

EMPLEO DE LA REACCION DE KNOEVENAGEL EN LA SINTESIS DE ACIDOS CINAMICOS

R. F. Pellón y T. Mamposo.

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

Recibido: 3 de septiembre de 1995.

RESUMEN. Se realizó un estudio de los parámetros que influyen en la condensación del veratraldehído y el ácido malónico en presencia de piperidina empleando etanol como disolvente, se reporta la obtención de varios derivados del ácido cinámico.

ABSTRACT. A study about some parameters which influence the condensation of veratraldehyde with malonic acid in the presence of piperidine using ethanol as solvent was done. The obtainment of several substituted cinnamic acid is reported.

INTRODUCCION

Los derivados del ácido cinámico han sido ampliamente empleados como agentes antiasmáticos,¹ inhibidores de la corrosión,² sustancias protectoras de la luz³ y en la terapéutica veterinaria⁴ y el tratamiento tópico de la piel,⁵ así como intermediarios en la obtención de estireno.^{6,7}

El ácido 3,4-dimetoxicinámico (Fig. 1), ha sido obtenido empleando la reacción de Perkin⁸ mediante la condensación del 3,4-dimetoxibenzaldehído (veratraldehído) con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio.

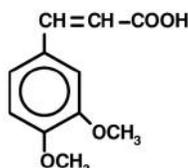


Fig. 1. Acido 3,4-dimetoxicinámico

También se ha reportado su obtención mediante la condensación del veratraldehído con ácido malónico, empleando piridina como disolvente en presencia de piperidina en cantidades catalíticas (reacción de Doebner^{9,10}), así como utilizando etanol como disolvente en presencia de amoníaco o piridina (reacción de Knoevenagel^{11,12}).

El presente trabajo tuvo como objetivo estudiar las condiciones de reacción para la obtención del ácido 3,4-dimetoxicinámico, empleando etanol como disolvente, con la finalidad de evaluar la posibilidad de obtener rendimientos superiores a los obtenidos hasta el presente.

Con vistas a generalizar las condiciones de reacción establecidas en este trabajo para la condensación del veratraldehído con el ácido malónico, el procedimiento encontrado, se utilizó para la obtención de otros derivados del ácido cinámico.

MATERIALES Y METODOS

Los reactivos y disolventes empleados fueron de calidad técnica. Los puntos de fusión fueron determinados en tubos capilares en un equipo Gallenkamp y no fueron corregidos. Los espectros infrarrojos fueron registrados en un equipo Pye Unicam 9512 (Phillips). Se emplearon pastillas de bromuro de potasio. La espectroscopia de RMN¹H se realizó en un equipo de 250MHz (Bruker), utilizando CDCl₃ como disolvente, a

una temperatura de 24,5 °C, se utilizó el TMS como referencia interna.

El análisis elemental fue realizado en un equipo de microanálisis diseñado por el Instituto de Química de la Universidad de Zurich y los resultados pueden variar en ±0,3 del valor teórico.

Se realizaron ensayos de la condensación de veratraldehído con ácido malónico en presencia de piperidina, utilizando etanol como disolvente, lo que permitió establecer la concentración mínima de piperidina a emplear. Posteriormente, se realizaron ensayos en los que fue variada la concentración de ácido malónico para seleccionar la que se emplearía finalmente en la condensación.

Con el fin de evaluar la incidencia del tiempo sobre el rendimiento de la reacción, se decidió realizar un diseño experimental 2² en el que se escogió como segundo factor la concentración de ácido malónico. Se realizaron tres réplicas en cada punto del diseño. La significación de los coeficientes se evaluó por el criterio de Student y la adecuación del modelo por el criterio de Fisher. Las condiciones de reacción establecidas fueron empleadas en la condensación de varios derivados del benzaldehído con ácido malónico. Los rendimientos y la temperatura de fusión de los derivados del ácido cinámico obtenidos fueron comparados con los que se han sido sintetizados empleando etanol como disolvente.

La síntesis se realizó haciendo reaccionar los derivados del benzaldehído con ácido malónico en presencia de piperidina, empleando etanol como disolvente a ebullición. La mezcla de reacción en cada caso, fue vertida sobre hielo y el producto respectivo fue recristalizado de etanol, obteniéndose el correspondiente derivado del ácido cinámico.

PARTE EXPERIMENTAL

Método general de síntesis de ácidos cinámicos

La mezcla de reacción [aldehído (1 mol), ácido malónico (1,5 mol), piperidina (1,5 mol) y etanol (95%) (200mL)] es calentada a ebullición durante 7h. Después se vierte sobre hielo (500 g) y se lleva a pH 4 con HCl concentrado. El precipitado es filtrado y lavado con agua helada (500 mL). El derivado del ácido cinámico que se obtiene se recristaliza de etanol.

Caracterización estructural

Acido cinámico (1)

T.F.: 132-134 °C; IR (KBr): 3 200, 1 785, 1 420 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ=12,5 (s 1H); 6,21 (s J=15,01 1H); 7,35 (s J=15,03 1H); 7,07 (s 1H); 7,18 (d 1H); 7,29 (s 1H); Análisis elemental: Calc.: C: 72,95; H: 5,44; O: 21,59. Exp.: C: 72,50; H: 5,89; O: 21,35.

Acido 3-nitrocínámico (2)

T. F.: 197-199 °C; IR (KBr): 3 200, 1 780, 1 640, 1 520, 14 80,13 40,9 20,8 20c m⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ=12,3 (s 1H); 6,90(s J=15,7 1H); 7,80 (s J=15,68 1H); 8,20(d 2H); 8,48 (d 2H); Análisis elemental: Calc.: C: 55,96; H: 3,65; N: 7,25. Enc.: C: 56,56; H: 3,55; N: 6,95.

Acido 2-clorocínámico (3)

T.F.: 208-210 °C; IR (KBr): 3 200, 1 780, 1 420, 980, 750cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ=12,6 (s 1H); 6,18 (s J=15,72 1H); 7,37 (s J=15,75 1H); 7,05 (s 1H); 7,14 (s 1H); 7,27 (s 1H); Análisis elemental: Calc.: C: 59,20; H: 17,52; Cl: 19,42. Enc.: C: 59,08; H: 17,71; Cl: 19,04.

Acido 3,4-dimetoxicínámico (4)

T.F.: 181-183 °C; IR (KBr): 3 400, 1 780, 1 621, 1 510, 1 423, 1 296, 839 cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ=12,65 (s 1H); 3,82-3,80 (s OCH₃); 6,97 (s J=15,45 1H); 7,5 (s J=15,49 1H); 6,42 (s 1H); 7,31 (s 1H), 7,20(s 1H); Análisis elemental: Calc.: C: 63,39; H: 5,81. Enc.: C: 62,70; H: 5,74.

Acido 4-dimetilaminocínámico (5)

T.F.: 215-217 °C; IR (KBr): 3 400, 1 780, 1 640, 1 420, 920cm⁻¹; RMN ¹H (CDCl₃): δ=12,01 (s 1H); 3,02 (s CH₃);

6,25 (s J=15,25 1H); 6,80(s J=15,201H) ; 7,40(d 2H); 7,55 (d 2H); Análisis elemental: Calc.: C: 69,08; H: 6,85; N: 7,3. Enc.: C: 68,89; H: 6,97; N: 7,09.

RESULTADOS Y DISCUSION

Con el empleo de solución alcohólica amoniaca para la obtención del 3,4-dimetoxicínámico sólo se conoce un 50 % de rendimiento.¹¹ Con etanol-piridina se reportan rendimientos del 77 % para un tiempo de reacción de 14 h en baño de vapor,¹² por lo que en este trabajo, se realizaron algunas modificaciones con la finalidad de reducir el tiempo de reacción empleando etanol como disolvente.

Utilizando las condiciones de reacción para la condensación del veratraldehído con el ácido malónico descritas por Walling¹² y reduciendo el tiempo de reacción a 10 h, sólo se obtuvo un rendimiento del 64 %. Cantidades superiores o inferiores a las reportadas por Walling (1 mol de veratraldehído y 1,1 mol de ácido malónico y 25 mL de piridina en 200 mL de etanol) no provocaron aumento alguno en el rendimiento. Estas modificaciones tampoco permitieron reducir el tiempo de reacción sin afectación de los rendimientos. Teniendo en cuenta el empleo de la piperidina en medio alcohólico como catalizador de la reacción de Knoevenagel,¹³ se estudió su posible empleo en la obtención del ácido 3,4-dimetoxicínámico.

En todos los casos, se empleó 1 mol de veratraldehído y 2 mol de ácido malónico en 200 mL de etanol a ebullición durante 14 h de calentamiento (Tabla I).

TABLA I
Efecto de la piperidina sobre el rendimiento de la reacción de condensación del veratraldehído con el ácido malónico

Piperidina (mol)	0,25	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Rendimiento (%)	65	707	8	88	88	86
DE	1,2	1,5	2,01,	8	1,3	2,1

Se comprobó que bajo las condiciones de reacción estudiadas, cantidades superiores a 1,5 mol de piperidina no aumentan el rendimiento de la reacción.

Se realizaron experiencias con la finalidad de establecer la cantidad mínima de ácido malónico a emplear en la reacción de condensación, encontrándose que cantidades superiores

a 1,5 mol de malónico por mol de veratraldehído en presencia de 1,5 mol de piperidina, permiten obtener un rendimiento del 87 % en un tiempo de reacción de 14 h. Asimismo, se observó que cantidades inferiores a 1,5 mol de ácido malónico en igual tiempo de reacción, provocan un decrecimiento del rendimiento (Tabla II).

TABLA II
Efecto de la cantidad del ácido malónico sobre el rendimiento de la reacción de condensación con el veratraldehído

Acido malónico (mol)	1,0	1,3	1,5	2,02	,5
Rendimiento (%)	78	82	87	86	84
DE	1,5	2,0	1,8	2,1	1,9

Para evaluar la incidencia del tiempo sobre el rendimiento de la reacción, así como analizar su posible interacción con la cantidad de ácido malónico, se realizó un diseño experimental 2² cuyas variables e intervalos de valores fueron:

Variabes	Descripción	Intervalo
C	Cantidad de ácido malónico	1 a 1,5 mol
T	Tiempo de reacción	7 a 14 h

El diseño factorial 2², se realizó con respléndida cada experimento (Tabla III).

A partir de los resultados de los experimentos, para el rendimiento (R) de la reacción, se obtuvo el modelo siguiente:

$$R = 58,35 + 19,1 C$$

Como se puede apreciar resultó significativa sólo la variación de la cantidad de ácido malónico. El coeficiente de correlación fue de 0,984 y el error estándar de la estimación

de 0,85. Significa esto que en el intervalo de tiempo estudiado no se apreció variación significativa en el rendimiento, por lo que se fijó como tiempo de reacción 7 h. Se debe señalar que el empleo de tiempos inferiores a este valor provocaron un decrecimiento en los rendimientos. Así, cuando la reacción es llevada a cabo en 5 h, el rendimiento se reduce al 69 %, mientras que en 3 h de reacción, sólo se obtiene un rendimiento del 30%.

TABLA III
Matriz del diseño factorial 2² empleado

Experiencia	C	T	\bar{R}
1	1,0	7	76,6
2	1,5	7	87,0
3	1,014		78,3
4	1,5	14	87,0

Una vez establecidas las relaciones molares a emplear (1 mol de veratraldehído, 1,5 mol de ácido malónico, 1,5 mol

de piperidina), empleando 200 mL de etanol al 95%ar eflujo durante 7 h, se hizo reaccionar un conjunto de benzaldehídos con ácido malónico en las condiciones anteriormente descritas. Cada reacción fue realizada por lo menos tres veces. Los rendimientos finales para cada derivado representaron el valor medio de los rendimientos correspondientes obtenidos (Tabla IV).

Como puede apreciarse en todos los casos, los rendimientos obtenidos en las condiciones establecidas resultaron semejantes o superiores a los reportados empleando etanol como disolvente.

CONCLUSIONES

Se establecieron las condiciones de reacción para la condensación del veratraldehído con ácido malónico en presencia de piperidina empleando etanol como disolvente para la obtención del ácido 3,4-dimetoxicinámico, cuyos rendimientos resultan superiores y el tiempo de reacción menor que los reportados hasta el presente. Las condiciones de reacción fueron empleadas en la obtención de varios derivados del ácido cinámico con resultados satisfactorios.

TABLA IV
Resultados correspondientes a la síntesis de varios derivados del ácido cinámico mediante la reacción de condensación de varios benzaldehídos con ácido malónico

No.	R ₁	R ₂	R ₃	Rendimiento (%)	TF (°C)		Rendimiento (L) (%)
					TF (NC)	TF (L)	
1	H	H	H	73	132-134	131-132 ¹⁴	30 ^{19,a}
2HN		O ₂	H	79	197-199	196-197 ¹⁵	34 ^{19,a}
3	Cl	H	H	8020	8-210	211-212 ¹⁶	82 ^{12,b} , 50 ^{11,a}
4	H	OMe	OMe	88	181-183	180 ¹⁷	77 ^{12,b}
5H		H	Me ₂ N	69	215-217	216 ¹⁸	50 ^{12,b}

TF Temperatura de fusión; NC No corregida; L Literatura.
Empleando: ^a etanol / amoníaco; ^b etanol / piperidina.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hermán Velez por el registro de los espectros de RMN y al Ing. Ulises Jáuregui y al Lic. José A. González por la revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

- Japan Pharmaceutical Reference, Pharmaceutical Affairs Bureau, the Ministry of Health and Welfare, First Edition, 144, 1989-90.
- Patente Europea, P 8703178 (Henkel Kommanditgesellschaft Avft Aktien), 1988.
- Patente Europea, P 89123325 (Ciba-Geigy A. G.), 1989.
- Patente Europea, P 86309982 (CENAVISA S. A.), 1986.
- Patente Europea, P 91306210 (Shiseido Company Limited), 1991.
- Abbott T and Johnson J. "Organic Synthesis" Coll. Vol. I, John Wiley & Sons, New York, 440, 1941.

- Galimberti L. Bull. Sci. Facultá. Chim. Ind. Bologna, 351, 1940.
- Perkin W. and Schiess G. *J. Chem. Soc.*, 85, 164, 1904.
- Robinson G. and Shinoda J. *J. Chem. Soc.*, 127, 1977, 1925.
- Horning M.G., Koo J. and Walker G. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5827, 1951.
- Jackson J.G. and Kenner J. *J. Chem. Soc.*, 1661, 1928.
- Walling C. and Walfstirn K. *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 854, 1947.
- Cope A.C. and Hofmann C.M. *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 3456, 1941.
- Tolochko A.F. i Dombrovskii A.V. *Ukr. Khim. Zh.*, 31, 220, 1967.
- Baddar F. *J. Chem. Soc.*, 461, 1955.
- Kantial C. and Pandaya C. *Proc. Indian Acad. Sci.*, 14A, 112, 1941.
- Freudenberg K. and Muller H.G. *Ann.*, 584, 45, 1953.
- Klein J. and Bergmann E. *Am. Chem. Soc.*, 79, 3452, 1957.
- Rodionov V. *Ber.*, 59, 2952, 1926.