

Bromación regioselectiva de 6-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazolina. Asignación y correlación estructural de dos compuestos bromados obtenidos

González Nava Víctor Julián, Cervantes Cuevas Humberto*

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México

*Autor para correspondencia: hcc@correo.azc.uam.mx

Recibido:

19/Mayo/2016

Aceptado:

12/Julio/2016

Palabras clave:

Dihidrobenzoimidazoquinazolinas, bromación, regioselectiva

Keywords:

Dihidrobenzoimidazoquinazolines, regioselective, bromination

RESUMEN

El presente trabajo describe la síntesis de una dihidrobenzoimidazoquinazolina fluorada: 6-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazolina (**CIFDHBIQz 3**). La bromación regioselectiva de **3** da lugar al compuesto monobromado 2-Bromo-6-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazolina (**BrCIFDHBIQz 4**) y al dibromado 2,4-dibromo-6-(2'-cloro-6'-fluorofenil)-5,6-dihidrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazolina (**di BrCIFDHBIQz 5**). Se describe la síntesis, asignación y correlación estructural de **3** y de los dos compuestos bromados: **4** y **5**. En el proceso de síntesis del compuesto **3** mencionado, se utiliza un reactor de microondas (MO) monomodal utilizando como disolvente dimetilformamida (DMF). La bromación regioselectiva de **3** se realiza de forma convencional en una mezcla DMF/H₂O a temperatura ambiente. La caracterización, elucidación y asignación estructural de los compuestos **3**, **4** y **5** se lleva a cabo mediante sus puntos de fusión, espectroscopía IR y experimentos de RMN 1D (1H y 13C) y 2D (HSQC y HMBC) utilizando como disolvente DMSO-d₆.

ABSTRACT

This paper describes the synthesis of a fluorinated dihydrobenzoimidazoquinazoline: 6-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-5,6-dihydrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazoline (**CIFDHBIQz 3**). Regioselective bromination of compound **3** results in the monobromo compound 2-Bromo-6-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-5,6-dihydrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazoline (**BrCIFDHBIQz 4**) and the dibromated one 2,4-dibromo-6-(2'-chloro-6'-fluorophenyl)-5,6-dihydrobenzoimidazo[1,2-c]-quinazoline (**diBrCIFDHBIQz 5**). Synthesis, assignment and structural correlation of **3** and the two brominated compounds **4** and **5** are described. In the synthesis of compound **3** above, microwave reactor (MO) and dimethylformamide (DMF) as solvent were used. Regioselective bromination of **3** is carried out conventionally in a DMF/H₂O mixture at room temperature. Characterization and structural elucidation of compounds **3**, **4** and **5** is carried out by their melting points, IR and NMR experiments 1D (1H and 13C) and 2D (HSQC and HMBC) using as solvent DMSO-d₆.

Introducción

La familia de compuestos heterocíclicos dihidrobenzoimidazoquinazolininas (**DHBIQz**), bencimidazoles y las quinazolininas comparten propiedades biológicas comunes tales como antibacterianos (Raginee et al., 2013) y antifúngicos (Asif, 2014). Los bencimidazoles y **DHBIQz** tienen en común aplicaciones en el campo de la electroquímica como inhibidores de la corrosión de aceros (Gurudatt y Mohana, 2014) la protección de cobre y zinc (Kuznetsov y Podgornova, 2006) entre otros. Las **DHBIQz** son tetraciclos (anillos A, B, C y D) las cuales al oxidarse en las posiciones N₅ y C₆ del anillo C, dan lugar a las benzoimidazoquinazolininas (**BIQz**), algunas de ellas bromadas en las posiciones 2,4 del anillo D presentan propiedades como broncodilatadores (Rao y Bahekar 1999). Otras **DHBIQz** tienen aplicación como sondas en la detección de Hg²⁺ (Pandey et al., 2012) y otros tóxicos como Cu²⁺ and CN⁻ (Tang et al., 2013). En nuestro grupo de trabajo hemos sintetizado una serie de distintas **DHBIQz** en las cuales mediante reacciones de bromación regioselectiva es posible bromar la posición 2 del anillo D así como las posiciones 2,4 del mismo anillo D. La **DHBIQz** 2-bromo-6-(2',6'-diclorofenil)5,6-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolinina que hemos sintetizado, en particular ha resultado un excelente inhibidor de la corrosión en acero API 5L X52 en medio ácido (Aldana et al., 2016). Entre las reacciones de bromación de compuestos aromáticos reportadas y conocidas se mencionan, entre otras el uso de NBS en H₂SO₄ y CF₃COOH (Duan et al., 1999), también HBr con diversos oxidantes como *tert*-BuOOH, H₂O₂, y DMSO (Barhate et al., 1998) y el uso de Oxono con bromuros metálicos (Schmidt et al., 2012). En el presente trabajo se describe la síntesis de **CIFDHBIQz 3** y sus derivados bromados: **BrCIFDHBIQz 4** y **diBrCIFDHBIQz 5**.

Metodología

Se utilizó reactor de microondas CEM Discovery (MO), el avance de las reacciones se siguió por cromatografía en placa delgada (cpd) utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente y visualizando con luz UV de onda corta y larga, los puntos de fusión (pf) se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos, los espectros 1D de RMN de ¹H y ¹³C y 2D HSQC y HMBC se determinaron en un equipo BRUKER Ascend de 400MHz con DMSO-d₆ como disolvente, los espectros de IR se realizaron en estado sólido en un equipo BRUKER FT-IR.

Síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos

Obtención de **CIFDHBIQz 3**, (ver Figura 1): Se hace una mezcla homogénea del aldehído **2** con el bencimidazol **1** en cantidades equivalentes, se pasa la mezcla al reactor de MO, se agrega DMF (2.0 ml/ mmol) se programa a 20 wats y 60 °C. La reacción se monitorea por cromatografía en placa delgada (cpd) utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo, en caso necesario se adiciona un pequeño exceso de aldehído hasta la desaparición completa del bencimidazol **1**. La reacción se termina adicionando agua fría seguido de una disolución de Na₂CO₃, el producto precipita como sólido amarillo, se filtra lava y seca. El rendimiento es de 93 % y pf 223-224 °C. ¹H RMN (400MHz): δ (DMSOd₆) 7.954 (1H, dd, 7.6, 1.4Hz, H₁), 7.683(1H, s, H₆), 7.661(1H, s, NH), 7.651 (1H, d, 8.0, H₁₁), 7.473(2H, m, H₁₆,H₁₇), 7.240(2H, m, H₃,H₁₅), 7.176(1H, dd 8.0, 7.2, 1.0Hz, H₁₀), 7.075(1H, dd 7.2, 1.0Hz, H₉), 6.827 (1H, dd, 8.0 Hz, H₈), 6.783(1H, dd 7.3, 1.0Hz, H₂), 6.671 (H, d 8.0Hz, H₄); ¹³C RMN (100MHz): δ (DMSO d₆) 162.14(C₆'), 147.36(C_{12a}), 144.26 (C_{11a}), 143.36 (C_{4a}), 133.45(C₂'), 132.91(C_{7a}), 132.44 (C₄'), 132.07(C₃), 126.90(C₃'), 124.90(C₁'), 124.77(C₁'), 122.79(C₁₀), 122.64(C₉), 119.23 (C₁₁), 117.83(C₂'), 116.36(C₅'), 114.01(C₄), 110.65(C_{12b}), 109.48 (C₈), 109.55(C₈'), 63.90(C₆). IR ν_{max}/cm⁻¹: 3182, 1616, 1527, 1403, 1267, 1095, 730.

BrCIFDHBIQz 4: A una mezcla homogénea de **3** (0.5 mmol) con NaBr (0.5 mmol) y Oxono (0.5 mmol) se agrega 1.0 ml de DMF, se deja en agitación y se monitorea por cpd utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo, al cabo de 40 minutos la reacción termina, se adiciona agua fría, el producto precipita como sólido amarillo el cual se filtra, lava y seca. Se obtiene en 80% con pf 255-256 °C. El compuesto muestra leve fluorescencia en la luz UV. ¹H RMN(400MHz): δ (DMSO-d₆) 8.010 (1H, d 2.0 Hz, H₁), 7.896(1H, s, NH), 7.706(H, s, H₆), 7.665(2H, d 8.0 Hz, H₁₁), 7.474(2H, m, H₃,H₄'), 7.373(1H, dd 8.6, 2.0Hz, H₃), 7.219(2H, m, H₁₀,H₅'), 7.109 (1H, d 7.6 Hz, H₉), 6.858(1H, d 8.0Hz, H₈), 6.724(1H, d 8.7 Hz, H₄); ¹³C RMN (100MHz): δ(DMSO-d₆) 162.09 (C₆'), 145.88 (C_{12a}), 143.89(C_{11a}), 142.45 (C_{4a}), 134.45(C₃), 133.38(C₂'), 132.79(C_{7a}), 132.62 (C₄'), 126.98 (C₃'), 126.68(C₁'), 124.47(C₁'), 123.15 (C₉,C₁₀), 119.40(C₁₁), 116.38 (C₅'), 116.20(C₄), 112.20 (C_{12b}), 109.71(C₈), 108.44(C₂'), 63.77(C₆). IRν_{max}/ cm⁻¹: 2356, 1627, 1530, 1470, 1270, 1073, 880, 749, 604.

diBrCIFDHBIQz 5: Se hace una mezcla homogénea en un mortero de **3** (0.5 mmol), MgBr₂ (0.55 mmol) y Oxono (0.5 mmol) con gotas de DMF, la reacción se sigue por

cpd con una mezcla hexano/acetato de etilo, ésta termina en 50 minutos. Se adiciona agua fría con lo cual precipita un sólido amarillo, se filtra, lava y seca, en este caso no muestra fluorescencia a la luz UV. El rendimiento es de 92% y el pf 234-235 °C. ¹H RMN (400MHz): δ(DMSOd₆) 8.122 (1H, s, H₁) , 7.835(1H, s, H₃), 7.786(2H, s, H₆, NH), 7.740 (1H, d 8.0Hz H₁₁), 7.463(2H, m, H₃;H₄'), 7.293(3H, m, H₉, H₁₀, H₁₇), 7.098(1H, d 8.0Hz, H₈); ¹³C RMN (100 MHz): δ(DMSOd₆) 162.20(C₆'), 144.48(C_{12a}), 140.67(C_{11a}), 140.34(C_{4a}), 137.72(C₃), 133.72 (C₂'), 132.79 (C₄'), 131.82(C_{7a}), 127.11(C₃'), 126.57(C₁), 124.56(C₉), 124.54 (C₁₀), 124.30(C₁'), 118.42 (C₁₁), 116.21(C₅'), 111.50(C_{12b}), 110.55(C₈), 108. 41(C₂), 108.33(C₄), 66.58(C₆). IR ν_{max}/cm⁻¹: 2355, 1608, 1492, 1226, 1149, 862, 749.

Resultados y discusión

La condensación entre la diamina presente en el bencimidazol **1** y el aldehído 2-cloro-6-fluorobenzaldehído **2** que da lugar a la ClFDHBIQz **3** es una reacción con muy buen rendimiento, en este caso un 93% y punto de fusión de 223-224 °C y muestra una fuerte fluorescencia en la luz UV de onda larga.

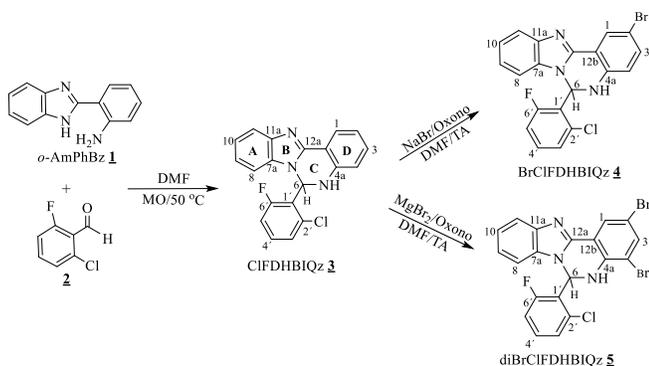


Figura 1. Esquema de reacción para la obtención de la ClFDHBIQz **3** y los bromoderivados BrClFDHBIQz **4** y diBrClFDHBIQz **5**.

La bromación regioselectiva en la posición 2 del anillo D de **3** permite obtener el compuesto monobromado BrClFDHBIQz **4**, la reacción se lleva a cabo utilizando NaBr y Oxono en DMF, en este caso se obtiene un rendimiento de 80%. La bromación de **3** utilizando MgBr₂ y Oxono en DMF da lugar al compuesto dibromado en las posiciones 2 y 4 del anillo D de **3** para dar lugar a diBrClFDHBIQz **5** con rendimiento de 92%, punto de fusión de 234-235°C (Ver la figura 1)

Tabla 1. Desplazamientos químicos δ(ppm) de ¹H y δ(ppm) de ¹³C de ClFDHBIQz **3**, BrClFDHBIQz **4** y diBrClFDHBIQz **5**. Los valores en negrita indican C cuaternarios.

¹ H δ (ppm)			¹³ C δ (ppm)			CF (J Hz)		
ClFDHBIQz 3	BrClFDHBIQz 4	diBrClFDHBIQz 5	ClFDHBIQz 3	BrClFDHBIQz 4	diBrClFDHBIQz 5	ClFDHBIQz 3	BrClFDHBIQz 4	diBrClFDHBIQz 5
H ₁	7.954	8.010	8.122	C ₁	124.90	126.68	126.57	
H ₂	6.783			C ₂	117.83	108.44	108.41	
H ₃	6.240	7.373	6.735	C ₃	132.07	134.45	137.72	
H ₄	6.761	6.724		C ₄	114.01	116.20	108.33	
NH	7.661	7.896	7.786	C _{4a}	143.36	142.45	140.34	
H ₆	7.683	7.706	7.786	C ₅	63.90	63.77	66.58	
H ₈	6.827	6.858	7.098	C _{6a}	132.91	132.79	131.82	
H ₉	7.075	7.109	7.293	C ₆	109.48	109.71	110.55	
H ₁₀	7.176	7.219	7.293	C ₆	122.64	123.15	124.56	
H ₁₁	7.651	7.665	7.740	C _{10a}	122.79	123.15	124.54	
H ₁₂	7.240	7.474	7.463	C ₁₁	119.23	119.40	118.42	
H ₁₇	7.473	7.474	7.463	C _{11a}	147.26	143.89	140.67	
H ₈	7.473	7.219	7.293	C _{12a}	147.36	145.88	144.48	
				C _{12b}	110.65	112.20	111.50	
				C ₁ '	124.77	124.47	124.30	d 15.0
				C ₂ '	133.45	133.38	133.72	d 6.0
				C ₃ '	126.90	126.98	127.11	d 1.5
				C ₄ '	132.44	132.62	132.79	d 10.0
				C ₅ '	116.36	116.38	116.21	d 22.0
				C ₆ '	162.14	162.09	162.20	d 253.0

CF(J Hz) indica las constantes de acoplamiento en Hz de los mismos compuestos **3**, **4** y **5** para los carbonos C₁' a C₆'.

La introducción de bromo en la posición 2 del anillo D del compuesto **4** y en las posiciones 2 y 4 del compuesto **5**, muestra desplazamientos químicos de los protones a campo bajo en general y en particular para H₈, H₉, H₁₀ del anillo A (Ver la tabla 1). Se observa la misma tendencia para H₁ y H₃ vecinos a los bromos del mismo anillo D, así como para el H₆ del anillo C. El efecto del bromo en los desplazamientos químicos de los carbonos de los compuestos mono- y dibromado **4** y **5** con respecto a **3** precursor de éstos, en general es poco significativo ya que hay muy poca variación de los valores de δ, excepto para los C₂ en **4** y **5** que tienen una diferencia de 9 ppm a campo alto con respecto a **3** y para C₄ la diferencia es de 6 ppm a campo alto en el compuesto **5**.

Es muy notoria la diferencia de los desplazamientos químicos δ de los carbonos halogenados: con bromo en C₂ para **4** y **5** y en C₄ para **5** δ es **108** ppm, con cloro en C₂' para **3**, **4** y **5** es **133** ppm y con fluor en C₆' para **3**, **4** y **5** es de **162** ppm. Lo anterior es acorde con las electronegatividades de los tres halógenos. Los 6 carbonos del fenilo que contienen fluor en C₆' unido a C₆ del anillo C en los compuestos **3**, **4** y **5**, muestran constantes de acoplamiento C-F características debido a la distancia entre el carbono en cuestión y el fluor: para C₁' ²J 15 Hz, C₂' ³J 5 Hz, C₃' ⁴J 1 Hz, C₄' ³J 10 Hz, C₅' ²J 22 Hz, C₆' ¹J 252 Hz.

Conclusiones

En el presente trabajo se describe la síntesis de tres nuevas dihidrobenzoimidazoquinazolininas, la primera ClFDHBIQz **3** se obtiene condensando o-aminofenil bencimidazol **1** con o-fluorobenzaldehído **2** en DMF a 60°C en reactor de microondas con alto rendimiento.



Los derivados bromados BrClFDHBIQz **4** y diBrClFDHBIQz **5** se obtienen en alto rendimiento por bromación regioselectiva de **3** utilizando NaBr/Oxono y Mgr₂/Oxono respectivamente. Las tres DHBIQz contienen fluor en su estructura, las dos últimas además contienen bromo, la BrClFDHBIQz **4** está bromada en la posición 2 del anillo D y diBrClFDHBIQz **5** está bromada en las posiciones 2,4 del anillo D. Las tres DHBIQz fueron caracterizadas y sus estructuras asignadas utilizando RMN 1D de ¹H y ¹³C y experimentos en 2D HSQC y HMBC. La tabla 1 permite correlacionar los desplazamientos químicos de los tres compuestos. Estos compuestos serán sometidos a pruebas tanto como inhibidores de la corrosión en aceros y otros metales, así como a otras pruebas de tipo biológico. Inhibidores de la corrosión en aceros y otros metales, así como a otras pruebas de tipo biológico.

Referencias

- Aldana-González J., Alfaro-Romo C., Cervantes-Cuevas, H., Rodríguez-Clemente E., Uruchurtu-Chavarín J., Romero M., Palomar-Pardavé M. M. (2016). Nueva dihidrobenzoimidazoquinazolina y su aplicación como inhibidor de la corrosión del acero API 5LX52 en medio ácido, XXXI Congreso de la Sociedad Mexicana de Electroquímica 30 mayo-03junio, Monterrey, N.L.
- Asif M. (2014). Chemical Characteristics, Synthetic Methods and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.* Article ID 3956372014, 1-27.
- Barhate N. B., Gajare A. S., Wakharkar R. D., Bedekar A. V. (1998). Simple and efficient chlorination and bromination of aromatic compounds using aqueous TBHP (or H₂O₂) and a hydrohalic acid. *Tetrahedron Lett.* 39: 6349-6350.
- Duan J. Zhang L. H., Dolbier W. R. Jr. (1999). A convenient new method for the bromination of deactivated aromatic compounds. *Synlett.* 1245-1246.
- Gurudatt D.M. and Mohana K. N. (2013). Synthesis of New Benzimidazole Derivatives and Their Corrosion Inhibition Performance on Mild Steel In 0.5 M Hydrochloric Acid. *Journal of Applicable Chemistry.* (2013). 2 (5): 1296-1314.
- Kuznetsov Y. I., Podgornova L. P. (2006). Inhibition of Copper and Zinc Dissolution with 5(6)-Nitrobenzimidazoles in Phosphate Electrolytes. *Zashchita Metallov,* 42: 76-82.
- Pandey R., Yadav M., Shahid M., Misra A., Pandey D. S. (2012). Design and synthesis of fluorescent 6-aryl[1,2-c]quinazolines serving as selective and sensitive 'on-off' chemosensor for Hg²⁺ in aqueous media, *Tetrahedron Letters* 53: 3550-3555.
- Raginee J., Agarwal D.D., Sahu P.K., Selvam D.T., Sharma Y., Gupta, R., Prakash A. (2013). Mild and highly efficient copper (II)sulfate catalyzed photosynthesis of 2-arylbenzimidazole using atmospheric air as an oxidant and its antibacterial study. *Med Chem. Res.* 22:1788-1794.
- Rao R.R., y Bahekar R. H. (1999). Synthesis of benzimidazo[1,2c]quinazolines as possible bronchodilators, *Indian J. Chem.,* 38B: 434-439.
- Schmidt R., Stolle A., Ondruschka B. (2012). Aromatic substitution in ball mills: formation of aryl chlorides and bromides using potassium peroxomonosulfate and NaX *Green Chem.,* 14: 1673-1676.
- Tang L., Wang N., Zhang Q., Guo J., Nandhakumar R. A. (2013). A New benzimidazole-based quinazoline derivative for highly selective sequential recognition of Cu²⁺ and CN⁻, *Tetrahedron Letters,* 54:536-540.