

2e)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SUSTITUCION ELECTROFILICA EN FENOXAZINAS VIA METALACION



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
Q U I M I C O
P R E S E N T A :
PATRICIA BARRERA RODRIGUEZ

México, D. F.

1990

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

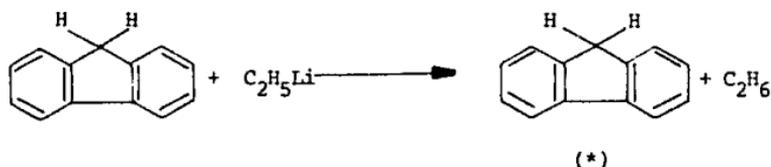
INDICE.

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
DISCUSION	10
PARTE EXPERIMENTAL	36
CONCLUSIONES	62
BIBLIOGRAFIA	64

INTRODUCCION.

Los términos metalación en general y litiación en particular, son usados en amplio criterio para describir una reacción de sustitución donde un H ácido es remplazado por un metal ó un litio para producir compuestos organometálicos u organolitios.

El uso de los compuestos organolitios como agentes metalantes data desde 1929, cuando se descubrió que el etil litio reacciona con fluoreno para producir 9-fluorenil litio (*); otros hidrocarburos análogos actúan similarmente.³¹



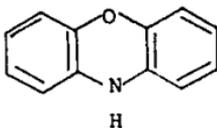
Estudios posteriores han demostrado que los compuestos organometálicos son muy efectivos en este tipo de metalación; la orientación y la eficiencia de una reacción de metalación por compuestos organolitios está en función del disolvente, de las condiciones experimentales y del agente metalante.

Los compuestos organolitios formados en una reacción de metalación pueden ser convertidos en una gran cantidad de derivados mediante el tratamiento apropiado; el átomo de litio puede ser remplazado por grupos: carboxil, hidroxil, metil, benzil, acetil, etc.

La metalación por compuestos organolitios ha tenido un importante crecimiento para muchas áreas de la química.

En heterocíclica, permite obtener intermediarios muy útiles para la síntesis de un buen número de derivados, que posteriormente al ser tratados con algún reactivo electrofílico darán productos con sustituyentes en diferentes posiciones a los que se obtendrían en una sustitución electrofílica normal.

La fenoxazina (1a) es un heterociclo poco investigado a pesar de que varios de sus derivados presentan una actividad biológica importante para la medicina. Debido a esto se efectuó una investigación en los métodos de preparación de fenoxazinas, para ver la importancia de la metalación de las mismas y además determinar la posición de sustitución.

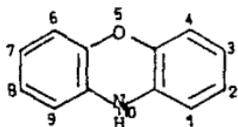


(1a)

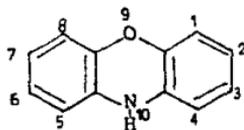
GENERALIDADES.

La fenoxyzina es un heterociclo formado por dos anillos benzénicos unidos en posición orto a un átomo de oxígeno ("oxa") y un átomo de nitrógeno ("aza").

Existen dos sistemas para numerarlas:



(I)



(II)

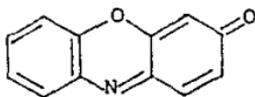
Hoy en día el sistema (I) es el más frecuentemente empleado y ha sido aprobado por el "Índice Cíclico Renovado",³ es usado en "Chemical Abstracts" y recomendado por las reglas de nomenclatura orgánica "IUPAC".⁴

El sistema (II) se emplea especialmente en la literatura Alemana, es el adoptado en Beilsteins Handbuseh.

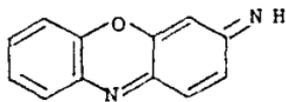
En éste trabajo nos referirémos al sistema (I).

Varios autores^{5,6,7} han estudiado y explicado la síntesis de fenoxyzinas, el método clásico basado en la primera síntesis de Bernthsen¹, que consiste en la condensación pirolítica de ortoaminofenol con el catecol; donde se demostró⁶ que la reacción pirolítica siempre se presenta entre dos moléculas de o-aminofenol actuando el catecol solamente como donador de protones.

Las fenoxazinas son sustancias cristalinas blancas ó amarillas, las nitrofenoxazinas presentan diferentes tonalidades de rojo. Es interesante saber que las fenoxazinas y sus derivados no forman clorhidratos. Muchas fenoxazinas tienen puntos de fusión abajo de 200° C, y son estables excepto aquellas sustituidas con grupos hidroxilo o amino en la posición -para- al átomo de nitrógeno, estos compuestos son fácilmente oxidados a 3H-fenoxazini-3-onas (III) y 3H-fenoxazini-3-inas (IV) .



(III)

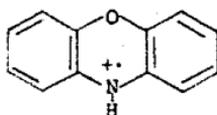


(IV)

El espectro de absorción en infrarrojo de la fenoxazina y de varias fenoxazinas sustituidas,^{8,9,10} revelan principalmente la absorción característica de los anillos orto sustituidos de benceno y las del grupo amino secundario (NH), estas últimas en la frecuencia de 3330 a 3413 cm^{-1} .

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear protónica fue reportado por Tuck y Scheiser.¹¹

Las fenoxazinas son conocidas porque se oxidan fácilmente. De acuerdo con Musso,¹² el primer estado de oxidación de fenoxazinas con un agente oxidante como cloruro férrico, bromo, permanganato de potasio, etc., es el catión radical fenoxazini (V) de color rojo violeta.



(V)

Las fenoxazinas son susceptibles a las reacciones de sustitución electrofílica como son: halogenación, bromación,¹³ cloración,¹⁴ nitración,¹⁵ Friedel-Crafts,^{9,16-18} y Vilsmeier-Haak.⁹

En lo que se refiere a las reacciones de metalación,¹⁹⁻²² las fenoxazinas, y algunos derivados tales como N-alkil ó N-aril son metaladas lentamente por n-butil litio en éter, en cada caso puede ocurrir una dimetalación. Un intento por obtener solamente el producto monometalado se realizó²³ utilizando metil litio, pero se obtuvo solamente pequeñas cantidades del producto.

La posición de la metalación puede ocurrir en las posiciones 1 ó 4. Guilman y Moore,¹⁹ realizaron experimentos con fenoxazinas metaladas seguidas por carbonación obteniendo fenoxazinas 4-ácido carboxílico en mayor proporción.

Pese a que la metalación en las posiciones -orto- es mayor en O>S>N, es posible que una fenoxazina esté metalada en la posición -orto- al nitrógeno, debido a esto, algunas veces se encuentran mezclas de productos metalados.

En lo que se refiere a las reacciones de metalación en general, los agentes metalantes más comunes son: butil y pentil litio, pero es el butil litio el más frecuentemente empleado ya que es el más reactivo de los dos.

Respecto al disolvente en una reacción de metalación los más usados son éteres tales como dietil éter y tetrahidrofurano (THF), además de hidrocarburos como hexano y pentano.

Generalmente las reacciones organometálicas proceden con mayor rapidez en disolventes etéreos que en hidrocarburos,²⁴⁻³⁰ ésto se atribuye al gran poder de solvatación de los éteres pensando en la formación de complejos entre el éter y el metal. Tales complejos son dímeros solvatados²⁷ de mayor reactividad que el polímero formado si existiera un hidrocarburo como disolvente.

La desventaja del uso de éteres como disolvente, es que éstos pueden ser atacados por algunos reactivos organometálicos, por lo que se puede considerar que existen reacciones competitivas entre el éter y el reactivo frente a un agente metalante.

Una interpretación de las reacciones de metalación señala las propiedades electrofílicas de la molécula organometálica y muestra las condiciones iniciales donde el heteroátomo es seguido por un ataque electrofílico de el catión metálico sobre el átomo de carbono donde se ha extraído un átomo de hidrógeno.

Posterior a la metalación, la molécula es tratada con un agente electrofílico para poder así obtener cualquier derivado que se desee y además poder determinar la posición donde se efectuó la metalación.

Los dos agentes más comunmente usados para preparar derivados son dióxido de carbono y halosilanos trisustituídos, pero en general se puede emplear algún otro agente electrofílico según sea el derivado que se desee obtener.

De tal modo la metalación de las fenoxazinas permite obtener un reactivo intermediario muy útil para la síntesis de varios derivados de gran importancia biológica.

Fenoxazinas biológicamente importantes y su uso industrial.

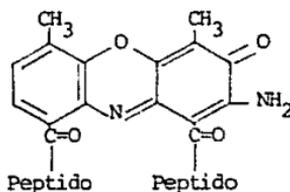
Investigaciones recientes muestran que en la naturaleza existe una gran cantidad de derivados de la fenoxazina, los cuales con escasas excepciones se encuentran en estado oxidado, principalmente como derivados de el 2-amino-3H-fenoxazin-3-onas.

A) Actiomocinas.

Las actiomocinas representan un grupo de antibióticos ampliamente relacionados con las fenoxazinas, muy tóxicas producidas por ciertas especies de *Streptomyces*.

La actiomocina A, descubierta en 1940 por Waksman y Woodruff³⁰ fué el primer antibiótico obtenido en forma cristalina a partir de microorganismos.

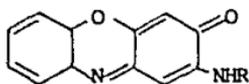
Investigaciones posteriores han reconocido la estructura "cromopeptídica" de ese antibiótico, basada en la estructura (VI).



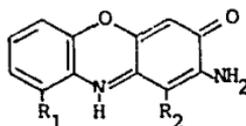
(VI)

B) Questionicina A (2-amino-3H-fenoxazin-3ona).

Algunas enzimas aisladas de: tejidos de mamíferos,³¹ de extractos de células libres de Streptomices antibióticos,³² y de las hojas de Tecoma Stans,³³ han mostrado la capacidad de catalizar la condensación del o-aminofenol a 2-amino-3H-fenoxazin-onas (VII), a la cual el nombre de Questionicin A le fue dado por Anzai,³⁴ et al.



(VII)



VIIa $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$, $R_2 = \text{COOH}$

VIIb $R_1 = R_2 = \text{COOH}$

VIIc $R_1 = \text{COOH}$, $R_2 = \text{CHO}$

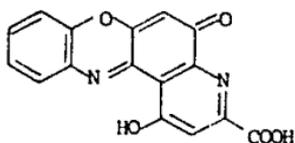
C) Metabolitos de los hongos.

Tres metabolitos de los hongos contienen la forma oxidada de la fenoxazina, éstos han sido aislados de varios hongos de la madera podrida. La constitución de esas sustancias han sido estudiadas por Gripenberg y por Cavill, et al,^{33,34} quienes asignaron las siguientes estructuras: cinnabarina (= polistictina) (VIIa), ácido cinabarico (VIIb), y tramenanguina (VIIc).

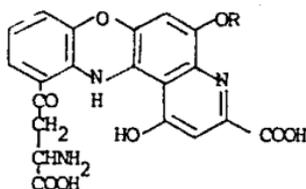
D) Omocromos.

Este nombre ha sido dado a una clase de pigmentos ácidos contenidos principalmente en la cromatina de los ojos de los insectos.

Butemandt et al,³⁵ han establecido la estructura de 3 omocromos: Xantomatina (VIII), rhodomatina (IXa), y omatina (IXb).



(VIII)



IXa R= β glucosa

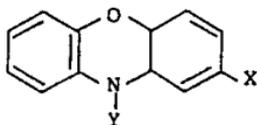
IXb R= SO₃H

Actividad biológica.

Algunos derivados de la fenoxazina tienen gran importancia farmacológica.³⁶ La estructura general presentada para las fenoxazinas con actividad biológica (X), donde X puede ser hidrógeno, halógeno, metilo, metóxido, acilo, nitrilo, ó trifluorometilo e Y un dialquiloamino sustituido.

Las pruebas farmacológicas muestran que la sustitución en la posición 2 produce una exaltación de la actividad farmacológica.

Estos compuestos han servido como depresivos para el sistema nervioso en particular como sedantes, antiepilépticos y tranquilizantes.³⁷⁻⁴² De actividad espasmolítica son las fenoxazinas 10-carboxilic-ácidos⁴² ó fenoxazinas 10-ditiocarboxilic-alquilamino esterés,⁴⁴ de actividad antitubercular varias 2,7 bisalquilamino 3H-fenoxazin-3-iminas⁴⁵.



(X)

DISCUSION.

Se han reportado varias rutas de síntesis de fenoxazinas,^{20,22,46-48} pero generalmente los rendimientos son bajos, y éstos métodos no son aplicables a un gran número de derivados.

Guilman y Moore,¹⁹ reportan un 5% de rendimiento de fenoxazina 4 ácido carboxílico (1d) al tratar fenoxazina (1a) con n-butil litio en éter y posteriormente con dióxido de carbono, comparando con un 52% de producto obtenido utilizando fenotiazina bajo las mismas condiciones²².

Las fenoxazinas son metaladas lentamente por n-butil litio en éter y en tal caso puede ocurrir una dimetalación²².

Posteriormente Blank y Baxter,⁴⁸ demostraron que los ácidos obtenidos por Guilman y Moore son fenoxazinas 1 ácidos carboxílicos (1b).

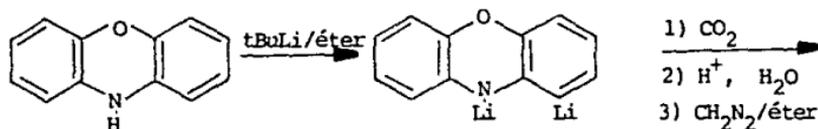
En nuestro intento por obtener derivados de fenoxazina con mejores rendimientos a los obtenidos inicialmente por Guilman y Moore,¹⁹ se procedió a metalar retomando lo investigado anteriormente.

El paso inicial del N-H de la fenoxazina con n-butil litio forma un litio compuesto, que al ser tratado con dióxido de carbono se obtiene el ácido carboxílico correspondiente.

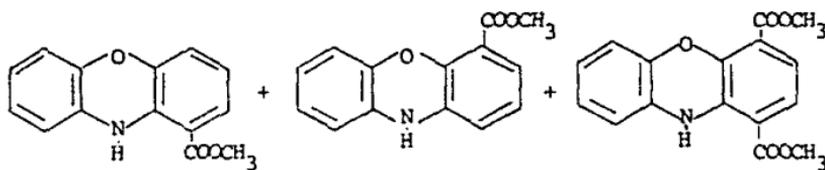
Ahora bien; por nuestro trabajo realizado observamos que la fenoxazina es dimetalada con buenos resultados al utilizar 3 eq de t-butil litio en éter a temperatura ambiente durante varias horas.

(Método A). Posteriormente a la metalación se trató el producto con dióxido de carbono, se obtuvieron los ácidos carboxílicos que al hacerlos reaccionar con solución etérea de diazometano dió como resultado los ésteres metílicos correspondientes.

Esquema 1



(1a)



(1b)

(1c)

(1d)

Se realizaron varios experimentos variando el tiempo de metalación; (ver la tabla 1).

Cuando se metaló durante 24 h se obtuvo 21% de un producto cristalino cuyo espectro de RMN protónica presenta en 3.8 ppm un singlete que integra para 3H de un metoxi, en 6.4 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina, en 7.3 ppm un multiplete que integra para 1H aromático de fenoxazina, en 8.8 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H. Además en el espectro de IR se observan en 1290 cm^{-1} una banda correspondiente al grupo ester metílico y en 3340 cm^{-1} una banda característica del grupo amino. El ión molecular es $241(M^+)$ lo cual corresponde al compuesto (1b): 1 metil ester fenoxazina.

También se obtuvo otro producto cristalino en 15%, cuyo espectro de RMN protónica presenta en 3.8 ppm un singlete que integra para 3H de un metoxi, en 5.4 ppm un singlete que integra para 1H del N-H, en 6.4 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina; con $J = 8\text{ Hz}$, $J = 1.9\text{ Hz}$. En espectroscopía de IR se observan en 1300 y 1720 cm^{-1} las bandas características del grupo ester, y en 3430 cm^{-1} la banda del grupo amino. El ión molecular (M^+) es de 241 y corresponde al peso molecular del isómero: 4 metil ester fenoxazina (1c).

Un tercer compuesto obtenido en pequeñas cantidades 1-2% cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 3.8 ppm un singlete que integra para 6H de dos grupos metoxi, en 6.7 ppm un multiplete que integra para 4H aromáticos de fenoxazina, en 7.3 ppm un singlete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina y en 9.2 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H.

En el espectro de IR se observan en 1760 cm^{-1} la banda del grupo ester, en 3330 cm^{-1} la banda característica del grupo amino; con ión molecular (M+) de 299 m/e, por lo que este compuesto fué identificado como 1,4 diester metílico de fenoxazina (1d).

Cuando el tiempo de metalación fué de 48 h se obtuvo 20% de (1b) , 21.7% de (1c), recuperandose a su vez 20% de la materia prima y a las 69 h de metalación se obtuvo 14.35% de (1b), 21.15 de (1c) y 25% de materia prima recuperada. (Ver tabla 1).

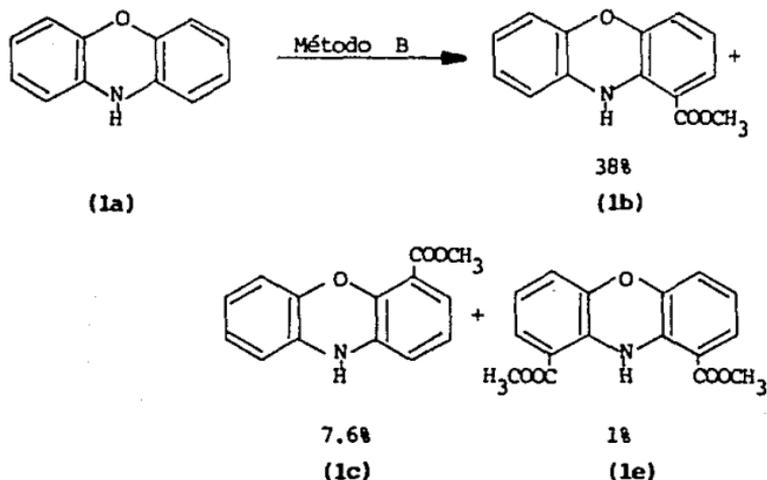
Tabla 1: Dimetalación, carbonatación y esterificación de fenoxazina. (Método A).

Exp	eq t-BuLi	Tiempo (h) metalación	Temp °C	Rendimiento %
1	3	24	25	21 (1b) 15 (1c) 1-2(1d) 40(1a)
2	3	48	25	21.5(1b) 21.7(1c) 1-2(1d) 20(1a)
3	3	48	25	19.2(1b) 22.2(1c) 2(1d) 21(1a)
4	3	69	25	14.4(1b) 21.2(1c) 1-2(1d) 25(1a)

Para tratar de mejorar los resultados obtenidos del isómero en la posición C-1 de la fenoxazina (1a), se empleó un segundo método (Método B) con nuevas condiciones de reacción de acuerdo con lo estudiado por Guilman y Moore para las fenotiazinas⁴⁹.

El método B consiste en el tratamiento de fenoxazina (1a) con 1.2 eq de n-BuLi en THF, seguido por la adición de CO₂ seco, evaporar el disolvente y redissolver el producto en éter anhidro para metalar con 1.3 eq de t-BuLi, después se trató el producto con CO₂ para obtener los ácidos carboxílicos que al reaccionar con diazometano dan los ésteres metílicos correspondientes.

Esquema 2



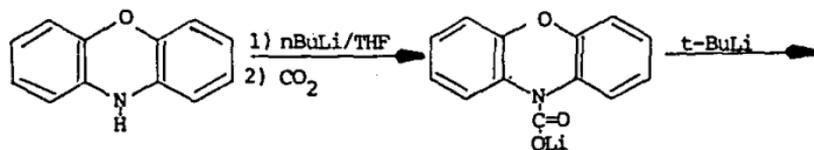
De este modo se obtuvo 37% del producto (1b), 7.6% de (1c), cuyas constantes espectroscópicas respectivamente corresponden a las ya reportadas.

Se obtuvo 1% de otro producto cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 3.9 ppm un singulete que integra para 6H correspondientes a dos grupos metoxi, en 6.6 ppm un multiplete que integra para 4H aromáticos de fenoxazina, en 7.4 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina, en 11.2 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H. Además en IR se observa en 1700 y en 3290 cm^{-1} las bandas características de los grupos ester y amino respectivamente. Por lo tanto este compuesto se identificó como 1,9 diester metílico de fenoxazina (1e).

Se recuperó 37% de materia prima (1a).

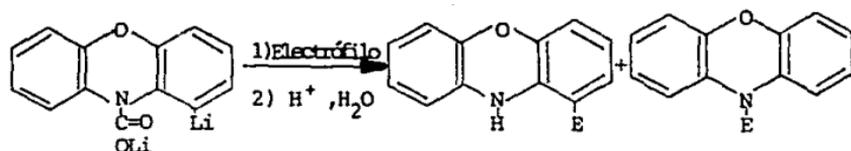
El tratamiento inicial del N-H de la fenoxazina (1a) con 1.2 eq de n-BuLi forma un N-litio anión que con la adición de dióxido de carbono gaseoso se obtiene el fenoxazin N-litio-carbamato (2), el cual con 1.3 eq de t-BuLi es metalado preferentemente en C-1 (3) y éste al reaccionar con un electrófilo, y con posterior hidrólisis ácida se obtienen los derivados de fenoxazina 1-sustituídos.

Esquema 3



(1a)

(2)

4a: E=CH₃b: E=C₂H₅c: E=C₆H₅COd: E=C₆H₅S

e: E=CHO

f: E=C₆H₅CH₂5a: E=CH₃f: E=C₆H₅CH₂

Para corroborar lo anteriormente expuesto realizamos algunos experimentos en los cuales metalamos fenoxazina (1a) bajo las condiciones antes especificadas (Ver parte experimental), y posteriormente se hizo una sustitución con diferentes electrófilos. Los resultados obtenidos muestran en todos los casos mayor proporción del isómero sustituido en C-1; en algunos casos se presentó una N-sustitución, pero no hubo indicios de una dilitiación. Estos resultados aparecen en la siguiente tabla:

Tabla 2: Fenoxazinas 1-sustituídas

Exp	Electrófilo	E-en fenoxazina	Rendimiento	%	
1	CH ₃ I	CH ₃ -	4a(70)	5a(6.6)	1a(7.6)
2	C ₂ H ₅ I	C ₂ H ₅ -	4b(31)		1a(12)
3	C ₆ H ₅ CO ₂ C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CO-	4c(62)		1a(18)
4	C ₆ H ₅ S ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ S-	4d(60)		1a(20)
5	(CH ₃) ₂ NCHO	CHO-	4e(60)		1a(6)
6	C ₆ H ₅ CH ₂ Br	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4f(55)	5f(8)	1a(37)

Al emplear yoduro de metilo (CH₃ I) como agente electrofílico se obtuvo en mayor cantidad (70%) el compuesto: 1 metil fenoxazina (4a), cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 2.1 ppm un singulete que integra para 3H de un metilo, en 4.9 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H, en 6.6 ppm un multiplete que integra para 7H aromáticos de fenoxazina. En el espectro de IR se observa principalmente la banda característica del grupo amino en 3430 cm⁻¹, lo que certifica la estructura del compuesto.

También se observó otro compuesto aceitoso, sensible a la luz cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 3.1 ppm un singulete que integra para un N-metilo, y en 6.7 ppm un multiplete que integra para los 8H aromáticos de la fenoxazina. En el espectro de IR solo se observan las bandas características para metilos y metilenos en 1360 y 1470 cm^{-1} y bandas pequeñas alrededor de 3000 cm^{-1} , correspondientes a los grupos aromáticos, pero no se observa la banda del grupo amino (N-H) por lo que este compuesto se identificó como 10 metil fenoxazina (5a). En este experimento solo se recuperó 7.6% de materia prima (1a).

En el tratamiento con yoduro de etilo ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$) como electrófilo se obtuvo un 31% de un compuesto aceitoso, muy sensible a la luz y en cuyo espectro de resonancia protónica realizada en DMSO para mejor resolución de las señales presenta en 1.2 ppm un triplete que integra para 3H, característico de un metilo unido a un metileno, en 2.5 ppm un cuadruplete que integra para 2H del metileno de un etilo, en 6.7 ppm un multiplete que integra para 7H aromáticos de fenoxazina, en 6.5 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H. En el espectro de IR se observan las bandas de los metilos y metilenos en 1460 cm^{-1} y en 3470 cm^{-1} la banda característica del grupo amino. Este compuesto se identificó como: 1 etil fenoxazina (4b) además en este experimento se obtuvo 12% de fenoxazina (1a) recuperada.

Al emplear benzoato de etilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$) como electrófilo se obtuvo en 62% un compuesto cristalino, cuyo

espectro de resonancia protónica presenta en 6.6 ppm un multiplete que integra para 7H aromáticos de la fenoxazina, en 7.6 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos del fenilo, en 9.5 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H. En IR se observa la banda característica del grupo amino en 3310 cm^{-1} , el ión molecular (M^+) de 287 representa el peso molecular del compuesto 1-benzoil fenoxazina (4c). En este experimento se recuperó 18 % de la materia prima (1a).

Al emplear difenil disulfuro ($\text{C}_6\text{H}_5\text{S}_2\text{C}_6\text{H}_5$) como electrófilo se obtuvo 60% del compuesto 1-tiofenil fenoxazina (4d), cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 6.1 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H; en 6.3 ppm un multiplete que integra para 1H aromático de fenoxazina, en 6.7 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos de un fenilo; en 7.25 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina. En el espectro de IR se observa principalmente la banda característica del grupo amino en 3390 cm^{-1} ; el ión molecular (M^+) de 291 representa el peso molecular del compuesto (4d). En este experimento se obtuvo 20% de fenoxazina (1a) recuperada.

En el tratamiento con dimetil formamida ($\text{CH}_3)_2\text{NCHO}$ como electrófilo se obtuvo 60% del compuesto 1-formil fenoxazina (4e) cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 6.6 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina; en 6.0 ppm un doblete que integra para 1H aromático de fenoxazina con $J = 3\text{ Hz}$, $J = 7\text{ Hz}$, en 9.1 ppm una banda ancha que integra para 1H

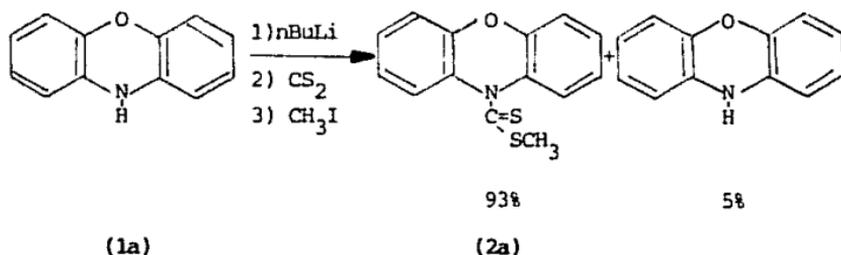
del N-H, en 9.8 ppm un singulete que integra para 1H del formilo. En el espectro de IR se observa en 1710 y 2730 cm^{-1} bandas características para el formilo, además de la banda del grupo amino en 3320 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 211 representa el peso molecular del compuesto (4e). En este experimento se recuperó 6% de la materia prima (1a).

Cuando se utilizó bromuro de bencilo ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$) como electrofílo se obtuvo en un 55% un producto cristalino cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 3.8 ppm un singulete que integra para 2H de un metileno, en 4.9 ppm una banda ancha que integra para 1H del N-H, en 6.2 ppm un multiplete que integra para 1H aromático de fenoxazina, en 6.65 ppm un singulete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina; en 7.3 ppm una banda ancha que integra para 5H aromáticos del fenilo. En el espectro de IR se observan principalmente las bandas de los grupos metilenos en 1470 y 1490 cm^{-1} , y la banda característica del grupo amino en 3410 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 273 corresponde al compuesto 1 bencil fenoxazina (4f).

En este mismo experimento se obtuvo otro producto (8%) cristalino, cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 4.7 ppm un singulete que integra para 2H correspondientes al N-CH_2 en 6.3 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina, en 6.7 ppm un singulete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina, en 7.3 ppm un singulete que integra para 5H aromáticos del bencilo.

En el espectro de IR se observa principalmente las bandas correspondientes a los grupos metileno en 1380 y 1490 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 273 representa el peso molecular del compuesto: 10 bencil fenoxazina (5f). También se obtuvo 37% de la materia prima (1a) recuperada.

Para comprobar la presencia de el litio carbamato (2), en la reacción de metalación y adición de CO_2 , se preparó el 10 ditiocarbamato de metilo (2a) mediante la siguiente reacción:



La fenoxazina (1a) es metalada con $n\text{-BuLi}$ en THF anhidro, con la adición de un exceso de disulfuro de carbono, se forma el N-litioditiocarbamato el cual con la adición de el electrófilo $\text{-CH}_3\text{I}$ forma con buenos resultados el 10 ditiocarbamato de metilo (2a), además de recuperar solamente un 5% de la materia prima (1a). El compuesto (2a) es cristalino y presenta en espectroscopía protónica las siguientes señales: en 2.6 ppm un singlete que integra para 3H de un S-CH_3 ; en 7.3 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina.

En el espectro de IR se observan las bandas características para los grupos metilénos y aromáticos en 1460 y 3000 cm^{-1} respectivamente. El ión molecular (M^+) de 273 representa el peso molecular del compuesto (2a).

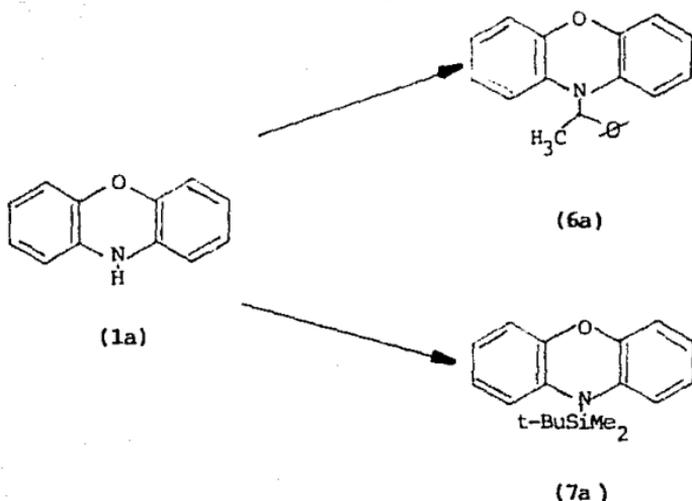
Una vez comprobado que metilando las fenoxazinas previamente protegidas como N-litio carbamatos (2), y con posterior ataque electrofílico, obtenemos derivados 1-sustituídos en mayor proporción, procedimos a la obtención de otros derivados también importantes para la medicina; éstos son los 4-mono y los 4,6 disustituídos; o sea fenoxazinas con sustituyentes -orto- al átomo de oxígeno.

Para lograrlo se necesitó proteger al nitrógeno de la fenoxazina con grupos más voluminosos al carbamato empleado para la sustitución en 1; pero no olvidando que el grupo protector debe ser fácilmente eliminable y de no emplear condiciones muy fuertes que puedan dañar a la molécula.

Por esta razón se empleó el cloruro de α -metil bencilo y el cloruro de t-butil dimetil silano como agentes protectores formándose respectivamente: 10-(α metil bencil fenoxazina (6a) y 10-t-butil dimetil silil fenoxazina (7a); ya que se observó que éstos sustituyentes pueden dirigir la litiación hacia C-4 y C-6 en la fenoxazina

Estas fenoxazinas son muy fáciles de obtener y con muy buenos rendimientos.

Esquema 4



La 10-metil bencil fenoxazina (6a) obtenida en un 80% presenta en espectroscopía protónica en 1.84 ppm un doblete que integra para 3H del metilo de la cadena; $J=7\text{Hz}$, en 5.19 ppm un cuadruplete que integra para 1H del $-\text{CH}-$ de la cadena; $J=7\text{Hz}$, en 6.4 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina; en 6.72 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina; en 7.35 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos de la cadena. En el espectro de IR se observan las bandas de los grupos metilos y metilenos en 1440 cm^{-1} , y la de los aromáticos en 3000 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 287 representa el peso molecular del compuesto (6a).

El compuesto 10 t-butil dimetil silil fenoxazina (7a), obtenido en un 82%, presenta en espectroscopía protónica las siguientes señales: en 0.29 ppm un singulete que integra para 6H

correspondientes a los dos metilos de la cadena; en 1.0 ppm un singulete que integra para 9H del t-Butil de la cadena; en 6.9 ppm un singulete que integra para 8H aromáticos de fenoxazina. El ión molecular (M^+) de 297 m/e corresponde al peso molecular del compuesto (7a).

Ahora bien; para determinar las condiciones óptimas para la mono y dilitiación de éstas fenoxazinas (6a) y (7a), se hizo un estudio detallado en el que por medio de los análisis de la espectroscopía de masas se pudo calcular acertadamente el total de deuterio incorporado en ellas.

Las fenoxazinas (6a) y (7a) deuteradas se obtuvieron con el tratamiento apropiado de equivalentes de n-BuLi en THF anhidro sobre las fenoxazinas respectivas (6) y (7), a las temperaturas indicadas, para posteriormente adicionar un exceso de D_2O . (Ver tablas 3 y 4).

Estas fenoxazinas se purificaron por cromatografía en columna con Florisil, obteniéndose rendimientos del 90 al 95%.

Dichas fenoxazinas se enviaron al Departamento Analítico de Syntex en "Palo Alto" California, donde se determinó espectrométricamente la cantidad de deuterio incorporado en ellas.⁵¹

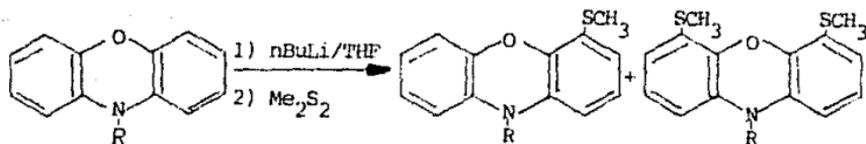
Los resultados obtenidos aparecen en las mismas tablas 3 y

Analizando los resultados de la tabla 3, se observa que la litiación de 10 μ metil bencil fenoxazina (6a), ocurre más rápidamente a 0°C que a -20°C; no obstante que en estos casos se obtiene incorporación del lado de la cadena, y que la cantidad de incorporación depende del número de equivalentes de n-butil litio empleados; en el experimento número 2 en el cual se metaló a 0°C con 2 eq de n-BuLi durante 3 h, se observa una cantidad apreciable de incorporación en la fenoxazina.

Para las fenoxazinas sililadas (7a), los resultados son similares a los obtenidos para (6a); observandose que para éstas no se obtiene incorporación del lado de la cadena, por lo que al emplear 1 eq de n-BuLi se hace más efectiva la introducción de un átomo de litio (experimento 1); también se observa que la adición de tetrametil etilen diamina (TMEDA) no influye sobre los resultados (experimentos 1y2 3y4).

Con los datos registrados anteriormente, se pudo establecer las condiciones necesarias para las especies litiadas 4 mono y 4,6 disustituídas. Sin embargo, por medio de las fenoxazinas deuteradas no es posible determinar la relación entre los compuestos 4 mono y 4,6 disustituídos; por lo que estas mismas condiciones de metalación se aplicaron a nuevos experimentos donde se sustituyó el D₂O por dimetil disulfuro.

Esquema 5

6a: R=C₆H₅CHCH₃8a: R=C₆H₅CHCH₃8b: R=C₆H₅CHCH₃7a: R=t-BuSiMe₂9a: R=t-BuSiMe₂9b: R=t-BuSiMe₂

Para el caso de (6a) las condiciones empleadas de acuerdo con los resultados obtenidos en la tabla 3 (experimento 2) es: metalar con 2 eq de n-BuLi a 0° C durante 3 h, y después del tratamiento con dimetil disulfuro se obtiene 49% de (8b) y un 5.6% de (8a). Ver tabla 5 experimento 1.

De los datos obtenidos en la tabla 5 observamos para (6a) se pudo mejorar la cantidad el producto monosustituído (8a) empleando solamente 1.2 eq de n-BuLi (experimento 2), aunque esto no se pudo observar en el caso de las deuteraciones (Tabla 3). También se observa que si se realiza la sustitución del tiorometil en el litiocarbanato a -78° C se obtiene mayor proporción del compuesto mono sustituido; ya que a ésta temperatura como es de suponerse la metalación se hace más lentamente (exp 3 y 4).

Para la fenoxazina silitada (7a) se observa que en condiciones similares a las anteriores, se obtuvo mayor porcentaje del compuesto 4 monosustituído (exp 6).

Tabla 3: Litiación-Deuteración de 10- α -metil bencil fenoxazina (6a).

Exp	equiv n-BuLi	equiv D ₂ O	temp °C	tiempo (h)	Total de D en la cadena	incorporado en fenox	total
1	1	15	0	1	0.38	0.49	0.87
2	2	30	0	3	0.44	1.08	1.52
3	3	45	-20	3	0.43	0.67	1.11
4	3	45	0	1	0.42	0.99	1.41
5	3	45	0	3	0.42	1.30	1.72

Tabla 4: Litiación-Deuteración de 10-terbutil dimetil silit fenoxazina (7a).

Exp	equiv n-BuLi	equiv TMEDA	equiv D ₂ O	temp °C	tiempo (h)	Total de D incorporado
1	1	-	15	0	1	0.84
2	1	1	15	0	3	0.92
3	2	-	30	0	3	1.16
4	2	2	30	0	3	1.27
5	3	-	45	-20	3	0.76
6	3	-	45	0	3	1.36

(*) Los experimentos se realizaron por duplicado y en forma paralela, habiendo una variación del 2% entre ellos.

Tabla 5: Litiación con ataque de dimetil disulfuro en fenoxazinas N-protegidas (6a) y (7a).

Exp	Materia Prima	equiv		Temperatura		Tiempo (h)		Rendimiento %			
		n-BuLi	Me ₂ S ₂	n-BuLi	Me ₂ S ₂ (°C)	n-BuLi	Me ₂ S ₂	Ba	Bb	6a	1a
1	6a	2	2	0	0	3	1	Ba(9.6)	Bb(50)	6a(5.6)	1a(32)
2	6a	1.2	1.2	0	0	3	1	Ba(21)	Bb(19)	6a(15)	1a(35)
3	6a	1.5	1.6	0	-78	3	0.25	Ba(43)	Bb(6)	6a(40)	1a(6)
4	6a	2	2	0	-78	3	1	Ba(27)	Bb(24)	6a(20)	1a(15)
5	7a	1	1.2	0	0	3	1	9a(63)	9b(23)	7a(10)	1a(4)
6	7a	1	1.2	0	-78	3	0.25	9a(65)	9b(7)	7a(23)	1a(4)
7	7a	2	2.1	0	0	3	1	9a(30)	9b(54)	7a(1.9)	1a(11)
8	7a	2	2.1	0	-78	3	0.25	9a(38)	9b(57)	7a(3)	1a(2)

Los productos obtenidos presentan las siguientes constantes espectroscópicas:

La 4 tiometil 10 (α metil bencil) fenoxazina (8a) de apariencia aceitosa, cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 1.9 ppm un doblete que integra para 3H correspondientes al metilo de la cadena J=6 Hz; en 2.4 ppm un singulete que integra para 3H del -S-CH₃, en 5.2 ppm un cuadruplete que integra para 1H del CH de la cadena, J=6 Hz; en 6.4 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina, en 6.7 ppm un multiplete que integra para 5H aromáticos de fenoxazina y en 7.4 ppm una banda ancha que integra para 5H aromáticos del bencilo de la cadena.

En el espectro de IR se observan las bandas características para metilos y metilenos en 1460 , 1500 y 3000 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 333 corresponde al peso molecular del compuesto (8a).

La 4,6 ditiometil 10(α metil bencil) fenoxazina (8b) muestra en 2.9 ppm un doblete que integra para 3H del metilo de la cadena $J=6$ Hz; en 2.6 ppm un singulete que integra par 6H correspondientes a dos grupos tiometil; en 5.2 ppm un cuadruplete que integra para 1H del -CH- de la cadena $J=4.5$ Hz; en 6.3 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina, en 6.7 ppm un multiplete que integra para 4H aromáticos de fenoxazina y en 7.4 ppm una banda ancha que integra para 6H aromáticos del bencilo de la cadena. En espectroscopía de IR se observan las bandas de los metilos y metilenos 1440 y 1470 cm^{-1} , además de las del grupo aromático en 3000 cm^{-1} ; el ión molecular (M^+) de 379 obtenido de espectroscopía de masas de alta resolución corresponde al peso molecular del compuesto.

La 4 tiometil (10 t-butil dimetil silil) fenoxazina (9a) muestra en 0.3 ppm un singulete que integra para 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena, en 1.0 ppm un singulete que integra para 9H correspondientes al ter-Butilo de la cadena; en 2.5 ppm un singulete que integra para 3H correspondientes al tiometil, y en 6.9 ppm un multiplete que integra para 7H aromáticos de fenoxazina. En espectroscopía de IR se observan las bandas correspondientes a los metilos y metilenos en 1440 y 1460 cm^{-1} , el ión molecular de 343 corresponde al peso molecular del compuesto.

La 4,6 ditionetil (10 t-butil dimetil silil) fenoxazina (9b) presenta en espectroscopía protónica en 0.3 ppm un singlete que integra para 6H de los dos metilos de la cadena; en 1.0 ppm un singlete que integra para los 9H del ter butilo de la cadena; en 2.4 ppm un singlete que integra para 6H de los dos tionmetilos, en 6.8 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina; el ión molecular (M+) de 389 representa el peso molecular del compuesto.

Una vez establecidas las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos 4 mono sustituidos; se emplearon con diferentes electrófilos obteniéndose así diferentes fenoxazinas.

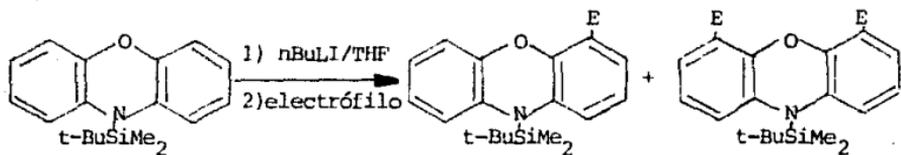
En el caso de la fenoxazina (7a) se metaló con 1 eq de n-BuLi a 0°C durante 3 h, después se adicionó el electrófilo a -78°C. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Así mismo, regresando a las fenoxazinas deuteradas de (7a), observamos mayor incorporación cuando se metaló con 3 eq de n-BuLi a 0°C durante 3 h (experimento 6 Tabla 4); por lo que éstas condiciones de reacción se emplearon para obtener las silil fenoxazinas 4,6 disustituidas (11).

Se metaló con un pequeño exceso (0.3 eq) de n-BuLi; 3.3 eq en total en THF a 0°C, después de 3 h se agregó el electrófilo (3.8 eq) a -10°C y después de 15 minutos la reacción se ha completado.

Los resultados obtenidos aparecen en la tabla 6.

Esquema 6

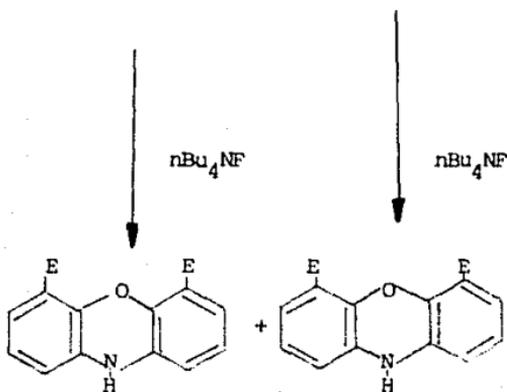


(7a)

10a: E= Me

11c: E= (Me)₃Si

b: E= CHO

d: E= CH₃COOc: E= (Me)₃Sid: E= CH₃COO

(12)

(13)

De la tabla 6 podemos apreciar que se obtuvieron resultados satisfactorios; ya que al emplear 1 eq de n-BuLi en la metalación se obtuvieron buenos rendimientos de los productos 4 mono sustituidos y a excepción del experimento 4 donde se empleó CO₂ como electrófilo no se obtuvieron los productos 4,6 disustituidos.

Así mismo, cuando se metaló con 3.3 eq de n-BuLi se obtuvieron las silil fenoxazinas 4,6 disustituidas (11) en mayor proporción como se esperaba.

Tabla 6: Obtención de compuestos 4 mono y 4,6 disustituidos de 10(t-Butil dimetil silil) fenoxazina.

Exp	equiv n-BuLi	electrófilo E	equiv E	E-en fenox	Rendimiento %	
1	1	CH ₃ I	1.2	CH ₃ -	10a(61)	7a(10) 1a(13)
2	1	(CH ₃) ₂ NCHO	1.2	CHO -	10b(75)	7a(18) 1a(5)
3	1	(CH ₃) ₃ SiCl	1.2	(CH ₃) ₃ Si - b	10c(53)	7a(28) 1a(6)
4	1	CO ₂	exceso	CH ₃ CO ₂ -	10d(65)	11d(9) 7a(15) 1a(3) 1c(6)
5	3.3	(CH ₃) ₂ NCHO	3.8	CHO -	10b(16)	11b(55) 7a(2) 1a(4)
6	3.3	(CH ₃) ₃ SiCl	3.8	(CH ₃) ₃ Si - b	11c(91)	7a(4) 1a(3)
7	3.3	CO ₂	exceso	CH ₃ CO ₂ -	10d(6)	11d(56) 7a(15) 1a(5) 1c(9)

Notas: a) Todos los experimentos se realizaron por duplicado habiendo una variación de 2% entre ellos.

b) Rendimientos obtenidos después de esterificar con diazometano.

Al emplear CH_3I como electrófilo se obtuvo 61% de la fenoxazina (10a) que presenta en espectroscopía protónica en 0.3 ppm un singlete que integra para 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena; en 1.0 ppm un singlete que integra para 9H correspondientes al t-Butilo de la cadena; en 2.3 ppm un singlete que integra para 3H de un metilo (el del electrófilo), en 6.8 ppm un singlete que integra para 3H aromáticos de fenoxazina y en 6.95 ppm un singlete que integra para 4H aromáticos de fenoxazina.

En espectroscopía de IR se observan principalmente señales para los grupos metilos y aromáticos en 1460 y 3000 cm^{-1} . El ión molecular de 311.169 obtenido de espectroscopía de masas de alta resolución representa el peso molecular del compuesto.

Con la dimetil formamida como electrófilo se obtuvo el compuesto (10b) cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singlete que integra para 6H correspondientes a dos metilos de la cadena; en 1.0 ppm un singlete que integra para los 9H del t-Butilo de la cadena; en 7.0 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina, en 7.5 ppm un doble doblete que integra para 1H aromático de fenoxazina $J_1=2\text{ Hz}$, $J_2=6\text{ Hz}$; en 10.65 ppm un singlete que integra para 1H del formilo. En espectroscopía de IR se observa principalmente la banda correspondiente al grupo formilo 1690 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 325 representa el peso molecular del compuesto.

También con la DMF se obtuvo el compuesto (1b) cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singulete que integra para los 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena; en 1.0 ppm un singulete que integra para los 9H del t-Butilo de la cadena; en 7.1 ppm un multiplete que integra para 4H aromáticos de fenoxazina; en 7.5 ppm un doble doblete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina, $J_1=3$ Hz $J_2=6$ Hz; en 10.6 ppm un singulete que integra para los 2H de los formilos. En espectroscopía de IR se observa principalmente las bandas correspondientes al grupo formilo en 1690 y 3000 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 353 representa el peso molecular de éste compuesto.

Con el trimetil cloro silano como electrófilo se obtuvo el compuesto (10c), cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singulete que integra para los 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena, en 0.4 ppm un singulete que integra para los 9H correspondientes a los tres metilos del trimetil silil de el electrófilo, en 1.0 ppm un singulete que integra para los 9H del t-Butilo de la cadena; en 7.0 ppm un singulete que integra para 7H aromáticos de fenoxazina. En espectroscopía de IR se observa las bandas correspondientes a los metilos en 1310 y 1419 cm^{-1} .

Con este mismo electrófilo se obtuvo el compuesto (11c), cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singulete que integra para 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena; en 0.9 ppm un singulete que integra para 18H correspondientes a los seis metilos de los dos grupos trimetil

silil del electrófilo; en 1.0 ppm un singulete que integra para 9H correspondientes al t-Butilo de la cadena; en 6.95 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina. En el espectro de IR se observa principalmente en 1410 cm^{-1} una banda correspondiente a los grupos metilo. El ión molecular (M^+) de 437.82 obtenido de espectroscopía de masas de alta resolución representa el peso molecular del compuesto.

Cuando se empleó CO_2 como electrófilo y después mediante la esterificación de los productos con diazometano se obtuvieron los siguientes compuestos:

El compuesto (10d) cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singulete que integra para 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena, en 1.0 ppm un singulete que integra para 3H correspondientes a un metilo del ester, en 6.9 ppm un multiplete que integra para 6H aromáticos de fenoxazina, en 7.45 ppm un multiplete que integra para 1H aromático de fenoxazina. En espectroscopía de IR se observa principalmente la banda característica al grupo ester metílico en 1720 cm^{-1} . El ión molecular (M^+) de 355 representa el peso molecular de éste compuesto.

El otro de los productos obtenidos es el (11d), cuyo espectro de resonancia protónica presenta en 0.3 ppm un singulete que integra para 6H correspondientes a los dos metilos de la cadena, en 1.0 ppm un singulete que integra para 9H correspondientes al t-Butilo de la cadena; en 3.9 ppm un singulete que integra para 6H

correspondientes a los dos metilos de los ésteres; en 7.0 ppm un multiplete que integra para 2H aromáticos de fenoxazina. El espectro de IR muestra en 1730 cm^{-1} una banda característica para el grupo ester. El ión molecular (M^+) de 413 representa el peso molecular del compuesto.

Una vez obtenidas las silil fenoxazinas 4-mono y 4,6 disustituídas (10) y (11) se procedió a eliminar el grupo protector del nitrógeno para obtener finalmente las fenoxazinas 4-mono y 4,6 disustituídas (12) y (13) respectivamente. (Ver esquema 6).

El método empleado para desproteger las silil fenoxazinas (10) y (11) consiste en tratar éstas con fluoruro de tetra n-Butil anonio ($n\text{Bu}_4\text{NE}^+$) a temperatura ambiente en THF y agitando durante 10 minutos.

Este método es muy sencillo y las condiciones son suaves por lo que no dañan a los compuestos; además de que los rendimientos obtenidos son muy buenos (del 86 al 96%)⁵⁰.

PARTE EXPERIMENTAL.

Métodos generales:

Las reacciones se llevaron a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera de Argón.

Los puntos de fusión (P.f.) fueron determinados en un aparato Melt-Tem y se corrigieron.

Los espectros de Ultra Violeta (UV) se obtuvieron en un espectrómetro Beckmann DU-7 Ultravioleta-Visible usando metanol como disolvente, excepto para las muestras insolubles, donde se empleó Dioxano.

Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Perkin-Elmer 1420 usando cloroformo como disolvente, excepto en las muestras insolubles las cuales se hicieron en pastilla de bromuro de potasio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron en un espectrómetro Varian EM-390, a 90 MHz, usando cloroformo deuterado como disolvente ($CDCl_3$), excepto en los casos donde se indica otra cosa, como referencia interna se usó tetrametil silicio (TMS).

Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ ó ppm; utilizando la terminología siguiente: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; dd, doble doblete, dt, doble triplete; cd, cuarteto de dobletes; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hertz (Hz).

Los espectros de masas de baja resolución se determinaron en espectrómetro Atlas CH-4 y Varian Match CH-7, los espectros de masas de alta resolución se determinaron en un espectrómetro Varian Mat- 311A.

Los análisis elementales fueron realizados por Micro-Tech Laboratories, Inc. Skokie; Illinois, U.S.A.

Los cursos de reacción fueron seguidos por cromatografía en capa fina (CCF), eluyendo con los disolventes apropiados. Estas se hicieron en placas de capa delgada fija de gel de sílice GF 245 tipo 60 de Merck conteniendo 0.2% de Radilin Phosphor; como revelador se utilizó luz ultravioleta, solución reveladora de cloruro de cobalto, y/o vapores de yodo.

La purificación de los compuestos se realizó por cromatografía purificativa en columna, con gel de sílice malla 70-230, SI-60 ó Florisil (silicato de magnesio) malla 100-200 cubriéndose con Hexano y eluyendo con diferentes mezclas de disolventes según sea el caso.

Síntesis de Fenoxazina (1a)

En un matraz de 3 bocas se pusieron 250 g (2.29 mol) de o-aminofenol, 12.5 g (0.113 mol) de catecol y 35 ml (1.12 mol) de HCl concentrado, la mezcla de reacción se calentó de 250-260° C durante 4 h, se dejó enfriar 16 h, se enjuagó con acetona caliente y filtró sobre celita, se evaporó a sequedad en el rotavapor hasta tener un volumen considerado, el cual se mezcló con sílice, se evaporó el exceso de disolvente en el rotavapor.

El residuo se purificó por cromatografía en columna con 1.5 kg de sílice, se eluyó con Hexano-AcOEt (96:2), se obtuvo 60 g de producto puro, con un rendimiento de 28.5%

p.f. 154-156° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 220, 241, 320 nm (ϵ 12590, 27540, 6457)

IR $\nu_{\text{máx}}$ 3448, 1600, 1590 cm^{-1} .

RMN 5.06 (b ancha, 1H -NH-)

6.35 (m 2H aromáticos)

6.75 (m 6H aromáticos)

Esteres de fenoxazina.

Método A (Tabla 1).

En un matraz de 3 bocas provisto con agitación magnética se pusieron 6 g (32.7 mmol) de fenoxazina (1a) disuelta en 250 ml de éter anhidro, la solución se enfrió a -5°C y se adicionaron lentamente (98.1 mmol) de t-Buli 1.48 N cuidando de que la temperatura no aumente de 0°C ; (se formó un precipitado amarillo) terminada la adición se dejó subir a la temperatura ambiente y así se mantuvo reaccionando de 24 a 69 h.

La solución se enfrió a -40°C , se burbujeó CO_2 durante 40 minutos, se dejó subir hasta la temperatura ambiente, se vertió sobre 200 ml H_2O destilada. Se separó la fase orgánica y se lavó con solución de NaOH al 10%, se combinan las fases acuosas y se extraen con éter.

La fase acuosa se enfrió y aciduló con solución de HCl 2 N hasta $\text{pH}=2$, se extrajo con acetato de etilo (2x500 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida (**).

La fase etérea (fenoxazina recuperada), se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida.

La mezcla ácida (**) se disolvió en éter y esterificó con solución etérea de diazometano; se evaporó a presión reducida.

El residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice (120 g), se eluyó con Hexano:acetato de etilo (99:1), (98:2), (95:5), (80:20), para obtener los ésteres correspondientes.

3 Metil ester fenoxazina (1b)

P.f. 126-127° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 226, 312, 386.5 nm (E 33762.7, 3626.7, 7266.7)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1290, 1460, 1690, 3340 (NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.8 (s 3H CO_2CH_3)
 6.4 (m 6H fenoxazina)
 7.3 (dd 1H fenoxazina)
 8.8 (b ancha 1H -NH-)

EM 241(M+)

Análisis Elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (241.23)

	%C	%H	%N
Calculado	69.70	4.59	5.80
Encontrado	69.72	4.60	5.82

4 Metil ester fenoxazina (1c).

P.f. 114-116° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 228, 236, 317, 377 nm (E 27247, 29017, 6257.6, 2457.7)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1300, 1470, 1720, 3430(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.8 (s 3H CO_2CH_3)
 5.4 (s 1H N-H)
 6.4 (m 6H fenoxazina)
 7.2 (dd 1H fenoxazina $J_1=8 \text{ Hz}$, $J_2=1.9 \text{ Hz}$)

EM 241(M+)

Análisis Elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (241.2)

	%C	%H	%N
Calculado	69.70	4.95	5.80
Encontrado	69.75	4.64	5.78

1,4 diéster metílico de fenoxazina. (1d)

P.f. 94-97° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 232.5, 310.5, 412.5 nm(E 35546.7, 40888, 4819)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1440, 1460, 1690, 1720, 3330(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.8 (s 6H $2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
6.7 (m 4H fenoxazina)
7.3 (s 2H fenoxazina)
9.2 (b ancha 1H -NH-)

EM 299(M+)

Esteres de Fenoxazina

Método B (Esquema 2)

En un matraz de 3 bocas, provisto con agitación magnética se pusieron 3 g (16.3 mmol) de fenoxazina (1a) disuelta en 210 ml de THF anhidro, la solución se enfrió a -75°C y se adicionó lentamente 12.5 ml (19.6 mmol) de n-BuLi 1.56 N, (se formó un precipitado amarillo); se dejó subir la temperatura hasta la ambiente y así se mantuvo reaccionando durante 30 min, la solución se enfrió nuevamente hasta -75°C y se burbujó CO_2 (pasado por drierita -condiciones anhidras-) durante 10 min, de dejó subir hasta temperatura ambiente, se evaporó a presión reducida.

El sólido se redisolvió en 180 ml de éter anhidro, la solución se enfrió a -75°C , se adicionaron cuidadosamente 14.24 ml (21.19 mmol) t-BuLi 1.48 N, se subió la temperatura hasta -40°C , se dejó reaccionando 18 h, se burbujó CO_2 durante 60 min a esa temperatura.

Se dejó subir a temperatura ambiente, se vertió sobre 150 ml de H_2O destilada, se separaron las fases; la fase orgánica se lavó con 150 ml de solución de NaOH 10%. Se combinaron las fases acuosas y extrajeron con éter (2 x 150 ml).

La fase acuosa se enfrió y aciduló con sol. HCl 2 N hasta pH=1, se extrajo con AcOEt (2x300 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtro y evaporó a presión reducida. (**)

La fase etérea se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida, se obtuvo 1.1 g (37%) de fenoxazina (1a) recuperada.

La mezcla ácida (**) se disolvió en éter y esterificó con solución etérea de diazometano, se evaporó a presión reducida.

El residuo se cromatografió con gel de sílice (60 g), se eluyó con hexano:acetato de etilo (99:1), (98:2), (95:5), (80:20), para obtener los ésteres correspondientes. 38% (1b) 7.6% (1c), 1% (1e)

1,9 diéster metílico de fenoxazina (1e)

P.f. 184-187° C

IR √ máx 1340, 1590, 1700, 3290 (NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.9 (s 6H $2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 6.6 (m 4H fenoxazina)
 7.4 (m 2H fenoxazina)
 11.2 (b ancha 1H -NH-)

La mezcla ácida (**) se disolvió en éter y esterificó con solución etérea de diazometano, se evaporó a presión reducida.

El residuo se cromatografió con gel de sílice (60 g), se eluyó con hexano:acetato de etilo (99:1), (98:2), (95:5), (80:20), para obtener los ésteres correspondientes. 38% (1b), 7.6% (1c), 1% (1e)

1,9 diéster metílico de fenoxazina (1e)

P.f. 184-187° C

IR ν máx 1340, 1590, 1700, 3290 (NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.9 (s 6H $2\text{CO}_2\text{CH}_3$)
 6.6 (m 4H fenoxazina)
 7.4 (m 2H fenoxazina)
 11.2 (b ancha 1H -NH-)

Síntesis de Fenoxazinas 1-sustituídas.

Método General (Esquema 3)

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitador magnético se pusieron 1 g (5.4 mmol) de fenoxazina (1a) disuelta en 70 ml de THF anhidro, se enfrió a -75°C y adicionó 4.48 ml (6.5 mmol) de n-BuLi 1.56 N en Hexano, (se formó un precipitado amarillo), se dejó subir a temperatura ambiente, se dejó reaccionar 30 min, (el precipitado se disuelve), se enfrió a -75°C , se burbujeó CO_2 (pasado por drierita -condiciones anhidras-) durante 10 min, se dejó subir a temperatura ambiente y evaporó a presión reducida.

Se disolvió en 60 ml de THF anhidro y enfrió a -75°C , se adicionó cuidadosamente 4.17 ml (7.09 mmol) de t-BuLi 1.7 N en Hexano, se aumentó la temperatura de reacción hasta -40°C , se dejó agitando 90 min, se enfrió a -75°C y adicionó (7.09 mmol) de electrófilo, se dejó subir a -40°C , y así se mantuvo durante 16 h.

Se dejó subir a temperatura ambiente; vertió sobre 100 ml de agua destilada, se aciduló con solución HCl 1 N hasta $\text{pH}=0$, se extrajo con acetato de etilo (2x150 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo en diferentes proporciones según se requirió.

Los resultados obtenidas se muestran en la tabla 2.

1 Metil fenoxazina (4a)

P.f. 65-66°C

U.V. λ máx 216, 2405, 3165 nm (E 19952, 44273, 7453)IR ν máx 1290, 1490, 3430 (NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 2.1 (s 3H $-\text{CH}_3$)
 4.9 (b ancha 1H $-\text{NH}-$)
 6.6 (m 7H fenoxazina)

EM 197(M+)

10 Metil fenoxazina (5a)

aceite

U.V. λ máx 214.5, 237.5, 316 nmIR ν máx 1270, 1360, 1470 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.1 (s 3H $\text{N}-\text{CH}_3$)
 6.7 (m 8H fenoxazina)

1- Etil fenoxazina (4b).

aceite

IR ν máx 1290, 1460, 3470 (NH) cm^{-1}

RMN (DMSO) 1.2 (t 3H CH_2-CH_3) J=6 Hz)
 2.5 (c 2H $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) J=6 Hz)
 6.7 (m 7H fenoxazina)
 6.5 (b ancha 1H $-\text{NH}-$)

1 benzoil fenoxazina (4c)

P.f. 128-130° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 230, 282, $\lambda_{\text{mín}}$ 314, 4465 nm (E 40468, 14166, 4598, 7058)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1270, 1450, 1500, 3310(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 6.6 (m 7H fenoxazina)
 7.6 (m 5H aromáticos C_6H_5)
 9.5 (b ancha 1H -NH-)

EM 287(M+)

Análisis Elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (287.29)

	%C	%H	%N
Calculado	79.42	4.55	4.87
Encontrado	78.85	4.55	4.73

1 tiofenil fenoxazina (4d)

P.f. 81-83° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 242.5, 333.5 nm (E 35099, 703.2)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1280, 1460, 1490, 3390(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 6.1 (b ancha 1H -NH-)
 6.3 (m 1H fenoxazina)
 6.7 (m 5H aromáticos C_6H_5)
 7.25 (m 6H fenoxazina)

EM 291 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NOS}$ (291.48)

	%C	%H	%N
Calculado	74.20	4.49	4.8
Encontrado	74.05	4.5	4.73

1 Formil fenoxazina (4e)

P.f. 105-106°C

U.V. λ máx 227, 315.5, 433 nm (E 40012.5, 9504, 2877.7 6626.7)IR ν máx 1500, 1710, 2730, 2380, 3320(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 6.6 (m 6H fenoxazina)
 7.0 (dd 1H fenoxazina) $J_1=3 \text{ Hz}, J_2=7 \text{ Hz}$)
 9.1 (b ancha 1H -NH-)
 9.8 (s 1H CHO)

EM 211 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211.21)

	%C	%H	%N
Calculado	73.92	4.29	6.63
Encontrado	73.76	4.36	6.74

1 Bencil fenoxazina (4f)

P.f. 110-112°C

U.V. λ máx 214, 241, 318 nm (E 26012, 40896, 7637)IR ν máx 1470, 1490, 3410(NH) cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 3.8 (s 2H $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$)
 4.9 (b ancha 1H -NH-)
 6.2 (m 1H fenoxazina)
 6.65 (s 6H fenoxazina)
 7.3 (b ancha 5H aromáticos C_6H_5)

EM 273 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}$

	%C	%H	%N
Calculado	83.48	5.53	5.12
Encontrado	82.98	5.6	5.0

10 Bencil fenoxazina (5f)

P.f. 123-124° C

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ h 213.5, 238.5, 321.5 nm (ϵ 25791, 44082, 8158)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1270, 1380, 1490 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 4.7 (s 2H N-CH₂-)
 6.3 (m 2H fenoxazina)
 6.7 (s 6H fenoxazina)
 7.3 (s 5H aromáticos C₆H₅)

EM 273 (M⁺)Análisis elemental para C₁₉H₁₅NO

	%C	%H	%N
Calculado	83.48	5.53	5.12
Encontrado	83.28	5.66	5.04

Síntesis de 10 Ditiocarbamato de metil fenoxazina. (2a)

En un matraz de tres bocas, provisto de agitación magnética, se pusieron 2 g (10.9 mmol) de fenoxazina (1a) disuelta en 115 ml de THF anhidro, se enfrió a -70°C , se adicionó 8.29 ml (13 mmol) de n-Buli 1.56 N en Hexano, (se formó un precipitado amarillo), se dejó subir a temperatura ambiente y mantuvo reaccionando durante 30 minutos, (el precipitado desapareció), la solución se enfrió a -20°C y adicionó 11.21 ml (189 mmol) de disulfuro de carbono anhidro, se dejó subir nuevamente hasta temperatura ambiente y agitó 2 h. Se adicionó 0.88 ml (14 mmol) de yoduro de metilo, se agitó 60 minutos, se agregó 100 ml de acetato de etilo y lavó con agua hasta $\text{pH}=7$, se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (50 g), se eluyó con Hexano:Acetato de etilo (99:1).

El producto se recrystalizó de éter.

P.f 137-138 $^{\circ}\text{C}$

U.V. λ máx 215, 282.5, 313 nm (ϵ 316075, 10234, 11186)

IR ν máx 1460, 3000 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 2.6 (s 3H s- CH_3)
7.3 (m 6H fenoxazina)
7.6 (m 2H fenoxazina)

EM 273(M $^{+}$)

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ONS}_2$ (273.26)

	%C	%H	%N
Calculado	61.52	4.02	5.12
Encontrado	61.4	4.05	5.04

Síntesis de 10 α metil bencil fenoxazina. (6a)

En un matraz de tres bocas, provisto de agitador magnético, se pusieron 2.26 g (65 mmol) de NaH al 50% en aceite mineral; -previamente lavado con Hexano anhidro-; se suspendió en 180 ml de DMF anhidra, se enfrió a 0° C y agregó lentamente 10 g (54 mmol) de fenoxazina (1a), se agitó 60 minutos a temperatura ambiente, la solución se enfrió a 0° C y adicionó 7.12 ml (54 mmol) de cloruro de α metil bencilo, se agitó 30 minutos a temperatura ambiente.

La solución se vertió sobre 200 ml de agua destilada, se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml), se lavó tres veces con agua destilada, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida.

El producto se recristalizó de Eter-Hexano, se obtuvo un sólido cristalino color blanco con 80% de rendimiento.

P.f. 100° C

IR ν máx 1440, 3000 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 1.84 (d 3H $-\text{CH}_3$) J=7 Hz)

5.19 (c 1H $-\text{CH}-$) J=7 Hz)

6.40 (m 2H fenoxazina)

6.72 (m 6H fenoxazina)

7.35 (m 5H C_6H_5)

EM 287 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}$

	%C	%H	%N
Calculado	83.59	5.96	4.87
Encontrado	83.77	6.11	4.80

Síntesis de 10 t-Butil dimetil silil fenoxazina (7a)

En un matraz de 3 bocas, provisto de agitación magnética, se pusieron 4.91 g (102 mmol) de NaH al 50% (en aceite mineral) en 60 ml de THF anhidro, se enfrió a 0° C y adicionó 15 g (81.8 mmol) de fenoxazina (1a), se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, se enfrió a 0° C y agregó 15.42 g (102.3 mmol) de cloruro de t-Butil dimetil silano, se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se vertió sobre 100 ml de agua destilada, extrajo con acetato de etilo (3x70 ml), lavó con agua destilada hasta pH=7, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna, con 150 g de gel de sílice, se eluyó con Hexano 100% se obtuvo 20 g de producto que representa 82% de rendimiento.

P.f. 57° C

RMN (CDCl₃) 0.29 (s 6H (CH₃)₂Si)
 1.0 (s 9H t-BuSi)
 6.93 (s 8H fenoxazina)

EM 297 (M+)

Análisis elemental para C₁₈H₂₃NOSi (297)

	%C	%H	%N
Calculado	72.77	7.79	4.70
Encontrado	72.90	7.86	4.61

Estudio de la metalación en las Fenoxazinas (6a) y (7a).

Método General.

(Tablas 3, 4 y 5)

A una solución de 2 g (6.7 mmol) de (6a) ó 2 g (6.9 mmol) de (7a), en 70 ml de THF anhidro, se le adicionaron lentamente, con agitación y bajo atmósfera de argón, de 2.68 a 4.03 ml de n-BuLi 2.43 N en Hexano de 1 eq (6.7 mmol) a 3 eq (20.1 mmol). Ver tablas 3 y 4

La temperatura se varió de 0° a -20°C. El tiempo de reacción se varió de 1 a 3 horas. En seguida se bajó la temperatura de -10 a -30°C y adicionaron de 15 a 45 eq (0.134 a 0.301 mol) de D₂O.

En los experimentos donde se atacó con Me₂S₂ se adicionaron de 0.724 ml (8.04 mmol) a 1.30 ml (14.4 mmol) del mismo.

La reacción se dejó agitando a la temperatura indicada de 1 a 3 h. Se virtió en 100 ml de agua destilada, se extrajo con acetato de etilo (2x70 ml); los extractos se secaron con MgSO₄, se filtraron y evaporaron a presión reducida.

El residuo se pasó por una columna de cromatografía de florisil (40 g) eluyendo para (6a) con hexano:éter (90:10) y para (7a) con hexano 100%.

Los porcentajes de incorporación se determinaron por espectrometría de masas.

Monometalación de (7a) y reacción con reactivos electrofílicos.

Método General: (Tabla 6)

Una solución de 2 g (6.7 mmol) de (7a) en 70 ml de THF anhidro se enfrió a 0°C y se le adicionaron lentamente con agitación y bajo atmósfera de argón 2.76 ml (6.7 mmol) de n-BuLi 2.43 N en hexano. La reacción se dejó agitando durante 3 h a 0°C. Se enfrió a -75°C y se le adicionaron (8.04 mmol) de electrófilo. La mezcla se agitó durante 15 minutos, se vertió en 50 ml de agua destilada y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml), los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$, filtraron y evaporaron a presión reducida.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con hexano:acetato de etilo en diferentes proporciones según se requirió.

4 tiometil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (8a).

Aceite.

U.V. λ máx 213, 246, 296 nm (ϵ 14624, 22925.5, 3997)I R ν máx 1440, 1460 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 2.6 (s 3H S- CH_3)
 6.9 (m 7H fenoxazina)

EM 343.143 (M+) Alta resolución.

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ (343.142)

	%C	%H	%N
Calculado	66.43	7.33	4.07
Encontrado	66.54	7.52	3.95

4,6 ditiometil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (9a).

P.f. 105-107°C

U.V. λ máx 213.5, 247.5, 255(h), 303.5, 315.5 nm.
(ϵ 14723.6, 25589, 25384, 3912, 1868.7)I R ν máx 1460 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 2.4 (s 6H 2S-CH_3)
 6.8 (m 6H fenoxazina)

EM 389 (M+)

Análisis Elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ (389)

	%C	%H	%N
Calculado	61.62	6.92	3.69
Encontrado	62.07	7.12	3.66

4 metil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (10a)

aceite

U.V. $\lambda_{\text{máx}}$ 217, 235.5, 391.5 nm (ϵ 21827, 23968.5, 4903)IR $\nu_{\text{máx}}$ 1460, 3000 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 2.3 (s 3H $-\text{CH}_3$)
 6.8 (s 3H fenoxazina)
 6.94 (s 4H fenoxazina)

EM 311.1699 (M+) Alta resolución $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Si}$ 4 formil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (10b).

P.f. 61-63°C

IR $\nu_{\text{máx}}$ 1450, 1690 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 7.0 (m 6H fenoxazina)
 7.5 (dd 1H fenoxazina) $J_1=2$ Hz, $J_2=6$ Hz)
 10.65 (s 1H CHO)

EM 325 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{Si}$ (325)

	%C	%H
Calculado	70.11	7.12
Encontrado	69.95	7.30

4 trimetil silil (10 t-Butil dimetil) fenoxazina (10c).

aceite

IR \sim máx 1310,1410 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2 CH_3)
 0.4 (s 9H 3 CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 7.0 (s 7H fenoxazina)

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NOSi}_2$

	%C	%H
Calculado	68.22	8.45
Encontrado	68.01	8.38

Monometalación y carboxilación de 7a .

Síntesis de (10d) y (11d).

La monometalación de (7a) se hizo de la manera descrita en el método general. A la solución fría (-75°C) de (7a) monometalada se le pasó una corriente de dióxido de carbono durante 15 minutos; se dejó subir la temperatura hasta 25°C, se vertió sobre 50 ml de agua, se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio al 10% hasta pH=9, se extrajo con 50 ml de acetato de etilo, el extracto de acetato de etilo se secó con $MgSO_4$, se filtró y evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (20 g), obteniéndose 15% de (7a) y 2% de (1a).

La fase acuosa se enfrió a 10°C y se aciduló con solución de HCl al 15% hasta pH=2; se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2x50 ml); los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron a presión reducida.

El producto crudo se disolvió en 20 ml de solución éter-cloruro de metileno (1:1) y se le agregó un exceso de solución etérea de diazometano, se eliminó el exceso de diazometano con corriente de nitrógeno y se evaporó a sequedad.

El residuo se purificó por cromatografía en capa fina eluyendo en hexano:acetato de etilo (97:3) 2 veces.

Los rendimientos aparecen en la tabla 6.

4 ester metílico de (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (10d)

aceite

IR ν máx 1720 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 3.95 (s 3H COOCH_3)
 6.95 (m 6H fenoxazina)
 7.4 (m 1H fenoxazina)

EM 355 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Si}$ (355)

	%C	%H	%N
Calculado	67.57	7.08	3.94
Encontrado	67.50	6.80	3.93

4,6 diester metílico de (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (11d).

P.f. 118-120 C

IR ν máx 1730 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 3.9 (s 6H 2COOCH_3)
 7.0 (m 4H fenoxazina)
 7.4 (m 2H fenoxazina)

EM 413 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Si}$ (413)

	%C	%H	%N
Calculado	63.89	6.58	3.38
Encontrado	64.13	6.64	3.40

Dimetalización de (7a) y reacción con reactivos electrofílicos.

Método General: (Tabla 6)

A una solución de 2 g (6.9 mmol) de (7a) en 70 ml de THF anhidro enfriada a 0°C, se le adicionaron lentamente con agitación y bajo atmósfera inerte, 9.45 ml (22.6 mmol) de n-BuLi 2.43 N en hexano. La reacción se dejó agitando durante 3 h a 0°C. Se enfrió a -10°C y se le adicionaron (26.4 mmol) del electrófilo; se dejó subir la temperatura a 0°C y se agitó 1 h. Se vertió en 50 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y evaporaron.

El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano:acetato de etilo en diferentes proporciones, según se requiera.

4,6 diformil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (11b).

P.f. 181-182°C

IR ν máx 1260, 1690, 3000 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 7.1 (m 4H fenoxazina)
 7.5 (dd 2H fenoxazina) $J_1=3 \text{ Hz}, J_2=6 \text{ Hz}$
 10.6 (s 2H 2CHO)

EM 353 (M+)

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ (353)

	%C	%H	%N
Calculado	67.95	6.55	3.96
Encontrado	68.16	6.47	3.88

4,6 ditrimetil silil (10 t-Butil dimetil silil) fenoxazina (11c).

P.f. 77-78°C

IR ν máx 1410 cm^{-1}

RMN (CDCl_3) 0.3 (s 6H 2CH_3)
 0.9 (s 18H 6CH_3)
 1.0 (s 9H t-Bu)
 6.95 (m 6H fenoxazina)

EM 437.82 (M+) Alta resolución.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NOSi}_3$ (437.828)

	%C	%H	%N
Calculado	65.24	8.90	3.17
Encontrado	65.39	8.99	

Dimetalación y Carboxilación de 7a.

La dimetalación de 7a se hizo de la manera descrita en el método general. La solución de 7a dimetalada se enfrió a -40°C y se pasó una corriente de dióxido de carbono durante 15 minutos. Se dejó subir la temperatura a 25°C , se vertió sobre 50 ml de agua, se alcalinizó a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio al 10% y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml); los extractos se secaron con MgSO_4 , se filtraron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (15 g) obteniéndose 15% de 7a y 5% de 1a.

La fase acuosa se aciduló a pH 2 con una solución de HCl al 15%, se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml); los extractos se secaron con MgSO_4 , se filtraron y evaporaron al vacío.

El producto crudo se disolvió en 20 ml de una mezcla de éter-metanol (1:1), se le agregó un exceso de solución etérea de diazometano, se eliminó el exceso de diazometano con una corriente de nitrógeno y se evaporó al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en capa fina eluyendo en hexano:acetato de etilo (97:3) 2 veces.

Los resultados aparecen en la tabla 6.

CONCLUSIONES.

Por medio de las reacciones de metalación y con el posterior ataque electrofílico, se pudieron preparar derivados de fenoxazinas con buenos resultados.

La protección del Nitrógeno de las mismas con el grupo adecuado, permitió obtener fenoxazinas con sustituyentes en las posiciones deseadas, así por ejemplo; al emplear el carbamato como grupo protector se obtuvieron las fenoxazinas 1-sustituídas, y con el α metil bencil y/ó t-Butil dimetil silano como grupos protectores se obtuvieron satisfactoriamente las fenoxazinas 4 mono y 4,6 disustituídas.

En el caso de las fenoxazinas 1-sustituídas se emplearon 6 diferentes electrófilos obteniéndose los compuestos respectivos 4a-4f de 55 a 70% de rendimiento, de los cuales solo el 4c y 4e eran ya conocidos.²⁰

En la obtención de las 10 t-Butil dimetil silil fenoxazinas 4 mono y 4,6 disustituídas se emplearon 8 diferentes electrófilos obteniéndose compuestos nuevos en todos los casos con rendimientos que van del 53 al 91% del producto principal.

En lo referente a la obtención de los ésteres metílicos se obtuvieron 2 diésteres que no habían sido reportados anteriormente 1c y 1d pero en bajo porcentaje 1-2% de cada uno de ellos.

Se pudo observar que la cantidad de agente metalante, (en este caso de n-BuLi), proporciona los compuestos mono o dilitiados los que a su vez forman a los compuestos mono y disustituídos.

Gracias a las reacciones de metalación en la fenoxazina se pudo obtener derivados con sustituyentes en determinadas posiciones, que por otros tipos de reacciones no hubiese sido posible obtener; dichos derivados son compuestos muy útiles en el campo de la medicina, de ahí la importancia de su síntesis.

B I B L I O G R A F I A .

- 1 . Bernthson, A., Ber. Beut. Chem. Ges., 1887, 20, 942.
- 2 . Katritzky, A.R., Boulton, A.J., Heterocyclic Chem., 1967, 8, 83.
- 3 . Patterson, A.M., et al., "The Ring Index", Am. Chem. Soc., 1960, 2a. Ed. Washington D.C.
- 4 . IUPAC, Rules of Organic nomenclature, "Bull. Soc. Chim. Fr.", 1958, 1258.
- 5 . Kehrmann, F., Neil, A.A., Ber. Deut. Chem. Ges., 1914, 47, 3102.
- 6 . Antoni, J. de, Bull. Soc. Chim. Fr., 1963, 2871.
- 7 . Granik, S., et al., J. Am. Chem. Soc., 1940, 1802.
- 8 . Olmsted, M.P., et al., J. Org. Chem., 1961, 26, 1901.
- 9 . Vanderhaeghe, H., J. Org. Chem., 1960, 25, 747.
- 10 . Line, H., Adrch. Pharm. 1962, 252, 178.
- 11 . Tuck, L.D., Schieser, D.W., J. Phys. Chem. 1962, 66, 937.
- 12 . Musso, H., Chem. Ber., 1959, 92, 2862.
- 13 . Kkehrmann, F., Ann. Chem., 1922, 322, 1.
- 14 . Predvoditeleva, G.S., Shchukina, M.N., Zh. Obsshch. Kim., 1960, 30, 1893.
- 15 . Misslin, E., Ban, A., Helv. Chim. Acta, 1919, 2, 285.
- 16 . Muller, P., et al., J. Org. Chem., 1959, 24, 37.
- 17 . Antoni, J. de., Bull. Soc. Chim. Fr. 1963, 2874.
- 18 . Frangatos, G., et al., J. Chem. Soc., 1960, 38, 1021.
- 19 . Guilman, H., Moore, L.O., J. Am. Chem. Soc., 1958, 80, 2195.

20. Katritzky, A.R., Vázquez, L.M., Heterocycles, 1987, 26, 2135.
21. Katritzky, A.R., Akutagawa, K., Tetrahedrum Lett., 1985, 26, 5935.
22. Guilman, H., Moore, L.O., J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 3485.
23. Eidt, S.H., Tesis Profesional, Colegio del Estado Iowa, Ames, Iowa, 1955.
24. Appleyquist, E.E., et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 743.
25. Curtin, D.Y., Koehk W.J. Jr., J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 1967.
26. Eastham, J.F., Gibson, G.W., J. Org. Chem., 1963, 28, 280.
27. Eastham, J.F., Gibson, G.W., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2171.
28. Mulvaney, J.E., et al., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3897.
29. Waak, R., et al., J. Organometal Chem., 1965, 3, 481.
30. Waksman, S.A., Woodruff, H.B., Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1940, 45, 609. Chem. Abstr., 1941, 35, 1081.
31. Guilman, H., J. Am. Chem. Soc., 1934, 56, 1415.
32. Gripengerg, J., ActaChem. Scand., 1958, 12, 603; 1963. 17. 703.
33. Cavill, G.W., et al., Tetrahedron, 1961, 12, 139.
34. Cavill, G.W., et al., Tetrahedron, 1959, 5, 257.
35. Butenandt, A., Schäfer, W., "Recent Progress in the Chemistry or Natural and Syntetic Coloring Matters" (Gore, T.S., Joshi, B.S., Eds.), Academic Press, New York, 1962.
36. Hörlein, V., Chem. Abstr., 1964, 61, 1128.
37. Boehringer, C.F., Chem. Abstr., 1964, 60, 14514.
38. Smith, Kline & French Lab. Chem. Abstr., 1962, 57, 12506.

39. Olmsted, M.P., Chem. Abstr., 1961, 55, 11443.
40. Société des Usines Chimiques, Chem. Abstr., 1961, 55, 3628.
41. Craing, P.N., Chem. Abstr., 1961, 55, 580 y 582.
42. Ribbentrop, A., et al., Chem. Abstr., 1964, 61, 9924.
43. Vandethaeghe, H., et al., Chem. Abstr., 1963, 59, 6391.
44. Gkirard, A., Chem. Abstr., 1963, 58, 1471.
45. Rickert, H.B., et al., Chem. Abstr., 1960, 54, 24819.
46. Katritzky, A.R., Boulkton, Advances in Heterocyclic Chemistry, 1967, 8, 63.
47. Sainsbury, M., "The Chemistry of Carbon Compounds", Coffey, S., Ed., Elsevier, Amsterdam, 2nd ed., 1978, IV, 427.
48. Blank, B., Baxter, L.L., J. Md. Chem., 1968, 11, 807.
49. Katritzky, A.R., Vázquez, L.M., Synthesis, 1988, 3, 215.
50. Antonio, J., et al., J. Org. Chem., 1989, 54, 2159.
51. Biemann, K., Mass Spectrometry-Organic Chemical Applications; Mc Graw-Hill, New York, 1962, 204.