

**PREPARACIÓN DE ÁCIDOS N-(BENCIL)FENILANTRANÍLICOS Y DERIVADOS QUINOLÍNICOS
4-(AMINO)FENOXISUSTITUIDOS, PRECURSORES DE INTERÉS EN LA OBTENCIÓN DE
POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS, VÍA REACCIÓN DE ULLMANN Y $S_{N2}Ar$ EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE**

**Autor:
FERNANDO ANDRÉS ROJAS RUIZ**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2009

**PREPARACIÓN DE ÁCIDOS N-(BENCIL)FENILANTRANÍLICOS Y DERIVADOS QUINOLÍNICOS
4-(AMINO)FENOXISUSTITUIDOS, PRECURSORES DE INTERÉS EN LA OBTENCIÓN DE
POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS, VÍA REACCIÓN DE ULLMANN Y $S_{N2}Ar$ EN
CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE**

Autor:

FERNANDO ANDRÉS ROJAS RUIZ

**Trabajo de grado presentado como requisito
final para optar al título de Químico**

**Co-director: Diego R. Merchán Arenas, Qco;
Director: Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc**



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR (LQOBio)
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2009

A mis padres Ángela y Gabriel, los dos únicos seres en el mundo que saben tan bien como yo el esfuerzo con el que hoy juntos damos este primer paso. Gracias por enseñarme que la clave del éxito está en jamás dejar de intentarlo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis mas sinceros agradecimientos a:

Mi jefe y mi maestro el Dr. Vladimir Kouznetsov, por darme la oportunidad de ser parte de su grupo de investigación y aprender todos los días de sus consejos. Sus ideas y excelente visión científica hicieron posible que hoy alcance este primer logro en mi vida profesional y permitieron la realización de mi primer trabajo de investigación, dejando clara mi vocación y expectativas de vida.

Diego R Merchán, Qco., mi codirector y compañero de batalla, por involucrarse en este trabajo aportando acertadamente sus conocimientos y motivándome día a día para llegar a la meta.

Al Dr. Rolando Pellón del departamento de Química Orgánica del Instituto de Farmacología de la Habana Cuba. Pues sus trabajos entorno a la reacción de Ullmann han servido de ejemplo en nuestra investigación.

A todos y cada uno de los miembros del LQOBio por su apoyo en mi trabajo y en la vida personal. Leo, Amner, Arnold, Villabo, Piru, Karimoon, Sese, Kinny y Migaja, mil gracias.

Mis amigos y compañeros Roger Corredor, Geovanny Rico, Karen Ardila, Mónica Sandoval y Gregorio Hernández, por estar en los buenos y malos momentos abnegadamente a mi lado siempre que les necesité.

Finalmente a mí amada Vanessa. "Bonita" gracias por demostrarme que todos tenemos una segunda oportunidad en la vida de alcanzar la gloria. Tus ojos y tu sonrisa iluminan mis metas ante cualquier adversidad.

Título: PREPARACIÓN DE ÁCIDOS N-(BENCIL)FENILANTRANÍLICOS Y DERIVADOS QUINOLÍNICOS 4-(AMINO)FENOXISUSTITUIDOS, PRECURSORES DE INTERÉS EN LA OBTENCIÓN DE POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS, VÍA REACCIÓN DE ULLMANN Y $S_{N2}Ar$ EN CONDICIONES DE QUÍMICA VERDE*

Autor: ROJAS RUIZ, Fernando A**.

Palabras Claves: Agentes antiparasitarios, Química Verde, PEG 400, Reacción de Ullmann, Sustitución Nucleofílica Aromática.

Contenido

Si bien la reacción de condensación de Ullmann ha sido una de las mejor establecidas estrategias para la formación de unidades $C_{Ar}-N$, su utilización en síntesis orgánica debe sus limitaciones a los parámetros de reacción clásicos, que implican el uso de disolventes tóxicos y de temperaturas elevadas, así como también cantidades estequiométricas de Cu. Estas desventajas han hecho necesario el reciente desarrollo entorno a la química de Ullmann con el propósito de modificar las condiciones de reacción y haciendo de este un proceso limpio ambientalmente.

En nuestro estudio, mediante la introducción, por primera vez, de PEG 400 como disolvente en la reacción de condensación de Ullmann, fueron sintetizados ácidos N-fenilantranílicos y N-bencilantranílicos, como intermediarios valiosos en la construcción de unidades moleculares con potencial antiparasitario. Del mismo modo, implementando un catalizador heterogéneo se logró la síntesis de la 2-cloroacridona, demostrando el posible acceso a derivados que representan un importante grupo de N-heterociclos con propiedades químicas y biológicas sobresalientes, a través de una metodología de acuerdo con los principios de la química sostenible, en la cual se elimina el uso de disolventes tóxicos en la reacción de Ullmann y de ácidos altamente corrosivos en la ciclación intramolecular vía Friedel-Crafts.

Empleando una metodología sencilla que no requiere el uso de catalizadores metálicos, fueron sintetizados los derivados 4-(amino)fenoxiquinolínicos mediante reacciones de acoplamiento directo, introduciendo diferentes funcionalidades en el sistema 7-cloroquinolínico y demostrando la variedad de moléculas a las que se puede acceder a través de metodologías convencionales como la $S_{N2}Ar$.

En adición, el empleo de precursores económicos, junto con la introducción de catalizadores y disolventes inocuos los procesos sintéticos, enfatizan la aplicación de los principios de la química verde en el *Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular* (LQOBio).

* Trabajo de Grado

**Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.

Title: PREPARATION OF N-(BENZYL)PHENYLANTRANILIC ACIDS AND 4-(AMINO)PHENOXYSUBSTITUTED QUINOLINIC DERIVATIVES, PRECURSORS OF INTERES IN THE OBTENTION OF POTENCIAL ANTIPARASITE AGENTS, VIA ULLMANN REACTION AND $S_{N2}Ar$ ON GREEN CHEMISTRY CONDITIONS*

Author: ROJAS RUIZ, Fernando A**.

Keywords: antiparasite agents, Green chemistry, PEG 400, Ullmann Reaction, Aromatic Nucleophilic Substitution.

Content

Although the Ullmann condensation reaction has been one of the best-established strategies in the $C_{Ar}-N$ unities formation, its usage in organic synthesis owns its limitations to the classic reaction parameters, which implicates the use of toxic solvents and high temperatures, as well as stoichiometric Cu quantities. These disadvantages have made necessary the recent development on the Ullmann Chemistry towards the reaction conditions modification, making of this an environmental clean process.

In our study, introducing, for the first time, PEG 400 as solvent in the Ullmann condensation reaction, N-phenylantranilic and N-benzylantranilic acids were synthesized, as valuable intermediates in the construction of potentially antiparasite molecular unities. In the same way, using an heterogeneous catalyst, the synthesis of 2-chloroacridone was possible, showing the possible access to derivatives that represent an important group of N-heterocycles with chemical and biological highlighting properties, through a methodology according to the green chemistry principles, in which the use of toxic solvents in the Ullmann reaction and highly corrosive acids in the intramolecular cyclation via Friedel-Crafts are eliminated.

Employing a simple methodology with no metallic catalyst required, the 4-(amino)phenoxyquinolinic derivatives were synthesized trough direct coupling reactions, introducing different functionalities in the 7-chloroquinolinic system and showing the diversity of molecules that can be accessed through conventional methodologies as $S_{N2}Ar$.

In addition, the use of economic precursors, and the introduction of innocuous catalyst and solvents within the synthetic procedures, emphasize the application of the green chemistry principles at the *Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular* (LQOBio).

* Undergraduate Work

**Faculty of Sciences, School of Chemistry, Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.

CONTENIDO

	Pag
INTRODUCCIÓN	1
1. ESTADO DEL ARTE	3
1.1 DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA REACCIÓN DE ULLMANN.	3
1.2 ASPECTOS MECANÍSTICOS DE LA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN DE ULLMANN.	4
1.3 PAPEL DEL DISOLVENTE EN LA REACCION DE CONDENSACION DE ULLMAN	7
1.4 SÍNTESIS DE ÁCIDOS N-FENILANTRANÍLICOS.	8
1.5 LAS ACRIDONAS COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS.	9
1.6 SÍNTESIS DE DIARIL ÉTERES Y ARIL AMINAS VÍA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.	11
1.7 DERIVADOS QUINOLÍNICOS ANTIPARASITARIOS.	14
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GENERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
4. PARTE EXPERIMENTAL	18
4.1. Síntesis de ácidos N-fenilantranílicos <u>1-4</u> .	18
4.1.1. Ácido 2-(fenilamino)benzoico <u>1</u> .	19
4.1.2. Ácido 2-(4-metoxifenilamino)benzoico <u>2</u> .	20
4.1.3. Ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico <u>3</u> .	20
4.1.4. Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilamino)benzoico <u>4</u> .	20
4.2. Síntesis de ácidos N-bencilantranílicos <u>5-6</u> .	21
4.2.1. Ácido 2-(bencilamino)benzoico <u>5</u> .	22
4.2.2. Ácido 2-(4-metoxibencilamino)benzoico <u>6</u> .	22
4.3. Síntesis de 2-cloro-10H-acridin-9-ona	23
4.4. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituidos	23
4.4.1. 4-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído <u>8</u> .	24
4.4.2. 2-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído <u>11</u> .	25
4.4.3. 4-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <u>10</u> .	25
4.4.4. 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <u>11</u> .	25
4.5. Síntesis de derivados quinolínicos 4-N-bencilaminosustituidos	26
4.5.1. N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina <u>12</u> .	27
4.5.2. 7-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-4-amina <u>13</u> .	27

4.5.3. (R)-7-cloro-N-(1-feniletíl)quinolin-4-amina <u>14</u> .	27
4.5.4. (S)-7-cloro-N-(1-feniletíl)quinolin-4-amina <u>15</u> .	28
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
5.1. Síntesis de ácidos N-fenilantranílicos <u>1-4</u> .	29
5.2. Síntesis de ácidos N-bencilantranílicos <u>5-6</u> .	36
5.3. Síntesis de 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona	40
5.4. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituidos	42
5.5. Síntesis de derivados quinolínicos 4-N-bencilaminosustituidos	48
5.6. Preparación de muestras para ensayos biológicos.	53
6. CONCLUSIONES	54
7. RECOMENDACIONES	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	61

LISTA DE ESQUEMAS

	Pag.
Esquema 1. Ejemplos de reacciones de condensación de Ullmann-Goldberg.	3
Esquema 2. Ejemplo de reacción de Buchwald-Hartwig en catálisis con Pd.	4
Esquema 3. Ciclo catalítico propuesto por Cohen para la condensación de Ullmann.	5
Esquema 4. Síntesis de ácidos N-fenilantranílicos mediante condensación de Ullmann.	9
Esquema 5. Reacción de Lehmsted-Tanasescu. Síntesis de acridonas.	11
Esquema 6. Diversas metodologías para la formación de unidades diaril éter.	12
Esquema 7. Diversas metodologías para la formación de unidades diaril amina.	13
Esquema 8. Síntesis de los ácidos N-fenilantranílicos <u>1-4</u> .	18
Esquema 9. Preparación de ácidos N-bencilantranílicos <u>5-6</u> .	21
Esquema 10. Síntesis de 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona <u>7</u> .	23
Esquema 11. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituidos <u>8-11</u> .	24
Esquema 12. Obtención de nuevas N-bencilmetilaminoquinolinas <u>12-15</u> .	26
Esquema 13. Posible mecanismo para la obtención de los ácidos N-fenilantranílicos <u>1-4</u> , mediante condensación de Ullmann.	31
Esquema 14. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática sobre la 4,7-dicloroquinolina.	44

LISTA DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. Representación hipotética de los intermediarios de cobre.	6
Figura 2. Ácidos fenilantranílicos sintéticos de importancia biomédica [28].	8
Figura 3. Nomenclatura de derivados de la acridona [11].	9
Figura 4. Análogos acridónicos naturales (la rutacridona y acromicina) y sintéticos (la glifolina) [26].	10
Figura 5. Relación estructural entre quinolonas y acridonas.	11
Figura 6. Diversas 4-(amino)fenoxiquinolinas modelos importantes en estudios biomédicos [41,54].	15
Figura 7. Ácidos N-fenilantranílicos sintetizados <u>1-4</u> .	29
Figura 8. Espectro infrarrojo del ácido 2-(fenilamino)benzoico <u>1</u> .	33
Figura 9. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , TMS) del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico <u>3</u> .	34
Figura 10. Comparación de las señales de ¹³ C-RMN y DEPT 135 para el ácido 2-(4-cloro fenilamina)benzoico <u>3</u> .	35
Figura 11. Ácidos N-bencilantranílicos sintetizados <u>5-6</u> .	36
Figura 12. Estudio preliminar de posibles intermediarios en la síntesis de los ácidos N-bencilantranílicos obtenidos <u>5</u> y <u>6</u> .	38
Figura 13. Espectro infrarrojo del ácido 2-(bencilamino)benzoico <u>5</u> .	40
Figura 14. Síntesis de 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona <u>7</u> .	40
Figura 15. Espectro infrarrojo de la 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona <u>7</u> .	42
Figura 16. Derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos <u>8-11</u> .	43
Figura 17. Espectro infrarrojo 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <u>11</u> .	45
Figura 18. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , TMS) del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <u>11</u> .	46
Figura 19. Espectro de ¹³ C-RMN (300 MHz, CDCl ₃) para el 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído <u>11</u> .	47
Figura 20. N-bencilmetilaminoquinolinas obtenidas <u>12-15</u> .	49
Figura 21. Espectro infrarrojo de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina <u>12</u> .	51
Figura 22. Espectro ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃ , TMS) de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina <u>12</u> .	51
Figura 23. Espectro de ¹³ C-RMN (300 MHz, CDCl ₃) para la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina <u>12</u> .	53

LISTA DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Resultados de la reacción de condensación de Ullmann en dos disolventes diferentes.	30
Tabla 2. Características físico-químicas de los ácidos N-fenilantranílicos sintetizados.	32
Tabla 3. Resultados de la reacción de condensación de Ullmann en dos disolventes diferentes.	37
Tabla 4. Características físico-químicas de los ácidos N-bencilantranílicos sintetizados.	39
Tabla 5. Síntesis de 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona 7 empleando dos catalizadores diferentes.	41
Tabla 6. Características físico-químicas de la 2-cloro-10 <i>H</i> -acridin-9-ona sintetizada 7 .	41
Tabla 7. Síntesis de derivados 4-fenoxiquinolínicos vía sustitución nucleofílica aromática.	43
Tabla 8. Características de las quinolinas 4-fenoxisustituidas sintetizadas.	44
Tabla 9. Síntesis de derivados quinolínicos 4-bencilsustituidos vía sustitución nucleofílica aromática.	49
Tabla 10. Características físico-químicas de los derivados quinolínicos 4-bencilsustituidos sintetizados.	50

ABREVIATURAS

Ar:	Arilo.
AB:	Ácido Borónico
CC:	Cromatografía en Columna.
CCF:	Cromatografía en Capa Fina.
CG-EM	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas.
cm	Centímetros.
Comp.	Compuesto
d:	Doblete.
DEPT:	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
DMF:	Dimetilformamida.
DMSO:	Dimetilsulfóxido.
EM:	Espectrometría de masas.
eV:	Electronvoltios.
Exp.:	Experimento.
g:	Gramos.
Hz:	Hertz.
HMPA:	Hexametilfosforamida.
IR:	Infrarrojo.
IE:	Impacto de electrones.

J:	Constante de acoplamiento.
m:	Multiplete.
mg:	Miligramos
M ⁺ :	Ión molecular.
min:	Minutos.
mL:	Mililitros.
mmol:	Milimol.
m/z:	Relación masa-carga.
NMP:	N-metilpirrolidona.
phNO ₂ :	Nitrobenceno.
OSHA:	Occupational Security and Health Administration.
PPA:	Ácido polifosfórico.
PEG:	Polietilenglicol.
P.f.:	Punto de fusión.
Ph:	Fenilo.
PM:	Peso Molar.
ppm:	Partes por millón.
R _f :	Factor de retención.
RMN ¹ H:	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
RMN ¹³ C:	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13.
Rto:	Rendimiento.
s:	Singulete.
S _{N2} Ar	Sustitución nucleofílica aromática.

TFA:	Ácido trifloroacético.
t:	Tripleta.
t':	Seudo-tripleta.
t _R :	Tiempo de retención.
TMS:	Trimetilsilano.
UV.:	Ultravioleta.
Vib. F:	Vibración de Flexión.
Vib.T:	Vibración de Tensión.

El LQOBio

"El trabajo en equipo es la capacidad de trabajar juntos por un objetivo común. La capacidad para dirigir los logros individuales hacia las metas de la organización. Es el combustible que permite a la gente común alcanzar resultados poco frecuentes"

Fernando Rojas FR

INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo entorno a la obtención de nuevos fármacos mediante el aislamiento e identificación de componentes activos de plantas medicinales demuestra que una amplia variedad de productos naturales bioactivos corresponden a heterociclos los cuales contienen átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre en su estructura cíclica. Éste hecho mantiene el interés de los químicos orgánicos hacia el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis para la introducción del heteroátomo en el ciclo y la formación de enlaces C_{Ar} -Heteroátomo.

El acoplamiento catalizado por cobre de haluros aromáticos con fenoles y aminas para la preparación de aril éteres y aril aminas, respectivamente (condensación de Ullmann [1]) constituye una de las metodologías mejor establecidas para la formación de enlaces C_{Ar} -N y C_{Ar} -O [2-4]. Sin embargo, limitaciones como elevadas temperaturas de reacción, complicados métodos de purificación, bajos rendimientos obtenidos y el uso de cantidades estequiométricas de cobre, han hecho necesario el desarrollo de modificaciones a las condiciones clásicas de esta reacción. Procesos que involucran el uso de diversas bases en combinación con diferentes especies cuprosas, ligandos y temperatura han sido estudiados para la síntesis de moléculas de este tipo. Estos métodos permiten extrapolar las condiciones de reacción de Ullmann y abrir nuevos horizontes en la síntesis de heterociclos con posible aplicación terapéutica [2-4].

El empleo de disolventes tóxicos y de difícil eliminación, tales como el dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilformamida (DMF), entre otros, ha sido una de las características adversas presentes en la aplicación general de esta reacción. Recientemente, el polietilenglicol con un peso molecular promedio 400 Da (PEG 400) emerge como un disolvente versátil en reacciones orgánicas [5], incluyendo algunas en las cuales están involucrados compuestos organometálicos como intermediarios [6,7].

Gracias a las bondades presentadas por este disolvente referidas a su carácter inocuo y su facilidad de recuperación, es considerado medio-ambientalmente amigable y por consiguiente un excelente candidato como medio de reacción, para la modificación y optimización de los parámetros de la reacción de Ullmann.

El potencial sintético de los cloroarilos, principalmente el ácido 2-clorobenzoico y la 4,7-dicloroquinolina, como “donores de arilo” (bloques de construcción) en las reacciones de condensación de Ullmann, además del actual aumento en las publicaciones que involucran la introducción de diferentes disolventes en estos procesos, han despertado el interés del LQOBio de la UIS hacia la obtención de nuevos compuestos de interés farmacológico mediante el uso de esta reacción.

En el presente trabajo se propone una metodología efectiva para la obtención de derivados O- y/o N-heterocíclicos con posible actividad biológica mediante reacción de condensación de Ullmann, usando PEG 400 como disolvente verde y sustitución nucleofílica aromática, como aporte a la búsqueda de nuevas estrategias para la formación de enlaces $C_{Ar}-N$ y $C_{Ar}-O$, enfocándose en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicamente activos y selectivos.

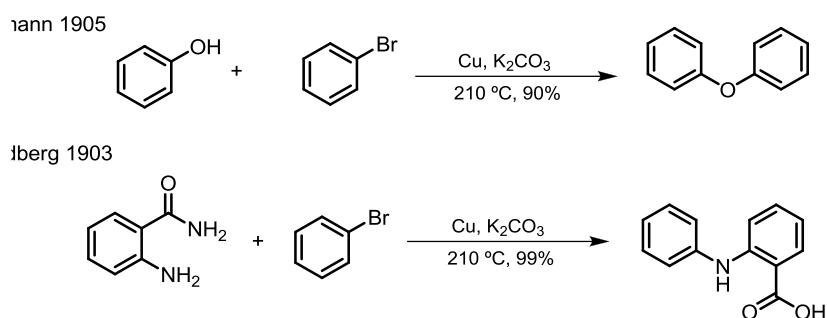
Esta investigación se realizó bajo el respaldo económico del Centro Nacional de Investigación para la Agroindustrialización de Especies Vegetales, Aromáticas y Medicinales tropicales, CENIVAM (Colciencias, contrato N. 432-2005) para las líneas de investigación llevadas a cabo por este grupo.

1. ESTADO DEL ARTE

1.1 DEFINICIÓN E HISTORIA DE LA REACCIÓN DE ULLMANN.

Un siglo atrás, Fritz Ullmann e Irma Goldberg [1] realizaron los primeros trabajos sobre reacciones de acoplamiento mediadas y catalizadas por cobre, al acoplar por primera vez haluros aromáticos desactivados con diferentes nucleófilos, tales como aminas, fenoles y carboxamidas (**Esquema 1**). El proceso clásico de arilación de fenoles y aminas bajo las condiciones típicas de Ullmann, usando cobre en polvo o sus sales, usualmente requiere de condiciones fuertes de reacción. Son estos parámetros como temperaturas elevadas, disolventes tóxicos y la intolerancia por una gran variedad de grupos funcionales las principales limitaciones de esta reacción [17].

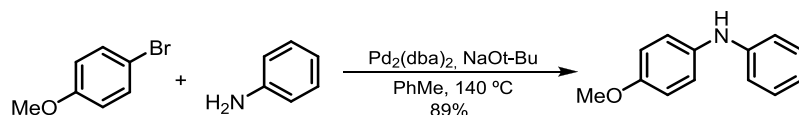
Esquema 1. Ejemplos de reacciones de condensación de Ullmann-Goldberg [17].



La formación de enlaces $C_{Ar}-N$ y $C_{Ar}-O$ es una vía sintética poderosa en el diseño racional de moléculas naturales y sintéticas, debido a que éstos son comúnmente encontrados en productos naturales, así como también en diversos fármacos relevantes. La generación de este tipo de enlaces catalizada por metales de transición ha sido objeto de estudio durante las últimas décadas [3]. Es así, como se suplen algunas limitaciones mediante la optimización de las condiciones de reacción de Ullmann en diferentes estrategias posteriores desarrolladas para la formación de enlaces $C_{Ar}-$ Heteroátomo.

Durante los años 90, profesores como Buchwald y Hartwig introdujeron los procesos basados en paladio con el propósito de superar estos problemas sintéticos [9].

Esquema 2. Ejemplo de reacción de Buchwald-Hartwig en catálisis con Pd [9].



Sin embargo, a pesar que la formación de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Heteroátomo}$ catalizada por Pd ha presentado buenos resultados, los métodos basados en el uso de Cu han sido empleados como alternativa en aquellos casos donde este metal presenta limitaciones. Un ejemplo es la presencia de grupos funcionales en la posición *orto*- respecto al haluro aromático, característica que conlleva a una disminución considerable de la velocidad de reacción y los rendimientos obtenidos. Por otro lado, las reacciones catalizadas por paladio usualmente no toleran precursores heterocíclicos [17]. Por esta razón, se ha optado por usar otros metales de transición tales como el cobre, el cual ha sido ampliamente empleado en compañías farmacéuticas y laboratorios académicos durante los últimos 70 años [3]. Recientemente, diferentes grupos de investigación han desarrollado metodologías que mejoran las condiciones clásicas de reacción de Ullmann [18-22], permitiendo optimizar las condiciones de reacción y abrir nuevos horizontes en la síntesis de heterociclos con posible aplicación terapéutica.

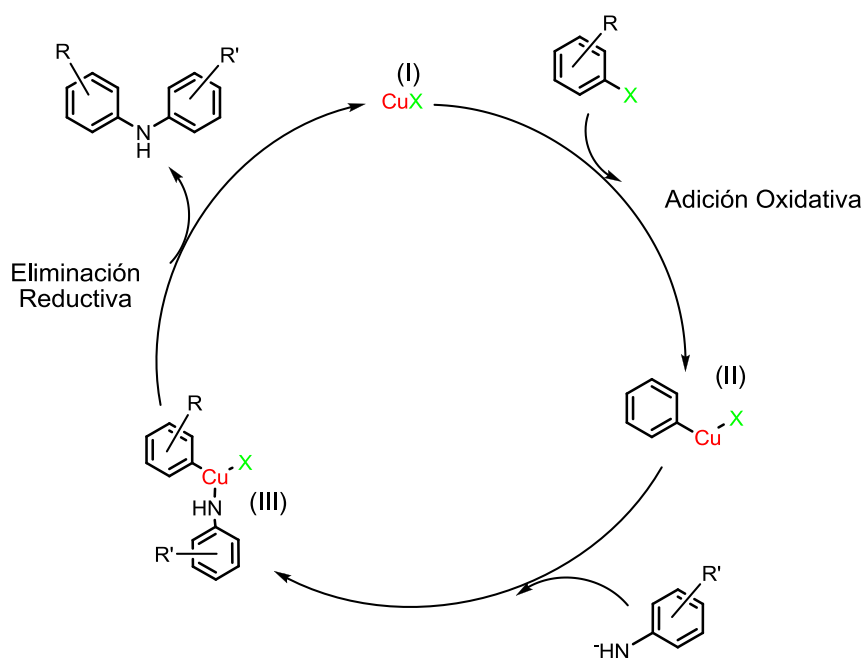
1.2 ASPECTOS MECANÍSTICOS DE LA REACCIÓN DE CONDENSACIÓN DE ULLMANN.

A pesar de su amplia aplicación y de un siglo de procedimientos establecidos, la investigación entorno al mecanismo de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizado por cobre es limitada. Los primeros estudios realizados por Weingarten en 1964 proporcionaron la primera evidencia de que el cobre(I) era la especie catalítica activa en el proceso de condensación de Ullmann [23]. Más adelante en 1974, Cohen concluyó, a través de experimentos de protonación y cloración competitivas, que una especie organometálica debía estar presente en el proceso para lograr

explicar los resultados obtenidos. De tal manera que una especie organocuprosa eliminaba la posibilidad de intermediarios complejos del tipo π -areno-Cu, radicales libres de areno, entre otros propuestos anteriormente [24].

Cohen propuso un ciclo catalítico el cual involucra procesos de adición oxidativa de Cu(I) al enlace aril-halógeno, para formar un intermediario de Cu(III). Éste posteriormente sufre el intercambio del halógeno por el nucleófilo empleado mediante eliminación reductiva para dar paso a la formación del producto de acoplamiento cruzado y la regeneración de la especie catalítica de Cu(I) (**Esquema 3**). Igualmente sugirió que el mecanismo para esta reacción catalizada por Cu(I) era similar al presentado por las reacciones catalizadas por Pd(0) y Au(I), según esto y debido a su similitud en publicaciones recientes son aceptadas las conclusiones de Cohen y la presencia de especies de Cu(III) en el ciclo catalítico [24].

Esquema 3. Ciclo catalítico propuesto por Cohen para la condensación de Ullmann [24].

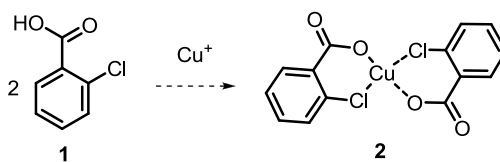


No obstante, diferentes detalles experimentales no pueden explicar claramente la existencia de intermediarios de Cu(III) en las reacciones de condensación de Ullmann. La mayoría de las

reacciones implican el acoplamiento cruzado entre *p*-4-halogenuros de arilo empleando cobre(I) o diferentes sales de cobre(I). De manera que aunque la formación de especies de cobre(III) en el medio pueda ser teóricamente posible; la capacidad de formar Cu(III) en presencia de iones yoduro no tendría precedentes. Por otra parte, las metodologías de acoplamiento cruzado catalizado por Cu toleran la presencia de sustituyentes *orto*- tanto en el haluro como en el nucleófilo. Esto sería incoherente con lo observado al emplear Pd(0), para el cual el mecanismo de adición oxidativa/eliminación reductiva está bien establecido. Por último, aunque se ha demostrado la presencia de Cu(III) en más de 60 especies organometálicas a través de difracción de rayos X, no existen reportes recientes con evidencia contundente de la formación de intermediarios de Cu(III) en ninguna reacción de acoplamiento catalizada por cobre [17].

Aunque el ciclo catalítico planteado por Cohen puede explicar muchos de los procesos de acoplamiento cruzado catalizados por cobre, cuando se emplean sustratos con sustituyentes en posición *orto*- como los ácidos 2-clorobenzoicos se trata de un caso particular de la reacción de condensación de Ullmann. En este caso está presente un grupo carboxilo en posición C-2 al halógeno, el cual puede coordinar con el Cu, confiriendo al sistema características específicas en cuanto a reactividad y mecanismo de reacción. En el año 1980, Pellón aisló dos posibles intermediarios de cobre de la reacción de condensación de Ullmann cuyo análisis elemental condujo a la determinación de la fórmula global $C_{28}H_{20}Cl_4Cu_2O_{10}$ [29] (**Figura 1**).

Figura 1. Representación hipotética de los intermediarios de cobre [25].



Por lo tanto, se puede afirmar que el ácido 2-clorobenzoico forma una especie organocuprosa con una relación molar Cu:ácido 2-clorobenzoico:agua de 1:2:1 con fórmula general $Cu:2CBz:H_2O$. Teniendo en cuenta estas evidencias experimentales se puede suponer que el Cu(II) coordina con el grupo carboxilato del ácido 2-clorobenzoico 1. De este modo ocurre un reordenamiento estérico tal

que se facilita la interacción del Cu con el átomo de cloro en el complejo **2**. Dicha interacción le resta densidad electrónica al cloro, lo cual debilita el enlace $C_{Ar}-Cl$ facilitando la polarización del mismo. Además, el grupo carboxilato en posición *orto*- al átomo de cloro, por efecto mesomérico, conduce también a la disminución de la densidad electrónica sobre C-2. El sinergismo de estos dos efectos facilitan el ataque de un agente nucleofílico.

1.3 PAPEL DEL DISOLVENTE EN LA REACCION DE CONDENSACION DE ULLMANN.

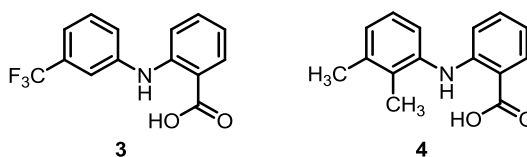
La construcción de enlaces $C_{Ar}-N$ y $C_{Ar}-O$ se puede llevar a cabo tanto por sustitución nucleofílica aromática como por reacción de condensación de Ullmann. La primera requiere esencialmente un sustrato halogenado que posea sustituyentes electroattractores. Por otro lado, la reacción de condensación de Ullmann ha demostrado un mayor espectro de acción sintética respecto al haluro aromático a emplear. Sin embargo, esta reacción mediada por cobre requiere además de altas temperaturas, disolventes polares tales como $PhNO_2$ o DMF. Muchos otros autores han reportado el acoplamiento catalizado por cobre en diferentes disolventes tales como xileno, hexametilfosforamida (HMPA) y N-metilpirrolidona (NMP), entre otros [3,26]. Weingarten empleó dietilenglicol como disolvente para la formación de difenil éter en sus estudios cinéticos de la reacción de condensación de Ullmann, encontrando una aparente cinética de segundo orden [27,28]. Sin embargo, al purificar el disolvente por destilación encontró que la velocidad de reacción disminuía considerablemente, concluyendo rápidamente que el solvente debía poseer alguna clase de impureza que de alguna manera mejoraba la actividad catalítica. Cierta cantidad del disolvente sin purificar fue analizada encontrando la presencia del diéster $CH_3OCH_2COOCH_2-CH_2OCHO$ y descubriendo que muchos ésteres del etilenglicol además de otros glicoles provocaban el mismo efecto sobre la actividad catalítica [23]. Aunque Weingarten no logró establecer la función de dicho éster en el medio de reacción, lo relacionó con el incremento de la solubilidad de la especie catalítica de Cu. Por otra parte, el uso de polialcoholes tales como el etilenglicol y otros alcoholes de alto punto de ebullición como el 2-etoxietanol han sido empleados en esta reacción obteniéndose rendimientos entre 53-91%.

El diseño de nuevos modelos sintéticos exige cada día más el empleo de medios de reacción eco-amigables. Por lo tanto, el análisis de la influencia del disolvente en la reacción de Ullmann permite el avance hacia la optimización de los parámetros de reacción al implementar medios que establecen condiciones favorables para el medio ambiente. Por otra parte, la presencia de grupos donadores de enlace de hidrógeno en los reactantes y el uso de un disolvente polar donador de enlaces de hidrógeno como el PEG 400 pueden imprimir un efecto favorable en la reacción de condensación de Ullmann mediante el incremento de la solubilidad de la especie de cobre, lo cual se ve reflejado en el uso de cantidades catalíticas de Cu mas no estequiométricas del mismo, al mismo tiempo que se reduce la contaminación ambiental.

1.4 SÍNTESIS DE ÁCIDOS N-FENILANTRANÍLICOS.

La síntesis de ácidos N-fenilantranílicos tales como los ácidos flufenámico (3), mefanémico (4) (Figura 2) y muchos otros ha sido de considerable atención durante los últimos años debido a que éstos son importantes fármacos anti-inflamatorios no-esteroidales, candidatos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas [27,28]. Igualmente, estos ácidos son primordiales precursores para la síntesis de acridonas, las cuales han sido empleadas en pruebas como agentes antimaláricos y anticancerígenos [11,25,29,30], además de presentar diversas propiedades bioactivas tales como anti-VIH, antibacterianas y antifúngicas [27,30].

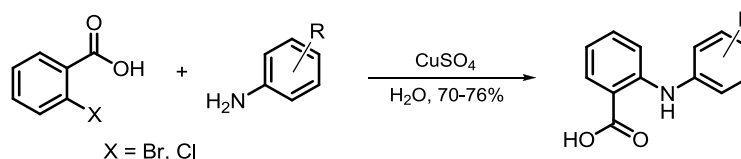
Figura 2. Ácidos fenilantranílicos sintéticos de importancia biomédica [28].



Los ácidos N-fenilantranílicos son usualmente preparados a partir de ácidos 2-clorobenzoicos o vía acoplamiento entre ácido antranílico y haluros aromáticos [26]. Su primera síntesis directa a partir de ácido 2-clorobenzoico fue reportada por Ullmann [1]. Desde entonces, diferentes procedimientos de aminación catalizada por cobre han sido desarrollados [30,31]. Recientemente, en trabajos

realizados por Pellón y colaboradores se ha logrado su síntesis usando agua como disolvente alcanzándose rendimientos entre 70-76% [32,33] (**Esquema 4**).

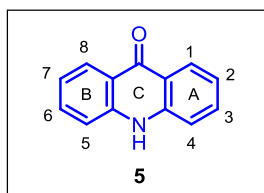
Esquema 4. Síntesis de ácidos N-fenilntranílicos mediante condensación de Ullmann [32,33].



1.5 LAS ACRIDONAS COMO AGENTES ANTIPARASITARIOS.

Las acridonas (9,10-dihidroacridin-9-onas) (**5**) son compuestos heterocíclicos tricíclicos (tres anillos **ABC**) que se caracterizan por presentar una estructura del tipo dibenzo- γ -piperidona. Con el propósito de su elucidación estructural, el núcleo acridónico es numerado de manera que los átomos de carbono 1-4 se asignan al anillo aromático correspondiente al derivado carbonílico **A**, y los carbonos 5-8 al anillo de anilina **B**. Los átomos de carbono restantes se denotan como 4a, 4b, 8a, 9 y 9a [11].

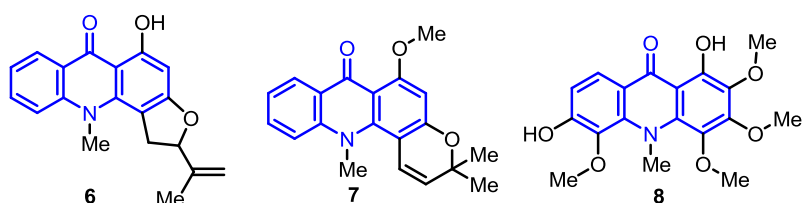
Figura 3. Nomenclatura de derivados de la acridona [11].



El desarrollo de la investigación bio-médica con acridonas comenzó con el estudio de metabolitos secundarios de las plantas [22-25]. Acridonas naturales como la rutacridona (**6**) y acronicina (**7**), son inhibidores de la replicación del *herpesvirus* en humanos, y se destacan por presentar actividad antiplasmodium, clasificándolos como potenciales agentes antimaláricos [26]. De igual forma, un representante sintético la glifolina (**8**) posee relevante actividad antibacteriana, antimicótica,

anticancerígena, antitumoral y antiparasitaria frente *Pneumocystis carinii* y *Trichomonas vaginalis* [26,32].

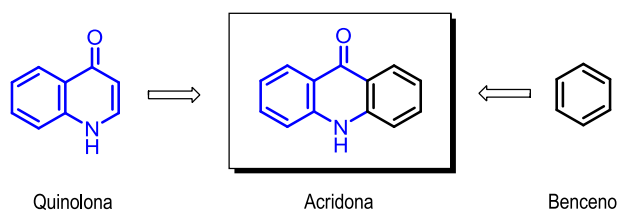
Figura 4. Análogos acridónicos naturales (la rutacridona y acromicina) y sintéticos (la glifolina) [26].



De los diferentes agentes parasitarios que causan enfermedad en humanos, el protozooario *Plasmodium falciparum* es, sin duda, el agente infeccioso más destructivo y peligroso en los países en vía de desarrollo, siendo el responsable de una elevada pérdida energética, debilitación, disminución de capacidad laboral y mayor deterioro económico que cualquier otra enfermedad causada por parásitos. Además, actualmente no existe un medicamento efectivo para el tratamiento de malaria multi-resistente, haciendo necesario el desarrollo de terapias que impliquen la combinación de derivados de artemisina con medicamentos más antiguos como la atovaquona los cuales a pesar de que son de rápida acción, continúan siendo considerados como potenciales agentes neurotóxicos [38].

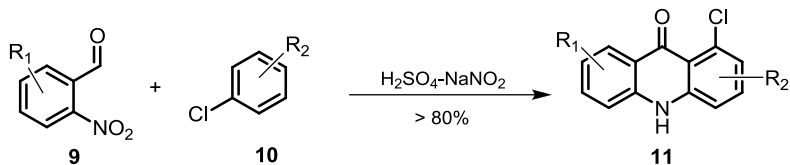
Debido al incremento continuo de las tasas de mortalidad y morbilidad a causa de la malaria en el Mundo, junto con la rápida proliferación de multi-resistencia. Diferentes grupos de investigación incluyendo el LQOBio han reconocido el potencial antimalárico de las acridonas, considerando que estos sistemas tricíclicos pueden ser modificados para mejorar la afinidad por el grupo hemo, bloqueando el proceso de formación de hemozoína y causando la muerte efectiva de los parásitos *Plasmodium falciparum*. De esta manera se puede acceder mediante una ruta sintética efectiva a sistemas moleculares tricíclicos que además de complejar el grupo hemo, poseen características estructurales que se encuentran presentes en otros compuestos reconocidos como potentes agentes antimaláricos como las quinolonas (**Figura 5**) [38].

Figura 5. Relación estructural entre quinolonas y acridonas.



El procedimiento comúnmente reportado para la síntesis de las acridonas (**11**) es conocido como la reacción de Lehmsted-Tanasescu [39]. Ésta consiste en hacer reaccionar aldehídos 2-nitrobenzoicos (**9**) con compuestos aromáticos (**10**) en medio ácido (**Esquema 4**).

Esquema 5. Reacción de Lehmsted-Tanasescu. Síntesis de acridonas [39].



Recientemente ha sido reportada la síntesis de diversos tipos de compuestos a partir de ácidos N-fenilantranílicos incluyendo metodologías, propuestas por Hoand y Dzierzbicka [40-42]. Este último reporta la reacción de Ullmann entre el ácido 4-benzoil-3-metoxiantranílico con 1-yodo-2,3,4,5-tetrametoxibenzeno que da como producto la difenilamina 2-carboxisustituida y su posterior conversión en glifolina [41]. Por lo tanto, la reacción de condensación de Ullmann entre ácidos 2-clorobenzoicos y anilinas sustituidas es una potencial ruta de síntesis de derivados de acridona a través de intermediarios N-fenilantranílicos.

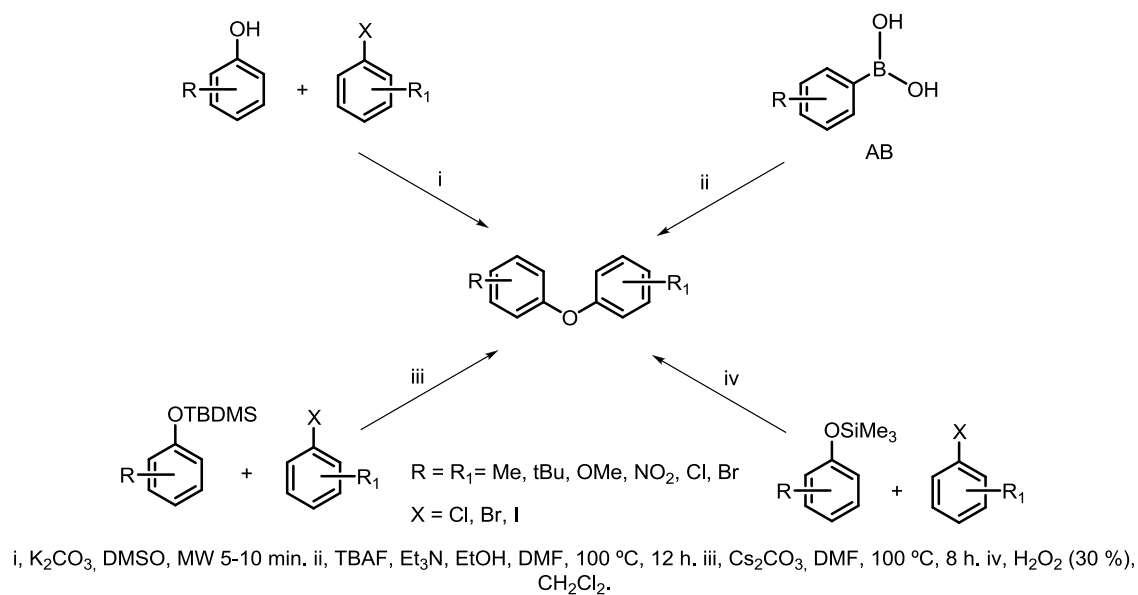
1.6 SÍNTESIS DE DIARIL ÉTERES Y ARIL AMINAS VÍA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA.

A pesar de que años atrás los diferentes estudios sobre síntesis de diaril éteres y aril aminas implicaban en su mayoría reacciones de sustitución nucleofílica aromática ($S_{N2}Ar$), en los últimos seis años, debido al éxito de la química de los procesos mediados por paladio, cobre y ácido

borónico (AB), el progreso en este campo se ha visto disminuido. Sin embargo, recientemente algunas nuevas extensiones de los métodos clásicos de síntesis de diaril éteres y aril aminas vía S_N2Ar han sido desarrolladas [4,43]. El acoplamiento nucleofílico directo, de fenoles con sustratos electrodeficientes, se ha desarrollado principalmente a partir de la síntesis de diversos productos naturales como la vancomicina y la piperacinomicina, entre otros.

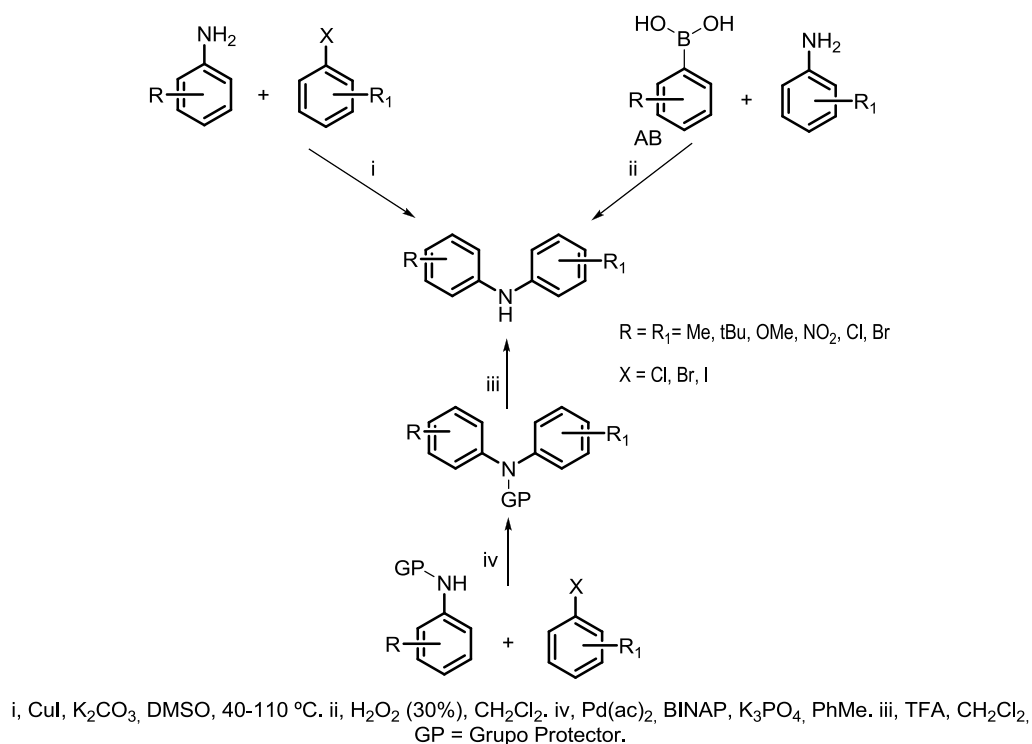
En general, las metodologías modernas que involucran la S_N2Ar intermolecular implican el uso de metales o catalizadores de intercambio de fase [44]. Esta razón las hace altamente costosas y por tanto poco atractivas para su aplicación en laboratorio. Ejemplos representativos son las metodologías propuestas por Wang para la síntesis de diaril éteres vía acoplamiento directo, las cuales requieren del uso de *tert*-butildimetilsilil éteres y ariltriflatos de difícil acceso [45]. De igual forma, el acoplamiento intermolecular de fenoles con AB, constituye otro ejemplo de las estrategias desarrolladas para la formación de unidades diaril éter. En adición, Chan estudió el acoplamiento de diferentes fenoles con diversos ésteres de ácidos fenilborónicos tanto cíclicos como acíclicos obteniendo mejores resultados que al emplear los correspondientes AB (**Esquema 6**) [46].

Esquema 6. Diversas metodologías para la formación de unidades diaril éter [44-46].



Por otra parte la formación de diaril aminas descrita por Snoonian y Oliver-Shaffer en la que se requiere de la previa protección del grupo amino y la presencia de catalizadores como el acetato de paladio en el medio de reacción, así como la obtención de las mismas empleado AB forman parte de las diferentes metodologías existentes para la formación de enlaces $C_{Ar}-N$ [43] (**Esquema 7**).

Esquema 7. Diversas metodologías para la formación de unidades diaril amina [43].



En adición a los halogenuros de arilo convencionales empleados en $S_{N2}Ar$ para la formación de enlaces $C_{Ar}-O$ y $C_{Ar}-N$, se han empleado algunos sistemas heterocíclicos. Moléculas como la quinolina han sido empleadas en el diseño de diversos fragmentos estructurales heteroaril-O y heteroaril-N, los cuales resultan ser modelos atractivos con diferentes aplicaciones bioorgánicas. La presencia del heteroátomo aumenta la electrodeficiencia en la posición halogenada del sistema aromático, haciendo posible que las reacciones ocurran bajo condiciones más suaves. Bloques de construcción como la 4,7-dicloroquinolina son empleados comúnmente para llevar a cabo reacciones de $S_{N2}Ar$ en la posición C-4, de tal manera que el átomo de nitrógeno provee un factor adicional que favorece la introducción de diferentes funcionalidades en el sistema quinolínic. Eliminando de este

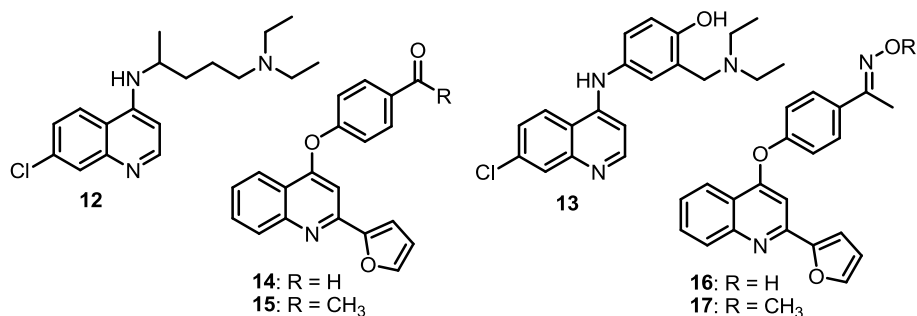
modo la necesidad de emplear catalizadores de elevado costo o grupos funcionales en los sustratos que harían poco factible el acceso a unidades diaril éter o aril amina vía sustitución nucleofílica aromática convencional.

1.7 DERIVADOS QUINOLÍNICOS ANTIPARASITARIOS.

En la actualidad existe una amplia variedad de agentes terapéuticos para el tratamiento de cáncer, desórdenes gástricos y complicaciones del sistema nervioso central dentro de los cuales se destacan las 4-aminoquinolinas. Estos compuestos también han sido incluidos en estudios de inhibición de quinazas dependientes de ciclinas en el *Plasmodium falciparum*, parásito causante de la malaria. Durante años, la cloroquina (**12**) (**Figura 6**) ha sido el fármaco empleado para el tratamiento de esta enfermedad [42,47]. Sin embargo, el protozooario *P. falciparum* ha desarrollado una marcada resistencia a la cloroquina, propiciando la reexaminación de la farmacología de nuevos antimaláricos alternativos y efectivos contra estas especies resistentes. Debido a que dicha resistencia ha alcanzado las diferentes regiones en las que la cloroquina ha sido usada, un programa adelantado por los Estados Unidos, posterior a la Segunda Guerra Mundial, produjo un nuevo derivado 4-aminoquinolínico denominado amodiaquina (**13**), como alternativo. Sus estudios farmacológicos revelaron que los parásitos resistentes a cloroquina no eran necesariamente resistentes a la molécula **13** [48,49], demostrando ser superior a la cloroquina en el tratamiento de infecciones con el *P. falciparum* [50]. Sin embargo, su uso clínico se ha restringido debido a que ha sido asociado con problemas de hepatotoxicidad y agranulocitosis. Su toxicidad es atribuida al grupo 4-hidroxilamino, el cual sufre oxidación enzimática causando reacciones de hipersensibilidad, lo que genera hepatitis en pacientes que deben consumir el medicamento en un tratamiento profiláctico [51-53].

Otros derivados tales como las 2-(2-furil)-4-fenoiquinolinas (**14** y **15**) exhibieron potente actividad contra la β -gluconaridasa, una enzima importante en el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios. Derivados quinolínicos (**16** y **17**) de la misma clase muestran ser inhibidores, de la liberación de lisozimas familiarizadas con la liberación del anión hidroperóxido. Estos resultados son interesantes ya que ninguno de estos derivados sintéticos presenta citotoxicidad significativa [54].

Figura 6. Diversas 4-(amino)fenoxiquinolinas modelos importantes en estudios biomédicos [41,54].



Resumiendo, los fundamentos bibliográficos presentados exponen la reacción de condensación de Ullmann entre ácidos 2-clorobenzoicos y anilinas sustituidas, como una metodología robusta y de potencial aplicación hacia la síntesis de derivados acridónicos a través de intermediarios N-fenilantranílicos. Igualmente, demuestran el potencial de las reacciones de sustitución nucleofílica aromática como metodología versátil para la síntesis de derivados 4-(amino)fenoxisustituidos como modelos de estudio bio-farmacológico.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Después de revisar la información de trabajos científicos acerca de la formación de unidades diaril éter y diaril amina, mediante procesos catalizados por metales de transición empleando diferentes sustratos halogenados, se plantea la siguiente hipótesis de trabajo:

Será posible la síntesis de ácidos N-(bencil)fenilntranílicos y de quinolinas 4-(amino)fenoxisustituidas, precursores de interés en busca de agentes antiparasitarios, mediante la reacción de condensación de Ullmann asistida por cobre, empleando ácido 2-clorobenzoico y 4,7-dicloroquinolina respectivamente como “donores de arilo”. Además, gracias al carácter inocuo del PEG 400 será factible la eliminación del uso de disolventes tóxicos y de difícil recuperación en los procesos de reacción.

De esta manera se contribuirá con una metodología de síntesis con la introducción sistemática y exitosa de los principios de la química sostenible en los parámetros de la reacción de condensación de Ullmann, minimizando la contaminación ambiental y haciendo de ésta una metodología más atrayente en la búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios activos y selectivos.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer nuevas condiciones óptimas para la reacción de Ullmann y la sustitución nucleofílica aromática utilizando ácido 2-clorobenzoico y 4,7-dicloroquinolina como “donores de arilo”, hacia la preparación efectiva de precursores valiosos para la obtención de nuevos agentes antiparasitarios, aportando nuevos conocimientos tanto en la química orgánica como en la química medicinal.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Implementar condiciones de reacción ambientalmente favorables para la síntesis de ácidos N-fenilntranílicos y N-bencilntranílicos, como precursores valiosos en la obtención de nuevos modelos moleculares con potencial actividad antiparasitaria, priorizando en el uso de PEG 400 como un disolvente, económico, inocuo y en algunas ocasiones catalítico.
2. Establecer condiciones de reacción de acuerdo con los parámetros de química sostenible para la construcción del sistemas de acridin-9-ona, empleando catalizadores heterogéneos como el ácido clorosulfónico soportado sobre gel de sílice, en la obtención de la 2-cloro-10*H*-acridin-9-ona.
3. Preparar nuevos derivados quinolínicos, 4-N-arilmetilaminoquinolinas y 4-ariloxiquinolinas con potencial actividad antiparasitaria por medio de reacción de sustitución nucleofílica $S_{N2}Ar$ convencional, demostrando su versatilidad como herramienta sintética, favoreciendo la introducción de diferentes funcionalidades en la posición C-4 del sistema quinolínic.
4. Caracterizar los compuestos sintetizados, mediante técnicas instrumentales IR, CG-EM, RMN 1H y ^{13}C , así como también las pertinentes constantes físicas.
5. Preparar una serie representativa de los productos obtenidos, para evaluar su actividad biológica en ensayos antiprotozoarios, (Malaria, Tuberculosis) y de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa.

4. PARTE EXPERIMENTAL

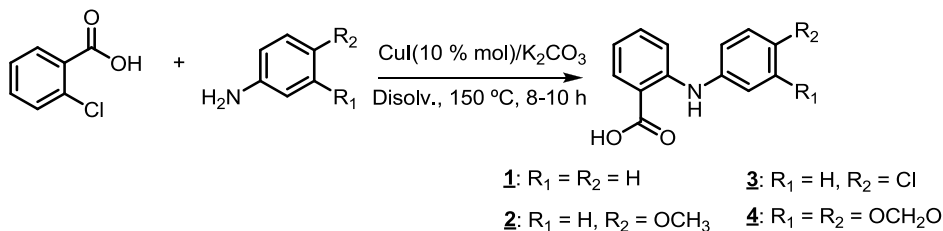
El curso de las reacciones se monitoreó mediante cromatografía de capa fina (CCF) sobre cromatoplasmas de Alufol y Silifol UV₅₄₂ de 0,25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice de 60 mesh. Como eluyente se emplearon mezclas pertinentes de éter de petróleo-acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con la ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en el espectrómetro LUMEX INFRALUM FT-02 sobre discos de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H, ¹³C y 2D, se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400, empleando como disolvente cloroformo (CDCl₃) y como referencia tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II, acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972, impacto de electrones (IE) (70 eV). Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro FISHER-JHONES. Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes reacciones fueron de grado síntesis, marca ALDRICH, MERCK y J.T. BAKER.

4.1. Síntesis de ácidos N-fenilantranílicos 1-4.

Metodología general

Esquema 8. Síntesis de los ácidos N-fenilantranílicos 1-4.



En un reactor de 50 mL se mezclaron 0.50 g (3.2 mmol) de ácido 2-clorobenzoico, 0.60 g (6.4 mmol) de anilina, 0.30 g (2.1 mmol) de K_2CO_3 y 0.07 g (10% mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF bajo agitación vigorosa. La reacción se calentó gradualmente hasta 150 °C, manteniendo esta temperatura durante 8 h según el monitoreo realizado por CCF. El crudo de reacción se trasvasó sobre 40 mL de agua y fue filtrado sobre celita, acidulando con HCl 1 N para su posterior extracción a pH ácido (2-3 unidades). Como disolvente de extracción se empleó acetato de etilo (2 x 30 mL). La fase orgánica fue drenada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. Finalmente, el crudo fue purificado por CC empleando como eluentes mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo (5:1) para la obtención de los ácidos N-fenilantranílicos 1-4. El mismo procedimiento fue seguido, empleando atmósfera inerte de N_2 en 5 mL de PEG 400 como medio de reacción, bajo un cierre hermético de glicerina. La proporción de catalizador fue valorada encontrando los mejores resultados para 10 % mol.

4.1.1. Ácido 2-(fenilamino)benzoico 1.

A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.50 g (3.20 mmol), anilina 0.60 g (6.4 mmol), K_2CO_3 0.30 g (2.10 mmol) y 0.07 g (10% mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.45 g (2.11 mmol, 65 %) de 1; igualmente 0.47 g (2.21 mmol, 67 %) fueron obtenidos al emplear 5 mL de PEG 400 como disolvente. $R_f = 0.7$ (éter de petróleo-acetato de etilo 1:1), p.f. 180-185 °C; IR (KBr): 3451 $\nu_{(OH)}$, 3330 $\nu_{(N-H)}$, 1659 $\nu_{(C=O)}$, 1583 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz), δ (ppm): 12.09 (1H, s, -COOH), 9.32 (1H, s, -NH), 7.10-7.15 (1H, m, $J = 7.3$ Hz, 3-H), 7.31 (1H, dd, $J = 7.0$ Hz y 1.6, 4-H), 7.20-7.23 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 5-H), 8.02-8.91 (1H, dd, $J = 8.1$ Hz y 1.5 Hz, 6-H), 7.25 (2H, dd, $J = 8.1$ Hz y 0.9 Hz, 2',6'-H), 7.34-7.37 (2H, dd, $J = 8.1$ Hz y 1.0 Hz, 3',5'-H), 6.74-6.79 (1H, m, $J = 7.5$ Hz y 0.8 Hz, 4'H). ^{13}C RMN (100 MHz), δ (ppm), 173.9, 148.9, 140.4, 135.3, 132.7, 129.5, 124.2, 123.2, 117.2, 114.1, 110.5. CG.; $t_R = 18.2$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 213 (M^+ , 65), 195 (100), 167 (50), 139 (35). ($C_{13}H_{11}NO_2$).

4.1.2. Ácido 2-(4-metoxifenilamino)benzoico 2.

A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.50 g (3.20 mmol), *p*-anisidina 0.80 g (6.40 mmol), K₂CO₃ 0.30 g (2.10 mmol) y 0.07 g (10% mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.53 g (2.20 mmol, 75 %) del producto 2; igualmente 0.54 g (2.21 mmol, 67 %) fueron obtenidos al emplear 5 mL de PEG 400 como disolvente. *R_f* = 0.6 (E.P : A.E 1:1), p.f. 180-183 °C; IR (KBr): 3452 $\nu_{\text{(OH)}}$, 3332 $\nu_{\text{(N-H)}}$, 1661 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1580 $\nu_{\text{(N-H)}}$, 2553 $\nu_{\text{(OCH}_3\text{)}}$ cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm), 11.91 (1H, s, -COOH), 9.20 (1H, s, -NH), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 7.0 (1H, d, *J* = 8.54 Hz, 3-H), 7.32 (1H, ddd, *J* = 7.83 Hz y 0.99 Hz, 4-H), 8.02 (1H, dd, *J* = 8.03 Hz y 1.2 Hz, 6-H), 6.71 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 5-H), 8.76 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 2',5',6'-H). ¹³C RMN (100 MHz), δ (ppm), 173.7, 171.9, 157.03, 150.5, 135.3, 133.8, 132.9, 132.6, 130.2, 128.5, 126.4, 116.3, 114.7, 113.5. CG.; *t_R* = 21.8 min. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa): 243 (M⁺, 98), 225 (85), 210 (89), 182 (100), 154 (52), 128 (48). (C₁₄H₁₃NO₃).

4.1.3. Ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico 3.

A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.50 g (3.20 mmol), *p*-cloroanilina 0.80 g (6.40 mmol), K₂CO₃ 0.30 g (2.10 mmol) y 0.07 g (10 % mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.35 g (1.41 mmol, 45 %) del producto 3; igualmente 0.43 g (1.71 mmol, 54 %) fueron obtenidos al emplear 5 mL de PEG 400 como disolvente. *R_f* = 0.7 (E.P : A.E 1:1), p.f. 175-178 °C; IR (KBr): 3464 $\nu_{\text{(OH)}}$, 3336 $\nu_{\text{(N-H)}}$, 1660 $\nu_{\text{(C=O)}}$, 1577 $\nu_{\text{(N-H)}}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 11.89 (1H, s, -COOH), 9.26 (1H, s, -NH), 6.75-6.82 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 3-H), 7.34-7.40 (1H, dd, *J* = 7.8 Hz y 1.2 Hz, 4-H), 8.02-8.08 (1H, dd, *J* = 8.1 y 1.1 Hz, 6-H), 7.15 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 5-H), 7.34 (2H, dd, *J* = 8.7 Hz y 1.9 Hz, 2',6'-H), 7.18 (2H, dd, *J* = 8.7 Hz y 1.9 Hz, 3',5'-H). ¹³C RMN (100 MHz), δ (ppm): 173.6, 148.5, 139.0, 135.4, 132.7, 129.5, 129.1, 124.3, 117.7, 114.0, 110.7. CG.; *t_R* = 21.5 min. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa): 247 (M⁺, 96), 229 (100), 194 (98), 166 (78). (C₁₃H₁₀NO₂Cl).

4.1.4. Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilamino)benzoico 4.

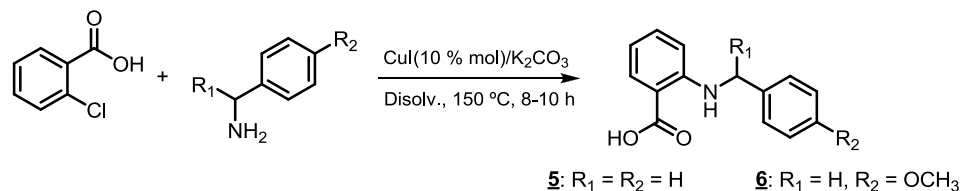
A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.50 g (3.20 mmol), 3,4-metilendioxianilina 0.80 g (6.40 mmol), K₂CO₃ 0.30 g (2.1 mmol) y 0.07 g (10% mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.70 g

(2.71 mmol, 70 %) del producto **4**; igualmente 0.54 g (2.10 mmol, 68 %) fueron obtenidos al emplear 5 mL de PEG 400 como disolvente. $R_f = 0.5$ (E.P : AE 1:1), p.f. 178-182 °C; IR (KBr): 3469 $\nu_{(\text{OH})}$, 3340 $\nu_{(\text{N-H})}$, 1665 $\nu_{(\text{C=O})}$, 1580 $\nu_{(\text{N-H})}$; 2557 $\nu_{(\text{CH}_2)}$ cm^{-1} , ^1H RMN (400 MHz), δ (ppm): 11.91 (1H, s, -COOH), 9.1 (1H, s, -NH), 5.99 (2H, s, -CH₂), 7.0 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 3-H), 7.32 (1H, ddd, $J = 7.8$ Hz, y 1.0 Hz, 4-H), 8.02 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz y 1.2 Hz, 6-H), 6.71 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 5-H), 8.76 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 2',5',6'-H). ^{13}C RMN (100 MHz), δ (ppm): 173.6, 150.2, 148.3, 144.9, 135.3, 134.3, 132.5, 117.9, 116.6, 113.7, 109.7, 108.6, 106.6, 101.4. CG.; $t_R = 22.9$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 257 (M^+ , 47), 141 (100). ($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$).

4.2. Síntesis de ácidos N-bencilantranílicos **5** y **6**.

Metodología general.

Esquema 9. Preparación de ácidos N-bencilantranílicos **5** y **6**.



Se mezclaron bajo atmósfera de nitrógeno 0.5 g (3.2 mmol) el ácido 2-clorobenzoico, 0.7 g (6.4 mmol), la N-bencilamina, 0.3 g (2.1 mmol) de K_2CO_3 y 0.07 g (10% mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF con agitación vigorosa. El aumento de temperatura se realizó gradualmente hasta 150 °C, manteniéndose en este valor durante 10 h según el monitoreo realizado por CCF. El crudo de reacción se trasvasó sobre 40 mL de agua y fue filtrado sobre celita acidulando con HCl 1N para su posterior extracción a pH 2-3. La fase orgánica fue removida con acetato de etilo y concentrada a presión reducida.

Finalmente, el crudo fue purificado por CC empleando como eluentes mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad para la obtención de los ácidos N-bencilantranílicos 5 y 6.

El mismo procedimiento fue seguido, empleando atmósfera inerte de N₂ en 5 mL de PEG 400 como medio de reacción bajo un cierre hermético de glicerina. La proporción de catalizador fue valorada encontrando los mejores resultados para 10 % mol.

4.2.1. Ácido 2-(bencilamino)benzoico 5

A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.80 g (5.10 mmol), bencilamina 1.40 g (10.20 mmol), carbonato de potasio 0.30 g (2.10 mmol) y 0.10 g (10 % mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.16 g (0.07 mmol, 20 %) del producto 5; $R_f = 0.5$ (E.P : A.E 1:1), p.f. 160-163 °C; IR (KBr): 3451 $\nu_{(OH)}$, 3373 $\nu_{(N-H)}$, 1666 $\nu_{(C=O)}$, 1577 $\nu_{(N-H)}$, 2555 $\nu_{(CH_2)}$ cm⁻¹ ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): δ 12.09 (1H, s, -COOH) δ 6.62 (1H, s, -NH), 4.50 (2H, s, $J = 7.32$ Hz, -CH₂), 8.13 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz y 1.0 Hz, 6-H), 6.65 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5-H), 8.02 (1H, dd, $J = 8.1$ y 1.0 Hz, 3-H), 7.49 (1H, d, $J = 7.8$, 4H), 7.32-7.37 (5H, m, 2'-6'-H). ¹³C RMN (100 MHz): δ (ppm) 190.5, 160.3, 159.6, 152.2, 150.5, 136.5, 133.6, 132.2, 132.1, 128.3, 127.6, 123.2, 120.7, 120.0, 119.4, 106.2. CG; $t_R = 22.9$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 227 (M⁺, 47), 136 (100), 91 (60). (C₁₄H₁₃NO₂).

4.2.2. Ácido 2-(4-metoxibencilamino)benzoico 6

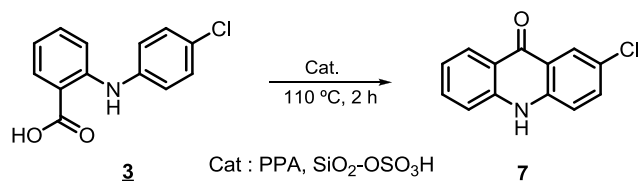
A partir del ácido 2-clorobenzoico 0.80 g (5.10 mmol), *p*-metoxibencilamina 1.40 g (10.20 mmol), K₂CO₃ 0.30 g (2.10 mmol) y 0.10 g (10 % mmol) de CuI (I) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.40 g (1.60 mmol, 30 %) del producto 6; $R_f = 0.5$ (E.P : A.E 1:1), p.f. 158-164 °C; IR (KBr): 3451 $\nu_{(OH)}$, 3375 $\nu_{(N-H)}$, 1659 $\nu_{(C=O)}$, 1578 $\nu_{(N-H)}$, 2555 $\nu_{(CH_2)}$ cm⁻¹, ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 11.30 (1H, s, -COOH) 6.62 (1H, s, -NH), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 4.40 (2H, s, -CH₂), 7.99-8.03 (2H, m, 6 y 3-H), 7.45-7.49 (2H, m, 4 y 5-H), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2' y 6'-H), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 3' y 5'-H). ¹³C RMN (100 MHz) δ (ppm): 190.5, 160.3, 159.6, 152.2, 150.5, 136.5, 133.6, 132.2, 132.1, 128.3, 127.6, 123.2, 120.7,

120.0, 119.4, 106.2. CG; t_R = 25.4 min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 257 (M^+ , 50), 226 (35), 91 (60), 136 (98). ($C_{15}H_{15}NO_3$).

4.3. Síntesis de 2-cloro-10H-acridin-9-ona

Metodología general

Esquema 10. Síntesis de la 2-cloro-10H-acridin-9-ona **7**.

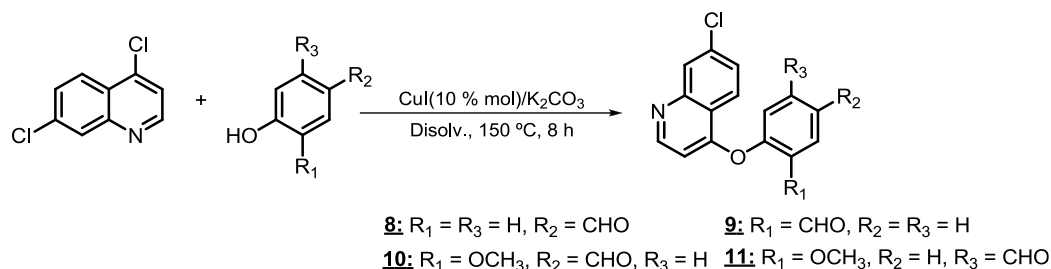


Sobre 1.0 g de ácido polifosfórico (PPA) previamente calentado fueron agregados 0.50 g de ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3** resultado de la condensación de Ullmann. La mezcla se mantuvo a 100 °C durante 1.5 horas, conduciendo a la formación de la 2-cloro-10H-acridin-9-ona **7** (**Esquema 10**). El curso de la reacción fue controlado a través de CCF. La purificación y aislamiento del producto se realizó mediante cromatografía en columna, usando mezclas de solventes como eluentes obteniéndose 0.40 g (1.80 mmol, 45 %) del producto esperado; R_f = 0.5 (E.P : A.E 1:1), p.f. > 300 °C; IR (KBr): 3170, 3800 $\nu_{(N-H)}$, 1532 $\nu_{(C=O)}$, 1089 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} . ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 7.18-8.21 (7H, m, 1-H, 3-H, 4-H y 5-8H) δ 12.06 (s, -NH). ¹³C RMN (100 MHz) δ (ppm): 127.9, 113.1, 126.0, 120.1, 117.6, 136.0, 121.2, 133.8, 175.6, 113.1, 139.8, 140.8, 121.8. CG.; t_R = 20 min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 229 (M^+ , 100), 166 (45). ($C_{13}H_8NOCl$).

4.4. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituidos

Metodología general

Esquema 11. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos **8-11**.



En un balón de 50 mL se adicionaron 0.50 g (2.5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.37 g (3.01 mmol) de fenol, 1.0 g (7.60 mmol) de K₂CO₃. Disueltos en 8 mL de DMF. La mezcla se sometió a reflujo bajo agitación vigorosa durante 8 h (CCF). La masa de reacción fue diluida en agua y extraída con diclorometano (2 x 30 mL). Posteriormente la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío y fue purificada por CC usando mezclas de éter de petróleo:acetato de etilo como eluentes con aumento gradual de la polaridad, obteniendo los derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos **8-11**.

4.4.1. 4-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído **8**.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.50 mmol), *p*-hidroxibenzaldehído 0.60 g (5.01 mmol), K₂CO₃ 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.86 g (3.01 mmol, 80%) del producto **8**; R_f = 0.7 (E.P : A.E 1:1), p.f. 130-135 °C; IR (KBr): 1690 ν_(C=O), 1590 ν_(C=N) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 10.03 (1H, s, -CHO) 7.98-8.02 (3H, m, *J* = 8.6 Hz y 1.9 Hz, H_{Ar3-5}), 7.30-7.34 (2H, m, *J* = 8.5 y 2.2 Hz, H_{Ar2-6}), 7.52-7.55 (1H, dd, *J* = 8.9 y 2.0 Hz, 6-H), 8.12 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 8-H), 8.22 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 6.71 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 3-H), 8.76 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 2-H). ¹³C RMN (100 MHz), δ (ppm): 187.9, 161.5, 156.2, 152.2, 150.3, 136.5, 136.2, 129.6, 128.3, 128.3, 127.7, 126.4, 123.0, 121.9, 119.5, 104.9. CG.; t_R = 24.0 min. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa): 283 (M⁺, 99), 219 (33), 121 (100), 99 (49). (C₁₆H₁₆NO₂Cl).

4.4.2. 2-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído 9.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.50 mmol), *o*-hidroxibenzaldehído 0.47 g (3.01 mmol), K₂CO₃ 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.30 g (1 mmol, 40%) del producto 9; *R_f* = 0.5 (E.P : A.E 1:1), p.f. 70-73 °C; IR (KBr): 1690 $\nu_{(C=O)}$, 1599 $\nu_{(C=N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 12.90 (1H, s, -CHO), 8.71 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 2-H), 6.55 (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 3-H), 8.13 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 8-H), 8.04-8.07 (1H, dd, *J* = 7.83 Hz y 1.59 Hz, 5-H), 7.57-7.60 (1H, dd, *J* = 8.8 Hz y 1,9 Hz, 6-H), 7.70-7.74 (1H, t, *J* = 7.6 Hz y 1.7 Hz, H_{Ar5}), 7.46 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, H_{Ar4}), 8.33 (1H, d, *J* = 8,9 Hz, H_{Ar6}), 8.19 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar3}). ¹³C RMN (100 MHz), δ (ppm): 190.5, 160.3, 159.6, 152.2, 150.5, 136.5, 133.6, 132.2, 132.1, 128.3, 127.6, 123.2, 120.7, 120.0, 119.4, 106.2. CG.; *t_R* = 24.1 min. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa): 283 (M⁺, 100), 219 (31), 99 (24). (C₁₆H₁₆NO₂Cl).

4.4.3. 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldehído 10.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.5 mmol), vainillina 0.47 g (3.01 mmol), K₂CO₃ 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.52 g (1.70 mmol, 65 %) del producto 10; *R_f* = 0.4 (E.P : A.E 1:1), p.f. 140-143 °C; IR (KBr): 1696 $\nu_{(C=O)}$, 1604 $\nu_{(C=N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 10.02 (1H, s, -CHO), 3.85 (3H, s, -OCH₃), 8.70 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 2-H), 6.45 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 8-H), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6-H), 8.32 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 5-H), 7.61 (1H, d, *J* = 1.6 Hz, H_{Ar2}), 7.53-7.58 (2H, t, *J* = 9.1 Hz y 2.0 Hz, H_{Ar5-6}) ppm. ¹³C RMN (100 MHz), δ (ppm): 190.7, 160.8, 152.3, 152.2, 150.3, 147.6, 136.2, 135.1, 128.1, 127.2, 125.2, 123.4, 122.8, 119.4, 111.6, 104.1, 56.1. CG.; *t_R* = 25.8 min. EM (IE) *m/z* (intensidad relativa): 313 (M⁺, 98), 282 (32), 176 (100), 162 (35), 151 (34), 135 (48). (C₁₇H₁₂NO₃Cl).

4.4.4. 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído 11.

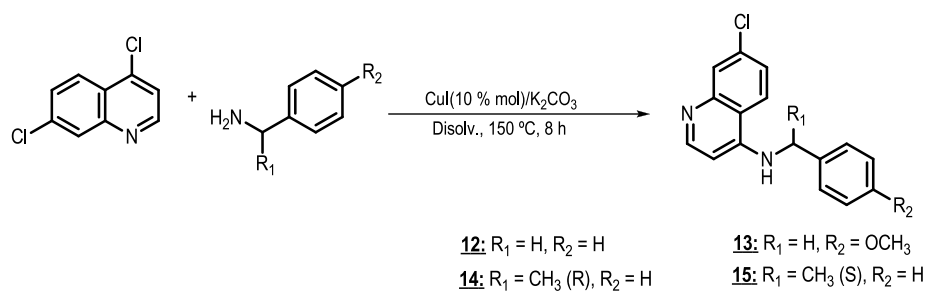
A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.50 mmol), fenol 0.46 g (3.01 mmol), K₂CO₃ 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.58 g (1.90 mmol, 73 %) del producto 11; *R_f* = 0.5 (E.p : A.E 1:1), p.f. 70-73 °C; IR (KBr): 1696 $\nu_{(C=O)}$, 1604 $\nu_{(C=N)}$ cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 9.92 (1H, s, -CHO), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 8.64 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 2-H), 6.39 (1H, d, *J* = 5.2, 3-H), 8.09 (1H, d, *J* =

2.0 Hz, 8-H), 7.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 6-H), 8.34 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 7.53-7.56 (1H, dd, $J = 8.9$ Hz y 2.0 Hz, H_{Ar3}), 7.85-7.88 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz y 2.0 Hz, H_{Ar4}), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H_{Ar6}). ^{13}C RMN (100 MHz), δ (ppm): 189.7, 161.2, 156.7, 152.1, 150.2, 142.8, 136.2, 130.5, 130.2, 128.1, 127.2, 123.4, 123.2, 119.4, 112.8, 103.4, 56.2. CG.; $t_R = 26.4$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 313 (M^+ , 100), 282 (35), 176 (98), 162 (36), 151 (34), 135 (50). ($C_{17}H_{12}NO_3Cl$).

4.5. Síntesis de derivados quinolínicos 4-N-bencilsustituidos

Metodología general

Esquema 12. Obtención de nuevas N-bencilmetilaminoquinolinas **12-15**.



En un reactor y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionaron 0.50 g (2.5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina, 0.70 g (5.10 mmol) de N-bencilamina, 0.70 g (5.01 mmol) de K_2CO_3 , disueltos en 8 mL de DMF. La mezcla se sometió a reflujo bajo agitación vigorosa durante 10 h según (CCF). La masa de reacción fue diluida en agua y extraída con diclorometano (2 x 30 mL). Posteriormente la fase orgánica se drenó sobre Na_2SO_4 , se concentró al vacío y fue purificada por CC usando mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo como eluentes con aumento gradual de la polaridad, obteniendo los derivados quinolínicos 4-N-bencilsustituidos **12-15**.

4.5.1. N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina 12.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.5 mmol), N-bencilamina 0.32 g (2.01 mmol), K_2CO_3 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.54 g (2.01 mmol, 80 %) del producto 12; $R_f = 0.5$ (E.P : A.E 1:1), p.f. 175-178 °C; IR (KBr): 3220 $\nu_{(N-H)}$, 2928-3013 $\nu_{(CH_2)}$, 1575 $\nu_{(C=N)}$, 1448 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz), δ (ppm): 5.62 (1H, s, -NH), 4.51 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, -CH₂), 8.51 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, 2-H), 6.40 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 3-H), 7.72 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 6-H), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 7-H), 7.93 (1H, s, 9-H), 7.32-7.38 (5H, dd, $J = 8.9$ Hz y 2.0 Hz, H_{Ar2-6}). ^{13}C RMN (100 MHz), δ (ppm): 152.1, 149.6, 149.2, 137.3, 134.9, 128.9, 127.9, 127.5, 125.5, 121.2, 117.2, 99.7, 47.5. CG.; $t_R = 25.3$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 268 (M^+ , 50), 91 (100), 232 (15). ($C_{16}H_{13}N_2Cl$).

4.5.2. 7-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-4-amina 13.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.50 mmol), 4-metoxibencilamina 0.70 g (2.01 mmol), carbonato de potasio 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.70 g (2.40 mmol, 93 %) del producto 13; $R_f = 0.3$ (E.P : A.E 1:1), p.f. 165-168 °C; IR (KBr): 3220 $\nu_{(N-H)}$, 2928-3018 $\nu_{(CH_2)}$, 1573 $\nu_{(C=N)}$, 1510 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz), δ (ppm): 5.62 (1H, s, -NH), 4.51 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, -CH₂), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 8.51 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, 2-H), 6.45 (1H, d, $J = 5.3$ Hz, 3-H), 7.69 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 6-H), 7.34 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 7-H), 7.95 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 9-H), 7.31 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar2-6}), 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar3-5}). ^{13}C RMN (100 MHz), δ (ppm): 160.9, 159.4, 152.1, 149.5, 149.1, 134.9, 129.2, 128.9, 128.8, 125.4, 121.1, 117.2, 114.4, 114.2, 99.6, 55.4, 47.1. CG.; $t_R = 28.4$ min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 298 (M^+ , 15), 121 (100), 191 (8). ($C_{17}H_{15}N_2OCl$).

4.5.3. (R)-7-cloro-N-(1-feniletil)quinolin-4-amina 14.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.5 mmol), (R)- α -metilbencilamina 0.62 g (2 mmol), K_2CO_3 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.26 g (0.93 mmol, 37 %) del producto 14; $R_f = 0.6$ (E.P : A.E 1:1), p.f. 60-65 °C; IR (KBr): 3327 $\nu_{(N-H)}$, 2918 $\nu_{(CH_2)}$, 1573 $\nu_{(C=N)}$, 1445 $\nu_{(N-H)}$ cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz), δ (ppm): 5.34 (1H, s, -NH), 4.71 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, -CH), 1.68 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, -

CH₃) 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz, 2-H), 6.22 (1H, d, J = 4.9 Hz, 3-H), 7.39 (1H, d, J = 9.0 Hz, 6-H), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz, 5-H), 7.96 (1H, s, 8-H), 7.26-7.35 (5H, m, H_{Ar2-6}). ¹³C RMN (100 MHz): δ 187.9, 16.9, 119.5, 104.9 ppm. CG.; t_R = 24.8 min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 282 (M⁺, 48), 178 (40), 267 (35), 105 (100). (C₁₇H₁₅N₂Cl).

4.5.4. (S)-7-cloro-N-(1-feniletil)quinolin-4-amina 15.

A partir de la 4,7-dicloroquinolina 0.50 g (2.51 mmol), (S)-α-metilbencilamina 0.37 g (3.01 mmol), carbonato de potasio 0.70 g (5.01 mmol) en 10 mL de DMF, se obtuvieron 0.26 g (0.93 mmol, 37 %) del producto 15; R_f = 0.6 (E.P : A.E 1:1), p.f. 115-118 °C; IR (KBr): 3327 ν_(N-H), 2918-2973 ν_(CH₂), 1573 ν_(C=N), 1445 ν_(N-H) cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz), δ (ppm): 5.34 (1H, s, -NH), 4.71 (1H, t, J = 5.8 Hz, -CH), 1.68 (3H, d, J = 6.4 Hz, -CH₃) 8.39 (1H, d, J = 4.9 Hz, 2-H), 6.22 (1H, d, J = 4.9 Hz, 3-H), 7.39 (1H, d, J = 9.0 Hz, 6-H), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz, 5-H), 7.96 (1H, s, 8-H), 7.26-7.35 (5H, m, H_{Ar2-6}). CG.; t_R = 24.8 min. EM (IE) m/z (intensidad relativa): 282 (48), 178 (40), 267 (35), 105 (100). (C₁₇H₁₅N₂Cl).

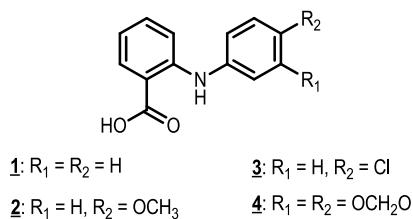
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La introducción de disolventes inofensivos y el empleo de catalizadores medioambientalmente amigables en los parámetros de reacción orientan la química orgánica entorno a los principios establecidos por la química sostenible. Por tanto, el LQOBio por medio de este trabajo, estudia las reacciones de condensación de Ullmann y sustitución nucleofílica aromática optimizando parámetros de reacción hacia sistemas más inocuos como poderosas herramientas sintéticas, para la formación de enlaces $C_{Ar}-N$ y $C_{Ar}-O$, demostrando así que estas estrategias sintéticas pueden ser consideradas fundamentales en la búsqueda de reconocidos e interesantes blancos biológicos, como las 10*H*-acridin-9-onas y las 4-(fenoxi)aminoquinolinas.

5.1. Síntesis de ácidos N-fenilantranílicos 1-4.

En la primera etapa del plan sintético desarrollado, se lograron preparar los ácidos N-fenilantranílicos 1-4, mediante reacción de condensación de Ullmann entre diversas anilinas con el ácido 2-clorobenzoico, empleando DMF como disolvente, CuI como catalizador y en ausencia de ligando (**Figura 7**).

Figura 7. Ácidos N-fenilantranílicos sintetizados 1-4.



Un estudio preliminar de la cantidad de catalizador a emplear demostró que los mejores resultados eran obtenidos al emplear 10 % mol de CuI respecto al ácido 2-clorobenzoico. El proceso de condensación bajo estas condiciones (**Esquema 8** pág 28) generó los ácidos N-fenilantranílicos con rendimientos entre el 60 y el 75 % (**Tabla 1**).

Tabla 1. Resultados de la reacción de condensación de Ullmann en dos disolventes diferentes.

Comp.	R ₁	R ₂	Rto. (%)		Pf (°C)	Rf
			DMF	PEG 400		
<u>1</u>	H	H	65	55	180-185	0.5
<u>2</u>	H	OCH ₃	75	65	180-183	0.6
<u>3</u>	H	Cl	60	55	175-178	0.7
<u>4</u>	-O-CH ₂ -O-		70	65	178-182	0.5

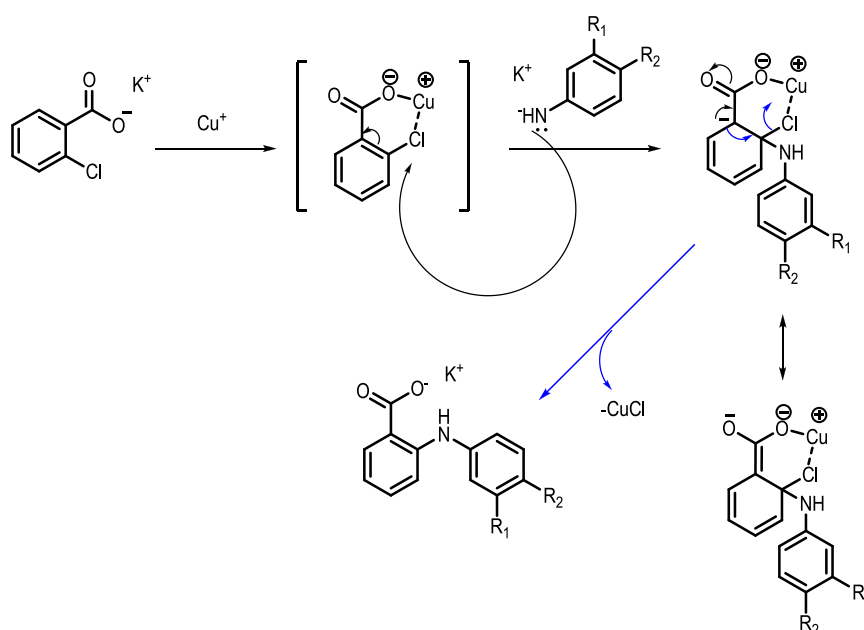
La condensación entre aminas aromáticas y ácidos 2-halogenobenzoicos para la obtención de los ácidos 2-anilinoibenzoicos se desarrolló originalmente por diferentes autores, usando disolventes de alto punto de ebullición como PhMe, DMSO, DMF, NMP, entre otros y tiempos prolongados de reflujo [1-4, 27]. Sin embargo, al terminar la reacción para aislar el producto, era necesario realizar arrastres con vapor del disolvente, lo cual le da un carácter limitado y engorroso a este tipo de reacción química. Por otra parte, disolventes como la DMF se encuentran catalogados en la lista de sustancias peligrosas para la salud por la administración de seguridad y salud ocupacional (OSHA)*, debido a que la corta exposición a éste ha demostrado causar daños hepáticos en animales y humanos, además de complicaciones renales y pulmonares causadas por la inhalación del mismo [56]. Con el propósito de superar estas limitaciones y después de un análisis detallado de la literatura, se decidió realizar la síntesis de los mismos ácidos (1-4) preparados bajo la metodología previamente establecida, introduciendo, por primera vez, el PEG 400 como disolvente en la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por cobre. La reacción de condensación de Ullmann bajo estas condiciones permitió la síntesis de cada uno de los ácidos N-fenilntranílicos deseados, con rendimientos que oscilan entre el 55 al 70 % (**Tabla 1**). Aunque los rendimientos obtenidos no superan los presentados al usar DMF como disolvente, si demuestran la robustez de esta reacción como herramienta de síntesis bajo condiciones medioambientalmente favorables en la formación de unidades diarilamina.

Como se mencionó anteriormente en el marco teórico, diferentes investigadores han tratado de brindar diversas explicaciones sobre el mecanismo de la reacción de condensación de Ullmann.

* U.S. Department of Health and Human Services. Hazardous Substances Data Bank (HSDB, online database). National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, Bethesda, MD. 1993.

Mientras algunos autores sugirieron un hipotético complejo de Cu(I) como intermediario, otros más recientemente, plantearon un ciclo catalítico, el cual implica sucesivas reacciones de transmetalación, adición oxidante y eliminación reductora [28]. La condensación entre ácidos 2-clorobenzoicos con anilinas es un caso particular de la reacción de condensación de Ullmann, pues está presente un grupo carboxilo en posición *orto*- al halógeno a sustituir [29]. Este grupo puede coordinar con el Cu, confiriendo al sistema características específicas en cuanto a reactividad y mecanismo. Por tanto, según la revisión bibliográfica realizada, se propone un posible mecanismo de reacción para la formación de los respectivos ácidos N-fenilantranílicos, vía un intermediario de Cu(II), también reportado en la literatura en algunos estudios teóricos de este tipo de reacciones (**Esquema 13**).

Esquema 13. Posible mecanismo para la obtención de los ácidos N-fenilantranílicos **1-4**, mediante condensación de Ullmann.



En este mecanismo se considera que el ataque nucleofílico llevado a cabo por el átomo de nitrógeno de las anilinas está precedido por la formación de un intermediario entre el ácido 2-clorobenzoico y el cobre. Éste entra en la reacción como Cu(I) y es oxidado por pérdida de un electrón a Cu(II). La formación de este posible intermediario proporciona un reordenamiento estérico tal que facilite la interacción del Cu con el átomo de cloro a sustituir. Dicha interacción puede ser entendida como una

disminución en la densidad electrónica del cloro, lo cual debilita el enlace $C_{Ar}-Cl$ y facilita la polarización del mismo. En adición, la presencia del grupo carboxilato en posición *orto*- al átomo de cloro, conduce también a la disminución de densidad electrónica por efecto mesomérico sobre el átomo de carbono *ipso*. Esto finalmente brinda un efecto sinérgico que facilita el ataque nucleofílico por parte de las aminas aromáticas empleadas.

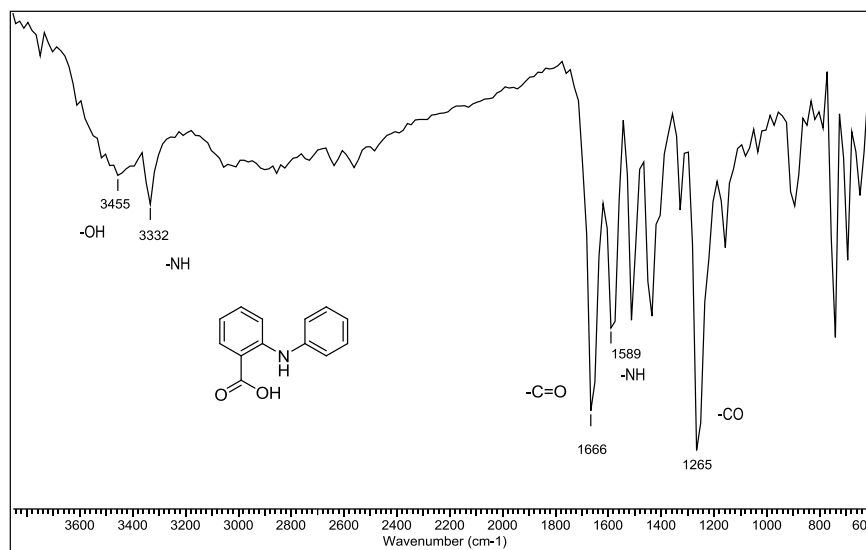
Todos los ácidos N-fenilantranílicos preparados se obtuvieron como sólidos estables de color blanco y amarillo. Estos compuestos fueron analizados mediante espectroscopía infrarroja (IR) y espectrometría de masas (EM), identificando las bandas de absorción típicas para aminas secundarias y ácidos carboxílicos. Además, se confirmó el peso molecular correspondiente a la fórmula molecular condensada de los derivados (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características físico-químicas de los ácidos N-fenilantranílicos sintetizados.

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	Bandas de Absorción IR (cm^{-1})			
					Vib. T. -OH	Vib. T. -NH	Vib. T. C=O	Flexión -NH
<u>1</u>	$C_{13}H_{11}NO_2$	213.2	213	18.2	3451	3330	1659	1583
<u>2</u>	$C_{14}H_{13}NO_3$	243.3	243	21.8	3452	3332	1661	1580
<u>3</u>	$C_{13}H_{10}NO_2Cl$	247.7	247	21.5	3464	3336	1660	1577
<u>4</u>	$C_{14}H_{11}NO_4$	257.2	257	22.9	3469	3340	1665	1580

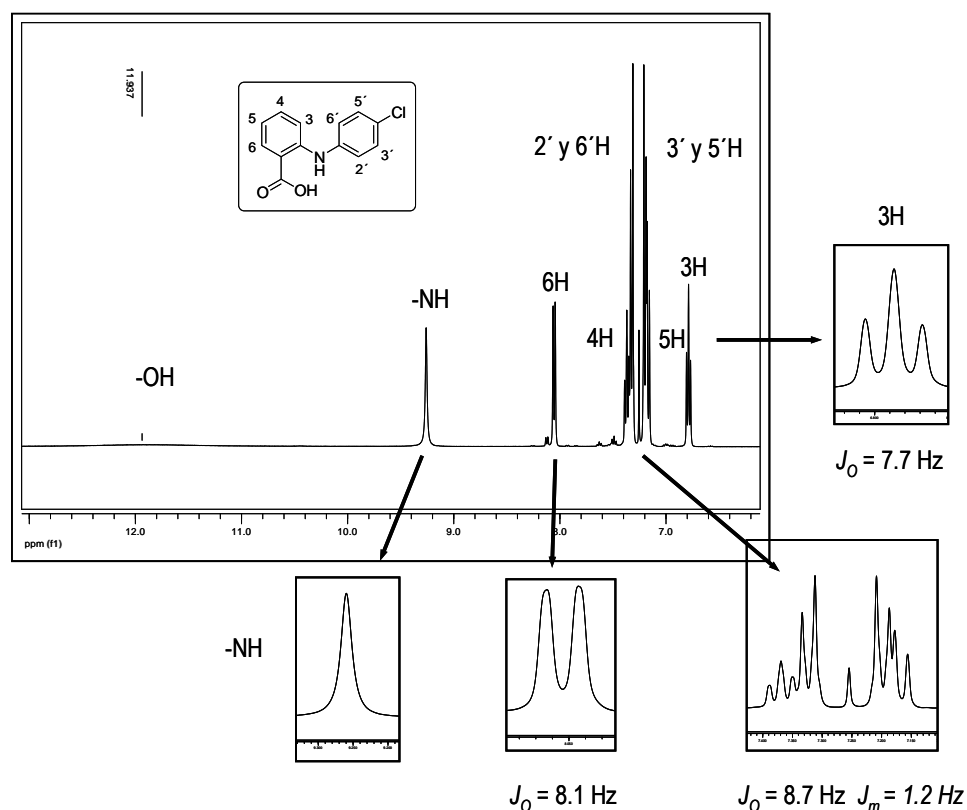
El análisis por espectroscopía infrarroja demostró coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace N-H alrededor de 3300 cm^{-1} en todos los ácidos antranílicos 1-4, junto con la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbono carbonílico del grupo carboxilo en la región de $1660-1680\text{ cm}^{-1}$ son buenos indicios del éxito en el proceso de acoplamiento cruzado catalizado por cobre (**Figura 8**).

Figura 8. Espectro infrarrojo del ácido 2-(fenilamino)benzoico **1**.



Finalmente, para confirmar la estructura de todos los ácidos N-fenilantranílicos **1-4** se realizaron análisis por resonancia magnética nuclear (^1H -RMN y ^{13}C -RMN). En el espectro ^1H -RMN del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3** (**Figura 9**), se diferencian claramente diversos grupos de protones, comenzando desde campo alto a bajo, es posible notar la presencia de la señal correspondiente al protón de la función ácido carboxílico en 11.89 ppm (1H, s, -OH) y de la amina secundaria a 9.26 ppm (1H, s, N-H). Hacia valores de frecuencia más alta se encuentra uno de los protones aromáticos correspondientes al anillo del ácido 2-clorobenzoico en la región de 8.09 – 8.08 ppm (1H, dd, $J = 8.1$ Hz, 6-H) que se presenta como una doble dupleta cuyas constantes de acoplamiento confirman la disposición *orto*- y *meta*- de éste con respecto a los protones 5-H y 4-H en 7.15 ppm (1H, dd, $J = 8.7$ Hz y 1.2 Hz, 5-H) y 7.34 ppm (1H, dd, $J = 7.8$ Hz y 1.2 Hz, 6-H) respectivamente, con constantes de acoplamiento semejantes. En la misma región aromática 6.75 – 7.18 ppm, se ubican todos los protones del anillo aromático proveniente de la anilina, junto con el protón 3-H con menor desplazamiento químico 6.75 ppm (1H, dd, $J = 7.7$ Hz y 1.1 Hz, 3-H) que corresponde al anillo del ácido 2-clorobenzoico.

Figura 9. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3**.

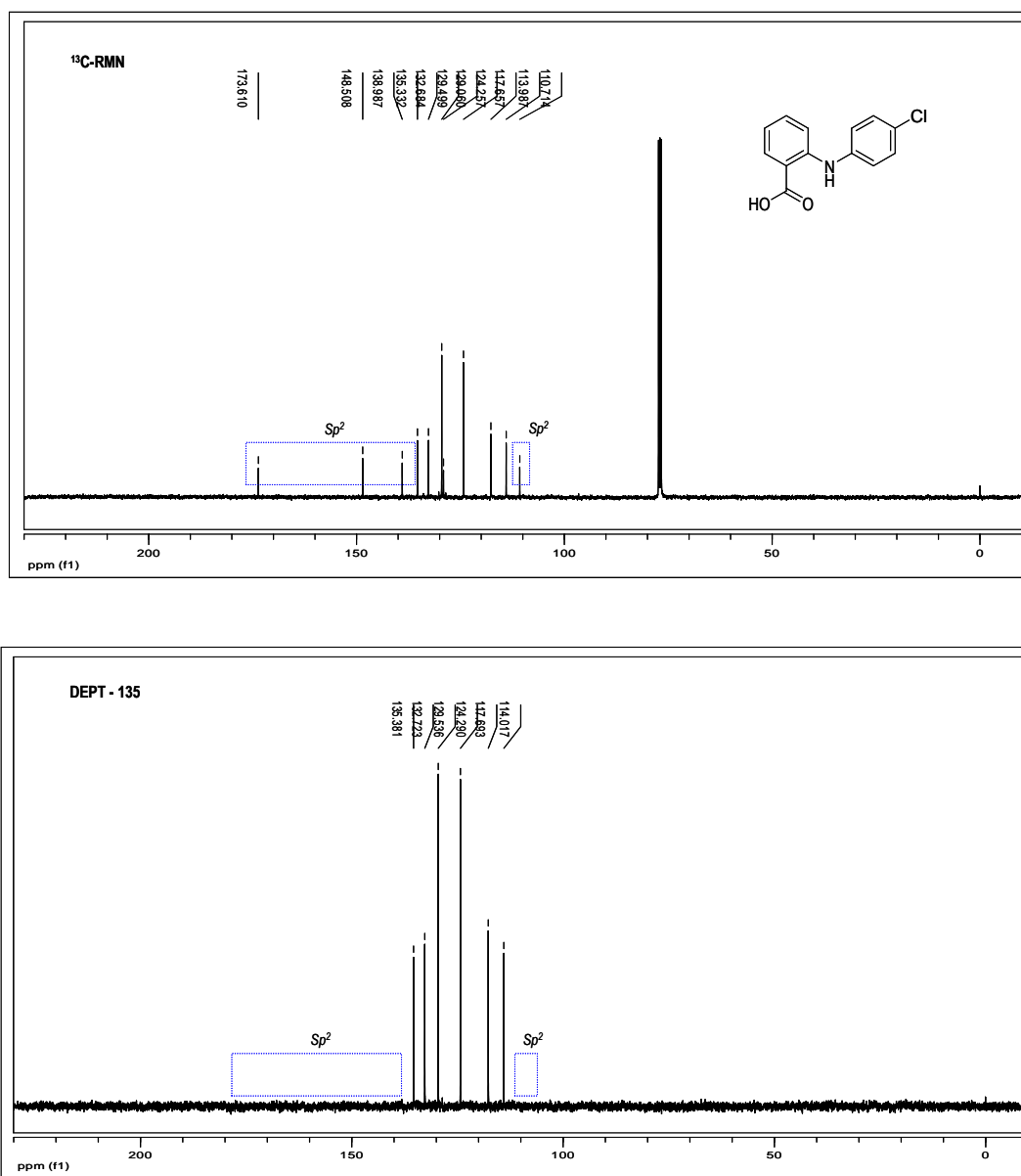


El análisis desarrollado de los espectros de ^1H -RMN de la serie de ácidos N-fenilnitrógenos sintetizados, ofrece información tangible que corrobora el éxito del proceso de condensación de Ullmann entre el ácido 2-clorobenzoico y las diferentes aminas aromáticas. Toda la información adicional de ^1H -RMN dispuesta para la caracterización de los demás ácidos 2-fenilaminobenzoicos se encuentra organizada en los **ANEXOS III**.

La estructura del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3**, al igual que para los demás ácidos N-fenilnitrógenos **1-4** fue confirmada también por medio de ^{13}C -RMN a través de un experimento DEPT 135. El análisis de los espectros indica claramente la desaparición de los carbonos sp^2 cuaternarios de los anillos aromáticos presentes anteriormente en la región de 110.7 a 148.9 ppm y del carbonilo en 173.6 (**Figura 10**).

Figura 10. Comparación de las señales de ^{13}C -RMN y DEPT 135 para el ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico

3.



En general, la formación de los ácidos N-fenilntranílicos se logró haciendo uso de cantidades catalíticas de Cu, en ausencia de ligandos y empleando PEG 400 como disolvente aprovechando no sólo sus cualidades de inocuidad, sino a la vez demostrando que la metodología empleada cumple con algunos de los principios más importantes de la química verde como lo son: prevenir la producción de desechos antes que tratar de eliminarlos y la exclusión del uso de disolventes

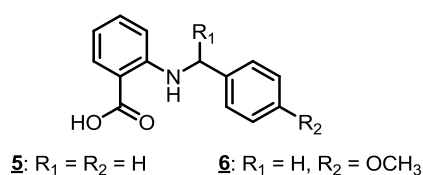
altamente contaminante de difícil eliminación en los procesos de síntesis orgánica. Estas características hacen que el uso de PEG 400 en la reacción de condensación de Ullmann, sin requerir la presencia de ligandos que estabilicen la especie catalítica de cobre en nuestra metodología, aventaje enormemente a otras estrategias que tienen igualmente la finalidad de formar enlaces C_{Ar}-N. Puesto que a través de esta ruta es posible el acceso a sistemas moleculares de gran interés, en la búsqueda de nuevos agentes bioactivos por medio del diseño racional y de procesos ambientalmente amigables.

Después de aprender a realizar reacciones de acoplamiento catalizado por Cu, en la segunda etapa del desarrollo sintético hemos dirigido la atención hacia otros sustratos amínicos, buscando preparar N-bencilanilinas carboxisustituidas que ofrecen la posibilidad de construir sistemas tricíclicos con el anillo azepínico.

5.2. Síntesis de ácidos N-bencilantranílicos **5** y **6**.

Mediante reacción de condensación de Ullmann entre diversas bencilaminas con el ácido 2-clorobenzoico, empleando DMF como disolvente, CuI como catalizador y en ausencia de ligando, fueron sintetizados los ácidos N-bencilantranílicos **5** y **6** (Figura 11).

Figura 11. Ácidos N-bencilantranílicos sintetizados **5** y **6**.



La cantidad de catalizador a emplear se mantuvo invariable (10 % mol de CuI respecto a al ácido 2-clorobenzoico), de acuerdo a la metodología establecida previamente. El proceso de condensación bajo estas condiciones (Esquema 9, pág. 31) generó los ácidos N-bencilantranílicos con rendimientos entre el 20 y el 30 % (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de la reacción de condensación de Ullmann en dos disolventes diferentes.

Comp.	R ₁	R ₂	Rto. (%)		Pf (°C)	Rf
			DMF	PEG 400		
<u>5</u>	H	H	20	20	160-163	0.5
<u>6</u>	H	OCH ₃	30	25	158-160	0.6

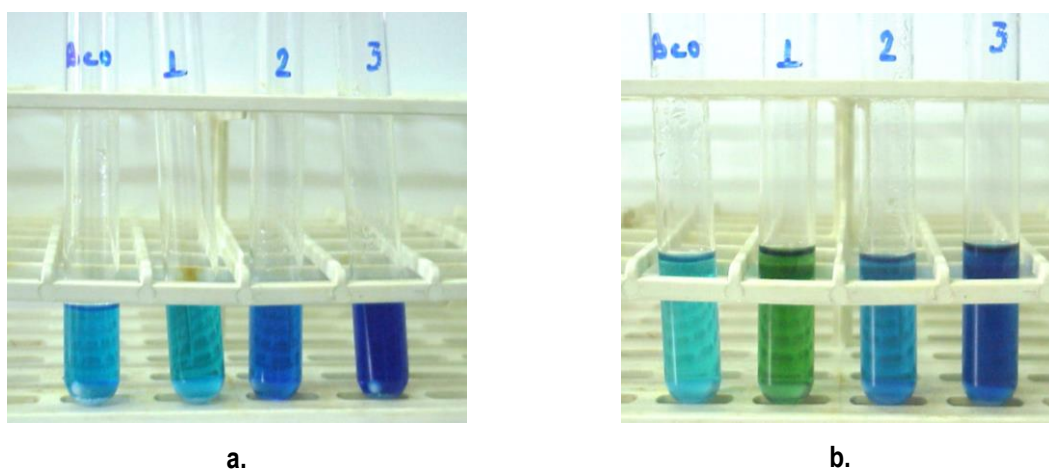
La N-arilación de bencilaminas con haluros aromáticos ha sido reportada por Sperotto y colaboradores [30], quienes emplearon N-metilpirrolidona (NMP) como disolvente y 16 horas de reflujo. Partiendo de bromobenzenos, CuI como catalizador y en ausencia de ligandos lo que dio rendimientos muy bajos (alrededor del 9 - 15 %). En nuestro trabajo se realizó la N-arilación de bencilaminas, empleando el ácido 2-clorobenzoico como “donor de arilo”, bajo la metodología previamente establecida e introduciendo, por primera vez, el PEG 400 como disolvente en la reacción de acoplamiento cruzado catalizado por cobre. La reacción de condensación de Ullmann bajo estas condiciones permitió la síntesis de los ácidos N-bencilantranílicos (5 y 6), con rendimientos entre el 20 y 25 % (**Tabla 3**). Aunque los resultados preliminares obtenidos no son excelentes, si demuestran la robustez de esta metodología de síntesis, que emplea sustratos mas económicos como el ácido 2-clorobenzoico, con mejores rendimientos y bajo condiciones ambientalmente mas favorables en la formación de unidades arilamina.

Si se considera que la formación de los ácidos N-bencilantranílicos ocurre a través de un mecanismo semejante al propuesto en la sección 5.1 para la reacción de condensación de Ullmann (**Esquema 13**, pág. 41), los rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto 5 pueden atribuirse al bajo poder nucleofílico de las aminas empleadas. Sin embargo, una segunda explicación a los resultados obtenidos sería la posible formación en el medio de reacción de una especie organometálica altamente estable entre la bencilamina y el cobre en solución (debido a la alta nucleofilia de la bencilamina), inhibiendo el ciclo catalítico y por consiguiente la conversión total de los sustratos en el producto esperado. La inhibición del proceso de acoplamiento cruzado catalizado por cobre entre bencilaminas y el ácido 2-clorobenzoico ocurre diferente comparando la reacción entre derivados de anilina y el ácido 2-clorobenzoico (sección 2.5). Esto, es posiblemente debido a la diferencia en basicidad entre las anilinas y bencilaminas. Un valor de $pK_a = 9.38$ para la N-bencilamina superior en

comparación con $pK_a = 4.63$ para la anilina, hace que ésta presente mayor afinidad por el átomo de cobre, en lugar de realizar el esperado ataque nucleofílico.

Evidencia acerca de la posible formación de un complejo de mayor estabilidad que inhibe el proceso de reacción de Ullmann entre el ácido 2-clorobenzoico y la N-bencilamina, es apreciada al realizar un análisis cualitativo preliminar previo y posterior a la adición del agente nucleófilo a la masa de reacción. Para esto, en cuatro tubos de ensayo herméticamente sellados y bajo atmósfera de nitrógeno, fueron mezclados 50 mg (0.32 mmol) de ácido 2-clorobenzoico, 10 mg de CuI (10 % mol) y 30 mg de K_2CO_3 (0.21 mmol) disueltos en 1 mL de DMF. Luego de alcanzar una coloración azul en todos los tubos, uno de ellos se marcó como blanco y sobre cada uno de los restantes se adicionaron 0.64 mmol de anilina, N-bencilamina y piperidina respectivamente, rotulándolos como experimentos 1, 2 y 3. Como se puede observar en la **Figura 12 a.** a diferencia del experimento 1, el color azul en los experimentos 2 y 3 rápidamente se intensifica después de agregar al medio de reacción las aminas correspondientes; igualmente es posible notar que la intensidad del color azul es proporcional al valor del pK_a de la amina empleada en la reacción siendo mayor para la piperidina con $pK_a = 11.2$ (Exp 3).

Figura 12. Estudio preliminar de posibles intermediarios en la síntesis de los ácidos N-bencilantranílicos obtenidos 5 y 6.



Pasadas 48 horas de agitación, la mezcla del experimento 1 adquirió una coloración verde mientras que en los tubos 2 y 3 permanece inalterada (**Figura 12 b.**), demostrando así la estabilidad de las posibles especies organometálicas formadas en presencia de aminas altamente básicas en comparación con la anilina, como lo son la N-bencilamina y la piperidina. Los resultados obtenidos en este estudio permiten explicar los rendimientos observados en la síntesis de ácidos N-bencilantranílicos, en comparación con los presentados en la formación de los derivados N-fenilantranílicos vía reacción de condensación de Ullmann.

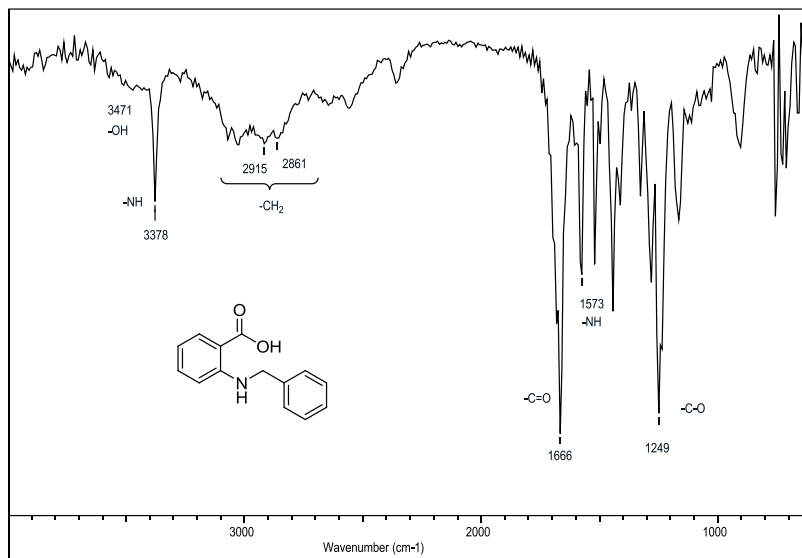
El análisis por espectroscopía infrarroja mostró coherencia entre los grupos funcionales presentes en las moléculas sintetizadas y las bandas de absorción observadas. La presencia de la tensión y flexión del enlace N-H alrededor de 3300 cm^{-1} en los compuestos **5** y **6**, junto con la existencia de la banda debida a la vibración de tensión del carbono carbonílico del grupo carboxilo en la región de $1660\text{-}1666\text{ cm}^{-1}$ (**Tabla 4**) dan indicios del resultado del proceso de acoplamiento cruzado catalizado por cobre. A manera de ejemplo en la **Figura 13** se presenta el espectro de infrarrojo del ácido 2-(bencilamino)benzóico **5**.

Tabla 4. Características físico-químicas de los ácidos N-bencilantranílicos sintetizados.

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM (M^+ , m/z)	t_R (min)	Bandas de Absorción IR (cm^{-1})			
					Vib. T. -OH	Vib. T. -NH	Vib. T. C=O	Flexión -NH
5	$C_{14}H_{13}NO_2$	227.2	227	18.2	3471	3378	1666	1573
6	$C_{15}H_{15}NO_3$	257.3	257	21.8	3452	3332	1664	1581

La N-arilación de bencilaminas se logró con rendimientos superiores a algunos reportados en la literatura reciente, demostrando que la metodología propuesta, empleando sustratos de fácil acceso como el ácido 2-clorobenzóico, bajo condiciones medioambientalmente más favorables puede ser considerada en la formación de unidades arilamina.

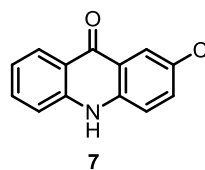
Figura 13. Espectro infrarrojo del ácido 2-(bencilamino)benzoico **5**.



5.3. Síntesis de 2-cloro-10H-acridin-9-ona

Como se mencionó anteriormente, la síntesis de ácidos N-fenilantranílicos es de gran interés debido a que estos son comúnmente empleados como intermediarios en la preparación de derivados del sistema de la 10H-acridin-9-ona. El procedimiento comúnmente reportado implica la ciclación intramolecular del correspondiente ácido empleado catalizadores ácidos como H₂SO₄, TFA, y PPA [13-14, 40-43]. Estos catalizadores además de ser altamente corrosivos y de difícil manipulación, generalmente proporcionan bajos rendimientos y conducen a la formación de productos no deseados. La introducción de catalizadores heterogéneos dentro de los parámetros de reacción trae consigo grandes ventajas en relación con las metodologías tradicionales, haciéndolas estar cada vez más de acuerdo con los principios de la química sostenible.

Figura 14. Heterociclo 2-cloro-10H-acridin-9-ona sintetizado **7**.



Con base en lo anterior y como parte de este trabajo, se logró la síntesis de la 2-cloro-10*H*-acridin-9-ona **7** (**Figura 14**) mediante ciclación intramolecular de ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3**, empleando como catalizador ácido clorosulfónico soportado sobre gel de sílice (SiO₂-OSO₃H), comparando los resultados obtenidos al emplear un catalizador convencional como el PPA (**Esquema 10**, pág. 33). El producto fue obtenido como un sólido amarillo y estable con rendimientos entre el 40 y 50 %, respectivamente (**Tabla 5**).

Tabla 5. Síntesis de la 2-cloro-10*H*-acridin-9-ona **7** empleando dos catalizadores diferentes.

Comp.	Rto. (%)		Pf (°C)	Rf
	PPA	SiO ₂ -OSO ₃ H		
7	50	40	>300	0.5

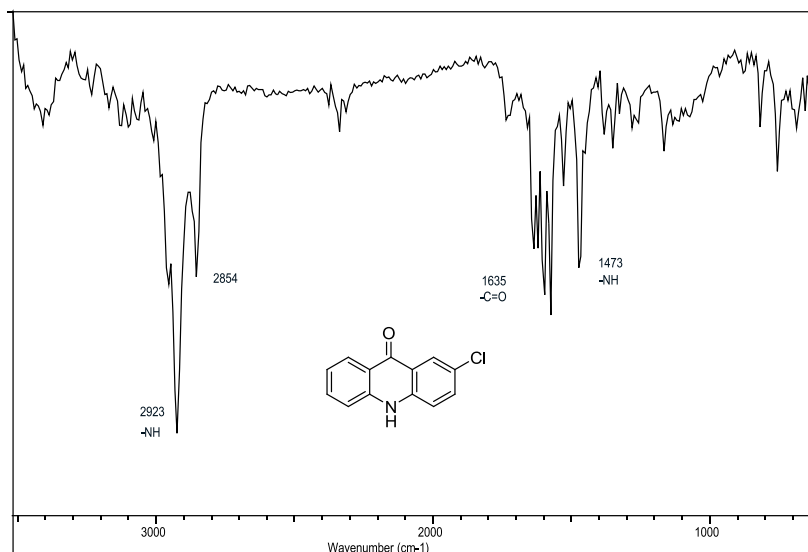
Inicialmente, el producto obtenido fue analizado por espectrometría infrarroja permitiendo determinar la variación espectral presentada en relación con el sustrato de partida. Posteriormente, el peso correspondiente a la fórmula molecular del producto **7** fue determinado mediante espectrometría de masas (**Tabla 6**).

Tabla 6. Características físico-químicas de la 2-cloro-10*H*-acridin-9-ona sintetizada **7**.

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	Bandas de Absorción IR (cm ⁻¹)	
					Vib. T. C=O	Flexión N-H
7	C ₁₃ H ₈ NCIO	229.5	229	26.9	1635	2923

El análisis del espectro de infrarrojo correspondiente al derivado de acridona **7** demostró evidencia suficiente acerca de la modificación estructural sufrida por el ácido N-fenilntranílico de partida luego del proceso de sustitución electrofílica aromática intramolecular efectuado. La ausencia de la banda de tensión del grupo hidroxilo en el producto, presente anteriormente en el ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico en la región de 3000 cm⁻¹. Por otra parte, la permanencia de la banda de flexión del carbonilo de la cetona en 1635 cm⁻¹, además de la banda intensa correspondiente al grupo amino en 2923 cm⁻¹ demuestran el éxito del proceso de ciclación intramolecular efectuado (**Figura 15**).

Figura 15. Espectro infrarrojo de la 2-cloro-10H-acridin-9-ona **7**.

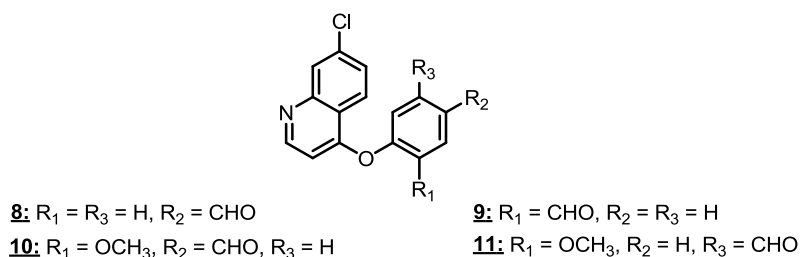


Después de estudiar el uso del ácido 2-clorobenzoico en la reacción de Ullmann bajo condiciones verdes, este lo hemos sustituido por un “donor de arilo” diferente, - la 4,7-dicloroquinolina - con el fin de generar una pequeña librería de nuevos derivados quinolínicos.

5.4. Síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituidos

En la actualidad las unidades diaril éter constituyen una clase importante de compuestos orgánicos de gran aplicabilidad en las ciencias de la vida, debido a que un amplio número de éstos son reconocidos por su actividad biológica, como los productos naturales de la familia de la isoditrosina, el antibiótico vancomicina, y los compuestos antitumorales bouvardina y bastadina, así como también diversos compuestos herbicidas [4,9]. En términos generales, es posible acceder a unidades $C_{Ar}-O$ mediante rutas sintéticas diferentes, entre las que pueden ser incluidos los procesos catalizados por metales de transición como Cu y Pd. Sin embargo, las metodologías fundamentadas en reacciones de sustitución nucleofílica aromática continúan demostrando su versatilidad en el acoplamiento nucleofílico directo de derivados fenólicos con sistemas estructurales deficientes de electrones como las quinolinas.

Figura 16. Derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos obtenidos **8-11**.



Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la cuarta parte del desarrollo sintético de este trabajo fue orientada hacia la preparación de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos, vía sustitución nucleofílica aromática convencional. Para este propósito se usó DMF como disolvente y K₂CO₃ como base (**Esquema 11**, pág. 34). Mediante este procedimiento fueron obtenidos los compuestos **8-11** (**Figura 16**) con rendimientos de reacción entre el 40 y 85 % (**Tabla 7**).

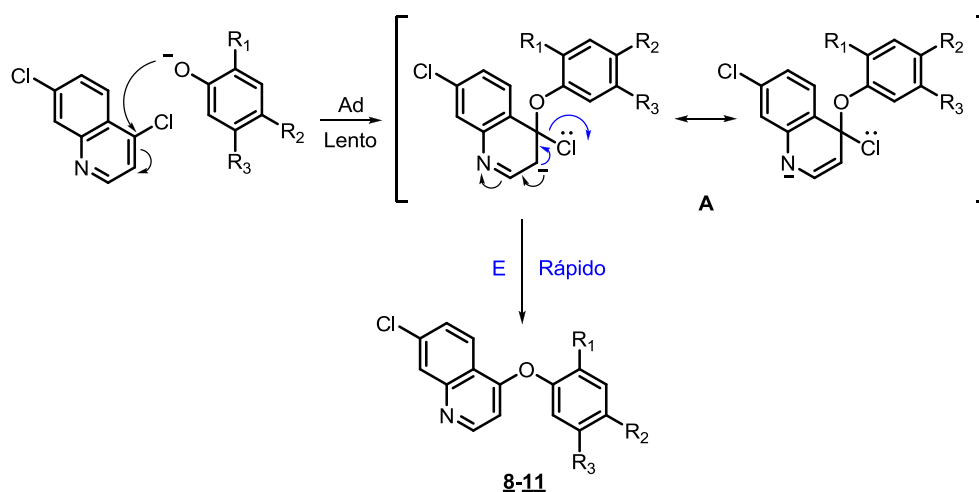
Tabla 7. Síntesis de derivados 4-fenoxiquinolínicos vía sustitución nucleofílica aromática.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Rto. (%)	Pf (°C)	R _f
8	H	CHO	H	85	130-135	0.7
9	CHO	H	H	40	70-75	0.4
10	OCH ₃	CHO	H	65	140-143	0.5
11	OCH ₃	H	CHO	73	130-133	0.7

Conforme se ha dicho en el texto, la obtención de las quinolínicas 4-ariloxisustituídas ocurre a través de una sustitución nucleofílica aromática S_{N2}Ar sobre el C-4 de la 4,7-dicloroquinolina. En el mecanismo propuesto para este tipo de reacciones, el ataque nucleofílico por parte del fenóxido da como resultado la formación del complejo σ aniónico (formas de resonancia **A**) en la etapa determinante de la velocidad total del proceso S_{N2}Ar, que está calificado como un proceso de “adición-eliminación Ad-E” [57] (**Esquema 14**). De esta manera el bajo rendimiento obtenido para el compuesto **9** puede ser explicado, principalmente, al tener en cuenta el impedimento estérico generado por el grupo formilo del salicilaldehído que dificulta la formación del intermediario (**A**) y, por tanto, la del producto esperado **9**. Sin embargo, es posible observar que el efecto debido al impedimento estérico sobre la reacción se reduce gracias a la presencia de grupos altamente

electrodonadores como metóxi, que incrementan el poder nucleofílico de la vainillina e iso-vainillina. Esto se ve reflejado en los rendimientos de las quinolinas **10** y **11**.

Esquema 14. Mecanismo de sustitución nucleofílica aromática sobre la 4,7-dicloroquinolina.



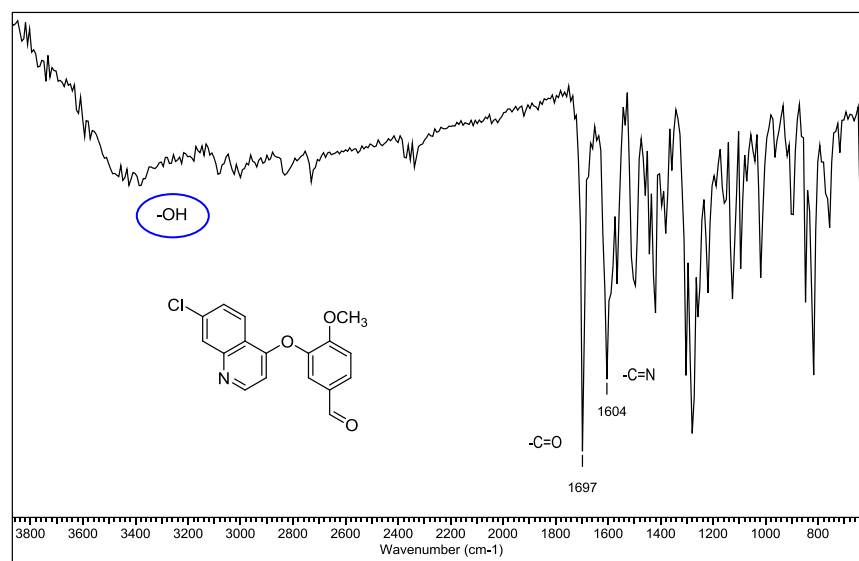
Luego de la reacción y del correspondiente proceso de purificación, los productos fueron obtenidos como sólidos blancos y estables; los cuales fueron analizados inicialmente por espectrometría infrarroja permitiendo determinar la variación espectral presentada en relación con los sustratos de partida. Además, posteriormente se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos esperados mediante espectrometría de masas (**Tabla 8**). El conjunto de espectros de infrarrojo y los fragmentogramas de las moléculas preparadas se encuentran dispuestos en los **ANEXOS I y II**.

Tabla 8. Características de las quinolinas 4-fenoxisustituidas sintetizadas.

Comp.	Fórmula Molecular	P.M (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	Bandas de Absorción IR (cm ⁻¹)	
					Vib. T. C=O	Flexión C=N
8	C ₁₆ H ₁₆ NCIO ₂	283.5	283	24.0	1696	1604
9	C ₁₆ H ₁₆ NCIO ₂	283.5	283	24.1	1690	1599
10	C ₁₇ H ₁₂ NCIO ₃	313.5	313	25.8	1696	1604
11	C ₁₇ H ₁₂ NCIO ₃	313.5	313	26.4	1690	1590

El análisis de los espectros de infrarrojo correspondientes a los nuevos derivados quinolínicos **8-11** demostró evidencia veraz acerca de la modificación estructural sufrida por los fenoles empleados luego del proceso de sustitución nucleofílica aromática efectuado. La ausencia de la banda de tensión del grupo hidroxilo en los productos, presente anteriormente en todos los fenoles alrededor de 3300 cm^{-1} junto con la permanencia de la banda de flexión del carbonilo de la función formilo en 1680 cm^{-1} muestran de manera tangible el éxito del proceso de sustitución nucleofílica sobre el núcleo 4,7-dicloroquinolínico. A manera de ejemplo se presenta el espectro infrarrojo del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11** en la **Figura 17**.

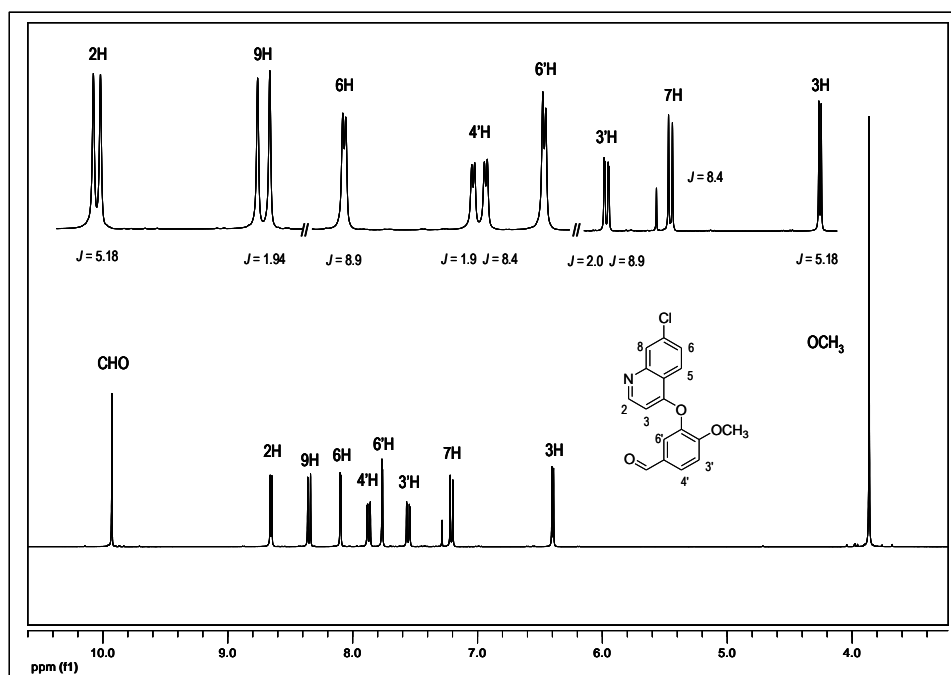
Figura 17. Espectro infrarrojo 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11**.



Con el fin de confirmar la estructura molecular de los derivados quinolínicos obtenidos, éstos fueron analizados mediante resonancia magnética nuclear de protones (^1H -RMN) y de carbono (^{13}C -RMN). En el espectro de ^1H -RMN del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11** (**Figura 18**) es posible apreciar las señales correspondientes a los diferentes protones de la molécula. La señal propia del hidrógeno correspondiente a la función formilo se encuentra en 9.92 ppm como un singlete definido, mientras a frecuencias mayores se encuentra un segundo singlete en 3.86 ppm que integra para tres protones correspondientes al grupo metoxilo en posición C-4 del anillo fenólico.

En la región comprendida entre 6.39 y 8.64 ppm, es posible asignar las señales correspondientes a los protones aromáticos tanto del núcleo quinolínico como del anillo heredado de la iso-vainillina.

Figura 18. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) del 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11**.



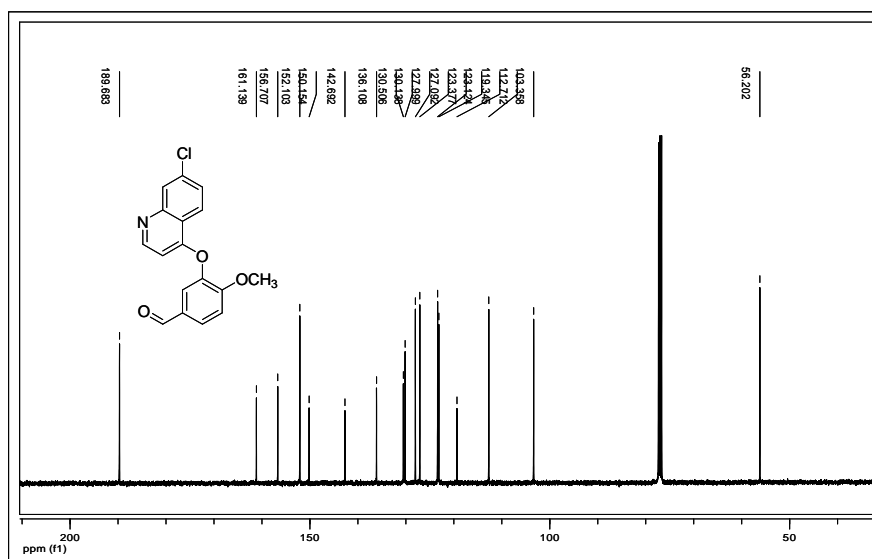
Las señales en 7.53 ppm (1H, dd, $J = 8.9$ Hz y 2.0 Hz, 3'H) y 7.85 ppm (1H, dd, $J = 8.4$ Hz y 1.9 Hz, 4'H), se presentan como dos dobles dupletas cuyas constantes de acoplamiento confirman la disposición *orto*- en la que se encuentran los átomos de hidrógeno 3'H y 4'H provenientes del aldehído. Así mismo, se aprecia con desplazamiento intermedio a estos dos últimos, el protón 6'H del mismo fragmento en 7.76 ppm (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

Continuando el análisis de los protones quinolínicos, de acuerdo con el ambiente químico que presentan cada uno de ellos, la señal con mayor desplazamiento ubicada a 8.64 ppm debe corresponder al protón 2H (1H, d, $J = 5.2$ Hz) debido a su proximidad con el átomo de nitrógeno. Éste además debe ser desdoblado por el protón 3H a 6.34 ppm (1H, d, $J = 5.2$ Hz) en posición *orto*-, aseveración que es confirmada al observar la igualdad de los valores de constante de acoplamiento para cada uno de estos protones. El valor de J es menor al comúnmente esperado para un sistema

de tipo *orto*- debido a que además de la cercanía de los átomos de hidrogeno, deben tenerse en cuenta otros factores como el efecto inductivo generado por el nitrógeno y el mesomérico de su par electrónico libre los cuales influyen considerablemente en el ambiente químico de éstos [25]. Valores semejantes de constante de acoplamiento fueron observados en todos los derivados 4-fenoxiquinolínicos de la serie confirmando ser ésta una característica típica de los sistemas quinolínicos en general.

La siguiente señal con mayor desplazamiento es asignada al protón 8H con una constante de acoplamiento de 1.9 Hz, valor que está de acuerdo con la interacción que debe presentar con 6H en posición *meta*- respecto a éste. Esta última señal es seguida por la del protón 5H en 8.34 ppm (1H, d, $J = 8.9$ Hz) que debe su corrimiento a la desprotección generada por la presencia del átomo de nitrógeno, posiblemente a través de los carbonos 8a y 4a del sistema aromático. El último de los protones del núcleo quinolínico 6H presenta su señal como una dupleta a 7.20 ppm cuyo valor de J confirma el acoplamiento *orto*- que presenta este átomo de hidrógeno con el protón 5H (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Figura 19. Espectro de ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) para el 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11**.



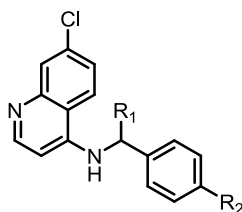
El número de átomos de carbono presentes en la estructura de los derivados 4-ariloxiquinolínicos **8-11** se confirmó empleando espectrometría de ^{13}C -RMN. A través del análisis del espectro para el 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11** se observan claramente las señales correspondientes a la fórmula molecular $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3$ (**Figura 19**).

La síntesis de derivados quinolínicos 4-fenoxisustituídos se logró mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática convencional, demostrando que la metodología empleada aunque requiere del empleo de DMF como disolvente, elimina el uso de catalizadores de costos elevados y potencialmente contaminantes. Estas características hacen que los procedimientos fundamentados en reacciones de acoplamiento directo continúen siendo atractivos superando otras estrategias que tienen igualmente la finalidad de acceder a unidades Aril-Oxígeno entorno a la búsqueda de nuevos compuestos biológicamente activos reduciendo en gran medida el impacto ambiental causado por los procesos químicos tradicionales.

5.5. Síntesis de derivados quinolínicos 4-N-bencilaminosustituídos.

Del mismo modo en que las reacciones de $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ son consideradas una poderosa herramienta en la formación de unidades diaril éter con enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O}$, también lo son en el acoplamiento directo entre aminas y halogenuros aromáticos para la formación de enlaces $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$, los cuales resultan ser unidades directamente relacionadas con la bioactividad de gran variedad de compuestos orgánicos. Tal y como se mencionó en el fundamento teórico, la alta actividad antimalárica de los derivados 4-aminoquinolínicos y el constante incremento de la resistencia a fármacos reconocidos como la cloroquina por parte de los parásitos *P. falciparum* hacen indispensable el diseño de metodologías sencillas y económicas que permitan la inclusión de fragmentos amínicos en posición C-4 de la 4,7-dicloroquinolina en búsqueda de nuevos agentes antiparasitarios selectivos.

Figura 20. N-bencilmetilaminoquinolinas obtenidas **12-15**.



12: R₁ = H, R₂ = H

13: R₁ = H, R₂ = OCH₃

14: R₁ = CH₃ (R), R₂ = H

15: R₁ = CH₃ (S), R₂ = H

Con base en lo anterior, en la última etapa de nuestro trabajo se propuso la síntesis de los derivados quinolínicos 4-bencilaminosustituidos **12-15** (**Figura 20**) vía sustitución nucleofílica aromática convencional usando DMF como disolvente y carbonato de potasio como base (**Esquema 12**, pág. 36). A través de esta metodología fueron obtenidos cuatro compuestos diferentes con rendimientos de reacción entre el 37 y 92 % (**Tabla 9**).

Tabla 9. Síntesis de derivados quinolínicos 4-bencilaminosustituidos vía sustitución nucleofílica aromática.

Comp.	R ₁	R ₂	Rto. (%)	Pf (°C)	R _f
12	H	H	80	175-178	0.5
13	H	OCH ₃	92	165-168	0.3
14	(R) CH ₃	H	37	60-65	0.6
15	(S)CH ₃	H	36	115-120	0.6

Igualmente que las quinolinas 4-ariloxisustituidas, la formación de las 4-N-bencilaminoquinolinas ocurre a través de una reacción de sustitución nucleofílica aromática sobre el C-4 de la 4,7-dicloroquinolina (**Esquema 14**). De tal manera que los rendimientos observados para los compuestos **14** y **15** pueden deberse al impedimento estérico generado por el grupo metilo de las bencilaminas 2-metil sustituidas empleadas, que dificulta la formación del intermediario tipo 7-cloro-3,4-dihidroquinolin-3-uro (complejo σ). Este impedimento estérico es considerado el único factor determinante en el rendimiento de reacción, puesto que en ausencia de sustituyentes voluminosos en posición C-2 se obtienen resultados considerablemente buenos, lo cual se ve reflejado en los rendimientos observados para los derivados **12** y **13**.

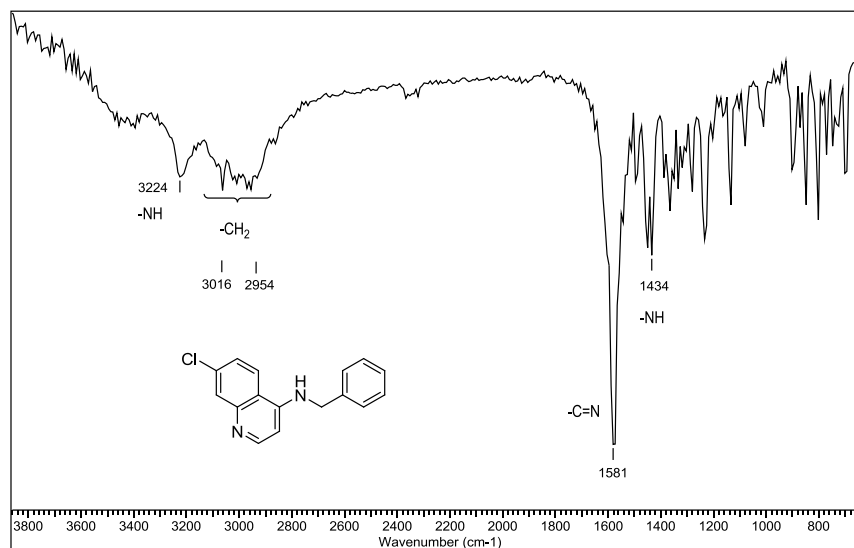
Los productos sintetizados en esta etapa fueron obtenidos como sólidos blancos y estables. Cada uno de éstos fue analizado por espectroscopía infrarroja con el fin de observar la variación espectral que permitiese determinar la presencia de las bandas de tensión y flexión características del grupo N-H de las aminas secundarias. Además, posteriormente se confirmó el peso correspondiente a la fórmula molecular de los productos esperados mediante espectrometría de masas (**Tabla 10**). El conjunto de espectros de infrarrojo y los fragmentogramas de las moléculas preparadas se encuentran dispuestos en los **ANEXOS I y II**.

Tabla 10. Características físico-químicas de los derivados quinolinicos 4-bencilaminosustituidos sintetizados.

Comp.	Fórmula Molecular	PM (g/mol)	EM (M ⁺ , m/z)	t _R (min)	Bandas de Absorción IR (cm ⁻¹)			
					Vib. T. -NH	Vib. T. CH ₂	Vib. T. C=N	Flexión N-H
<u>12</u>	C ₁₆ H ₁₃ N ₂ Cl	268.5	268	25.3	3220	2928	1573	1448
<u>13</u>	C ₁₇ H ₁₅ N ₂ OCl	298.5	298	28.4	3220	2928	1573	1510
<u>14</u>	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ Cl	282.7	282	24.8	3327	2918	1573	1445
<u>15</u>	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ Cl	282.7	282	24.7	3327	2918	1575	1445

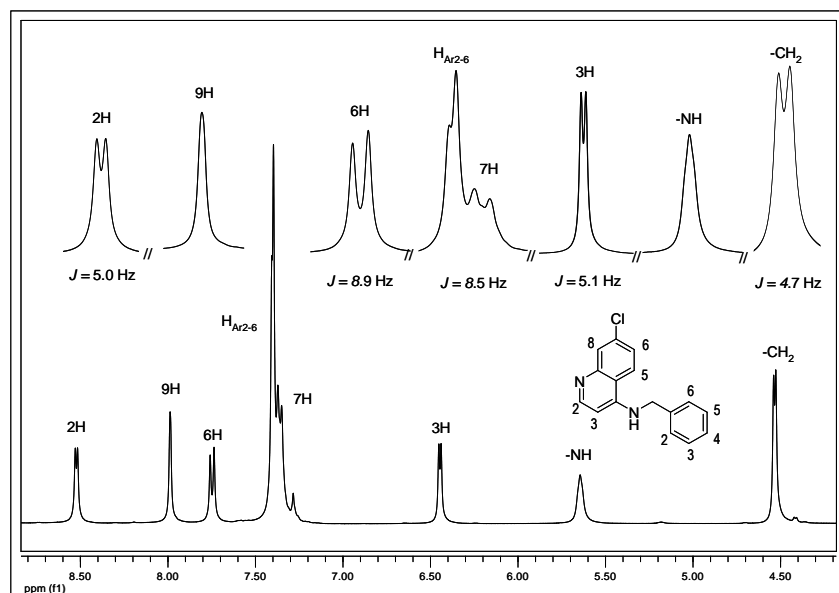
Evidencia suficiente sobre la modificación estructural sufrida por las bencilaminas empleadas, posterior a la reacción de sustitución nucleofílica aromática, pudo ser obtenida luego del análisis de los espectros de infrarrojo correspondientes a los derivados quinolinicos **12-15**. La presencia de la banda de tensión del grupo N-H en los productos en la región de 3220 cm⁻¹, demostró de manera tangible el éxito del proceso de sustitución nucleofílica. Notando el cambio de amina primaria a amina secundaria en la estructura del producto formado. Igualmente en el espectro infrarrojo de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12 (Figura 21)** es posible observar la presencia de las bandas correspondientes al grupo metileno del fragmento bencílico entre 2054 cm⁻¹ y 3016 cm⁻¹, así como también la banda de flexión característica del enlace C=N del núcleo quinolinico en 1581 cm⁻¹.

Figura 21. Espectro infrarrojo de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12**.



La estructura molecular de cada una de las N-bencilaminoquinolinas sintetizadas fue confirmada a través de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. En el espectro de ^1H -RMN de la molécula **12** (Figura 22) es posible apreciar las señales correspondientes a los diferentes protones del sistema.

Figura 22. Espectro ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12**.



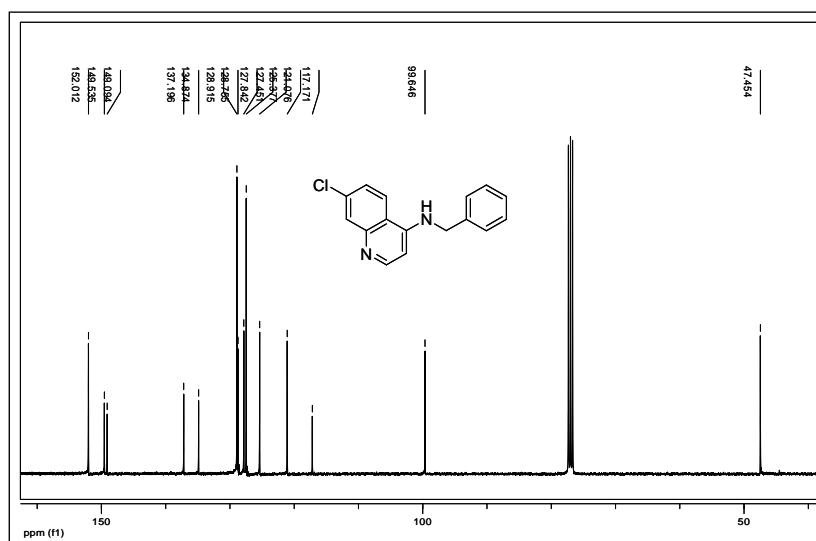
La señal propia del grupo amino se halla en 5.41 ppm, mientras que la correspondiente al metoxi se encuentra en 3.82 ppm. Próxima a esta última se observa un duplete que integra para dos átomos de hidrogeno que es asignado a los protones del metileno proveniente de la bencilamina (2H, d, $J = 4.9$ Hz, $-\text{CH}_2$). Hacia frecuencias menores se observan los protones aromáticos de la misma entre 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}3-5}$) y 7.31 ppm (2H, d, $J = 8.6$ Hz, $\text{H}_{\text{Ar}2-6}$), los cuales se muestran como dos dupletas definidas que integran cada una para dos átomos de hidrogeno, debido a la simetría presentada por la molécula en este fragmento. Los valores de constante de acoplamiento confirman la disposición *orto*- de los protones $\text{H}_{\text{Ar}2}$ y $\text{H}_{\text{Ar}6}$ con $\text{H}_{\text{Ar}3}$ y $\text{H}_{\text{Ar}5}$ correspondientemente.

Al igual que los derivados quinolínicos 4-ariloxisustituídos, de acuerdo con el ambiente químico que presentan cada uno de los protones del fragmento 7-cloroquinolínic, la señal con mayor desplazamiento ubicada a 8.51 ppm corresponde al protón 2H (1H, d, $J = 5.0$ Hz) debido a su proximidad con el heteroátomo. Éste además debe interactuar igualmente con el protón 3H presente en 6.43 ppm (1H, d, $J = 5.1$ Hz) en posición *orto*-, lo cual puede ser confirmado por los valores de constante de acoplamiento determinados para cada uno de estos protones. El valor de J puede explicarse de la misma manera por los factores mencionados anteriormente para las 4-fenoxiquinolinas, que influyen en el ambiente químico de los protones 2H y 3H.

Continuando con el análisis de los protones del núcleo quinolinico, la señal con desplazamiento químico en 7.93 ppm es asignada al protón 8H. Esta señal, es seguida por la del protón 5H en 7.72 ppm (1H, d, $J = 8.9$ Hz) que al igual que las 4-fenoxiquinolinas, debe su corrimiento a la desprotección generada por el átomo de nitrógeno, a través de los carbonos 8a y 4a del sistema aromático. El 6H (1H, d, $J = 8.5$ Hz) presenta su señal como una dupleta en 7.33 ppm, cuyo valor de J confirma el acoplamiento *orto*- que presenta este átomo de hidrógeno con el protón 5H.

Por último, el número de átomos de carbono presentes en la estructura de las 4-bencilaminoquinolinas **12-15** se confirmó por medio de ^{13}C -RMN. El análisis del espectro de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12** muestra claramente el número de señales correspondiente a la fórmula condensada $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Cl}$ (**Figura 23**).

Figura 23. Espectro de ^{13}C -RMN (300 MHz, CDCl_3) para la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12**.



La síntesis de derivados quinolínicos 4-bencil-sustituidos se logró mediante reacciones de sustitución nucleofílica aromática convencional, demostrando que la metodología empleada aunque requiere del empleo de DMF como disolvente, elimina el uso de catalizadores potencialmente contaminantes. Estas características hacen que los procedimientos fundamentados en reacciones de acoplamiento directo continúen superando otras estrategias que tienen como finalidad la formación de unidades C_Ar -Nitrogeno entorno a la búsqueda de compuestos biológicamente activos reduciendo el impacto ambiental causado por los procesos químicos tradicionales

5.6. Preparación de muestras para ensayos biológicos.

Como objetivo final de nuestra investigación. Los derivados quinolínicos **8-15** se encuentran en estudios de actividad antituberculosa en el Instituto Nacional de Salud (Bogotá) y antimalárica en la Universidad Complutense de Madrid (España). Igualmente, ensayos de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa se realizan actualmente en nuestro laboratorio para los ácidos N-(bencil)fenil-antranílicos **1-6**.

6. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos mediante la implementación, por primera vez, de PEG 400 en la reacción de condensación de Ullmann, demuestran una vez más su robustez y se destacan ante la necesidad actual de la química orgánica por desarrollar metodologías sostenibles que favorezcan la obtención de moléculas con potencial actividad biológica.

La metodología empleada permitió la modificación de uno de los parámetros de reacción como el disolvente, y resulta ser conveniente en la síntesis de ácidos N-fenilntranílicos como prototipos químicos y biológicos de importancia en posteriores desarrollos sintéticos y estudios fármaco-biológicos.

Implementando, por primera vez, el ácido clorosulfónico soportado sobre gel de sílice ($\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$) en el proceso intramolecular del ácido N-fenilntranílico **3**, se logró la síntesis de la 2-cloroacridona **7**, encontrando que al reemplazar un catalizador tóxico y corrosivo como el PPA por un medio soportado como el $\text{SiO}_2\text{-SO}_3\text{H}$, el cual presenta grandes ventajas en favor del medio ambiente, es posible obtener nuevos derivados del sistema de la 10H-acridin-9-ona.

La N-arilación de bencilaminas con ácido 2-clorobenzoico se logró por medio de la condensación de Ullmann superando algunos rendimientos reportados en la literatura reciente, demostrando que la metodología propuesta (empleando sustratos de fácil acceso bajo condiciones ambientalmente más favorables) puede ser considerada útil en la formación de unidades arilamina.

Empleando una metodología sencilla que no requiere del uso de catalizadores, se obtuvieron los derivados quinolínicos 4-(amino)fenoxisustituídos **8-15** demostrando el alcance de las reacciones de acoplamiento directo por $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$ y la diversidad de sistemas moleculares al que se puede acceder mediante estrategias sintéticas convencionales.

7. RECOMENDACIONES

Implementar el PEG 400 en diferentes reacciones que involucren especies organometálicas, pues mediante este trabajo se demuestra su viabilidad, mostrándose como un disolvente que le atribuye a una metodología cualidades imprescindibles en el desarrollo y aplicación de la química verde.

Continuar con el estudio de la reacción de condensación de Ullmann empleando diferentes aminas como agentes nucleofílicos, en la construcción de nuevos modelos moleculares de importancia química y biológica, de modo que sea posible continuar brindando nuevos conocimientos de acuerdo a las exigencias de la industria farmacéutica y la química medicinal.

Aprovechar las bondades del método establecido para aumentar la serie de derivados acridónicos a través de ácidos N-fenilantranílicos como intermediarios, empleando PEG 400 y $\text{SiO}_2\text{-OSO}_3\text{H}$, con el propósito de estudiar la relación estructura-actividad de estos sistemas N-heterocíclicos como potenciales agentes antiparasitarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ullmann, F. En: *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382-2384.
2. Sawyer, J.S. "Recent advances in diaryl ether synthesis". En: *Tetrahedron*. **2000**, 56, 5045-5065.
3. Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E. and Lemaire, M. "Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of Ullmann reaction". En: *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.
4. Frlan, R. and Kikeli, D. "Recent progress in diaryl ether synthesis". En: *Synthesis*. **2006**, 14, 2271-2285.
5. Kouznetsov, V.; Merchan, D. and Romero, A. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole". En: *Tetrahedron Letters*. **2008**, 49, 3097-3100.
6. Li, J.; Hu, X.; Liang, Y. and Xie X. "PEG-400 promoted Pd(OAc)₂/DABCO-catalyzed cross-coupling reactions in aqueous media". En: *Tetrahedron*. **2006**, 62, 31-38.
7. Kobedetic, R. and Pebrovic, V. "Selective reduction of cyclohexanes with NaBH₄ in β-cyclodextrin, PEG 400 and micelles". En: *Supramol. Chem.* **2008**, 20, 379-385.
8. Nandi, I.; Bateson, M. and Bari, M. "Synergistic effect of PEG 400 and cyclodextrin to enhance the solubility of progesterone". En: *AAPS PharmSciTech*. **2003**, 4, article 1.
9. Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. "Novel electron-rich bulky phosphine ligands facilitate the palladium-catalyzed preparation of diaryl ethers", En: *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369-4378.
10. Woo, S.; Jung, J.; Lee, C.; Kwon, Y. and Na, Y. "Synthesis of new xanthone analogues and the biological activity test-Cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross-linking study". En: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1163-1166.
11. Moreau, S.; Varache, M.; Larrouture, S.; Fall, D.; Neveu, A.; Deffieux, G.; Vercauteren, J. and Nuhrich, A. "(2-Arylhydrazonomethyl)-substituted xanthenes as antimycotics: Synthesis and fungistatic activity against *Candida* species". En: *Eu. J. Med. Chem.* **2002**, 17, 237-253.
12. Zhang, L. and Zhang, J. "Microwave assisted, Boron trichloride mediated acylation of phenols-synthesis of (o-hydroxyaryl)(aryl)methanones and Xanthenes". En: *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 361-367

13. Zhao, J. and Larock, R. "Synthesis of xanthenes, thioxanthenes, and acridones by the coupling of arynes and substituted benzoates". En: J. Org. Chem. **2007**, 72, 583-588.
14. Charlton, J.; Sayeed, V.; Koh, K.; and Lau, W. "Synthesis and herbicidal activity of xanthenes". En: J. Agric. Food. Chem. **1990**, 38, 1719-1723.
15. Galt, R.; Horbury, J.; Matusiak, Z.; Pearce, R. and Shaw, J. "The xanthene-9-spiro-4'-piperidine nucleus as a probe for opiate activity". En: J. Med. Chem. **1989**, 32, 2357-236.
16. Saraiva, L.; Fresco, P.; Pinto, E.; Sousa, E.; Pinto, M. and Gonsalves, J. "Synthesis and in vivo modulatory activity of protein kinase C of xanthone derivatives". En: Boorg. Med. Chem. **2002**, 10, 3217-3227.
17. Van Allen, D. "Methodology and mechanism: reinvestigating the Ullmann reaction". En: University of Massachusetts Amherst in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy. **2007**, 40-70.
18. Gujadhur, R.; Venkataraman, D. and Kintigh, J. "Formation of aryl-nitrogen bonds using soluble copper(I) catalyst". En: Tetrahedron Lett. **2001**, 42, 4791-4793.
19. Gujadhur, R. and Venkataraman, D. "Synthesis of diaryl ethers using an easy-to-prepare, air stable soluble copper(I) catalyst". En: Synth. Commun. **2001**, 31, 139-153.
20. Gujadhur, R.; Bates, C. and Venkataraman, D. "Formation of Aryl-Oxygen, Aryl-Nitrogen and Aryl-Carbon Bonds, Using Well-Defined Copper(I)-Based Catalysts." En: Org. Lett. **2001**, 3, 4315-4317.
21. Klapars, A.; Antilla, J.; Huang, X. and Buchwald, S. "A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N-Arylation of Nitrogen Heterocycles". En: J. Am. Chem. Soc. **2001**, 123, 7727-7729.
22. Weniger, B.; Byung-Hun, U.; Valentin, A.; Estrada, A.; Lobstein, A.; Anton, R.; Maile, M. and Sauvain, M. "Bioactive Acridone Alkaloids from *Swinglea glutinosa*". En: J. Nat. Prod. **2001**, 64, 1221-1223.
23. Waffo, A.; Coombes, P.; Crouch, N.; Mulholland, D.; El Amin, S. and Smith, P. "Acridone and furoquinoline alkaloids from *Teclea gerrardii* (Rutaceae: Toddaliodeae) of southern Africa". En: Phytochemistry. **2007**, 68, 663-667.

24. Ahua, K.; Ioset, J-R.; Ransijn, A.; Mael, J.; Mavi, S. and Hostettmann, K. "Antimalarial and antifungal acridone derivatives from the roots of *Thamnosma rhodesica*". En: *Phytochemistry*. **2004**, 65, 963-968.
25. Breitamaier, E. "Structure elucidation by NMR in organic chemistry a practical guide". John Wiley and Sons, England **2002**, 3th, 21-23.
26. Bastow, F. "New Acridone Inhibitors of Human Herpes Virus Replication". En: *Curr. Drug. Targ.* **2004**, 4, 323-330.
27. Weingarten, H. "Mechanism of the Ullmann Condensation". En: *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3624-3626.
28. Cohen, T.; Cristea, I. "Kinetics and Mechanism of Copper(I)-Induced Homogeneous Ullmann Coupling of Ortho-Bromonitrobenzene". En: *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 748-753.
29. R. F. Pellón. "Estudio de la Reacción de Condensación de Ullmann y su aplicación en la síntesis de compuestos con posible actividad biológica". En: Tesis presentada en Opción al Grado Científico de Doctor en Ciencias Químicas. **1982**.
30. Sperotto, E.; Johannes G.; Vries, B.; Gerard P.; Klinka, V. and Gerard van Kotena. "Ligand-free copper(I) catalyzed N- and O-arylation of aryl halides". En: *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 7366-7370.
31. Wolf, C.; Liu, S. and Mei, X. "Regioselective Copper-Catalyzed amination of bromobenzoic acids using aliphatic and aromatic amines" En: *J.Org. Chem.* **2006**, 71, 3270-3273.
32. Mei, X.; August, T. and Wolf, C. "Regioselective Copper-Catalyzed amination of chlorobenzoic acids: Synthesis and solid-state structures of N-aryl anthranilic acid derivatives". En: *J.Org. Chem.* **2006**, 71, 142-149.
33. Sherry, F.; Hisashi, F.; Yukihiro, N.; Hiroshi, F.; Marilyn, S. and James W. "In Vitro Activities of Acridone Alkaloids against *Pneumocystis carinii*". En: *Antimicrob Agents Chemother.* **1991**, 31, 377-379.
34. Job, G. and Buchwald, S. "Copper catalyzed arylation of β -amino alcohols". En: *Org. Lett.* **2002**, 4, 3703-3706.
35. Okano, K.; Tokuyama, H. and Fukuyama, T. "Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination". En: *Org. Lett.* **2003**, 5, 4987-4990.

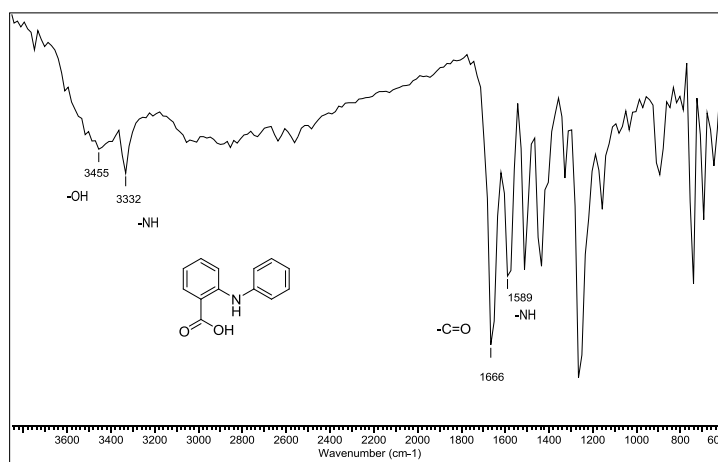
36. Pellon, R. and Docampo, M. "Fast synthesis of substituted N-phenylantranilic acids using Ullmann condensation under microwave irradiation in dry media". En: Synth. Comm. **2006**, 36, 21-277.
37. Pellon, R.; Carrasco, R.; Milan, V. and Rodes, L. "Synthesis of N-phenylantranilic acids using water as solvent". En: Synth. Commun. **1993**, 23, 1447-1453.
38. Winter, R.; Kelly, J.; Smilkstein, M.; Dodean, R.; Bagby, G.; Rathbun, R.; Levin, J.; Hinrichs, D. and Ricoe, M. "Evaluation and lead optimization of anti-malarial acridones". En: Exp Parasitology. **2006**, 114, 47-56.
39. Tănăsescu, I. "The formation of C-Phenyl-anthranilene and Acridone from o-Nitro-benzaldehyde and aromatic hydrocarbons" En: Bull. Soc. Chim. **1927**, 41, 528.
40. Hoand, T. and Jou, D. "Generation of 9(10H)-Acridone from Anthranilic Acid". En: J. Chinese Chem. Soc. **2001**, 48, 81-82.
41. Dzierzbicka, K. and Kolodziczuk, M. "Synthesis and Antitumor Activity of Conjugates of Muramyl dipeptide or Normuramyl dipeptide with Hydroxyacridine/Acridone Derivatives". En: J. Med. Chem. **2003**, 46, 183-189.
42. Su, T.; Kohler, B.; Chou, T.; Chun, M.; and Watanabet, K. "Synthesis of the Acridone Alkaloids Glyfoline and Congeners. "Structure-Activity Relationship Studies of Cytotoxic Acridones". En: J. Med. Chem. **1992**, 35, 2703-2710.
43. John, R. and Patricia, O-S. "Processes for the facile synthesis of diaryl amines and analogues thereof". En: US. patent. 20070173649A1.
44. Chaouchi, M.; Loupy, A.; Marque, S. and Petit, A. "Solvent-Free Microwave-Assisted Aromatic Nucleophilic Substitution - Synthesis of Aromatic Ethers". En: Eur. J. Org. Chem. **2002**, 1278.
45. Cui, S.; Jiang, Z. and Wang, Y. "A General and Efficient Protocol for the Synthesis of Biaryl Ethers from Aryl Silyl Ethers Using Cs₂CO₃". En: Synlett. **2004**, 1829.
46. Chan, D. M.; Monaco, K.; LI, R.; Bonne, D.; Clark, C. and Kiselyov, A. "Copper promoted C-N and C-O bond cross-coupling with phenyl and pyridylboronates". En: Tetrahedron Lett. 1998, 44, 3863.
47. Brandmon, J.; Kimberly, A.; Dana, L. and Shon, R. "Assembly of 4-aminoquinolines via palladium catalysis: a mild convenient alternative to S_NAr methodology". En: J. Org. Chem. **2006**, 72, 2232-2235.

48. Sandrine, D.; Girault, S.; Maes, L. and Sergheraert, C. "Synthesis and in vitro and in vivo antimalarial activity of new 4-anilinoquinolines". En: J. Med. Chem. **2001**, 44, 2827-2833.
49. Rieckmann, K. "Determination of the drug sensitivity of *Plasmodium falciparum*". En: J. Am. Med. Assoc. **1971**, 217, 573-578.
50. Kouznetsov, V. and Gómez-Barrio, A. "Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiparasitic evaluation". En: E. J. Med. Chem. doi:10.1016/j.ejmech.2009.02.024.
51. Muller, O.; Boele, M.; Jaffar, S.; Drakeley, C.; Okorie, C. and Greenwood, B. "Trial of chloroquine, amodiaquine and pyrimethamine-sulphadoxine in Gambian children with uncomplicated malaria". En: Trop. Med. Int. Health. **1996**, 1, 124-132.
52. Maggs, J.; Kitteringham, N. and Park, B. "Drug-protein conjugates. Mechanism of formation of protein arylating intermediates from amodiaquine in man". En: Biochem. Pharmacol. **1988**, 37, 303-311.
53. Winstanley, P. A.; Edwards, G.; Orme, M. L. E.; Breckemridge, A. M. "The toxicity of amodiaquine and its principal metabolites towards mononuclear leucocytes and granulocyte/monocyte colony forming units". En: Brit. J. Clin. Pharmacology. **1987**, 23, 1-7.
54. Tzeng, C. "Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives". En: Bioorg. Med. Chem. **2004**, 47, 5418-5426.
55. D'Angelo, N.; Peterson, J.; Broker, S.; Fellows, I.; Dominguez, C.; Hungate, R. and Kim, T. "Effect of microwave heating on Ullmann-type heterocycle-aryl-ether synthesis using chloro-heterocycles". En: Tetrahedron Lett. **2006**, 47, 5045-5048.
56. U.S. Department of Health and Human Services. Hazardous Substances Data Bank (HSDB, online database). National Toxicology Information Program, National Library of Medicine, Bethesda, MD. **1993**.
57. Sykes, P. "Mecanismos de reacción en química orgánica". Reverté S.A, España **1985**, 129-174.

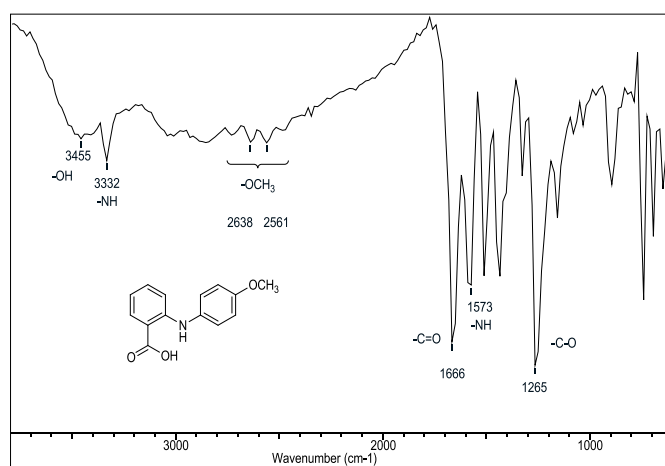
ANEXOS

ANEXOS I. Espectros de infrarrojo de las moléculas obtenidas.

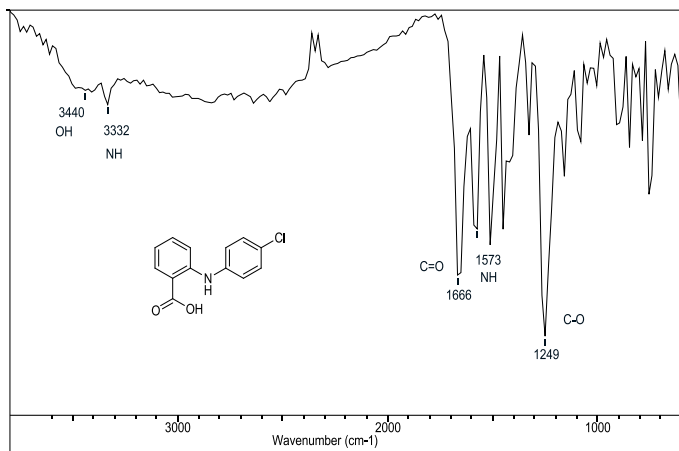
I-1. Espectro infrarrojo del ácido 2-(fenilamino)benzoico 1.



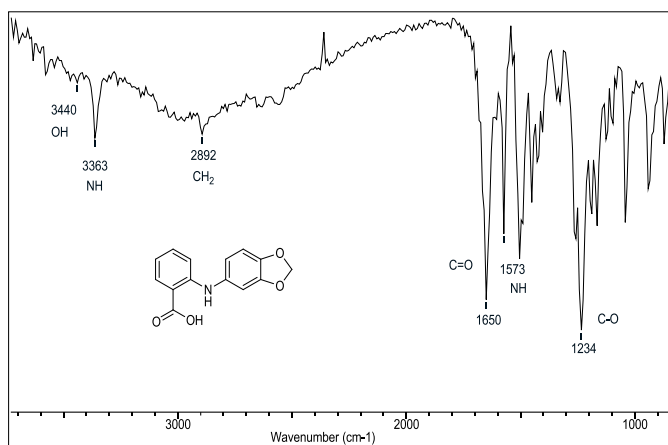
I-2. Espectro infrarrojo del ácido 2-(4-metoxifenilamino)benzoico 2.



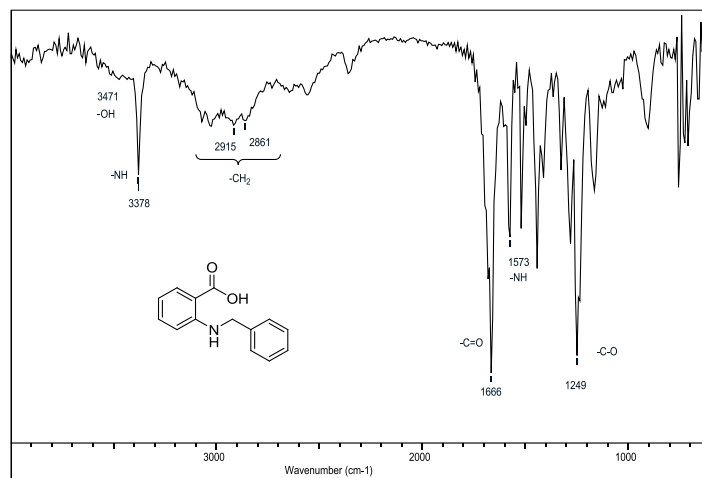
I-3. Espectro infrarrojo del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico **3**.



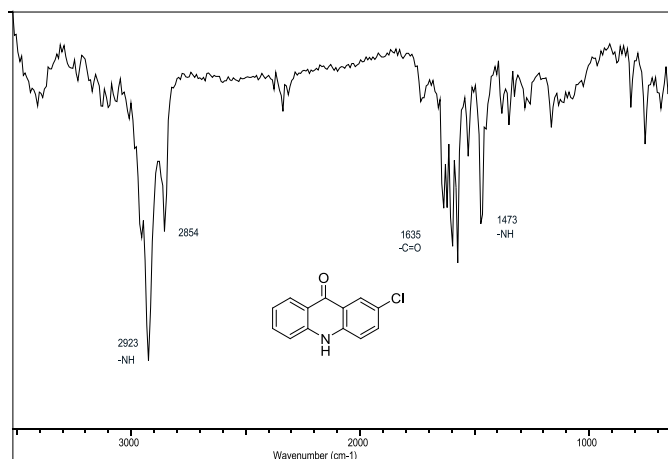
I-4. Espectro infrarrojo del ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilamino)benzoico **4**.



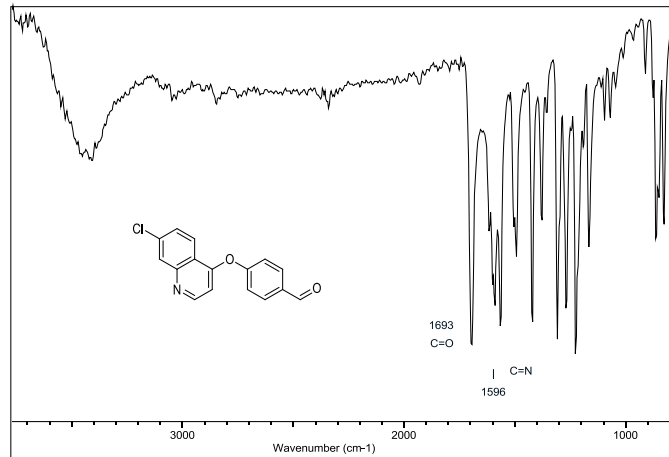
I-5. Espectro infrarrojo del ácido 2-(bencilamino)benzoico **5**.



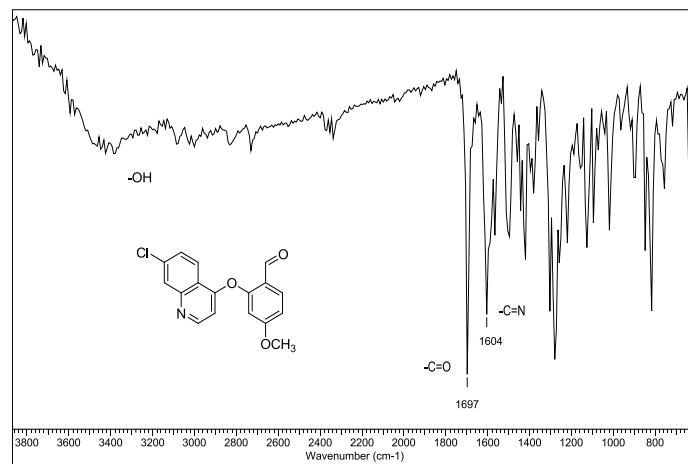
I-6. Espectro infrarrojo de la 2-cloro-10*H*-acridin-9-ona **7**.



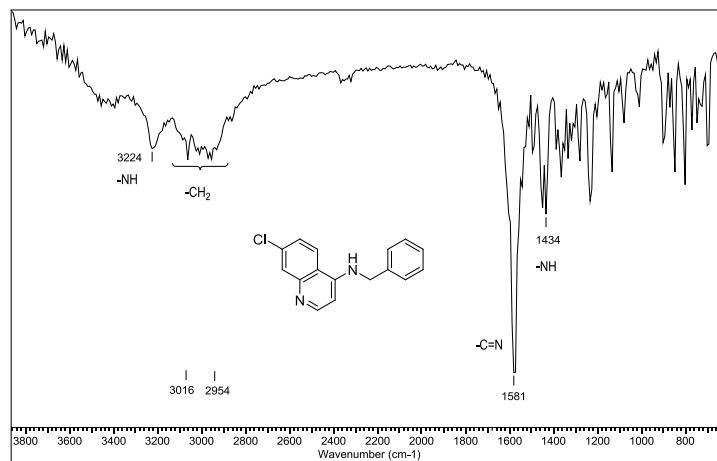
I-7. Espectro infrarrojo del 4-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído **8**.



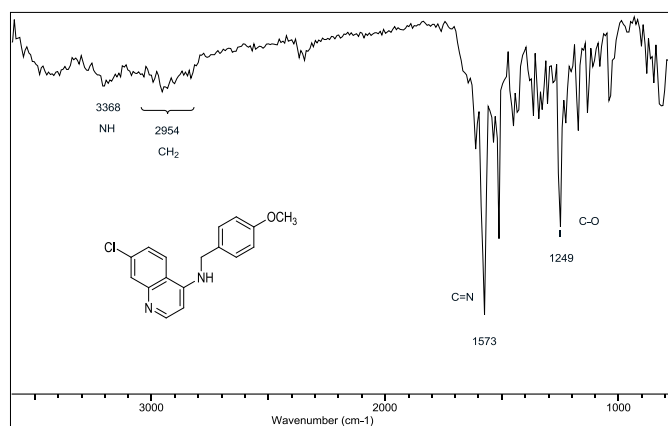
I-8 Espectro infrarrojo 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído **11**.



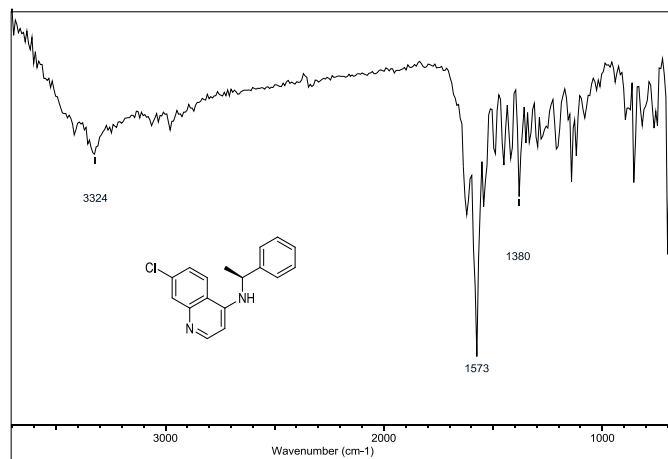
I-9 Espectro infrarrojo de la N-bencil-7-cloroquinolin-4-amina **12**.



I-9. Espectro infrarrojo de la 7-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-4-amina **13**

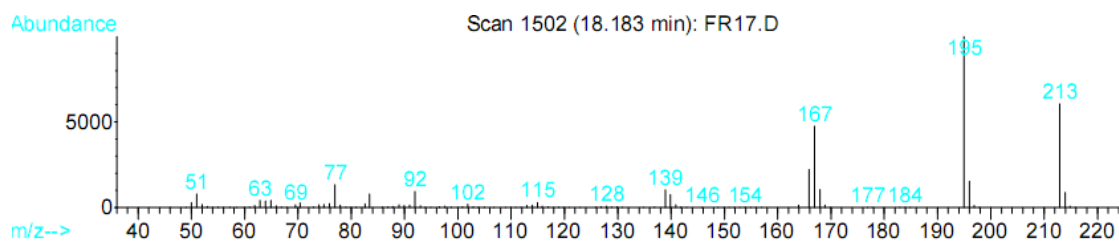


I-10. Espectro infrarrojo de la (R)-7-cloro-N-(1-feniletil)quinolin-4-amina **14**.

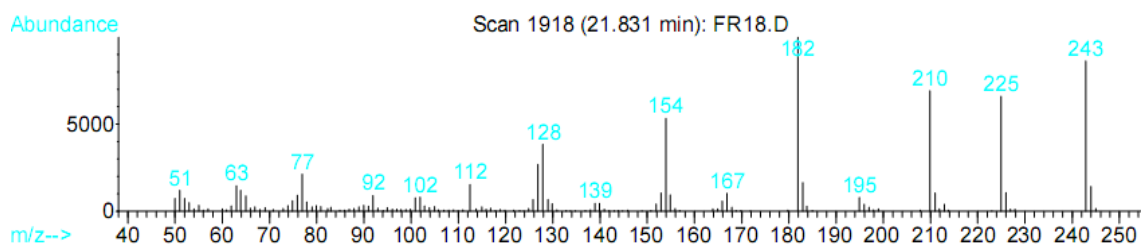


ANEXOS II. Espectros de masas de las moléculas obtenidas.

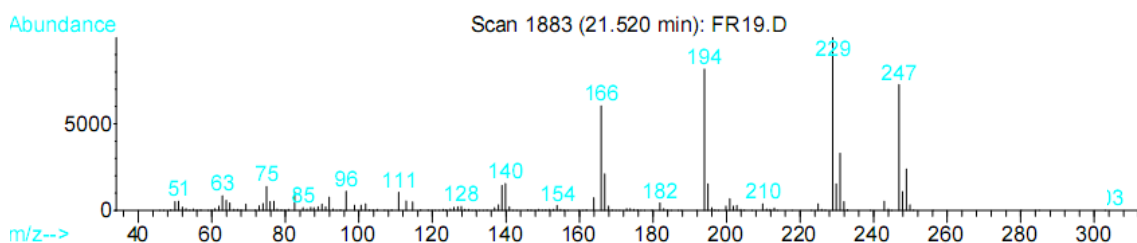
II-1. Espectro de masas del Ácido 2-(fenilamino)benzoico 1.



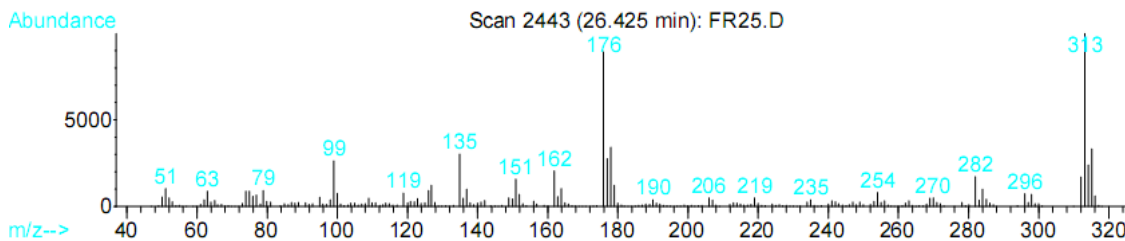
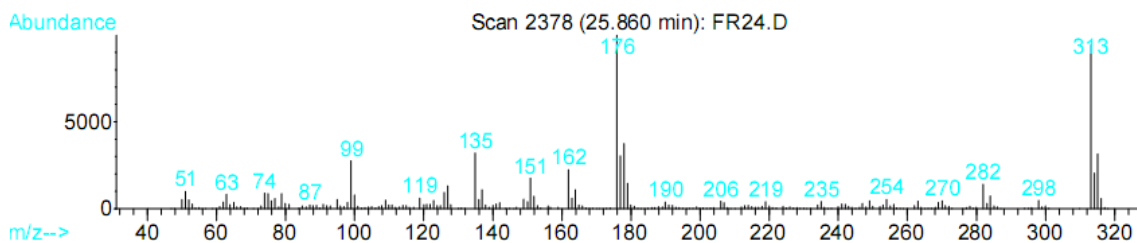
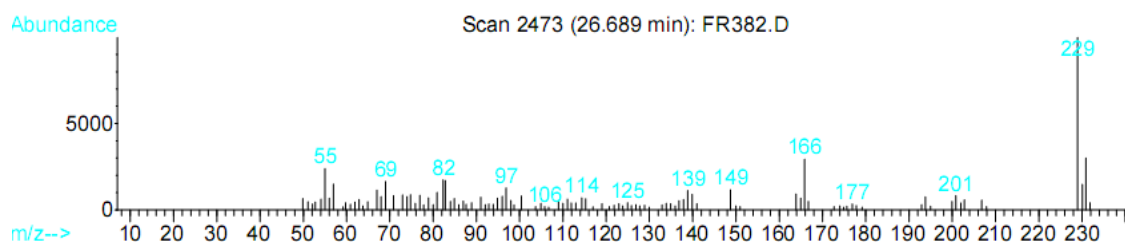
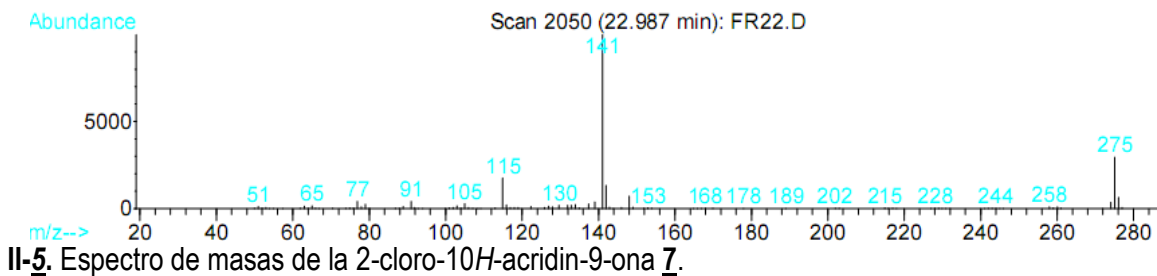
II-2. Espectro de masas del ácido 2-(4-metoxifenilamino)benzoico 2.

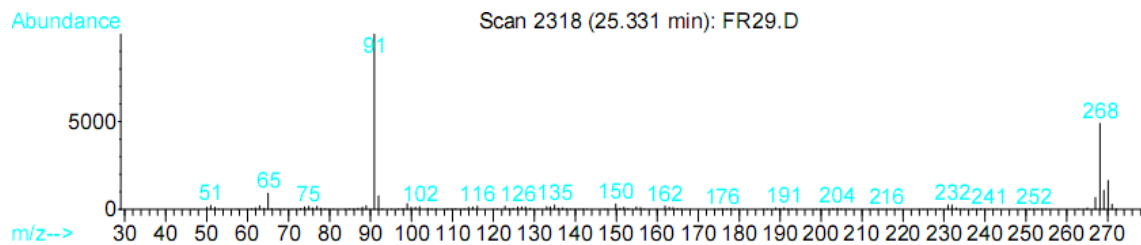


II-3. Espectro de masas del ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico 3.

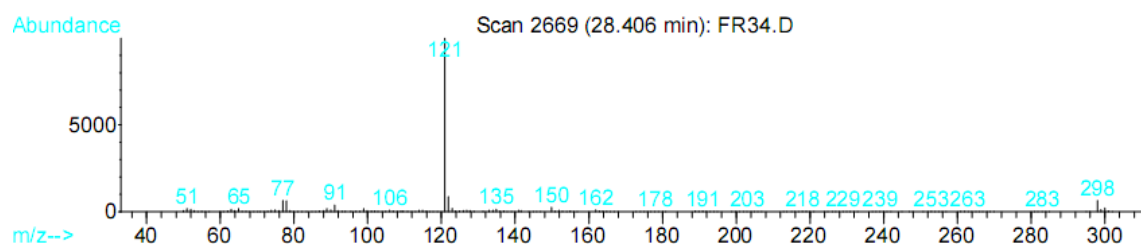


II-4. Espectro de masas del ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilamino)benzoico 4.

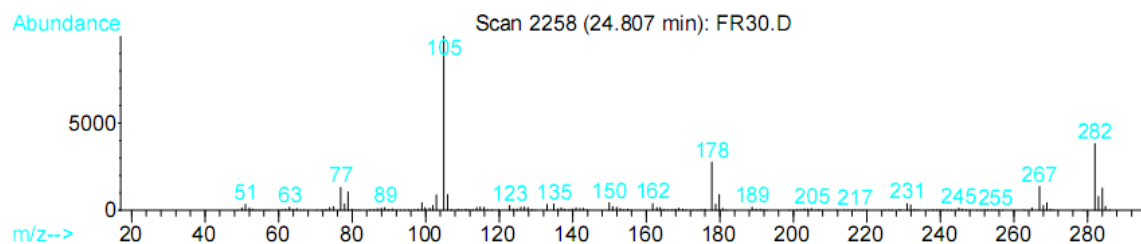




II-9. Espectro de masas de la 7-cloro-N-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-4-amina **13**.

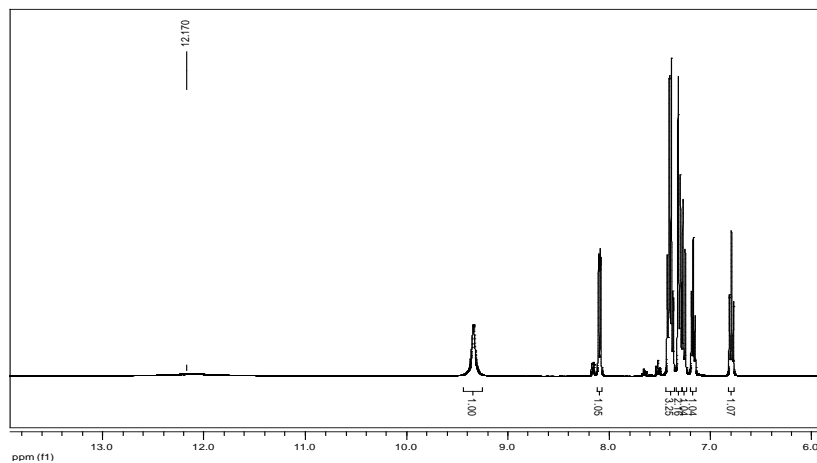


II-10. Espectro de masas de la (R)-7-cloro-N-(1-feniletil)quinolin-4-amina **14**.

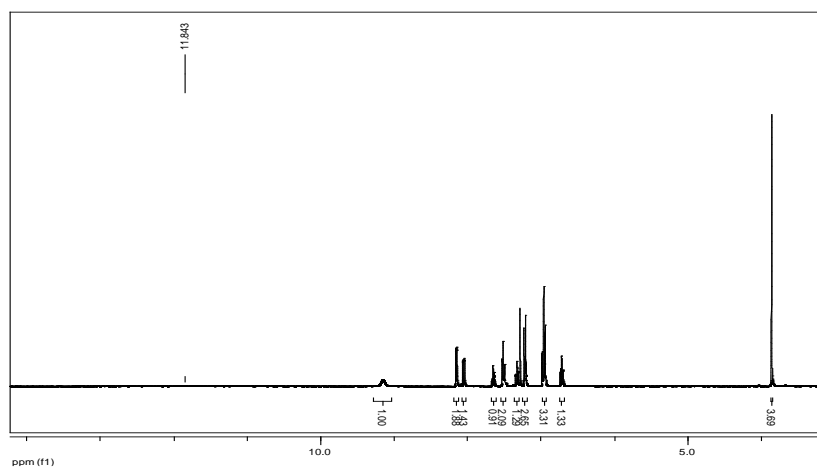


ANEXOS III. Espectros de ^1H -RMN de las moléculas obtenidas.

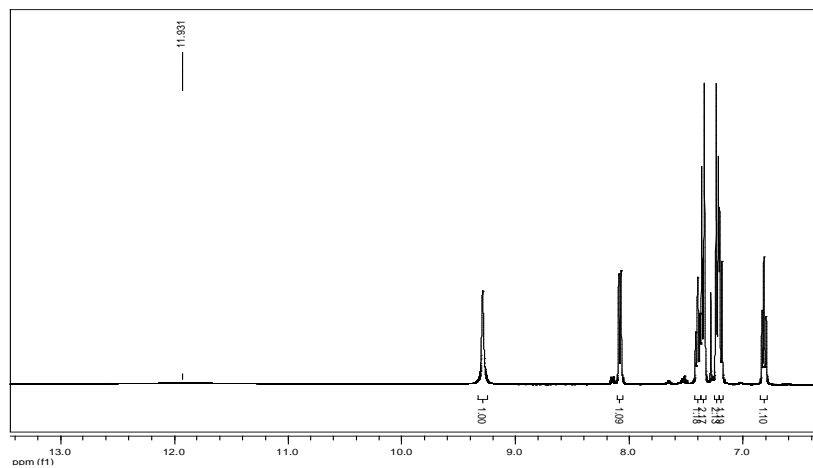
III-1. Ácido 2-(fenilamino)benzoico **1**.



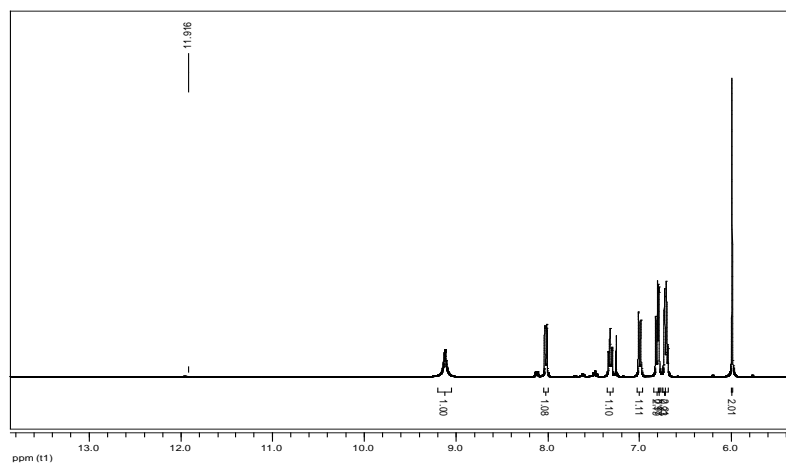
III-2. Ácido 2-(4-metoxifenilamino)benzoico 2.



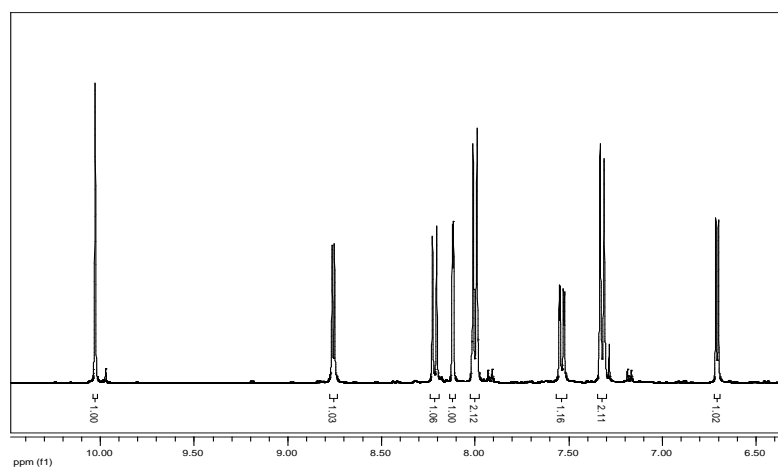
III-3. Ácido 2-(4-clorofenilamino)benzoico 3.



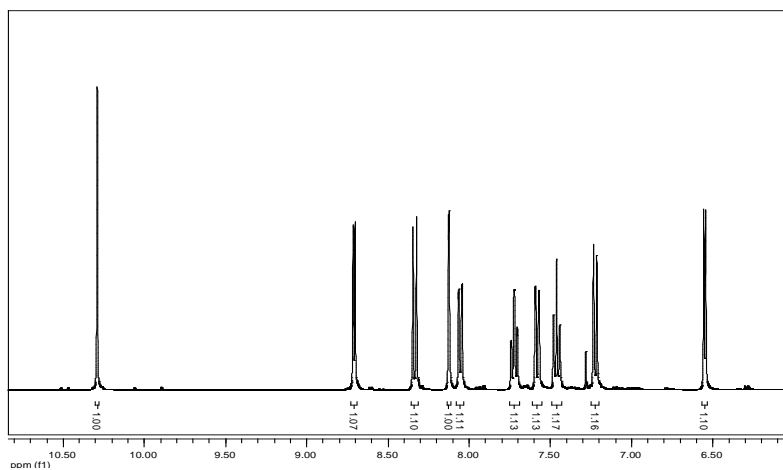
III-4. Ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxo-5-ilamino)benzoico **4**.



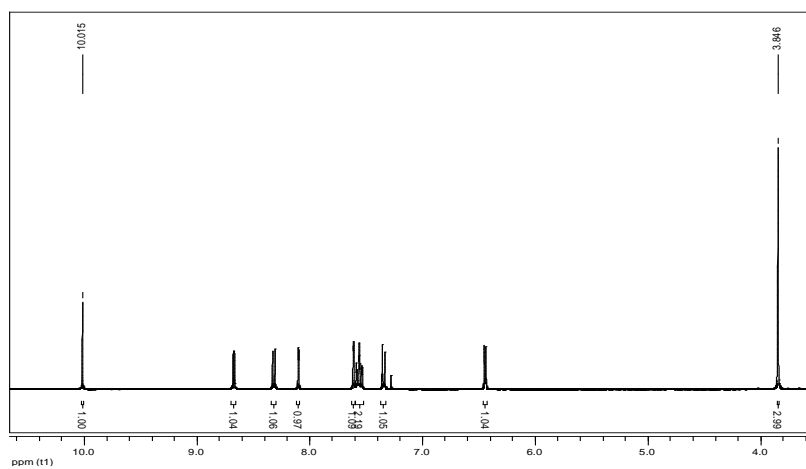
III-5. 4-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído **8**.



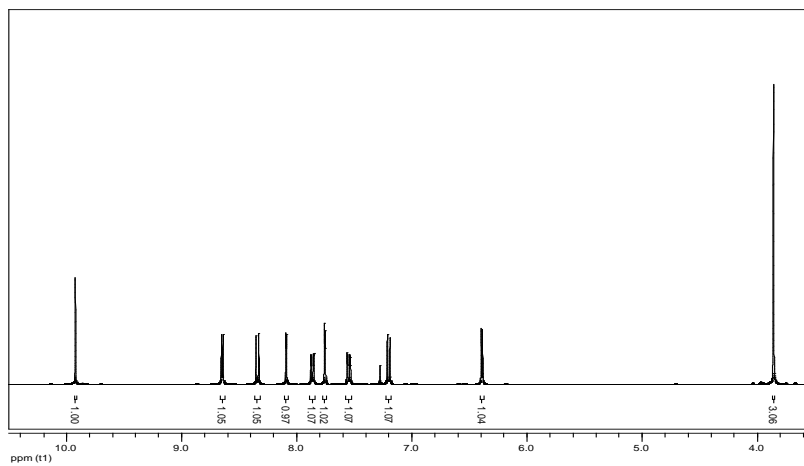
III-6. 2-[(7-cloroquinolin-5-il)oxi]benzaldehído 9.



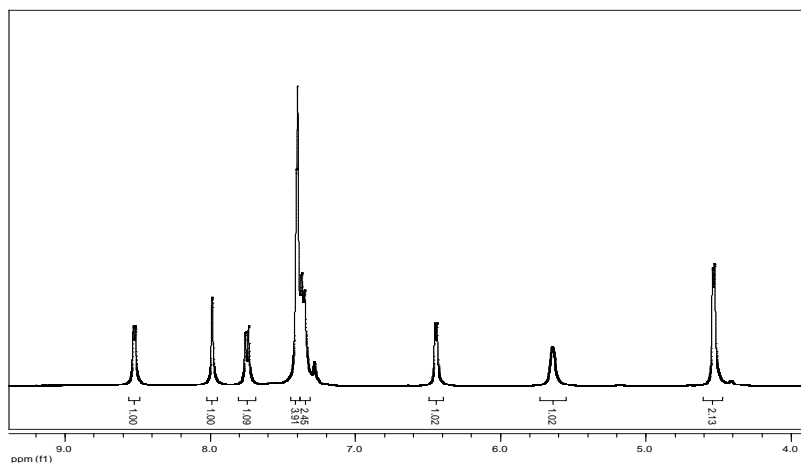
III-7. 4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]-3-metoxibenzaldehído 10.



III-8. 3-(7-cloroquinolin-4-iloxi)-4-metoxibenzaldehído 11.



III-9. N-bencil-7-chloroquinolin-4-amina **12**.



III-10. 7-chloro-N-[(4-metoxifenil)metil]quinolin-4-amina **13**.

