

Un método práctico y conveniente para preparar 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina para estudiantes de Química Orgánica

A convenient and practical method to prepare 3-methyl-2-oxo-1,4-benzoxazine for students of Organic Chemistry

Caritza León (1)
caritzal@cantv.net

Ana Ferrer (1)
anabf28@cantv.net

José Domínguez (2)
jdomingu@cantv.net

(1) Universidad Pedagógica Experimental Libertador. Instituto Pedagógico de Caracas
(2) Universidad Central de Venezuela. Facultad de Farmacia

RESUMEN

Se describe la síntesis de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (5), producto clave para la obtención de compuestos biológicos, estructural y electrónicamente relacionados a las quinoxalinas (1), estructuras que han mostrado interesantes y diversas actividades como antibacterianos, anticancerígenos, antidepresivos, antiinflamatorios y antimaláricos. El diseño empleado se fundamentó en una síntesis lineal que involucró la reacción del *o*-aminofenol y el piruvato de sodio en ácido acético glacial, seguido de la ciclación con dicitclohexilcarbodiimida y *N,N'*-dimetilformamida en medio básico. El rendimiento general para esta síntesis fue 80-90%, lo cual representa un método altamente eficiente respecto a otros métodos sintéticos tradicionalmente utilizados. Los compuestos fueron caracterizados a través de ¹H RMN.

Palabras clave: 1,4-Benzoxazinas; antimaláricos; quinoxalinas; síntesis lineal

ABSTRACT

We described the synthesis of 3-methyl-2-oxo-1,4-benzoxazine (5), key product to obtain biological compounds, structural and electronically related to the quinoxalines (1), they have shown interesting and diverse activities like antibacterial, anticancerigenal, antidepressant, anti-inflammatory and antimalarial. The used design was based on a linear synthesis that involved the reaction of the o-aminophenol with sodium pyruvate in glacial acetic acid, followed by cyclization with dicyclohexylcarbodiimide in N,N'-dimethylformamide under basic conditions. The overall yield was 80-90%, which represents a highly efficient method to other synthetic methods traditionally used. The compounds were characterized through the spectroscopy technique ^1H NMR.

Key words: 1,4-Benzoxazine; antimalarials; quinolaxines; lineal synthesis

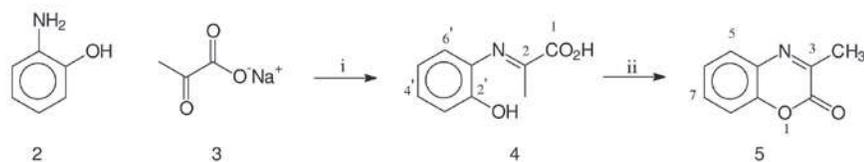
INTRODUCCIÓN

A pesar de los grandes esfuerzos por erradicar la malaria, esta sigue siendo uno de los mayores flagelos de la humanidad a nivel mundial. El término malaria, proviene del italiano (mal-aria) o “mal-aire”, es una enfermedad aguda y crónica causada por un protozooario del género *Plasmodium* del cual se conocen cuatro especies responsables de la malaria humana: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, y *P. ovale*. El protozooario es transmitido al humano por la hembra del mosquito del género *Anopheles* por inoculación directa de células rojas de sangre infectada. Probablemente la enfermedad se originó en África y acompañó las migraciones humanas a las orillas del Mediterráneo, a la India y al Asia Suroriental, siendo en la actualidad una de las mayores causas de muerte en las regiones Tropicales y Subtropicales (Cox, 2002). Reportes recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2003), y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, 2005) sugieren que alrededor de 300 y 500 millones de personas en el mundo padecen de malaria, y cada año mueren de 1 a 3 millones de individuos, estimándose que cada 30 segundos muere un niño africano por causa de esta enfermedad [World Malaria Report, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), 2005].

De los 100 países donde se presenta actualmente la transmisión, 91 representan áreas endémicas con predominancia de *P. vivax* responsable del 3.6% de los casos reportados, seguido de *P. falciparum* con una tasa menor de incidencia correspondiente a 1.43% (Organización Panamericana de la Salud, OPS, 2003), cifras obtenidas del informe sobre Enfermedades de Notificación Obligatoria Priorizadas para MERCOSUR Venezuela 2.002-2.007, señalan que hasta la semana epidemiológica 05 del presente año el número de casos confirmados de malaria en nuestro país reunió un total de 3.457, cifra menor con respecto a los 5.461 casos reportados para la misma semana epidemiológica en el año 2007. No obstante, fuentes extraoficiales revelan que hasta principios de abril de este año (semana 14) se han registrado 10.334 casos de malaria en todo el país, 2.510 casos menos que en el mismo período del año 2007, siendo Amazonas y Bolívar las entidades federales con mayor incidencia de la enfermedad (Alerta sanitaria: la malaria reaparece en Miranda. El Nacional, 2008).

Desafortunadamente, el panorama actual de la malaria es desolador, pues el número de individuos enfermos aumenta como resultado de la ausencia de una infraestructura de salud pública eficiente y por otra parte, por el aumento de la resistencia desarrollada por las especies de *Plasmodium* a los medicamentos convencionales de primera línea.

Ante esta realidad y a pesar de los progresos notables en la obtención de vacunas, la quimioterapia sigue representando el método alternativo más eficaz y prometedor para el control de la malaria, por lo que en esta investigación se presenta un método práctico y conveniente para la síntesis de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (**5**), producto clave para la obtención de bioisómeros de las quinoxalinas, estructuras que han mostrado interesante actividad antimalárica (Ali, Ismail y otros 2000; Rangisetty, y otros, 2001; Zuther, y otros 1999).



Reactivos: i) AcOH, 116 °C, 15h

ii) a. DCC, DMF 154 °C, 24h; b. NaOH, MeOH, D 40°C, 5 min

Figura 1. Esquema general para la síntesis de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina

Apartir del esquema que se propone en dos pasos de síntesis, estudiante puede preparar un intermediario para obtener productos estructuralmente relacionados a las quinoxalinas, apoyándose en el conocimiento tanto de los mecanismos de reacción como de la elucidación de estructuras, a través del empleo de la espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones ($^1\text{HRMN}$). Esta estrategia representa un aporte significativo por cuanto simplifica el número de pasos, de reactivos y de tiempo que se invierten en otros métodos de síntesis tradicionalmente empleados para la obtención del mismo intermediario o de otras estructuras similares.

MÉTODO

Los puntos de fusión fueron tomados en un fusiómetro Electrothermal[®] y no fueron corregidos. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón ($^1\text{HRMN}$) fueron tomados en un espectrofotómetro JEOL GSX (270 MHz) y los desplazamientos químicos están expresados en δ (ppm) respecto a Tetrametilsilano (TMS). La cromatografía de capa fina (TLC) fue realizada sobre placas POLIGRAM[®] de sílica gel 60, F_{254} y visualizadas con una lámpara de luz UV. El progreso de las reacciones fue seguido por TLC empleando la mezcla de Acetato de Etilo-Hexano (3:7 v/v).

Procedimiento general para la síntesis del Ácido 2N-(2'-hidroxifenil)iminopropanoico (4)

El ácido 2N-(2'-hidroxifenil)iminopropanoico (4) fue preparado de acuerdo al procedimiento reportado por Ali y otros (2000), con algunas modificaciones. Se disolvió 0.5 g (5 mmol) de piruvato de sodio en 1 mL de agua y 0.5 g (0.5 mmol) de *o*-aminofenol disueltos en 15 mL de ácido

acético glacial. La reacción se mantuvo en reflujo y agitación constante por 12-15 horas; el curso de la reacción fue seguido por cromatografía de capa fina (TLC). Finalizada la reacción se agregó hielo, se filtró al vacío y el filtrado se trató con 3 porciones de 3 mL de acetato de etilo; después de secar el filtrado con MgSO_4 anhidro, éste se concentró a presión reducida. El sólido marrón obtenido se filtró y se lavó con agua fría.

R 37-65%, p.f. ($^{\circ}\text{C}$) 199-200

$^1\text{HRMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.08 (s, 3H, CH_3), 6.74 (t, 1H, H_4 , $J=7.42$ Hz), 6.84 (d, 1H, H_3 , $J=7.91$ Hz), 6.92 (t, 1H, H_5 , $J=7.42$ Hz), 7.66 (d, 1H, H_6 , $J=7.42$ Hz), 9.29 (s, 1H, OH), 9.74 (s, 1H, CO_2H).

Procedimiento general para la síntesis de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (5)

La preparación de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (**5**) se realizó de acuerdo al procedimiento reportado por Bodanszky y Bodanszky (1984), con algunas modificaciones. Se agregó 0.25 g (1.25 mmol) de diciclohexilcarbodiimida (DCC) en 5 mL de N, N'-dimetilformamida (DMF), se agitó durante 10 minutos y se adicionó 0.18 g (1mmol) del ácido 2-N-(2'hidroxifenil)iminopropanoico (**4**). Inicialmente la mezcla se calentó a 154°C por 24 horas, siguiendo el progreso de la reacción por TLC. La mezcla se extrajo con 10 mL de acetato de etilo, el filtrado se lavó con agua, se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Posteriormente el producto obtenido se secó, se disolvió en 10 mL de metanol y se agregó 0.100 g de hidróxido de sodio; se agitó y calentó suavemente a 40°C por aproximadamente 5 minutos.

La solución se acidificó con HCl concentrado, se agitó y el sólido obtenido se filtró, se lavó con metanol frío y se secó. El crudo se purificó a través de cromatografía en columna eluyendo por gradiente con Hexano y luego con la mezcla Acetato de Etilo-Hexano (0.5:9.5 v/v), para obtener un sólido de color beige.

R 80-90%, p.f. ($^{\circ}\text{C}$) 98-100

$^1\text{HRMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.50 (s, 3H, CH_3), 7.49 (t, 1H, H_7 , $J=7.19$ Hz), 7.62 (t, 1H, H_6 , $J=7.67$ Hz), 7.94 (d, 2H, H_{5-8} , $J=7.40$ Hz).

RESULTADOS

La síntesis de la 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (**5**) se fundamentó en las propuestas de algunos trabajos que muestran compuestos relacionados a las quinoxalinas **1**, estructuras que han tenido interesante actividad antibacteriana, anticancerígena, antidepresiva y antimalárica, entre otras (Ali, Ismail, El-Gaby, Zabran y Ammar, 2000; Rangisetty, Gupta, Prasad, Srinivas, Sridhar y otros, 2001; Zuther, Jonson, Haselkorn, McLeod y Gornicki, 1999). La estrategia seguida para la síntesis de los compuestos involucró dos pasos de reacción (ver figura 1).

Para la preparación del ácido 2N-(2'-hidroxifenil)iminopropanoico (**4**) se siguió el procedimiento descrito por Ali et. al (2000) y Le Bris (1984), con algunas modificaciones, haciendo reaccionar *o*-aminofenol y piruvato de sodio en una relación molar (1:1) en ácido acético glacial y reflujo. El mecanismo para la formación del compuesto (**4**) involucró la adición nucleofílica del grupo amino en el *o*-aminofenol al grupo carbonilo del piruvato de sodio (ver figura 2).

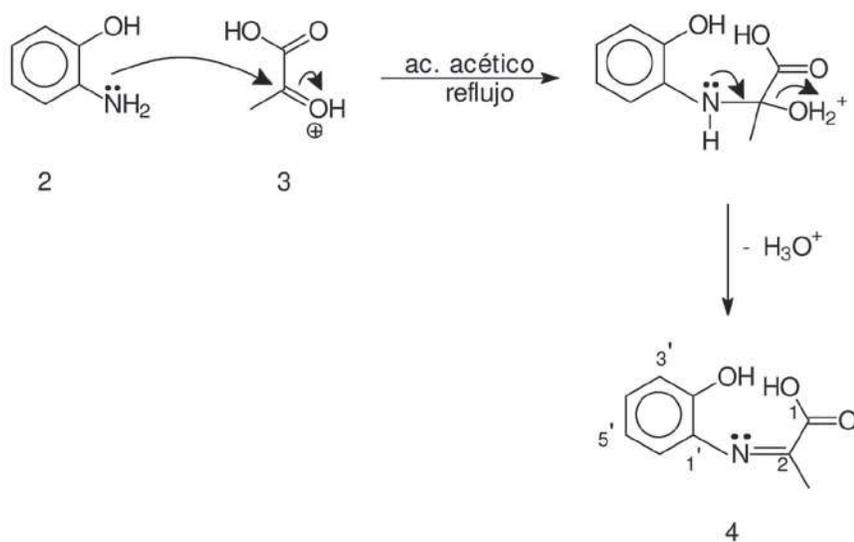


Figura 2. Proposición del mecanismo de reacción para obtener el compuesto 4

El espectro de $^1\text{HRMN}$ del compuesto (**4**) mostró un singlete en 2.08 ppm que integró para tres protones asignado al grupo metilo. En el espectro se encontraron los acoplamientos característicos de los protones aromáticos; se observó un triplete a 6.74 ppm característico del protón en el $\text{C}_{4'}$ con una constante de acoplamiento de 7.42 Hz. También se observó un doblete centrado en 6.84 ppm con una J_{orto} de 7.91 Hz, asignado al protón del $\text{C}_{3'}$, y un triplete a 6.92 ppm ($J = 7.42$ Hz) asignado al protón del $\text{C}_{5'}$. El doblete a campo bajo del espectro centrado en 7.66 ppm ($J = 7.92$ Hz) se asignó al protón del $\text{C}_{6'}$. Hacia campo bajo del espectro en 9.29 ppm se encontró un singlete que fue asignado al protón del grupo hidroxilo aromático y otro singlete en 9.74 ppm asignado al protón del grupo carboxilo (figuras 3 y 4).

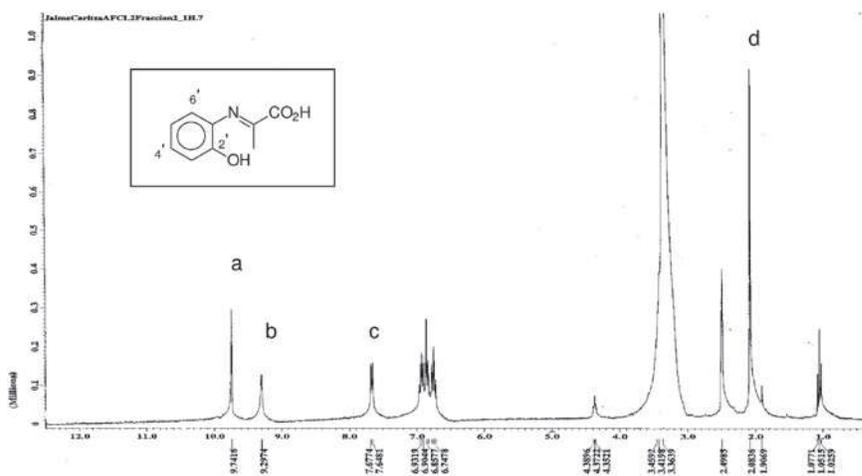
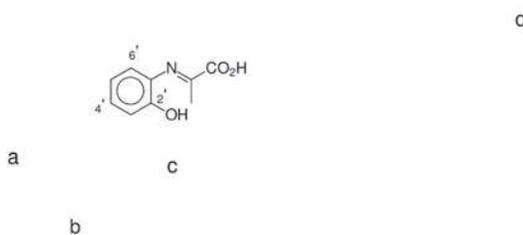


Figura 3. Espectro de $^1\text{H RMN}$ del Ácido 2N-(2'-hidroxifenil) iminopropanoico (**4**)

- a. 9.7416 ppm CO_2H
- b. 9.2974 ppm OH
- c. 7.6627 ppm $\text{H}_{6'}$
- d. 2.0836 ppm CH_3



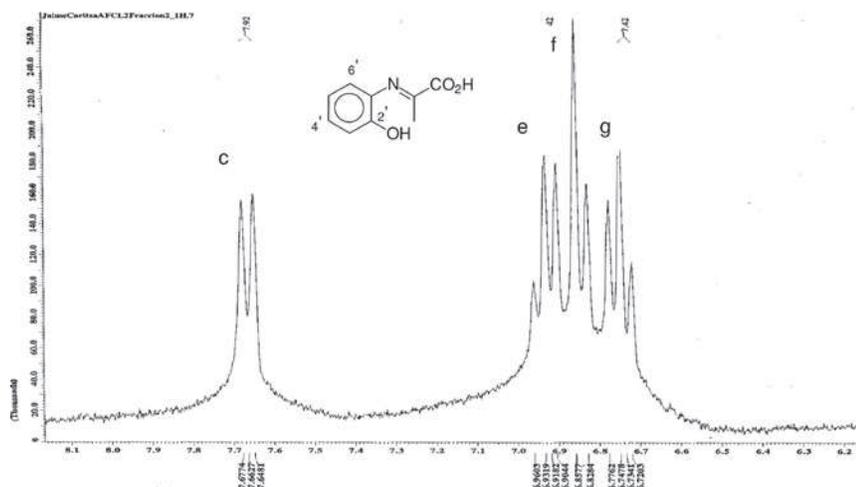


Figura 4. Espectro de ^1H RMN ampliado en la región aromática del Ácido 2N-(2'-hidroxifenil) iminopropanoico (4)

- c. 7.6627 ppm H₆.
- e. 6.9249 ppm H₅.
- f. 6.8431 ppm H₃.
- g. 6.7478 ppm H₄.

En el segundo paso de la reacción se procedió de acuerdo a lo reportado en la literatura con algunas modificaciones (Breznik, 1999; Kelly, 1997; Le Bris, 1984; Bodanszky y Bodanszky, 1984; León et. al., 2008). La ciclación de (4) se logró en dos etapas empleando N,N'-dimetilformamida y dicitclohexilcarbodiimida en una relación molar 1.25:1. Para la primera etapa, proponemos que el ácido carboxílico en (4) se adicionó a la dicitclohexilcarbodiimida para formar una O-acilisourea estable, la cual se aisló y purificó de acuerdo al procedimiento anteriormente descrito. En una segunda etapa y sin previa caracterización, esta O-acilisourea intermedia reaccionó intramolecularmente en condiciones básicas, bajo la forma del correspondiente fenóxido, a través de un mecanismo de sustitución nucleofílica en el carbono acilo (figura 5) para obtener finalmente el compuesto (5).

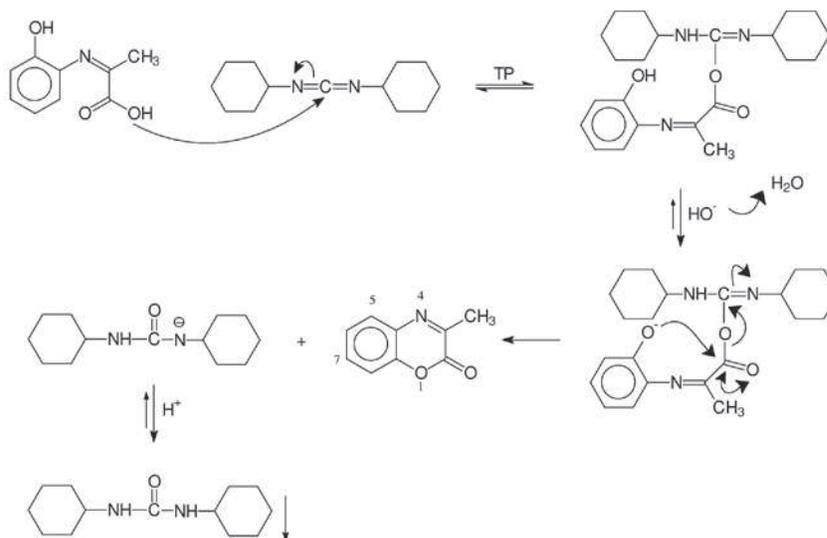


Figura 5. Proposición del mecanismo de reacción para obtener la 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (5)

El espectro de ¹HRMN (figuras 6 y 7) para el compuesto (5) mostró la señal característica de singlete para tres protones a 2.50 ppm que fue asignado a los protones del grupo metilo en la 1,4-benzoxazina. Los protones aromáticos en C₇ y C₆ aparecieron como tripletes centrados a 7.49 ppm y 7.62 ppm con *J orto* de 7.19 Hz y 7.67 Hz respectivamente. Hacia campo bajo del espectro se observó un doblete centrado en 7.94 ppm característico de los protones en C₅ y C₈ con una constante de acoplamiento de 7.40 Hz.

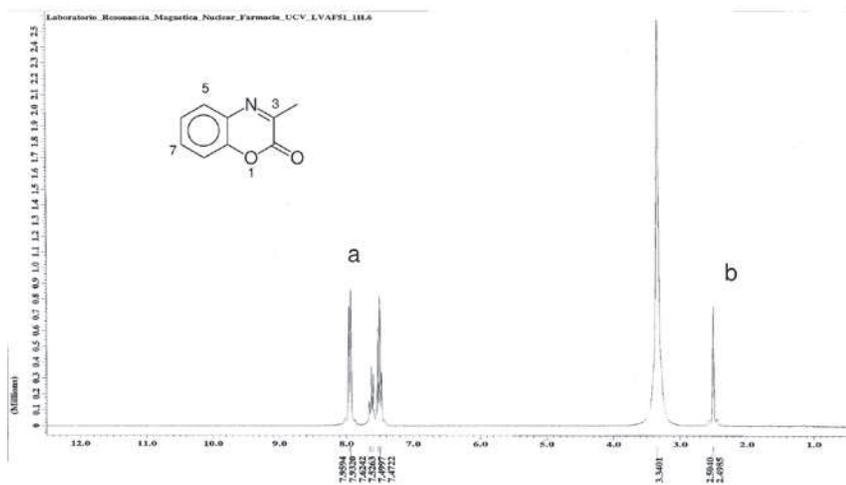


Figura 6. Espectro de ^1H RMN de la 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (5)

- a. 7.9457 ppm H_5, H_8
- b. 2.5040 ppm CH_3

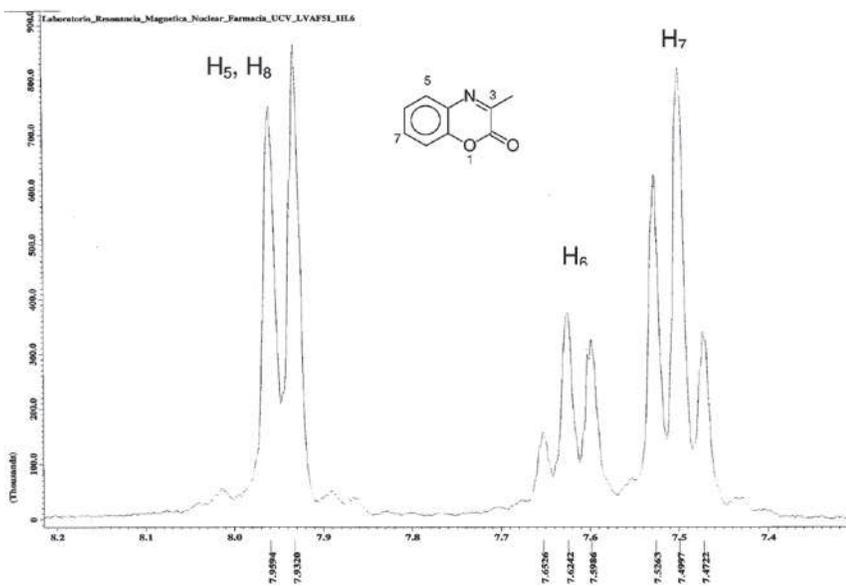


Figura 7. Espectro de ^1H RMN ampliado en la región aromática de la 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (5)

CONCLUSIONES

En esta investigación se preparó el compuesto 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (**5**), con rendimiento general entre 80-90%, corroborándose las estructuras propuestas para cada uno de los compuestos a través de la técnica espectroscópica $^1\text{HRMN}$. La síntesis de este compuesto representa un aporte importante para la investigación orientada hacia la obtención de nuevos compuestos con potencial actividad biológica.

La síntesis de 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina representa una herramienta didáctica en el laboratorio de Química Orgánica, con la cual el estudiante logra interpretar algunas de las transformaciones que sufren las moléculas en el curso de una reacción orgánica, a través del estudio de los distintos mecanismos involucrados, así como explicar la secuencia sintética de un compuesto sencillo y de utilidad práctica.

Finalmente, se propone continuar en la condensación de la 3-metil-2-oxo-1,4-benzoxazina (**5**) con diferentes aldehídos aromáticos, a fin de obtener derivados de las 3-estiril-2-oxo-benzoxazinas, bioisómeros de las quinoxalinas, de las cuales se conoce su interesante actividad biológica, entre ellas la antimalárica.

En agradecimiento a la Universidad Central de Venezuela, específicamente al Laboratorio de Síntesis Orgánica y al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear, Facultad de Farmacia, y al Instituto Pedagógico de Caracas, Departamento de Biología y Química, Laboratorio de Química Orgánica, por el apoyo a la investigación.

REFERENCIAS

- Alerta sanitaria: la malaria reaparece en Miranda. *El Nacional*. 2008-05-24 [Artículo en línea]. Disponible: <http://venezuelanoticia.com/archives/3487>. [Consulta, 2008, junio 28]
- Ali, M; Ismail, M; El-Gaby, M; Zabran, M y Ammar, Y. (2000). *Síntesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Quinoxalinone Derivatives. Molecules*. 5, 864-873

- Bodanszky, M. y Bodanszky, A. (1984). *The Practice of Peptide Synthesis*.
Germania: Springer-Verlag
- Breznik, M, Hrast, V, Mrcina, A; Kikeli, D. (1999). Stereoselective synthesis
of (R)- and (S)-2-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine-2-
carboxylic acids-carboxylate and carboxamide. *Tetrahedron Asymmetry*.
(10), 153-167.
- Cox, F. (2002). "History of human parasitology". *Clin Microbiol Rev*, 15 (4):
595-612.
- Domínguez, J. (2002). Chemotherapeutic Agents Against Malaria: what
next after Chloroquine?. *Curr. Top. Med. Chem.* 2 (11) 1173-1185.
- Enfermedades de Notificación Obligatoria Priorizadas para MERCOSUR
Venezuela, 2.002-2.007. [Documento en línea]. Disponible: [http://
www.mercosursalud.org/Portugues/info/Boletins/Venezuela/ENO-
Priorizadas-MERCOSUR-2003-2008-ENERO.pdf](http://www.mercosursalud.org/Portugues/info/Boletins/Venezuela/ENO-Priorizadas-MERCOSUR-2003-2008-ENERO.pdf) . [Consulta, 2008,
junio 28]
- Hill, G. and Bramann, G. (1941). *Benzalpinacolone*. *Org. Synth. Coll.* Vol. I.
Gilman Jhohn Wiley & Sons. p. 81.
- Kelly, R; Martínez, C; Meras, R. (1997). Síntesis of (Z)-3-benzolidene-3,4-
dihidro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazine-5-carboxylic acid, a naturally occurring
inhibitor of glutathiones-transferase. *Heterocycles*. (45). 1, 87-93.
- Le Bris, M. (1984). Réaction de l'amino-2-nitro-5-phénol et du diamino-
2,5-phénol a vec vuelques acides et esters α -cètoniques. Synthèse
d'amino-7-benzoxazine-1,4-ones-2. *J. Heterocyclic. Chem.* 21, 551.
- León, C., Domínguez, J., Rojas, D., Rodrigues, J., Gamboa de
Domínguez, N., Gut, J., Rosenthal, Ph. y Vásquez, L. (2008). Síntesis
y actividad antimalárica de derivados 3-cloro-2N-aminosustituido-1,4-
naftoquinonas. *Revista de Investigación*, 64, 189-210
- Ministerio de Salud y Desarrollo Social (2004, septiembre) "alerta" [Datos
en línea] Reporte epidemiológico semanal para el nivel gerencial.
Disponible en: [2004http://www.msds.gov.ve/msdsweb/Index.html](http://www.msds.gov.ve/msdsweb/Index.html).
[Consulta. 2004, septiembre 16] año 10 N°36. Semana epidemiológica
N° 36 periodo del 05 de septiembre al 11 de septiembre del 2004
- Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la
Salud. (2003). Informe de la situación de los Programas de malaria en
las Américas (Basado en datos de 2002). 44. o Consejo Directivo. 55.

- A Sesión del Comité Regional. Washington, D.C., EUA, 22 al 26 de septiembre de 2003
- Rangisetty, J; Gupta, A; Prasad, P; Srinivas, N; Sridhar, P. y otros. (2001). Síntesis of new arylaminoquinoxalines and their antimalarial activity in mice. *J. Pharmacol.* 53, 1409-1413
- World Malaria Report, Organización Mundial de la Salud (OMS) y Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). Informe mundial sobre el paludismo 2005. (2005). [Documento en línea]. Disponible: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/mal-world-rpt-2005.htm>. [Consulta, 2008, febrero 02]
- Zuther, E; Jonson, J; Haselkorn, R; McLeod, R; y Gornicki, P. (1999). Growth of *Toxoplasma gondii* is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase. *PNAS.* 96 (23), 13387-13392