

Método sencillo para la obtención de ácidos 2-fenoxibenzoicos asistido por ultrasonido en dimetilformamida como disolvente

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

Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y Avenida 21, Reparto Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Código Postal 11600, Cuba. Correo electrónico: pellonrf@yahoo.es

Recibido: 8 de noviembre de 2007. Aceptado: 14 de febrero de 2008.

Palabras clave: condensación de Ullmann, fenoxibenzoicos, ultrasonido, ligando piridina.
Key words: Ullmann condensation, phenoxibenzoic, ultrasound, pyridine ligand.

RESUMEN. El procedimiento clásico de arilación de fenoles con haluros de arilo bajo las condiciones de la condensación de Ullmann para la síntesis de ácidos 2-fenoxibenzoicos requiere de condiciones difíciles de reacción como resultado de la poca nucleofilicidad del fenóxido y la baja reactividad del haluro de arilo involucrado en la reacción. En el presente trabajo se realizó una nueva modificación a la condensación de ácidos 2-clorobenzoicos con fenoles al usar el ultrasonido como fuente de energía, carbonato de potasio como base, cobre en polvo como catalizador, piridina como ligando y *N,N*-dimetilformamida como disolvente. Esto permitió desarrollar un procedimiento simple en un solo paso con el empleo de la condensación de Ullmann para obtener ácidos 2-fenoxibenzoicos. Se estudiaron diferentes condiciones de reacción variando la cantidad de base, ligando y el tiempo de reacción. Las condiciones óptimas establecidas fueron: ácido 2-clorobenzoico-fenol-carbonato de potasio-piridina de 1 : 2 : 1,5 : 0,75 mol en presencia de cobre en polvo 3 % (p/p) relacionado con el ácido 2-clorobenzoico. El tiempo de reacción fue de 10 min. Para generalizar este procedimiento se obtuvieron varios derivados del ácido 2-fenoxibenzoico con rendimientos que oscilaron entre 87 y 96 %, los cuales son superiores a los obtenidos en condiciones de calentamiento clásico, donde, son necesarias 2,5 h como tiempo de reacción. Los productos obtenidos fueron debidamente caracterizados por combinación de técnicas analíticas y espectroscópicas.

ABSTRACT. The classical arylation procedure of phenols with aryl halides under Ullmann condensation conditions for the synthesis of 2-phenoxybenzoic acids using copper powder or copper salts requires harsh reaction conditions as a result of the poor nucleophilicity of phenoxide and the low reactivity of the aryl halide involved. In the present work a new modification to the condensation of 2-chlorobenzoic acids and phenols using ultrasound as a energy source, potassium carbonate as base, copper powder as catalyst, pyridine as ligand and *N,N*-dimethylformamide as solvent was performed. This permits to develop an operationally simple one pot method via Ullmann condensation of 2-chlorobenzoic acids and phenols to give 2-phenoxybenzoic acids. The authors modify different reaction conditions changing the quantities of base, ligand and reaction time. The optimum conditions were: 2-chlorobenzoic acid-phenol-potassium carbonate-pyridine, as 1 : 2 : 1.5 : 0.75 mol in presence of Cu 3 % (w/w) related to 2-chlorobenzoic acid. The reaction time was 10 min. In order to generalize this procedure several 2-phenoxybenzoic acid derivatives were prepared obtaining 87 - 96 % yield which are superior to those obtained using classical heating conditions, where is necessary 2.5 h . reaction time. The products obtained were identified using a combination of analytical spectroscopic techniques.

INTRODUCCIÓN

Los diariléteres y en específico los ácidos fenoxibenzoicos son compuestos que abundan en gran cantidad de productos naturales, incluyendo importantes compuestos medicinales tales como la vancomicina¹ y cloropectinas;² RA-I-IV,³ OF4949-I-IV,⁴ piperacina⁵ y K-13.⁶ Además, los ácidos fenoxibenzoicos son análogos de agentes antibacterianos como el triclosan⁷ y de agentes anticancerígenos.⁸ Por lo tanto, los métodos de formación del enlace C-O se utilizan de forma exitosa para generar librerías de compuestos que contengan fragmentos de diariléteres para tamizaje farmacéutico,⁹ sin embargo, los procedimientos descritos aún pre-

cisan de sustratos muy costosos y largos tiempos de reacción.¹⁰⁻¹²

Por otra parte, los químicos sintéticos se interesan cada vez más en el uso de métodos no convencionales de energía como es el ultrasonido. La irradiación ultrasónica es adecuada para muchas reacciones en medio heterogéneo y en algunos casos, en sistemas homogéneos. Este método es especialmente efectivo para activar superficies metálicas y puede utilizarse, generalmente, para cualquier reacción que involucre la presencia de un metal, lo que ha convertido esta técnica en un método estándar de investigación para reacciones con compuestos organometálicos.¹³⁻¹⁵

Basado en estos antecedentes, el presente trabajo se propuso como objetivo mejorar los procedimientos para la síntesis de ácidos 2-fenoxibenzoicos con el desarrollo de un nuevo método asistido por ultrasonido usando la *N,N*-dimetilformamida como disolvente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis asistida por ultrasonido se utilizó un desintegrador ultrasónico SONIPRED-150, con una frecuencia de salida entre 18 y 35 kHz, una potencia entre 100 y 400 W, una amplitud de 20 mm y una microaguja de 3 mm. Los experimentos se llevaron a cabo con una frecuencia de 20 kHz y una potencia de 350 W. Para la cromatografía de placa delgada se utilizaron placas de gel de sílice Merck 60-F 254. El sistema de disolventes que se usó fue: acetato de etilo-cloroformo-ácido acético [8 : 6 : 1 (v/v)]. La temperatura de fusión de los productos obtenidos se determinó en un equipo GALLENKAMP, con calentamiento variable. Las muestras se introdujeron en capilares abiertos y las temperaturas de fusión no fueron corregidas.

Los espectros de RMN-¹H y ¹³C se registraron, en un equipo BRUKER AC 250 F a 300 K, (250 MHz-¹H; 62,9 MHz-¹³C). Los espectros de masas de los compuestos se registraron a 70 eV en un espectrómetro de masas Shimadzu QP5050A acoplado a un cromatógrafo de gases en la Universidad de Buenos Aires, Argentina. En todo el procesamiento se utilizó el paquete de programas VG LAB-BASE SYSTEM.

El microanálisis se realizó en un equipo Fisons modelo EA 1108 CHNS-O por el servicio de Microanálisis del Instituto de Bio-Orgánica de la Universidad de La Laguna, España.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de derivados del ácido 2-fenoxibenzoico (Ia-I)

En un tubo de ensayo Pyrex abierto se mezclan 0,04 mol del derivado del ácido 2-clorobenzoico correspondiente, 0,08 mol del derivado del fenol correspondiente, 0,06 mol de carbonato de potasio anhidro, 0,03 mol de piridina, 0,000 5 mol de yoduro cuproso, 0,001 5 mol de cobre en polvo y 25 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se somete a irradiación ultrasónica a una potencia de 350 W y una frecuencia de 20 kHz en un equipo de ultrasonido a temperatura ambiente durante 10 min. Al terminar la irradiación se enfría y se acidula con ácido clorhídrico-agua [1 : 1 (v/v)]. El sólido que precipita se separa por filtración a vacío y se redissuelve en disolución de hidróxido de sodio (50 %). La disolución básica se acidula con ácido acético-agua [3 : 1 (v/v)] y precipita el derivado del ácido 2-fenoxibenzoico, el cual se recristaliza de etanol-agua (1 : 1).

Ácido 2-fenoxibenzoico (Ia). Rendimiento: 91 %. **Pf.** 110 - 112 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12,85 (s, br, OH); 7,95 (dd, 1H, H6a, ³J = 8,0 Hz; ⁴J = 1,6 Hz); 7,59 (ddd, 1H, H4a, ³J = 8,8 Hz; ³J = 7,7 Hz; ⁴J = 1,6 Hz); 7,41

(m, 2H, H3b, H5b); 7,30 - 7,25 (m, 2H, H3a, H5a); 7,10 (m, 1H, H4b); 6,99 (m, 2H, H2b, H6b). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 164,7 (COOH); 157,3 (C2a); 155,8 (C1b); 134,6; 133,2 (C4a, C6a); 130,1 (C3b, C5b); 124,6; 123,5 (C5a, C4b); 120,7 (C1a); 119,6 (C3a); 118,9 (C2b, C6b). **EM** (IE, m/z): 214 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₁₀O₃ (214,22): C, 72,89; H, 4,71. Encontrado: C, 72,76; H, 4,83.

Ácido 4-cloro-2-fenoxibenzoico (Ib). Rendimiento: 89 %. **Pf.** 115 - 116 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 13,05 (s, br, OH); 7,88 (d, 1H, H6a, ³J = 8,4 Hz); 7,42 (m, 2H, H3b, H5b); 7,35 (dd, 1H, H5a, ³J = 8,4 Hz; ⁴J = 2,1 Hz); 7,15 (dd, 1H, H4b, ³J = 7,8 Hz; ⁴J = 1,2 Hz); 7,04 (d, 1H, H3a, ⁴J = 2,1 Hz); 6,96 (m, 2H, H2b, H6b). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165,6 (COOH); 156,5 (C2a); 156,0 (C1b); 137,3 (C4a); 133,0 (C6a); 130,0 (C3b, C5b); 123,8; 123,6 (C5a, C4b); 122,9 (C1a); 120,2 (C3a); 118,1 (C2b, C6b). **EM** (IE, m/z): 248/250 (M⁺); 155/157 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₉ClO₃ (248,66): C, 62,79; H, 3,65. Encontrado: C, 62,91; H, 3,75.

Ácido 4-flúor-2-fenoxibenzoico (Ic). Rendimiento: 95 %. **Pf.** 112 - 115 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12,92 (s, br, OH); 7,93 (dd, 1H, H6a, ³J = 8,7 Hz; ⁴J_{H-F} = 6,8 Hz); 7,39 (m, 2H, H3b, H5b); 7,16 (m, 1H, H4b); 7,09 (ddd, 1H, H5a, ³J = 8,7 Hz; ⁴J = 2,5 Hz; ³J_{H-F} = 8,2 Hz); 6,98 (m, 2H, H2b, H6b); 6,79 (dd, 1H, H3a, ⁴J = 2,5 Hz; ³J_{H-F} = 10,3 Hz). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 166,4/162,4 (C4a); 165,3 (COOH); 157,0/156,8 (C2a); 156,5 (C1b); 133,7/133,5 (C6a); 129,8 (C3b, C5b); 123,4 (C4b); 120,5 (C1a); 118,0 (C2b, C6b); 110,9/110,5 (C5 107,7/107,3 (C3a). **EM** (IE, m/z): 232 (M⁺); 139 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₃H₉FO₃ (232,21): C, 67,24; H, 3,91. Encontrado: C, 67,38; H, 3,77.

Ácido 5-metoxi-2-fenoxibenzoico (Id). Rendimiento: 93 %. **Pf.** 156 - 157 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12,81 (s, br, OH); 7,59 (d, 1H, H6a, ⁴J = 2,8 Hz); 7,45 (m, 2H, H3b, H5b); 7,33 (d, 1H, H3a, ³J = 8,9 Hz); 7,19 (dd, 1H, H4a, ³J = 8,9 Hz; ⁴J = 2,8 Hz); 7,11 (m, 1H, H4b); 7,08 (m, 2H, H2b, H6b); 3,77 (s, 3H, OCH₃). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 164,3 (COOH); 155,4 (C1b); 153,8 (C5a); 149,6 (C2a); 130,1 (C3b, C5b); 123,2 (C4b) 122,8; 121,1 (C3a, C4a); 120,6 (C1a), 118,6 (C2b, C6b); 117,2 (C6a); 55,7 (OCH₃). **EM** (IE, m/z): 244 (M⁺); 151 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: C₁₄H₁₂O₄ (244,24): C, 68,85; H, 4,95. Encontrado: C, 68,75; H, 4,81.

Ácido 2-(2-clorofenoxi)benzoico (Ie). Rendimiento: 87 %. **Pf.** 114 - 115 °C. **RMN-¹H** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12,80 (s, br, OH); 7,98 (dd, 1H, H6a, ³J = 8,1 Hz; ⁴J = 1,8 Hz); 7,70 (dd, 1H, H3b, ³J = 7,6 Hz; ⁴J = 1,5 Hz); 7,53 (ddd, 1H, H4a, ³J = 8,9 Hz; ³J = 7,5 Hz; ⁴J = 1,8 Hz); 7,46 (ddd, 1H, H5b, ³J = 7,9 Hz; ³J = 7,2 Hz; ⁴J = 1,5 Hz); 7,35 - 7,21 (m, 2H, H3a, H5a); 7,19 (dt, 1H, H4b, ³J = 7,6 Hz; ³J = 7,2 Hz; ⁴J = 1,2 Hz); 6,92 (dd, 1H H6b, ³J = 7,9 Hz; ⁴J = 1,2 Hz). **RMN-¹³C** (DMSO-*d*₆, δ ppm): 165,6 (COOH); 156,8 (C2a); 151,4 (C1b); 134,6; 133,3 (C4a, C6a); 131,3 (C2b); 131,0 (C3b); 128,2 (C5b); 125,7 (C4b); 123,6 (C5a); 120,3 (C1a); 118,4; 117,8 (C3a, C6b). **EM** (IE, m/z): 248/450 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para:

Tabla 1. Derivados del ácido 2-fenoxibenzoico sintetizados (Ia-I).

	Derivado	R ₁	R ₂	Derivado	R ₁	R ₂
	Ia	H	H	Ig	H	3-CH ₃
	Ib	4-Cl	H	Ih	H	4-CH ₃
	Ic	4-F	H	Ii	H	2,4-di Cl
	Id	5-OCH ₃	H	Ij	4-Cl	2-Cl
	Ie	H	2-Cl	Ik	4-F	2-Cl
	If	H	2-CH ₃	Il	4-F	3-CH ₃

$C_{13}H_9ClO_3$ (248,66): C, 62,79 H, 3,65. Encontrado: C, 62,87; H, 3,77.

Ácido 2-(2-metilfenoxi)benzoico (If). Rendimiento: 92 %. **Pf.** 133 - 134 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,90 (s, br, OH); 7,91 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,0$ Hz; $^4J = 1,7$ Hz); 7,68 (m, 2H, H3b, H5b); 7,57 (ddd, 1H, H4a, $^3J = 8,7$ Hz; $^3J = 7,4$ Hz; $^4J = 1,7$ Hz); 7,40 - 7,37 (m, 2H, H3a, H5a); 7,26 (dd, 1H, H6b, $^3J = 8,6$ Hz; $^4J = 1,1$ Hz); 7,11 (dt, 1H, H4b, $^3J = 7,5$ Hz; $^3J = 7,3$ Hz; $^4J = 1,1$ Hz); 2,23 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 164,5 (COOH); 157,6 (C2a); 152,8 (C1b); 134,7; 133,4 (C4a, C6a); 132,5 (C2b); 131,9; 130,3 (C3b, C5b); 125,6 (C4b); 122,8 (C5a); 120,4 (C1a); 119,8; 119,1 (C3a, C6b); 18,0 (CH₃). **EM** (IE, m/z): 228 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{14}H_{12}O_3$ (228,24): C, 73,67; H, 5,30. Encontrado: C, 73,56; H, 5,40.

Ácido 2-(3-metilfenoxi)benzoico (Ig). Rendimiento: 94 %. **Pf.** 94 - 96 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,89 (s, br, OH); 7,99 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,2$ Hz; $^4J = 1,9$ Hz); 7,60 (dt, 1H, H4a, $^3J = 8,4$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 1,9$ Hz); 7,41 - 7,34 (m, 2H, H3a, H5a); 7,27 (t, 1H, H5b, $^3J = 8,0$ Hz; $^3J = 7,9$ Hz); 7,01 - 6,89 (m, 2H, H2b, H4b); 6,99 (dt, 1H, H6b, $^3J = 7,9$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz; $^4J = 1,0$ Hz); 2,32 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 164,7 (COOH); 157,5 (C2a); 155,5 (C1b); 139,8 (3b); 134,6; 133,1 (C4a, C6a); 130,4 (C5b); 124,5 (C5a); 123,4 (C4b); 120,3 (C1a); 119,3; 118,1 (C3a, C6b); 117,3 (C2b); 18,7 (CH₃). **EM** (IE, m/z): 228 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{14}H_{12}O_3$ (228,24): C, 73,67; H, 5,30. Encontrado: C, 73,51; H, 5,43.

Ácido 2-(4-metilfenoxi)benzoico (Ih). Rendimiento: 90 %. **Pf.** 117 - 119 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,92 (s, br, OH); 7,93 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,1$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz); 7,65 (dt, 1H, H4a, $^3J = 8,3$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 2,0$ Hz); 7,62 (d, 2H, H3b, H5b, $^3J = 8,8$ Hz); 7,43 - 7,39 (m, 2H, H3a, H5a); 7,12 (d, 2H, H2b, H6b, $^3J = 8,8$ Hz); 2,27 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 164,6 (COOH); 156,9 (C2a); 154,1 (C1b); 135,7; 132,3 (C4a, C6a); 131,8 (C4b); 122,8 (C5a); 129,9 (C3b, C5b); 120,4 (C2b, C6b); 120,1 (C1a); 119,1 (C3a); 20,3 (CH₃). **EM** (IE, m/z): 228 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{14}H_{12}O_3$ (228,24): C, 73,67; H, 5,30. Encontrado: C, 73,86; H, 5,47.

Ácido 2-(2,4-diclorofenoxi)benzoico (Ii). Rendimiento: 93 %. **Pf.** 133 - 134 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,88 (s, br, OH); 7,99 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,3$ Hz; $^4J = 2,2$ Hz); 7,79 (d, 1H, H3b, $^4J = 2,6$ Hz); 7,58 (dt, 1H, H4a, $^3J = 8,6$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 2,2$ Hz); 7,38 (dd, 1H, H5b, $^3J = 8,9$ Hz; $^4J = 2,6$ Hz); 7,31 - 7,24 (m, 2H, H3a, H5a); 6,79 (d, 1H, H6b, $^3J = 8,9$ Hz). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 164,9 (COOH); 157,9 (C2a); 151,3 (C1b); 133,8; 133,5 (C4a, C6a); 129,8; 128,4 (C3b, C5b); 127,2 (C4b); 124,2 (C5a); 123,9 (C2b); 120,5 (C1a); 119,4; 118,9 (C3a, C6b). **EM** (IE, m/z): 282/284/286 (M⁺); 121 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{13}H_8Cl_2O_3$ (283,11): C, 55,15; H, 2,85. Encontrado: C, 55,32; H, 3,06.

Ácido 4-cloro-2-(2-clorofenoxi)benzoico (Ij). Rendimiento: 89 %. **Pf.** 164 - 165 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,97 (s, br, OH); 7,88 (d, 1H, H6a, $^3J = 8,3$ Hz); 7,58 (dd, 1H, H3b, $^3J = 8,0$ Hz; $^4J = 1,7$ Hz); 7,38 - 7,30 (m, 2H, H5a, H5b); 7,23 (dt, 1H, H4b, $^3J = 8,0$ Hz; $^3J = 7,9$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz); 6,99 (dd, 1H, H6b, $^3J = 8,1$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz); 6,91

(d, 1H, H3a, $^4J = 2,0$ Hz). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 165,1 (COOH); 155,5 (C2a); 151,5 (C1b); 137,3 (C4a); 133,3 (C2b); 130,6 (C3b); 128,6 (C6a); 125,2 (C5b); 123,9 (C4b); 123,7 (C1a); 119,7 (C5a); 118,8 (C3a, C6b). **EM** (IE, m/z): 282/284/286 (M⁺); 155/157 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{13}H_8Cl_2O_3$ (283,11): C, 55,15; H, 2,85. Encontrado: C, 54,98. H, 2,91.

Ácido 2-(2-clorofenoxi)-4-fluorbenzoico (Ik). Rendimiento: 95 %. **Pf.** 138 - 140 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,99 (s, br, OH); 7,98 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,7$ Hz; $^4J_{H,F} = 6,8$ Hz); 7,60 (dd, 1H, H3b, $^3J = 7,8$ Hz; $^4J = 1,8$ Hz); 7,36 (ddd, 1H, H5b, $^3J = 8,0$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 1,8$ Hz); 7,22 (ddd, 1H, H4b, $^3J = 7,8$ Hz; $^3J = 7,6$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz); 7,14 (ddd, 1H, H5a, $^3J = 8,7$ Hz; $^4J = 2,5$ Hz; $^3J_{H,F} = 8,2$ Hz); 7,01 (dd, 1H, H6b, $^3J = 8,0$ Hz; $^4J = 1,5$ Hz); 6,74 (dd, 1H, H3a, $^4J = 2,5$ Hz; $^3J_{H,F} = 10,2$ Hz). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 166,5/162,5 (C4a); 165,1 (COOH); 156,6/156,4 (C2a); 151,6 (C1b); 134,0/133,8 (C6a); 130,6 (C3b); 128,6 (C5b); 125,2 (C4b); 123,8 (C2b); 119,8 (C1a); 119,7 (C6b); 111,1/110,7 (C5a); 106,7/106,3 (C3a). **EM** (IE, m/z): 266/268 (M⁺); 139 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{13}H_8ClFO_3$ (266,65): C, 58,56; H, 3,02. Encontrado: C, 58,69; H, 2,92.

Ácido 4-fluor-2-(3-metilfenoxi)benzoico (Il). Rendimiento: 96 %. **Pf.** 110 - 112 °C. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 , δ ppm): 12,91 (s, br, OH); 7,92 (dd, 1H, H6a, $^3J = 8,8$ Hz; $^4J_{H,F} = 7,0$ Hz); 7,26 (t, 1H, H5b, $^3J = 7,9$ Hz; $^3J = 7,8$ Hz); 7,08 (ddd, 1H, H5a, $^3J = 8,8$ Hz; $^4J = 2,5$ Hz; $^3J_{H,F} = 8,2$ Hz); 6,96 (dt, 1H, H6b, $^3J = 7,8$ Hz; $^4J = 1,4$ Hz; $^4J = 0,7$ Hz); 6,82 - 6,74 (m, 3H, H3a, H2b, H4b); 2,29 (s, 3H, CH₃). **RMN-¹³C** (DMSO- d_6 , δ ppm): 166,3/162,3 (C4a); 165,4 (COOH); 157,2/157,0 (C2a); 156,4 (C1b); 139,6 (C3b); 133,6/133,4 (C6a); 129,5 (C5b); 124,2 (C4b); 120,4 (C1a); 118,6 (C2b); 115,1 (C6b); 110,7/110,4 (C5a); 107,6/107,2 (C3a); 20,7 (CH₃). **EM** (IE, m/z): 246 (M⁺); 139 (pico base). **Anal. Elem.** (%): Calculado para: $C_{14}H_{11}FO_3$ (246,23): C, 68,29; H, 4,50. Encontrado: C, 68,13; H, 4,68.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En trabajos anteriores,¹⁶ se estudió la reacción de los ácidos 2-clorobenzoicos con fenoles en medio acuoso o en DMF como disolvente con el uso de 2,0 equiv de fenol, 3,0 equiv de K_2CO_3 , 3 % en peso de Cu en polvo y 0,5 equiv de piridina por equiv. de ácido 2-clorobenzoico correspondiente con un tiempo de reacción de 6 h y se logró la obtención del ácido 2-fenoxibenzoico con 61 % de rendimiento. Al usar el ultrasonido en medio acuoso se logró disminuir el tiempo de reacción a 20 min y el rendimiento aumentó (81 a 85 %).¹⁷

Para dar continuidad a los estudios de la reacción de Condensación de Ullmann asistida por ultrasonido, se diseñó un procedimiento para la condensación del ácido 2-clorobenzoico con el fenol (Fig. 1), para lo cual se usó 3,0 equiv. de K_2CO_3 como base, 3 % en peso de Cu (en polvo)/CuI como sistema catalítico por equiv. de ácido, DMF como disolvente y 35 min de irradiación ultrasónica (350 W de potencia y 20 kHz de frecuencia). Bajo estas condiciones, se obtuvo sólo un 26 % de rendimiento del ácido 2-fenoxibenzoico (Ia). Por lo tanto, en este caso, también fue necesario añadir la piridina como ligando para que procediera la reacción.

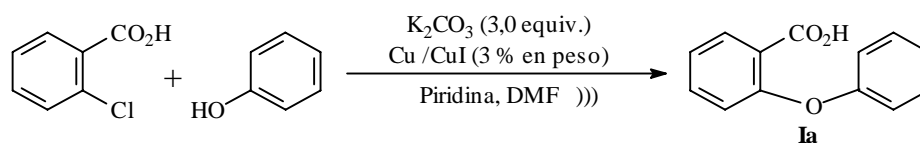


Fig. 1. Esquema de obtención del ácido 2-fenoxibenzoico (Ia).

Para esta reacción, se llevaron a cabo varios experimentos con el objetivo de determinar el menor tiempo de irradiación ultrasónica (Tabla 2). Se demostró que con 10 min de irradiación el rendimiento del compuesto **Ia** fue de 91 %. Para tiempos superiores, el rendimiento permaneció constante, lo que indica que al aumentar el tiempo de irradiación no hay descomposición de los productos que se obtienen.

Cuando se disminuyó la cantidad de piridina a 0,5 equiv., el rendimiento del compuesto **Ia** disminuyó a 75 %. De igual modo, al disminuir la cantidad de K_2CO_3 hasta 2,0 equiv., el rendimiento se reduce a 56 %. Sin embargo, al aumentar la cantidad de base hasta 6,0 equiv. (pH básico) el rendimiento del compuesto **Ia** no varía, hecho que demuestra que la basicidad no influye sobre el rendimiento de la reacción en presencia de ultrasonido.

Con la finalidad de comprobar si este comportamiento se podía generalizar, se llevó a cabo la condensación de varios derivados del ácido 2-clorobenzoico con diferentes fenoles en las condiciones anteriores (Tabla 3). Los resultados indicaron que con 10 min de irradiación se alcanzan rendimientos satisfactorios de los ácidos 2-fenoxibenzoicos (87 a 96 %). Estos resultados superan a los obtenidos en medio acuoso en trabajos anteriores.

CONCLUSIONES

Se demostró que al usar ultrasonido como fuente de energía, cobre en polvo-yoduro de cobre como catalizador, carbonato de potasio como base, piridina como ligando y dimetilformamida como disolvente, se puede

Tabla 2. Tiempo de irradiación ultrasónica en la síntesis del ácido 2-fenoxibenzoico (**Ia**).

Tiempo (min)	Rendimiento del ácido (%)	Desviación estándar
35	92	2
30	90	2
25	91	1
20	91	2
15	90	2
10	91	1
5	63	1

llevar a cabo la condensación de ácidos 2-clorobenzoicos con diferentes fenoles para obtener derivados del ácido 2-fenoxibenzoico. El tiempo de reacción es de 10 min y los rendimientos oscilan entre 87 y 96 %. Estos resultados superan a los alcanzados en medio acuoso en presencia de ultrasonido y reportados con anterioridad.

Tabla 3. Rendimientos que se obtuvieron en la síntesis de derivados del ácido 2-fenoxibenzoico en presencia de ultrasonido.

BIBLIOGRAFIA

1. Boger D.L., Nomoto Y. and Teegarten B.R. Vancomycin and ristocetin models: synthesis via the Ullmann macrocyclization reaction. *J. Org. Chem.*, **58**, 1425-14331, 1993.
2. Singh S.B. and Jayasuriya H. The Complestatins as HIV-1 Integrase Inhibitors. New Complestatins, A and B, and Acid-

Tabla 3. Rendimientos que se obtuvieron en la síntesis de derivados del ácido 2-fenoxibenzoico en presencia de ultrasonido.

Derivado	Rendimiento (%)	Producto	Derivado	Rendimiento (%)	Producto
Ia	91		Ig	94	
Ib	89		Ih	90	
Ic	95		Ii	93	
Id	93		Ij	89	
Ie	87		Ik	95	
If	92		Il	96	

Condiciones de reacción: ácido 2-clorobenzoico (1,0 equiv.), fenol (2,0 equiv.), K_2CO_3 (3,0 equiv.), piridina (0,75 equiv.), Cu-CuI (3 % en peso), DMF como disolvente, tiempo de reacción: 10 min .

- Hydrolysis Products of Chloropeptin I. **J. Nat. Prod.**, **63**, 874-882, 2001.
- Boger D.L., Yohannes D., Zhou J. and Patane M.A. Total synthesis of cycloisodityrosine, RA-VII, deoxybouvardin, and Mg-desmethyl-RA-VII: identification of the pharmacophore and reversal of the subunit functional roles. **J. Am. Chem. Soc.**, **115**, 3420-3430, 1993.
 - Schmidt U., Weller D. and Holder A. Total synthesis of 4949-III, a natural inhibitor of aminopeptidase B. **Tetrahedron Lett.**, **29**, 3227-3230, 1988.
 - Jung M.E. and Rohloff J.C. Organic chemistry of L-tyrosine. General synthesis of chiral piperazines from amino acids. **J. Org. Chem.**, **50**, 4909-4913, 1985.
 - Borges D.L. and Yohannes D. Total synthesis of K-13. **J. Org. Chem.**, **54**, 2498-2502, 1989.
 - Perozzo R. and Kuo M. Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent Triclosan for malarial. **J. Biol. Chem.**, **277**, 13106-13114, 2002.
 - Lawrence N.J. and Rennison D. Antimitotic and cell growth inhibitory properties of combretastatin A-4-like ethers. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, **11**, 51-54, 2001.
 - Reinhard E.J. and Wang J.L. Discovery of a simple picomolar inhibitor of cholesteryl ester transfer protein. **J. Med. Chem.**, **46**, 2152-2168, 2003.
 - Gujadhur R.K. and Venkataraman D. Synthesis of diaryl ethers using an easy-to-prepare, air-stable, soluble copper(I) catalyst. Part II. **Synth. Commun.**, **31**, 2865-2879, 2001.
 - Quach T.D. and Batey R.A. Copper(II)-catalyzed ether synthesis from aliphatic alcohols and potassium organotrifluoroborate salts. **Org. Lett.**, **5**, 1381-1384, 2003.
 - Torraca K.E., Huang X.H., Parrish C. A. and Buchwald S. L. An efficient intermolecular palladium-catalyzed synthesis of aryl ethers. **J. Am. Chem. Soc.**, **123**, 10770-10771, 2001.
 - Cravotto G., Omiccioli G. and Stevanato L. An improved sonochemical reactor. **Ultrasonics Sonochemistry**, **12**, 213-217, 2005.
 - Gholap A.R. and Venkatesan K. Copper and ligand-free Sonogashira Reaction under ultrasound irradiation. **J. Org. Chem.**, **70**, 4869-4872, 2005.
 - Shi Q.X. and Lu R.W. Ultrasound-promoted highly chemoselective reduction. **Chem. Lett.**, **35**, 226-227, 2006.
 - Pellón R.F., Carrasco R., Milian V. and Rodés L. Use of pyridine as cocatalyst for the synthesis of diphenylethers by Ullmann Condensation. **Synth. Commun.**, **25**, 1007-1013, 1995.
 - Pellón R.F. and Docampo M. The use of ultrasound in the synthesis of 2-carboxy substituted diphenylethers using water as solvent. **Synth. Commun.**, **33**, 921-926, 2003.