aromático), 1683 C=O.

6.4 Preparación de 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f)

En un matraz balón de 10 mL provisto de una barra de agitación y soportado en un baño de hielo, se agregó 0.120 mL (1.79 mmol) de HNO_3 al cual se le adicionó 0.100 mL (1.79 mmol) de H_2SO_4 , posteriormente se adicionó 0.100 g (0.488 mmol) y se dejó reaccionando durante 5 minutos para luego adicionar una solución de KOH hasta alcanzar un pH 9, se realizaron lavados con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 0.32 g (rendimiento de 87%) del compuesto **4f** como un sólido amarillo, que presenta un punto de fusión de 212-215 °C.



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 9.04 (*d*, J = 2.6 Hz, 1H, H-3'), 8.69 (*dd*, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H, H-5'), 8.43 (*dd*, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H, H-6), 8.30 (*dd*, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H-3), 8.09 (*ddd*, J = 6.8, 6.0, 1.6 Hz, 1H, H-4), 8.01 (*d*, J = 8.7 Hz, 1H, H-6'), 7.93 (*ddd*, J = 6.4, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-5).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm = 155.0 (C-7), 147.8 (C-4'), 145.2 (C-2'), 143.6 (C-2), 137.0 (C-1'), 136.1 (C-4), 134.0 (C-5), 131.1 (C-6'), 129.4 (C-3), 128.4 (C-5'), 126.1 (C-6), 121.2 (C-3'), 119.6 (C-1).

IR ν_{max} , cm^{-1} : 1113 C-H (aromático), 1694 C=O, 1541 NO₂ (asimétrico), 1349 NO₂ (simétrico).

7. Bibliografía

1. Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. A Review on Recent Advances in Nitrogen-Containing Molecules and Their Biological Applications. *Molecules*, **2020**, 25, 1909. DOI: [10.3390/molecules25081909](https://doi.org/10.3390/molecules25081909)
2. Gadekar, S.; Ross, E. Notes. Some Halogenated 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)ones. *The Journal of Organic Chemistry*, **1961**, 26, 613-615. DOI: [10.1021/jo01061a618](https://doi.org/10.1021/jo01061a618)
3. Caliendo, G.; Fiorino, F.; Grieco, P.; Perissutti, E.; Santagada, V.; Meli, R.; Raso, G. M.; Zanesco, A.; De Nucci, G. Preparation and local anaesthetic activity of benzotriazinone and benzoyltriazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1999**, 34, 1043-1051. DOI: [10.1016/s0223-5234\(99\)00126-9](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(99)00126-9)
4. Ly, H. M.; Desgagné, M.; Nguyen, D. T.; Comeau, C.; Froehlich, U.; Marsault, É.; Boudreault, P.-L. Insights on Structure-Passive Permeability Relationship in Pyrrole and Furan-Containing Macrocycles. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2024**, 67, 3711-3726. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.3c02162](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c02162)
5. Kubicova, L.; Dostal, H.; Kunes, J.; Kralova, K.; Buchta, V.; Kaustova, J.; Waisser, K. Synthesis and Biological Activity of 2-Amino-N-phenylbenzamides and 3-Phenyl-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones. *The 4th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, Sciforum.net, **2000**; MDPI: Basel, Switzerland, 2000. DOI: [10.3390/ecsoc-4-01908](https://doi.org/10.3390/ecsoc-4-01908)
6. Ibrahim, T. S.; Rashad, A. A.; Abdel-Samii, Z. K.; El-Feky, S. A.; Abdel-Hamid, M. K.; Barakat, W. Synthesis, molecular modeling and anti-inflammatory screening of new 1,2,3-benzotriazinone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **2012**, 21, 4369-4380. DOI: [10.1007/s00044-012-9975-3](https://doi.org/10.1007/s00044-012-9975-3)
7. Wang, G.; Chen, X.; Deng, Y.; Li, Z.; Xu, X. Synthesis and Nematicidal Activities of 1,2,3-Benzotriazin-4-one Derivatives against Meloidogyne incognita. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2015**, 63, 6883-6889. DOI: [10.1021/acs.jafc.5b01762](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b01762)
8. Zhang, J.-P.; Li, Q.; Zhang, C.; Li, P.; Chen, L.-J.; Wang, Y.-H.; Ruan, X.-H.; Xiao, W.; Xue, W. Synthesis, antibacterial, and antiviral activities of novel penta-1,4-dien-3-one derivatives containing a benzotriazin-4(3H)-one moiety. *Chemical Papers*, **2018**, 72, 2193-2202. DOI: [10.1007/s11696-018-0422-x](https://doi.org/10.1007/s11696-018-0422-x)
9. El Rayes, S. M.; Ali, I. A. I.; Fathalla, W.; Mahmoud, M. A. A. Synthesis and Biological Activities of Some New Benzotriazinone Derivatives Based on Molecular Docking; Promising HepG2 Liver Carcinoma Inhibitors. *ACS Omega*, **2020**, 5, 6781-6791. DOI: [10.1021/acsomega.0c00116](https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00116)

10. Xu, J.; Li, B. 3-(substituted phenyl) 1,2,3-benzotriazine-4-ketone compound with weeding activity. China Patent CN1150173C, **2004**.
11. Yan, Y.; Shi, M.; Liu Y.; Zhi, H.; He, Y.; Niu, B. A kind of preparation method of the N substitutions ketone of 1,2,3 phentriazine 4. China Patent CN105418525B, **2017**.
12. Yang, G.; Yan, Y.; Qu, R.; Wu, W.; Wang, X.; Chen, E.; Zhang, T.; Du, C. Compound containing benzotriazine structure, preparation method and application thereof, and herbicide. China Patent CN112094243B, **2022**.
13. Sato, N.; Hwang, S.; Tsuchii, Y.; Yasuda, T. Fused polycyclic lactam-based π -conjugated polymers for efficient nonfullerene organic solar cells. *Journal of Materials Chemistry A*, **2023**, 11, 9840-9845. DOI: [10.1039/d3ta01127e](https://doi.org/10.1039/d3ta01127e)
14. Chandrasekhar, A.; Sankararaman, S. Selective Synthesis of 3-Arylbenzo-1,2,3-triazin-4(3H)-ones and 1-Aryl-(1H)-benzo-1,2,3-triazoles from 1,3-Diaryltriazenes through Pd(0) Catalyzed Annulation Reactions. *The Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 82, 11487-11493. DOI: [10.1021/acs.joc.7b02023](https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02023)
15. Zhou, Y.; Wang, Y.; Lou, Y.; Song, Q. Oxidative Rearrangement of 3-Aminoindazoles for the Construction of 1,2,3-Benzotriazine-4(3H)-ones at Ambient Temperature. *Organic Letters*, **2018**, 20, 6494-6497. DOI: [10.1021/acs.orglett.8b02813](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b02813)
16. Lai, Z.; Wang, C.; Li, J.; Cui, S. Redox Cyclization of Amides and Sulfonamides with Nitrous Oxide for Direct Synthesis of Heterocycles. *Organic Letters*, **2020**, 22, 2017-2021. DOI: [10.1021/acs.orglett.0c00397](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00397)
17. García-Lacuna, J.; Baumann, M. Continuous Flow Synthesis of Benzotriazin-4(3H)-ones via Visible Light Mediated Nitrogen-Centered Norrish Reaction. *Organic Letters*, **2024**, 26, 2175-2179. DOI: [10.1021/acs.orglett.4c00248](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.4c00248)
18. Gil, C.; Schwögl, A.; Bräse, S. The Synthesis of 3-Substituted 6-Aryl-3H-benzo[a][1,2,3]triazinones Using Polymer-Bound Triazenes. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2004**, 6, 38-42. DOI: [10.1021/cc0340271](https://doi.org/10.1021/cc0340271)
19. Ali Munawar, M.; Khalid, Z.; Adnan Ahmad, H.; Khan, M.-u.-A.; Gul, S. 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-ones: Synthesis, Reactions and Applications. *HETEROCYCLES*, **2017**, 94, 3-54. DOI: [10.3987/rev-16-846](https://doi.org/10.3987/rev-16-846)
20. Vaughan, K.; LaFrance, R. J.; Tang, Y.; Hooper, D. L. Reactivity of 3-alkyl-4-arylazomethylene-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazines in protic solvents: 1,4-Addition reactions and dimroth rearrangement. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 28, 1709-1713. DOI: [10.1002/jhet.5570280711](https://doi.org/10.1002/jhet.5570280711)

21. Maki, Y.; Furuta, T. Photolysis of N-Aryl-2-nitrobenzhydrazonyl Bromides¹; A Photochemical Formation of 3-Aryl-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazines. *Synthesis*, **1978**, 1978, 382-383. DOI: [10.1055/s-1978-24755](https://doi.org/10.1055/s-1978-24755)

22. Yan, Y.; Niu, B.; Xu, K.; Yu, J.; Zhi, H.; Liu, Y. Potassium Iodide/ tert -Butyl Hydroperoxide-Mediated Oxidative Annulation for the Selective Synthesis of N -Substituted 1,2,3-Benzotriazine-4(3H)-ones Using Nitromethane as the Nitrogen Synthon. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2016**, 358, 212-217. DOI: [10.1002/adsc.201500619](https://doi.org/10.1002/adsc.201500619)

23. Yan, Y.; Li, H.; Niu, B.; Zhu, C.; Chen, T.; Liu, Y. Mild and efficient TBAI-catalyzed synthesis of 1,2,3-benzotriazine-4-(3H)-ones from tert -butyl nitrite and 2-aminobenzamides under acid-free conditions. *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 4170-4173. DOI: [10.1016/j.tetlet.2016.07.102](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.07.102)

24. Barker, A. J.; Paterson, T. M.; Smalley, R. K.; Suschitzky, H. 1,2,3-Benzotriazin-4(3H)-ones and related systems. Part 5. Thermolysis of 3-aryl- and 3-alkenyl-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1979**, 2203-2208. DOI: [10.1039/p19790002203](https://doi.org/10.1039/p19790002203)

25. Chandrashekharappa, S.; Mogali, N. M.; Kumar Sagar, T.; Guliani, G.; Barick, S.; Kumar Behera, B.; Khan, A.; Tiwari, P. Aqueous Ammonia Mediated Catalyst-Free Green Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-one Derivatives. *Tetrahedron*, **2025**, 189, 134997. DOI: [10.1016/j.tet.2025.134997](https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134997)

26. Way2Drug. PASS online. <https://way2drug.com/PassOnline/> (accedido el 6 de abril del 2025)

27. Filimonov, D. A.; Lagunin, A. A.; Gloriozova, T. A.; Rudik, A. V.; Druzhilovskii, D. S.; Pogodin, P. V.; Poroikov, V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2014**, 50 (3), 444–457. DOI: [10.1007/s10593-014-1496-1](https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1)

28. de Sá, É. R. A.; Costa, A. N.; Costa, R. K. M.; Souza, J. L.; Ramos, R. M.; Lima, F. d. C. A. In silico study of the interactions of *Pilocarpus microphyllus* imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. *Molecular Simulation*, **2021**, 47, 74-87. DOI: [10.1080/08927022.2021.1873321](https://doi.org/10.1080/08927022.2021.1873321)

29. Molinspiration Cheminformatics. Calculation of Molecular Properties. <https://molinspiration.com/> (accedido el 6 de abril del 2025)

30. Gallardo Ortiz, I. A.; González Trujano, M. E.; Jaimez Melgoza, R.; Almanza Pérez, J. C.; Arias Durán, L., Eds. *Métodos de Bioevaluación de Compuestos Bioactivos*; Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, División de Ciencias Biológicas y de la Salud: Ciudad de México, México, **2023**; pp 29-32. ISBN 978-607-8951-25-3

31. Zhang, L.-N.; Sinclair, R.; Selman, C.; Mitchell, S.; Morgan, D.; Clapham, J. C.; Speakman, J. R. Effects of a specific MCHR1 antagonist (GW803430) on energy budget and glucose metabolism in diet-induced obese mice. *Obesity*, **2013**, 22, 681-690. DOI: [10.1002/oby.20418](https://doi.org/10.1002/oby.20418)

32. Gehlert, D. R.; Rasmussen, K.; Shaw, J.; Li, X.; Ardayfio, P.; Craft, L.; Coskun, T.; Zhang, H. Y.; Chen, Y.; Witkin, J. M. Preclinical Evaluation of Melanin-Concentrating Hormone Receptor 1 Antagonism for the Treatment of Obesity and Depression. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2009**, 329, 429-438. DOI: [10.1124/jpet.108.143362](https://doi.org/10.1124/jpet.108.143362)

33. Roy, M.; David, N. K.; Danao, J. V.; Baribault, H.; Tian, H.; Giorgetti, M. Genetic Inactivation of Melanin-Concentrating Hormone Receptor Subtype 1 (MCHR1) in Mice Exerts Anxiolytic-Like Behavioral Effects. *Neuropsychopharmacology*, **2005**, 31, 112-120. DOI: [10.1038/sj.npp.1300805](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300805)

34. Borowsky, B.; Durkin, M. M.; Ogozalek, K.; Marzabadi, M. R.; DeLeon, J.; Heurich, R.; Lichtblau, H.; Shaposhnik, Z.; Daniewska, I.; Blackburn, T. P.; Branchek, T. A.; Gerald, C.; Vaysse, P. J.; Forray, C. Antidepressant, anxiolytic and anorectic effects of a melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonist. *Nature Medicine*, **2002**, 8, 825-830. DOI: [10.1038/nm741](https://doi.org/10.1038/nm741)

35. Fürstner, C.; Ackerstaff, J.; Meier, H.; Straub, A.; Mittendorf, J.; Schamberger, J.; Schäfer, M.; Börngen, K.; Jörißen, H.; Zubov, D.; Zimmermann, K.; Tersteegen, A.; Geiss, V.; Hartmann, E.; Albrecht-Küpper, B.; D'Orléans-Juste, P.; Lapointe, C.; Vincent, L.; Heitmeier, S.; Tiné, H. Discovery and Preclinical Characterization of Fulacimstat (BAY 1142524), a Potent and Selective Chymase Inhibitor As a New Profibrinolytic Approach for Safe Thrombus Resolution. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2024**, 68, 6108-6126. DOI: [10.1021/acs.jmedchem.4c01819](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.4c01819)

36. Singh VK, Rishishwar P, Bharadwaj P and Alok S: Synthesis and anticonvulsant activity of some novel benzotriazole derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. & Res.* **2020**, 11, 352-57. DOI: [10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(1\).352-57](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(1).352-57).

37. Pandeya, S. N.; Yogeeshwari, P.; Stables, J. P. Synthesis and anticonvulsant activity of 4-bromophenyl substituted aryl semicarbazones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 35, 879-886. DOI: [10.1016/s0223-5234\(00\)01169-7](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(00)01169-7)

38. Ju, K.-S.; Parales, R. E. Nitroaromatic Compounds, from Synthesis to Biodegradation. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, **2010**, 74, 250-272. DOI: [10.1128/mmbr.00006-10](https://doi.org/10.1128/mmbr.00006-10)

39. Henrissat, B. A classification of glycosyl hydrolases based on amino acid sequence similarities. *Biochemical Journal*, **1991**, 280, 309-316. DOI: [10.1042/bj2800309](https://doi.org/10.1042/bj2800309)

40. Fear, G.; Komarnytsky, S.; Raskin, I. Protease inhibitors and their peptidomimetic derivatives as potential drugs. *Pharmacology & Therapeutics*, **2007**, *113*, 354-368. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2006.09.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.09.001)
41. Otlewski, J.; Jelen, F.; Zakrzewska, M.; Oleksy, A. The many faces of protease-protein inhibitor interaction. *The EMBO Journal*, **2005**, *24*, 1303-1310. DOI: [10.1038/sj.emboj.7600611](https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600611)
42. Haas, H. Fungal siderophore metabolism with a focus on *Aspergillus fumigatus*. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1266-1276. DOI: [10.1039/c4np00071d](https://doi.org/10.1039/c4np00071d)
43. Hider, R. C.; Kong, X. Chemistry and biology of siderophores. *Natural Product Reports*, **2010**, *27*, 637. DOI: [10.1039/b906679a](https://doi.org/10.1039/b906679a)
44. Gow, N. A. R.; Latgé, J.-P.; Munro, C. A. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5*. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016>
45. Rawlings, N. D.; Barrett, A. J.; Bateman, A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Research*, **2011**, *40*, D343-D350. DOI: [10.1093/nar/gkr987](https://doi.org/10.1093/nar/gkr987)
46. McGrory, R. Novel One-Pot Methods for the Synthesis of Fluorescent Amino Acids. PhD Thesis, University of Glasgow, Glasgow, UK, **2023**.

8. Apéndices

8.1 Apéndice 1: Espectros de RMN

8.1.1 2-amino-N-fenilbenzamida (3a)

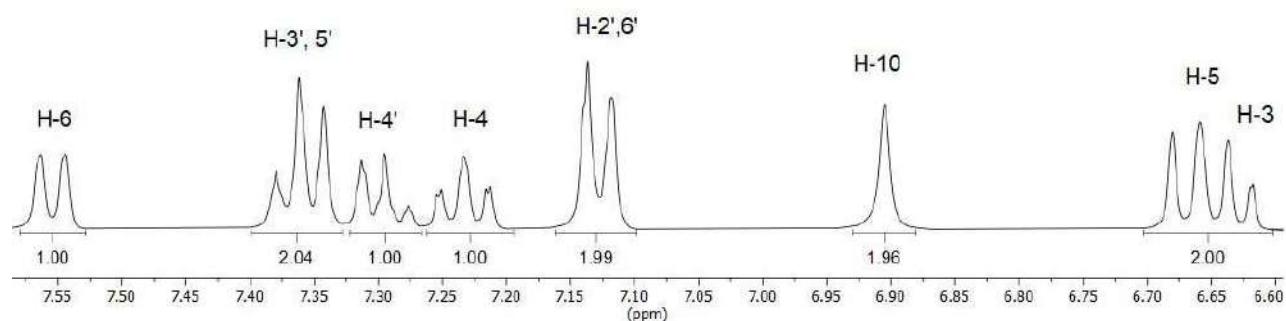
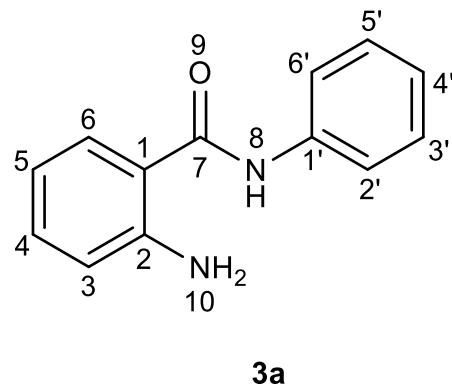


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **3a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

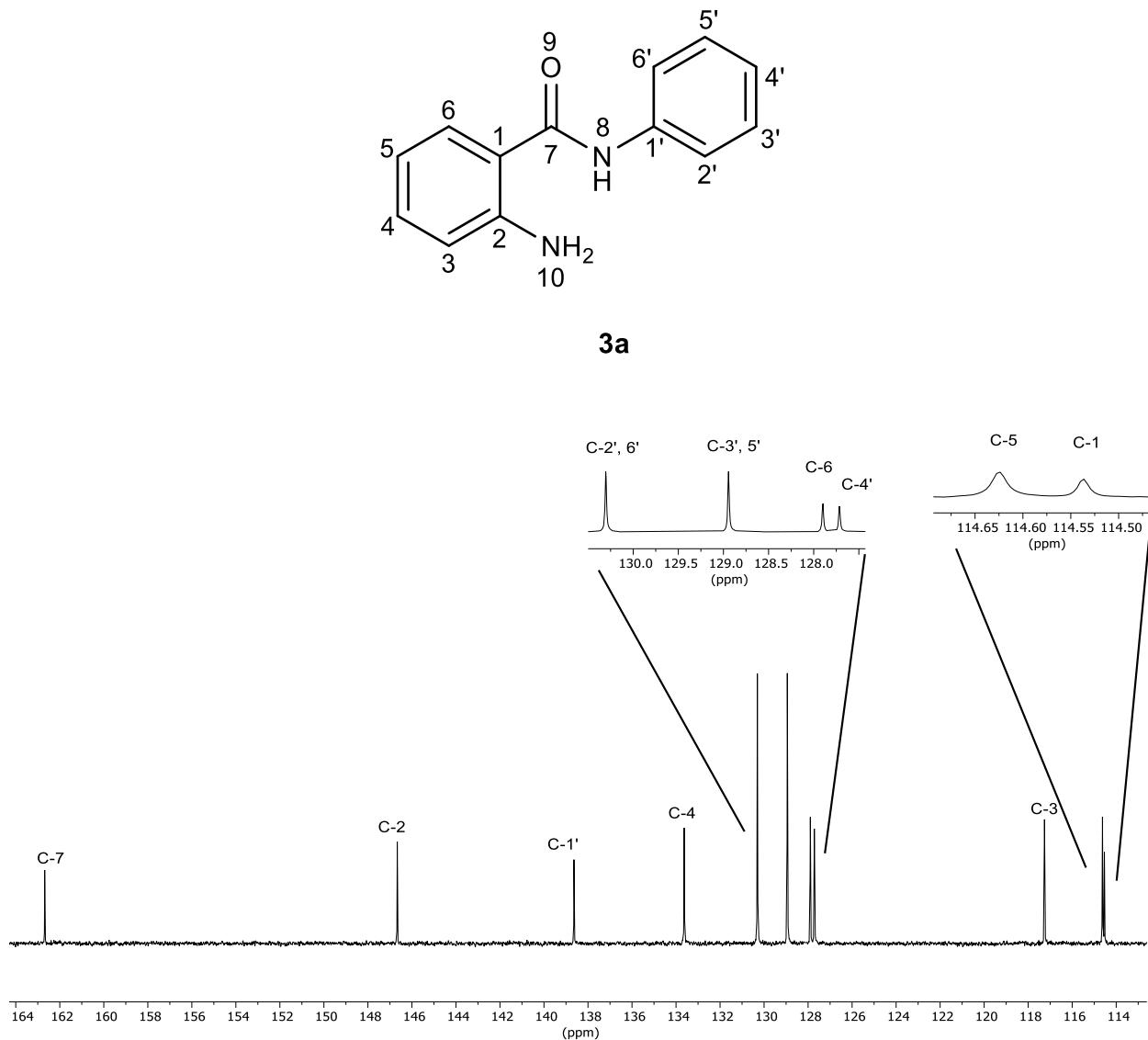


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **3a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

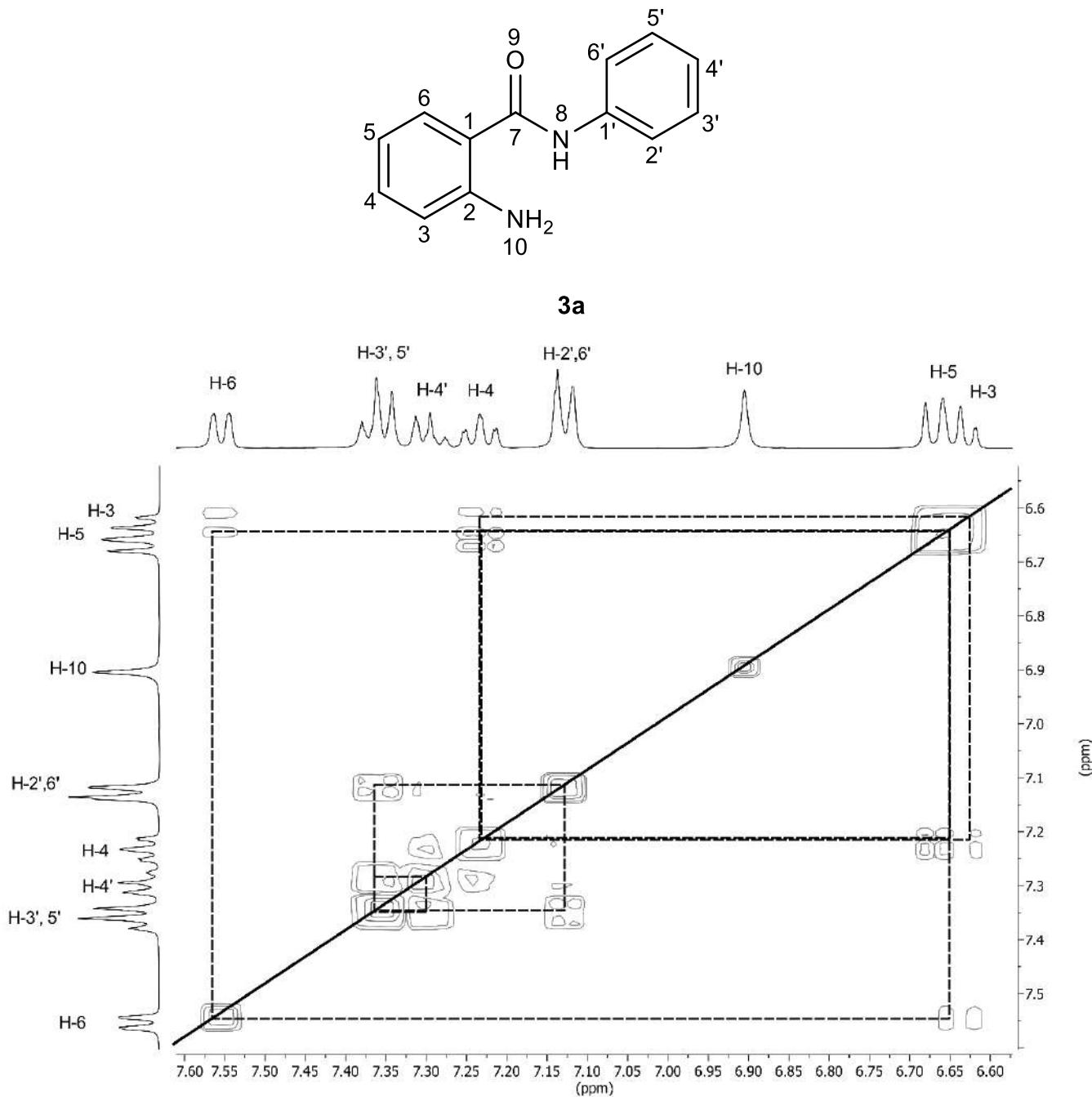


Figura 40. Experimento COSY del compuesto **3a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

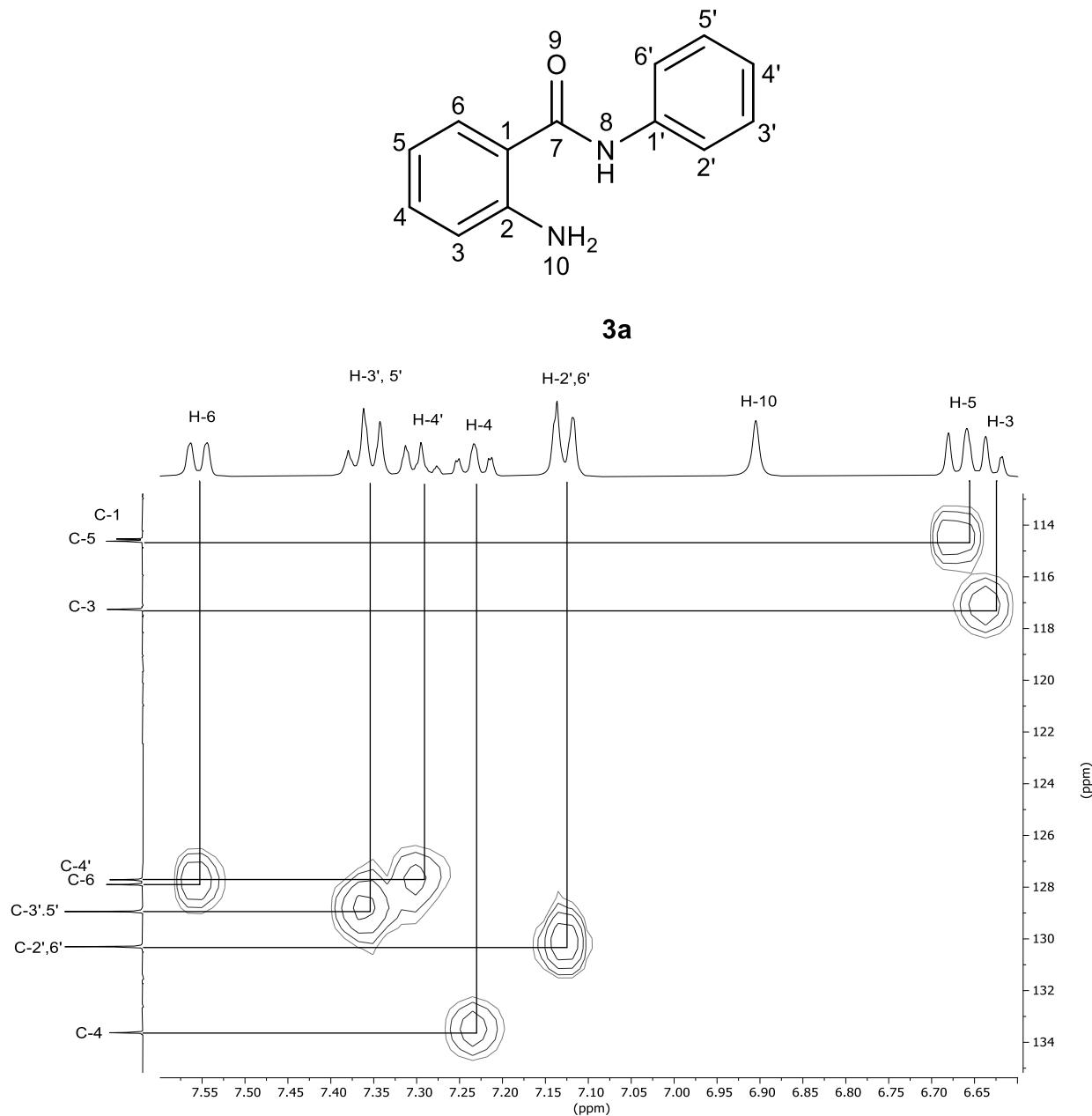


Figura 41. Experimento HSQC del compuesto **3a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C .

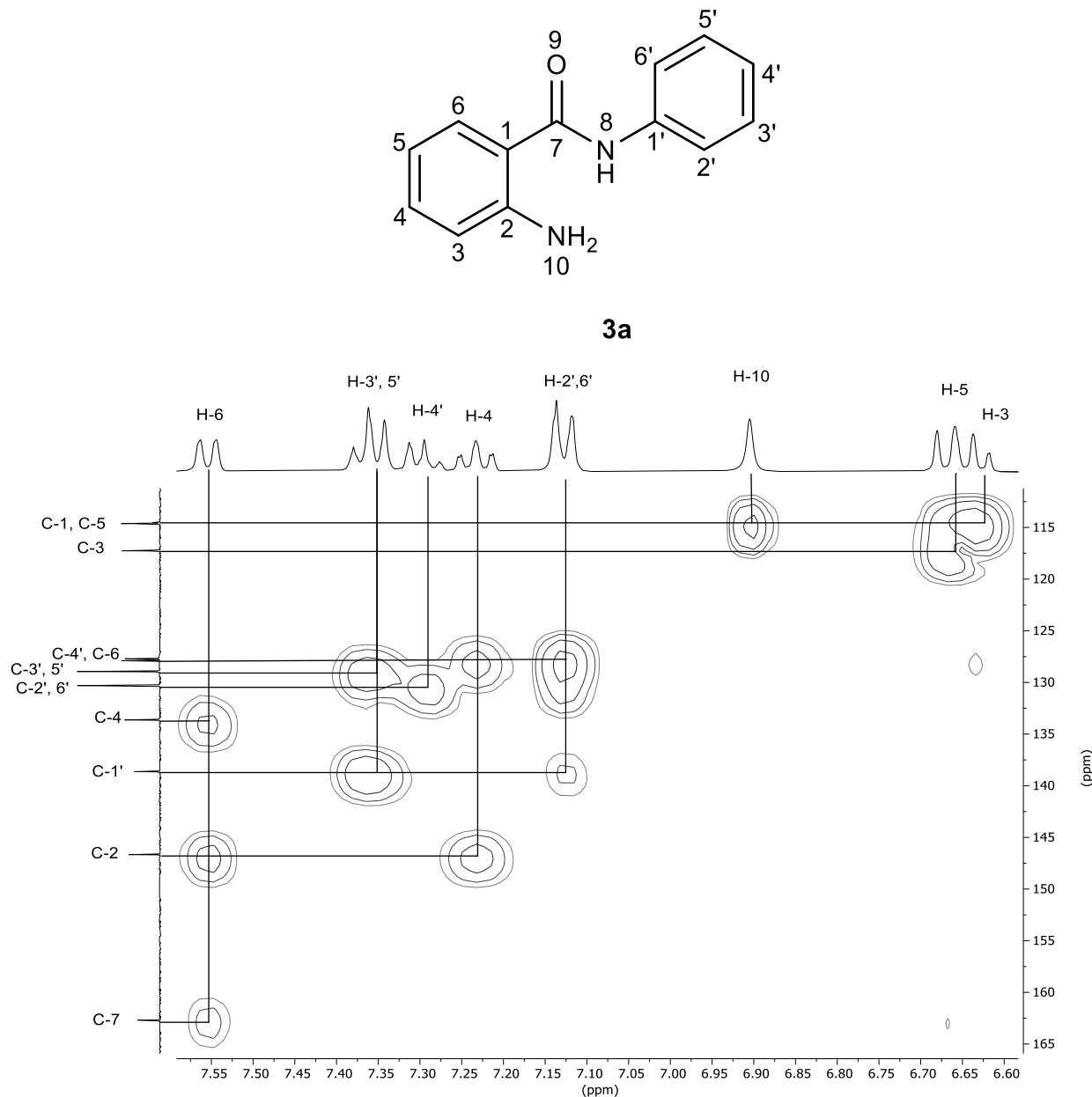
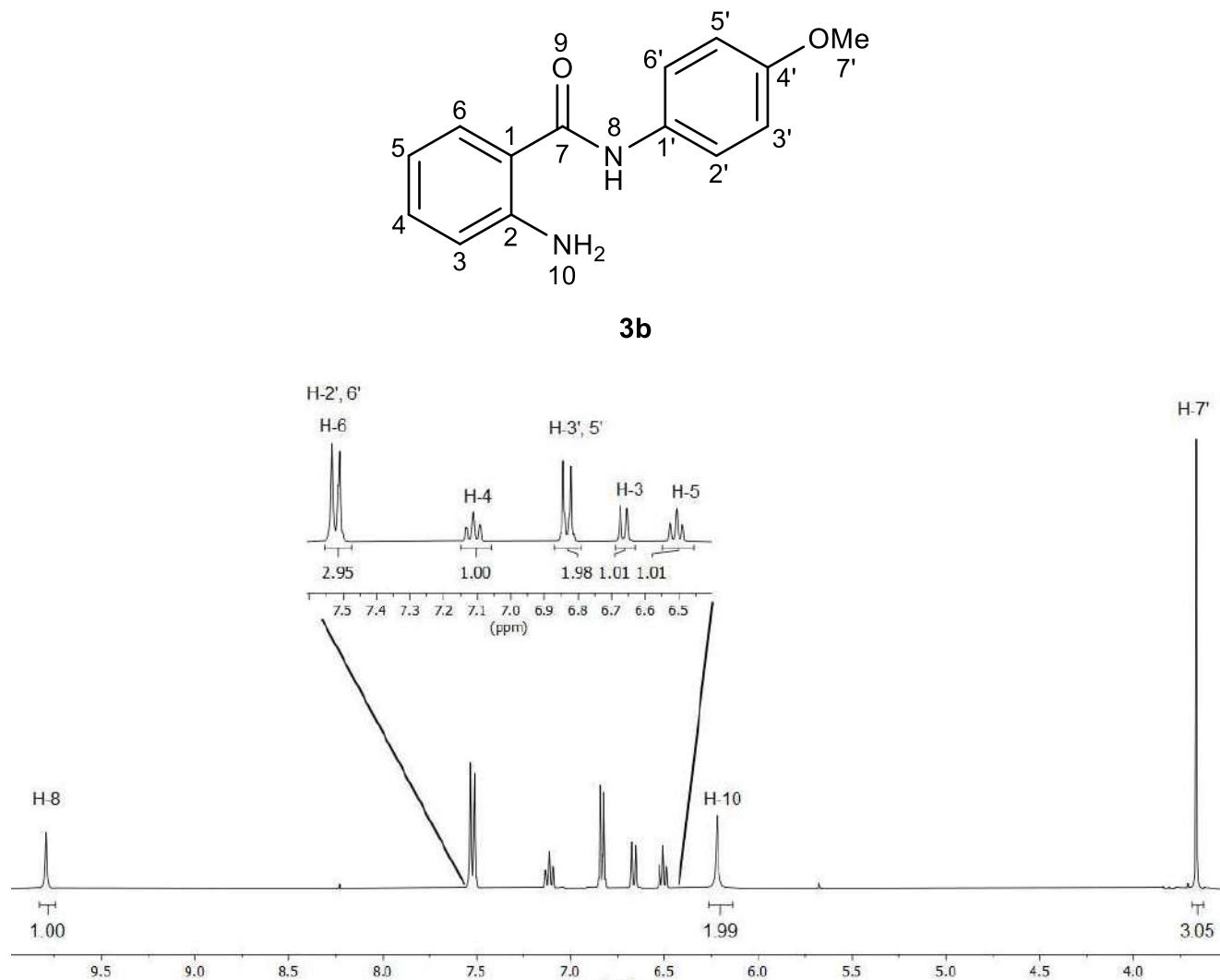


Figura 42. Experimento HMBC del compuesto **3a** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

8.1.2 2-amino-N-(4-metoxifenil)benzamida (3b)

Figura 43. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 3b en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

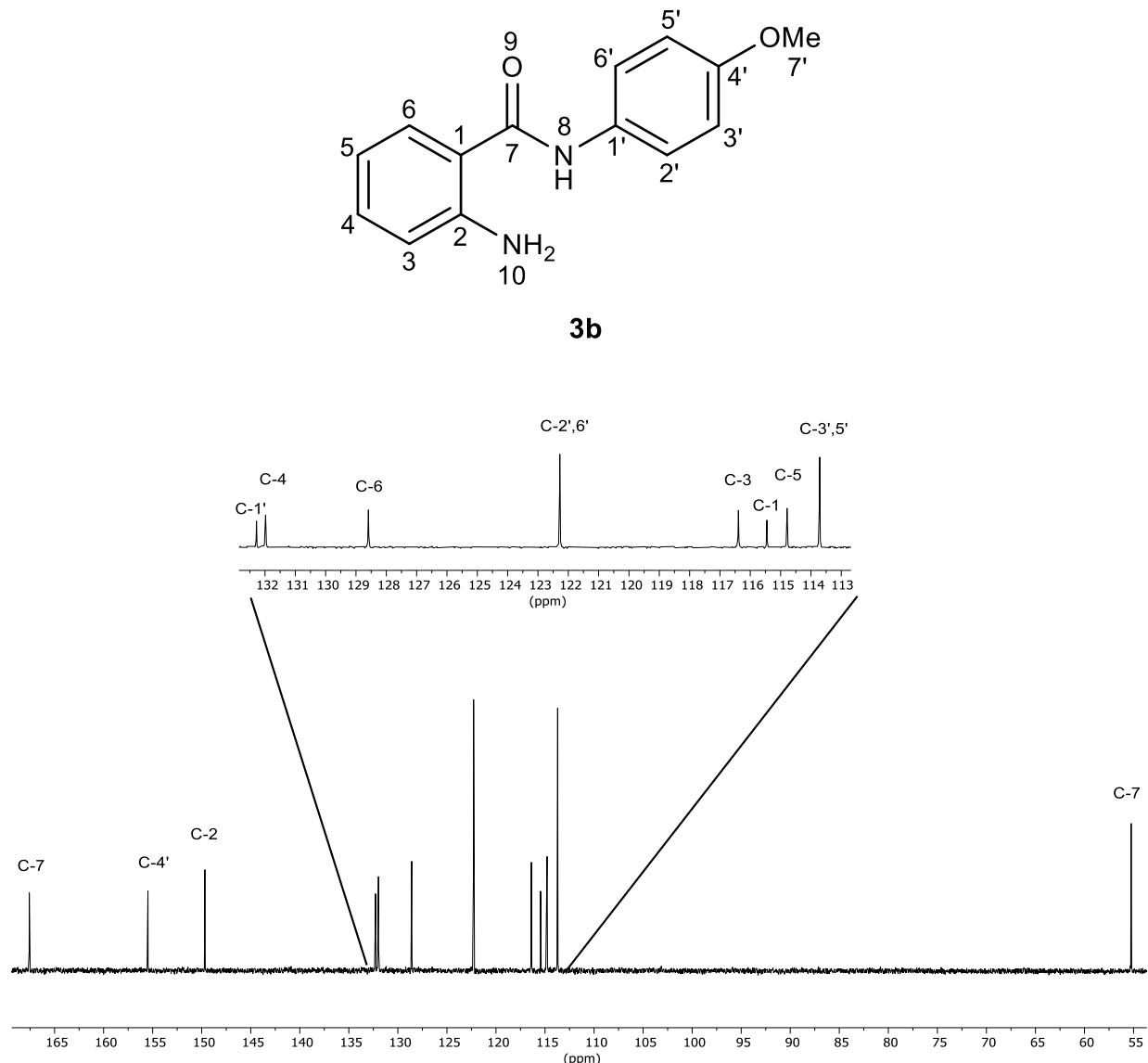


Figura 44. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **3b** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

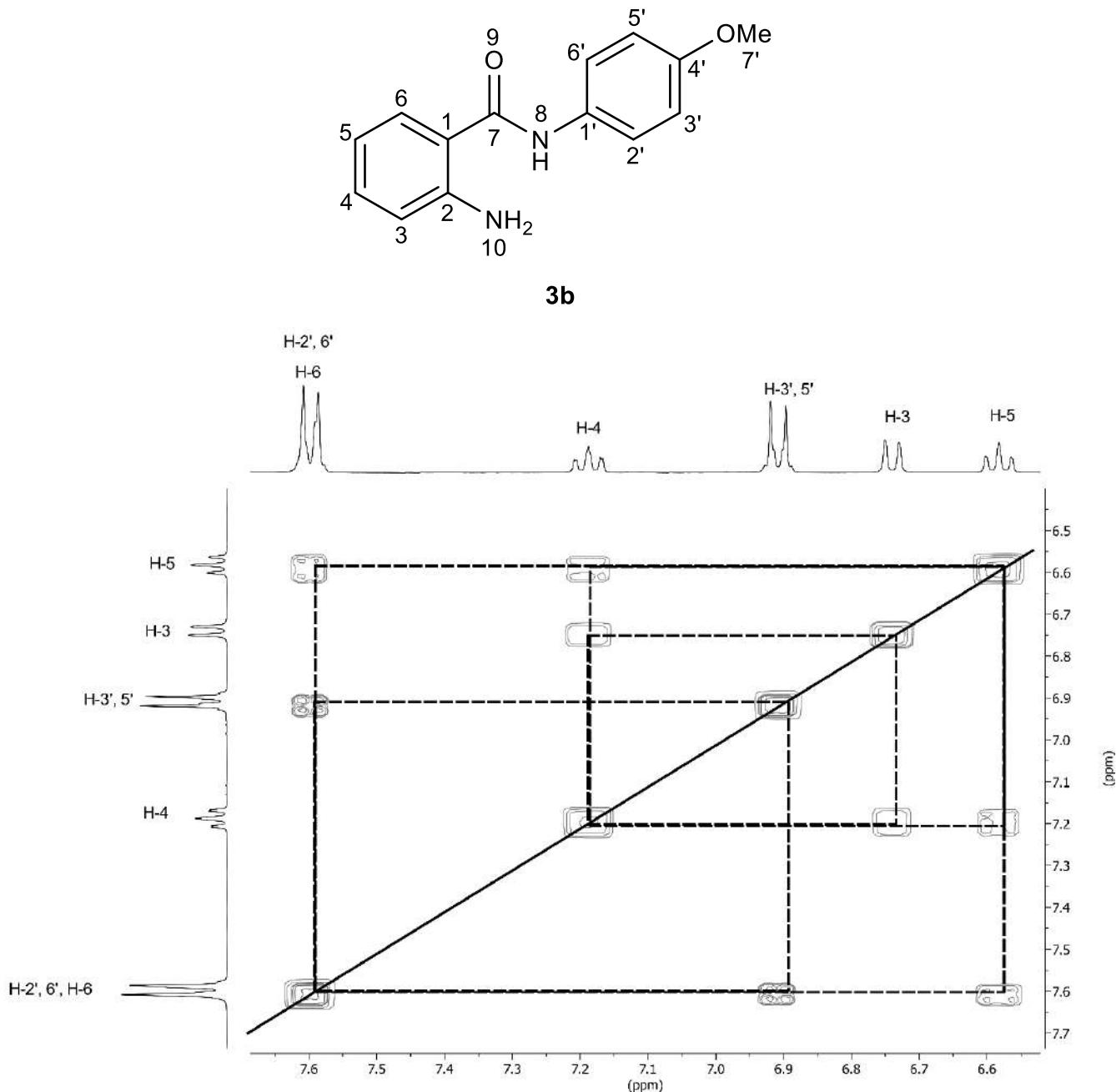


Figura 45. Experimento COSY del compuesto **3b** en DMSO-*d*₆ a 25 °C.

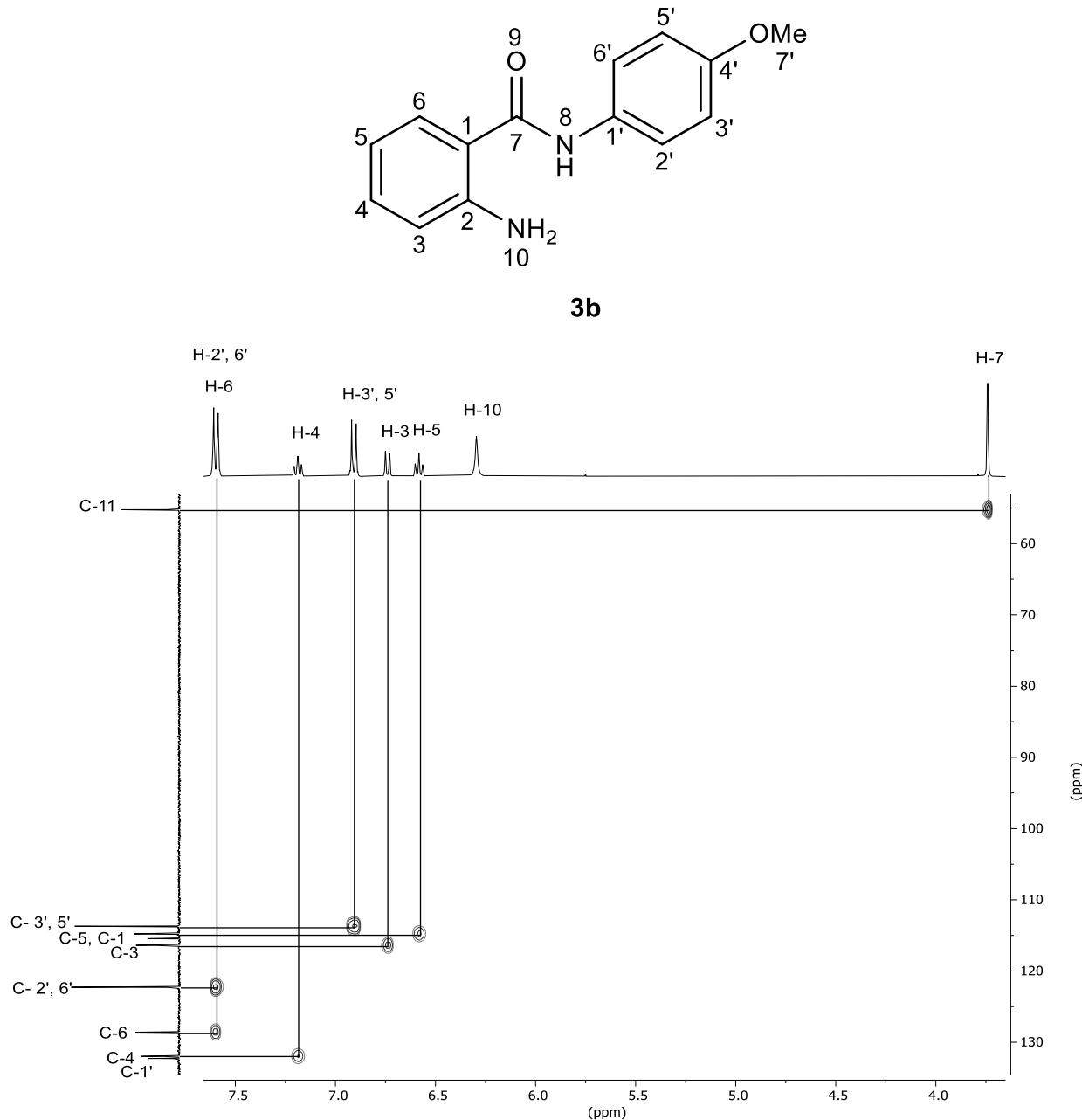


Figura 46. Experimento HSQC del compuesto **3b** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

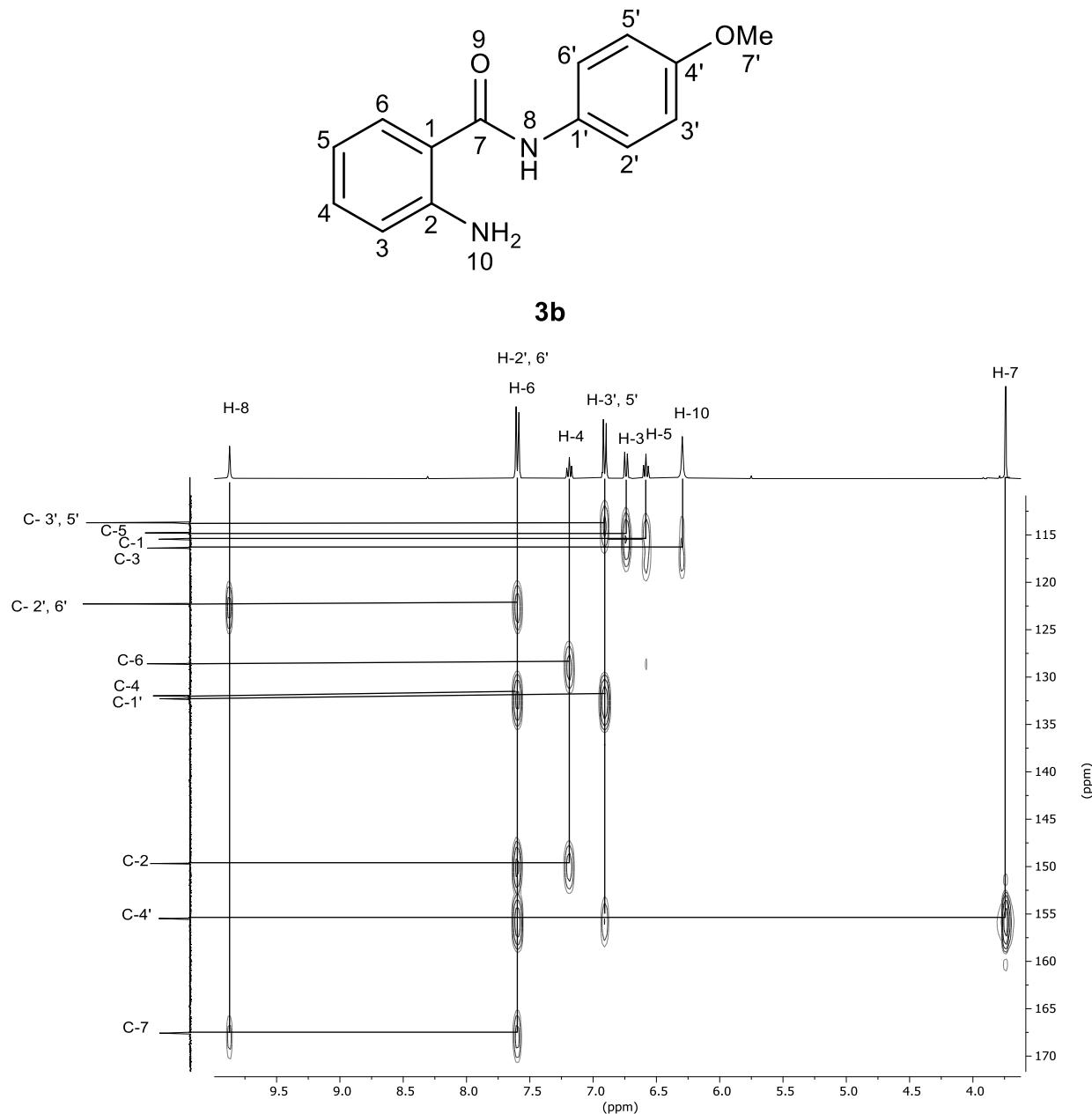
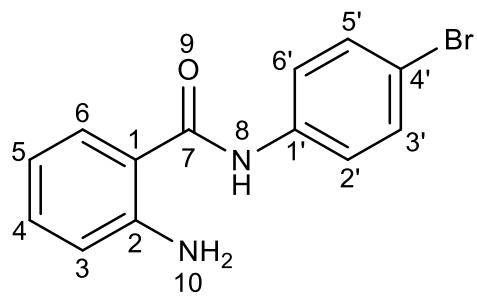


Figura 47. Experimento HMBC del compuesto **3b** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

8.1.3 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida (3c)



3c

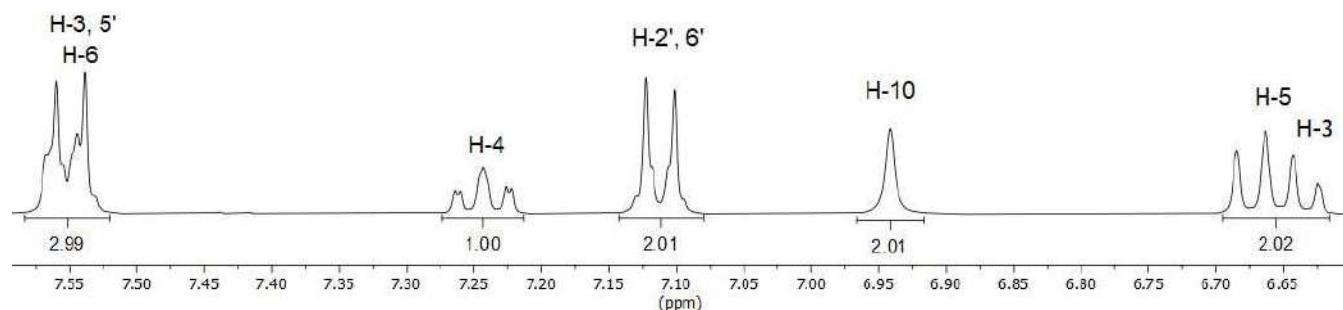
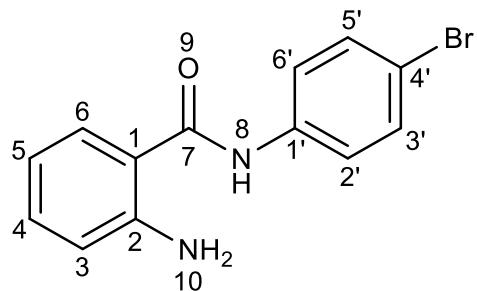


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 3c en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.



3c

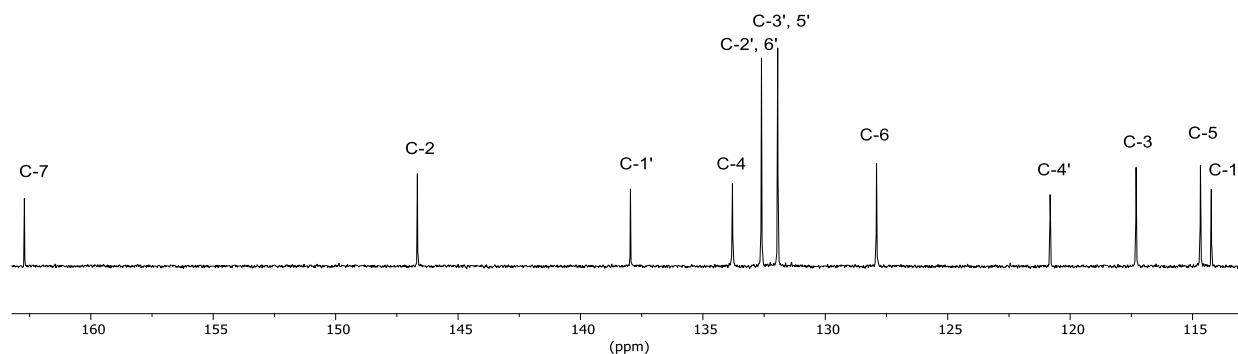
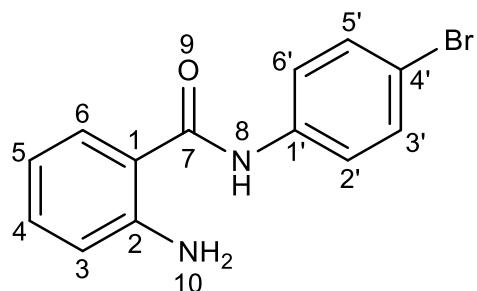


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **3c** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.



3c

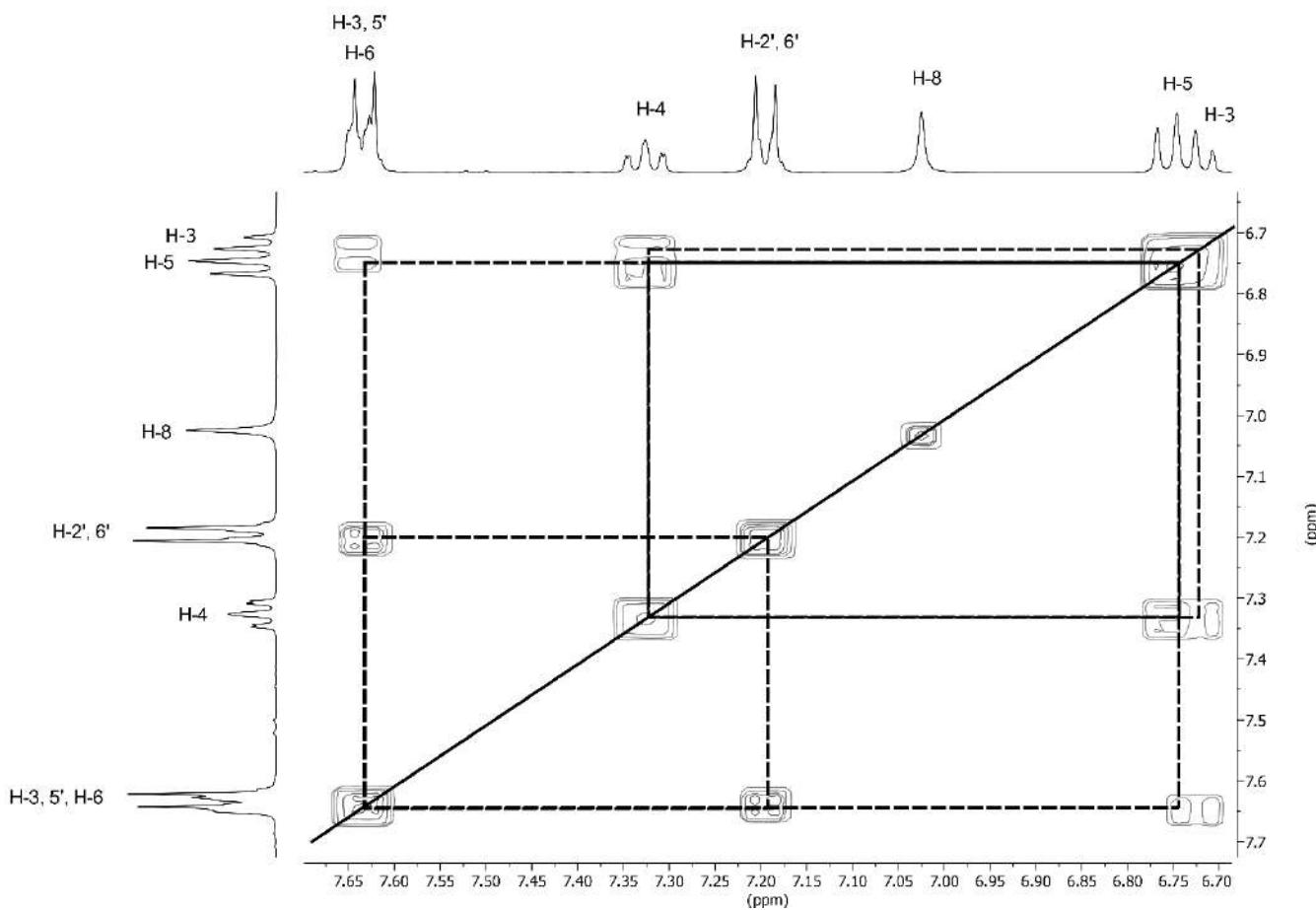


Figura 50. Experimento COSY del compuesto **3c** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C .

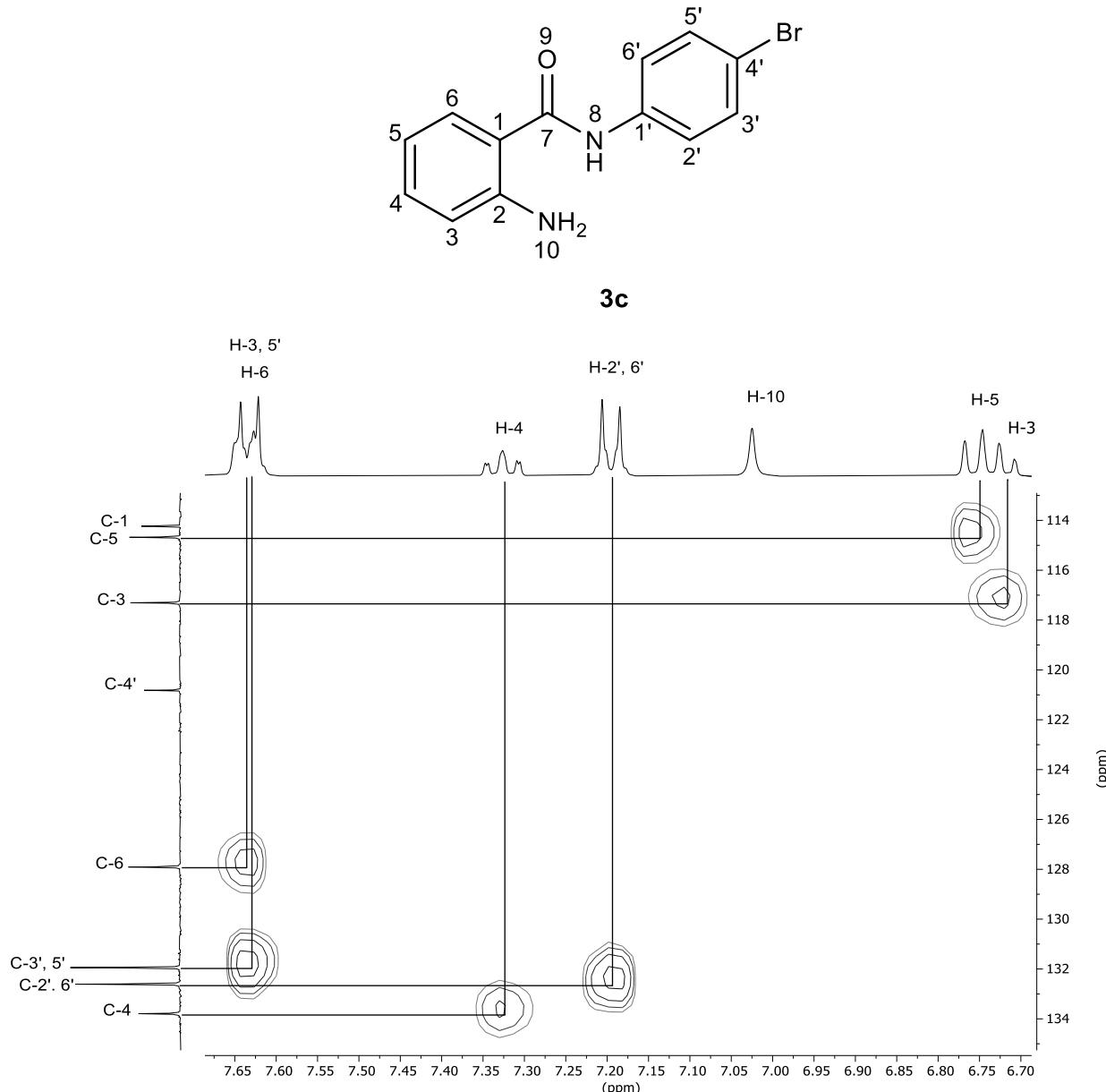


Figura 51. Experimento HSQC del compuesto **3c** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

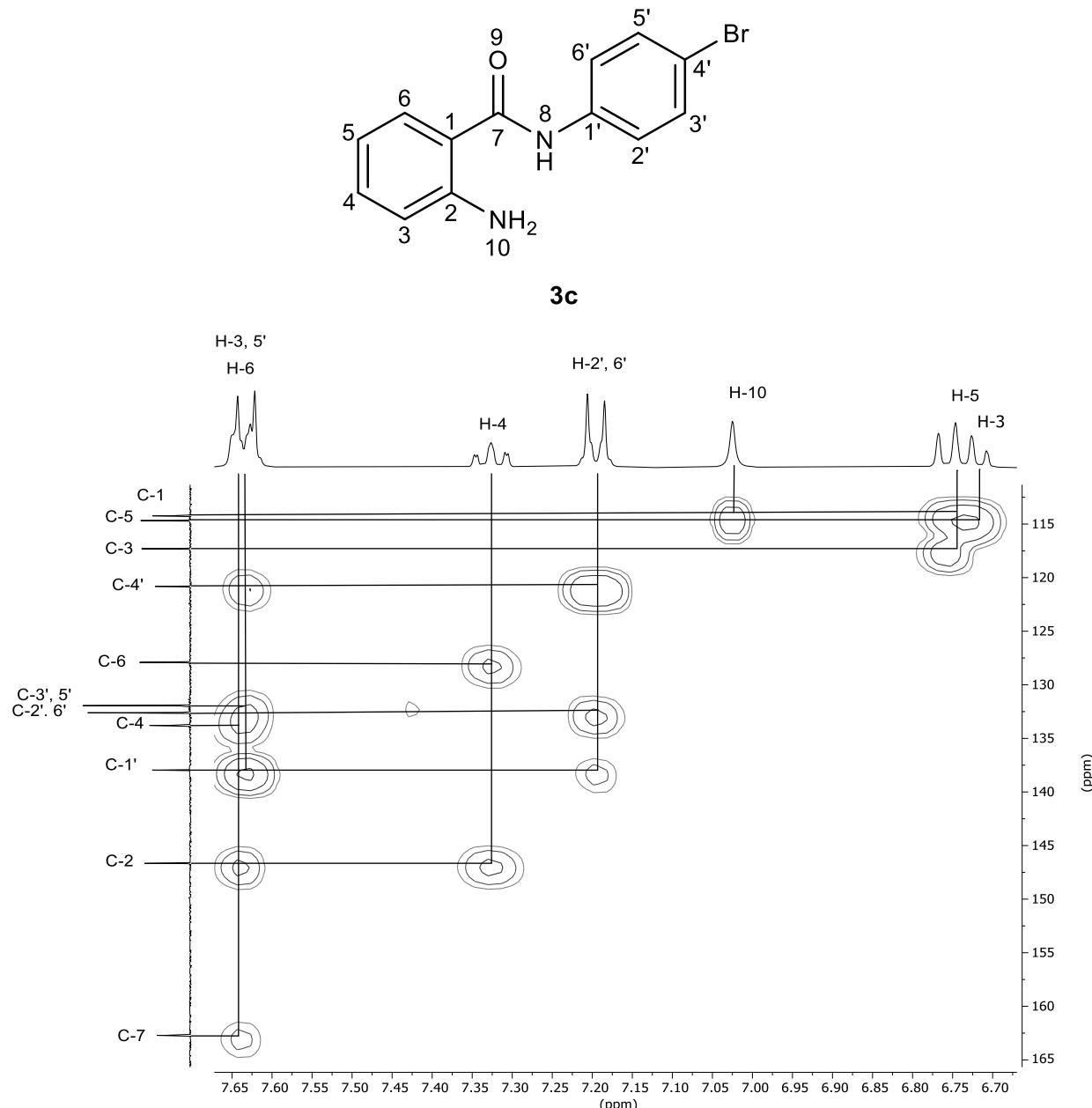
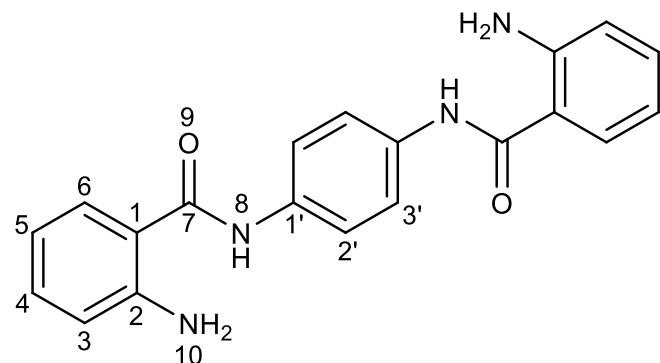


Figura 52. Experimento HMBC del compuesto **3c** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25°C .

8.1.4 *N,N'*-(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (3d)



3d

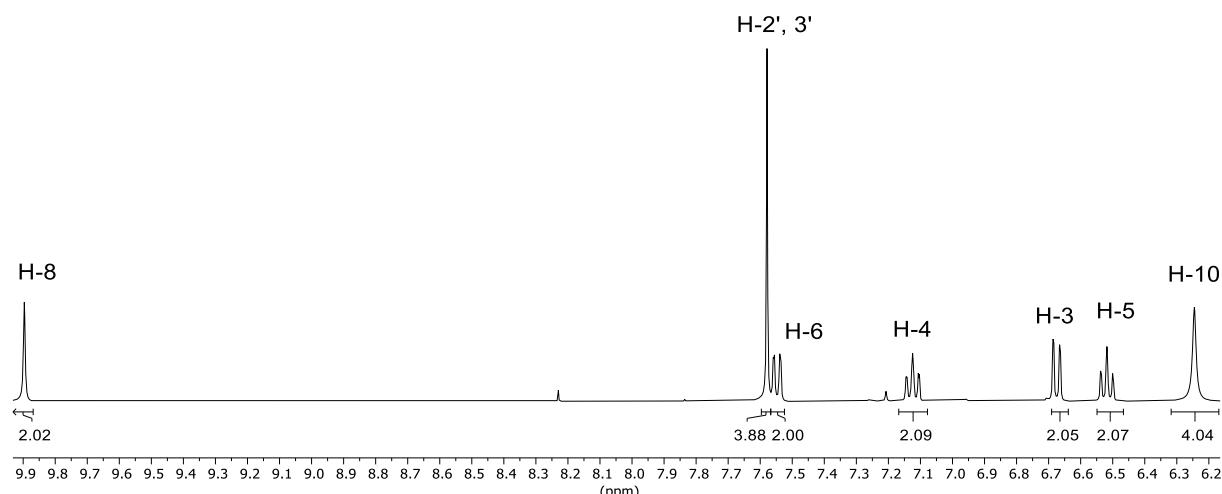
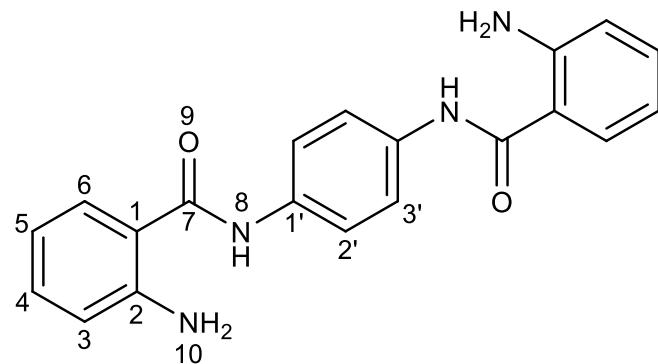


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 3d en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.



3d

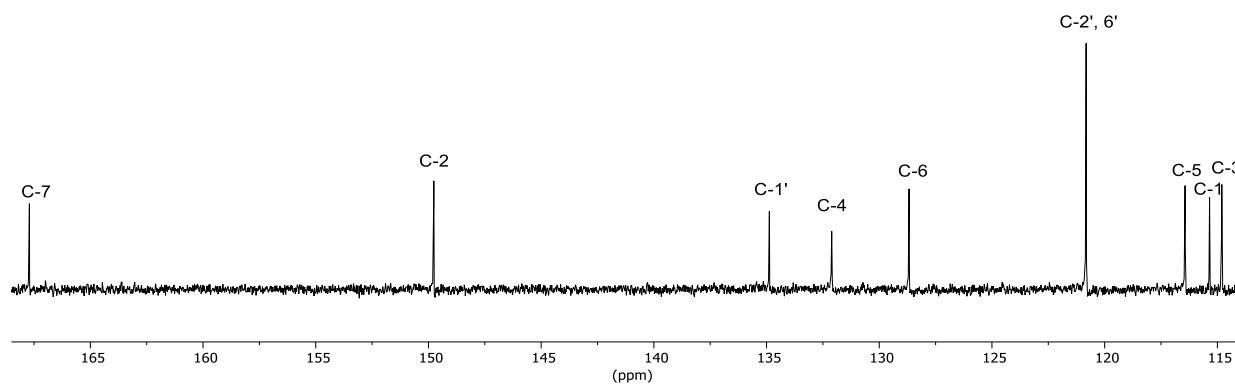


Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **3d** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

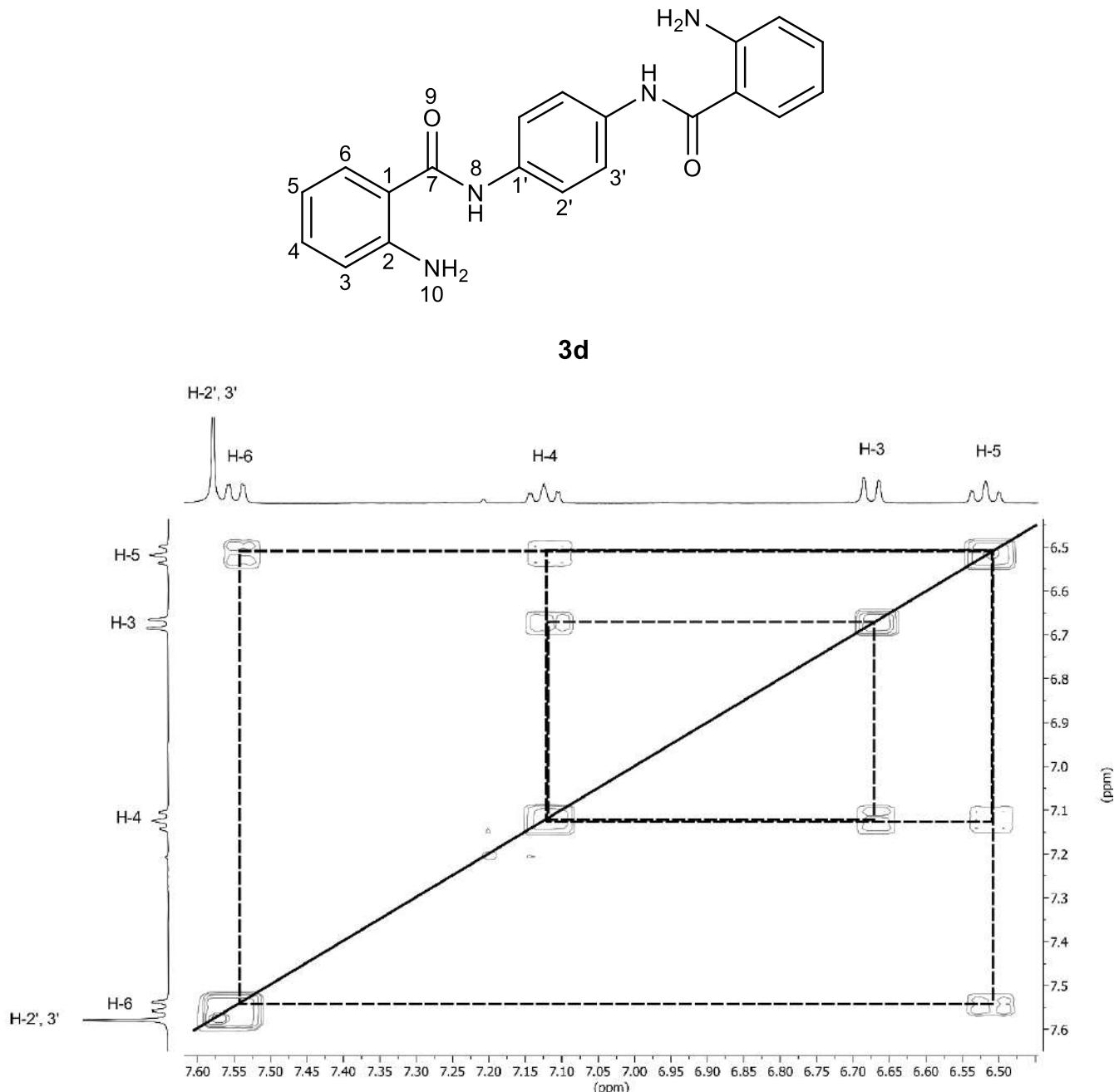
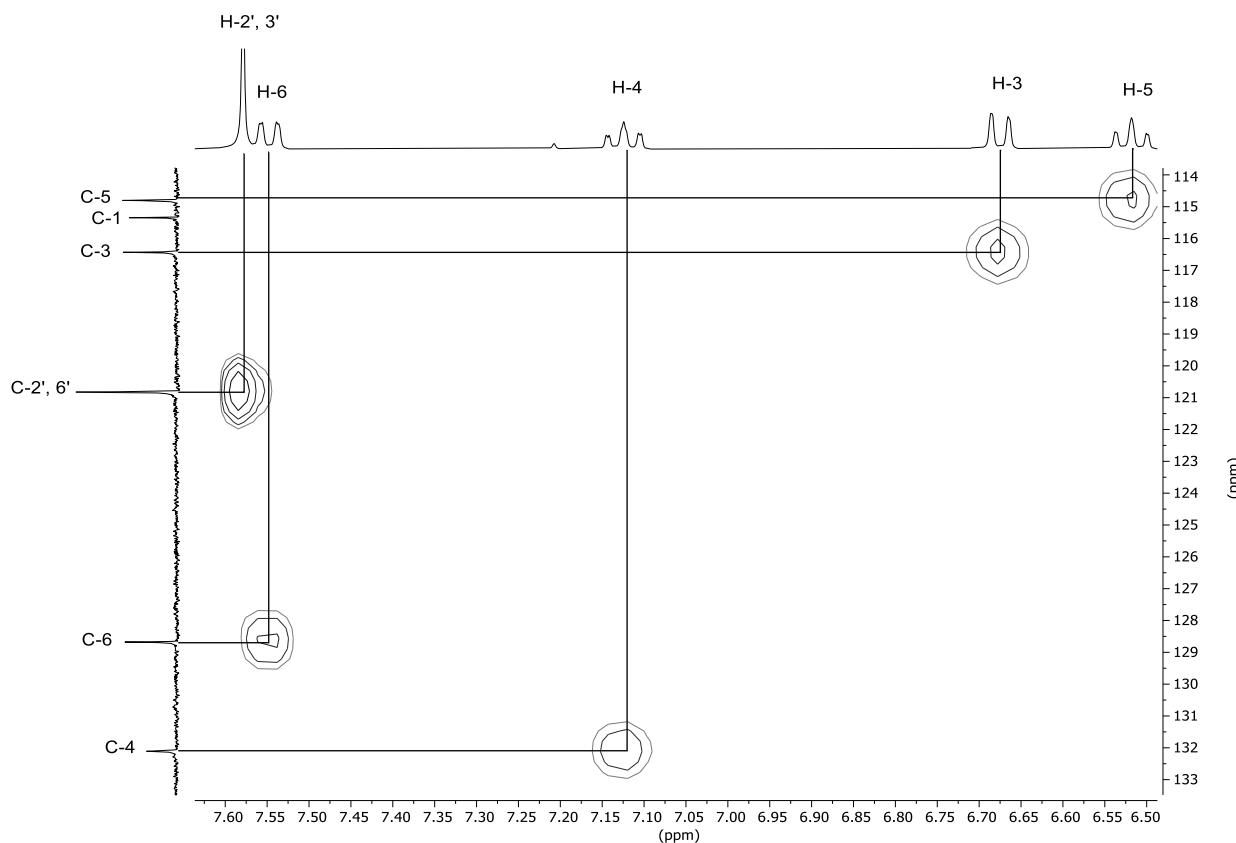
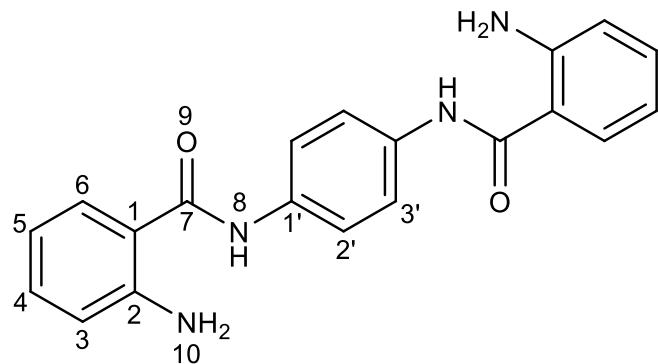


Figura 55. Experimento COSY del compuesto **3c** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.



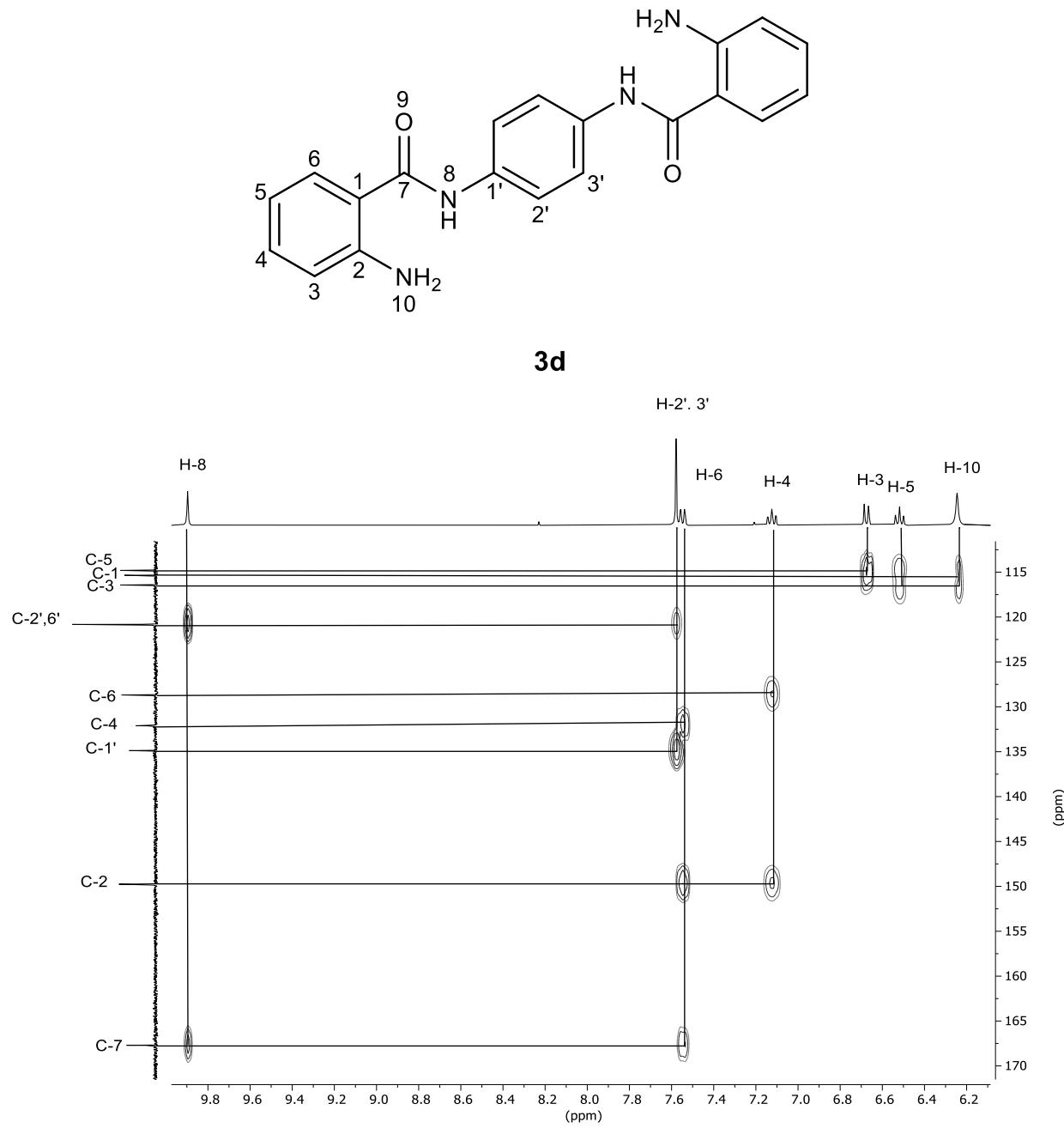
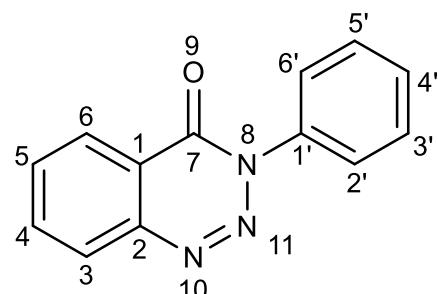


Figura 57. Experimento HMBC del compuesto **3d** en $\text{DMSO}-d_6$ a 25 °C.

8.1.5 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4a)



4a

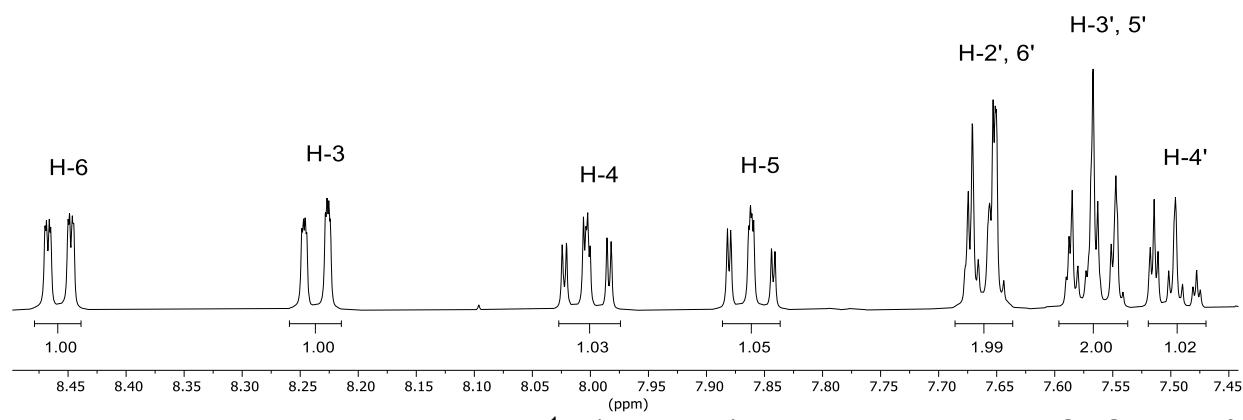


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 4a en CDCl_3 a 25 °C.

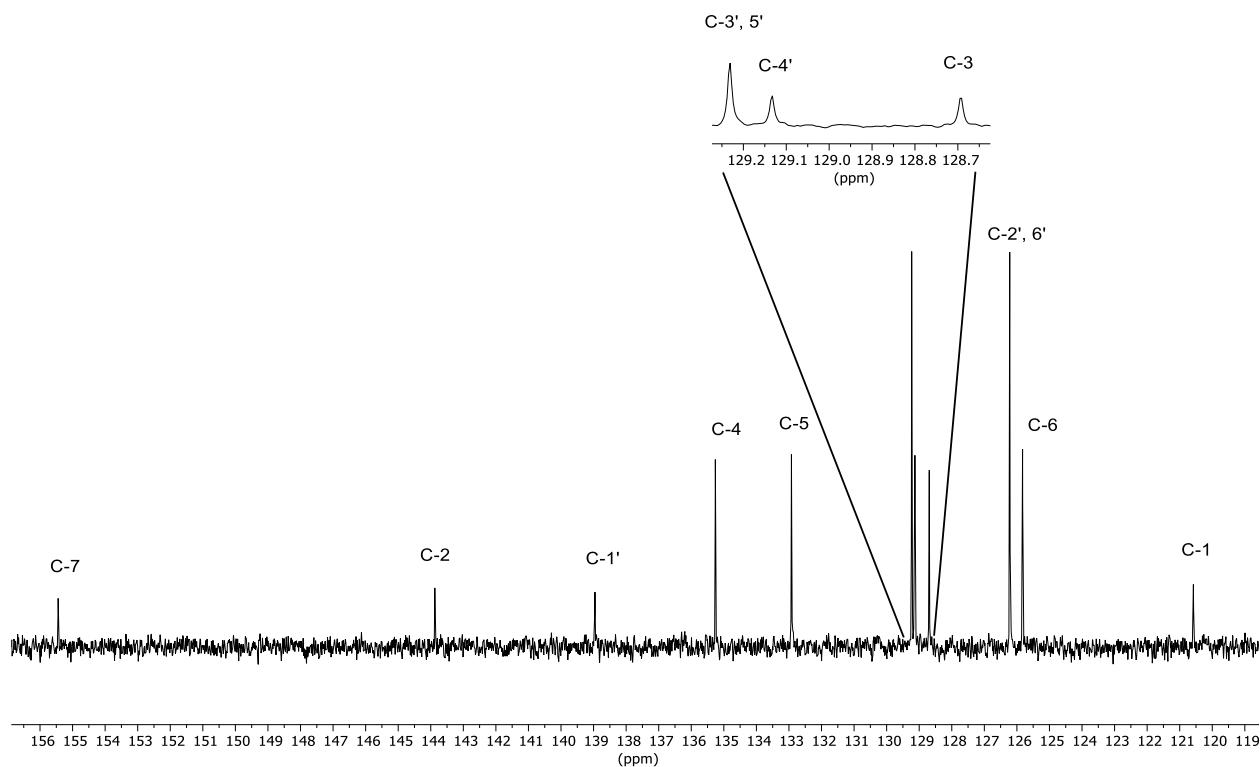
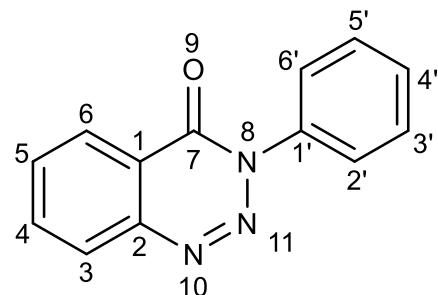
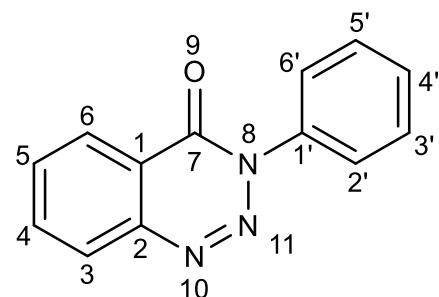


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto 4a en CDCl_3 a 25 °C.



4a

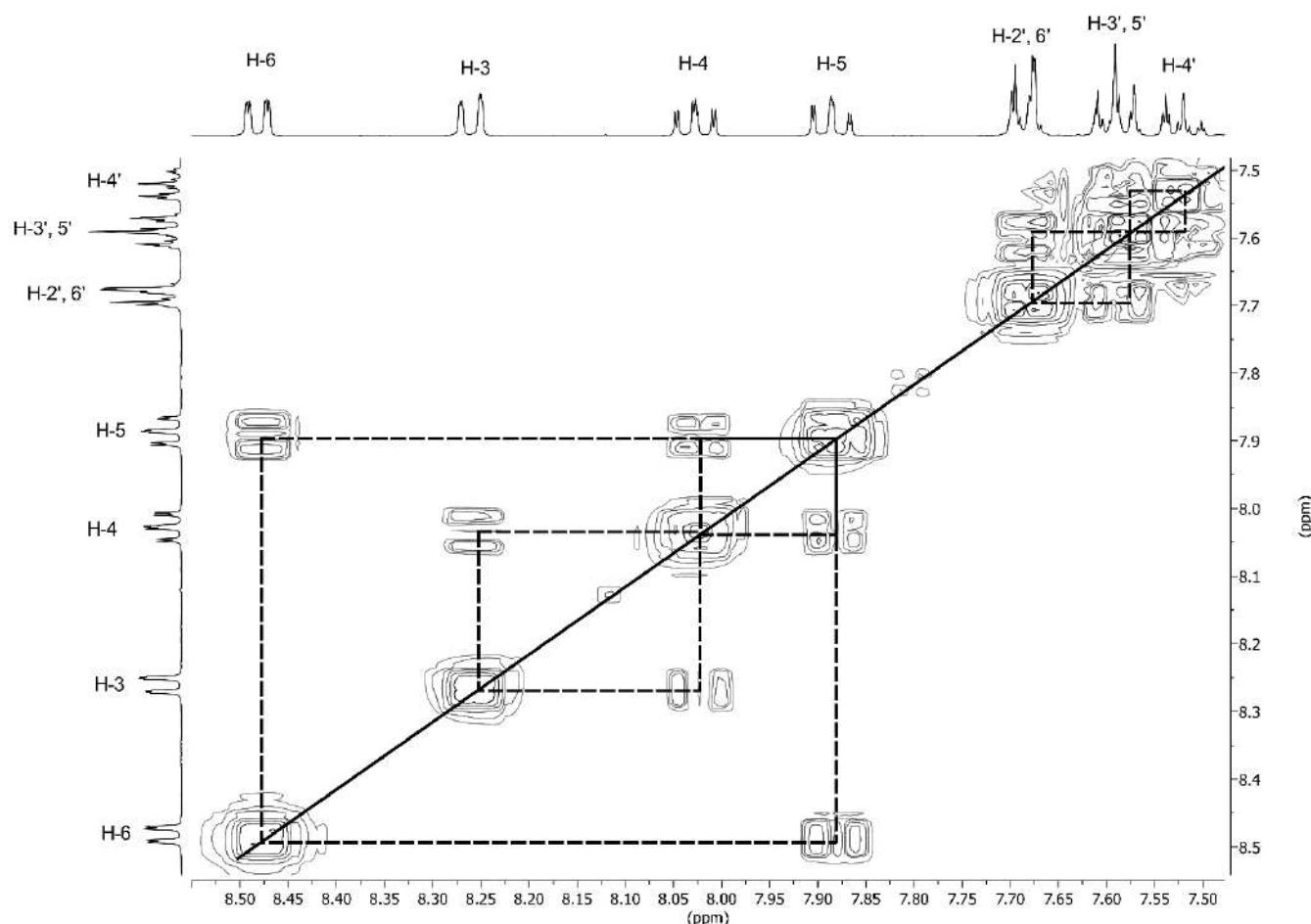


Figura 58. Experimento COSY del compuesto 4a en CDCl_3 a 25 °C.

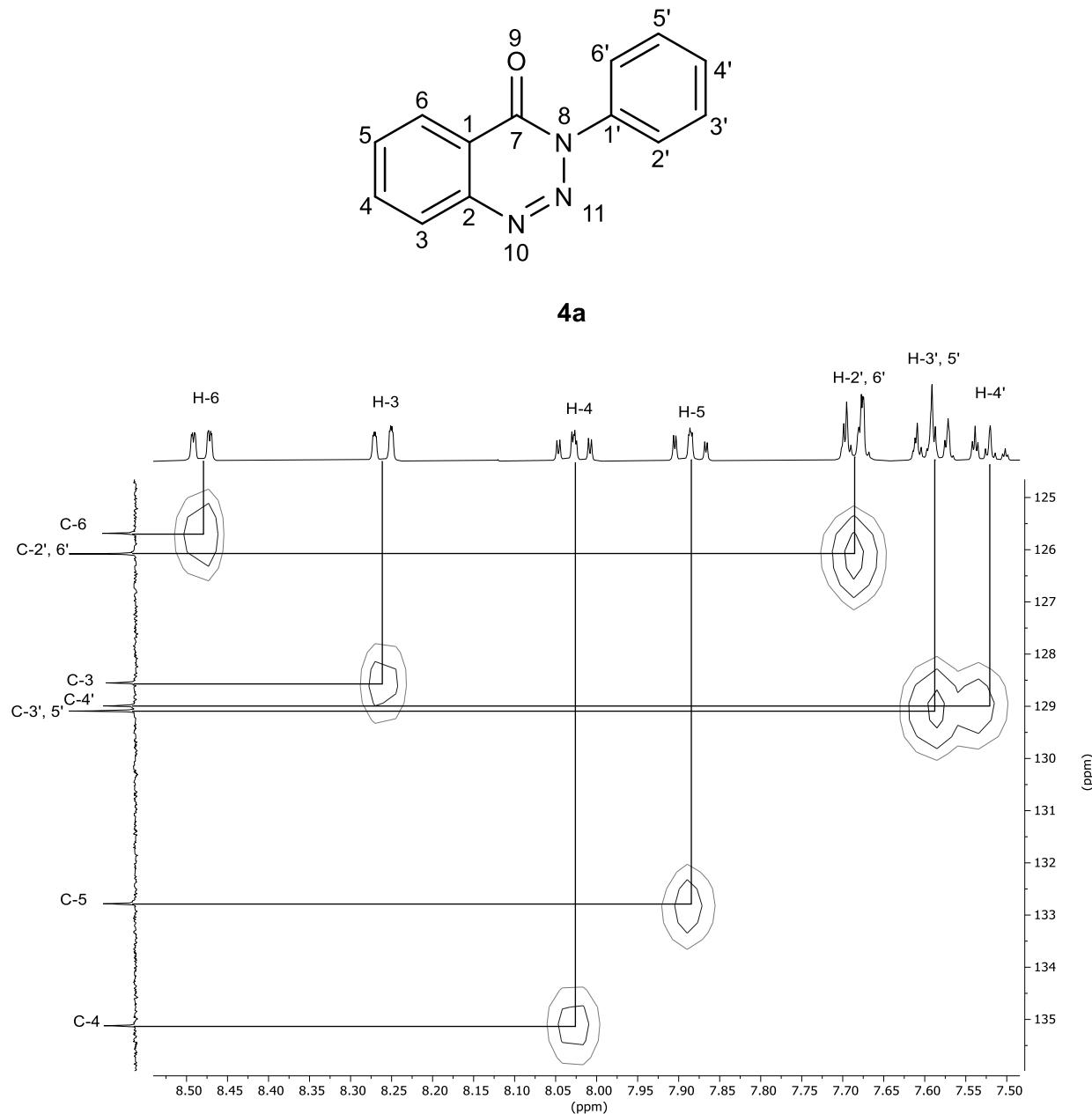


Figura 10. Experimento HSQC del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

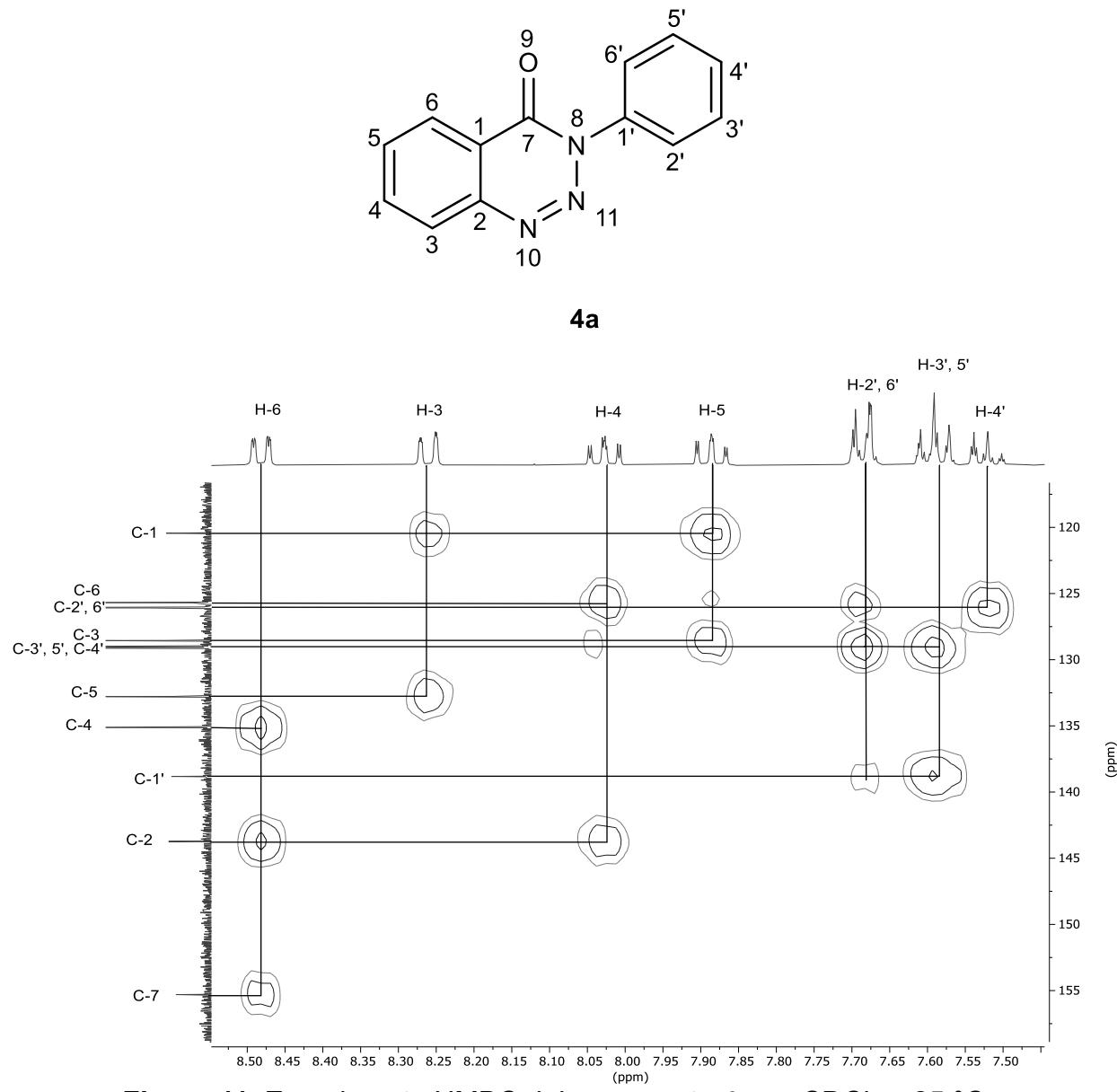
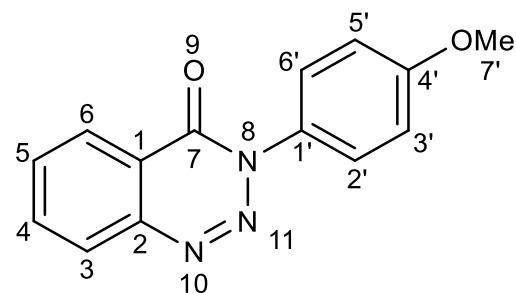
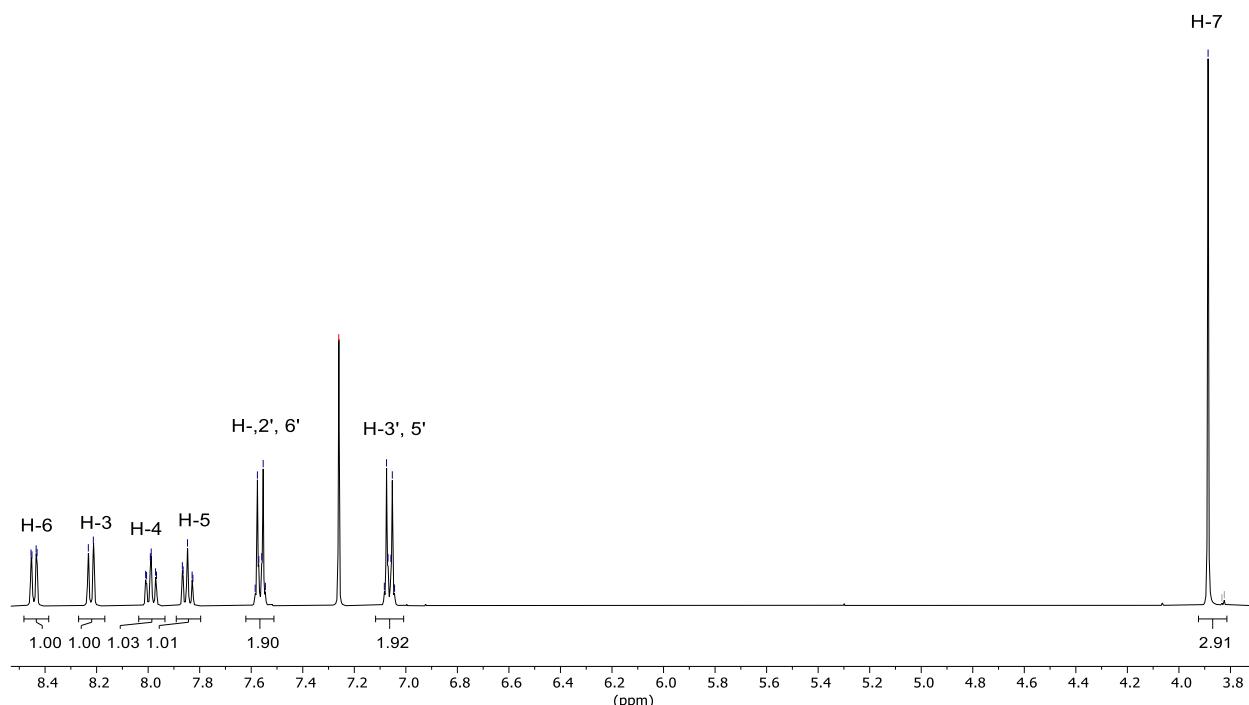


Figura 11. Experimento HMBC del compuesto **4a** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.6 3-(4-metoxifenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4b)

**4b****Figura 59.** Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **4b** en CDCl_3 a 25 °C.

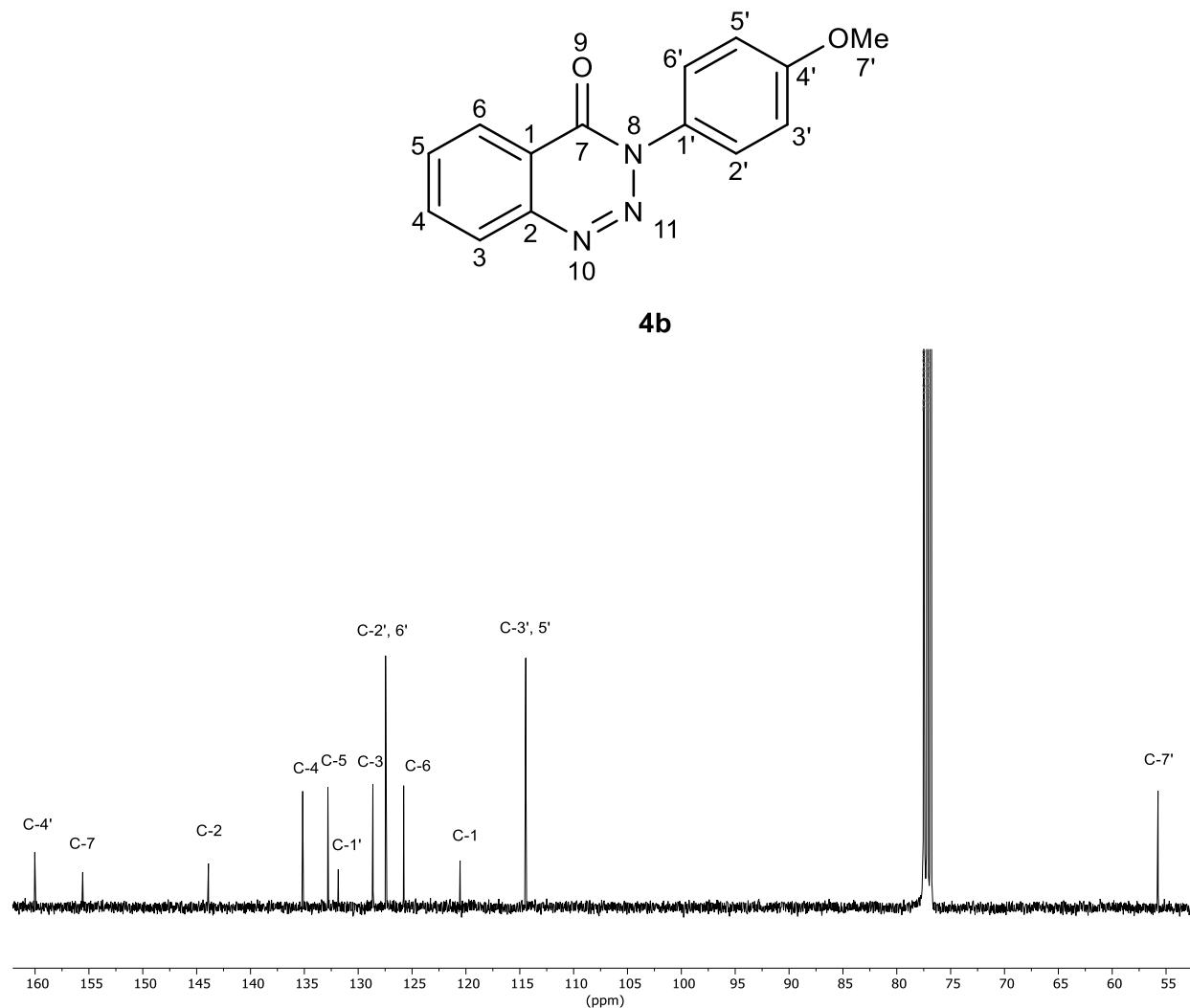
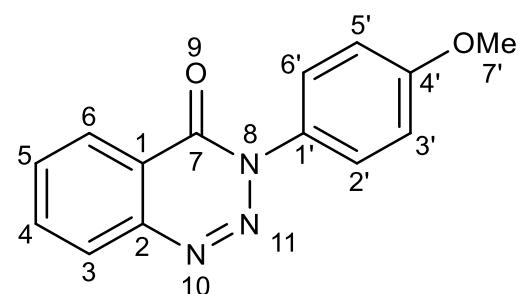


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4b** en CDCl_3 a 25 °C.



4b

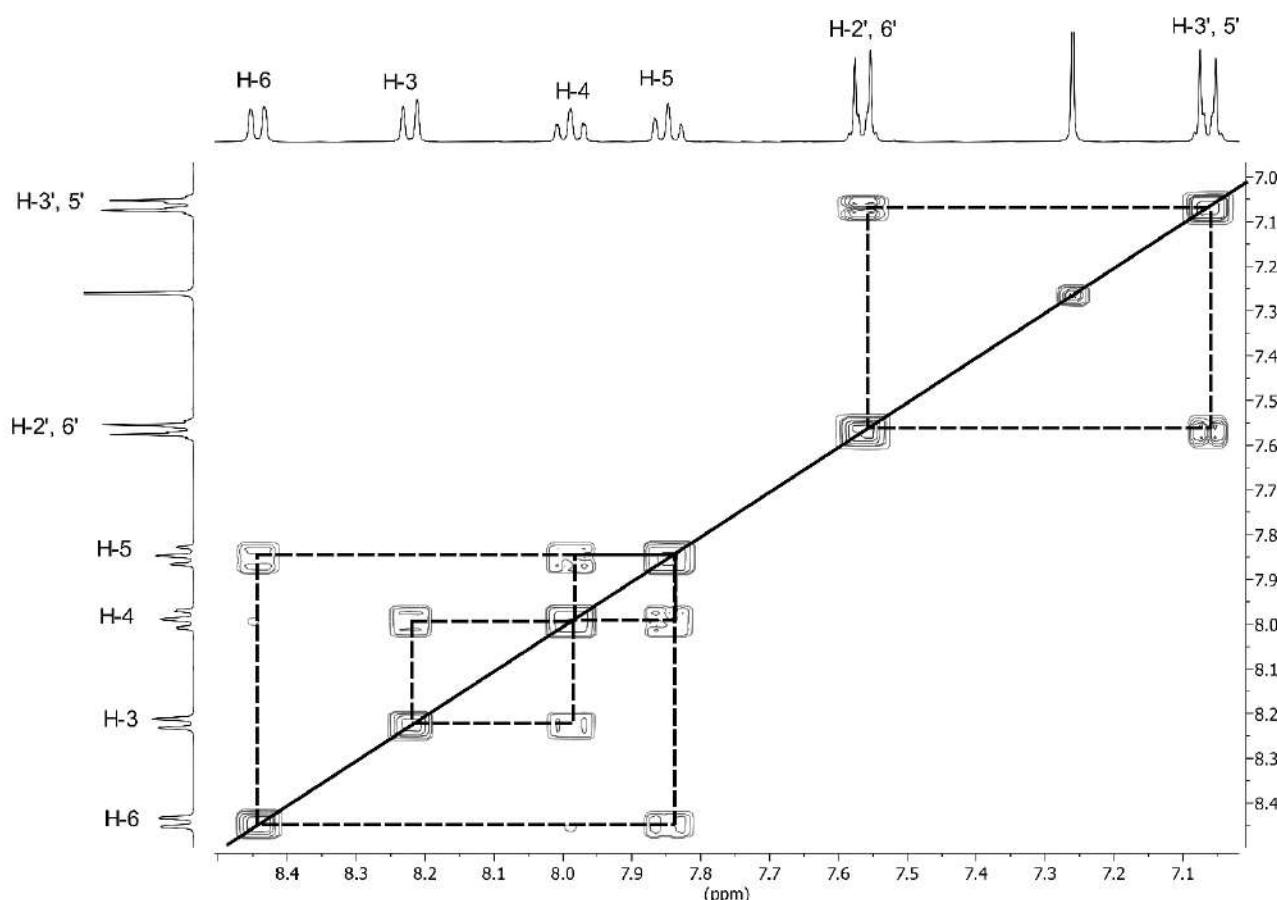
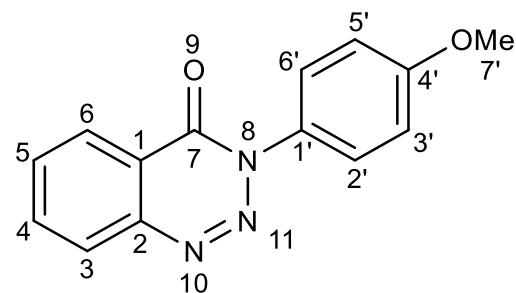


Figura 61. Experimento COSY del compuesto **4b** en CDCl_3 a 25 °C.



4b

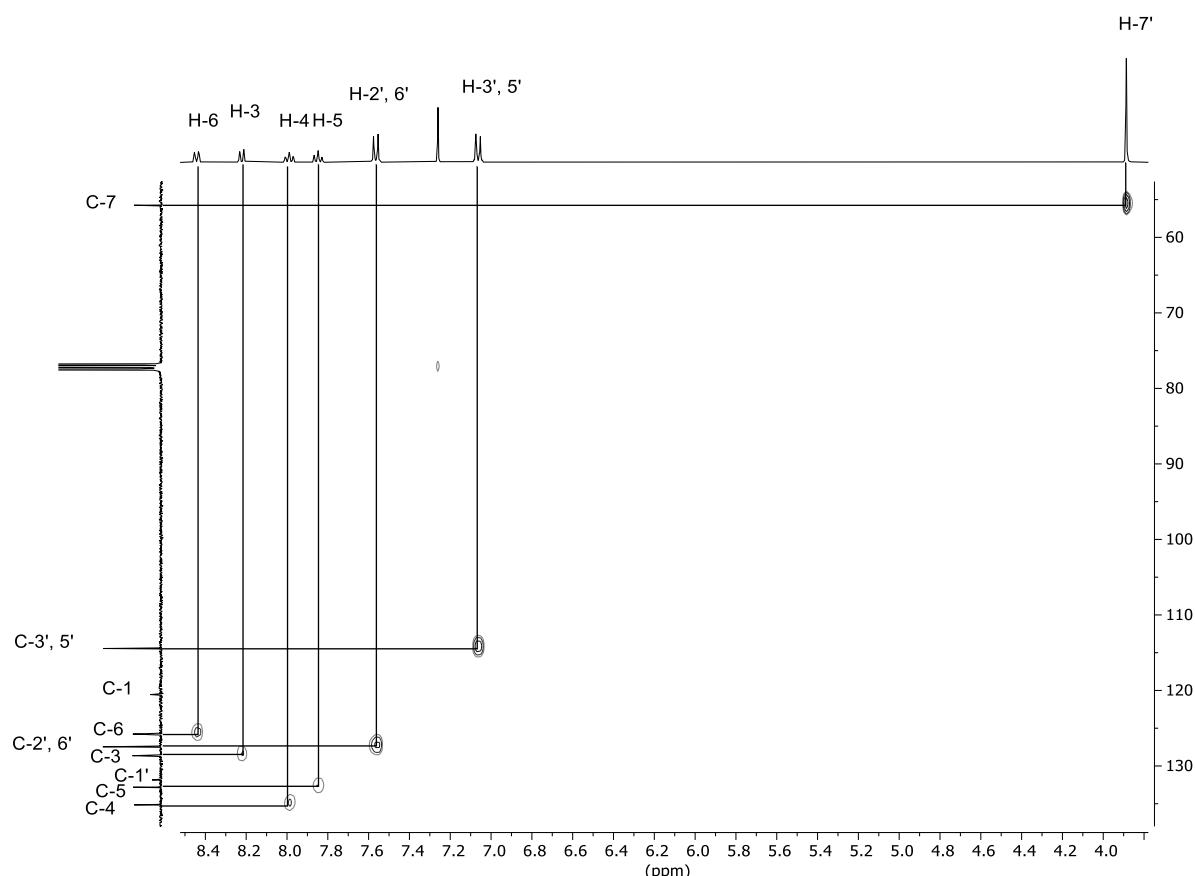


Figura 62. Experimento HSQC del compuesto **4b** en CDCl_3 a 25 °C.

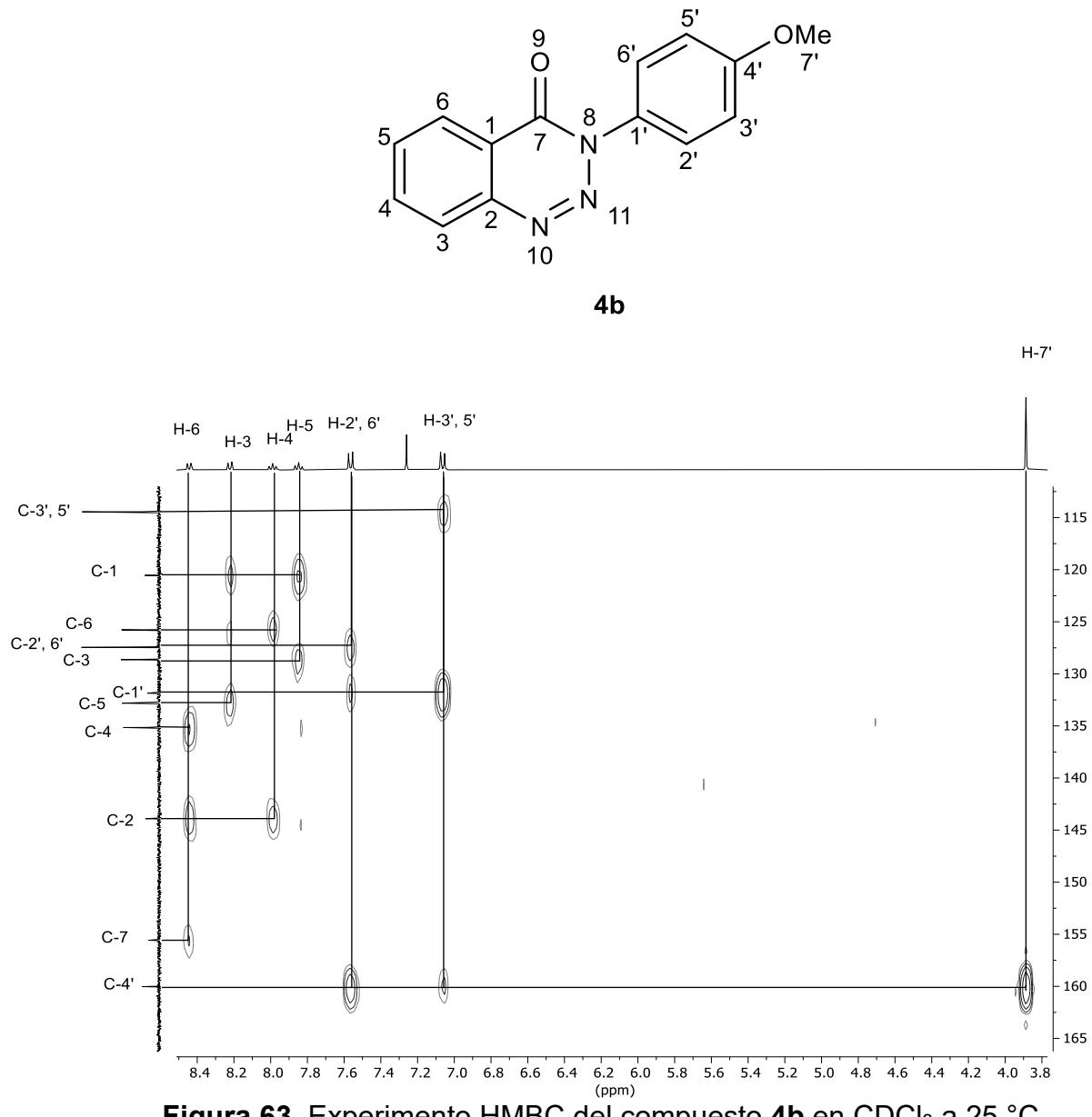
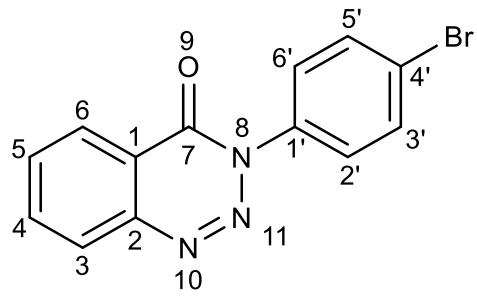
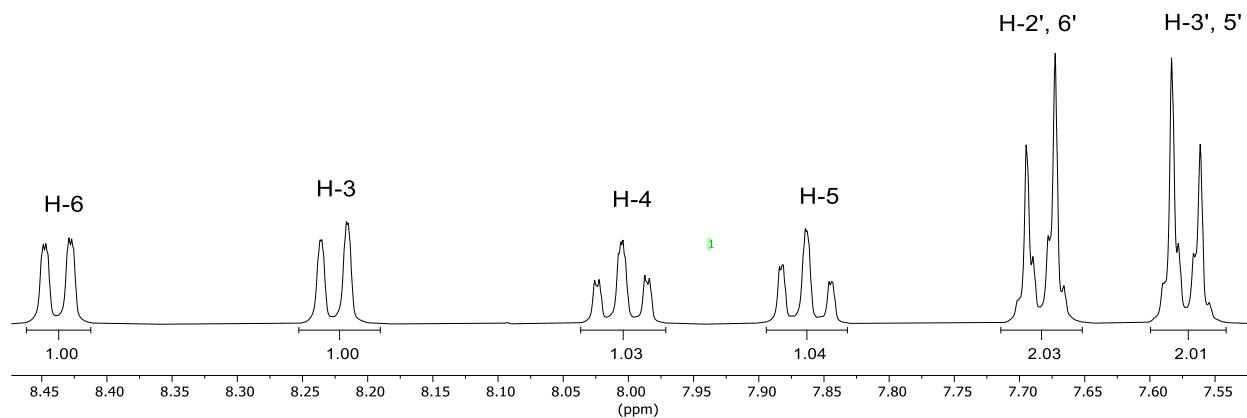


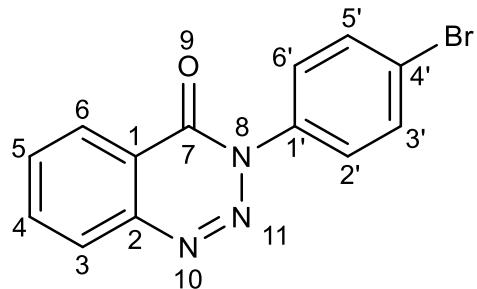
Figura 63. Experimento HMBC del compuesto **4b** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.7 3-(4-bromofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4c)



4c

Figura 64. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 4c en CDCl_3 a 25 °C.



4c

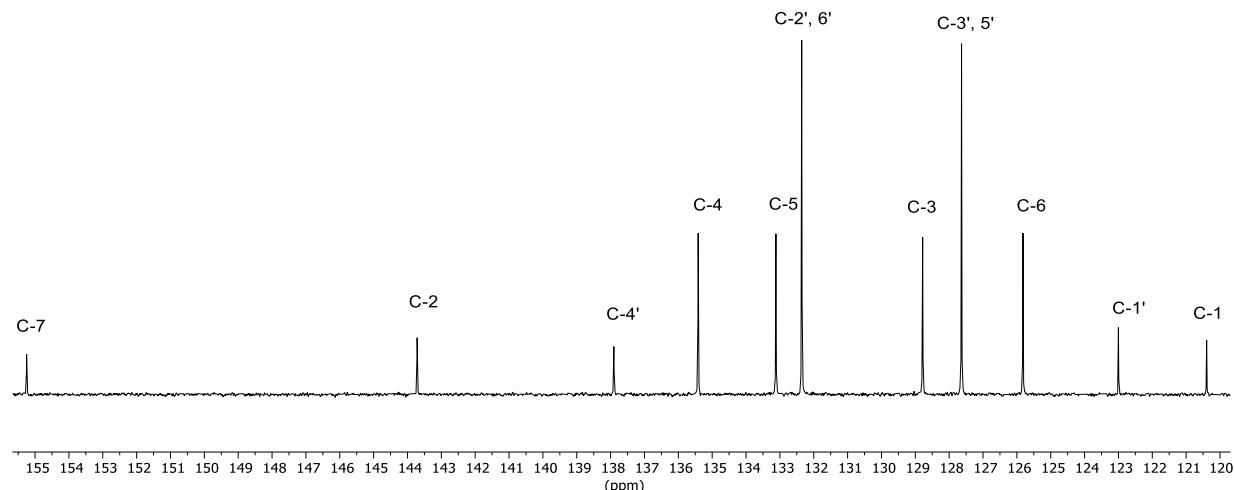
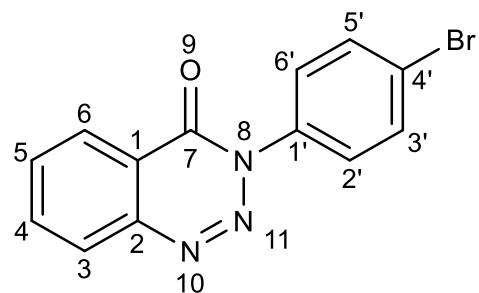


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4c** en CDCl_3 a 25 °C.



4c

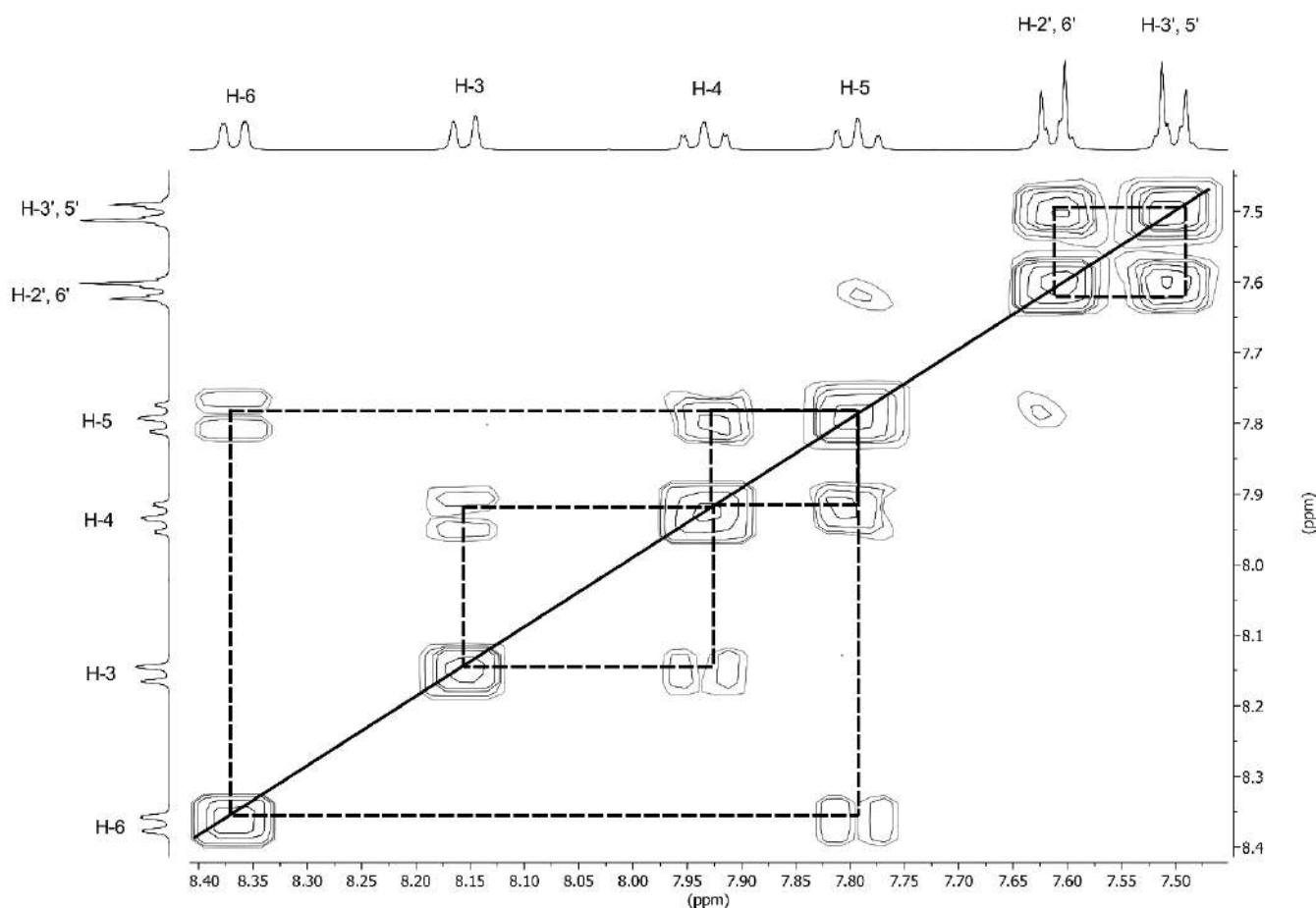


Figura 66. Experimento COSY del compuesto **4c** en CDCl₃ a 25 °C.

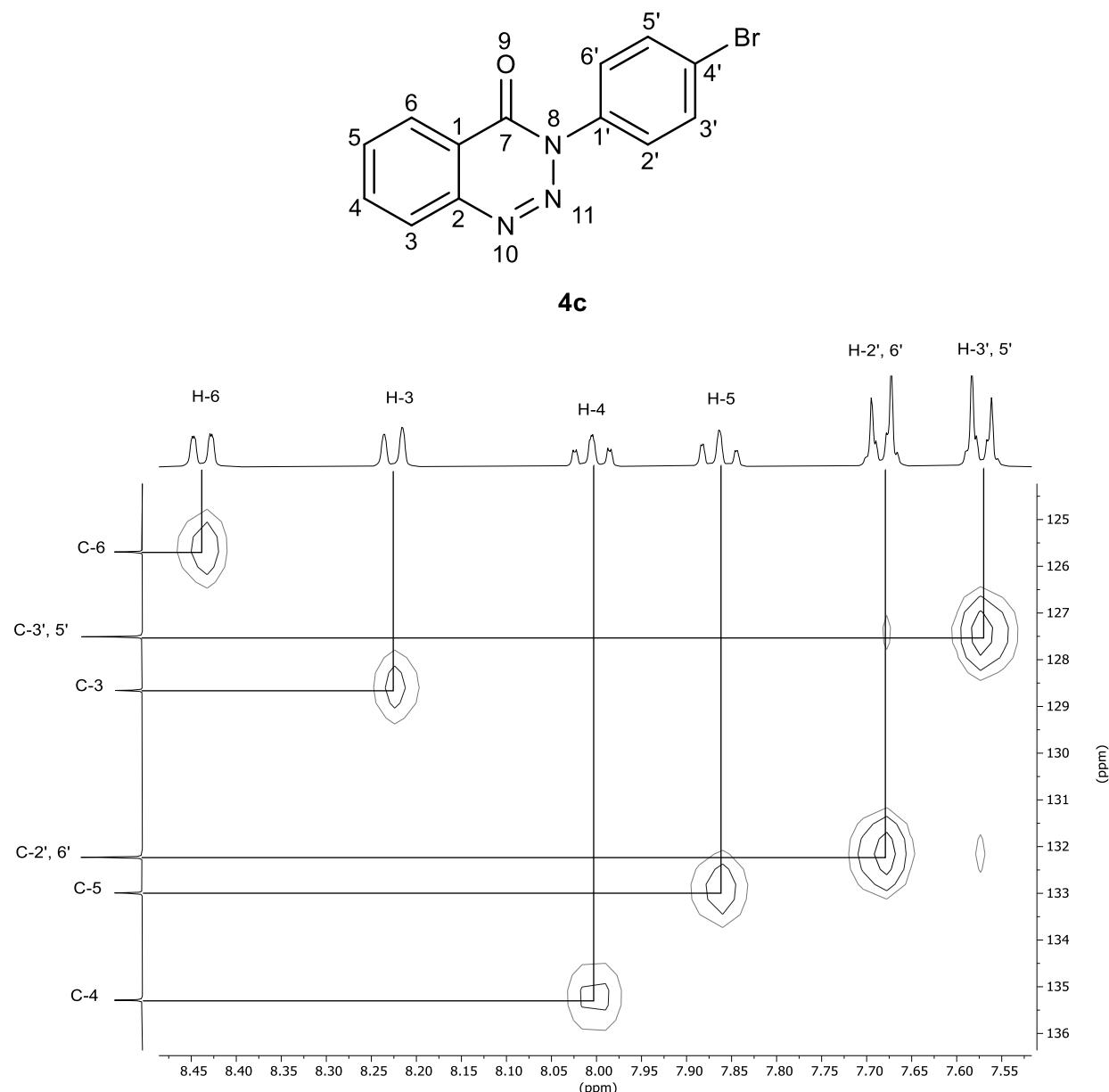


Figura 67. Experimento HSQC del compuesto **4c** en CDCl_3 a 25 °C.

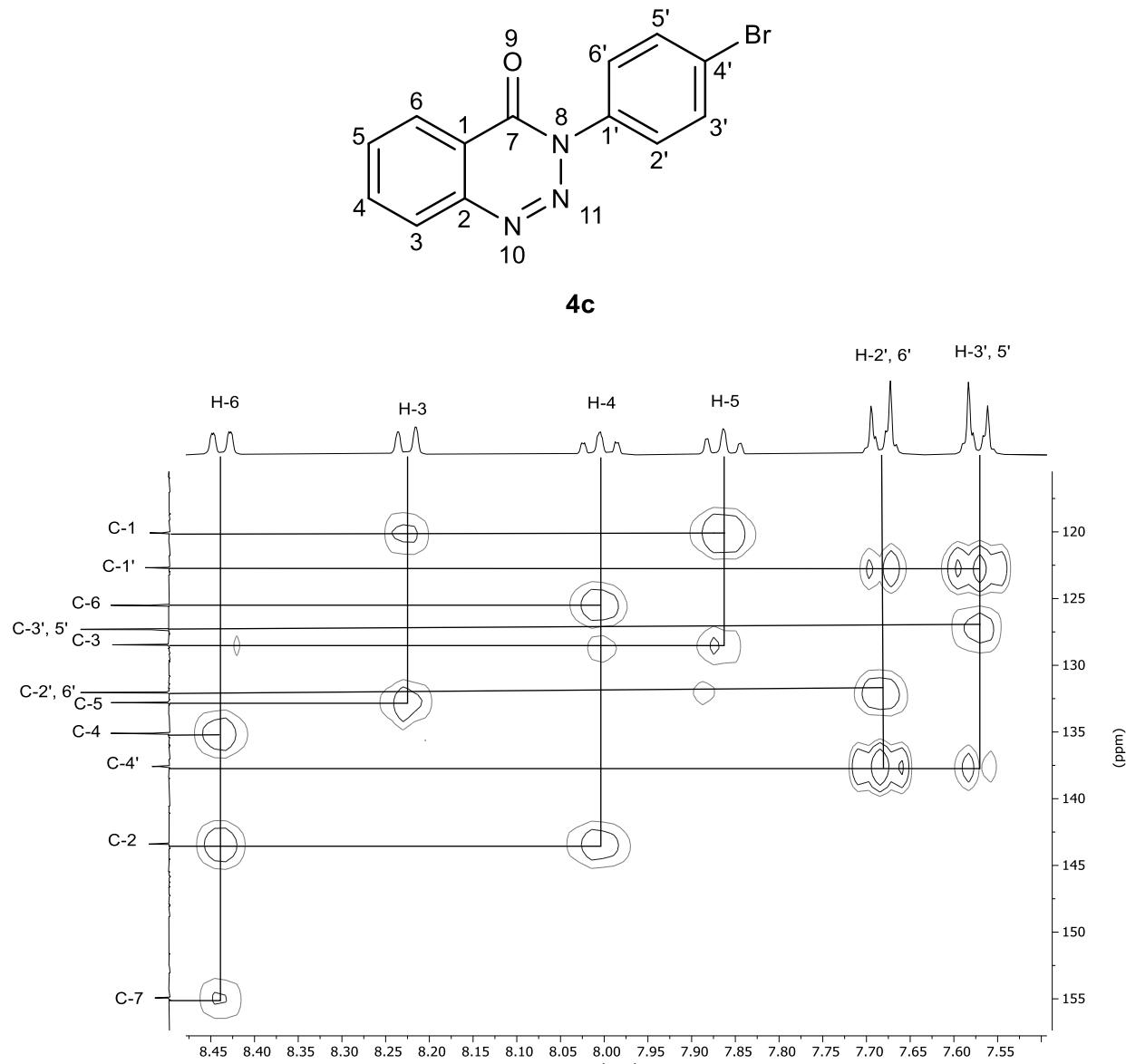
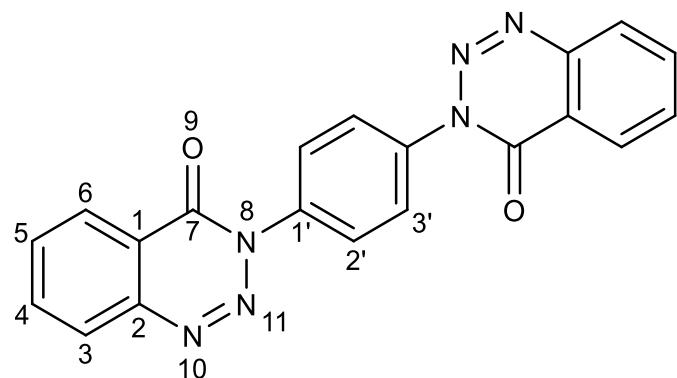
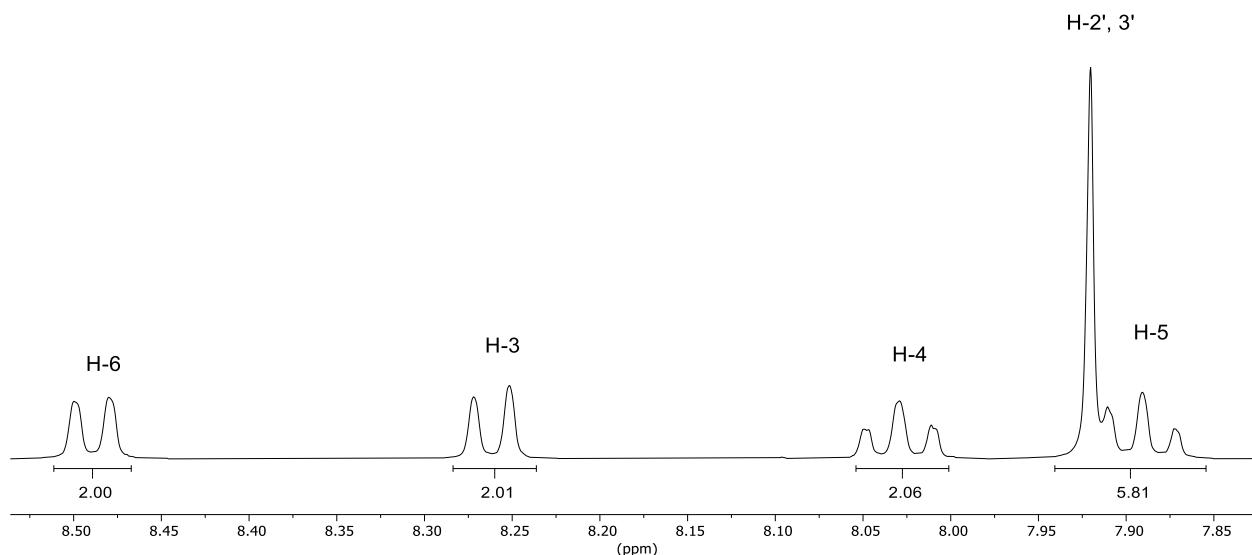
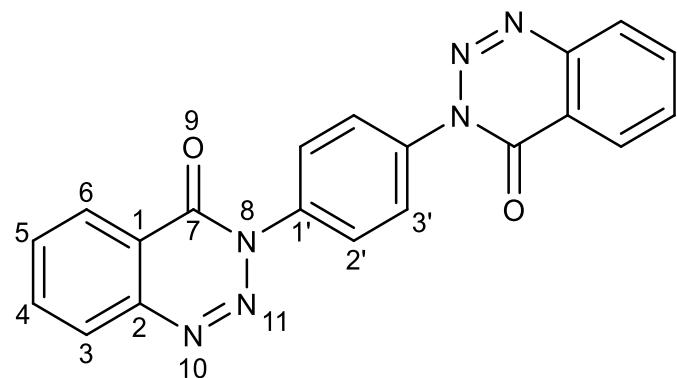


Figura 68. Experimento HMBC del compuesto **4c** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.8 *N,N'*-(1,4-fenileno)di(1,2,3-benzotriazin-4-ona) (4d)

4d

Figura 69. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto 4d en CDCl_3 a 25 °C.



4d

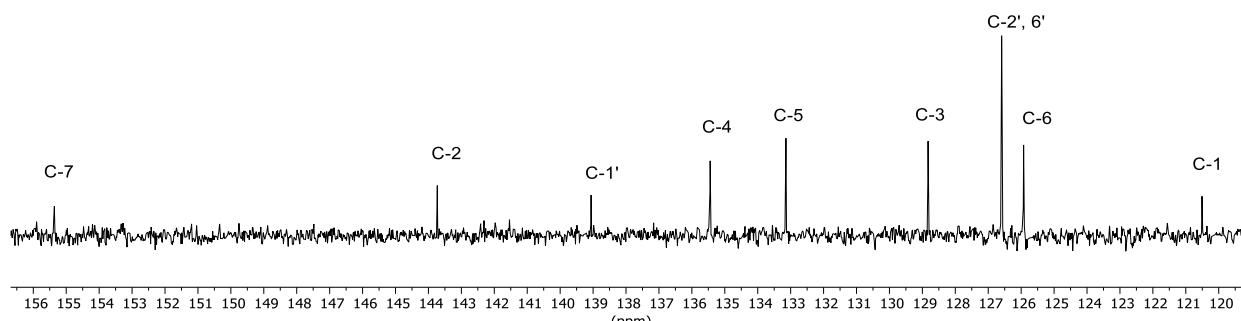


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4d** en CDCl_3 a 25 °C.

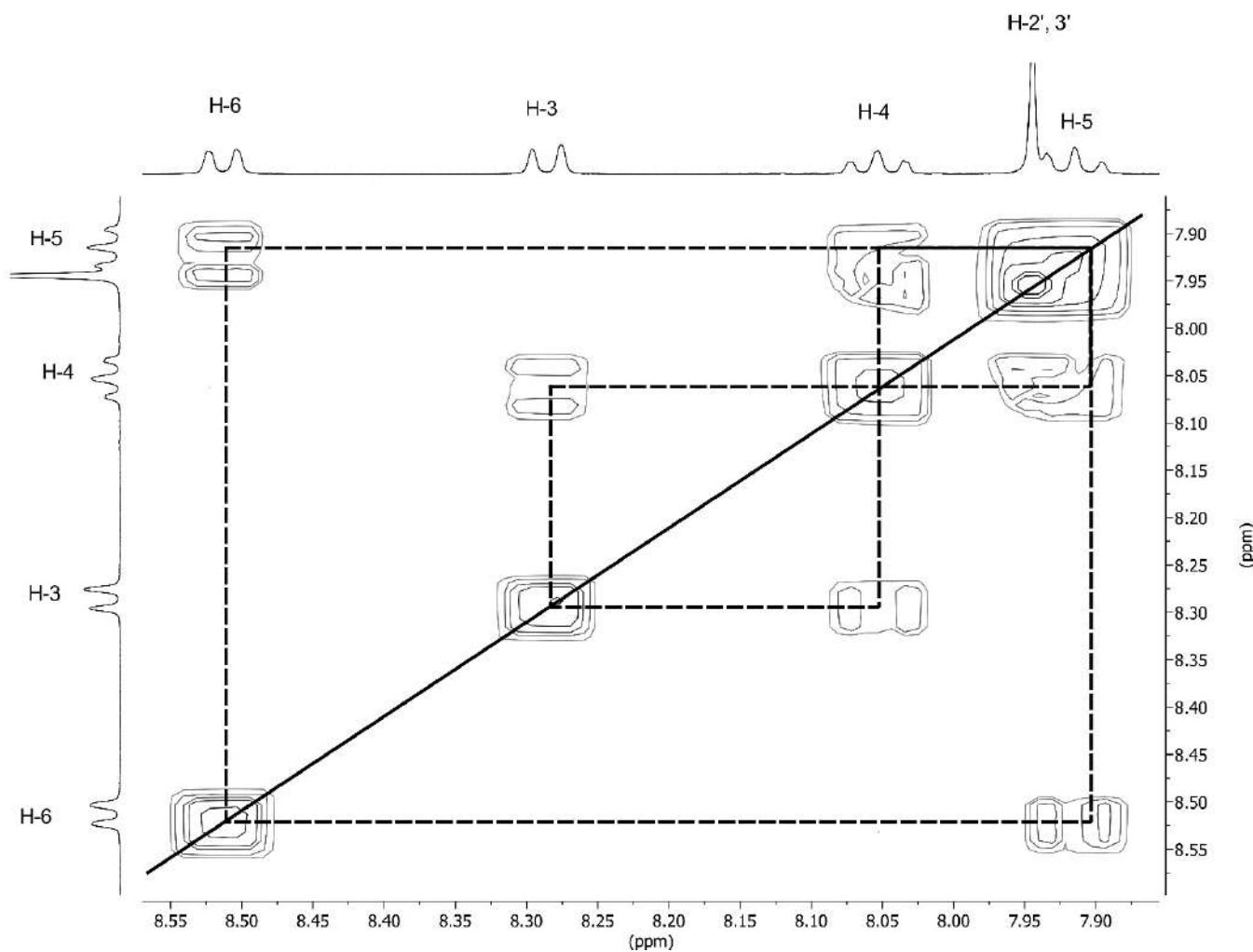
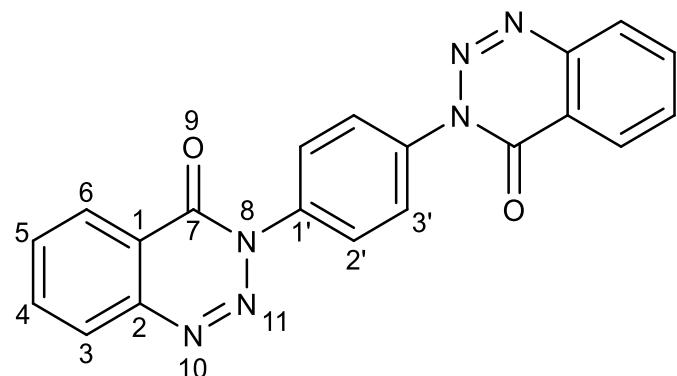


Figura 71. Experimento COSY del compuesto **4d** en CDCl_3 a 25 °C.

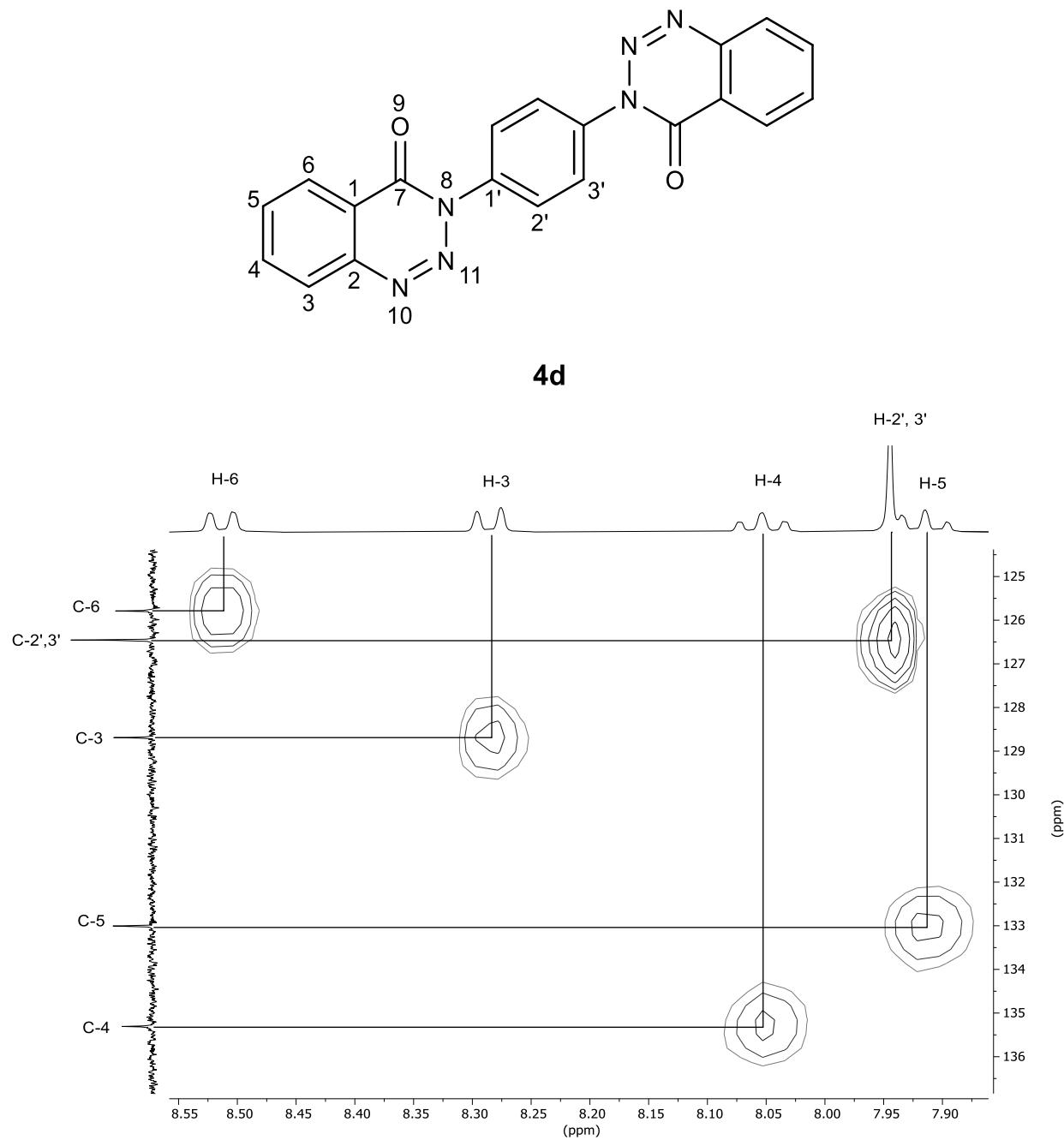


Figura 72. Experimento HSQC del compuesto **4d** en CDCl_3 a 25 °C.

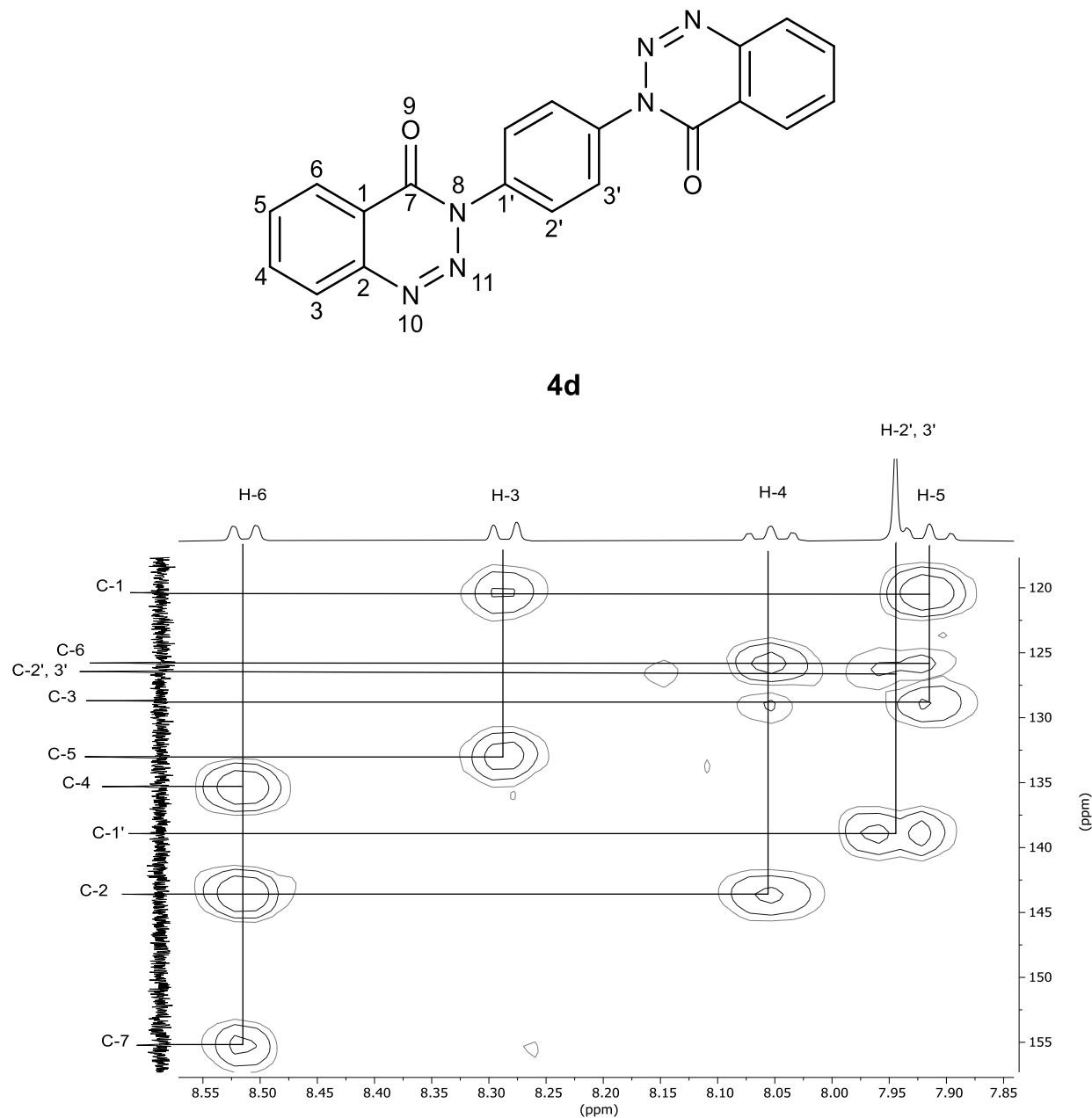


Figura 73. Experimento HMBC del compuesto **4d** en CDCl_3 a 25 °C.

8.1.9 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (4f)

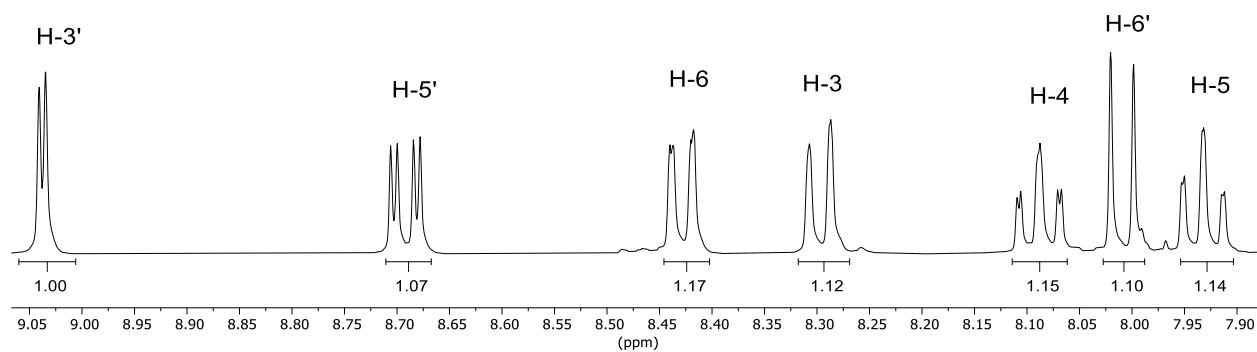
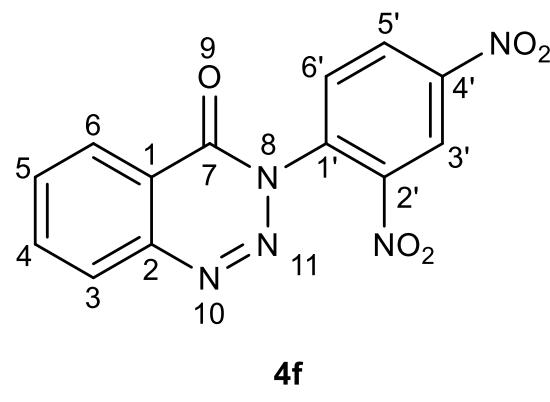
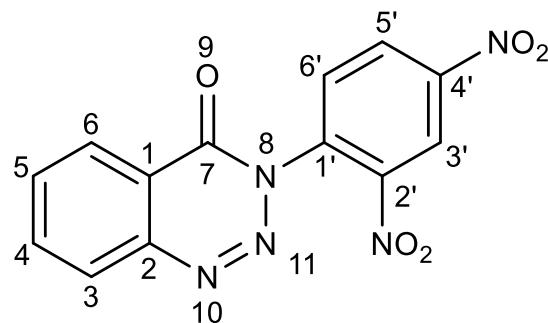


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25 °C.



4f

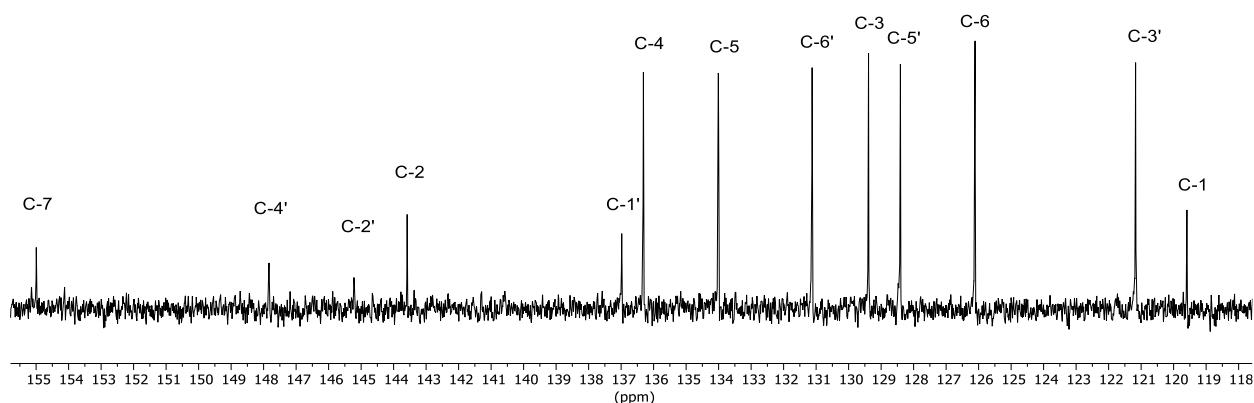


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25 °C.

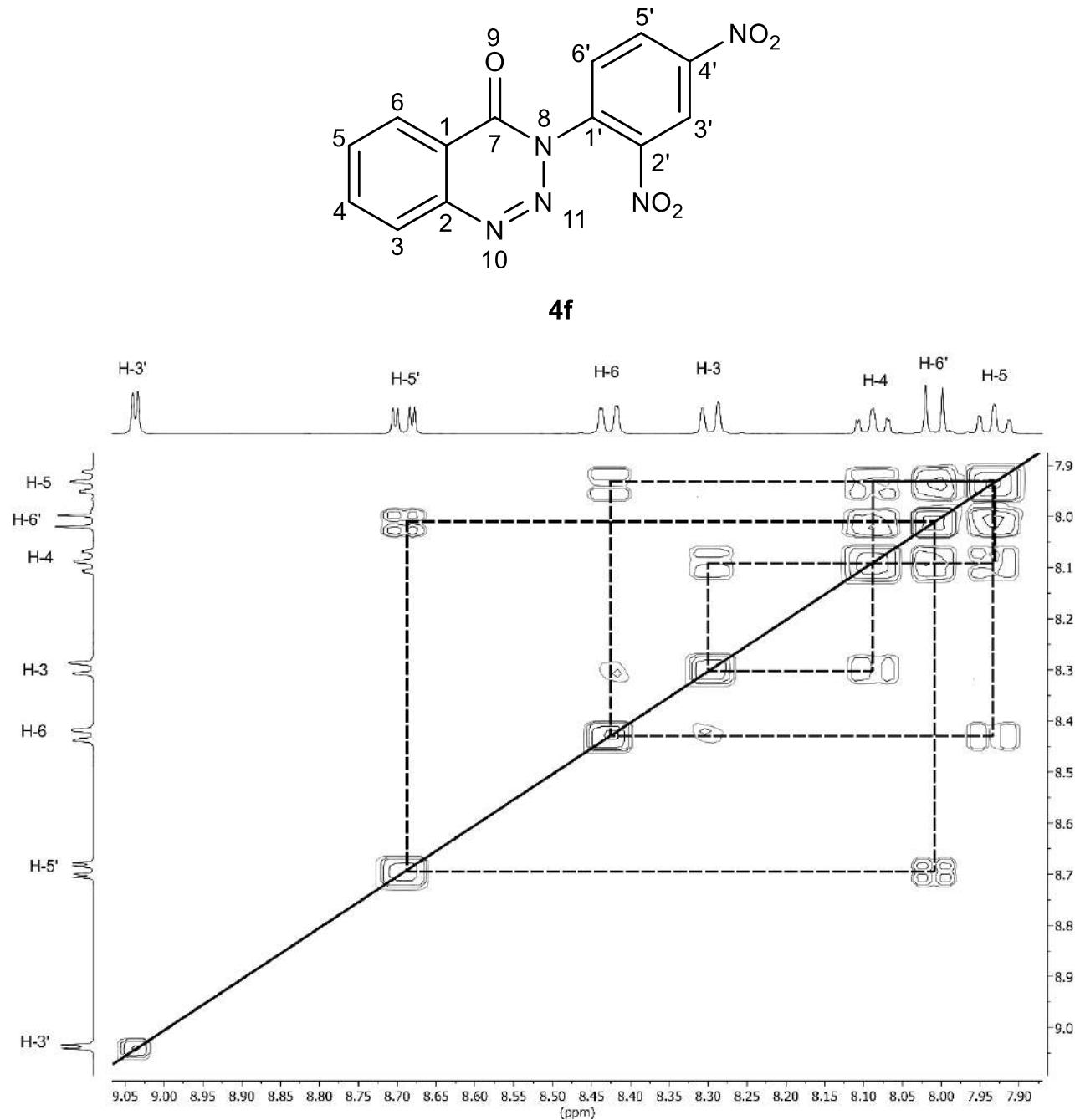


Figura 75. Experimento COSY del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25 °C.

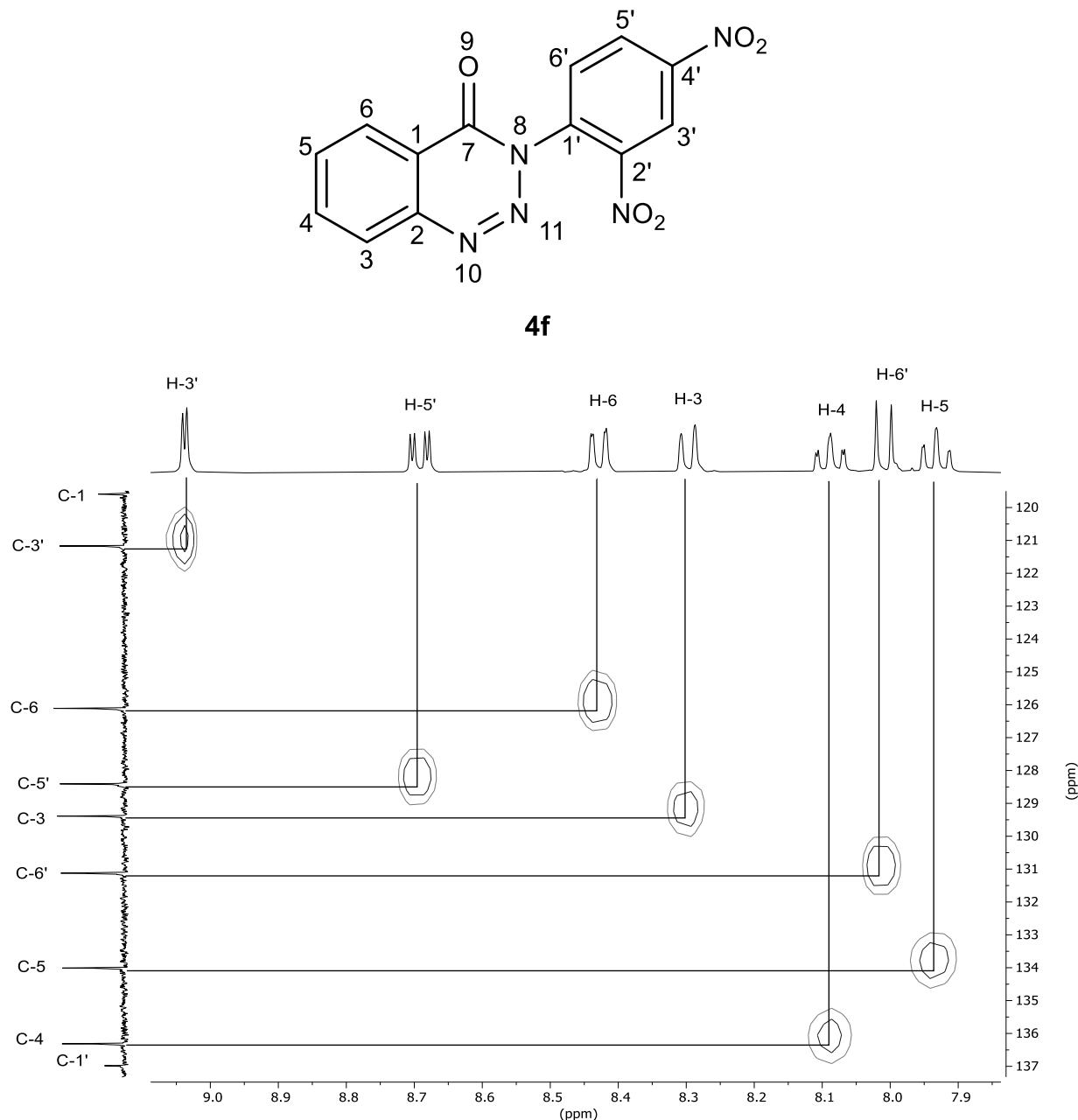


Figura 76. Experimento HSQC del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25 °C.

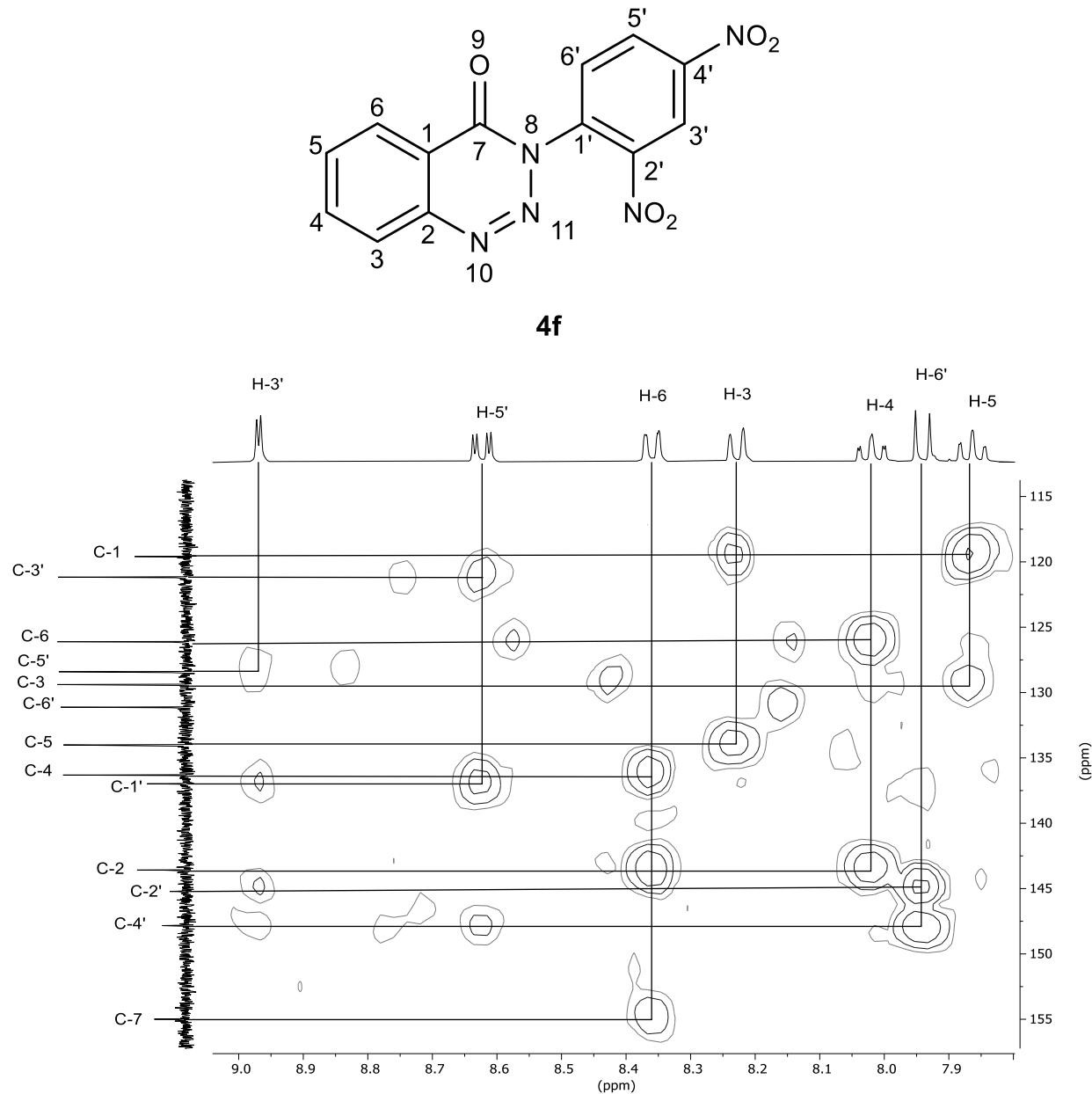


Figura 77. Experimento HMBC del compuesto **4f** en CDCl_3 a 25 °C.

8.2 Apéndice 2: Espectros de IR

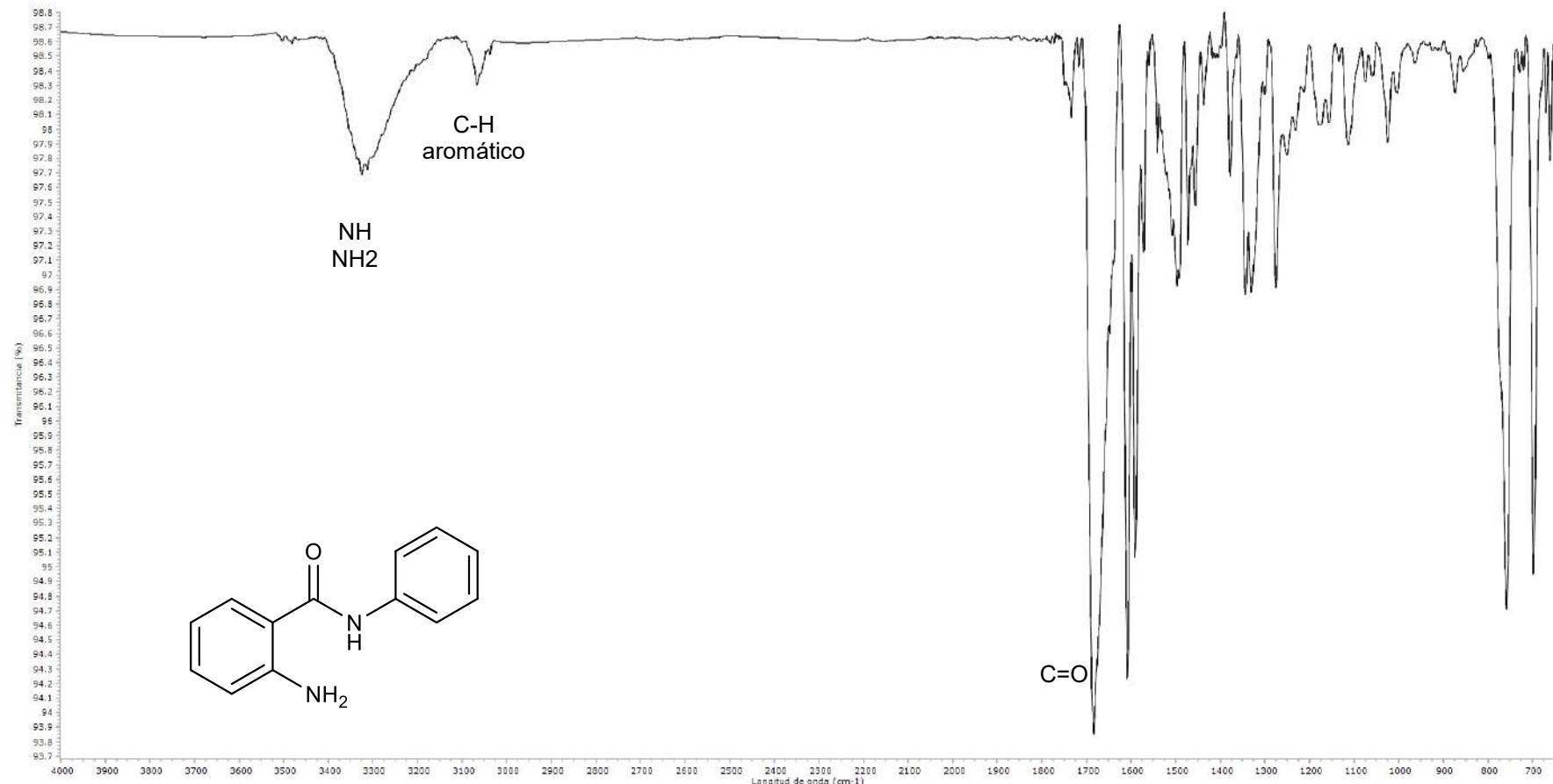


Figura 78. Espectro de IR en película del compuesto 2-amino-N-fenilbenzamida (3a).

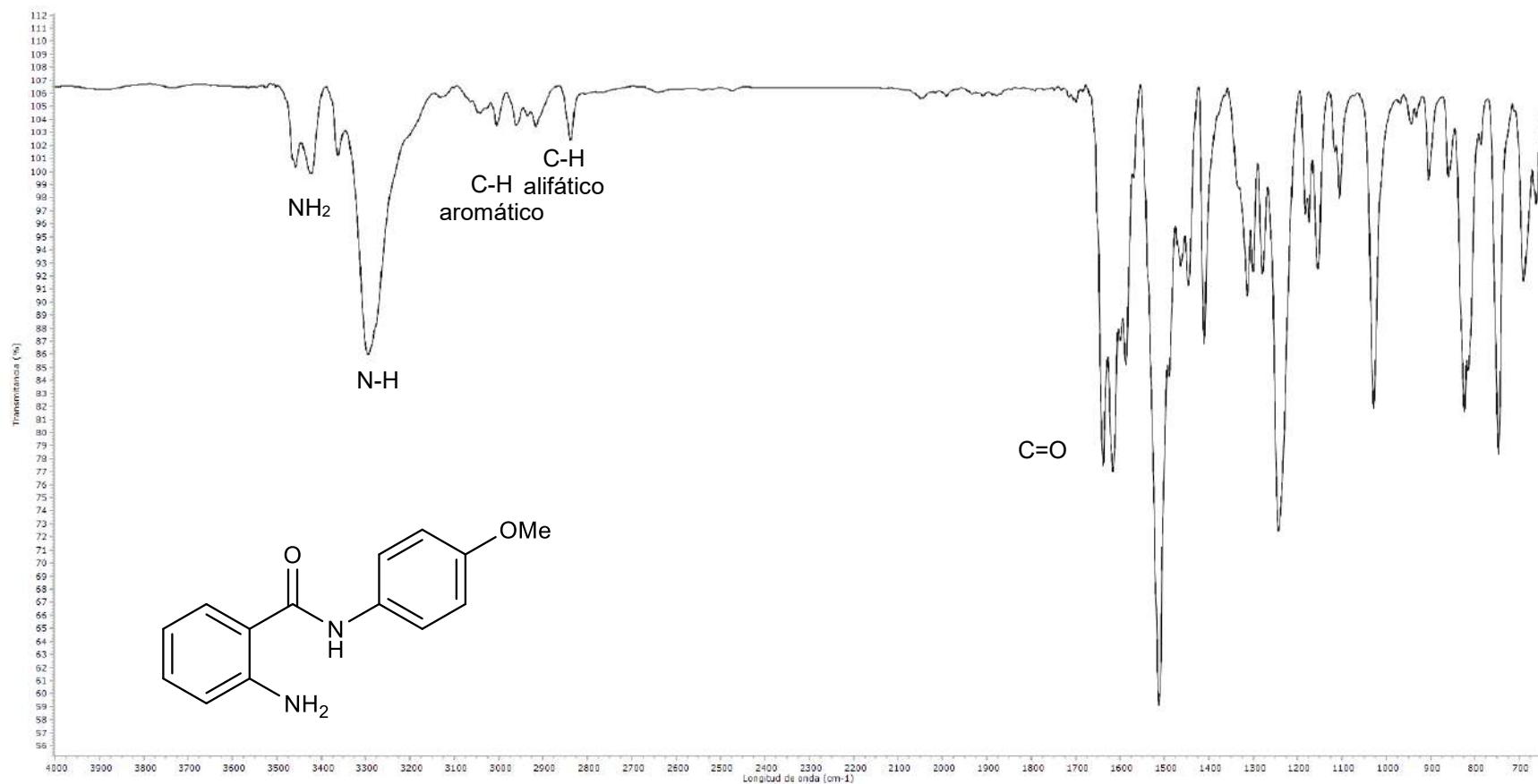


Figura 79. Espectro de IR en película del compuesto 2-amino-N-(4-metoxifenil)benzamida (**3b**).

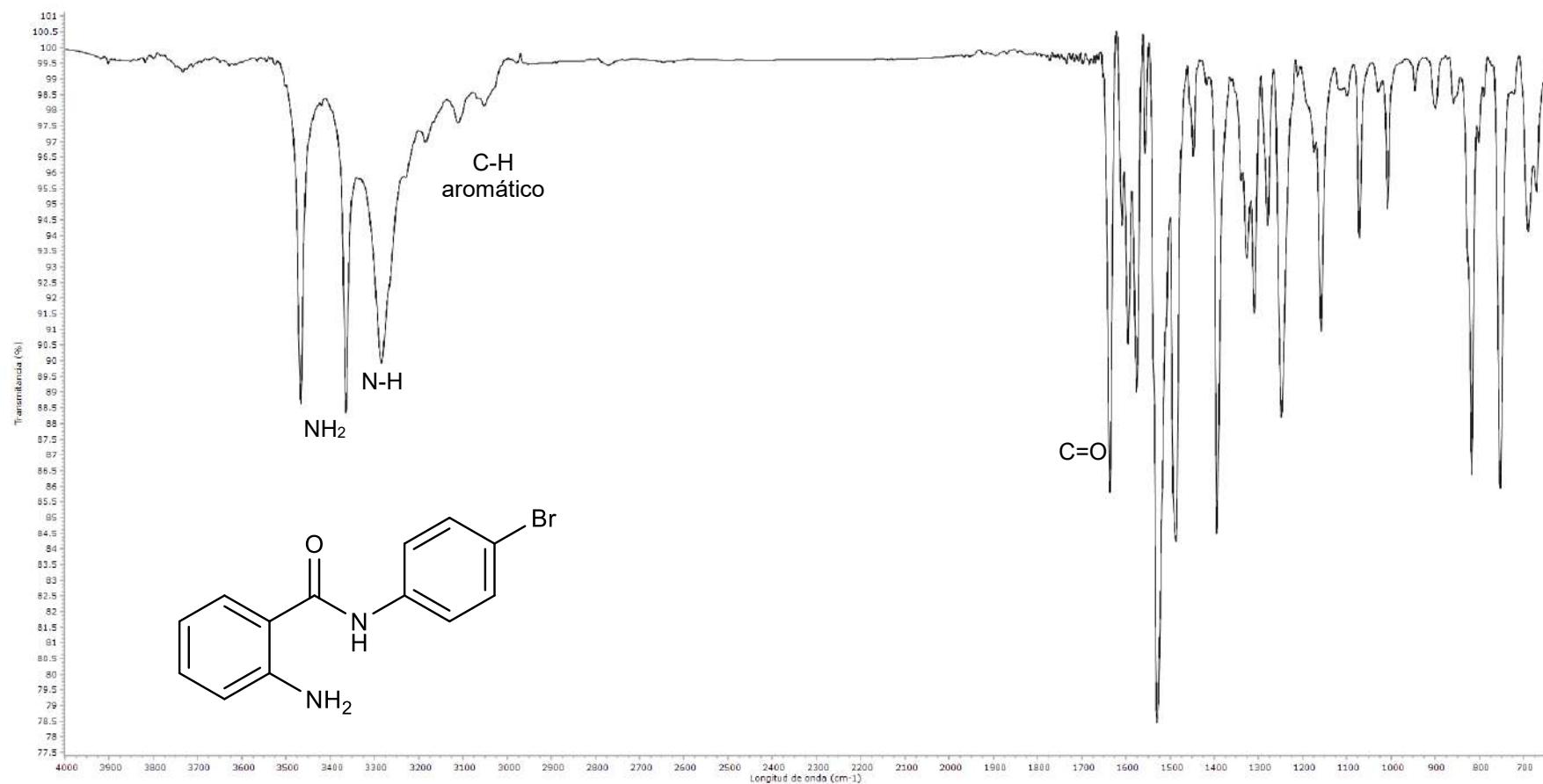


Figura 80. Espectro de IR en película del compuesto 2-amino-N-(4-bromofenil)benzamida (3c).

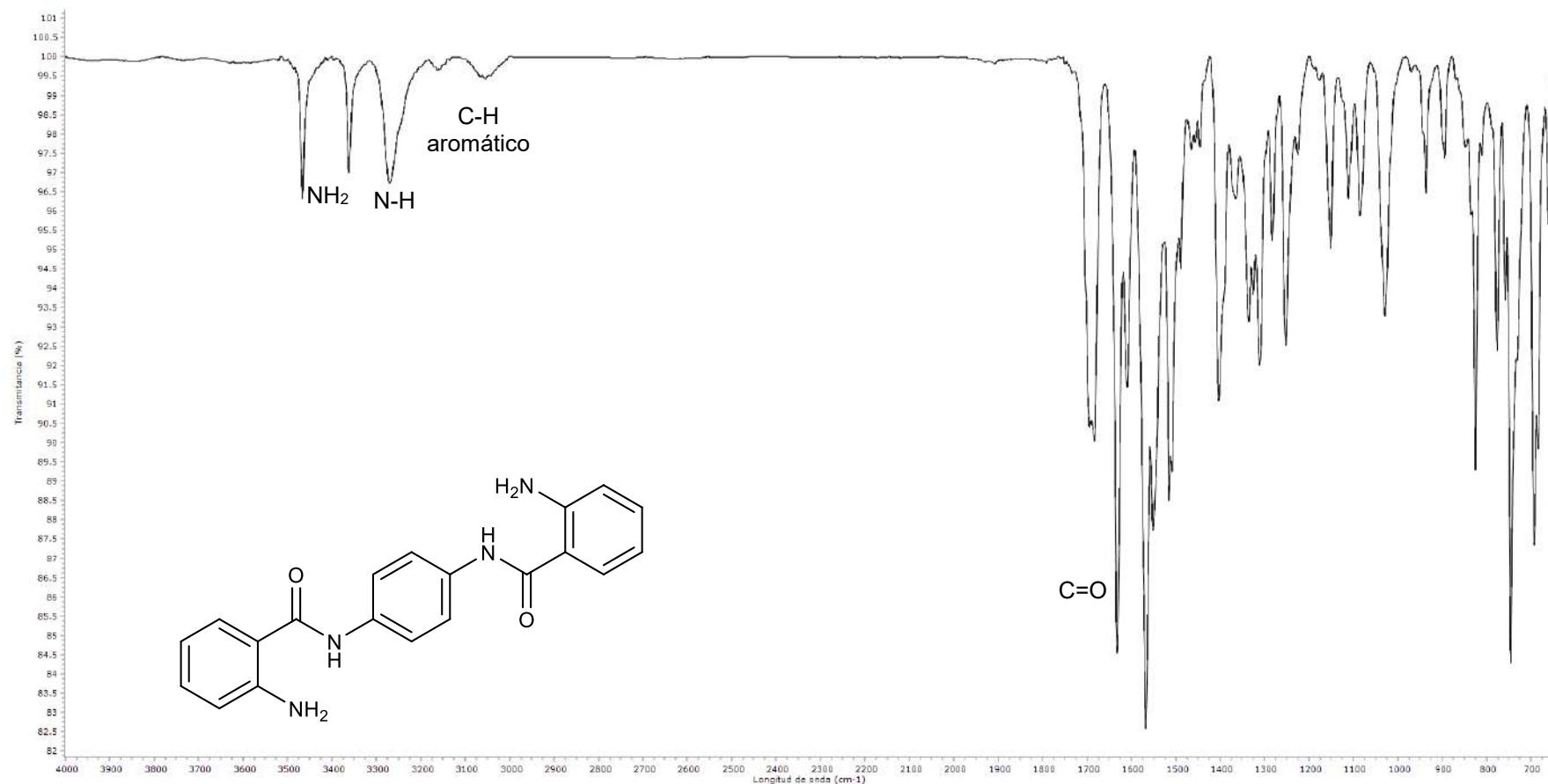


Figura 81. Espectro de IR en película del compuesto *N,N'*-(1,4-fenileno)bis(2-aminobenzamida) (**3d**).

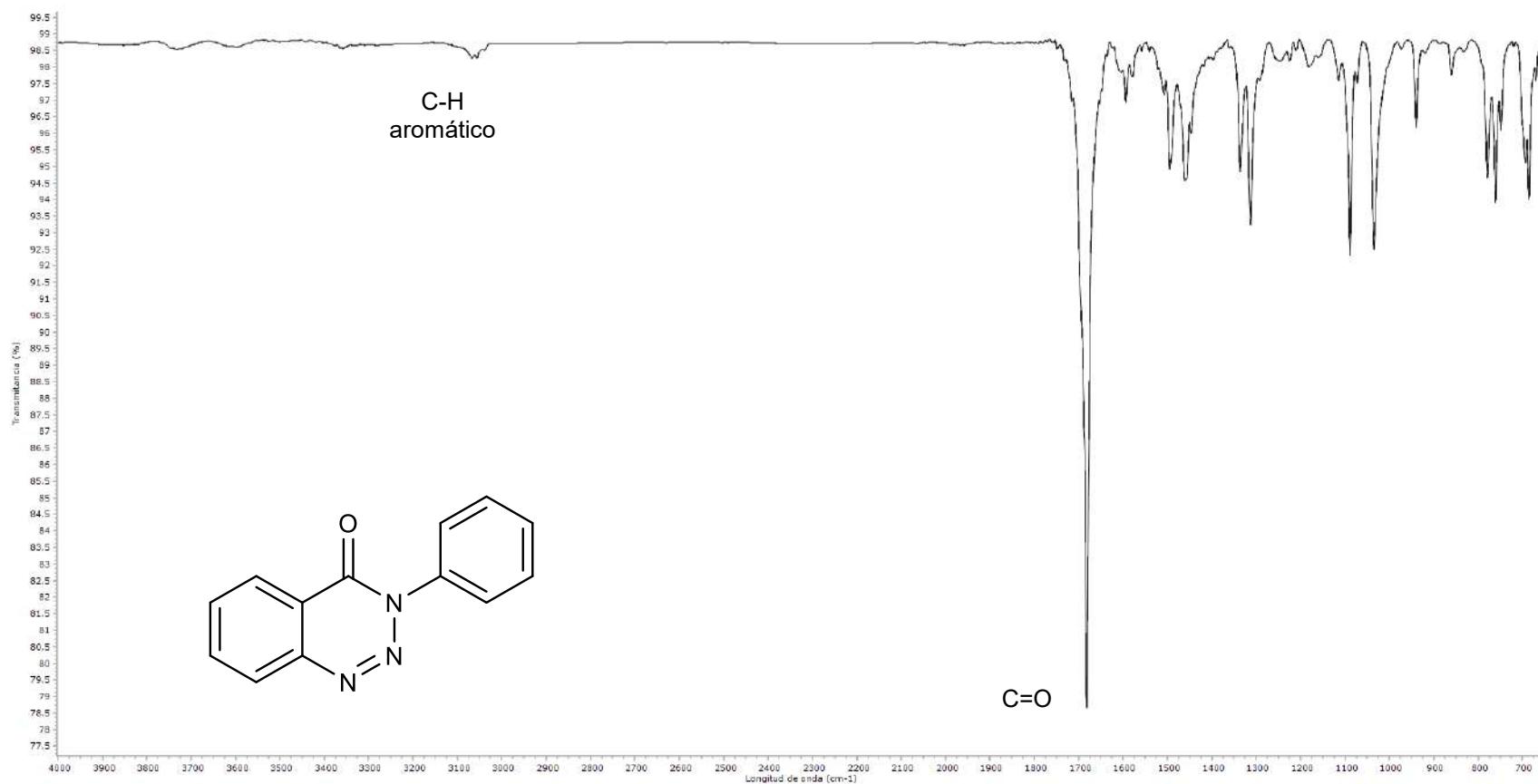


Figura 82. Espectro de IR en película del compuesto 3-fenil-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4a**).

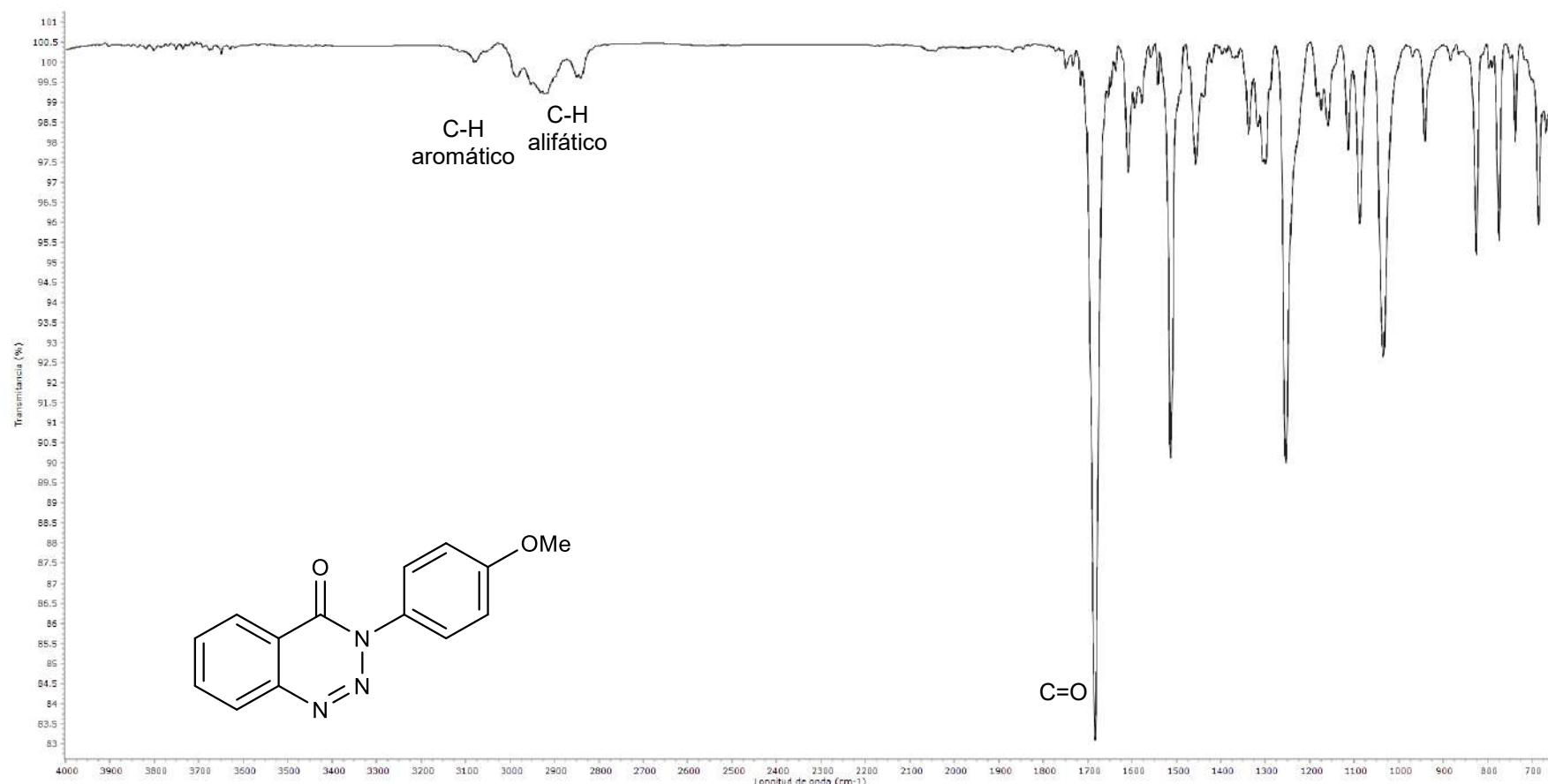


Figura 83. Espectro de IR en película del compuesto 3-(4-metoxifenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4b**).

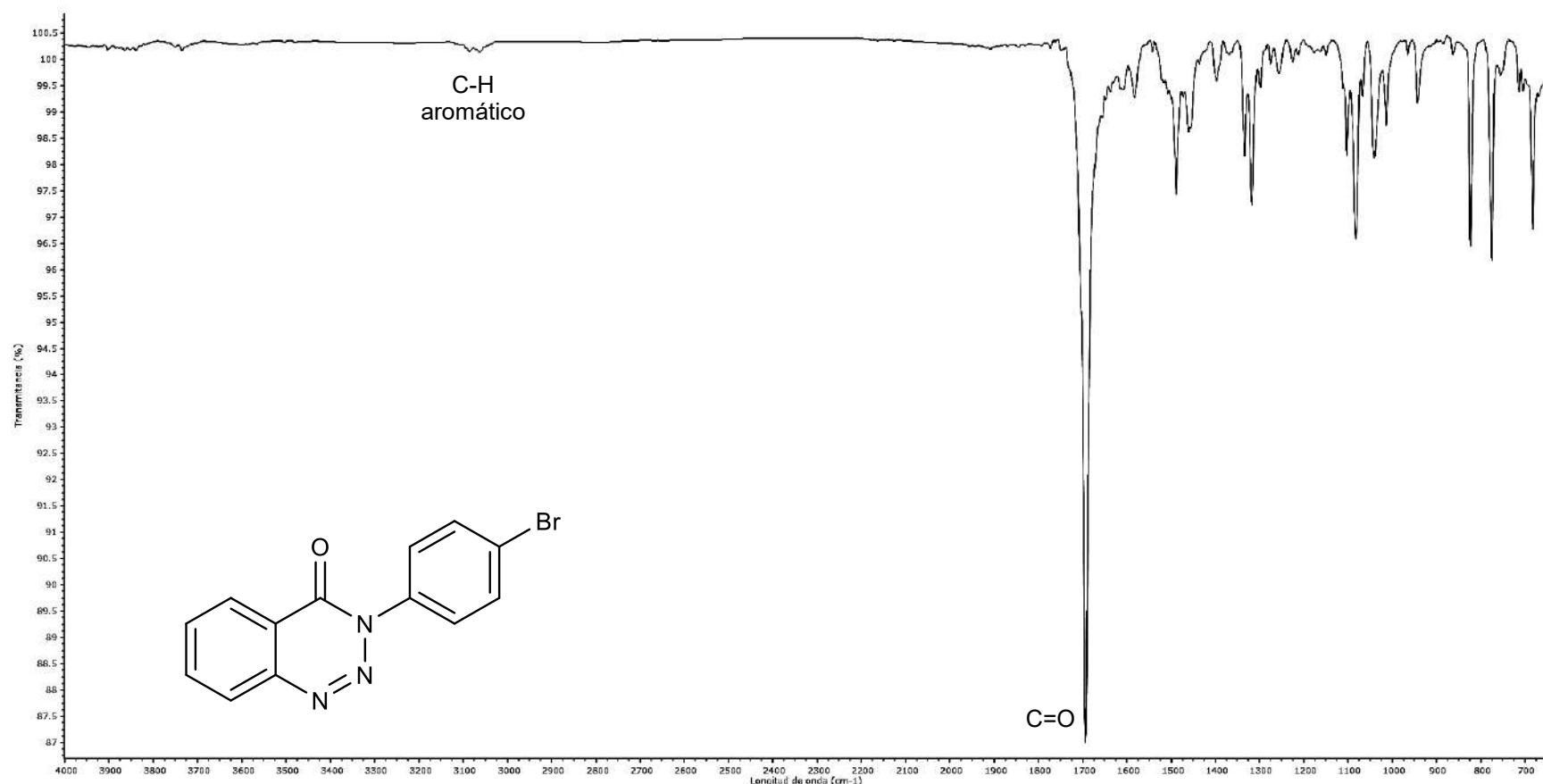


Figura 84. Espectro de IR en película del compuesto 3-(4-bromofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4c**).

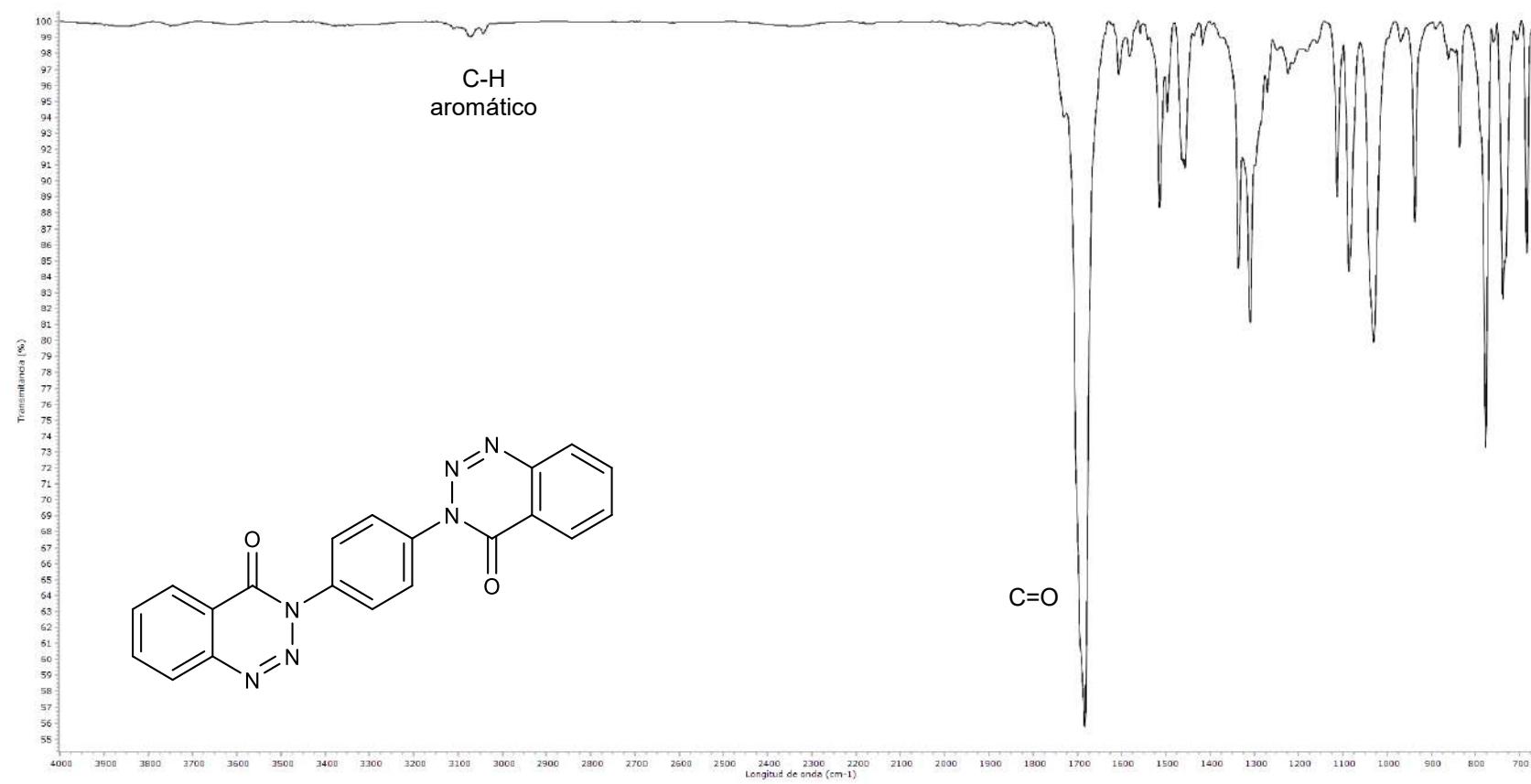


Figura 85. Espectro de IR en película del compuesto *N,N'*-(1,4-fenileno)di(1,2,3-benzotriazin-4-ona) (**4d**).

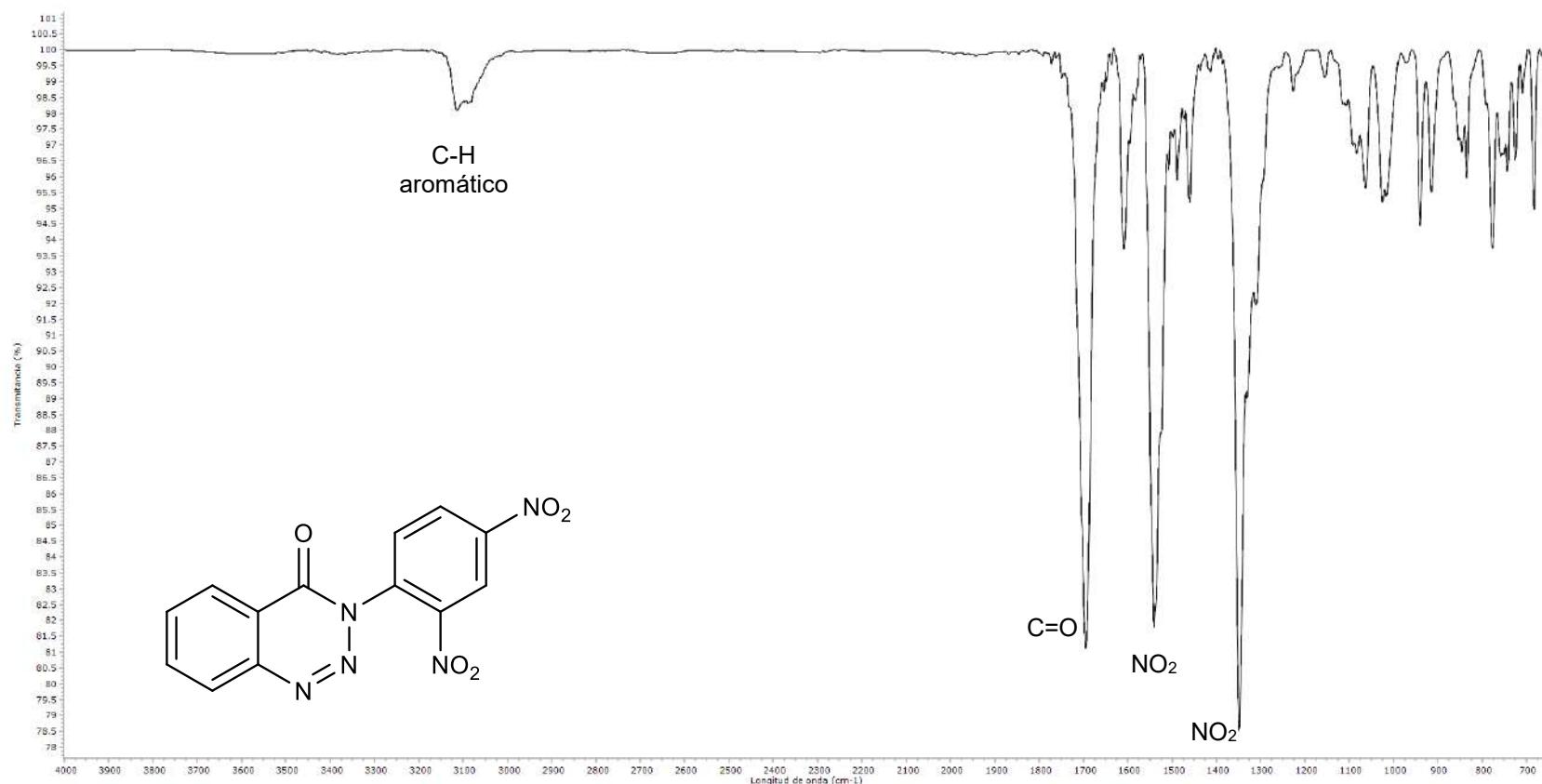


Figura 86. Espectro de IR en película del compuesto 3-(2,4-dinitrofenil)-1,2,3-benzotriazin-4-ona (**4f**).

8.3 Apéndice 3: Propiedades ópticas de los compuestos sintetizados

8.3.1 Espectros de absorción, excitación y emisión de de 2-amino-N-arylbenzoamidas (3a-d)

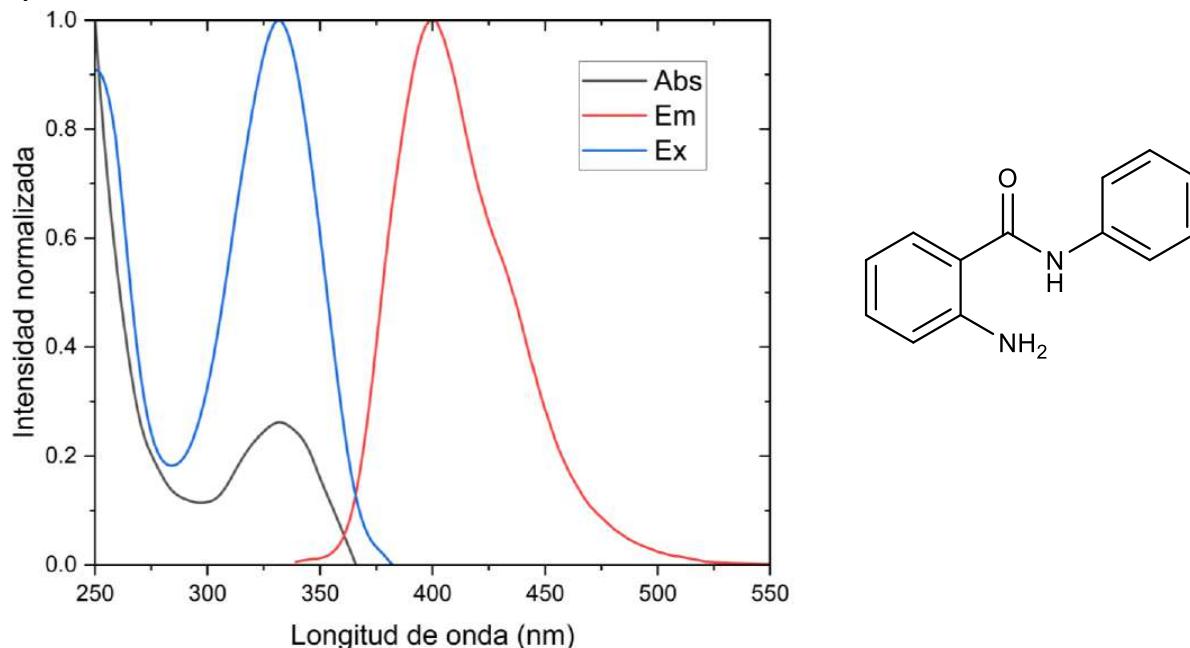


Figura 28. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (3a) en cloroformo.

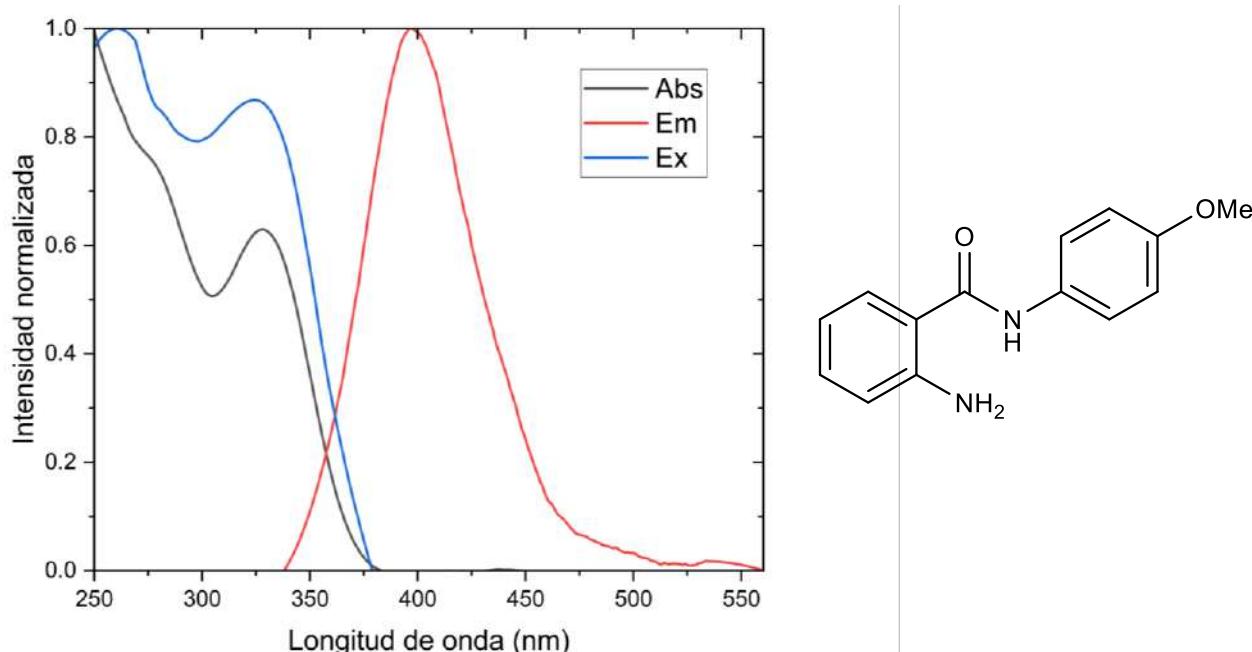


Figura 29. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (3b) en cloroformo.

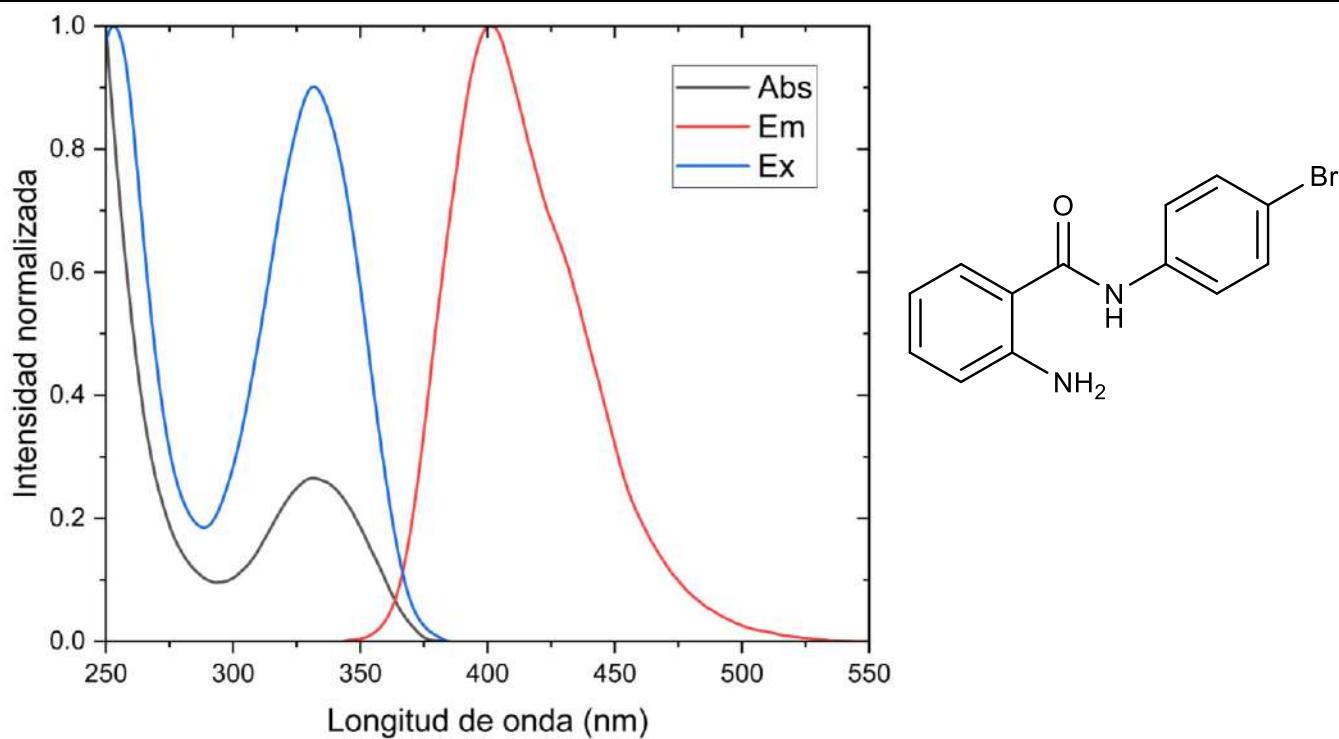


Figura 30. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (3c) en cloroformo.

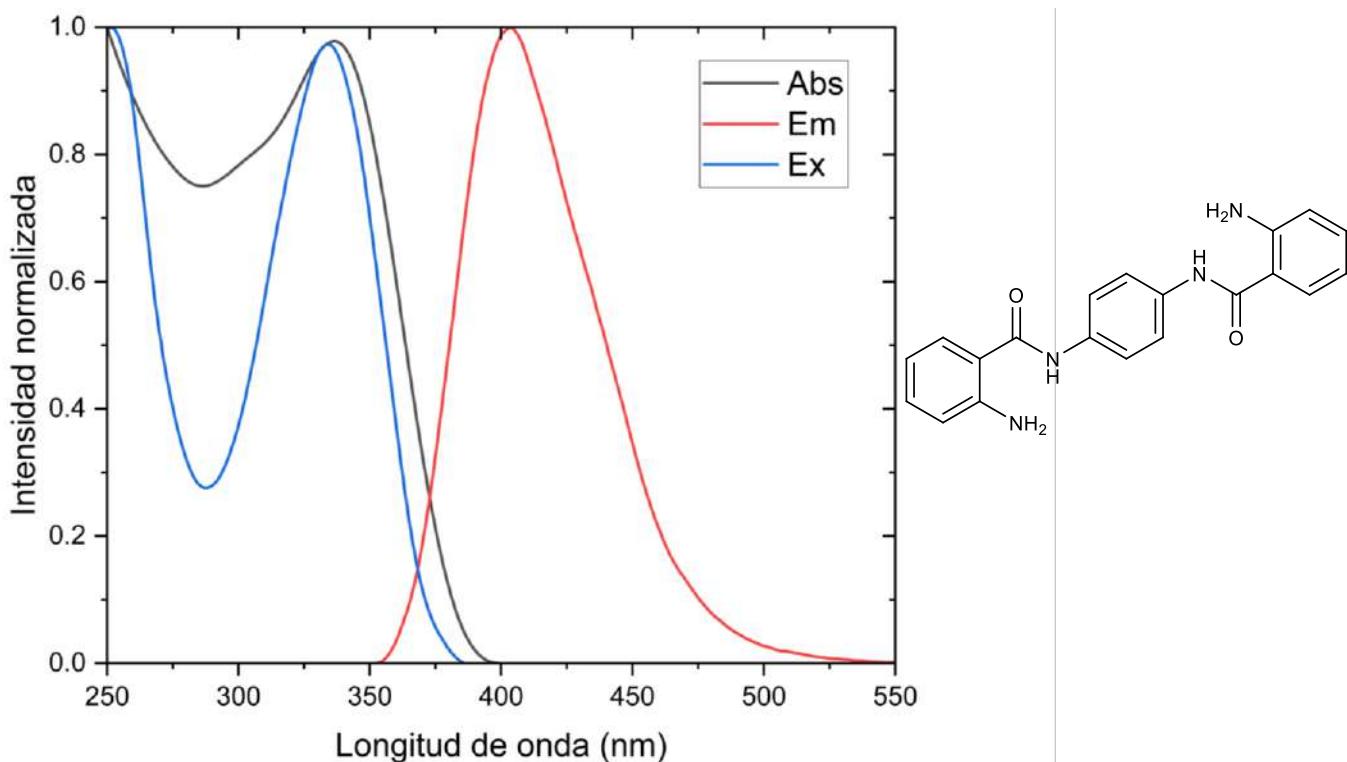


Figura 31. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de la 2-amino-N-arylbenzoamida (3d) en cloroformo.

8.3.2 Espectros de absorción, excitación y emisión de derivados de 1,2,3-benzotriazinonas (4a-d,f)

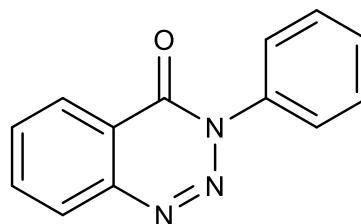
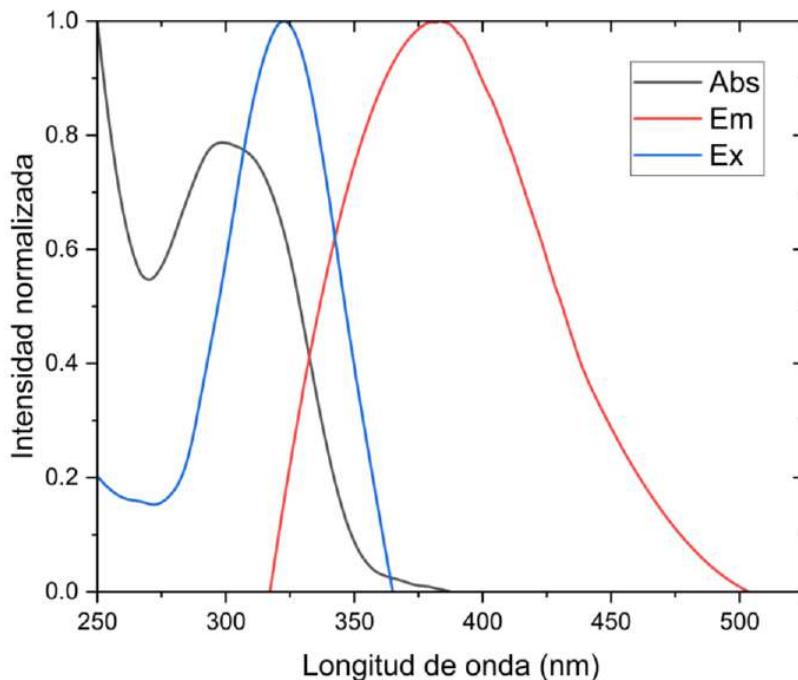


Figura 32. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4a**) en cloroformo.

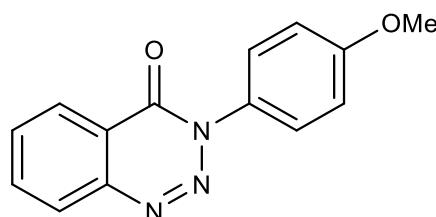
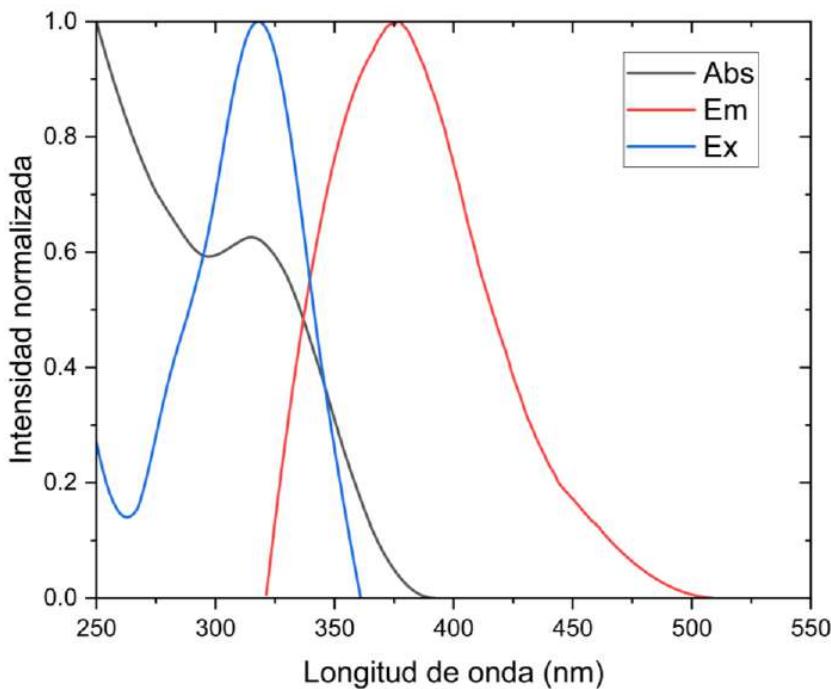


Figura 33. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4b**) en cloroformo.

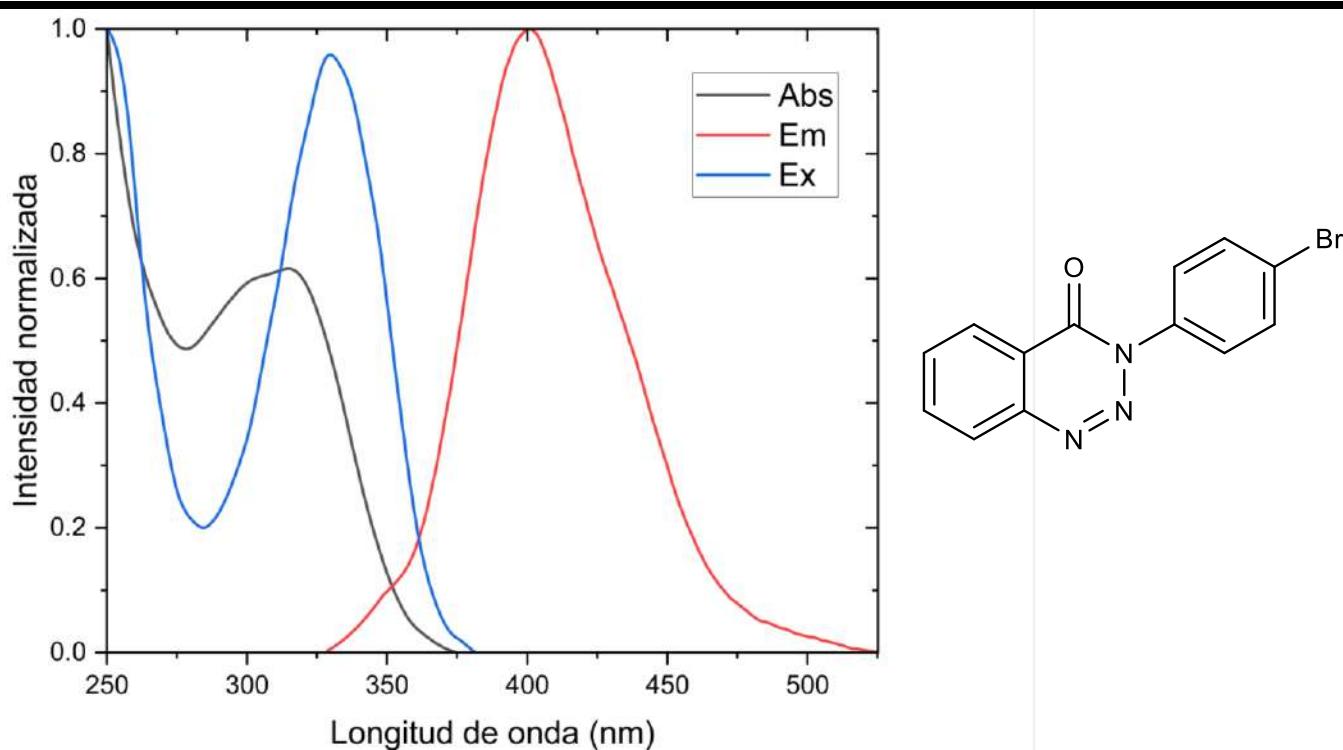


Figura 34. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4c**) en cloroformo.

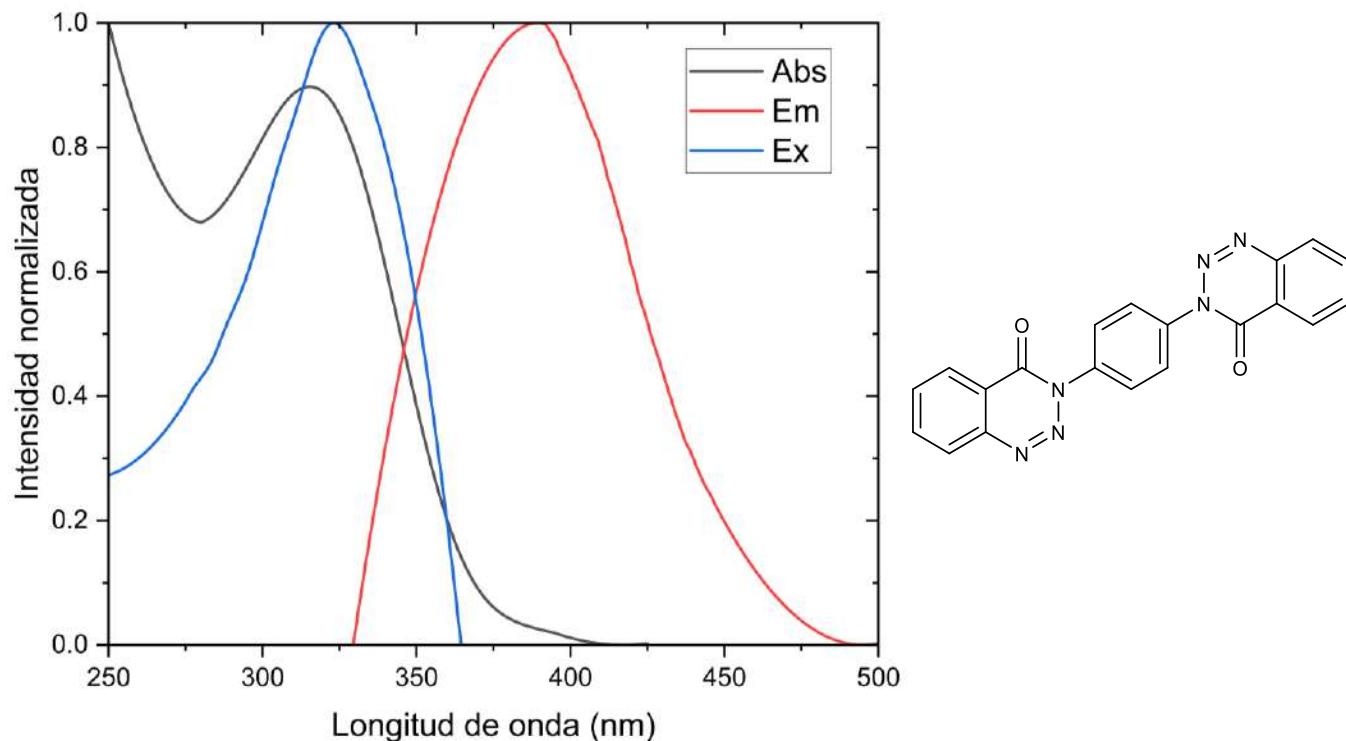


Figura 35. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4d**) en cloroformo.

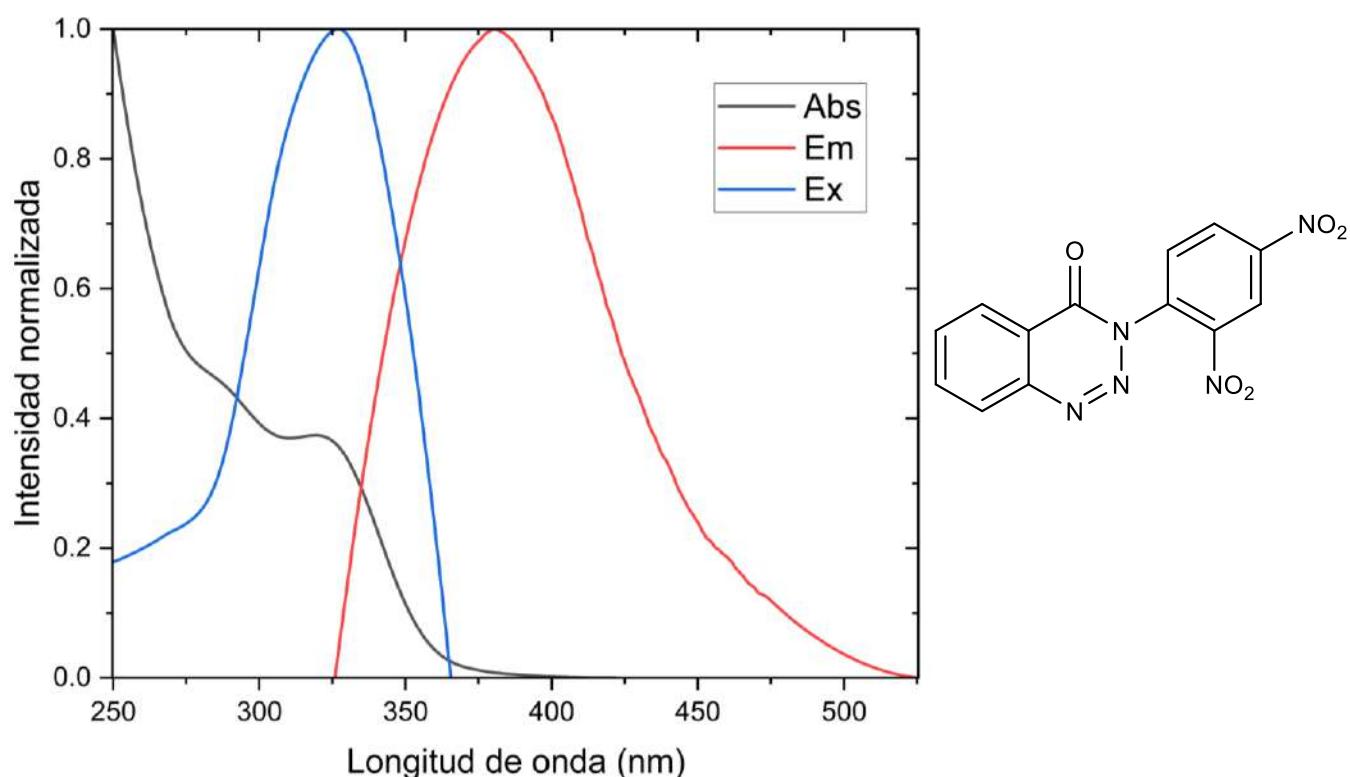


Figura 36. Espectro de absorción, emisión y excitación normalizados de 1,2,3-benzotriazinona (**4f**) en cloroformo.

8.3.2 Calculo del coeficiente de extinción molar

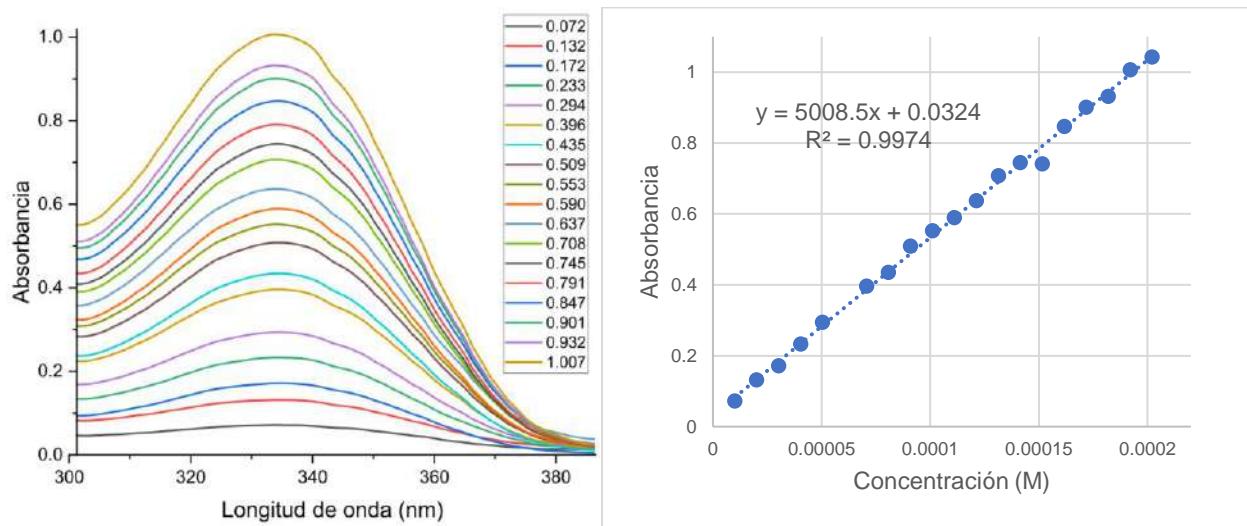


Figura 87. Curva de calibración en cloroformo de 3a.

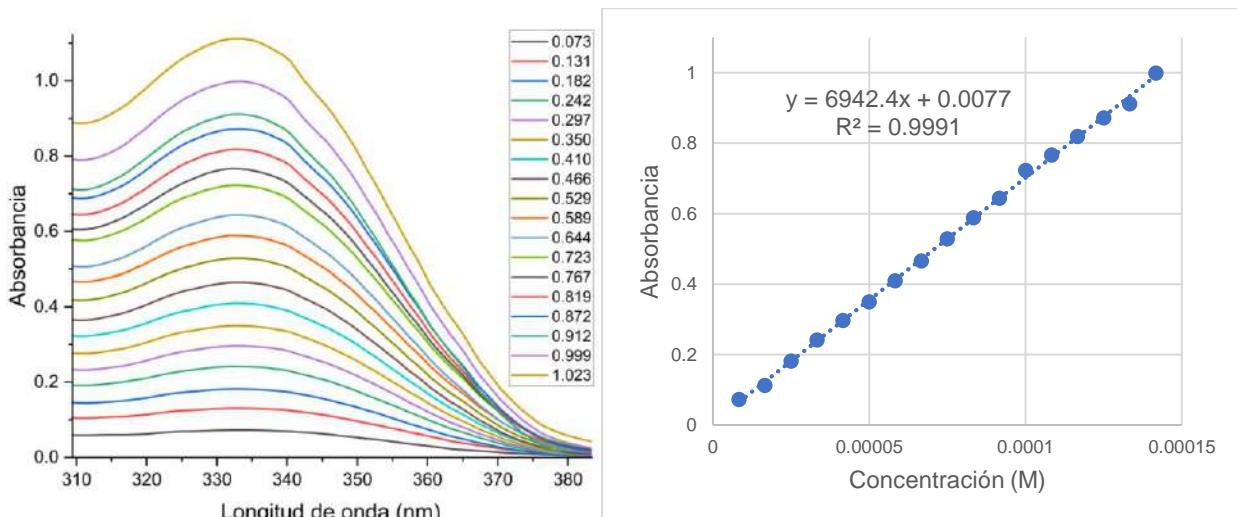


Figura 88. Curva de calibración en cloroformo de 3b.

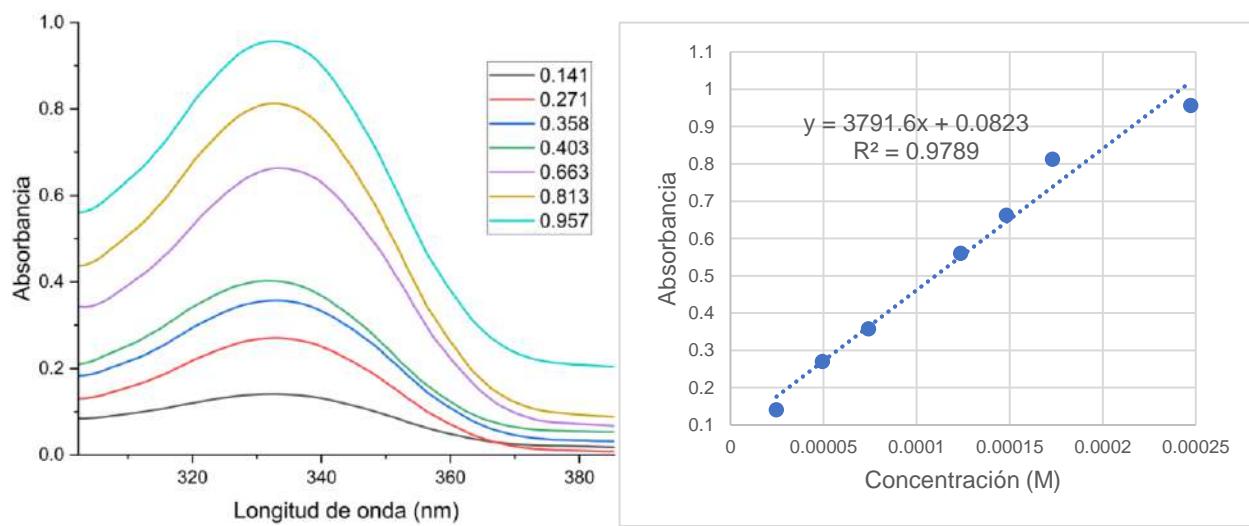


Figura 89. Curva de calibración en cloroformo de 3c.

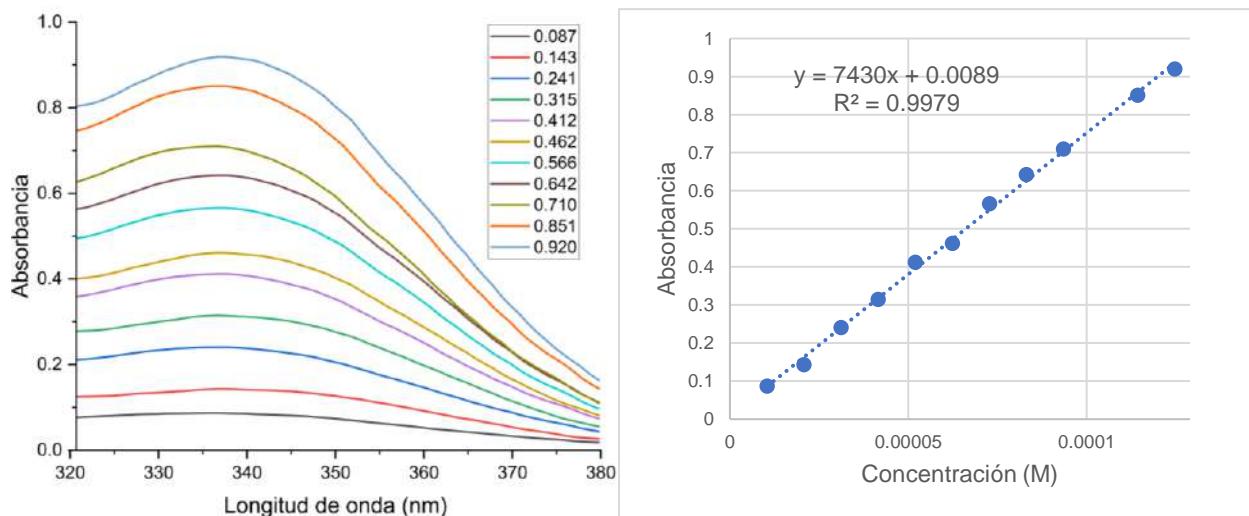


Figura 90. Curva de calibración en cloroformo de 3d.

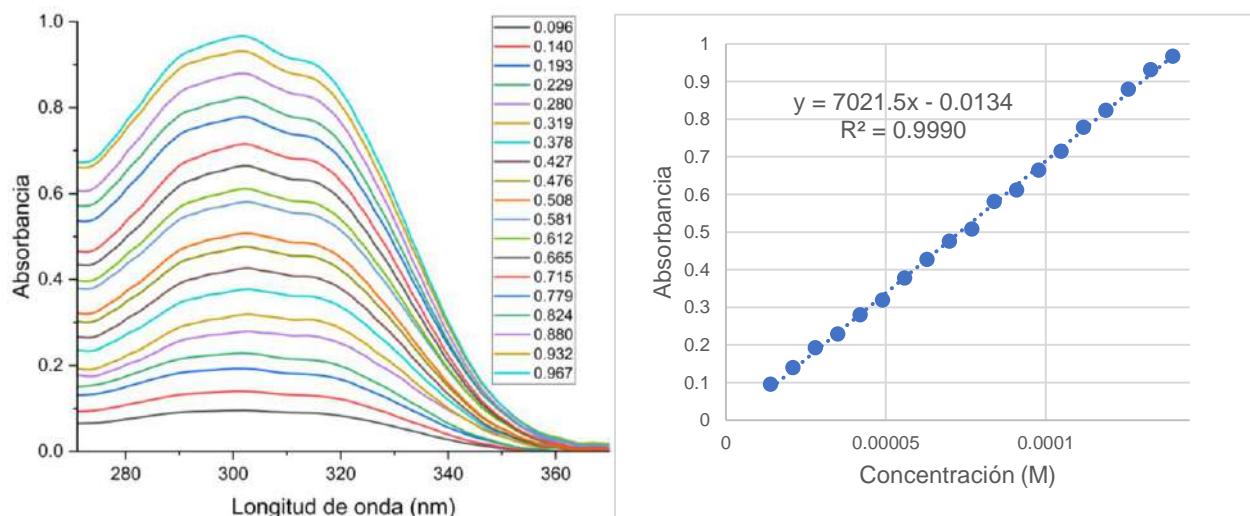


Figura 91. Curva de calibración en cloroformo de **4a**.

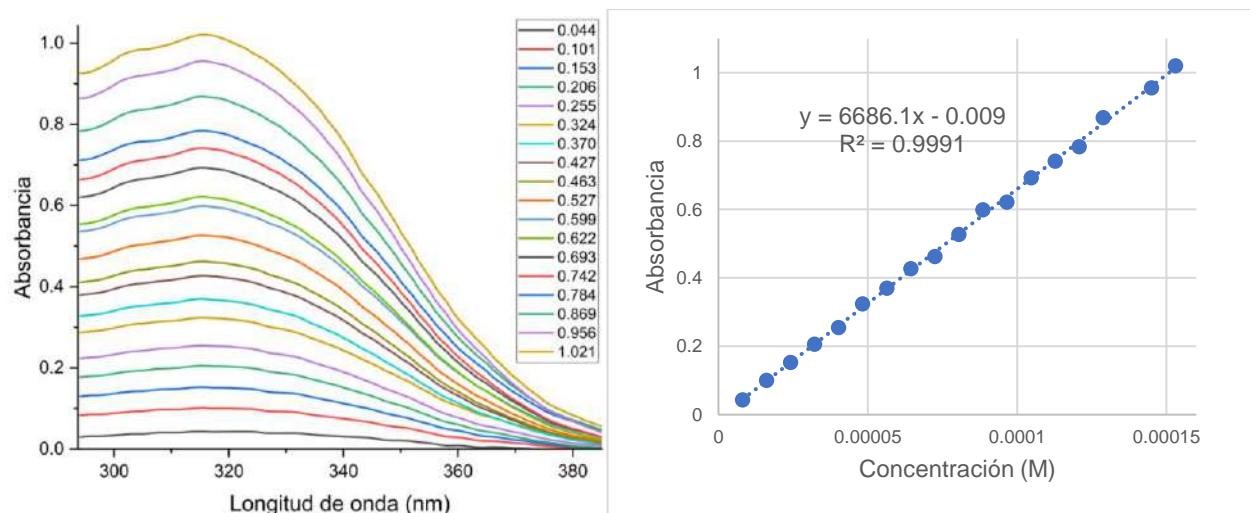


Figura 92. Curva de calibración en cloroformo de **4b**.

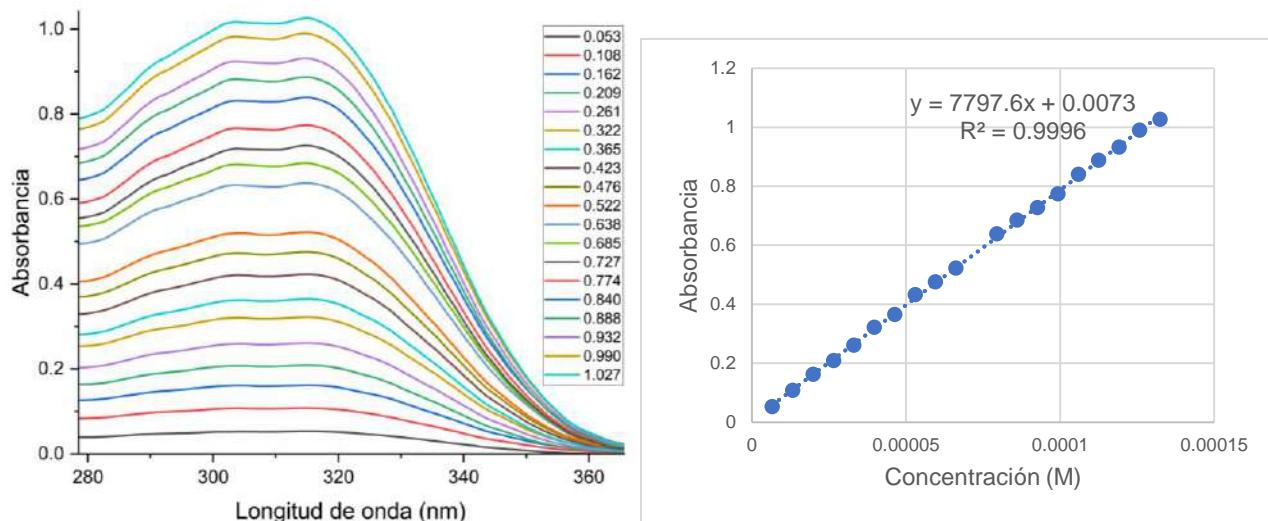


Figura 93. Curva de calibración en cloroformo de **4c**.

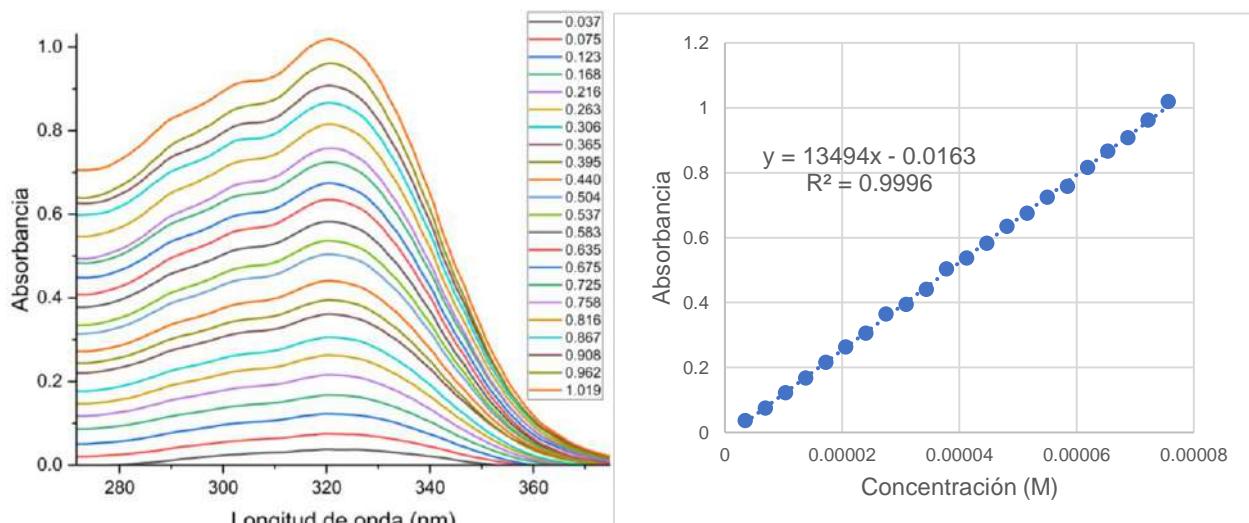


Figura 94. Curva de calibración en cloroformo de **4d**.

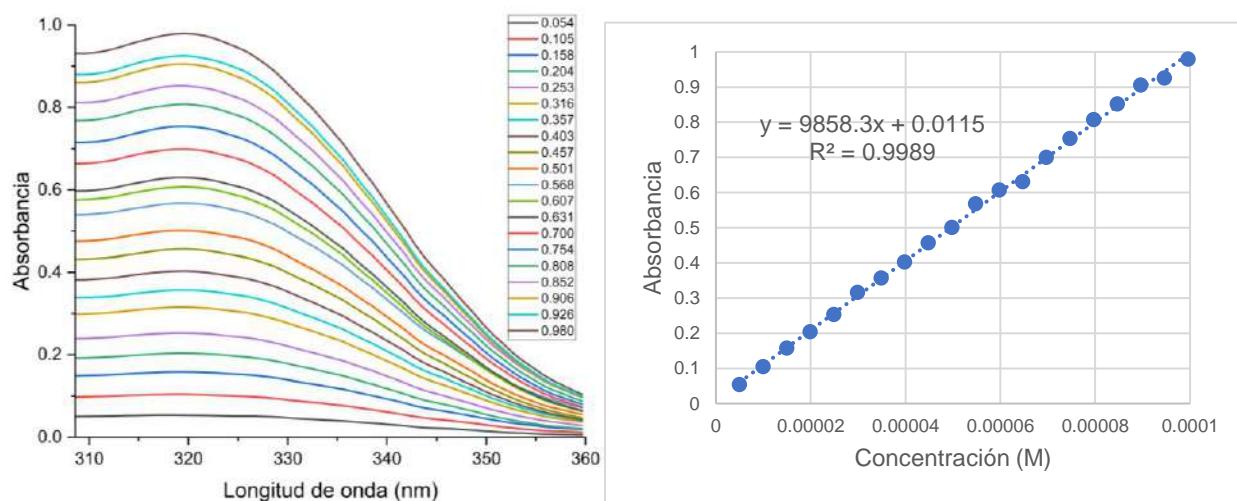


Figura 95. Curva de calibración en cloroformo de **4f**.

8.4 Apéndice 4: Difracción de Rayos X de monocrystal

8.4.1 Datos cristalográficos del compuesto 3c

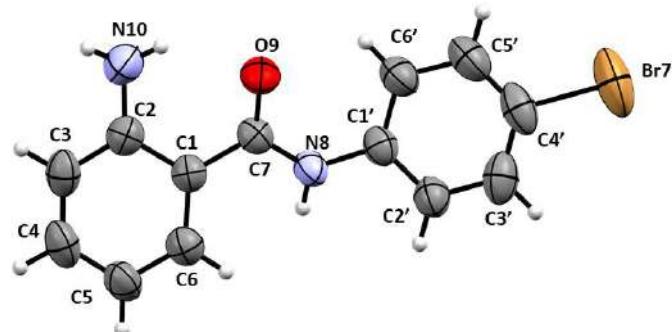


Tabla 16. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 3c.

Compuesto	3c
Formula empírica	C ₁₃ H ₉ N ₄ OBr
Peso molecular	317.15
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pna2 ₁
a (Å)	8.8630(8)
b (Å)	5.7409(6)
c (Å)	24.654(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1254.4(2)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.679
μ (mm ⁻¹)	3.274
F(000)	632
Tamaño de cristal (mm ³)	0.2 × 0.3 × 0.2
Radiación	Mo Kα (λ = 0.71073)
Intervalo de 2θ para colección de datos (°)	6.61 a 59.278
Intervalo de índice	-11 ≤ h ≤ 12, -7 ≤ k ≤ 7, -34 ≤ l ≤ 34
Reflexiones colectadas	27416
Reflexiones independientes	3366 [R _{int} = 0.0664, R _{sigma} = 0.0415]
Datos/restricciones/parámetros	3366/1/156
Bondad de ajuste en F ²	1.01

Índice R final [$ I >=2\sigma (I)$]	$R_1 = 0.0454, wR_2 = 0.0999$
Índice R final [Todos los datos]	$R_1 = 0.1091, wR_2 = 0.1222$
Máximos y mínimos de densidad electrónica (e \AA^{-3})	0.28/-0.39
Parámetro de Flack	-0.001(7)

Tabla 17. Distancias de enlace (\AA) para **3c**.

Átomo	Átomo	Longitud (\AA)	Átomo	Átomo	Longitud (\AA)
Br7'	C4'	1.895(6)	C2	N10	1.382(8)
O9	C7	1.241(6)	C2	C3	1.394(9)
N8	C7	1.339(7)	C6	C5	1.373(9)
N8	C1'	1.408(7)	C5	C4	1.368(9)
C7	C1	1.468(8)	C2'	C3'	1.377(9)
C1	C2	1.423(8)	C4	C3	1.361(9)
C1	C6	1.399(8)	C3'	C4'	1.375(11)
C1'	C2'	1.393(8)	C5'	C4'	1.353(11)
C1'	C6'	1.387(9)	C5'	C6'	1.390(10)

Tabla 18. Ángulos de enlace para **3c**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C7	N8	C1'	127.6(5)	C3	C2	C1	118.6(6)
O9	C7	N8	121.0(5)	C5	C6	C1	122.5(6)
O9	C7	C1	121.5(5)	C4	C5	C6	119.0(6)
N8	C7	C1	117.5(5)	C3'	C2'	C1'	120.0(6)
C2	C1	C7	119.9(5)	C3	C4	C5	120.9(6)
C6	C1	C7	122.6(5)	C4'	C3'	C2'	119.8(6)
C6	C1	C2	117.4(5)	C4	C3	C2	121.5(6)
C2'	C1'	N8	117.5(5)	C4'	C5'	C6'	120.7(7)
C6'	C1'	N8	123.0(5)	C3'	C4'	Br7'	119.9(6)
C6'	C1'	C2'	119.5(6)	C5'	C4'	Br7'	119.3(6)
N10	C2	C1	121.5(6)	C5'	C4'	C3'	120.8(6)
N10	C2	C3	119.8(6)	C1'	C6'	C5'	119.2(7)

Tabla 19. Ángulos de torsión para 3c.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O9	C7	C1	C2	23.3(8)	C1'	C2'	C3'	C4'	0.9(9)
O9	C7	C1	C6	-154.3(6)	C2	C1	C6	C5	0.3(8)
N8	C7	C1	C2	-156.7(5)	C6	C1	C2	N10	-176.8(6)
N8	C7	C1	C6	25.7(7)	C6	C1	C2	C3	0.1(7)
N8	C1'	C2'	C3'	178.8(5)	C6	C5	C4	C3	-0.4(9)
N8	C1'	C6'	C5'	179.8(6)	C5	C4	C3	C2	0.8(9)
C7	N8	C1'	C2'	153.6(6)	N10	C2	C3	C4	176.3(6)
C7	N8	C1'	C6'	-27.6(9)	C2'	C1'	C6'	C5'	-1.4(9)
C7	C1	C2	N10	5.5(8)	C2'	C3'	C4'	Br7'	178.5(5)
C7	C1	C2	C3	-177.6(5)	C2'	C3'	C4'	C5'	-0.3(9)
C7	C1	C6	C5	178.0(5)	C4'	C5'	C6'	C1'	2.0(10)
C1	C2	C3	C4	-0.7(9)	C6'	C1'	C2'	C3'	0.0(9)
C1	C6	C5	C4	-0.2(9)	C6'	C5'	C4'	Br7'	-179.9(6)
C1'	N8	C7	O9	7.2(9)	C6'	C5'	C4'	C3'	-1.2(10)
C1'	N8	C7	C1	-172.8(5)					

8.4.2 Datos cristalográficos del compuesto 4a

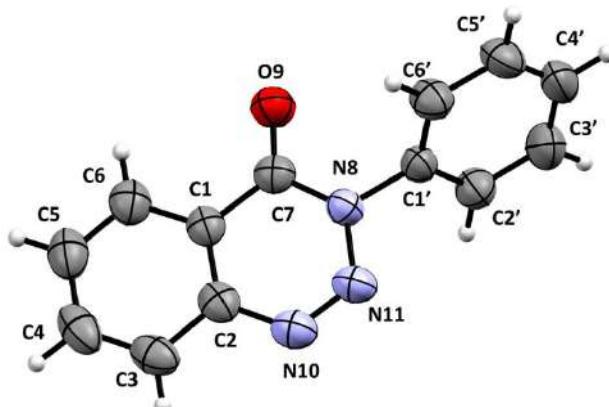


Tabla 20. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4a.

Compuesto	4a
Formula empírica	$C_{13}H_9N_3O$
Peso molecular	223.23
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	$Pna2_1$
a (Å)	8.1083(19)
b (Å)	24.098(5)
c (Å)	5.3537(11)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	89.94(2)
Volumen (Å ³)	1046.1(4)
Z	4
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.417
μ (mm ⁻¹)	0.094
$F(000)$	464
Tamaño de cristal (mm ³)	0.05 × 0.4 × 0.1
Radiación	Mo K α (λ = 0.71073)
Intervalo de 2 Θ para colección de datos (°)	6.764 a 59.316
Intervalo de índice	-10 ≤ h ≤ 11, -31 ≤ k ≤ 32, -7 ≤ l ≤ 6
Reflexiones colectadas	12433
Reflexiones independientes	2644 [$R_{\text{int}} = 0.0699$, $R_{\text{sigma}} = 0.0622$]
Datos/restricciones/parámetros	2644/1/155
Bondad de ajuste en F^2	0.986
Índice R final [$ I >=2\sigma (I)$]	$R_1 = 0.0451$, $wR_2 = 0.0824$

Índice R final [Todos los datos]	$R_1 = 0.1183, wR_2 = 0.1048$
Máximos y mínimos de densidad electrónica (e Å ⁻³)	0.15/-0.14
Parámetro de Flack	-1.8(10)

Tabla 21. Distancias de enlace (Å) para **4a**.

Átomo	Átomo	Longitud (Å)	Átomo	Átomo	Longitud (Å)
O9	C7	1.219(4)	C1	C6	1.382(4)
N8	N11	1.396(4)	C2	C3	1.414(5)
N8	C7	1.384(4)	C2'	C3'	1.380(4)
N8	C1'	1.442(3)	C5'	C6'	1.383(4)
N10	N11	1.271(3)	C5'	C4'	1.380(5)
N10	C2	1.398(4)	C6	C5	1.364(5)
C7	C1	1.457(4)	C3'	C4'	1.367(5)
C1'	C2'	1.369(4)	C3	C4	1.378(5)
C1'	C6'	1.374(4)	C4	C5	1.380(6)
C1	C2	1.387(4)			

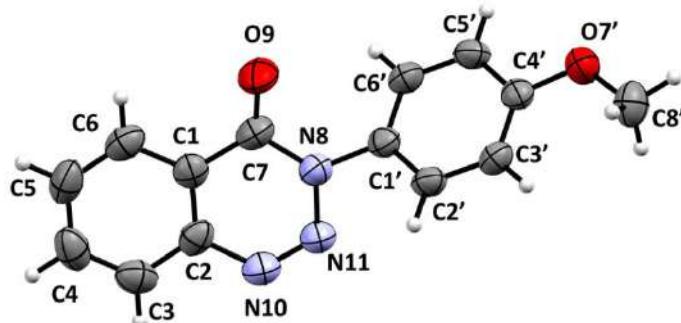
Tabla 22. Ángulos de enlace para **4a**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
N11	N8	C1'	112.9(2)	C6	C1	C2	120.3(3)
C7	N8	N11	126.1(2)	N10	C2	C3	116.7(3)
C7	N8	C1'	120.9(3)	C1	C2	N10	123.1(3)
N11	N10	C2	120.5(3)	C1	C2	C3	120.1(3)
N10	N11	N8	118.9(3)	C1'	C2'	C3'	119.3(3)
O9	C7	N8	121.0(3)	C4'	C5'	C6'	119.9(3)
O9	C7	C1	125.2(3)	C1'	C6'	C5'	119.4(3)
N8	C7	C1	113.8(3)	C5	C6	C1	119.4(4)
C2'	C1'	N8	119.4(3)	C4'	C3'	C2'	120.5(3)
C2'	C1'	C6'	120.9(3)	C3'	C4'	C5'	119.9(3)
C6'	C1'	N8	119.7(3)	C4	C3	C2	118.1(3)
C2	C1	C7	117.5(3)	C3	C4	C5	120.7(3)
C6	C1	C7	122.2(3)	C6	C5	C4	121.3(4)

Tabla 23. Ángulos de torsión para 4a.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O9	C7	C1	C2	176.9(3)	C7	C1	C6	C5	-179.7(3)
O9	C7	C1	C6	-2.4(5)	C1'	N8	N11	N10	-178.6(3)
N8	C7	C1	C2	-2.6(3)	C1'	N8	C7	O9	0.0(4)
N8	C7	C1	C6	178.1(3)	C1'	N8	C7	C1	179.5(3)
N8	C1'	C2'	C3'	179.4(3)	C1'	C2'	C3'	C4'	0.9(5)
N8	C1'	C6'	C5'	179.5(3)	C1	C2	C3	C4	0.7(4)
N10	C2	C3	C4	178.8(3)	C1	C6	C5	C4	-0.2(5)
N11	N8	C7	O9	-176.6(3)	C2	N10	N11	N8	0.2(4)
N11	N8	C7	C1	2.9(4)	C2	C1	C6	C5	1.0(4)
N11	N8	C1'	C2'	66.9(4)	C2	C3	C4	C5	0.2(5)
N11	N8	C1'	C6'	-112.8(3)	C2'	C1'	C6'	C5'	-0.2(5)
N11	N10	C2	C1	-0.1(4)	C2'	C3'	C4'	C5'	0.2(6)
N11	N10	C2	C3	-178.2(3)	C6'	C1'	C2'	C3'	-1.0(5)
C7	N8	N11	N10	-1.8(4)	C6'	C5'	C4'	C3'	-1.4(6)
C7	N8	C1'	C2'	-110.1(3)	C6	C1	C2	N10	-179.2(3)
C7	N8	C1'	C6'	70.2(4)	C6	C1	C2	C3	-1.3(4)
C7	C1	C2	N10	1.4(4)	C4'	C5'	C6'	C1'	1.4(5)
C7	C1	C2	C3	179.4(3)	C3	C4	C5	C6	-0.4(5)

8.4.3 Datos cristalográficos del compuesto 4b

**Tabla 24.** Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4b.

Compuesto	4b
Formula empírica	$C_{14}H_{11}N_3O_2$
Peso molecular	253.26
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P-1$
a (Å)	3.9191(2)
b (Å)	8.2786(4)
c (Å)	18.8002(10)
α (°)	85.270(4)
β (°)	87.464(4)
γ (°)	77.755(4)
Volumen (Å ³)	593.83(5)
Z	2
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.416
μ (mm ⁻¹)	0.098
F(000)	264
Tamaño de cristal (mm ³)	0.25 × 0.15 × 0.1
Radiación	Mo K α (λ = 0.71073)
Intervalo de 2 Θ para colección de datos (°)	6.414 a 59.356
Intervalo de índice	-5 ≤ h ≤ 5, -11 ≤ k ≤ 11, -26 ≤ l ≤ 25
Reflexiones colectadas	15969
Reflexiones independientes	3052 [$R_{\text{int}} = 0.0310$, $R_{\text{sigma}} = 0.0225$]
Datos/restricciones/parámetros	3052/0/174
Bondad de ajuste en F^2	1.051
Índice R final [$ I \geq 2\sigma (I)$]	$R_1 = 0.0567$, $wR_2 = 0.1424$
Índice R final [Todos los datos]	$R_1 = 0.0823$, $wR_2 = 0.1581$

Máximos y mínimos de densidad electrónica (e Å ⁻³)	0.60/-0.25
---	------------

Tabla 25. Distancias de enlace (Å) para **4b**.

Átomo	Átomo	Longitud (Å)	Átomo	Átomo	Longitud (Å)
O7'	C4'	1.365(2)	C1'	C6'	1.384(3)
O7'	C8'	1.419(3)	C2'	C3'	1.378(3)
O9	C7	1.197(2)	C6'	C5'	1.367(3)
N8	N11	1.411(2)	C1	C2	1.386(3)
N8	C1'	1.444(2)	C1	C7	1.458(3)
N8	C7	1.384(2)	C1	C6	1.389(3)
N11	N10	1.257(2)	C2	C3	1.392(3)
N10	C2	1.408(2)	C6	C5	1.362(3)
C4'	C3'	1.385(3)	C3	C4	1.364(3)
C4'	C5'	1.388(3)	C5	C4	1.376(4)
C1'	C2'	1.378(2)			

Tabla 26. Ángulos de enlace para **4b**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C4'	O7'	C8'	118.18(17)	C2	C1	C7	118.10(17)
N11	N8	C1'	112.85(14)	C2	C1	C6	119.61(19)
C7	N8	N11	125.56(16)	C6	C1	C7	122.28(18)
C7	N8	C1'	121.56(16)	C1	C2	N10	122.57(19)
N10	N11	N8	119.32(15)	C1	C2	C3	120.08(18)
N11	N10	C2	120.71(17)	C3	C2	N10	117.35(19)
O7'	C4'	C3'	124.48(17)	C6'	C5'	C4'	120.40(18)
O7'	C4'	C5'	115.60(17)	O9	C7	N8	120.92(19)
C3'	C4'	C5'	119.93(17)	O9	C7	C1	125.36(18)
C2'	C1'	N8	118.89(16)	N8	C7	C1	113.70(16)
C2'	C1'	C6'	120.22(17)	C5	C6	C1	119.8(2)
C6'	C1'	N8	120.86(16)	C4	C3	C2	119.0(2)
C1'	C2'	C3'	120.28(17)	C6	C5	C4	120.4(2)
C5'	C6'	C1'	119.70(17)	C3	C4	C5	121.1(2)

Tabla 27. Ángulos de torsión para **4b**.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O7'	C4'	C3'	C2'	-179.96(17)	C1	C2	C3	C4	-0.2(3)
O7'	C4'	C5'	C6'	179.40(17)	C1	C6	C5	C4	0.3(3)
N8	N11	N10	C2	0.1(3)	C2	C1	C7	O9	-177.5(2)
N8	C1'	C2'	C3'	177.57(16)	C2	C1	C7	N8	0.7(3)
N8	C1'	C6'	C5'	-178.13(16)	C2	C1	C6	C5	1.3(3)
N11	N8	C1'	C2'	-54.5(2)	C2	C3	C4	C5	1.8(3)
N11	N8	C1'	C6'	123.46(18)	C5'	C4'	C3'	C2'	-0.3(3)
N11	N8	C7	O9	179.42(19)	C7	N8	N11	N10	-1.6(3)
N11	N8	C7	C1	1.2(3)	C7	N8	C1'	C2'	123.42(19)
N11	N10	C2	C1	1.8(3)	C7	N8	C1'	C6'	-58.6(2)
N11	N10	C2	C3	-177.64(19)	C7	C1	C2	N10	-2.2(3)
N10	C2	C3	C4	179.27(19)	C7	C1	C2	C3	177.25(17)
C1'	N8	N11	N10	176.20(17)	C7	C1	C6	C5	-177.21(19)
C1'	N8	C7	O9	1.8(3)	C6	C1	C2	N10	179.20(18)
C1'	N8	C7	C1	-176.51(16)	C6	C1	C2	C3	-1.3(3)
C1'	C2'	C3'	C4'	0.7(3)	C6	C1	C7	O9	1.1(3)
C1'	C6'	C5'	C4'	0.5(3)	C6	C1	C7	N8	179.27(17)
C2'	C1'	C6'	C5'	-0.2(3)	C6	C5	C4	C3	-1.9(3)
C6'	C1'	C2'	C3'	-0.4(3)	C8'	O7'	C4'	C3'	-0.3(3)
C3'	C4'	C5'	C6'	-0.3(3)	C8'	O7'	C4'	C5'	-179.92(18)

8.4.4 Datos cristalográficos del compuesto 4c

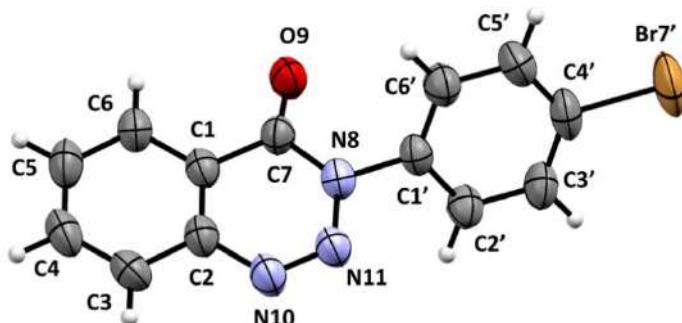


Tabla 28. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4c.

Compuesto	4c
Formula empírica	C ₁₃ H ₈ N ₃ OBr
Peso molecular	302.13
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pca ₂ 1
a (Å)	7.6755(11)
b (Å)	5.6557(7)
c (Å)	27.139(2)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1178.1(2)
Z	4
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.703
μ (mm ⁻¹)	3.479
F(000)	600
Tamaño de cristal (mm ³)	0.3 × 0.2 × 0.2
Radiación	Mo Kα (λ = 0.71073)
Intervalo de 2θ para colección de datos (°)	6.004 a 58.978
Intervalo de índice	-10 ≤ h ≤ 10, -7 ≤ k ≤ 7, -34 ≤ l ≤ 37
Reflexiones colectadas	11843
Reflexiones independientes	3005 [R _{int} = 0.0789, R _{sigma} = 0.0441]
Datos/restricciones/parámetros	3005/1/163
Bondad de ajuste en F ²	1.172
Índice R final [>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0777, wR ₂ = 0.1744
Índice R final [Todos los datos]	R ₁ = 0.1045, wR ₂ = 0.2015

Máximos y mínimos de densidad electrónica (e Å ⁻³)	1.38/-0.94
Parámetro de Flack	0.006(16)

Tabla 29. Distancias de enlace (Å) para **4c**.

Átomo	Átomo	Longitud (Å)	Átomo	Átomo	Longitud (Å)
Br7'	C4'	1.905(9)	C1	C2	1.368(11)
O9	C7	1.203(9)	C1	C6	1.387(10)
N8	N11	1.389(9)	C2	C3	1.413(10)
N8	C7	1.381(9)	C5'	C4'	1.377(12)
N8	C1'	1.435(9)	C1'	C2'	1.397(10)
N11	N10	1.265(9)	C2'	C3'	1.386(10)
N10	C2	1.399(10)	C3	C4	1.378(13)
C7	C1	1.475(10)	C3'	C4'	1.383(12)
C6'	C5'	1.384(11)	C6	C5	1.380(11)
C6'	C1'	1.364(10)	C4	C5	1.374(13)

Tabla 30. Ángulos de enlace para **4c**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
N11	N8	C1'	113.0(5)	C1	C2	C3	120.1(6)
C7	N8	N11	126.7(6)	C4'	C5'	C6'	119.4(8)
C7	N8	C1'	120.3(5)	C6'	C1'	N8	121.1(6)
N10	N11	N8	119.6(6)	C6'	C1'	C2'	121.5(7)
N11	N10	C2	119.6(6)	C2'	C1'	N8	117.4(6)
O9	C7	N8	121.8(7)	C3'	C2'	C1'	118.7(7)
O9	C7	C1	125.8(6)	C4	C3	C2	118.0(7)
N8	C7	C1	112.4(6)	C4'	C3'	C2'	119.3(7)
C1'	C6'	C5'	119.7(7)	C5'	C4'	Br7'	119.6(7)
C2	C1	C7	117.9(6)	C5'	C4'	C3'	121.4(9)
C2	C1	C6	121.4(7)	C3'	C4'	Br7'	119.1(6)
C6	C1	C7	120.8(6)	C5	C6	C1	118.3(7)
N10	C2	C3	116.1(6)	C5	C4	C3	121.2(8)
C1	C2	N10	123.8(6)	C4	C5	C6	121.0(8)

Tabla 31. Ángulos de torsión para 4c.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O9	C7	C1	C2	176.2(7)	C6'	C5'	C4'	Br7'	178.5(6)
O9	C7	C1	C6	-5.0(10)	C6'	C5'	C4'	C3'	-0.5(12)
N8	N11	N10	C2	-1.3(10)	C6'	C1'	C2'	C3'	-0.1(10)
N8	C7	C1	C2	-1.8(8)	C1	C2	C3	C4	-1.4(10)
N8	C7	C1	C6	177.1(6)	C1	C6	C5	C4	1.0(12)
N8	C1'	C2'	C3'	-178.6(6)	C2	C1	C6	C5	-2.0(10)
N11	N8	C7	O9	-177.4(6)	C2	C3	C4	C5	0.5(12)
N11	N8	C7	C1	0.7(9)	C5'	C6'	C1'	N8	179.4(7)
N11	N8	C1'	C6'	-122.0(7)	C5'	C6'	C1'	C2'	0.9(11)
N11	N8	C1'	C2'	56.5(8)	C1'	N8	N11	N10	-179.7(7)
N11	N10	C2	C1	0.1(11)	C1'	N8	C7	O9	3.2(10)
N11	N10	C2	C3	-179.4(7)	C1'	N8	C7	C1	-178.7(6)
N10	C2	C3	C4	178.1(7)	C1'	C6'	C5'	C4'	-0.6(12)
C7	N8	N11	N10	0.9(10)	C1'	C2'	C3'	C4'	-1.0(11)
C7	N8	C1'	C6'	57.5(9)	C2'	C3'	C4'	Br7'	-177.7(6)
C7	N8	C1'	C2'	-124.0(7)	C2'	C3'	C4'	C5'	1.3(12)
C7	C1	C2	N10	1.5(10)	C3	C4	C5	C6	-0.3(13)
C7	C1	C2	C3	-179.0(6)	C6	C1	C2	N10	-177.3(7)
C7	C1	C6	C5	179.2(7)	C6	C1	C2	C3	2.2(10)

8.4.5 Datos cristalográficos del compuesto 4d

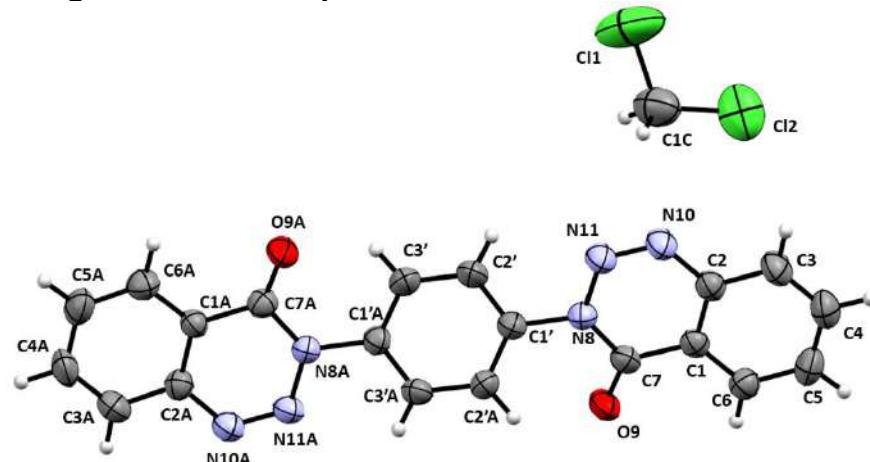


Tabla 32. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4d.

Compuesto	4d
Formula empírica	C ₂₁ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ O ₂
Peso molecular	453.28
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁ /c
a (Å)	13.1820(9)
b (Å)	15.4786(8)
c (Å)	14.6486(11)
α (°)	90
β (°)	108.868(8)
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	2828.3(3)
Z	6
ρ _{calc} (g/cm ³)	1.597
μ (mm ⁻¹)	0.379
F(000)	1392
Tamaño de cristal (mm ³)	0.15 × 0.15 × 0.02
Radiación	Mo Kα (λ = 0.71073)
Intervalo de 2θ para colección de datos (°)	5.878 a 59.138
Intervalo de índice	-18 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 20, -20 ≤ l ≤ 19
Reflexiones colectadas	98950
Reflexiones independientes	7634 [R _{int} = 0.1598, R _{sigma} = 0.1371]
Datos/restricciones/parámetros	7634/0/486
Bondad de ajuste en F ²	1.011

Índice R final [$ I >=2\sigma (I)$]	$R_1 = 0.0819, wR_2 = 0.1673$
Índice R final [Todos los datos]	$R_1 = 0.2254, wR_2 = 0.2219$
Máximos y mínimos de densidad electrónica (e \AA^{-3})	0.36/-0.50

Tabla 33. Distancias de enlace (\AA) para **4d**.

Átomo	Átomo	Longitud (\AA)	Átomo	Átomo	Longitud (\AA)
Cl1	C1C	1.727(5)	C1'	C2'	1.384(4)
Cl2	C1C	1.724(6)	C2A	C3A	1.389(4)
O9A	C7A	1.213(3)	C6	C5	1.371(5)
O9	C7	1.210(3)	C3'	C2'	1.373(5)
N10A	N11A	1.265(3)	C6A	C5A	1.367(5)
N10A	C2A	1.402(4)	C3	C4	1.365(5)
N11	N10	1.261(3)	C3A	C4A	1.364(5)
N11	N8	1.383(3)	C4	C5	1.383(5)
N10	C2	1.398(4)	C5A	C4A	1.389(5)
N8A	N11A	1.389(3)	O9B	C7B	1.210(3)
N8A	C1'A	1.440(4)	N11B	N10B	1.260(4)
N8A	C7A	1.390(4)	N11B	N8B	1.397(3)
N8	C7	1.395(4)	N10B	C2B	1.402(4)
N8	C1'	1.442(4)	N8B	C1'B	1.438(4)
C1'A	C2'A	1.387(4)	N8B	C7B	1.395(4)
C1'A	C3'	1.380(4)	C1'B	C3'B	1.380(4)
C7	C1	1.452(4)	C1'B	C2'B	1.371(4)
C1	C2	1.391(4)	C1B	C2B	1.391(4)
C1	C6	1.387(4)	C1B	C7B	1.449(4)
C7A	C1A	1.446(4)	C1B	C6B	1.395(4)
C1A	C2A	1.393(4)	C3'B	C2'B ¹	1.386(5)
C1A	C6A	1.389(4)	C2B	C3B	1.398(5)
C2'A	C3'A	1.372(4)	C6B	C5B	1.370(5)
C2	C3	1.394(4)	C3B	C4B	1.370(5)
C1'	C3'A	1.374(4)	C4B	C5B	1.369(5)

Tabla 34. Ángulos de enlace para 4d.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
Cl2	C1C	Cl1	113.0(3)	C3A	C2A	C1A	120.4(3)
N11A	N10A	C2A	120.2(3)	C2'A	C3'A	C1'	119.2(3)
N10	N11	N8	120.1(2)	C5	C6	C1	119.2(3)
N11	N10	C2	120.9(3)	C2'	C3'	C1'A	119.7(3)
N11A	N8A	C1'A	112.2(2)	C5A	C6A	C1A	119.9(3)
N11A	N8A	C7A	125.6(2)	C4	C3	C2	119.2(4)
C7A	N8A	C1'A	122.2(2)	C3'	C2'	C1'	119.6(3)
N11	N8	C7	125.4(2)	C4A	C3A	C2A	118.8(3)
N11	N8	C1'	113.5(2)	C3	C4	C5	120.7(3)
C7	N8	C1'	121.0(2)	C6A	C5A	C4A	119.9(3)
N10A	N11A	N8A	120.0(2)	C6	C5	C4	120.8(3)
C2'A	C1'A	N8A	119.2(3)	C3A	C4A	C5A	121.4(3)
C3'	C1'A	N8A	120.5(3)	N10B	N11B	N8B	119.5(2)
C3'	C1'A	C2'A	120.2(3)	N11B	N10B	C2B	121.1(3)
O9	C7	N8	121.2(3)	N11B	N8B	C1'B	112.6(2)
O9	C7	C1	126.0(3)	C7B	N8B	N11B	125.4(3)
N8	C7	C1	112.9(3)	C7B	N8B	C1'B	122.0(3)
C2	C1	C7	119.0(3)	C3'B	C1'B	N8B	119.3(3)
C6	C1	C7	120.9(3)	C2'B	C1'B	N8B	119.2(3)
C6	C1	C2	120.1(3)	C2'B	C1'B	C3'B	121.5(3)
O9A	C7A	N8A	121.0(3)	C2B	C1B	C7B	118.6(3)
O9A	C7A	C1A	125.6(3)	C2B	C1B	C6B	119.5(3)
N8A	C7A	C1A	113.4(3)	C6B	C1B	C7B	121.9(3)
C2A	C1A	C7A	118.5(3)	C1'B	C3'B	C2'B ¹	118.8(3)
C6A	C1A	C7A	121.9(3)	C1'B	C2'B	C3'B ¹	119.7(3)
C6A	C1A	C2A	119.5(3)	C1B	C2B	N10B	121.8(3)
C3'A	C2'A	C1'A	120.2(3)	C1B	C2B	C3B	120.1(3)
C1	C2	N10	121.4(3)	C3B	C2B	N10B	118.0(3)
C1	C2	C3	119.9(3)	O9B	C7B	N8B	121.0(3)
C3	C2	N10	118.7(3)	O9B	C7B	C1B	125.6(3)
C3'A	C1'	N8	120.2(3)	N8B	C7B	C1B	113.4(3)
C3'A	C1'	C2'	121.1(3)	C5B	C6B	C1B	119.7(3)
C2'	C1'	N8	118.7(3)	C4B	C3B	C2B	118.8(3)
C1A	C2A	N10A	122.1(3)	C5B	C4B	C3B	121.4(4)
C3A	C2A	N10A	117.4(3)	C4B	C5B	C6B	120.5(4)

Tabla 35. Ángulos de torsión para 4d.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O9A	C7A	C1A	C2A	-178.9(3)	C2'A	C1'A	C3'	C2'	-1.0(5)
O9A	C7A	C1A	C6A	-0.4(5)	C2	C1	C6	C5	0.2(5)
O9	C7	C1	C2	174.2(3)	C2	C3	C4	C5	1.4(5)
O9	C7	C1	C6	-4.8(5)	C1'	N8	C7	O9	3.5(4)
N10A	C2A	C3A	C4A	178.5(3)	C1'	N8	C7	C1	-177.2(2)
N11	N10	C2	C1	2.1(5)	C2A	N10A	N11A	N8A	-0.4(4)
N11	N10	C2	C3	-178.9(3)	C2A	C1A	C6A	C5A	0.4(5)
N11	N8	C7	O9	-172.2(3)	C2A	C3A	C4A	C5A	1.6(6)
N11	N8	C7	C1	7.1(4)	C3'A	C1'	C2'	C3'	0.0(5)
N11	N8	C1'	C3'A	-127.9(3)	C6	C1	C2	N10	-180.0(3)
N11	N8	C1'	C2'	50.3(4)	C6	C1	C2	C3	1.1(4)
N10	N11	N8	C7	-4.5(4)	C3'	C1'A	C2'A	C3'A	0.3(5)
N10	N11	N8	C1'	179.5(3)	C6A	C1A	C2A	N10A	-179.5(3)
N10	C2	C3	C4	179.2(3)	C6A	C1A	C2A	C3A	0.5(5)
N8A	C1'A	C2'A	C3'A	178.3(3)	C6A	C5A	C4A	C3A	-0.8(6)
N8A	C1'A	C3'	C2'	-179.1(3)	C3	C4	C5	C6	-0.1(5)
N8A	C7A	C1A	C2A	-0.4(4)	C2'	C1'	C3'A	C2'A	-0.7(5)
N8A	C7A	C1A	C6A	178.0(3)	N11B	N10B	C2B	C1B	0.2(5)
N8	N11	N10	C2	-0.6(5)	N11B	N10B	C2B	C3B	-178.3(3)
N8	C7	C1	C2	-5.2(4)	N11B	N8B	C1'B	C3'B	-130.5(3)
N8	C7	C1	C6	175.8(3)	N11B	N8B	C1'B	C2'B	48.4(4)
N8	C1'	C3'A	C2'A	177.5(3)	N11B	N8B	C7B	O9B	-175.0(3)
N8	C1'	C2'	C3'	-178.3(3)	N11B	N8B	C7B	C1B	3.6(4)
N11A	N10A	C2A	C1A	1.4(4)	N10B	N11B	N8B	C1'B	-178.6(3)
N11A	N10A	C2A	C3A	-178.5(3)	N10B	N11B	N8B	C7B	-0.4(5)
N11A	N8A	C1'A	C2'A	-46.6(4)	N10B	C2B	C3B	C4B	178.4(3)
N11A	N8A	C1'A	C3'	131.4(3)	N8B	N11B	N10B	C2B	-1.7(5)
N11A	N8A	C7A	O9A	-179.9(3)	N8B	C1'B	C3'B	C2'B ¹	179.0(3)
N11A	N8A	C7A	C1A	1.5(4)	N8B	C1'B	C2'B	C3'B ¹	-179.0(3)
C1'A	N8A	N11A	N10A	177.5(3)	C1'B	N8B	C7B	O9B	3.1(5)
C1'A	N8A	C7A	O9A	1.5(4)	C1'B	N8B	C7B	C1B	-178.3(3)
C1'A	N8A	C7A	C1A	-177.0(2)	C1B	C2B	C3B	C4B	-0.1(5)

C1'A	C2'A	C3'A	C1'	0.6(5)	C1B	C6B	C5B	C4B	-0.6(6)
C1'A	C3'	C2'	C1'	0.9(5)	C3'B	C1'B	C2'B	C3'B ¹	-0.1(5)
C7	N8	C1'	C3'A	55.9(4)	C2'B	C1'B	C3'B	C2'B ¹	0.1(5)
C7	N8	C1'	C2'	-125.8(3)	C2B	C1B	C7B	O9B	173.7(3)
C7	C1	C2	N10	1.1(4)	C2B	C1B	C7B	N8B	-4.8(4)
C7	C1	C2	C3	-177.9(3)	C2B	C1B	C6B	C5B	-0.1(5)
C7	C1	C6	C5	179.1(3)	C2B	C3B	C4B	C5B	-0.6(6)
C1	C2	C3	C4	-1.8(5)	C7B	N8B	C1'B	C3'B	51.2(4)
C1	C6	C5	C4	-0.7(5)	C7B	N8B	C1'B	C2'B	-130.0(3)
C7A	N8A	N11A	N10A	-1.2(4)	C7B	C1B	C2B	N10B	3.3(5)
C7A	N8A	C1'A	C2'A	132.1(3)	C7B	C1B	C2B	C3B	-178.3(3)
C7A	N8A	C1'A	C3'	-49.8(4)	C7B	C1B	C6B	C5B	178.5(3)
C7A	C1A	C2A	N10A	-1.0(4)	C6B	C1B	C2B	N10B	-178.0(3)
C7A	C1A	C2A	C3A	178.9(3)	C6B	C1B	C2B	C3B	0.4(5)
C7A	C1A	C6A	C5A	-178.1(3)	C6B	C1B	C7B	O9B	-4.9(5)
C1A	C2A	C3A	C4A	-1.4(5)	C6B	C1B	C7B	N8B	176.5(3)
C1A	C6A	C5A	C4A	-0.2(5)	C3B	C4B	C5B	C6B	1.0(6)

8.4.6 Datos cristalográficos del compuesto 4f

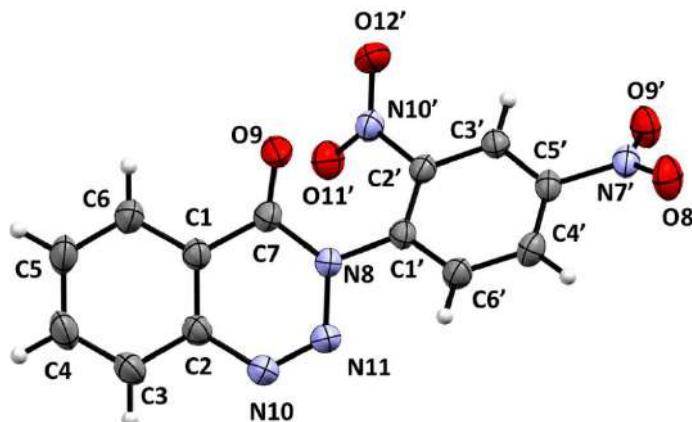


Tabla 36. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4f.

Compuesto	4f
Formula empírica	$C_{13}H_7N_5O_5$
Peso molecular	313.24
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
a (Å)	11.0138(5)
b (Å)	7.8667(3)
c (Å)	14.8409(6)
α (°)	90
β (°)	98.351(4)
γ (°)	90
Volumen (Å ³)	1272.22(9)
Z	4
ρ_{calc} (g/cm ³)	1.635
μ (mm ⁻¹)	0.13
F(000)	640
Tamaño de cristal (mm ³)	0.3 × 0.3 × 0.3
Radiación	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
Intervalo de 2 Θ para colección de datos (°)	6.224 a 59.1
Intervalo de índice	-14 ≤ h ≤ 15, -10 ≤ k ≤ 10, -20 ≤ l ≤ 20
Reflexiones colectadas	23682
Reflexiones independientes	3368 [$R_{\text{int}} = 0.0300$, $R_{\text{sigma}} = 0.0159$]
Datos/restricciones/parámetros	3368/0/209
Bondad de ajuste en F ²	1.068

Índice R final [$ I >=2\sigma (I)$]	$R_1 = 0.0364, wR_2 = 0.0963$
Índice R final [Todos los datos]	$R_1 = 0.0448, wR_2 = 0.1035$
Máximos y mínimos de densidad electrónica (e \AA^{-3})	0.26/-0.21

Tabla 37. Distancias de enlace (\AA) para **4f**.

Átomo	Átomo	Longitud (\AA)	Átomo	Átomo	Longitud (\AA)
O9	C7	1.2118(15)	C4'	C5'	1.3726(17)
O9'	N7'	1.2173(14)	C2'	C1'	1.3921(16)
O11'	N10'	1.2248(13)	C2'	C3'	1.3770(15)
O12'	N10'	1.2156(13)	C1'	C6'	1.3855(16)
O8'	N7'	1.2143(13)	C1	C7	1.4513(16)
N8	N11	1.3922(14)	C1	C2	1.3919(17)
N8	C1'	1.4242(14)	C1	C6	1.3964(17)
N8	C7	1.3970(14)	C5'	C6'	1.3876(16)
N10'	C2'	1.4654(14)	C2	C3	1.3961(17)
N7'	C4'	1.4667(14)	C6	C5	1.3790(19)
N11	N10	1.2579(14)	C3	C4	1.373(2)
N10	C2	1.3957(16)	C5	C4	1.388(2)
C4'	C3'	1.3771(16)			

Tabla 38. Ángulos de enlace para **4f**.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
N11	N8	C1'	112.53(9)	C6'	C1'	N8	119.05(10)
N11	N8	C7	126.04(9)	C6'	C1'	C2'	118.46(10)
C7	N8	C1'	121.37(9)	C2'	C3'	C4'	117.58(10)
O11'	N10'	C2'	117.58(10)	C2	C1	C7	118.40(10)
O12'	N10'	O11'	124.78(10)	C2	C1	C6	120.30(11)
O12'	N10'	C2'	117.60(10)	C6	C1	C7	121.28(11)
O9'	N7'	C4'	117.73(10)	C4'	C5'	C6'	118.61(10)
O8'	N7'	O9'	124.43(10)	O9	C7	N8	120.88(10)
O8'	N7'	C4'	117.83(10)	O9	C7	C1	126.37(11)
N10	N11	N8	119.29(10)	N8	C7	C1	112.74(10)
N11	N10	C2	120.86(10)	C1'	C6'	C5'	120.67(11)
C3'	C4'	N7'	117.92(10)	N10	C2	C3	117.57(11)
C5'	C4'	N7'	119.37(10)	C1	C2	N10	122.37(10)
C5'	C4'	C3'	122.69(10)	C1	C2	C3	120.06(11)

C1'	C2'	N10'	122.66(10)	C5	C6	C1	118.88(13)
C3'	C2'	N10'	115.27(10)	C4	C3	C2	119.23(13)
C3'	C2'	C1'	121.95(10)	C6	C5	C4	120.77(12)
C2'	C1'	N8	122.48(10)	C3	C4	C5	120.76(12)

Tabla 39. Ángulos de torsión para 4f.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
O9'	N7'	C4'	C3'	-28.36(15)	C1'	N8	C7	O9	-2.15(18)
O9'	N7'	C4'	C5'	150.23(11)	C1'	N8	C7	C1	176.62(10)
O11'	N10'	C2'	C1'	-43.82(15)	C1'	C2'	C3'	C4'	0.94(17)
O11'	N10'	C2'	C3'	132.38(11)	C3'	C4'	C5'	C6'	1.09(18)
O12'	N10'	C2'	C1'	138.47(12)	C3'	C2'	C1'	N8	-177.90(10)
O12'	N10'	C2'	C3'	-45.33(15)	C3'	C2'	C1'	C6'	0.93(17)
O8'	N7'	C4'	C3'	152.52(11)	C1	C2	C3	C4	0.6(2)
O8'	N7'	C4'	C5'	-28.88(16)	C1	C6	C5	C4	0.6(2)
N8	N11	N10	C2	0.83(18)	C5'	C4'	C3'	C2'	-1.98(17)
N8	C1'	C6'	C5'	177.02(11)	C7	N8	N11	N10	4.53(19)
N10'	C2'	C1'	N8	-1.95(17)	C7	N8	C1'	C2'	-49.41(16)
N10'	C2'	C1'	C6'	176.88(10)	C7	N8	C1'	C6'	131.78(12)
N10'	C2'	C3'	C4'	-175.29(10)	C7	C1	C2	N10	1.18(18)
N7'	C4'	C3'	C2'	176.57(10)	C7	C1	C2	C3	-178.22(12)
N7'	C4'	C5'	C6'	-177.44(10)	C7	C1	C6	C5	177.57(13)
N11	N8	C1'	C2'	133.26(11)	C2	C1	C7	O9	-177.94(13)
N11	N8	C1'	C6'	-45.55(15)	C2	C1	C7	N8	3.37(16)
N11	N8	C7	O9	174.80(12)	C2	C1	C6	C5	-0.7(2)
N11	N8	C7	C1	-6.43(17)	C2	C3	C4	C5	-0.7(2)
N11	N10	C2	C1	-3.56(19)	C6	C1	C7	O9	3.7(2)
N11	N10	C2	C3	175.86(12)	C6	C1	C7	N8	-174.95(11)
N10	C2	C3	C4	-178.84(13)	C6	C1	C2	N10	179.51(12)
C4'	C5'	C6'	C1'	0.88(18)	C6	C1	C2	C3	0.11(19)
C2'	C1'	C6'	C5'	-1.85(18)	C6	C5	C4	C3	0.1(2)
C1'	N8	N11	N10	-178.29(11)					

8.4.7 Datos cristalográficos del compuesto 4g

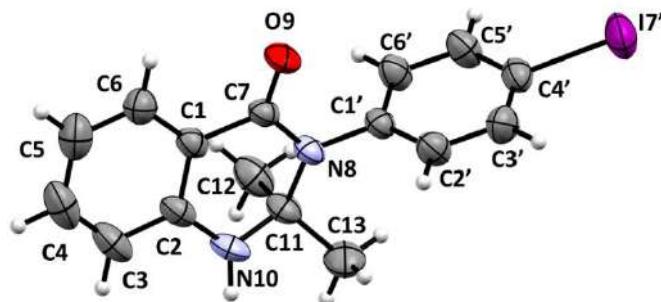


Tabla 40. Datos cristalográficos y refinamiento estructural de 4g.

Compuesto	4g
Formula empírica	C ₁₃ H ₁₁ N ₂ OI
Peso molecular	338.14
Temperatura/K	293(2)
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
a (Å)	6.9144(2)
b (Å)	10.3255(3)
c (Å)	11.8313(3)
α (°)	68.359(3)
β (°)	81.855(2)
γ (°)	78.093(3)
Volumen (Å ³)	766.26(4)
Z	3
ρ _{calc} (g/cm ³)	2.198
μ (mm ⁻¹)	3.116
F(000)	492
Tamaño de cristal (mm ³)	0.1 × 0.4 × 0.1
Radiación	Mo Kα (λ = 0.71073)
Intervalo de 2Θ para colección de datos (°)	6.038 a 59.296
Intervalo de índice	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 16
Reflexiones colectadas	27391
Reflexiones independientes	4029 [R _{int} = 0.0288, R _{sigma} = 0.0154]
Datos/restricciones/parámetros	4029/0/184
Bondad de ajuste en F ²	1.067
Índice R final [>=2σ (I)]	R ₁ = 0.0289, wR ₂ = 0.0702
Índice R final [Todos los datos]	R ₁ = 0.0390, wR ₂ = 0.0767

Máximos y mínimos de densidad electrónica (e Å ⁻³)	0.68/-0.76
---	------------

Tabla 41. Distancias de enlace (Å) para 4g.

Átomo	Átomo	Longitud (Å)	Átomo	Átomo	Longitud (Å)
I7'	C4'	2.093(2)	C1	C6	1.392(3)
O9	C7	1.234(2)	C4'	C5'	1.380(3)
N8	C1'	1.436(3)	C4'	C3'	1.374(4)
N8	C7	1.354(3)	C11	C12	1.521(3)
N8	C11	1.500(2)	C11	C13	1.520(4)
N10	C11	1.450(3)	C6'	C5'	1.385(3)
N10	C2	1.368(3)	C2'	C3'	1.383(3)
C1'	C6'	1.379(3)	C2	C3	1.396(3)
C1'	C2'	1.379(3)	C6	C5	1.370(4)
C7	C1	1.474(3)	C3	C4	1.368(4)
C1	C2	1.396(3)	C5	C4	1.392(4)

Tabla 42. Ángulos de enlace para 4g.

Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)	Átomo	Átomo	Átomo	Ángulo (°)
C1'	N8	C11	118.52(17)	N8	C11	C13	110.31(18)
C7	N8	C1'	118.06(15)	N10	C11	N8	106.70(16)
C7	N8	C11	122.11(17)	N10	C11	C12	111.23(19)
C2	N10	C11	119.37(17)	N10	C11	C13	107.3(2)
C6'	C1'	N8	120.95(18)	C13	C11	C12	111.2(2)
C6'	C1'	C2'	119.8(2)	C1'	C6'	C5'	120.4(2)
C2'	C1'	N8	119.28(19)	C1'	C2'	C3'	120.1(2)
O9	C7	N8	121.73(19)	N10	C2	C1	119.26(19)
O9	C7	C1	121.83(19)	N10	C2	C3	121.7(2)
N8	C7	C1	116.37(16)	C3	C2	C1	118.9(2)
C2	C1	C7	119.26(19)	C4'	C5'	C6'	119.2(2)
C6	C1	C7	120.78(18)	C4'	C3'	C2'	119.7(2)
C6	C1	C2	119.8(2)	C5	C6	C1	121.0(2)
C5'	C4'	I7'	119.75(17)	C4	C3	C2	120.2(2)
C3'	C4'	I7'	119.37(17)	C6	C5	C4	118.9(3)
C3'	C4'	C5'	120.8(2)	C3	C4	C5	121.1(2)
N8	C11	C12	109.98(18)				

Tabla 43. Ángulos de torsión para 4g.

A	B	C	D	Ángulo (°)	A	B	C	D	Ángulo (°)
I7'	C4'	C5'	C6'	-176.97(18)	C7	C1	C2	C3	174.0(2)
I7'	C4'	C3'	C2'	177.67(18)	C7	C1	C6	C5	-174.7(2)
O9	C7	C1	C2	-168.0(2)	C1	C2	C3	C4	1.2(3)
O9	C7	C1	C6	6.8(3)	C1	C6	C5	C4	0.5(4)
N8	C1'	C6'	C5'	-178.2(2)	C11	N8	C1'	C6'	82.5(3)
N8	C1'	C2'	C3'	178.9(2)	C11	N8	C1'	C2'	-97.6(2)
N8	C7	C1	C2	8.9(3)	C11	N8	C7	O9	-168.30(19)
N8	C7	C1	C6	-176.28(19)	C11	N8	C7	C1	14.8(3)
N10	C2	C3	C4	177.9(2)	C11	N10	C2	C1	-27.9(3)
C1'	N8	C7	O9	-1.6(3)	C11	N10	C2	C3	155.5(2)
C1'	N8	C7	C1	-178.56(17)	C6'	C1'	C2'	C3'	-1.2(3)
C1'	N8	C11	N10	152.96(18)	C2'	C1'	C6'	C5'	1.9(3)
C1'	N8	C11	C12	-86.3(2)	C2	N10	C11	N8	46.5(3)
C1'	N8	C11	C13	36.7(3)	C2	N10	C11	C12	-73.4(2)
C1'	C6'	C5'	C4'	-1.3(4)	C2	N10	C11	C13	164.7(2)
C1'	C2'	C3'	C4'	-0.1(4)	C2	C1	C6	C5	0.0(3)
C7	N8	C1'	C6'	-84.6(2)	C2	C3	C4	C5	-0.7(4)
C7	N8	C1'	C2'	95.2(2)	C5'	C4'	C3'	C2'	0.8(4)
C7	N8	C11	N10	-40.4(3)	C3'	C4'	C5'	C6'	-0.1(4)
C7	N8	C11	C12	80.3(2)	C6	C1	C2	N10	-177.6(2)
C7	N8	C11	C13	-156.7(2)	C6	C1	C2	C3	-0.9(3)
C7	C1	C2	N10	-2.8(3)	C6	C5	C4	C3	-0.2(4)