

# Cloración de compuestos heterocíclicos p-deficientes: Estudio sobre la cloración de la pirazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-ona

EDGAR GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA

**Resumen**— La preparación de compuestos heterocíclicos clorados es muy importante dentro de la síntesis orgánica, ya que constituyen importantes intermediarios en la obtención de moléculas con valor agregado dentro de la industria química. En el presente trabajo trata sobre la preparación de la 10-cloropirazino[2,3-b]quinolina a partir de la pirazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-ona. Se ensayaron, sin éxito, varias condiciones de reacción clásicas en la literatura química, siendo la mezcla  $\text{SOCl}_2/\text{DMF}$  con la que se obtuvieron mejores resultados.

## I. INTRODUCCIÓN

Dentro del desarrollo de nuevos agentes antitumorales, la estrategia de reemplazo bioisostérico, en particular el reemplazo anular, ha sido muy empleada [4] y en el caso de los agentes intercalantes se ha observado que la incorporación de anillos heterocíclicos de 5 o 6 miembros a compuestos tricíclicos con actividad citotóxica, incrementa la actividad del compuesto original aún en líneas de células tumorales resistentes al fármaco original [2]. A pesar de estos hechos, este enfoque no había sido aplicado para derivados de 9-anilinoacridina, pero de manera reciente nuevos derivados tricíclicos con sustituyentes de anilina han sido sintetizados y mostraron actividad citotóxica. Por ello el desarrollo de nuevos isómeros de los derivados de 9-anilinoacridina constituye un enfoque atractivo en el desarrollo de agentes intercalantes.

Una estrategia de síntesis empleada para la obtención de este tipo de derivados consiste en preparar el compuesto tricíclico que tenga un grupo carbonilo, posteriormente este compuesto se trata con algún agente halogenante (como oxiclورو de fósforo a fin de tener un compuesto heterocíclico con un grupo saliente el cual puede ser sustituido por una amplia gama de nucleófilos. Esta estrategia, sin embargo, puede presentar serios inconvenientes, especialmente relacionados con los subproductos generados que pueden reaccionar con los productos de interés (ácido clorhídrico) o las temperaturas de reacción empleadas (generalmente superiores a 100 °C) pueden causar descomposición térmica de algunos productos lábiles.

En este trabajo se presentan los distintos ensayos para encontrar las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la transformación de la pirazino[2,3-b]quinolin-10(5H)-ona (compuesto 1) en 10-cloropirazino[2,3-b]quinolina

(compuesto 2, figura 1), este último compuesto constituye un punto de partida para la obtención de nuevos agentes intercalantes antitumorales.

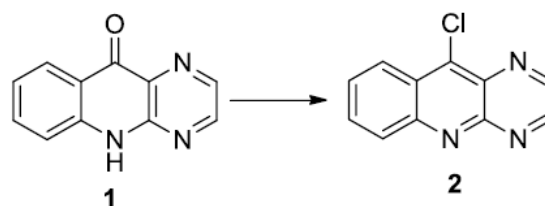


Figura 1.

## II. CONCEPTOS BÁSICOS

**Bioisosterismo.** En un enunciado un tanto simplista, es razonable el hecho de que compuestos con una misma actividad biológica, deban poseer también una misma estructura, o al menos puntos comunes en las partes responsables de la actividad, por lo que la sustitución de grupos con igual distribución electrónica en la última capa e igual deslocalización del orbital. En general, el término bioisosterismo se aplica para todo el conjunto de analogías que se pueden establecer entre dos agrupaciones atómicas, incluyendo tanto elementos estéricos como electrónicos, y en general, todos cuantos sirvan para definir la estructura de una molécula. La figura 2, muestra como ejemplo de este tipo de estrategia de modificación de fármacos, el isosterismo anular aplicado a las 9-anilinoacridinas.

**Oxicloruro de fósforo.** Es un líquido incoloro de fórmula  $\text{POCl}_3$ . Una de sus aplicaciones principales es la obtención de cloro-derivados de piridinas y pirimidinas, que son intermedios importantes en la industria farmacéutica. Tales reacciones se cree que suceden a través del cloruro de imidoilo; en ciertos casos en los que es estable, el cloruro de imidoilo es el producto final.

**Reacción de Vilsmeier-Haack.** Consiste en la reacción de una amida sustituida con tricloruro de fosforilo y un compuesto aromático activado para dar derivados carbonílicos. La reacción de la amida sustituida con el tricloruro de fosforilo da un ion cloroiminio sustituido, también llamado reactivo de Vilsmeier. El producto inicial es un ion iminio, que se hidroliza en su correspondiente cetona aromática o aldehído. Otra aplicación que encuentra la reacción de Vilsmeier-Haack es la activación de agentes clorantes como el cloruro de tionilo, el oxiclورو de fósforo o el cloruro de oxalilo.

EDGAR GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ pertenece a la carrera QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO de la Facultad de Ciencias Químicas (Email: edgar\_dudecat@hotmail.com).

El proyecto fue asesorado por MARCO ANTONIO LOZA MEJÍA.

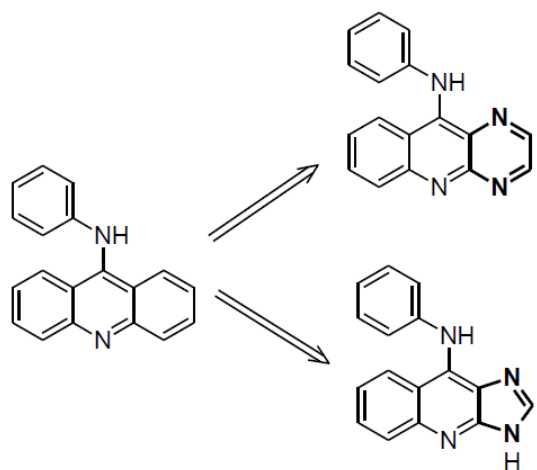


Figura 2. Isosterismo en derivados de 9-anilinoacridina

### III. METODOLOGÍA

El compuesto 1 se preparó a partir de la 2,3-diamino-4-quinolona por un método descrito previamente [5]. Se ensayaron varios métodos para la preparación de 2 los cuales se muestran en el Cuadro 1 y se detallan en la parte de Resultados.

CUADRO I  
MÉTODOS DE CLORACIÓN ENSAYADOS

Métodos	Condiciones de reacción
1	POCl <sub>3</sub> , reflujo
2	Adición lenta de POCl <sub>3</sub> , reflujo
3	Piridina como medio de reacción
4	Con control de polimerización
5	SOCl <sub>2</sub> como agente halogenante
6	SOCl <sub>2</sub> /DMF

### IV. RESULTADOS OBTENIDOS

#### Método 1: Reflujo de POCl<sub>3</sub>

El primer método que se intentó está basado en una metodología ampliamente utilizada para la sustitución de grupos carbonilo por un átomo de cloro en sistemas cíclicos heteroaromático [7]. La cloración haciendo uso de oxiclورو de fosforo como agente clorante (POCl<sub>3</sub>) bajo condiciones de reflujo. Aplicando dichas condiciones para intentar clorar a 1, se observó que al principio la mezcla de reacción se tornó anaranjada y con el paso del tiempo alcanzo un color negro-azulado. El reflujo se mantuvo por una hora y pasado el tiempo de reacción, la mezcla se trató primero con agua fría y posteriormente con una solución de bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH neutro con lo que se observó la formación de un precipitado negro suspendido en la mezcla. El sólido se aisló por filtración y el análisis cromatográfico por cromatografía de capa fina (ccf) mostro la presencia de una mancha negra mayoritaria en el punto de aplicación así como dos productos diferentes al sustrato con una abundancia relativa muy pequeña. La purificación de alguno de los componentes fue imposible debido a la persistente presencia de la mancha negra en el punto de aplicación, así como por la baja solubilidad de los mismos en los disolventes orgánicos propuestos para realizar la purificación por medio de

extracción. También se intentó la extracción acido base como alternativa para la purificación del producto sin ser exitosa.

#### Método 2: Adición lenta/reflujo de POCl<sub>3</sub>

Otra técnica probada fue llevar a cabo la adición del oxiclورو de fosforo lentamente hasta suspender al compuesto 1 y calentar la mezcla lentamente hasta alcanzar el reflujo manteniéndolo durante una hora. La evolución del aspecto físico de la mezcla de reacción fue igual a la del método 1 observándose el cambio completo de anaranjado a negro hasta la etapa de reflujo. El trabajo de reacción se realizó de manera similar que en el método 1 pero esta vez, previo a la filtración del sólido, la suspensión se dejó bajo agitación por 30 minutos con la intención de eliminar impurezas inorgánicas que pudieran estar presentes en la mezcla. El sólido aislado fue analizado por ccf con el mismo resultado del método 1. En este punto se llevó a cabo el análisis por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (1HRMN) con lo que se concluyó que no había presencia del producto deseado y que el sólido aislado era una mezcla compleja de componentes no identificables.

#### Método 3: Piridina como medio de reacción

En esta metodología se usó como medio de reacción a la piridina para de esta manera poder reducir la cantidad de cloruro de fósforo y utilizarlo exclusivamente como reactivo (con una relación de 1.5 equivalentes de POCl<sub>3</sub> por cada equivalente de 1) pensando que el exceso de este pudiera ser el causante de la degradación del sustrato a productos indeseados. El trabajo de reacción se llevó a cabo de la misma manera que en los métodos pasados y al hacer una comparación cromatográfica por medio de ccf entre los productos de los métodos 1 y 2 contra el sólido obtenido con esta metodología, se pudo apreciar que aunque el sólido del método 3 mostraba una disminución en la presencia de la mancha negra, esta seguía siendo mayoritaria con respecto a las demás. Ya que se observó la presencia de algunas manchas diferentes a las observadas en los productos de los métodos 1 y 2 se intentó aislar alguno de los componentes presentes en el sólido por medio de la extracción con disolventes orgánicos con la esperanza de poder lograr su identificación. De modo similar a lo acontecido con el método 1 no se logró aislar los componentes del sólido por lo que se intentó seguir con la reacción de sustitución con anilina en piridina, pero después de 4 horas a reflujo, el análisis por ccf demostró que no hubo avance en la reacción. También se probó este método con ½ equivalente de POCl<sub>3</sub> con el mismo resultado insatisfactorio.

#### Método 4: Sin polimerización

La investigación bibliográfica de nuevas metodologías para la cloración de 1 arrojó como resultado una técnica reportada para la cloración de 4-quinazolonas [1]. En esta fuente se describe que en la reacción de cloración de las 4-quinazolonas con POCl<sub>3</sub> a temperaturas altas (>90°C), los intermediarios de reacción fosforilados son susceptibles al ataque nucleofílico por el sustrato que no ha reaccionado obteniendo así subproductos de polimerización. De este trabajo se concluyó que lo anterior podía ser evitado por

medio del control de la temperatura durante la reacción. Tomando en cuenta que el compuesto 1 (al igual que las 4-quinazolonas) es un nucleófilo bidentado, la posibilidad de la polimerización se consideró como viable y por lo que se propuso una metodología basada en el control de temperatura descrito en el trabajo anteriormente mencionado:

Todos los símbolos matemáticos estándares deben tener el formato de ecuación, ya sea en texto plano o desplegado. Aún las letras en español como x deben aparecer como x (en tipo matemático) si corresponde a un símbolo matemático.

Todas las ecuaciones se deben numerar secuencialmente:

1. Suspensión del compuesto 1 en tolueno seguida de la adición de 1.5 equivalentes de trietilamina (TEA) bajo agitación magnética.
2. Adición lenta de 1.2 equivalentes de POCl<sub>3</sub> a temperatura baja (10-20°C).
3. Agitación a 20°C por una hora.
4. Incremento de la temperatura a 70-80°C y mantener bajo agitación hasta terminar la reacción.

Esta metodología se probó sin un resultado favorable primero porque la cantidad utilizada de POCl<sub>3</sub> no fue suficiente para hacer reaccionar a todo el sustrato (después de 6 horas de reacción no se vio la desaparición total del sustrato) y segundo, ya que al incrementar la cantidad de POCl<sub>3</sub> que se usó se vio que además de los tiempos de reacción lentos requeridos para ver la desaparición del sustrato del medio de reacción (7-9 horas) el resultado obtenido al analizar el producto era similar al de los métodos 1 y 2: un sólido negro el que por análisis por ccf muestra principalmente una mancha negra abundante.

#### Método 5: SOCl<sub>2</sub> como el agente clorante

Se propuso el uso de un reactivo diferente al oxiclورو de fosforo como agente clorante para la transformación de 5 a 6. La pesquisa bibliográfica arrojó una metodología en las que se hacía uso del cloruro de tionilo como agente clorante de las 9-acridonas con N, N-dimetilformamida (DMF) como catalizador de la reacción [6]. También se encontró una técnica para la conversión de 8-hidroxy-1,5-naftiridina y benzo[b][1,5]naftiridin-10(5H)-ona (ver figura 3) a los respectivos derivados clorados haciendo uso del aducto de Vilsmeier generado por la DMF y el cloruro de oxalilo. En este trabajo se menciona que el uso del antes mencionado aducto como agente clorante en lugar de POCl<sub>3</sub> o SOCl<sub>2</sub> es más conveniente para realizar la reacción.



Figura 3. Reacción de cloración de la 8-hidroxi-1,5- naftiridina y la benzo[b][1,5]naftiridin-10(5H)-ona

Considerando la información obtenida de las fuentes expuestas previamente así como la metodología propuesta

para evitar la polimerización se diseñó una nueva técnica para lograr la cloración de 1: Se intentó la reacción de cloración haciendo uso de una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF a 10°C como medio de reacción a la cual se le adicione SOCl<sub>2</sub> por goteo dejándola alcanzar temperatura ambiente y posteriormente incrementando la temperatura hasta 50°C (reflujo de diclorometano- DCM). La reacción se siguió por ccf y cuando se dejó de observar la presencia de 1 se mató la reacción con una mezcla de agua e hidróxido de amonio hasta alcanzar pH neutro. El trabajo de reacción resultó muy complicado debido al exceso de DMF presente en el medio de reacción. Así mismo, no se logró aislar el producto debido a su solubilidad en la DMF.

#### Método 6: DMF exclusivamente como catalizador

Tomando en cuenta lo observado en el método 5 se prosiguió a ajustar la cantidad de DMF utilizado hasta una cantidad equimolar a la del SOCl<sub>2</sub> (1.1 equivalentes) con el fin de facilitar el trabajo de reacción así como de minimizar en medida de lo posible la merma de producto potencialmente pudiera quedar disuelto en la DMF.

Se utilizó cloruro de metileno como medio de reacción y el aducto de Vilsmeier (figura 4) se generó por separado. La adición del último se realizó lentamente y a temperaturas menores a los 10°C. Después la mezcla se dejó bajo agitación magnética por media hora y posteriormente se le retiro el baño de hielo y se mantuvo bajo agitación hasta alcanzar temperatura ambiente y una vez que se alcanzada se mantuvo bajo estas condiciones por 30 minutos más. Se corroboró la presencia de un producto mayoritario (mancha amarilla intensa) así como la ausencia de sustrato por medio de una ccf. El producto de la reacción demostró ser muy reactivo para poder ser aislado sin sufrir conversión de vuelta al sustrato (compuesto 5) debido posiblemente al ataque nucleofílico de las moléculas de agua presentes en el ambiente.

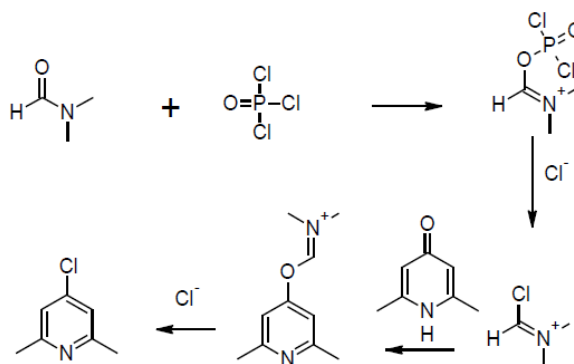


Figura 4. Formación del aducto de Vilsmeier entre la DMF y el POCl<sub>3</sub>. La secuencia es similar para el SOCl<sub>2</sub>.

#### Método 7: Reacción de cloración/ sustitución en "one pot"

Para evitar la pérdida de producto clorado por contacto con el ambiente se propuso una técnica de "one pot" en la que la sustitución del grupo saliente (el átomo de cloro) por el sustituyente anilino se lleva a cabo directamente sobre la mezcla de reacción derivada de la cloración sin buscar aislar el compuesto 2. Este método se diseñó tomando como base lo

reportado en el trabajo de Sieb. donde se observó que, de manera similar a lo acontecido con el compuesto 1, les fue imposible aislar al derivado clorado de la benzo[b][1,5]naftiridin-10(5H)-ona sin una conversión significativa a la materia prima.. Esta situación fue reportada también por otros grupos de investigación con azaanálogos de acridina [3] Aparentemente el carácter altamente pi deficiente de los compuestos de los grupos de Sieb y Denny es el responsable que la inestabilidad de sus derivados clorados, lo cual también aplica a nuestros compuestos.

La reacción se llevó a cabo en dos pasos:

1. Formación del derivado clorado del compuesto 5 utilizando el aducto de Vilsmeier como reactivo de cloración.
2. Sustitución nucleofílica del átomo de cloro (grupo saliente) por adición al medio de reacción de la anilina sustituida correspondiente para cada derivado de la serie.

Los cuidados de control de temperatura se tomaron tanto para la adición del reactivo de Vilsmeier como para la adición del nucleófilo. Las condiciones de reacción "one pot" para la obtención de los derivados del compuesto 1 se encuentra ilustrado en la figura 5.

El compuesto 3 fue caracterizado por técnicas espectroscópicas y espectrométricas confirmándose que se trata del compuesto deseado. En este momento, esta técnica se está explorando para obtener una mayor gama de análogos al compuesto 3.

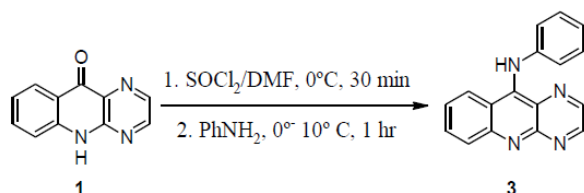


Figura 5. Conversión de 1 a los derivados de anilina sustituidos (compuesto 3).

## V. CONCLUSIONES

Aunque no fue posible aislar el compuesto 2, se tiene evidencia que la técnica desarrollada permite la incorporación de nucleófilos en la posición 10. La dificultad para aislar al compuesto 2, parece radicar en su carácter pi deficiente, situación que ha sido observada en estudios previos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Facultad de Ciencias Químicas por el financiamiento a través del proyecto Q-089. Agradecemos también al Dr. Armando Ariza del CINVESTAV por el uso del equipo de Resonancia Magnética Nuclear.

## REFERENCIAS

- [1] E. Arnott, "POCl<sub>3</sub> Chlorination of 4-Quinazolones," *Journal of Organic Chemistry*, vol 76, no. 6, pp. 1653–1661, 2011.
- [2] Y. Chen, "Synthesis and anticancer evaluation of certain 4-anilino-furo[2,3-b]quinoline and 4-anilino-furo[3,2-c]quinoline derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol 40, no. 9, 928–934, 2005.
- [3] W. Denny, "Potential antitumor agents. 25. "Azalogs of the 4'-(9-acridinylamino) methanesulfonamides," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol 20, no. 10, 1242–1246, 1977.
- [4] M. A. Loza-Mejía, "Synthesis, cytotoxic evaluation, and DNA binding of novel thiazolo[5,4-b] quinoline derivatives," *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, vol 16, no. 3, 11421–12149, 2008.
- [5] M. A. Loza-Mejía, "Preparation of 2,3-diamino-4-quinolone as a key intermediate for the preparation of heterocyclic compounds," *Synthetic Communication (in evaluation)*.
- [6] D. Sieb, "Synthesis and Complexation Behavior of Indenyl and Cyclopentadienyl Ligands Functionalized with a Naphthyridine Unit," *Organometallics*, vol 31, no. 1, 356–364, 2012.
- [7] Y.-L. Zhao, "Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2-phenylquinoline derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol 40, no. 8, 792–797, 2005.