

Nuevo método para la arilación de aminas aromáticas con ácido 2-clorobenzoico y derivados asistido por ultrasonido en dimetilformamida como disolvente

Maite L. Docampo Palacios y Rolando F. Pellón Comdom.

Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y Avenida 21, Reparto Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Código Postal 11600, Cuba.

Recibido: 8 de noviembre de 2007. Aceptado: 7 de febrero de 2008.

Palabras clave: ultrasonido, arilación, anilino benzoicos, condensación de Ullmann.
Key words: ultrasound, arylation, anilino benzoic, Ullmann condensation.

RESUMEN. Se desarrolló un nuevo procedimiento para la arilación de anilinas con ácidos 2-clorobenzoicos mediante la reacción de condensación de Ullmann bajo condiciones no clásicas usando irradiación ultrasónica a temperatura ambiente. Se utilizó como base el carbonato de potasio, como catalizador cobre en polvo y *N,N*-dimetilformamida como disolvente. Se obtuvieron diferentes derivados del ácido 2-anilino benzoico en 30 min como tiempo de reacción con rendimientos satisfactorios (79 a 93 %), siendo estos superiores a los alcanzados mediante calentamiento clásico con 2 h de reacción. También se estudió el uso de piridina como ligando en este tipo de condensación en presencia de irradiación ultrasónica, lo cual permitió reducir el tiempo de irradiación a 10 min. Con la finalidad de demostrar el alcance de este método empleando ultrasonido como fuente de activación y piridina como ligando se usaron varios derivados del ácido 2-clorobenzoico y diferentes anilinas sustituidas y se obtuvieron rendimientos del ácido 2-anilino benzoico correspondiente que oscilaron entre 90 y 98 %. La ventaja de este procedimiento incluye el uso de sustratos asequibles, cobre en polvo en cantidades catalíticas, cortos tiempos de reacción, elevados rendimientos de los productos, condiciones suaves y asequibles y el no tener que tomar precauciones para excluir la humedad del sistema de reacción. Mediante este procedimiento se sintetizaron varios derivados del ácido 2-anilino benzoico, los cuales fueron caracterizados por combinación de técnicas espectroscópicas y analíticas.

ABSTRACT. A new procedure for the anilines arylation with 2-chlorobenzoic acids using the Ullmann condensation under non classical conditions using ultrasonic irradiation at room temperature was developed. Potassium carbonate was used as base, copper powder as a catalyst and *N,N*-dimethylformamide as a solvent. Several 2-anilino benzoic acid derivatives were obtained in 30 min reaction time with good yields (79 - 93 %), been superior to those obtained using classical heating in 2 h reaction time. The use of pyridine as ligand was studied in this kind of condensation in presence of ultrasonic irradiation. These conditions permit to reduce the reaction time to 10 min. In order to demonstrate the scope of the ultrasound-assisted method, several 2-chlorobenzoic acids and different anilines were used obtaining 90 - 98 % yield in presence of pyridine. The advantages of this procedure include available substrates, the use of the inexpensive copper powder, short reaction times, high yields without taking any precautions to exclude moisture under mild conditions and experimental ease. Using this procedure several 2-anilino benzoic acid derivatives were synthesized and identified using a combination of analytical spectroscopic techniques.

INTRODUCCIÓN

Existe una gran demanda de nuevos métodos para facilitar la síntesis de diarilaminas, en específico, de ácidos 2-anilino benzoicos, debido a las numerosas e importantes aplicaciones de estos compuestos en la Industria Farmacéutica. La reacción clásica de Ullmann,¹ conocida hace más de una centuria, ha apoyado a la comunidad de investigadores cuando se ha requerido este tipo de funcionalidades. Sin embargo, los bajos rendimientos obtenidos y la poca reproducibilidad de los resultados, unido a las drásticas condiciones de reacción: elevadas temperaturas (superiores a 200 °C), uso de bases fuertes, cantidades estequiométricas de cobre o sales de cobre, disolventes de elevadas temperaturas de ebullición

y prolongados tiempos de reacción, dieron lugar a severas limitaciones en la aplicación general de esta reacción, especialmente, a gran escala.²

Por otra parte, existe una urgente necesidad de llevar adelante trabajos encaminados a elevar el nivel de la síntesis química que permitan introducir y generalizar técnicas y tendencias actuales en la Química Orgánica. En los últimos años, ha crecido de forma vertiginosa el desarrollo de métodos no convencionales como la síntesis orgánica asistida por ultrasonido. El primer estudio descriptivo que se realizó sobre la posible aplicación de la sonoquímica fue desarrollado por Weisleir³ en 1957, el cual demostró la producción de H₂O₂ como evidencia de

la formación de radicales durante la sonicación de agua. Con posterioridad, la irradiación ultrasónica ha sido ampliamente aplicada en la síntesis orgánica para disminuir los tiempos de reacción, aumentar los rendimientos y la pureza de los productos.

El inusual efecto de la cavitación sobre los muchos sistemas químicos, ha conducido al surgimiento de un campo del saber: la Sonoquímica. El hecho de que prácticamente cualquier reacción química, posible o poco probable, pudiera ofrecer resultados no esperados, cuando ocurre en un ambiente sónico de gran intensidad, unido al desarrollo tecnológico logrado en el diseño y construcción de equipos generadores de ultrasonido, cada vez más eficientes y asequibles, hacen de este un tema viable, interesante y hasta apasionante, al que cada día se suman nuevas investigaciones. Probablemente, la elaboración de medicamentos por vía química sea el campo de mayores perspectivas de aplicación de la sonoquímica.^{4,7}

Los ácidos anilino-benzoicos tienen gran aplicación en la Industria Farmacéutica como antiinflamatorios, analgésicos y antiartríticos. Por ejemplo, el lobenzarit [sal disódica del ácido 2-cloro-(2-carboxianilino)benzoico] es un antiartrítico e inmunomodulador que se obtiene mediante la reacción de condensación de Ullmann y fue introducido por Pellón⁸ y cols. en los servicios de Reumatología de Ciudad de La Habana. Además, estos ácidos son precursores de las acridinas y acridinonas las cuales presentan propiedades bioactivas tales como anti VIH, antibacterianas y antifúngicas.⁹

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el presente trabajo tuvo como objetivo desarrollar un procedimiento para la obtención de los derivados del ácido 2-anilino-benzoico en presencia de dimetilformamida (DMF) y así, extender los estudios de este disolvente a la arilación de anilinas asistida por ultrasonido en presencia o no de piridina como ligando.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos que se utilizaron provinieron de fuentes comerciales, fueron de calidad para síntesis y se usaron sin previa purificación. Los disolventes, excepto el etanol que es de producción nacional, fueron de calidad para análisis por lo que no se requirió su previa destilación.

Para la síntesis asistida por ultrasonido se utilizó un desintegrador ultrasónico SONIPRED-150, con una frecuencia de salida entre 18 y 35 kHz, una potencia entre 100 y 400 W, una amplitud de 20 μm y una micro aguja de 3 mm. Los experimentos se llevaron a cabo con una frecuencia de 20 kHz y una potencia de 350 W.

Para la cromatografía de placa delgada se utilizaron placas de gel de sílice Merck 60-F 254. El sistema de disolventes que se usó fue: acetato de etilo-cloroformo-ácido acético [8 : 6 : 1 (v/v)].

Las temperaturas de fusión de los productos obtenidos se determinó en un equipo GALLENKAMP, con calentamiento variable y no fueron corregidas.

Los espectros de RMN-¹H y ¹³C se registraron, en un equipo BRUKER AC 250 F a 300 K, (250 MHz-¹H; 62,9 MHz-¹³C).

Los espectros de masas de los compuestos se registraron a 70 eV en un espectrómetro de masas Shimadzu QP5050A acoplado a un cromatógrafo de gases. Se utilizó el paquete de programas VG LAB-BASE SYSTEM para el procesamiento correspondiente.

El microanálisis se realizó en un equipo CARLO ERBA por el servicio de Microanálisis de la Universidad de Uruguay.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de derivados del ácido 2-anilino-benzoico (Ia-n)

En un tubo de ensayo Pyrex abierto se mezclan 0,04 mol del derivado del ácido 2-clorobenzoico, 0,08 mol del derivado de la anilina, 0,02 mol de carbonato de potasio anhidro, 0,003 mol de cobre en polvo, 0,3 mol de piridina y 25 mL de DMF. La mezcla de reacción se somete a irradiación ultrasónica en un sonicador a temperatura ambiente durante 10 min. Al terminar la irradiación se enfría y se acidula con ácido clorhídrico-agua [1 : 1 (v/v)]. El sólido que precipita se separa por filtración a vacío, se lava con agua y se extrae con agua hirviendo. Los ácidos 2-anilino-benzoicos se recrystalizan de etanol-agua.

Ácido 2-anilino-benzoico (Ia). Rendimiento: 94 %. Pf. 184 - 185 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,57 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,91 (dd, 1H, H6a); 7,38 - 7,33 (m, 3H, H4a, H3b, H5b); 7,24 - 7,21 (m, 3H, H3a, H2b, H6b); 7,07 (dd, 1H, H4b); 6,78 (dt, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,7 (COOH); 146,9 (C2a); 140,4 (C1b); 133,9; 131,7 (C4a, C6a); 129,2 (C3b, C5b); 122,9 (C4b); 121,2 (C2b, C6b); 117,2; 113,6 (C3a, C5a); 112,2 (C1a). **EM** (IE, m/z): 213 (M⁺); 195 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₁NO₂ (213,23): C, 73,22; H, 5,20; N, 6,57. Encontrado: C, 73,28; H, 5,28; N, 6,35.

Ácido 2-anilino-4-clorobenzoico (Ib). Rendimiento: 91 %. Pf. 203 - 204 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,73 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,89 (d, 1H, H6a); 7,40 (m, 2H, H3b, H5b), 7,28 (m, 2H, H2b, H6b); 7,15 (m, 1H, H4b); 7,06 (d, 1H, H3a); 6,78 (dd, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,2 (COOH); 148,4 (C2a); 139,4 (C4a); 138,9 (C1b); 133,6 (C6a); 129,6 (C3b, C5b); 124,2 (C4b); 122,5 (C2b, C6b); 116,9; 112,2 (C3a, C5a); 110,9 (C1a). **EM** (IE, m/z): 247/249 (M⁺); 229/231 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀ClNO₂ (247,68): C, 63,04; H, 4,07; N, 5,66. Encontrado: C, 62,91; H, 4,14; N, 5,75.

Ácido 2-anilino-5-clorobenzoico (Ic). Rendimiento: 95 %. Pf. 206 - 208 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,62 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,89 (d, 1H, H6a); 7,27 (t, 2H, H3b, H5b), 7,16 (dd, 1H, H4a); 7,13 (dd, 2H, H2b, H6b); 7,09 (d, 1H, H3a); 7,04 (dd, 1H, H4b). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,7 (COOH); 146,6 (C2a); 140,2 (C1b); 133,8; 131,3 (C4a, C6a); 129,2 (C3b, C5b); 123,7 (C4b); 122,4 (C2b, C6b); 121,2 (C5a); 115,2 (C3a); 111,9 (C1a). **EM** (IE, m/z): 247/249 (M⁺); 229/231 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀ClNO₂ (247,68): C, 63,04; H, 4,07; N, 5,66. Encontrado: C, 62,87; H, 4,12; N, 5,53.

Ácido 2-anilino-6-fluorbenzoico (Id). Rendimiento: 98 %. Pf. 170 - 172 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8,93 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,34 (dt, 1H, H4a); 7,28 (t, 2H, H3b, H5b); 7,18 (dd, 2H, H2b, H6b); 7,05 (dd, 1H, H4b); 6,95 (dd, 1H, H3a); 6,62 (ddd, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 167,1 (COOH); 163,9/159,94 (C6a); 146,7/146,6 (C2a); 140,8 (C1b); 133,2/133,1 (C4a); 129,2 (C3b, C5b); 122,8 (C4b); 120,9 (C2b, C6b); 110,6 (C3a); 106,6/106,3 (C1a); 105,6/105,2 (C5a). **EM** (IE, m/z): (231 M⁺); 213 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀FNO₂ (231,22): C, 67,53; H, 4,36; N, 6,06. Encontrado: C, 67,60; H, 4,31; N, 6,17.

Ácido 2-anilino-4-nitrobenzoico (Ie). Rendimiento: 93 %. Pf. 232 - 233 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,70 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 8,09 (d, 1H, H6a); 7,91 (d, 1H, H3a); 7,39 (dd, 1H, H5a); 7,33 (m, 2H, H3b, H5b); 7,21 - 7,11 (m, 3H, H2b, H4b, H6b). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,3 (COOH); 151,4 (C4a); 148,8 (C2a); 139,1 (C1b); 133,6 (C6a); 129,6 (C3b, C5b); 124,9 (C4b); 123,1 (C2b, C6b); 110,2; 108,0 (C3a, C5a); 105,6 (C1a). **EM** (IE, m/z): 258 (M⁺); 240 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀N₂O₄ (258,23): C, 60,47; H, 3,90; N, 10,85; Encontrado: C, 60,23; H, 3,77; N, 11,02.

Ácido 2-anilino-5-nitrobenzoico (If). Rendimiento: 98 %. Pf. 255 - 256 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,34 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 8,71 (d, 1H, H6a); 8,16 (dd 1H, H4a); 7,46 (m, 2H, H3b, H5b); 7,36 - 7,24 (m, 3H, H2b, H4b, H6b); 7,12 (d, 1H, H3a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 168,4 (COOH); 152,2 (C5a); 138,0 (C1b); 136,5 (C2a); 129,6 (C3b, C5b); 129,1; 128,2 (C4a, C6a); 125,6 (C4b); 123,8 (C2b, C6b); 113,0 (C3a); 110,8 (C1a). **EM** (IE, m/z): 258 (M⁺); 240 (pico base). **Anal. Elem.** (%): C₁₃H₁₀N₂O₄ (258,23): C, 60,47; H, 3,90; N, 10,85. Encontrado: C, 60,39; H, 3,79; N, 10,96.

Ácido 2-(4-fluoranilino)benzoico (Ig). Rendimiento: 96 %. Pf. 198 - 200 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,51 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,90 (dd, 1H, H6a); 7,35 (ddd 1H, H4a); 7,29-7,14 (m, 4H, 2b, 3b, 5b, 6b); 7,05 (dd, 1H, H3a), 6,75 (dt, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,8 (COOH); 160,3/156,4 (C4b); 147,6 (C2a); 136,7 (C1b); 134,0; 131,7 (C4a, C6a); 124,2/124,1 (C2b, C6b); 117,0; 113,2 (C3a, C5a); 116,1/115,8 (C3b, C5b); 112,2 (C1a). **EM** (IE, m/z): 231 (M⁺); 213 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀FNO₂ (231,22): C, 67,53; H, 4,36; N, 6,06. Encontrado: C, 67,41; H, 4,48; N, 5,89.

Ácido 2-(2-carboxianilino)benzoico (Ih). Rendimiento: 90 %. Pf. 293 - 294 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 10,72 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,93 (dd, 2H, H6a, H3b); 7,51 - 7,41 (m 4H, H3a, H4a, H5b, H6b); 6,97 (dt, 2H, H5a, H4b). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 168,1 (2-COOH); 143,4 (C2a, C1b); 133,1; 131,6 (C4a, C5b, C6a, C3b); 119,8; 117,4 (C3a, C6b, C5a, C4b); 117,6 (C1a, C2b). **EM** (IE, m/z): 257 (M⁺) 239 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₄H₁₁NO₄ (257,24): C, 65,37; H, 4,31; N, 5,44. Encontrado: C, 65,21; H, 4,34; N, 5,29.

Ácido 2-(4-carboxianilino)benzoico (Ii). Rendimiento: 91 %. Pf. 289 - 290 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,77 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,94 (dd, 1H, H6a); 7,88 (d 2H, H3b, H5b); 7,52 - 7,44 (m, 2H, H3a, H4a); 7,27 (d, 2H, H2b, H6b), 6,94 (ddd, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,4; 166,7 (2-COOH); 145,4; 144,4 (C2a, C1b); 133,8; 131,7 (C4a, C6a); 130,9 (C3b, C5b); 123,3 (C4b); 119,4; 116,1 (C3a, C5a); 117,7 (C2b, C6b); 115,2 (C1a). **EM** (IE, m/z): 257 (M⁺) 239 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₄H₁₁NO₄ (257,24): C, 65,37; H, 4,31; N, 5,44. Encontrado: C, 65,49; H, 4,19; N, 5,53.

Ácido 2-(4-nitroanilino)benzoico (Ij). Rendimiento: 90 %. Pf. 218 - 219 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,54 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 8,16 (d 2H, H3b, H5b); 7,89 (dd, 1H, H6a); 7,41 (dt 1H, H4a); 7,32 (d, 2H, H2b, H6b); 7,18 (dd, 1H, H3a); 6,77 (ddd, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 170,2 (COOH); 149,6 (C2a); 140,3 (C1b); 139,2 (C4b); 134,2; 131,1 (C4a, C6a); 123,6; 120,2 (C3b, C4b); 123,0; (C3b, C5b); 117,8; 113,5 (C3a, C5a); 111,2 (C2b, C6b); 109,8 (C1a). **EM** (IE, m/z): 258 (M⁺); 240 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para C₁₃H₁₀N₂O₄ (258,23): C, 60,47; H, 3,90; N, 10,85. Encontrado: C, 60,26; H, 4,01; N, 10,63.

Ácido 2-(3-cloro-4-fluoranilino)benzoico (Ik). Rendimiento: 97 %. Pf. 163 - 164 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,52 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,92 (dd, 1H, H6a); 7,25 (dt 1H, H4a); 7,19 (dd, 1H, H2b), 7,03 - 6,99 (m, 3H, H3a, H5b, H6b); 6,69 (dt, 1H, H5a). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,6 (COOH); 155,1/151,3 (C4b); 146,5 (C2a); 138,0 (C1b); 134,1; 131,8 (C4a, C6a); 123,1 (C2b); 121,9/121,8 (C6b); 120,2/119,7 (C3b); 118,0; 114,0 (C3a, C5a); 117,5/117,1 (C5b); 113,3 (C1a). **EM** (IE, m/z): 265/267 (M⁺); 247/249 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₉ClFNO₂ (265,68): C, 58,77; H, 3,41; N, 5,27. Encontrado: C, 58,51; H, 3,58; N, 5,35.

Ácido 2-(5-flúor-2-metilnilino)benzoico (Il). Rendimiento: 97 %. Pf. 154 - 155 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,19 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 8,08 (dd, 1H, H6a);

7,39 (dt 1H, H4a); 7,22 (dd, 1H, H3b); 7,12 (dd, 1H, H6b); 7,04 (dd, 1H, H3a); 6,84 - 6,76 (m, 2H, H5a, H4b); 2,27 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 173,8 (COOH); 163,4/159,6 (C5b); 148,5 (C2a); 140,0/139,9 (C1b); 135,4; 132,6 (C4a, C6a); 131,9/131,7 (C3b); 127,6 (C2b); 117,5; 114,2 (C3a, C5a); 112,0 (C1a); 111,2/110,9; 110,2/109,8 (C4b, C6b); 17,4 (CH₃). **EM** (IE, m/z): 245 (M⁺); 227 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₄H₁₂FNO₂ (245,25): C, 68,56; H, 4,93; N, 5,71. Encontrado: C, 68,49; H, 4,84; N, 5,49.

Ácido 2-(2,4-dimetoxianilino)benzoico (Im). Rendimiento: 95 % Pf. 159 - 160 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,23 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,86 (dd, 1H, H6a); 7,29 (dt 1H, H4a); 7,23 (d, 1H, H6b); 6,82 (dd, 1H, H3a); 6,69 - 6,62 (m, 2H, H5a, H3b); 6,54 (dd, 1H, H5b); 3,78; 3,77 (s, 3H, 2-OCH₃). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,7 (COOH); 157,0; 153,6 (C2b, C4b); 148,7 (C2a); 138,8; 131,5 (C4a, C6a); 124,6 (C6b); 121,7 (C1b); 115,8; 112,5 (C3a, C5a); 111,3 (C1a); 104,6 (C5b); 99,6 (C3b); 55,5; 55,2 (2-OCH₃). **EM** (IE, m/z): 273 (M⁺); 225 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para C₁₅H₁₅NO₄ (273,28): C, 65,92; H, 5,53; N, 5,13. Encontrado: C, 66,03; H, 5,42; N, 4,95.

Ácido 2-(2,5-dimetoxianilino)benzoico (In). Rendimiento: 96 %. Pf. 155 - 156 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 9,65 (s, 2H, señal ancha, OH, NH); 7,91 (dd, 1H, H6a); 7,41 (dt 1H, H4a); 7,28 (dd, 1H, H3a); 6,98 (d, 1H, H3b); 6,96 (d, 1H, H6b); 6,79 (ddd, 1H, H5a); 6,58 (dd, 1H, H4b); 3,79; 3,72 (s, 3H, 2-OCH₃). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 169,4 (COOH); 153,3 (5b); 146,0 (C2a); 144,8 (C2b); 138,8; 131,6 (C4a, C6a); 130,3 (C1b); 117,3; 113,9 (C3a, C5a); 113,4 (C1a); 112,6 (C3b); 106,8; 106,1 (C4b, C6b); 56,1; 55,2 (2-OCH₃). **EM** (IE, m/z): 273 (M⁺); 225 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para C₁₅H₁₅NO₄ (273,28): C, 65,92; H, 5,53; N, 5,13. Encontrado: C, 66,08; H, 5,61; N, 4,91.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se describe el uso de la DMF como disolvente, en condiciones anhidras y atmósfera inerte, en la condensación de ácidos 2-bromobenzoicos con anilinas,¹⁰ sin embargo, en el grupo de trabajo de los autores, se estudió el empleo de la DMF, en condiciones no anhidras, en la condensación de derivados del ácido 2-clorobenzoico con diferentes anilinas.¹¹ Las condiciones de reacción fueron: 1 equiv. de ácido, 2 equiv. de anilina, 1 equiv. de carbonato de potasio como base, 3 % en peso de cobre como catalizador y 2 h como tiempo de reacción. Se estudió el uso de la piridina como ligando en esta condensación, lo cual permitió disminuir el tiempo de reacción a 1 h, pues ella actúa como ligando en el complejo de cobre intermediario que se forma.¹² Por otra parte, esta reacción se llevó a cabo en presencia de ultrasonido y agua como disolvente y el tiempo de irradiación necesario fue 20 min y los rendimientos de los ácidos 2-anilino-benzoicos oscilaron entre 75 - 96 %.¹³

En este trabajo se decidió analizar el efecto de la DMF como disolvente en presencia de irradiación ultrasónica, para ello, se estudió el tiempo de irradiación, tomando como reacción modelo la condensación entre 1,0 equiv. del ácido 2-clorobenzoico y 2,0 equiv. de anilina en presencia de 1,0 equiv. de K₂CO₃ y 3 % en peso de Cu en polvo (Fig. 1).

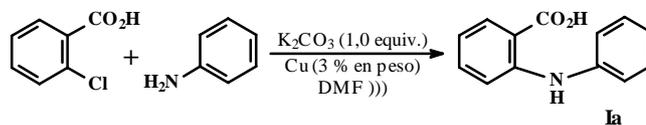


Fig. 1. Esquema de reacción entre el ácido 2-clorobenzoico y la anilina.

El tiempo de irradiación se varió entre 15 y 40 min y se encontró que el tiempo mínimo para alcanzar el mayor rendimiento (86 %) fue de 30 min (Tabla 1).

Tabla 1. Estudio del tiempo de irradiación ultrasónica en la condensación del ácido 2-clorobenzoico con anilina para la obtención del ácido 2-anilinoibenzoico (**Ia**).

| Tiempo de irradiación (min) | Rendimiento del ácido 2-anilinoibenzoico (%) | Desviación estándar |
|-----------------------------|--|---------------------|
| 40 | 84 | 2 |
| 35 | 83 | 2 |
| 30 | 86 | 1 |
| 25 | 61 | 2 |
| 20 | 48 | 1 |
| 15 | 19 | 2 |

Es significativo destacar, que en un trabajo anterior¹³ se encontró que a igual tiempo de irradiación (20 min), los rendimientos al utilizar agua como disolvente son muy superiores (88 %) a los que se alcanzan cuando se utiliza DMF (48 %) y solo se logran rendimientos semejantes al aumentar el tiempo de irradiación a 30 min. En principio, se debía esperar un efecto contrario, debido a que la presión de vapor de la DMF (542,3 Pa) es seis veces menor que la del agua (3 170,4 Pa) y de acuerdo con los estudios básicos realizados en ultrasonido al disminuir la presión de vapor del disolvente (P), aumentan la presión y la temperatura máximas en el momento del colapso ($P_{máx}$ y $T_{máx}$) (Ecuaciones 1 y 2) y por lo tanto, aumenta su efectividad, facilitando la reacción.¹⁴

$$T_{máx} = \frac{T_o P_m (\gamma - 1)}{P} \quad (1)$$

$$P_{máx} = P \left[\frac{P_m (\gamma - 1)}{P} \right]^{\frac{\gamma}{\gamma - 1}} \quad (2)$$

donde:

T_o temperatura ambiente o experimental.

γ relación politrópica definida como la relación de capacidades calóricas a presión y volumen constantes de la mezcla de gas o vapor del gas (C_p/C_v).

P_m presión en el líquido en el momento del colapso y se define como la suma de las presiones hidrostáticas y acústicas ($P_m = P_h + P_a$).

P presión en la burbuja en su máximo tamaño y se considera que es igual a la presión de vapor del líquido (P_v).

Este hecho es una evidencia de que el mecanismo de la reacción en presencia de irradiación ultrasónica no transcurre a través de complejos de cobre, que es el mecanismo propuesto para condiciones clásicas, sino vía intermediario radicalico. Este mecanismo puede estar favorecido en medio acuoso, porque al sonicar agua está demostrado que hay presencia de HO^\bullet y H^\bullet , los cuales pudieran actuar sobre el Cu y facilitar un mecanismo vía transferencia simple de electrones, similar al propuesto por Van Allen¹⁵ (Fig. 2).

Con la finalidad de disminuir el tiempo de irradiación, se utilizó piridina (0,3 equiv.), debido a que previamente se demostró que su uso facilitaba la arilación de aminas aromáticas. Este ligando no solo disminuyó el tiempo de irradiación a 10 min, sino que aumentó el ren-

dimiento de **Ia** hasta un 94 % (Tabla 2). En este caso, la piridina también actúa como ligando y favorece la condensación de Ullmann.

Tabla 2. Estudio del tiempo de irradiación ultrasónica en la síntesis del ácido 2-anilinoibenzoico en presencia de 0,3 equiv. de piridina y DMF como disolvente.

| Tiempo de irradiación (min) | Rendimiento del ácido anilinoibenzoico (%) | Desviación estándar |
|-----------------------------|--|---------------------|
| 25 | 95 | 2 |
| 20 | 94 | 2 |
| 15 | 93 | 1 |
| 10 | 94 | 1 |
| 5 | 56 | 2 |

Para demostrar el alcance de este método, se sintetizaron varios ácidos 2-anilinoibenzoicos (**Ia-z**) con y sin el uso de piridina (Tabla 3). En todos los casos, los rendimientos resultaron satisfactorios (79 a 95 %). En presencia de piridina los rendimientos aumentaron de 90 a 98 %, siendo superiores a los alcanzados en medio acuoso con el empleo de este ligando.¹³

CONCLUSIONES

Se demostró que al usar ultrasonido como fuente de energía, cobre como catalizador, carbonato de potasio como base y dimetilformamida como disolvente, se puede efectuar la condensación de ácidos 2-clorobenzoicos con diferentes aminas aromáticas, lo cual permite la obtención de derivados del ácido 2-anilinoibenzoico. El tiempo de reacción es de 30 min y los rendimientos resultan superiores al 79 %. Al emplear piridina como ligando el tiempo de reacción disminuye a 10 min y los rendimientos aumentan por encima del 90 %, siendo superiores a los que se alcanzan al utilizar un medio acuoso.

BIBLIOGRAFIA

- Ullmann F. On arylanthranilic acid. *Ann.*, **355**, 312-358, 1907.
- Tutle N. Synthesis of *N*-phenylanthranilic acids. *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 1906-1916, 1923.
- Weissler A. Formation of Hydrogen Peroxide by Ultrasonic Waves: Free Radicals. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1077-1081, 1959.
- Chen Y.X. and Li. T.S. Ultrasound-promoted magnesium-ammonium bromide-mediated pinacol coupling of aromatic aldehydes and ketones. *Synth. Comm.*, **35**, 2831-2839, 2005.
- Ross N.A., Mac Gregor R.R. and Bartsch R.A. Synthesis of β -lactams and β -aminoesters via high intensity ultrasound-promoted Reformatsky reactions. *Tetrahedron*, **60**, 2035-2041, 2004.

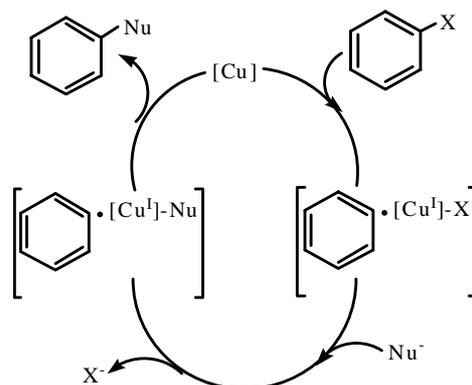


Fig. 2. Mecanismo de reacción propuesto por Van Allen.¹⁵

Tabla 3. Rendimientos (Y) que se obtuvieron para los derivados del ácido 2-anilino benzoico sintetizados.

| C | R ¹ R ² | Y (%) | C | R ¹ R ² | Y (%) | C | R ¹ R ² | Y (%) |
|-----------|------------------------------------|----------------------------------|-----------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------|--|----------------------------------|
| Ia | H | ^a 85/ ^b 94 | If | R ₁ = 5-NO ₂ | ^a 95/ ^b 98 | Ik | R ₂ = 3-Cl, 4-F | ^a 93/ ^b 97 |
| Ib | R ₁ = 4-Cl | ^a 79/ ^b 91 | Ig | R ₂ = 4-F | ^a 88/ ^b 96 | Il | R ₂ = 2-CH ₃ , 5-F | ^a 89/ ^b 97 |
| Ic | R ₁ = 5-Cl | ^a 91/ ^b 95 | Ih | R ₂ = 2-CO ₂ H | ^a 82/ ^b 90 | Im | R ₂ = 2,4-OCH ₃ | ^a 83/ ^b 95 |
| Id | R ₁ = 6-F | ^a 93/ ^b 98 | Ii | R ₂ = 4-CO ₂ H | ^a 84/ ^b 91 | In | R ₂ = 2,5-OCH ₃ | ^a 84/ ^b 96 |
| Ie | R ₁ = 4-NO ₂ | ^a 86/ ^b 93 | Ij | R ₂ = 4-NO ₂ | ^a 84/ ^b 90 | | | |

C Compuesto. ^a30 min de ultrasonido, sin piridina. ^b10 min de ultrasonido, con piridina.

6. Shi Q.X. and Lu R.W. Ultrasound-promoted highly chemoselective reduction. **Chem. Lett.**, **35**, 226-227, 2006.
7. Heikkola E. and Laitinen M. Model-based optimization of ultrasonic transducers. **Ultrasonics Sonochemistry**, **12**, 53-57, 2005.
8. Glaría A., Tamayo D., Pellón R.F. and Núñez A.J. Monografía Promocional del Ribofen. Editorial Ciencias Médicas, Cuba, 1998.
9. Sondhi S.M., Verma R.P. and Singhal N. Anti HIV, antibacterial and antifungal potential of a variety of heterocyclic compounds. **J. Pharm. Sci.**, **62**, 71-76, 2000.
10. Acheson R. M. and Bolton R.J. Synthesis of some acridines and 9-acridones for spectral studies. **Chem. Soc. Perkin Trans.**, **I**, 650-653, 1975.
11. Pellón R.F., Carrasco R. and Rodés L. Synthesis of *N*-phenylantranilic acids using water as solvent. **Synth. Commun.**, **23**, 1447-1453, 1993.
12. Pellón R.F., Mamposo T., Carrasco R. and Rodés L. Use of pyridine as cocatalyst in the synthesis of *N*-phenylantranilic acid. **Synth. Commun.**, **26**, 3877-3883, 1996.
13. Docampo M. and Pellón R.F. Synthesis of *N*-phenylantranilic acid derivatives using water as solvent in the presence of ultrasound irradiation. **Synth. Commun.**, **33**, 1771-1775, 2003.
14. Rae J. and Ashokkumar M. Estimation of ultrasound induced cavitation bubble temperatures in aqueous solutions. **Ultrasonics Sonochemistry**, **12**, 325-329, 2005.
15. Allen V. Methodology and Mechanism: Reinvestigating the Ullmann Reaction. Submitted for the degree of Doctor of Philosophy in Organic Chemistry, University of Massachusetts, February, 2004.