

Nuevo método para la síntesis de 1,2-difenil-2N-arilamino-etanonas por irradiación con microondas en ausencia de disolventes

Rolando Alba Hernández,* Luis M. Alfonso Hernández,* Idalmis Acosta Morejón,* Lourdes Ballester González, Jorge Sague Doimeadios* y André Loupy.**

Dpto. de Química, Universidad de Oriente, Avenida Patricio Lumumba s/n, Santiago de Cuba 95100. *Dirección de Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba. ** Laboratoire des Réactions Sélectives sur Supports, Associé au CNRS, ICMO, Bat.410-Université Paris-Sud, 91405 Orsay, France.

Recibido: 14 de agosto de 2000. Aceptado: 29 de octubre de 2001.

Palabras clave: 1,2-diaryl-2N-arilaminoetanonas, N-desilánilinas, benzoína, reacción de Voigt, irradiación de microondas.
Key words: 1,2-diaryl-2N-arylaminoethanones, N-desylanilines, benzoine, Voigt reaction, microwave irradiation.

RESUMEN. Varias 1,2-fenil-2N-arilaminoetanonas fueron preparadas por la condensación de la benzoína con aminas aromáticas bajo irradiación con microondas y en ausencia de disolventes. Los experimentos se realizaron empleando dos variantes de síntesis: por irradiación de la mezcla de reacción sin empleo de catalizador y en presencia de KHSO_4 como catalizador. En ausencia de catalizador fue necesario irradiar la mezcla de reacción entre 7 y 8 min para desplazar totalmente el equilibrio hacia la formación de los productos, pero las elevadas temperaturas generadas, mayores de 200 °C, ocasionaron alguna vaporización y/o descomposición de la mezcla de reacción. Sin embargo, los rendimientos son buenos si se comparan con los reportados por métodos convencionales de síntesis, aunque solamente útil para aquellas aminas que no se descomponen a temperaturas relativamente elevadas como las alcanzadas en los experimentos y utilizando siempre un ligero exceso de la amina como reactivo. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando se empleó el KHSO_4 como catalizador en presencia de trazas de H_2O . Al parecer, el agua inicia el proceso al transferir la energía de microondas a la mezcla de reacción, lo que provoca una rápida disolución y/o fusión de la sal inorgánica junto con la mezcla de reacción, lo que favorece los procesos de catálisis homogénea ácida y de control termodinámico. Con esta variante hubo una disminución drástica en los tiempos de reacción y fueron excelentes los rendimientos, así como la pureza de los productos obtenidos. Este método de preparación de 1,2-difenil-2N-arilaminoetanonas por irradiación con microondas no ha sido publicado con anterioridad.

ABSTRACT. Several 1,2-diphenyl-2-arylaminoethanones were prepared by the condensation reaction of benzoin with aromatic amines under microwave irradiation, in the absence of solvents. Two cases were considered, with and without the presence of a catalyst (KHSO_4). In the first case, it was necessary 7-8 min for the reactions to proceed to completion with the elimination of all the water, shifting the equilibrium to the formation of the products, while the temperature reached to 200 °C or higher, which determined some losses, although the yields were quite good as compared to those obtained with other methods, especially when the aromatic amine, used in a slight excess, resisted such a high temperature. In the second case, when KHSO_4 was used as a catalyst, better results were obtained, especially when a very small amount of water was previously added to the reaction mixture, what aided to get a very fast and clean reaction. In this way the products were obtained with excellent yields and with a great purity in a very short time. This preparation of diarylaminoethanones using microwave irradiation is reported for the first time.

INTRODUCCION

Las 1,2-difenil-2N-arilaminoetanonas o desilánilinas como comúnmente se les conoce son compuestos orgánicos de interés por su actividad biológica^{1,2} y como intermediarios en la síntesis de diversos sistemas heterocíclicos.³⁻⁵

La reacción de condensación de la benzoína con aminas aromáticas primarias fue estudiada por primera vez por Voigt,⁶ siendo el producto final el compuesto α -aminocarbónico que resulta de la formación de la correspondiente base de Schiff y el posterior reordenamiento tautomérico de esta. Este proceso es conocido como reordenamiento Voigt-Amadori.⁷

Esta reacción se ha realizado generalmente mediante el calentamiento de los reactivos durante tiempos relativamente prolongados con empleo de catalizadores como I_2 , ZnCl_2 , HCl ⁸⁻¹⁰ y utilizando disolventes polares próticos como etanol y dipolares apróticos como DMF, DMSO, estos últimos acompañados en ocasiones con agentes deshidratantes como el P_2O_5 .^{11,12}

En los últimos años ha sido creciente el interés por el empleo de la técnica de irradiación con microondas en la síntesis orgánica.¹³ En estas condiciones las reacciones ocurren en un menor tiempo y con aumento en el rendimiento y la pureza del producto obtenido y dan la posibilidad

de realizar las reacciones en ausencia de disolvente.¹⁴

Se conoce la aminación de compuestos orgánicos utilizando la irradiación de microondas como fuente de energía. Dentro de estos procesos se encuentran las reacciones de sustitución nucleofílica (adición-eliminación) para formar iminas y bases de Schiff¹⁵ y en reacciones de adición-eliminación seguida de simple reordenamiento tautomérico para formar enaminas.¹⁶ Sin embargo, no ha sido reportada la reacción de adición-eliminación y un doble reordenamiento posterior para dar lugar a compuestos α -aminocetónicos, como es el caso de la reacción de aminación de la benzoína con aminas aromáticas.

Este trabajo tuvo como objetivo realizar el estudio de la reacción de condensación de la benzoína con aminas aromáticas, para la formación de 1,2-diaril-*N*-arilaminoetanonas, mediante la irradiación con microondas en ausencia total de disolventes orgánicos con y sin el empleo de KHSO_4 como catalizador ácido. El empleo de esta sal como catalizador no ha sido reportada en condiciones convencionales o no de síntesis para este tipo de reacción.

MATERIALES Y METODOS

Las reacciones se llevaron a cabo en un horno de microondas doméstico, Modelo MA-1197, goldstar, y fueron seguidas y controladas por cromatografía de placa delgada (gel de sílice G60 F²⁵⁴, benceno-etanol, 95:5). La temperatura máxima de reacción fue determinada empleando un termómetro electrónico de contacto (Chauvin Arnoux, CA 862). Los puntos de fusión fueron determinados en una microplatina Böettius, PHMKO5. Los espectros IR fueron registrados con un espectrofotómetro FTIR modelo Vector 22 (Bruker). Los espectros de Masa fueron obtenidos en un equipo cuadrupolar Trio 1000 (Fisons Instruments). Los espectros de RMN se registraron en un equipo Bruker, AC-250-S, Campo-5.87 T BZH 250/52.

PARTE EXPERIMENTAL

Variante 1

Preparación de *N*-desilanolinas en ausencia de disolvente y de catalizador

Procedimiento general

En un vaso de precipitados Pyrex de 25 mL se mezclaron homogéneamente 1,00 g (5 mmol) de benzoína y 0,8 a 1,35 g (7 mmol) de la amina correspondiente. Se irradió

microondas a 850 W de potencia en el tiempo indicado para cada caso (Tabla 1). La temperatura máxima de la reacción se midió por introducción en la mezcla de reacción de un termómetro electrónico de contacto inmediatamente después de finalizada la irradiación. La mezcla de reacción líquida precipitó al dejarla enfriar y se le añadió una mínima cantidad de etanol para ayudar a la filtración al vacío. Se lavó el producto filtrado con etanol frío. Los productos crudos resultaron de buena pureza y fueron recrystalizados generalmente de etanol u otro disolvente adecuado.

Variante 2

Preparación de desilanolinas utilizando $\text{KHSO}_4/\text{H}_2\text{O}$ como catalizador

Procedimiento general

En un vaso de precipitados Pyrex de 25 mL se mezclaron homogéneamente 5 mmol de benzoína (1,06 g) y 0,8 a 1,35 g (7 mmol) de la correspondiente amina con 0,40 g (3 mmol) de catalizador. A la mezcla se le añadió 0,1 mL de agua y se le irradió microondas a una potencia de 850 W. La reacción se detuvo poco tiempo después de haberse fundido la mezcla. Se midió la temperatura máxima de la reacción. Se le añadió una pequeña cantidad de etanol para evitar que se endureciera y se filtró al vacío. Se lavó con agua caliente para facilitar la remoción del catalizador. Se filtró al vacío y se lavó con etanol. El producto se recrystalizó de etanol u otro adecuado disolvente.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se presentan dos variantes de síntesis de las 1,2-diaril-2*N*(aril)-aminoetanonas bajo irradiación con microondas (Fig. 1):

- Por irradiación de la mezcla de reacción (benzoína y aminas aromáticas).
- Por irradiación de la mezcla de reacción en presencia de KHSO_4 y trazas de agua.

El análisis de los resultados reportados (Tabla 1) permitió arribar a las consideraciones siguientes:

Variante 1

Esta variante resultó eficiente cuando en la reacción se emplearon aminas muy básicas. Fueron mucho menores los tiempos de reacción necesarios y mayores los rendimientos obtenidos en comparación con los métodos clásicos de síntesis y en pocos minutos, fue posible obtener buenos rendimientos de los productos, sin necesidad de emplear disolventes, ni catalizador. Sin embargo, como se observó vaporización de la mezcla de reacción, preferentemente de la amina, se realizaron las experiencias con un ligero exceso de ella. En el caso de la sulfanilamida, la mezcla de reacción no fue irradiada durante tiempos mayores debido a su posible descomposición.

Variante 2

Con esta variante, se obtuvieron los mejores resultados. Hubo una reducción notable de los tiempos de reacción, de minutos en la variante 1, a unos pocos segundos de reacción. Se observó además, un aumento en el rendimiento de los productos y en su pureza. Se evitó la descomposición de la mezcla de reacción en el caso de la sulfanilamina.

Acción catalítica del $\text{KHSO}_4/\text{H}_2\text{O}$

En este trabajo, el sistema $\text{KHSO}_4/\text{H}_2\text{O}$ conduce a una catálisis ácida de tipo homogénea, donde el agua, añadida a la sal, actúa como agente de transferencia de la energía de microondas y provoca una rápida elevación de la temperatura que ayuda a acelerar el proceso de disolución del hidrógenosulfato de potasio y a que la mezcla de reacción funda rápidamente, quedando el catalizador y los reactivos en una misma fase. Esto contribuye a que la sal realice su papel como catalizador ácido y que se favorezcan condiciones de control termodinámico en la reacción por las elevadas temperaturas generadas.

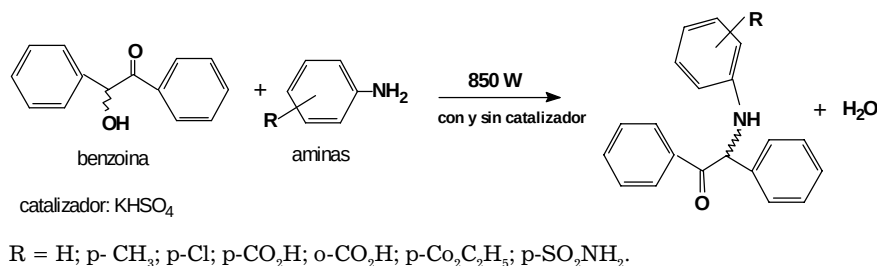


Fig. 1. Esquema de reacción de la síntesis de 1,2-difenil-2*N*-ariletanonas.

Tabla 1. Resultados de la síntesis de 1,2-difenil-2N-aril aminocetonas bajo irradiación con microondas en ausencia de disolventes orgánicos.

Grupo R	Sin catalizador			KHSO ₄ /H ₂ O		
	Tiempo de reacción (min)	Temperatura máxima (°C)	Rendimiento (%)	Tiempo de reacción (s)	Temperatura máxima (°C)	Rendimiento (%)
<i>p</i> -CH ₃	7	207	93	26	132	96
H	7	233	90	29	150	93
<i>p</i> -Cl	7	260	92	32	193	95
<i>p</i> -CO ₂ H	7	246	89	30	188	92
<i>o</i> -CO ₂ H	7	240	85	29	185	89
<i>p</i> -CO ₂ C ₂ H ₅	8	260	91	36	147	94
<i>p</i> -SO ₂ NH ₂	3,46	147	40	30	140	89

El hecho de que el sistema KHSO₄/H₂O funde rápidamente con la elevación de la temperatura está corroborado por las observaciones experimentales siguientes: al ser irradiados unos 4 g de la sal a 850 W en un vaso de precipitados de 15 mL la mezcla de reacción tardó 8 min en fundir y alcanzó unos 222 °C (temperatura máxima). Esta temperatura corresponde a la de fusión de esta sal inorgánica. Sin embargo, en un vaso de precipitados de 15 mL, unos 4 g de la sal con 0,1 mL de agua e irradiados a la misma potencia, funde rápidamente a los 22 s, alcanzando una temperatura de 220 °C.

La utilización de la KHSO₄ y otras sales inorgánicas se une a la variedad de materiales inorgánicos, como arcillas y zeolitas ya empleados como soportes catalíticos ácidos en algunas síntesis orgánicas utilizando irradiación de microondas y en ausencia de disolvente.¹⁷ Esto resulta ventajoso con respecto al uso de catalizadores convencionales por los inconvenientes de manipulación, contaminación y corrosión de los ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, sulfúrico y otros.

Es de resaltar a su vez que el uso del KHSO₄ es ventajoso con respecto al de los ácidos minerales, las arcillas y bentonitas porque, en general, resulta más económico y de fácil manipulación, además de la facilidad de procesamiento de la mezcla de reacción debido a la solubilidad de la sal en agua, que permite su eliminación. Esto último no ocurre en el caso de arcillas, bentonitas y zeolitas en el que se requiere de disolventes orgánicos para la extracción de los productos.

De los compuestos sintetizados, se muestran a continuación solo los datos de aquellos que no han sido estudiados espectroscópicamente

en trabajos anteriores, incluyendo un compuesto aun no reportado, como es el caso del producto de la condensación de la benzoína con la sulfanilamida. Los demás fueron igualmente caracterizados coincidiendo sus datos con los reportados.¹¹

1,2-difenil-2N(4-carboxifenil)aminoetanona (ácido 4-N-desilaminobenzoico)

T.f. = 255-257 °C, (lit. 246-256 °C).¹⁸
IR(v,cm⁻¹): 3 402(NH), 1 677 (ArCO), 1 671(C=O carboxílico).

EM(m/e): 331(M⁺), 314(M⁺-OH, ion acilonio); 226(M⁺-105), 180, 165, 148, 121, 105, 77, 65, 51, 43, 39.

RMN¹H(δ,ppm): 12,1(s, 1H, CO₂H), 7,5 (d, 1H, NH), 6,53 (d, 1H, CH), 7,45-8,15 (m, 5H, Ar-CO), 7,11-7,5 (m, 5H, Ar-C), 6,83-7,63 (m, 4H, Ar-*p*-CO₂H).

1,2-difenil-2-N (2-carboxifenil)aminoetanona (ácido N-desilantranílico)

T.f. = 222-223 °C, (lit. 231-32 °C).¹⁹
IR(v, cm⁻¹): 3 347 (NH); 1 670 (ArCO).

EM(m/e): 331(M⁺), 313, 226, 208(pico base), 152, 105, 77, 69, 57, 45.

RMN¹H(δ,ppm): 12,7 (s, 1H, CO₂H), 9,3 (d, 1H, NH), 6,64(d, 1H, CH), 7,5-8,18(m, 5H, Ar-CO), 7,29-7,5(m, 5H, Ar-CH), (m, 4H, Ar-*o*-CO₂H).

1,2-difenil-2-N (4-carboxifenil)aminoetanona(4-N-desilaminobenzoato de etilo)

T.f. = 186-87 °C (lit. 183 °C).²⁰
IR(v,cm⁻¹) 3 365(NH), 1 692(C=O), 1 680(C=O).

EM(m/e): 359(M⁺), 314 (M⁺-OC₂H₅, ion aronio), 254(M-105, pico base), 226, 181, 165, 148, 120, 105, 77, 65, 51, 43, 41, 39.

RMN¹H(δ, ppm): 1.35 (t, 3H, CH₃), 4.30(c, 2H, CH₂), 6.1 (d, 1H, NH), 5.95 (d, 1H, CH), 7,45-8,01(m, 5H, Ar-CO), 7,25-7,5(m, 5H, Ar-CH), 6,65-7,85 (m, 4H, Ar-*p*-CO₂C₂H₅).

1,2-difenil-2-N-(4-sulfamoilfenil)-aminoetanona (4-N-desil-*p*-sulfanilamida)

T.f. = 197-98 °C.^{21,22}
IR(v,cm⁻¹): 3 370(NH), 1 677(C=O).
EM(m/e): 366(M⁺), 350 (M⁺-NH₂), 301, 261(M⁺-105, pico base), 181(261-SO₂NH₂), 156, 105, 77, 65, 51.

RMN¹H(δ,ppm): 7,13(s, 2H, SO₂NH₂), 6,9(d, 1H, NH), 6,5(d, 1H, CH), 8,13-7,5(m, 5H, Ar-CO), 7,2-7,5(m, 5H, Ar-CH), 6,87-7,62(m, 4H, Ar-*p*-SO₂NH₂).

CONCLUSIONES

Es posible obtener 1,2-difenil-2N-fenilaminocetonas bajo irradiación de microondas en ausencia de disolventes y catalizador, especialmente, para aquellas reacciones en que se empleen aminas poco volátiles o aquellas en que las mezclas de reacción no experimenten descomposición a temperaturas elevadas.

El empleo de catalizador resulta muy conveniente, especialmente en el caso de la reacción con aminas poco reactivas.

En unos pocos segundos y con un gran rendimiento, es posible obtener el producto esperado, cuando el KHSO₄/H₂O se utiliza como catalizador.

AGRADECIMIENTOS

El autor principal agradece al Laboratorio de Síntesis No Convencionales del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, por las facilidades dadas para la realización de las experiencias correspondientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Roth H.I. and Eger K. **Arch. Pharm.**, **308**, 179, 1975.
2. Anderson W. K., Halat M., and Rick A.C., **J. Med. Chem.**, **23**, 87, 1980.
3. Bayomi. S.M., Chin J. **Chem. Soc.**, **39**, No. 1, 1992.

4. Lantos I, Gombatz K., McGuire M., Pridgen L., Remich J., Shilcrat S. **J. Org. Chem.**, **53**, 422, 1988.
5. Molina P., Tarraga A., Lidon M.J., **Synthesis**, **8**, 635, 1986.
6. Voigt K. **J. Prakt. Chem.**, **34**, 1, 1886.
7. Cowper R.M., Stevens T.S., **J. Chem. Soc.**, 347, 1940.
8. Beilstein, 4 Ed., XIV, 104 (395).
9. Fisher L.E. and Muchowski J.M., **Org. Prep. Proc.**, **22**, 399-484, 1990.
10. Belzen Round van., Klein Rene A., Smeets Wilberth J.J., Speak Anthony L., Benedix R., Elsevier Cornelis J., **Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.**, **115**, 257-285, 1996.
11. Alba R., Ballester L. y Casal M., **Revista Cubana de Química**, **VIII**, 114, 1996.
12. Calderon O., Armainag C., Memorias de la IX Conferencia de Química, Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, junio, 1980.
13. Langa F., De la Cruz P., De la Hoz A., Díez Barra E., **Contemp. Org. Synth.**, 373, 1997.
14. Loupy A., Petit A., Hamelin J., Texier-Bollet, F., Jacquault P., and Mathé P., **Synthesis**, 1213, 1998.
15. Varma R.S., Dahiya R.S., **Tetrahedron Lett.**, **34**, 2039, 1997.
16. Rechsteiner B., Texier-Boullet F., Hamelin J., **Tetrahedron Lett.**, **34**, 5071-5074, 1993.
17. Foucaud A., Bram G. and Loupy A., in P.Lazlo (Ed.). *Preparative Chemistry using supported Reagents*, Academic Press, San Diego, Cal., USA, 317, 1987.
18. Moffat H., **J. Chem. Eng. Data**, **8**, 87, 1963.
19. **Ber.**, 41, 4144, 1908.
20. Cameron N. and Basterfield S., **Trans. Roy. Soc. Canada**, **25 III**, 152, 1931.
21. Alba R., Alfonso L., Ballester L., Marrero A., Loupy A., 218th ACS National Meeting, New Orleans, La. 22-26 August, 1999, EEUU. Synthesis of 1,2-diphenyl-N-phenylaminoethanones Using Microwave Irradiation in the Absence of Solvents.
22. Alba R., Alfonso L., Marrero A., Ballester L. Procedimiento para la preparación de α -aminocetonas por irradiación con microondas en ausencia de disolventes. Oficina Cubana de la Propiedad Industrial. Patente solicitud No. 19/99 de 25 de febrero de 1999.



R tester le ofrece servicios especializados en protección contra la corrosión con el fin de elevar la durabilidad, confiabilidad y el tiempo de vida útil de los materiales metálicos o no, de los equipos, sus partes y accesorios, así como de las instalaciones.

SERVICIOS:

- ☑ Evaluación y caracterización de la agresividad corrosiva de la atmósfera y del agua de mar en los lugares de interés.
- ☑ Pronóstico de la resistencia a la corrosión.
- ☑ Ensayos acelerados.
- ☑ Selección de materiales con resistencia óptima a la corrosión.
- ☑ Asesoría técnica y consultoría especializada.
- ☑ Ensayos mediante técnicas electroquímicas de avanzada, seguras y rápidas.
- ☑ Evaluación y certificación de la calidad de materiales metálicos y poliméricos.
- ☑ Evaluación de la calidad del aire para la obtención de licencia ambiental.

