

# BIS-1, 3-BENZOAXINAS: Retrospectiva y perspectivas\*

por

Augusto Rivera Umaña\*\*

## Resumen

Rivera, A.: Bis-1, 3- Benzoaxinas: retrospectiva y perspectivas. Rev. Acad. Colomb. Cienc. 18 (68): 49-52, 1991. ISSN 0370-3908.

Se proporciona información acerca de la síntesis de 1-3 Bis- benzoaxinas y sobre los ensayos biológicos realizados en ratones y en larvas de insectos con estas sustancias y con sus respectivos clorhidratos para establecer una posible actividad antimicrobiana.

## Abstract

Information on the synthesis and biological activity of 1-3 Bis-benzoaxines is given. The latter was studied on mice and insect larvae in search for a possible antibiotic activity.

Considerada por muchos como un proceso creativo casi artístico, la síntesis orgánica ha venido desarrollándose muy rápidamente desde mediados del siglo XIX, propiciando la obtención de varios cientos de miles de sustancias y contribuyendo al mejor entendimiento de la Química Orgánica.

Por lo general, cuando el químico plantea el diseño y aborda la ejecución de una reacción sintética, lo hace (entre otras razones) con el propósito de obtener nuevas sustancias que ofrezcan con su empleo, algún beneficio a la humanidad.

Dentro de una amplia variedad de sustancias de las que llamamos orgánicas, cuya síntesis ha sido

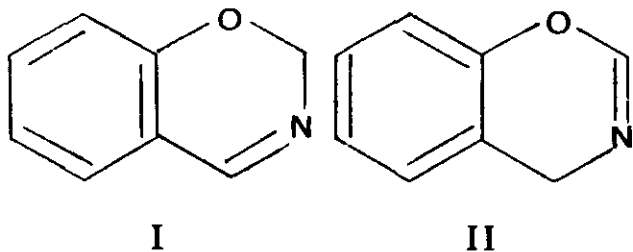
efectuado con miras a contribuir en la solución de problemas inherentes a la salud, están las 1, 3-benzoxazinas (BOAs) que se han perfilado en los ensayos farmacológicos como: antiinflamatorias, vasodilatadoras, anticonvulsivantes, antipiréticas, analgésicas, espasmolíticas, hipoglicemiantes, antihelminéticas (1-17) entre otras muchas actividades informadas en la literatura.

Estructuralmente hablando, las 1, 3-benzoxazinas pueden presentar dos formas isómeras las cuales, según la IUPAC (18), se pueden nombrar como: 2H-1, 3-benzoxazina (I) o como 4H- 1, 3-benzoxazina (II).

De éstas se derivan por saturación del doble enlace, las 2, 3-dihidro-4H- 1, 3-benzoxazinas y las 3, 4-dihidro-2H- 1, 3-benzoxazinas que en realidad son indistinguibles y, puesto que en la literatura sobre el tema, quizá arbitrariamente, se encuentran casi siempre nombradas de la última for-

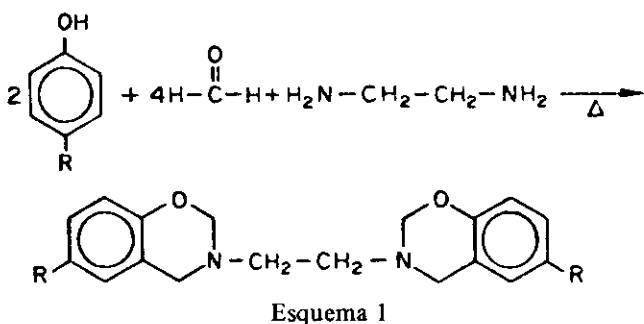
\* Estudio científico pronunciado en el recinto de la Academia el 13 de junio de 1990 con ocasión de su posesión como académico correspondiente.

\*\* Departamento de Química, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

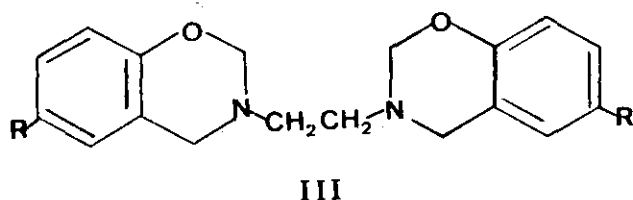


ma, para los propósitos de este escrito se usará esta manera cuando a ellas haga alusión.

En cuanto a la obtención de las 3, 4-dihidro-2H-1, 3-benzoxazinas aunque no puede generalizarse sobre las condiciones bajo las cuales debe efectuarse la síntesis, pues varían según diversos factores, el método más ampliamente utilizado es el que implica una reacción de condensación tipo Mannich, entre un fenol p-sustituído, formaldehído y una amina primaria; descrito inicialmente por Burke (19, 20) (esquema No. 1).



Cuando la amina primaria es difuncional, la reacción de condensación se efectúa a través de ambos grupos amino y los productos obtenidos son bis-1, 3-benzoxazinas (BISBOAs) del tipo 3, 3-etilenbis (3, 4-dihidro -6-R-2H-1, 3-benzoxazina) (III).

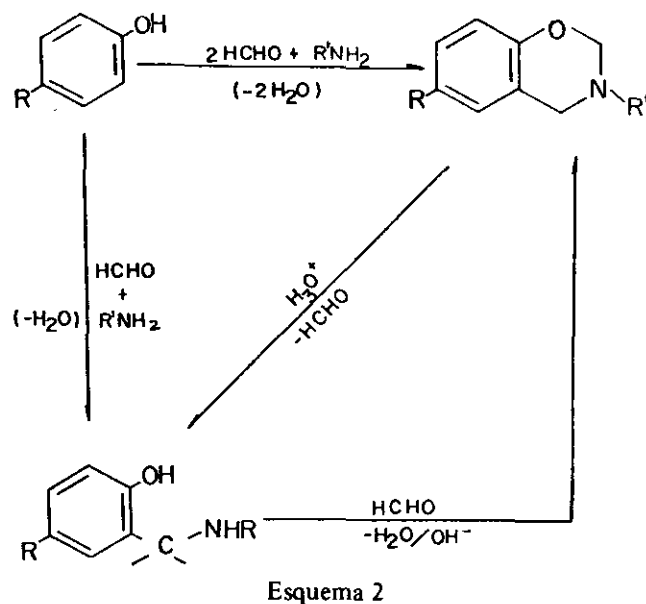


Como se deduce al comparar las respectivas fórmulas, las BOAs y las BISBOAs son muy similares estructuralmente y por ende, podría suponerse que estas últimas presentan la misma gama de acciones farmacológicas que las primeras.

Con base en los criterios expuesto y dado que Arteaga y colaboradores (1) informaron que el clorhidrato del compuesto III (R = Cl) había presentado actividad antimicrobiana satisfactoria contra los gérmenes de control elegidos, encontrando inclusive que es mayor que la de antibióticos tales como tetraciclina o ampicilina empleados como patrón de comparación, es que, desde hace varios años hemos venido trabajando en la síntesis de BISBOAs pudiendo coronar con éxito la de 30 nuevas

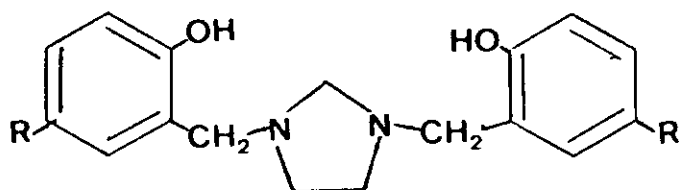
sustancias de este tipo. De esta manera, hemos logrado contribuir no sólo a mejorar el conocimiento de la química de estos compuestos, sino también a establecer los fundamentos de una línea interdisciplinaria que teniendo su punto alfa en la química sintética y pasando a través de las diferentes áreas de la química farmacéutica, alcance su omega en la medicina clínica.

Sin embargo, desde el comienzo de la investigación en este campo de la síntesis, se nos planteó la inquietud de si los resultados obtenidos por Arteaga y colaboradores eran debidos en realidad a la BISBOA *per se* ó a artefactos producto de hidrólisis, pues se conocían (21) informes que indicaban que las BOAs sufren hidrólisis al ser tratadas con ácido clorhídrico en las condiciones en que normalmente se preparan los clorhidratos, produciendo bases de Mannich, a la vez que se libera un mol de formaldehído por apertura del anillo heterocíclico (esquema No. 2).



Para aclarar este cuestionamiento, se sintetizaron (22) algunas BISBOAs con la intención de obtener los respectivos clorhidratos de diversas maneras, incluida la tradicional. Bajo ninguna circunstancia se pudieron preparar y en todos los casos se comprobó la formación de compuestos con grupos hidróxilo fenólico libres. Una vez verificada la similitud del comportamiento químico que frente a los ácidos tienen entre sí las BISBOAs con las BOAs, se procedió a esclarecer lo pertinente a la actividad antimicrobiana, que como es lógico, estaba en entredicho. Para ello, se sintetizó (23) (24) (25) una serie de BISBOAs derivadas de p-hidroxibenzoatos de alquilo (III; R = -COOR'; R' = alquilo) de la serie homóloga C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> y tres de sus isómeros (C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub>) de cadena ramificada. Los ensayos biológicos (25) realizados tanto con estas 11 sustancias como con la BISBOA (R = -Cl) inicial, demostraron, cosa decepcionante, que como bases libres, ninguna de ellas tiene actividad antimicrobiana.

Entre tanto, desde las fases preliminares de la investigación concerniente a la síntesis de BISBOAs se fueron reuniendo observaciones, efectuando experimentos y correlacionando resultados que condujeron a concebir la hipótesis acerca de que los factores que según Burke (20) gobiernan esta reacción, como son: el pH, la relación estequiométrica, el tipo de sustitución en el fenol de partida y la temperatura, no son tan influyentes cuando de sintetizar BISBOAs se trata y que el mecanismo de reacción debería ser diferente del inicialmente planteado (22). En la elaboración de esta hipótesis jugó un papel primordial el hecho de que en el seno de la reacción se producen bis-1, 3-imidazolidinas (IV) (23), sistema heterocíclico completamente diferente del de las BISBOAs.



IV

El descubrimiento de la formación de estas sustancias, aunque casual en su origen, fue vital pues impulsó el trabajo por nuevos derroteros.

Así pues, gracias a un diseño cuidadoso de experimentos en el cual se enmarcaron en los parámetros adecuados las variables dependientes o independientes, se pudo comprobar (23) que las variaciones de pH o el empleo de altas temperaturas no afectan notoriamente el curso de la reacción, pero sí favorecen la formación de productos de carácter resinoso; que la relación estequiométrica fenol: formaldehído: amina 2: 4: 1 estipulada por Burke (22) y adoptada en estos trabajos no es la óptima ni la necesaria para sintetizar BISBOAs; que existe un compuesto intermediario en cuya reactividad está muy comprometido el curso de la reacción y que, el grado de sustitución del fenol no tiene ninguna incidencia (26). El análisis minucioso de datos y observaciones permitió establecer la independencia de la reacción de al menos los factores estudiados y postular un nuevo mecanismo que aportó en primera instancia una explicación aceptable de los hechos experimentales, pero quedaron algunos puntos no resueltos, que pronto fueron objeto de controversia y de experimentación para comprobar su falibilidad. Así, en estudios posteriores (27) se hizo claridad en la mayoría de los interrogantes pendientes, se estableció la verdadera estructura del compuesto intermediario, se estipularon las condiciones experimentales para obtener a discreción y sin contaminación mutua BISBOAs o BISBIAs y se definió el mecanismo de reacción.

Ahora, si bien es cierto que todos los logros alcanzados en lo que respecta a la química de estas sustancias son altamente satisfactorios pues han permitido hacer un aporte nada despreciable al conocimiento de este sistema heterocíclico; no lo

es el que hayan resultado inocuas como antimicrobianas. Sin embargo, ésto lejos de desmotivarnos, nos ha servido de aliciente para plantear nuevos ensayos biológicos tendientes a buscar otras posibles aplicaciones de utilidad pragmática benéfica para el hombre.

Así, se iniciaron los estudios farmacológicos, eligiendo para comenzarlos la BISBOA (III, R = H) sin sustituyentes en el anillo carbocíclico; ya que, como se sabe, la actividad que presente un compuesto dado está en función con la estructura y por tanto, los cambios que se hagan en la molécula pueden introducir modificaciones sustanciales en la actividad farmacológica. Los resultados de las pruebas en este campo han sido bastante halagüeños ya que la selección farmacológica sobre ratones albinos suizo machos, exogénicos, puso en evidencia (26) que esta sustancia tiene marcada acción sobre el sistema nervioso central siendo convulsionante en dosis letales, mientras que en dosis efectivas produce estimulación, excitación y, cosa curiosa, orquitis temporal seguida de una exaltación de la libido unos días después de la aplicación. Además tiene un margen de seguridad aparentemente bastante favorable para su uso terapéutico.

De igual manera se observó que progenies de ratones sobrevivientes al tratamiento mostraron disturbios en el crecimiento alcanzado en promedio, tamaños de sólo la mitad o un poco menos que el de sus progenitores.

Por otro lado, estos hechos hacen suponer que la BISBOA está, de alguna manera afectando los cromosomas que regulan la expresión sexual y el crecimiento, así como también podría ser cierto que incide sobre la segregación de hormonas. Estos argumentos encuentran asidero en otros fenómenos observados al realizar ensayos encaminados a establecer una probable actividad insecticida. Lo que se observó fue que el compuesto no es tóxico por contacto para larvas de último estado de *Musca domestica* pero sí origina mutaciones y alteraciones en la conducta alimentaria y sexual de los adultos provenientes del empupamiento de dichas larvas.

En concomitancia con estos resultados están los arrojados por las pruebas de ingestión efectuadas con larvas de 3er., 4o. y 5o. estadio de *Cynthia carye*, un lepidóptero polífago, ya que las larvas sobrevivieron y empuparon, pero, los individuos adultos, aunque normales en su apariencia externa, no lo eran internamente, ya que, como se puso en evidencia con las correspondientes disecciones, todos los especímenes presentaban dañado en menor o mayor grado el aparato reproductor.

De acuerdo con lo expuesto, se puede pensar que el sistema heterocíclico bis-1, 3-benzoxazina ofrece aún un amplio campo para la investigación química y farmacológica y que, aunque ya se han dado los primeros pasos en este sendero, queda aún mucho camino por cubrir.

## Agradecimientos

Quiero agradecer a mis discípulos: Olga Lucy Becerra, Aide Perea, Edgar Ospina, Armando Sánchez, Zahira Aguiar, Doris Leguizamón, Emiliano Barreto, Danilo Clavijo, Juan Guillermo Palacio, Josué Amézquita, Martha Raquel Fontanilla, Claudia Patricia Orjuela, Olga Lucía Rojas, Fabio Aristizábal, Mario Zamudio, Alejandro Aguirre, María Elena Gayón y Gloria Inés Gallo, quienes con su interés y esfuerzo han propiciado muchos de los éxitos alcanzados en este quehacer investigativo.

## Bibliografía

1. Arteaga, M., J. Rincón, M. Maldonado, & E. Robayo, 1980. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas*. 3 (4): 63.
2. Esteve, A. 1981. *Chem. Abst.* 94, 121560, *Brit. U.K. Pat. Appl.* 2, 1980, 031; 410.
3. Institute of Pharmacology, 1974. *Academy of Medical Sciences. Chem. Abst.* 85, 1976, 21388. *Japan, Kokai*, 135: 979.
4. Fontanini, F., & R. Tammissio, 1973. *Chem. Abst.* 78, 154740 *Riv. Farmacol. Ter.* 3. 273.
5. Zagorevskii, V.A., S.M. Klyuev, E.A., Bendikov & K.I. Lopatina. 1975. *Chem. Abst.* 83, 28241. *Ger. Offen.* 2, 1974, 321: 496.
6. ———— 1975. 83, 43347. *Brit.* 1, 1975, 383, 624.
7. Bernardi, L. & S. Coda. 1976. *Chem. Abst.* 84, 59497, *S. African.* 74 02, 1975: 436.
8. Fontanini, L., R. Tammissio & W. Ferrari. 1972. *Chem. Abst.* 77, 160180. *Riv. Farmacol. Ter.* 3, 1972: 155.
9. Santen Pharmaceutical Co. 1981. *Chem. Abst.* 94, 208879. *Kokai Tokyo Koho.* 1980, 801136: 269.
10. Zagoresvski, V.A. et al. 1976. *Chem. Abst.* 84, 4970. *U.S.* 3, 1975, 901: 884.
11. Weyer, R., H. Weber, W. Aumüller, K. Muth & R., Heerdt, 1972. *Chem. Abst.* 77, 140159. *Ger. Offen.* 2, 1972, 103, 118.
12. Chylinaka, J. & T. Urbanski, 1964. *Chem. Abst.* 60, 5484. *J. Med. Chem.* 6, 1963: 484.
13. Lespagnol, A., Ch. Lespagnol, J.L., Bernier, J.C. Cazzin & M. Cazzin. 1973. *Chem. Abst.* 79, 126418. *Bull. Soc. Pharm. Lille.* 4, 1972: 179.
14. Singh, H., S. Sharma & R.N. Iyer. 1977. *Chem. Abst.* 87, 67949. *Indian J. Chem.* 15, 1977: 73.
15. Arct, J., E. Jakubska & G. Olszewska, 1981. *Chem. Abst.* 94, 15749. *Pol.* 106, 1979, 541.
16. Lorenz, W., & I. Hammann, 1971. *Chem. Abst.* 75, 360066. *Ger. Offen.* 1, 1971, 950, 492.
17. Yasuda, Y., S. Kosaka, K. Miyazaki, & M. Yakushiji, 1976. *Chem. Abst.* 85, 21390. *Japan. Kokai.* 04, 1976, 186.
18. International Union of Pure and Applied Chemistry. 1971. *Nomenclature of Organic Chemistry*. 2ed. Issued by the Commission on the Nomenclature of Organic Chemistry, London, Butterworths.
19. Burke, W.J., K. Murdock & E.C. Grace, 1954. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1677.
20. Burke, W.J. 1949. *J. Am. Chem. Soc.* 71: 609.
21. Burke, W.J., R.P. Smith, & C. Weatherbee, 1952. *J. Am. Chem. Soc.* 74: 602.
22. Ospina, E., & A. Sánchez 1985. Síntesis de nuevas bis-benzoxazinas, determinación de sus estructuras y simulación de sus espectros RMN<sub>1</sub>H asistida por computador. Tesis. Química. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
23. Rivera, A., M. Fontanilla & J. Sánchez, (en prensa). Estudios en la síntesis de la serie heterocíclica 1, 3-Bis-Benzoxazina; Probable mecanismo de reacción. Bogotá.
24. Fontanilla, M. 1989. Síntesis y caracterización de tres nuevas Bis-benzoxazinas derivadas de p-hidroxibenzoatos de alquilo. Tesis. Farmacia. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
25. Orjuela, C.P. & O.L. Rojas 1989. Bis-1, 3-Benzoxazinas-6-alcoxicarbonil sustituidas: Síntesis y estudio de su actividad antimicrobiana. Tesis. Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
26. Aristizábal, F. & M. Zamudio 1990. Núcleo fundamental heterocíclico 3, 3'-Etilen-Bis (3, 4-dihidro-2H-1, 3-benzoxazina): Síntesis y selección farmacológica primaria. Tesis. Farmacia. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
27. Gallo, G.I. & M.E. Gayón 1991. Nuevos aportes del mecanismo de reacción en la obtención de Bis-1, 3-Benzoxazinas. Tesis. Farmacia. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.