

Reacción selectiva de bromación de 6(2,6-diclorofenil) dihidrobenzo-[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina, síntesis y asignación estructural de 2 compuestos obtenidos

Alfaro Romo Ana Cristina, Cervantes Cuevas Humberto

Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Departamento de Ciencias Básicas
Área de Química, San Pablo No. 180. Colonia Reynosa Tamaulipas, México, D.F. CP 02200.

hcc@correo.azc.uam.mx

Fecha de aceptación: 4 de Agosto de 2015

Fecha de publicación: 23 de Septiembre de 2015

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis y asignación estructural por RMN de ^1H , ^{13}C y correlación heteronuclear HSQC y HMBC de 2 dihidrobenzoimidazoquinazolinas bromadas 2 y 3 obtenidas a partir de 6(2,6-diclorofenil)dihidrobenzo[4,5c]quinazolina(2diCIDHBIQz 2). con NaBr/Oxono y DMF a temperatura ambiente (TA) produce solamente 2-bromo-6(2,6-diclorofenil) dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina(2BrdiCIDHBIQz 2). Con MgBr₂/Oxono en DMF a TA, Forma selectivamente 2,6-dibromo-6(2,6-diclorofenil)dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina (2,4-diBrdiCIDHBIQz 3). En ningún caso se observan los productos de oxidación de las benzoimidazoquinazolinas correspondientes.

Palabras clave: dihidrobenzoimidazo[1,2-c]quinazolinas, bromuro de sodio, Oxono.

ABSTRACT

The present work describes the synthesis and structural assignation by ^1H , ^{13}C and heteronuclear correlation HSQC and HMBC NMR experiments of two brominated dihydrobenzoimidazoquinazolines 2 and 3 from 6(2,6-dichlorophenyl)dihydrobenzo[4,5]imidazo [1,2c]quinazolinine(diCIDHBIQz 1). Reacting with NaBr/Oxone in DMF at RT, only yields 2-bromo-6(2,6-dichlorophenyl) dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazoline(2BrdiCIDHBIQz 2). MgBr₂/Oxone in DMF at RT results in 2,6-dibromo6(2,6dichlorophenyl)dihydrobenzo[4,5] imidazo [1,2c]quinazoline(2,4diBrdiCIDHBIQz 3) as the only product. In any case concurring dihydrobenzoimidazoquinazoline oxidation to benzoimidazoquinazoline by Oxone was not observed.

Key words: dihydrobenzoimidazo[1,2-c]quinazolines, sodium bromide, Oxone.

INTRODUCCIÓN

Las 5,6-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]quinazolininas (**DHBzImQz**) son compuestos tetracíclicos relacionadas a los bencimidazoles y quinazolininas, muestran propiedades farmacológicas variadas como antifúngicas (Insuasty, B.A. et al 2006), antibacterianas (Bubby et al., 2012) y aplicaciones tales como sondas fluorescentes (Tang, L, et al 2013)

Es importante señalar que las **DHBzImQz** son estables las cuales por oxidación dan lugar a las benzo[4,5]imidazo [1,2a]quinazolininas (**BzImQz**).

Los compuestos bromoaromáticos tienen particular importancia como intermediarios o productos finales en medicamentos, agroquímicos y especialidades químicas, ya que son susceptibles de presentar propiedades biológicas interesantes (Taylor, 2010). Por lo anterior hemos planteado la posibilidad de aplicar reacciones específicas de bromación de las **DHBzImQz** las cuales ya hemos preparado en nuestro laboratorio y que darían nuevos compuestos bromados adicionalmente y susceptibles de pruebas con interés farmacológico. Entre las reacciones de bromación de compuestos aromáticos reportadas y conocidas se mencionan, entre otras el uso del agente bromante NBS en H_2SO_4 y CF_3COOH (Duan et al., 1999); el uso HBr con diversos oxidantes como *tert*-BuOOH, H_2O_2 , y DMSO (Barhate, et al., 1998). La reacción de bromación de bencenos sustituidos es posible utilizando NaBr y otros bromuros metálicos con Oxono como oxidante. El Oxono® es una sal triple ($2KHSO_5 \times KHSO_4 \times K_2SO_4$) conteniendo el oxidante peroximonosulfato de potasio $KHSO_5$. (Schmidt et al., 2002), se encontró que la oxidación de alcoholes bencílicos ocurre principalmente con poca actividad bromante (Koo et al., 2002).

METODOLOGÍA

Se utilizó un reactor de microondas CEM Discovery, 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, los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no están corregidos, los espectros 1D de RMN de 1H y ^{13}C y 2D HSQC y HMBC se determinaron en un equipo BRUKER Ascend de 400MHz con $DMSO-d_6$ como disolvente, los espectros de IR se realizaron en estado sólido en un equipo BRUKER FT-IR

Síntesis y caracterización de los compuestos obtenidos:

6-(2,6-diclorofenil)dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina (diCIDHBIQz **1**): en un tubo reactor de MO se adiciona (*o*-aminofenil)bencimidazol (0.125g, 0.6mmol) y 3.0 ml de DMF/ H_2O (1:1), en seguida 2,6-diclorobenzaldehído (0.122g, 0.7 mmol) el reactor se programa a 55 °C durante 15 minutos. La reacción es completa (cpd) se adiciona 30 ml de H_2O y se basicifica con Na_2CO_3 . El sólido se filtra y lava con agua fría, se seca y se obtiene un sólido crema con 94% de rendimiento y p.f. 218-219 °C. 1H RMN (400MHz): δ ($DMSO-d_6$) 7.951 (1H, dd 7.6, 1.1Hz, H_1), 7.816(1H, d 1.4Hz, H_6), 7.594(2H, m H_{11} , H_{15a}), 7.405(2H, m, $H_{16}NH$), 7.320(1H, d 8.0Hz, H_{15b}), 7.169 (1H, td 8.2, 7.2, 1.5Hz, H_3), 7.113(1H, td 8.0, 7.2, 1.0Hz, H_{10}), 6.940(1H, td 8.0, 7.2, 1.0Hz, H_9), 6.718 (2H, m, $H_{2,4}$), 6.522(1H, d 8.0Hz, H_8); ^{13}C RMN (100MHz): δ ($DMSO-d_6$) 147.68(C_{12a}), 144.23(C_{11a}), 143.71 (C_{4a}), 136.32(C_{14a}), 135.21(C_{14b}), 132.80 (C_{7a}), 132.55(C_{13}), 131.85(C_3), 131.66(C_{16}), 131.28(C_{15a}), 129.11(C_{15b}), 124.87(C_1), 122.52 (C_{10}), 122.38 (C_9), 118.97(C_{11}), 117.50(C_2), 113.75(C_4), 110.11(C_{12b}), 109.55(C_8), 66.70(C_6).

IR ν_{max}/cm^{-1} : 1617, 1526, 1328, 1270, 781, 735, 460.

2-bromo-6(2,6-diclorofenil)dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina (2Br diCIDHBIQz **2**). Una mezcla de diCIDHBIQz **1** (0.109g, 0.3 mmol), Oxono (0.215g, 0.35 mmol) y NaBr (0.031g, 0.3 mmol) fue molida hasta tener una mezcla homogénea, pasada a un matraz con agitación a la que se adiciona DMF 1.5 ml, se sigue por cpd hasta transformación completa. La reacción se termina adicionando 30 ml de H_2O ,

unas gotas de disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}$ y Na_2CO_3 , se agita por 15 minutos, el sólido formado se filtra y lava con metanol y agua fría, se filtra al vacío y se obtiene un sólido crema en 63% y p.f. 288-290 °C. ^1H RMN (400MHz): δ (DMSOd6) 7.992(1H, d 2.3 Hz, H_1), 7.886(1H, d 1.2Hz, H_6), 7.820(1H, s, NH), 7.720(1H, d 8.0Hz, H_{15a}), 7.651(1H, d 8.0 Hz, H_{11}), 7.506 (1H, t 8.0Hz, 7.445(1H, d 7.9Hz, H_{15b}), 7.362(1H, dd 8.6, 2.4Hz, H_3), 7.171(1H, dt 8.0, 7.3, 1.0Hz, H_{10}), 7.036(1H, dt 8.0, 7.3, 1.0Hz, H_9), 6.704(1H, d 8.7Hz, H_4), 6.546(1H, d 8.1Hz, H_8). ^{13}C RMN (100MHz): (δ DMSOd6) 146.20(C_{12a}), 144.15(C_{11a}), 142.92(C_{4a}), 135.95(C_{14a}), 135.14 (C_{14b}), 134.43(C_3), 132.84(C_{7a}), 132.45(C_{16}), 132.28(C_{13}), 131.63(C_{15a}), 129.61(C_{15b}), 126.72(C_1), 123.02(C_{10}), 122.96(C_9), 119.47(C_{11}), 115.95(C_4), 111.81(C_{12b}), 109.74(C_8), 108.10(C_2), 66.58(C_6). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3294, 1619, 1528, 1330, 1190, 814, 746.

2,6-dibromo-6(2,6-diclorofenil)dihidrobenczo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina(2,4diBrdiCIDHBIQz **3**). En un mortero se adiciona diCIDHBIQz **1** (0.073g, 0.2 mmol), Oxono (0.123g, 0.2 mmol) y MgBr_2 (0.037g, 0.2 mmol), la mezcla fue molida hasta tener una consistencia homogénea, se adicionan 5 gotas de DMF continuando la molienda por 5 minutos más, se agrega Oxono (0.1230g, 0.2 mmol) se continúa moliendo por 5 minutos más hasta reacción completa (cpd). La reacción se termina adicionando 20 ml de agua, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{O}$ y Na_2CO_3 , se agita por 15 minutos, el sólido formado se filtra y lava con acetona, se filtra al vacío y se obtiene un sólido crema en 47% y p.f. 258-261 °C. ^1H RMN (400MHz): δ (DMSOd6) 8.065(1H, d 1.6 Hz, H_1), 7.916(1H, s, H_6), 7.758(1H, d 1.7Hz, H_3), 7.677,(2H, m, H_{11} , H_{15a}), 7.459(3H, m, H_{15b} , H_{16} , NH), 7.193 (1H, t 7.5Hz, H_{10}), 7.080 (1H, t 7.7Hz, H_9), 6.740(1H, d 8.0, H_8). ^{13}C RMN (100MHz): δ (DMSOd6) 145.36(C_{12a}), 144.29(C_{11a}), 140.41(C_{4a}), 136.60(C_3), 136.00(C_{14a}), 135.84(C_{14b}), 132.86(C_{7a}), 132.50(C_{13}), 132.22(C_{16}), 131.41 (C_{15a}), 129.50 (C_{15b}), 126.26(C_1), 123.40(C_9), 123.23(C_{10}), 119.69(C_{11}), 113.39(C_{12b}), 110.20(C_8), 108.00 (C_2), 107.81(C_4), 66.89(C_6). IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3311, 1610, 1518, 1440, 1155, 751

2,6-diclorofenil)benzo[4,5]imidazo[1,2c]quinazolina(diCIBIQz **4**). En un matraz con agitación se adiciona diCIDHBIQz **1** (0.292g, 0.8 mmol) en 10 ml de acetona se agita y calienta en baño Maria hasta disolución completa, se agrega KMnO_4 (0.126g, 0.8 mmol) y se refluja por 1.0 hr, por cpd se observa el producto y un poco de **1**, se adiciona KMnO_4 (0.316g, 0.2 mmol), se continúa el reflujo por 30 minutos. Se filtra a vacío, el sólido se lava con etanol y acetona caliente, se concentra en rotavapor y se obtiene un sólido amarillo claro, cuyo rendimiento crudo es de 92%, p.f. 208-212 °C. ^1H RMN (400MHz): δ (DMSOd6) 8.715 (1H, dd 7.8, 1.2Hz, H_1), 8.086(1H, d 8.0Hz, H_4), 8.029(1H, 8.0Hz, H_{11}), 7.978(1H, ddd 7.2, 1.3Hz, H_3), 7.903(4H, m, $\text{H}_{2,15,16}$), 7.567(1H, t 7.6Hz, H_{10}), 7.300 (1H, t 8.3, 7.2, 0.9Hz, H_9), 6.330(1H, d 8.3Hz, H_8). ^{13}C RMN(100MHz) : δ (DMSOd6) 147.05(C_{12a}), 144.20(C_{11a}), 143.19(C_6), 142.04 (C_{4a}), 134.43(2 C_{15}), 134.14(2 C_{14}), 133.05(C_3), 131.90(C_{13}), 130.00(C_2), 129.68(C_{16}), 128.78(C_4), 128.35(C_{7a}), 126.62(C_{10}), 124.45 (C_1), 124.41(C_9), 120.63 (C_{11}), 118.42(C_{12b}), 111.97(C_8).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la síntesis de los compuestos bromados 2BrdiCIDHBIQz **2**, 2,4diBrdiCIDHBIQz **3** y el compuesto oxidado diCIBIQz **4**, se sintetizó previamente el precursor diCIDHBIQz **1** partiendo Ee 2-(o-aminofenil)bencimidazol y 2,6-diclorobenzaldehído en DMF/ H_2O irradiando en un reactor de microondas (MO) por 15 minutos a 55 °C con rendimiento cuantitativo. La monobromación y la dibromación selectiva de **1** es factible al utilizar como agentes bromantes NaBr/Oxono y $\text{MgBr}_2/\text{Oxono}$ respectivamente a temperatura ambiente con rendimientos moderados. La oxidación en una relación 0.8/1.0 mmol de **1**/ KMnO_4 en acetona a reflujo por 90 minutos dando el producto oxidado diCIBIQz **4** con alto rendimiento (Figura 1).

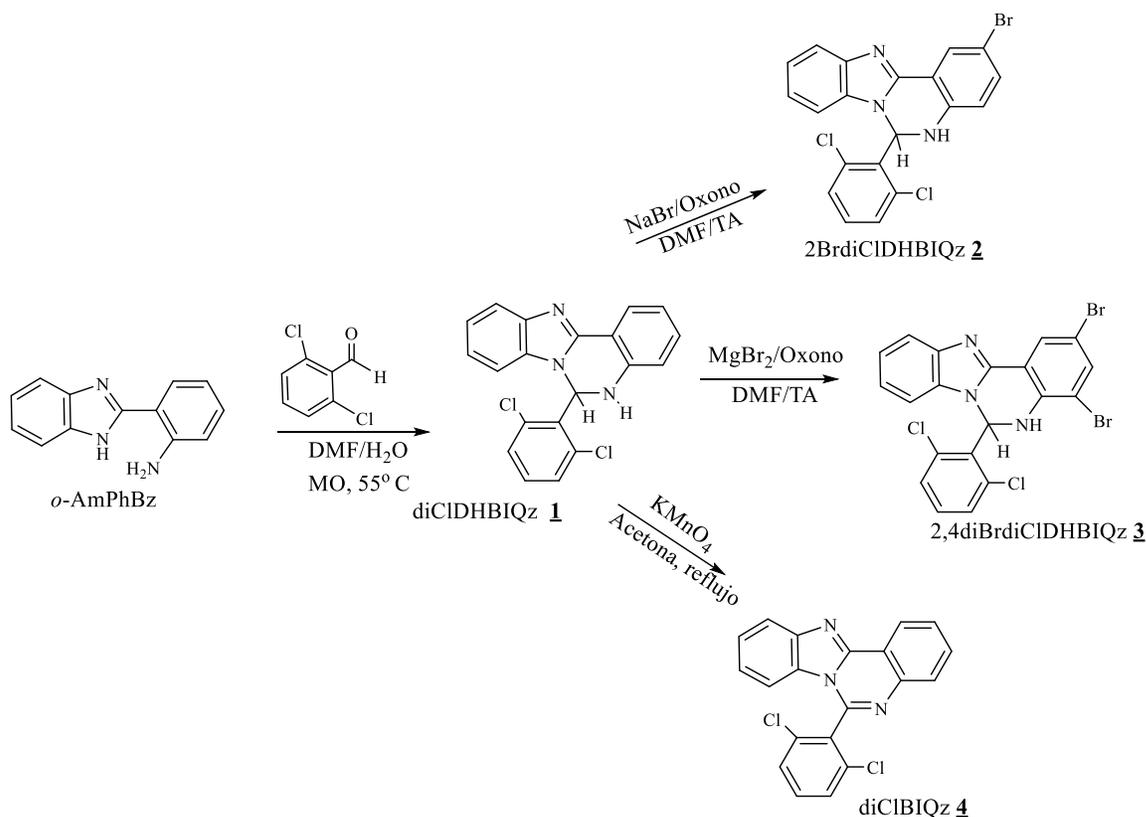


Figura 1

Se destaca que en las dos reacciones de bromación de **1** en las condiciones utilizadas se obtienen solamente **2** y **3**, no hay evidencia de los productos de oxidación del enlace C₆-N₅ del anillo C del tetraciclo ABCD que ocurre cuando la reacción de bromación se realiza a 60 °C, es decir, ocurre la óxido-bromación no selectiva dando 2,6diClIBIQz **4** con bromo en las posiciones 2 y 2,4 del anillo D, hecho atribuible al poder oxidante del Oxono.

Tanto el compuesto **1** como los productos bromados **2** y **3** presentan no-equivalencia en sus desplazamientos químicos de sus espectros de ¹H y de ¹³C en los 2C₁₄ (que soportan Cl) designándose como C_{14a} y C_{14b}. Los 2C₁₅ y 2H₁₅ de **1**, **2** y **3** presentan no-equivalencia y se designan como C_{15a}, H_{15a} y C_{15b}, H_{15b} respectivamente. Lo anterior sugiere que el anillo 2,6-dicloro-fenil adopta una conformación no-coplanar con el anillo C del sistema tetracíclico ABCD mediante el C₆ con hibridación sp³ dando lugar a la no-equivalencia mencionada. Cuando **1** se oxida con KMnO₄ da lugar al compuesto **4** que contiene el sistema tetracíclico aromático ABCD y el anillo 2,6-diclorofenil conjugado al sistema ABCD por lo que presentará coplanaridad y equivalencia en los desplazamientos químicos de C₁₄ y C₁₅H₁₅ (Figura 2).

La introducción de bromo en la posición 2 o en las posiciones 2,4 (ver Figura 1) de las materias primas para la preparación de (*o*-aminofenil)benzimidazol el cual se condensa con distintos aldehídos para dar lugar a las 5,6-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]quinazolinas haría el proceso poco viable. Por lo anterior se ha establecido un procedimiento que permite en un solo paso la obtención de las 5,6-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]quinazolinas bromadas en las posiciones 2 o 2,4 del anillo D, cabe mencionar que los compuestos bromados obtenidos no se encuentran reportados en la literatura. Se caracterizó y

asignó cada uno de los compuestos obtenidos tanto por IR como por RMN de 1D de ^1H y ^{13}C así como experimentos 2D HSQC y HMBC.

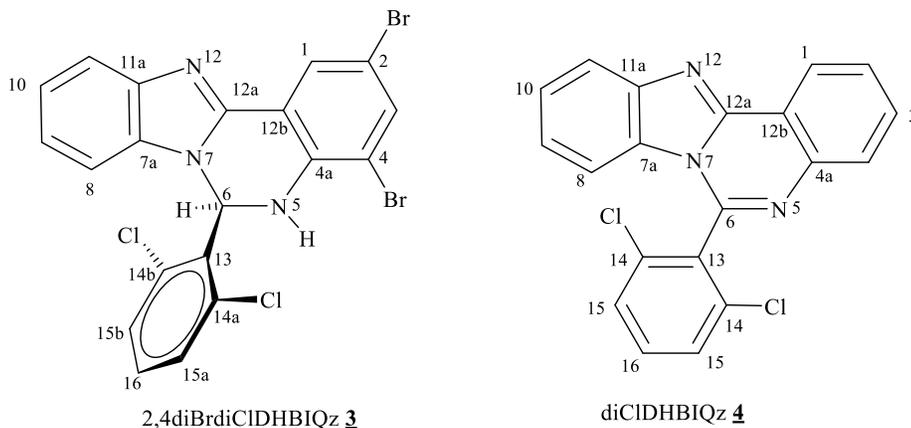


Figura 2

CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones óptimas para efectuar la monobromación con NaBr y Oxono así como la dibromación con MgBr₂/Oxono en DMF y TA, de **diCIDHBIQz 1** ambas regioselectivas. En nuestro caso aplicamos el proceso de bromación utilizando tanto NaBr como MgBr₂ con Oxono al sistema tetracíclico ABCD de las 5,6-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2a]quinazolinas en donde el N₅ del anillo C no-aromático de la quinazolina activa al anillo D para efectuar la monobromación o la dibromación regioespecíficas en un solo paso, no tenemos conocimiento previo de esta reacción.

REFERENCIAS

- Barhate, N. B.; Gajare A. S.; Wakharkar, R. D.; Bedekar, A. V. Simple and efficient chlorination and bromination of aromatic compounds using aqueous TBHP (or H₂O₂) and a hydrohalic acid. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6349-6350.)
- Bubby S. G., Gudennavar S. B., Nanje Godwa N. M., Bhattacharjee R., Gayathri V., Natarajan S. (2012). Synthesis, Characterization and Biological Activity Studies on 6-*p*-Dimethylaminophenyl-5,6-dihydrobenzoimidazo[1,2-*c*]quinazoline: Crystal Structure of the Title Compound and Comparative Study with Related Derivatives. *J. Chem. Crystallogr.*, 42: 305-312.
- Duan, J.; Zhang, L. H.; Dolbier, W. R., Jr. a convenient new methods for the bromination of deactivated aromatic compounds. *Synlett.* **1999**, 1245-1246.

Insuasty B. A., Torres H., Quiroga J., Abonía R., Rodríguez R., Nogeras M., Sánchez A., Saitz C., Alvarez S. L., Zacchino S. A. (2006). Synthesis, characterization and in vitro antifungal Evaluation of Novel Benzimidazo[1,2-c]quinazolines. *J. Chil. Chem. Soc.*, 51:927-932.

Koo, B-S., Lee, Ch. K., Lee, K-J.(2002), Oxidation of benzyl alcohols with oxone and sodium bromide *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 2115-2123.

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.*, **2012**, 14, 1673.

Tang, L., Wang, N., Zhang, Q., Guo, J., Nandhakumar, R., (2013) a new benzimidazole-based quinazoline derivative for highly selective sequential recognition of Cu^{2+} and CN^- , *Tetrahedron Letters* 54, 536–540.

Taylor, R. (Ed.) (1990), *Electrophilic aromatic substitution*; John Wiley & Sons: Chichester.