

Síntesis de nuevas bis-benzoxazinas del tipo 3,3'-Etilén-bis (3,4-dihidro-6-R-2H-1,3-benzoxazina), elucidación de sus estructuras y comparación de sus espectros de RMN¹H con espectros teóricamente calculados. (parte II)

*Augusto Rivera, Armando Sánchez y Edgar Ospina

* Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia

Pedro Joseph-Nathan**

** Departamento de Química del centro de investigaciones y de estudios avanzados, Instituto Politécnico Nacional, México D.F., México

SUMARIO

Aplicando la reacción de tipo Mannich entre fenol p-sustituído, formaldehído y etilendiamina en proporción 2:4:1 se logró obtener tres nuevas bis-benzoxazinas del tipo 3,3' -etilén-bis (3,4-dihidro-6-R-2H-1,3-benzoxazina) donde R = -O-CH₃, -Br, -CH₂-CH₃; cuyos espectros de RMN¹H se simularon e interpretaron a partir del programa LAOCN3.

ABSTRACT

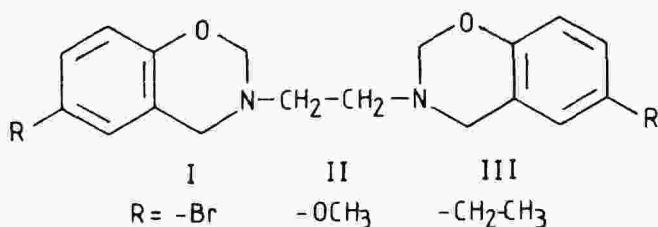
There new bis-benzoxazines of the type 3,3'-ethylene-bis (3,4-dihydro-6-R-2H-1,3-benzoxazine) were synthesized by reaction with p-susbtituted phenols and formaldehyde and primary amine in molecular ratio 2:4:1 respectively. Their structures were established by spectroscopical methods. Their RMN¹H spectra were interpreted using RMNSIM a microcomputer program developed from LAOCN3.

INTRODUCCION

A manera de complementación con una serie de compuestos análogos reportados en la literatura (1), (2), varios de los cuales han demostrado características antibacteriales (3), (4), se realizaron las síntesis de 3 nuevas bis-benzoxazinas utilizando fenoles para-sustituídos, formaldehído y etilendiamina en proporciones estequiométricas 2:4:1 respectivamente.

La reacción es conocida como una variante de la reacción de Mannich y en este caso los fenoles utilizados fueron p-bromofenol; p-etilfenol y p-metoxifenol.

La determinación de las estructuras correspondientes se realizó mediante técnicas espectroscópicas tales como IR, EM, RMN¹³, RMN¹H, complementada con el cálculo matemático de espectros de RMN¹H empleando un programa para micromputador implementado por nosotros a partir del LAOCN3 para simular dichos espectros, los cuales pueden ser comparados con los resultados experimentales, constituyéndose en uno de los mejores criterios de asignación de señales.



RESULTADOS Y DISCUSION

El tiempo en el cual transcurre la reacción, está relacionado con el tipo de sustituyente del fenol utilizado; sin embargo la cinética de la reacción es muy complicada e influyen muchos factores tales como: Temperatura, pH, concentración etc. además de la activación del anillo por lo que la ligera dependencia encontrada no es concluyente.

En todos los casos el producto se obtuvo junto con una buena cantidad de sustancias resinosas y coloreadas de características físicas parecidas, las cuales dificultaron en gran forma la purificación y son las responsables de los bajos rendimientos encontrados.

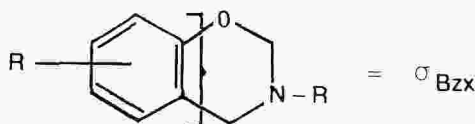
Los pesos moleculares calculados coinciden con los valores de masas de los correspondientes iones moleculares encontrados.

Las estructuras de los compuestos sintetizados fueron establecidas por medio del análisis conjunto de los espectros del RMN¹H y RMN¹³C para cada sustancia. Así pues, las señales de los espectros de RMN¹H se asignaron con la ayuda del cálculo teórico de los desplazamientos químicos utilizando los coeficientes de Shoolery (5), además de la comparación entre los espectros simulados con el programa RMNSIM desarrollado a partir del LAOCN3 y los espectros experimentales.

La asignación de RMN¹³C se realizó en forma sencilla para los carbonos alifáticos por medio de la comparación analógica y teniendo en cuenta la influencia de los grupos vecinos a cada carbono, mientras que los carbonos aromáticos se asignaron con base en el cálculo de los coeficientes de Hammett (6), para cada señal según la ecuación 1.

$$\delta_c = 128.5 + \sum \text{efecto} \quad (1)$$

donde \sum efecto, es la suma de la influencia de cada sustituyente (en orto, meta, para o ipso) respecto a un carbono determinado; desde luego, los valores efectivos de la influencia del anillo oxazínico no se encuentran en la literatura revisada, por lo que hubo necesidad de calcularlos y definirlos como σ_{Bzx} con base en el compuesto III.



Los valores encontrados fueron: C5, -0.4; C6, -6.5; C7, -2.0; C8, 12.6; C9, 27.1 y C10, -9,2 ppm. La aplicación de estos coeficientes convierte la ecuación 1 en 2 y

constituyen una buena aproximación para el cálculo teórico de los desplazamientos químicos de los carbonos de cualquier benzoxazina con un sólo anillo aromático.

$$c = 128,5 + \sigma_{Bzx} + \sum \text{efecto de los sustituyentes en 5,6,7 y 8} \quad (2)$$

El empleo de estos coeficientes nos permitió asignar correctamente las señales de los compuestos I y II.

PARTE EXPERIMENTAL

A dioxano (50 ml) se agregó formaldehído al 37% (3,2 ml, 40 mm) con agitación constante, la mezcla se enfrió hasta 10°C y luego se adicionó etiltendiamina (0,6 g, 10 mm) gota a gota; la mezcla se dejó en reposo y con refrigeración en baño de hielo por 5 minutos. Finalmente se agregó el fenol (20 mm) en dioxano y la mezcla se sometió a reflujo hasta lograr la máxima conversión de los reactivos como se pudo comprobar por medio del análisis cromatográfico en CD. El producto fue concentrado a presión reducida y purificado en CC en silica gel, eluyendo con benceno-acetato de etilo (8:2) con posterior recrystalización de los compuestos obtenidos I, II y III.

–3,3'-etilén-bis (3,4-dihidro-6-bromo-2H-1,3-benzoxazina) (I). Esta sustancia cristaliza en forma de agujas, revela con el reactivo de Draggendorff y tiene un punto de fusión de 178-179°C, es débilmente soluble en CHCl₃ y en dioxano caliente. Su rendimiento fue del 48.5% y el tiempo de reacción 14 horas.

–Espectro IR (KBr): ν max.: 2992 (C = C - H arom.); 2951, 2898 (-CH₂ - alif.); 2852 (O-CH₂-N); 1595, 1566, 1482 (C = C arom.); 1442, 1313 (-CH₂ -, N-CH₂); 1234, 1214 (Ar-O-CH₂-), 1149, 1121 (N-CH₂-, alif.); 1020 (-O-CH₂); 930 (ArBr); 875,808 cm⁻¹ (benc. 1,2,4-trisust.).

–Espectro RMN¹H (200 MHz, CDCl₃): δ : 2.91 (4H, s, R-CH₂-N); 3.98 (4H, s, Ar-CH₂-N); 4.85 (4H, s, O-CH₂-N); 6.65 (2H, d, J_{orto} = 8.66 Hz, H-C8); 7.06 (2H, d, J_{meta} = 2.40 Hz, H - C5); 7.19 (2H, dd, J_{orto} = 8.66, J_{meta} = 2.40 Hz, H-C7).

–Espectro RMN¹³C (50.4 MHz, CDCl₃): 49.4 (-CH₂-N); 51.2 (Ar-CH₂-N); 82.5 (O-CH₂-N); 110.6 (6); 117.7 (8); 121.0 (10); 129.8 (7); 131.4 (5); 156.3 (9) p.p.m.

–Espectro de masas (70 eV, IE); Iones m/e (%): 452 (M⁺, 1.6); 267 (4.6); 240 (4.3); 226 (30.7); 184 (3.6); 156 (5.0); 77 (22.1); 42 (100.0).

–3,3'-etilén-bis (3,4-dihidro-6-metoxi-2H-1,3-benzoxazina) (II). Este compuesto cristalino funde a 110-113°C. Es soluble en etanol, metanol, acetona, cloroformo benceno y tolueno. Su rendimiento es del 40% y el tiempo de reacción fue de 6 horas.

–Espectro I.R. (KBr): ν max.: 3005, 2966 (C = C - H arom.); 2950, 2910 (-CH₂- alif.); 2870 (O - CH₂-N); 2845 (CH₃OAr); 1622, 1590, 1505 (C = C arom.); 1445, 1434, 1398 (-CH₃, -CH₂ -, -CH₂-N); 1275 (Ar-OCH₃, Ar-OCH₂); 1149, 1125 (CH₂-N); 1040 (CH₃-O); 1020 (-CH₂-O); 870, 822, 817 cm⁻¹ (benc. 1,2,4 trisust.).

–Espectro RMN¹H (90 MHz, CDCl₃): δ : 3.00 (4H, s, -CH₂-N); 3.77 (6H, s, ArO-CH₃); 4.07 (4H, s, Ar-CH₂-N); 4.90 (4H, s, O-CH₂-N); 6.61 (2H, m, W_{1/2} = 4.5 Hz, H-C5); 6.80 (4H, m, H-C7 y H-C8).

–Espectro RMN¹³C (25.2 MHz, CDCl₃): 49.6 (R-CH₂-N); 50.6 (4); 55.6 (CH₃ OAr); 82.4 (2); 112.0 (7); 113.6 (5); 116.9 (8); 120.3 (10); 147.8 (9); 153.3 (6); p.p.m.

-Espectro de masas (70 eV, IE); Iones; m/e (%): 356 (M^+ , 43.3); 220 (18.1); 219 (28.9); 192 (15.6); 178 (100.0); 136 (94.9); 108 (56.7); 78 (31.9); 65 (36.8); 42 (77.3).

3,3'-etilén-bis (3,4-dihidro-6-etil-2H-1,3-benzoxazina) (III). Este compuesto presenta aspecto cristalino funde a 69-70°C y es soluble en éter etílico, éter de petróleo, cloroformo, acetona, acetato de etilo, benceno, tolueno y etanol caliente. Su rendimiento es del 25,6% y su tiempo de reacción fue de 6 horas.

-Espectro I.R. (KBr); ν max: 3000 (C = C-H arom.); 2960 (-CH₂- alif.); 2860 (O-CH₂N); 1618, 1590, 1505 (C = C arom.); 1453, 1320 (-CH₃, -CH₂, -CH₂-N); 1225 (Ar-O); 1138, 1130 (CH₂-N alif.); 1020 (-O-CH₂-); 865, 825 cm⁻¹ (benc.1,2,4, trisust.).

-Espectro RMN¹ H (90 MHz, CDCl₃); δ : 1.22 (6H, t, J = 7.5 Hz, CH₃-CH₂-); 2.59 (4H, q, J = 7.5 Hz, CH₃CH₂-Ar); 3.04 (4H, s, R-CH₂-N); 4.10 (4H, s, Ar-CH₂-N); 5.00 (4H, s, O-CH₂-N); 6.88 (2H, d, J orto = 8.4 Hz, H-C8); 6.93 (2H, d, J. meta = 2.6 Hz, H-C5); 7.12 (2H, dd, J orto = 8.4 Hz, J meta = 2.67 Hz, H-C7).

-Espectro de masas (70 eV, IE); Iones m/e (%): 352 (M^+ , 27.7); 218 (8.4); 217 (30.0); 190 (13.0); 176 (100.0); 134 (16.3); 106 (9.4); 91 (49.3); 42 (70.0).

BIBLIOGRAFIA

1. BURKE W.; J. Am. Chem. Soc.; **71**, 609 (1940).
2. BURKE W., SMITH R., WEATHERBEE C.; J. Am. Chem. Soc. **74**, 602 (1953).
3. MALDONADO M., ROBAYO E., RINCON J., ARTEAGA M.; Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas **3**, 63 (1980). CA; **95**, 62 102e (1981).
4. GOMEZ A., PEREZ C., RINCON J., ARTEAGA M.; Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas; 15-18 (1985).
5. SILVERSTEIN R.; "Identificación Espectroscópica de Compuestos Orgánicos"; Ed. Diana; México; 1980.
6. JOSEPH-NATHAN P.; Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1 y de Carbono-13; Monografía; OEA WASHINGTON D.C.; 1982