

PREPARACION DE 3,4 - DIHIDRO 1,3,2H - NAFTOXAZINAS

JOSÉ M. RINCÓN

SINOPSIS

El presente trabajo es una extensión de las investigaciones iniciadas por Burke sobre las reacciones entre fenoles, aminas primarias y formaldehído para la obtención de benzoxazinas.

Se aplica el mismo procedimiento general para la obtención de naftoxazinas a partir de alfa naftoles sustituidos en la posición cuatro.

Se postula una posible vía de formación del anillo heterocíclico a través de la base de Mannich como un intermedio. Además se asignan las bandas de absorción infrarroja debidas a la tensión Cnaftil-O, lo mismo que el desplazamiento químico de los protones del anillo heterocíclico.

INTRODUCCION

Las oxazinas son de interés debido a su acción farmacológica, así como en el estudio y síntesis de productos naturales.

A causa del desarrollo que en la actualidad tiene la rama de los productos naturales en el Departamento de Química de la U. N. se hace necesario tener una línea de trabajo en productos heterocíclicos de la cual hace parte la presente comunicación.

La realización del trabajo se hizo en gran parte de los laboratorios del Instituto de Ciencia y Tecnología de la Universidad de Manchester y otra en los laboratorios del Departamento de Química de la Universidad Nacional.

El estudio de mecanismos de reacción y de hidrólisis, así como su acción farmacológica son trabajos que se adelantan en la actualidad y que serán motivos de próximas comunicaciones.

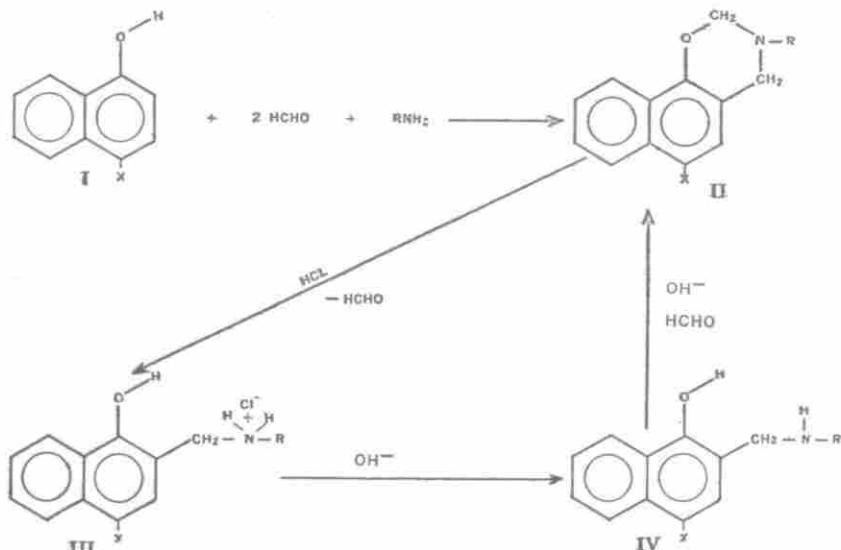
PARTE EXPERIMENTAL

La condensación de un fenol, formaldehído y una amina primaria en la relación molar 1:2:1 respectivamente, ha sido descrita en la literatura⁽¹⁾⁽²⁾ y su producto final identificado como 3,4-dihidro-1,3,2H-benzoxazinas. Sin embargo, poco se sabe si esta misma reacción tiene lugar con los naftoles. Burke estudió la reacción con el 2-naftol y diferentes aminas y planteó la posibilidad de que este mismo tipo de reacción se efectúe con el 1-naftol.⁽²⁾⁽⁴⁾ y⁽⁵⁾.

En el presente trabajo se informa acerca de la preparación de una serie de 6-sustituidos, 3,4-dihidro-1,3,2H-naftoxazinas (II), a partir de un 4-sustituido-1-naftol (I), formaldehído y una amina

Donde: X = -NO₂-Cl,
-Br, -H,
P — N = N-C₆H₄OCH₃

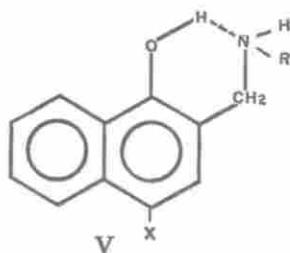
R = -CH₂-C₆H₅
-CH₂CH₃
P-C₆H₄OCH₃



primaria en la proporción molar 1:2:1 respectivamente. Cuando (II) fue tratado con ácido clorhídrico en metanol, se identificó como producto de hidróxisis la correspondiente sal de la "base de Mannich" (III), no reportados previamente en la literatura. Por neutralización de (III) se obtuvo la base libre (IV), y finalmente, en el caso especial de (IV) ($X = -NO_2$ y $R = -CH_2-C_6H_5$) al ser disuelta en hidróxido de sodio diluido y al agregar un exceso de formaldehído dio como resultado la correspondiente naftoxazina (II), como lo muestra el esquema anterior.

La temperatura juega un papel importante en el curso de la reacción de síntesis; así en el caso del 3-bencil-6-nitro-3,4-dihidro-1,3,2H-naftoxazina (II, $X = -NO_2$, $R = -CH_2C_6H_5$), se obtuvo un 80% de rendimiento teórico cuando la mezcla se calentó por cinco minutos, bajo condiciones de reflujo; comparado con un 30% de rendimiento obtenido cuando se mantuvo a temperatura ambiente durante veinticuatro horas; pero en el caso del 3-bencil-6-cloro-3,4-dihidro-1,3,2H-naftoxazina (II $X = -Cl$, $R = CH_2C_6H_5$), se obtuvo un rendimiento del 42% cuando la mezcla se dejó a temperatura ambiente, mientras que solo se alcanzó 35% cuando la mezcla se calentó al reflujo durante cinco minutos.

La naturaleza del sustituyente X, O, R es también importante para determinar el curso de la reacción. No se halló la correspondiente naftoxazina (II) cuando $X = -NO_2$ y $R = -CH_2-CH_3$, sino la respectiva base de Mannich (IV). Pero si $X = -Cl$ y $R = -CH_2-CH_3$, se formó la naftoxazina esperada; lo mismo cuando $X = p-N=N-C_6H_4OCH_3$ y $R = -CH_2-CH_3$, lo cual lleva a postular que: *Probablemente la correspondiente base de Mannich es un paso intermedio en la formación de las naftoxazinas y la facilidad de una subsiguiente condensación está influída por la fuerza del puente de hidrógeno intramolecular formado como lo indica (V).*



Si se debilita la fuerza del puente de hidrógeno al disminuir la acidez de la parte naftónica de la molécula por el cambio del sustituyente X, se favorecerá la formación de la naftoxazina; el mismo principio se puede aplicar en el caso de la basicidad de la amina secundaria formada.

PARTE EXPERIMENTAL

a) Todos los espectros de resonancia nuclear magnética se hicieron en un Perkin-Elmer R10 de alta resolución utilizando TMS como referencia interna y deutero-clorofórmico como solvente.

b) El espectro infrarrojo se hizo en un Perkin-Elmer 257; los sólidos se examinaron en Nujol y Hexaclorobutadieno, o como sólidos fundidos.

c) En la preparación de las naftoxazinas se utilizó el procedimiento seguido por BURKE, para las benzoxazinas; el producto fue aislado por evaporación del solvente y purificado al pasarlo a través de una columna de alúmina usando diclorometano como eluente, seguido de recristalización en metanol o acetona; los resultados se sintetizan en la tabla I.

d) Acción del ácido clorhídrico en las naftoxazinas. Se da un procedimiento típico para el estudio de la acción del ácido clorhídrico en las naftoxazinas estudiadas.

A. 3-benzil-3,4-dihidro-1,3,2H-naftoxazina (3,2 g; 0,01 mol) en metanol (150 cc), se agrega ácido clorhídrico concentrado (2 cc) y la mezcla se calienta al reflujo por dos horas, se deja enfriar y después se cristaliza. Siguiendo este método se encontraron 3,27 g de sólido, cuyo infrarrojo (bandas a 3.000 - 2.900 cm⁻¹) confirma la obtención de la sal clorhídrica de 2-bencilaminometil-4-nitro 1-naftol. Rendimiento 95%, punto de fusión 178°C, análisis elemental, ver tabla II.

e) Intento de síntesis de 3-etil-6-nitro-3,4-dihidro-1,3,2H naftoxazina. A una solución acuosa del 50% de etilamina (0,03-moles) en metanol (60 cc) se agregó formaldehído (0,069 moles) y 4-nitro-1-naftol (0,03 moles). La mezcla se calentó y dejó al reflujo durante dos horas; después de enfriar y extraer el solvente al vacío y cristalizar se obtuvieron 5,69 g de un compuesto amarillo, cuyo infrarrojo, bandas a 2590 cm⁻¹ y 2.420 cm⁻¹ da la sensación de ser la sal de una amina secundaria. El espectro de resonancia nuclear mag-

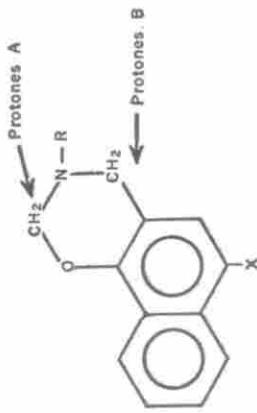
nética y análisis elemental, confirman la estructura asignada y postulada anteriormente (V). Rendimiento 77%, punto de fusión 179-80°C. Análisis hallado: C= 63.5%, H= 5.6%, N= 11.2%, calculado para la base de Mannich C= 63.4%, H= 5.7%, N= 11.4%.

f) Obtención de 3-bencil-6-nitro-3,4-dihidro-1,3,2H-naftoxazina ($X = -NO_2$, $R = -CH_2C_6H_5$) a partir de 2-bencilaminometil-4-nitro-1-naftol.

A una solución de hidróxido de sodio 2,5M (10cc) se agregó 2-bencilaminometil-4-nitro-1-naftol 0,011 moles y mezcló hasta disolución completa. La solución se diluyó con agua (50cc) y se agregó un exceso de formaldehído (10 cc), se mezcló por medio de un agitador durante cinco minutos y se dejó reposar por 24 horas, tiempo durante el cual se formó el 3-bencil-6-nitro-3,4-dihidro-1,3,2H naftoxazina, con un rendimiento de 98% del teórico. La identificación se hizo por comparación del punto de fusión y del espectro infrarrojo del compuesto sintetizado directamente.

TABLA I

Los puntos de fusión (P.f.), rendimiento (%), análisis elemental, desplazamientos químicos (T) de protones A y B e infrarrojo de la banda Cnaftil-O de las naftoxazinas.

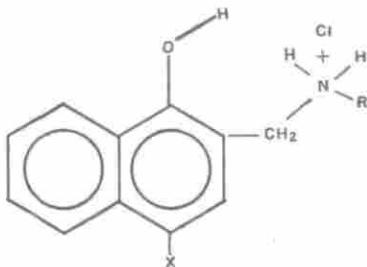


-X	-R	%	P.f. °C	ANALISIS ELEMENTAL						T _A	T _B		
				CALCULADO			BAILADO						
				C	H	N	Cl	C	H				
-NO ₂	-CH ₃ C ₆ H ₅	80	153-4	71,2	5,0	8,7	—	71,2	5,0	8,7	—	4,83(S)*	
-Cl	-CH ₂ C ₆ H ₅	42	70	73,5	5,2	4,5	11,5	73,5	5,3	4,7	11,3	5,02(S)	
-Br	-CH ₂ C ₆ H ₅	76	75	64,7	4,5	4,0	—	65,5	4,6	4,2	—	5,02(S)	
-H	-CH ₂ C ₆ H ₅	63	75	82,8	5,9	4,9	—	82,8	6,2	5,1	—	5,12(S)	
P-N=N-C ₆ H ₄ *	-CH ₂ C ₆ H ₅	40	153	76,3	5,6	10,3	—	76,3	5,6	10,0	—	4,92(S)	
OCH ₃	-O ₂ H ₅	63	133	70,5	4,6	9,1	—	70,5	4,6	8,9	—	4,46(S)	
-NO ₂	-C ₆ H ₅	50	140-1	73,1	4,7	4,7	12,0	73,0	4,7	4,5	11,8	5,56(S)	
-Cl	-C ₆ H ₅	55	130	75,8	5,3	10,8	—	75,7	5,9	10,4	—	4,52(S)	
P-N=N-C ₆ H ₄ *	-C ₆ H ₅											5,32(S)	
OCH ₃	-CH ₂ CH ₃	79	4,8	67,9	5,7	5,7	14,3	68,0	5,8	5,6	14,2	5,10(S)	
-Cl	-CH ₂ CH ₃	74	134	72,6	6,1	12,1	—	72,3	6,3	11,9	—	4,96(S)	
P-N=N-C ₆ H ₄ *	-OCH ₃	68	110	70,2	4,9	4,3	10,9	70,2	4,5	4,5	10,6	4,70(S)	
-Cl	P-O ₂ H ₂ OCH ₃											5,58(S)	

*≡S≡Senillo,
*≡A≡Agudo.

TABLA II

Los puntos de fusión, rendimiento (%) y análisis elemental de las sales de las bases de Mannich*.



ANALISIS ELEMENTAL

-X	-R	HALLADO						CALCULADO			
		%	P.f. °C	C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
-NO ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	95	178,9	62,7	5,2	8,4	10,1	62,7	4,9	8,1	10,3
-Cl	-CH ₂ -C ₆ H ₅	95	186,8	65,3	5,2	3,9	23,2	64,7	5,2	4,2	21,3
-P-N=N-C ₆ H ₄ OCH ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	56	184,7	68,5	5,5	9,7	10,5	69,2	5,5	9,7	8,2
-Cl	-CH ₂ -CH ₃	49	176,8	55,2	5,7	4,8	26,4	57,4	5,5	5,2	25,8
-Cl	P-C ₆ H ₄ OCH ₃	75	175,6	61,4	4,8	4,1	20,6	61,7	4,9	4,0	20,3

* Los valores analíticos para estas sales de aminas no concuerdan muy bien debido a su inestabilidad. - El espectro infrarrojo fue el arma más valiosa para su diagnosis estructural.

BIBLIOGRAFIA

- BURKE. *J. Amer. Chem. Soc.*, 71, 609 (1949).
- BURKE, SMITH Y WATHERBEE. *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 602 (1952).
- BURKE, ET AL. *J. Org. Chem.* 28, 1098 (1963).
- BURKE, ET AL. *J. Amer. Chem. Soc.*, 74, 3601 (1952).
- BURKE, ET AL. *J. Org. Chem.* 29, 407 (1964).