

Comunicación corta

Caracterización de los espectros de RMN de protones de la II, H-pirido (2,1-b) quinazolín-11-ona y algunos de sus derivados monosustituídos

M. RODRÍGUEZ, J. FERNÁNDEZ BERTRÁN, R. PELLÓN Y L. D. RODÉS

Dpto. de Química Orgánica, Centro Nacional de Investigaciones Científicas Ciudad de la Habana, Cuba

Recibido: 3 de noviembre de 1981

Recibido: 25 de noviembre de 1981

La 11-H-pirido (2,1-b) quinazolín-11-ona (piridoquinazolona PQ) y sus derivados presentan marcado interés farmacológico por sus propiedades como analgésicos y antiasmáticos^{1,2}. La actividad biológica está determinada por el anillo II (Fig. 1) que posee una función amida capaz de presentar dos estructuras tautoméricas, una con el nitrógeno hibridizado sp^3 y una imídica con hibridización sp^2 del N. La primera correspondería a una forma no planar y no aromática (1a) (no cumple las reglas de Hückel), mientras la segunda (1b) sería planar y aromática.

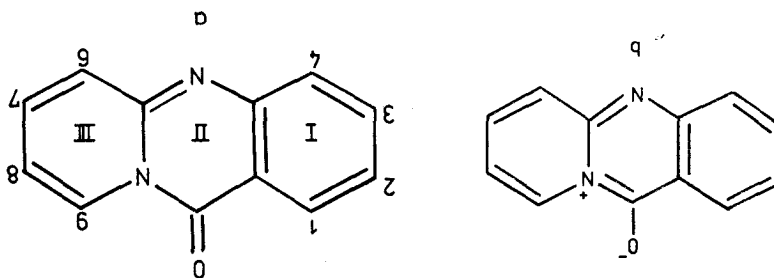


Fig. 1. Posibles estructuras de la pirido-quinazolona.

Estudios estructurales por rayos X de compuestos más sencillos^{3,4} muestran que el anillo pirimidínico es casi planar.

Con el objeto de poder estudiar la estructura molecular de derivados complejos de la PQ hemos asignado el espectro de RMN de protones de

la misma en base a la comparación de derivados monosustituídos obtenidos por síntesis inequívoca en nuestro laboratorio⁵. (2-NH₂, 2-OCH₃, 3-NH₂, 3-CL, 8-NO₂, 9-CH₃ PQ).

El espectro RMN de protones de la PQ ha sido reportado recientemente, pero no asignado⁶.

En la Fig. 2a mostramos el espectro de la PQ disuelta en CDCl₃ registrado en un equipo Hitachi H-60 a 34°C. Los desplazamientos químicos se midieron en un barrido de 300 Hz usando TMS como referencia interna. También se usó DMSO como solvente.

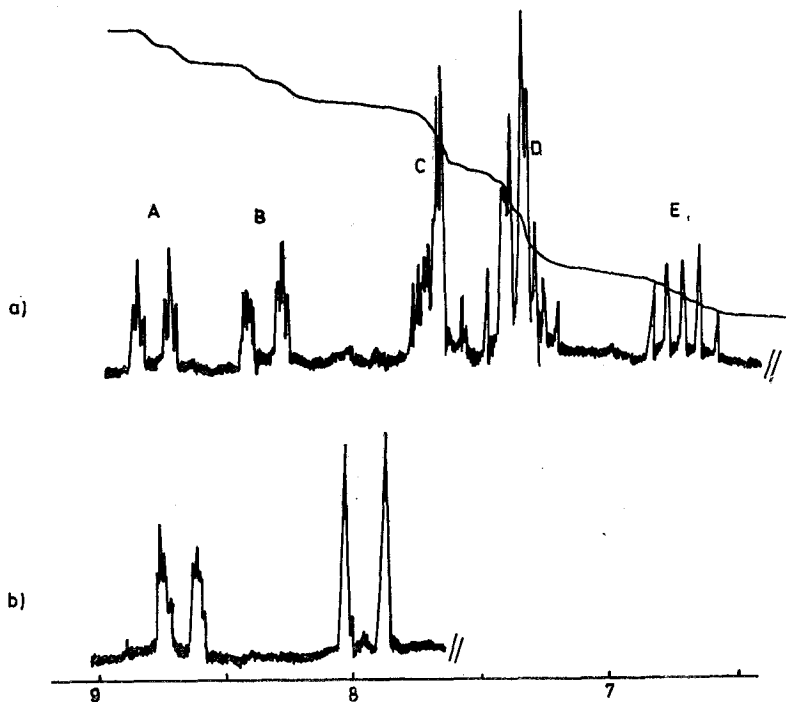


Fig. 2. a) Espectro de RMN de la pirido-quinazolona en CDCl₃. b) Espectro parcial de la 3-NH₂-pirido-quinazolona.

Como puede observarse el espectro es complejo, apareciendo a campos bajos un par de tripletes centrados en 8.7 ppm el cual denominaremos A. Seguidamente aparece otro par de tripletes situados en 8.3 ppm que

llamaremos B. A campos más altos aparecen dos grupos de señales muy complejas que denominaremos C y D y que no analizaremos en esta comunicación por no ser el espectro de primer orden. Por último, a campos aún más altos aparece un quintuplete cuya relación de intensidades es: 1:2:2:2:1 situado en 6.7 ppm que denominaremos E.

Si aumentamos la resolución del espectro mediante el empleo de micro-ampulas, cada uno de los multipletes de A y B se transforma en dobletes de dobletes que pueden ser interpretados como debidos a un acoplamiento vecinal fuerte y a dos acoplamientos de largo alcance débiles. Al quintuplete E, puede dársele la misma interpretación. La integral de las señales A, B y E corresponde a un protón cada una, perteneciendo a las señales C y D los 5 protones restantes. Los derivados sustituidos en posición 2 mantienen las señales A y E casi inalteradas pero desplazan la señal B hacia campos altos superponiéndose con el complejo de señales C. Los derivados sustituidos en posición 3 no afectan la posición de las bandas A y E y alteran el patrón de B, simplificándolo a un doblete dada la baja resolución, (Fig. 2b). Estos resultados sólo son compatibles con la asignación de B al protón (H)1.

El derivado sustituido en posición 9 por un grupo metilo mantiene inalterable la señal B y no presenta la señal correspondiente al grupo A. Esto prueba que A corresponde al protón H(9).

La banda correspondiente a E se desplaza hacia campos aún más altos y el patrón de acoplamiento se simplifica, lo que permite asignar la señal E al protón H(8). Esta asignación se confirma plenamente en el derivado 8-NO₂-sustituido, para el cual desaparece la señal correspondiente a E y la señal A se desplaza hacia campos muy bajos (9.56 ppm) transformándose a su vez en un doblete de dobletes.

La doble resonancia no pudo ser aplicada sistemáticamente a todos los espectros por dificultades técnicas del equipo. En casos favorables de las señales A y E la doble resonancia hace desaparecer el acoplamiento J_{AE} de 8.0 Hz.

El estudio del patrón de acoplamiento de la PQ ha permitido calcular las constantes de acoplamiento vecinal y de largo alcance de los protones H(1), H(8) y H(9) que mostramos en la Tabla II.

TABLA I

Desplazamientos químicos δ (ppm) de piridoquinazolona y sus derivados monosustituídos en DMSO

Sustituyente X	H(1)	H(8)	H(9)
H	8.30	7.02	8.75
2-NH ₂	—	6.83	8.68
2-OCH ₃	—	7.00	8.77
3-Cl	8.22	7.05	8.73
3-NH ₂	7.94	—	8.66
8-NO ₂	—	*	9.56
9-CH ₃	8.25	6.31	*

TABLA II

Constantes de acoplamiento J_{HH} (Hz) de la piridoquinazolona

J_{12}	J_{13}	J_{14}	J_{87}	J_{86}	J_{89}	J_{97}	J_{96}
7.7	~1.5	~1.0	5.5	2.0	8.0	~1.5	~1.0

La posición de H (1) en 8.30 ppm. (Tabla I es fácilmente explicable por la aromaticidad del anillo I y la anisotropía magnética del grupo carbonilo, que como se sabe deblinda en el plano del enlace CO⁷. El hecho de que H(9) se encuentre en 8.75 ppm, o sea, 0.45 ppm más deblindado que H(1) no puede ser explicado únicamente por el efecto inductivo de N₁₀ si no existiera además: a) el deblindaje del carbonilo que requiere que H(9) esté cercano al plano del CO y b) corrientes de anillo que deblindan fuertemente a los protones en el plano del anillo. Estos dos últimos factores indican que el anillo III debe ser plano o tener una conformación cercana a planar. La posición de H(8) en 7.02 ppm es una confirmación más de la existencia del efecto "b" el cual es el único determinante para este protón.