

Síntesis de Acridonas para su Estudio Biológico

Lisbet XUÁREZ MARILL, Rolando PELLÓN COMDOM*
y Miriam MESA HERNÁNDEZ

*Departamento de Síntesis Química. Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21,
Atabey, Playa. Apartado Postal 16042, La Habana, Cuba.*

RESUMEN. Fueron obtenidos tres derivados del ácido N-fenilntranílico; de ellos, el derivado nitrado no ha sido reportado en la literatura consultada. Mediante la ciclización de estos ácidos se obtienen las acridonas correspondientes. Las posteriores transformaciones químicas abarcaron el empleo de la catálisis por transferencia de fases sólido-líquido y el estudio de las condiciones para la nitración de los derivados obtenidos lográndose nuevos derivados nitrados de la acridona con altos rendimientos. Se realizó la elucidación estructural de todos los productos mediante la combinación de las técnicas: UV, IR, Análisis elemental, RMN-¹H, RMN-¹³C y Espectrometría de Masas.

SUMMARY. "Acridone Synthesis for Biological Studies". Three derivatives of the N-phenylanthranilic acid were obtained, of which the nitrated derivative has not been reported in the consulted literature. Through the cyclization of these acids the corresponding acridones were obtained. The following chemical transformations included the use of the catalysis by the transfer of solid-liquid phases and the study of the conditions for the nitration of the derivatives obtained, which were able to reach new nitrated derivatives from acridone with high yields. The structural elucidation of all the products were attained by means of combined techniques: UV, Infrared, Elemental analyses, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass Spectra.

INTRODUCCION

Las acridonas son compuestos que tienen en común la presencia de tres anillos fusionados entre sí, los que dan lugar a la estructura base de esta familia. Su síntesis fue reportada por primera vez por Graebe y Caro, ¹ a partir de la ciclización de los ácidos N-fenilntranílicos. Recientemente algunos investigadores han realizado estudios relacionados con las propiedades biológicas de las acridonas, comprobando que algunos compuestos poseen actividad antimalárica, ² antitumoral, ^{3,4} antiparasitaria ⁵⁻⁷ y antialérgica. ⁸

PALABRAS CLAVE: Acridonas, Caracterización estructural, Síntesis

KEY WORDS: Acridones, Structural Characterization, Synthesis

* Autor a quien dirigir la correspondencia: e-mail: cqf@infomed.sld.cu

Como intermediarios de las acridonas se obtienen los correspondientes derivados del ácido N-fenilntranílico mediante la reacción de condensación de Ullmann Goldberg con el empleo de condiciones previamente estudiadas en nuestro grupo de trabajo ⁹. A partir de estos derivados se sintetizaron las acridonas con el empleo de un agente ciclante en la reacción.

Con la finalidad de obtener derivados de este sistema de anillos heterocíclicos para su posterior estudio biológico, en el presente trabajo se reporta el estudio de la síntesis de varias acridonas sustituidas no reportadas en la literatura consultada. Para lograr estos resultados se desarrolló una estrategia de síntesis por encuentro. Además se realizó la elucidación químico-estructural de cada uno de los productos obtenidos mediante la combinación de las técnicas de Análisis Elemental, Espectroscopía UV-Visible, Infrarroja, Resonancia Magnética Nuclear ¹H y ¹³C y Espectrometría de Masas.

MATERIALES Y METODOS

Materiales y equipos

En las síntesis se utilizaron ácido 2,4-dicloro benzoico y ácido p-amino benzoico (Merck), clorhidrato de p-toluidina (Germany), carbonato de potasio, cobre en polvo y 18-Crown-6 (BDH), permanganato de potasio (Perking's Reagent) e hidróxido de sodio (Merck), ácidos clorhídrico concentrado, nítrico (70%) y sulfúrico concentrado (Merck), dimetilformamida (DMF, Merck) y benceno (Merck).

Los datos espectrales UV se obtuvieron de disoluciones 1.10⁻⁵mol/L de las muestras disueltas. A estas disoluciones se les registró el espectro en el rango de 200 a 500 nm en un espectrofotómetro UV-VIS Pharmacia LKB Biochrom 4060. Estos fueron procesados con ayuda del Programa Biochrom 4060 ¹⁰. Los datos del análisis por espectroscopía IR se obtuvieron en un equipo dispersivo Philips PU 9512, con la técnica de disco de KBr de calidad espectroscópica. Los espectros de RMN (¹H y ¹³C) se obtuvieron de una disolución de las muestras en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆), con tetrametilsilano (TMS) como referencia, en el equipo Bruker A 250 Z, a una temperatura de 300 K y se empleó la técnica de desacoplamiento a banda ancha. Los espectros de masas fueron obtenidos con la técnica de impacto electrónico, con una energía de ionización de 70 eV y las muestra fueron introducidas directamente en la cámara de ionización de un equipo Quadru-polo TRIO 1000 Fisons Instruments. Los datos obtenidos se procesaron con el programa LAB-BASE.¹¹

El análisis elemental se realizó en un equipo desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Universidad de Zürich-Irchel (Suiza).

Las cromatografías de capa delgada (CCD) se realizaron en placas de gel de sílice 60 con indicador de fluorescencia (Merck) y como revelador la lámpara UV-visible a 254 nm ó 366 nm, marca Camag UV-Cabinet II con diferentes fases móviles. Los puntos de fusión en un equipo Gallenkamp con calentamiento variable y registro de temperatura.

Métodos

En la Figura 1 se muestra un resumen de las distintas secuencias de síntesis empleadas para la obtención de la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro 9(10-H) acridona (**3a**) y la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**).

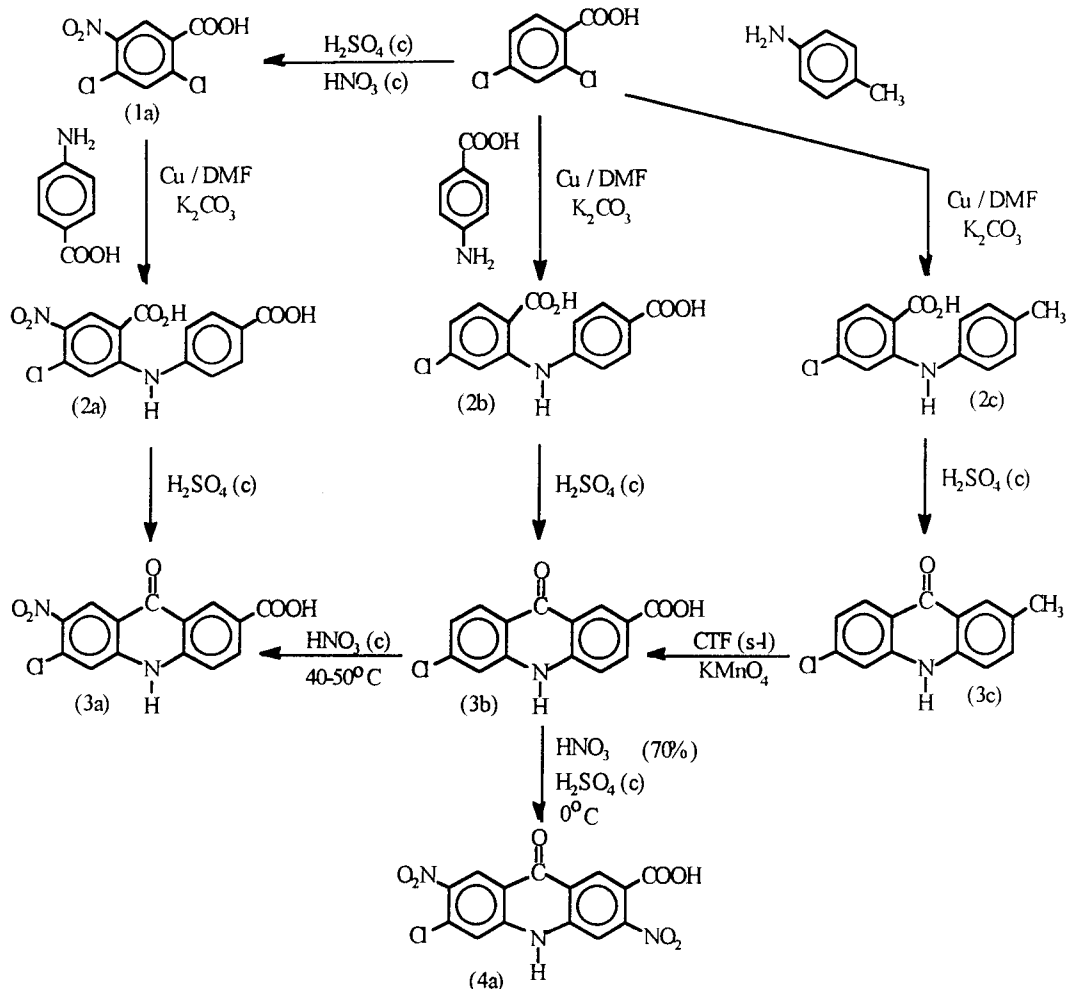


Figura 1. Secuencia de síntesis para la obtención de la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9 (10-H) acridona y la 2-carboxi-6-cloro-9 (10-H) acridona.

Obtención del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-4-nitro benzoico (2a)

Una mezcla de ácido 2,4 dicloro-5-nitro benzoico (1a) obtenido en el laboratorio (4,72g; 0,02mol), ácido p-aminobenzoico (5,48; 0,04mol), carbonato de potasio (4,2g; 0,03mol), cobre (0,03g) y 60mL de DMF se calienta a reflujo con agitación durante dos horas y 30 minutos. La mezcla se vierte en 240mL de ácido clorhídrico (1:1), se filtra y lava el sólido con agua destilada, luego se disuelve el precipitado en 260mL de hidróxido de sodio al 1% y se precipita el ácido con 16mL de ácido acético:agua (1:3). Se filtra y seca en la estufa a 100 °C por una hora. El producto se recrystaliza de ácido acético glacial/agua y se obtiene (2a).

Obtención del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro benzoico (2b)

Una mezcla de ácido 2,4 diclorobenzoico (3,82 g; 0,02 mol), ácido p-aminobenzoico (5,48 g; 0,04 mol), carbonato de potasio (4,2 g; 0,03 mol), cobre (0,03 g) y 45 mL de DMF se calienta a reflujo con agitación durante dos horas y 30 minu-

tos. La mezcla se vierte en 200mL de ácido clorhídrico (1:1), se filtra y lava el sólido con agua destilada, luego se disuelve en 210mL de hidróxido al 1% y se precipita el ácido con 20mL de ácido acético:agua de (1:3). Se filtra y seca en la estufa a 100 °C por una hora. El producto se recrystaliza de etanol/agua y se obtiene (**2b**).

Obtención del ácido 2[(4-metilfenil) amino]5-cloro benzoico (2c)

Una mezcla de 2,4 dicloro benzoico (3,82 g; 0,02 mol), clorhidrato de p-toluidina (5,74; 0,04 mol) y carbonato de potasio (2,8 g; 0,02 mol), cobre (0,03 g) y 45 mL de DMF se calienta a reflujo con agitación durante dos horas y 30 minutos. La mezcla se vierte en 210 mL de ácido clorhídrico (1:1), se filtra y lava el sólido con agua destilada, luego se disuelve en 220 mL de hidróxido al 1% y se precipita el ácido con 16mL de ácido acético:agua de (1:3). Se filtra y seca en la estufa a 100 °C por una hora. El producto se recrystaliza de etanol/agua y se obtiene (**2c**).

Obtención de Acridonas

Los productos obtenidos mediante la condensación (2 g) se trataron con 10 mL de ácido sulfúrico concentrado durante una hora en un baño de agua a 100 °C. La solución fluorescente se vierte en 100 mL de agua destilada fría, precipita la acridona que se filtra y suspende en 100 mL de agua destilada hirviendo, se filtra a vacío y seca en estufa de vacío a 100 °C durante una hora. De esta forma fueron obtenidas la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9(10-H) acridona (**3a**), la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) y la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona (**3c**) a partir de los ácidos correspondientes.

Obtención de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (3b) por oxidación del grupo metilo mediante la catálisis por transferencia de fases

A una solución de 3,16 g (0,02 mol) de permanganato de potasio en 20 mL de benceno se añaden 2,43 g (0,01 mol) de la 6-cloro-2-metil-9(10-H) acridona y 0,073 g de 18-Crown-6. La mezcla se calienta a reflujo por tres horas con fuerte agitación. Luego se adicionan 20mL de hidróxido de sodio al 1% y se agita y calienta por una hora más, luego se separan las fases. De la acuosa se precipita la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona por adición de 10mL de ácido clorhídrico (1:1). La acridona se filtra y seca en estufa de vacío a 1000 C durante una hora. De la fase orgánica se recupera lo que no reaccionó. Se obtiene 2,05 g (75%) de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona **3b**.

Estudio de la reacción de nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona. Mezcla nitrante ácido nítrico-ácido sulfúrico (1:2)

A 2,73 g (0,01 mol) de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona suspendida en 5 mL de ácido sulfúrico concentrado a 5 °C se adiciona lentamente y con continua agitación una mezcla de ácido nítrico (d= 1,42 g/mL) y ácido sulfúrico concentrado (1:2) y se controla que la temperatura no exceda de 5 °C. Se mantiene la reacción agitando durante dos horas. La mezcla se vierte en 120 mL de agua destilada y precipita un sólido que se filtra y disuelve en 70 mL de carbonato de sodio al 5%. La solución se concentra hasta un tercio del volumen inicial. La sal húmeda obtenida se disuelve en 70 mL agua destilada y se adiciona ácido clorhídrico (1:1) has-

ta pH = 1. El precipitado se filtra y seca en estufa de vacío a 100 °C durante una hora. *Nota:* En esta reacción se mantiene la mezcla de reacción durante las dos horas bajo dos condiciones de temperatura a 25 °C y 5 °C.

Estudio de la reacción de nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona. Agente nitrante: ácido nítrico (70%)

Una mezcla de 2,0 g de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona y 10 mL de ácido nítrico (70%), se agita por dos horas a temperatura ambiente. Terminado este tiempo de reacción se continua el trabajo de la misma forma que el experimento anterior. Se repite el trabajo con la mezcla de reacción en un baño de agua a una temperatura entre 40-50 °C.

RESULTADOS

En la reacción de obtención del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-4-nitro benzoico (**2a**) se obtuvieron 3g (45%). Es un sólido amarillo, **Pf:** 288-290 °C . **IR (cm⁻¹):** 3455,6; 3087,2; 1685,7; 1533,5; 1324,0 y 767,2. **¹H-RMN (ppm):** 6,95 (dd, H₆ y H₃); 7,40 (m, H₂), 8,0 (d, H₅ y H₄); 8,65 (s, H₁); 10,5 (s, H₇ y H₈ ácido carboxílico). **¹³C-RMN (ppm):** 166,47 (C₁₄); 167,55(C₁₃); 149,35 (C₁₁); 142,19 (C₁₂); 136,02 (C₃); 132,29 (C₄); 130,94 (C₂); 126,99 (C₈); 121,92 (C₇ y C₉), 119,11 (C₅); 115,62 (C₁), 112,01 (C₆ y C₁₀). **EM (m/z):** 336, 318, 274, 244, 228, 200 y 165. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₉ClN₂O₆ : C (50,00); H (2,68); N (8,33); Cl (10,56). Encontrado: C (49,85); H (2,61); N (8,26); Cl (10,47).

En la obtención del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro benzoico (**2b**) se obtuvieron 4,08 g (70%). Es un sólido blanco, **Pf:** 284,0-284,2 °C. **IR (cm⁻¹):** 3400,5; 3033; 1677,8; 766,6. **¹H-RMN (ppm):** 7.94 (m, H₁ y H₆), 7.35 (m, H₅), 6.73 (dd, H₂, H₃ H₄ y H₇), 10,0 (s, H₈ y H₉ ácido carboxílico). **¹³C-RMN (ppm):** 166,66 C₁₄; 168.81 (C₁₃); 146.02 (C₁₁); 144.26 (C₁₂); 138.62 (C₄); 133,52 (C₂); 130,99 (C₇ y C₉); 124,55 (C₈), 119,12 (C₃); 118,80 (C₅); 114,37 (C₁₁); 113,29 (C₆ y C₁₀). **EM (m/z):** 291, 273, 229, 194, 166, 256. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₁₀ClNO₄: C (57,70); H (3,44); N (4,81); Cl (12,20). Encontrado: C (57,35); H (3,46); N (4,70); Cl (12,16).

El ácido 2[(4-metilfenil) amino] 5-cloro benzoico (**2c**) es un, sólido amarillo claro (2,6g; 50%), **Pf:** 266-228 °C. **IR (cm⁻¹):** 3336; 3033; 1677,8; 748. **¹H-RMN (ppm):** 2.3 (s, H metilo), 6.74 (dd, H₄ y H₇), 6.95 (d, H₃ y H₂), 7.2 (m, H₅ y H₆), 7.88 (d, H₁) y 13.2 (s, H ácido carboxílico). **¹³C RMN (ppm):** 169,24 (C de ácido); 149,05 (C₁); 138,86 (C₇); 136,63 (C₁₂); 133,75 (C₉); 133,58 (C₂ y C₄); 130,09 (C₃); 123,25 (C₈); 116,44 (C₆); 111,92 (C₁₀); 110,43 (C₅ y C₁) y 39,45 (C de metilo). **EM (m/z):** 261, 243, 228, 200, 165, 208, 180. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₁₂ClNO₂: C (64,20); H (4,58); N (5,35); Cl (13,57). Encontrado: C (64,17); H (4,50); N (5,38); Cl (13,41).

La 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3a**) es un sólido verde (1,79 g; 94,6%). **Pf:** (350 °C. **IR (cm⁻¹):** 3672, 3080, 1728, 728, 1532, 1332. **¹H-RMN (ppm):** 8,8 (d, H₁), 8,2 (m, H₅), 7,6 (d, H₄), 7,4 (s, H₂), 7,3 (d d, H₃). **¹³RMN (ppm):** 166,38 (C ácido); 143,25 (C₁₁); 141,34 (C₁₂); 138,27 (C₂); 133,38 (C₃); 132,53 (C₈); 128,31 (C₆); 128,14 (C₉); 123,44 (C₁) 121,95 (C₁₀); 119,72 (C₇); 117,48 (C₅) 116,42 (C₄). **EM (m/z):** 318, 288, 260, 244, 209, 164, 272, 227, 192. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₇ClN₂O₅: C (52,83); H (2,20); N (1,80); Cl (11,16). Encontrado: C (52,78); H (1,98); N (1,83); Cl (11,24).

La 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) es un sólido gris (1,79 g; 95,6%). **Pf:** (350 °C. **IR (cm⁻¹):** 3628, 3184, 1776, 708. **RMN-¹H:** 7,8 (s,1H), 7,6 (d,1H), 7,5 (d,1H), 6,8 (d 1H) y 6,7 (dd, 2H). **RMN-¹³C:** 167,80 (C ácido); 150,0 (C₁₁); 146,2 (C₁₂); 139,4 (C₃); 134,7 (C₆); 132,0 (C₁); 131,6 (C₈); 127,1 (C₉); 125,3 (C₁₀); 119,8 (C₇); 118,0 (C₄); 117,5 (C₅) y 108,1 (C₂). **EM (m/z):** 273, 256, 229, 201, 228, 165. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₈ClNO₃ : C (61,64); H (2,93); N (5,10); Cl (13,00). Encontrado: C (61,60); H (2,98); N (4,89); Cl (12,90).

La 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona (**3c**) es un sólido amarillo (1,76 g; 95,0%). **Pf:** (350 °C. **IR (cm⁻¹):** 3264, 1652, 2920, 2820. **¹H-RMN (ppm):** 8,2 (d,H₁), 8,0 (s,H₆), 7,4 (m,H₅), 7,3 (d,H₂ y H₃), 7,2 (d,H₄) y 2,4 (s,H metilo). **¹³C-RMN (ppm):** 138,71 (C₃); 137,56 (C₆); 134,92 (C₁); 130,50 (C₈); 128,11 (C₇); 124,85 (C₉); 120,78 (C₂); 118,80 (C₄); 117,11 (C₁₀); 115,95 (C₅) y 40 (C metilo). **EM (m/z):** 243, 214, 178, 208, 180, 164, 152. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₁₀ClNO : C (68,90); H (4,10); N (5,75); Cl (14,58). Encontrado: C (68,71); H (4,09); N (5,75); Cl (14,52).

Se obtuvieron 3,14 g (86,3%) de la 2-carboxi-6-cloro-3,7 dinitro-9(10-H) acridona (**4a**), esta acridona es un sólido amarillo, **Pf:** 350 °C. En la CCD en el sistema isopropanol:amoníaco (9:0,1) aparece una mancha a un R_f = 0,82. **IR (cm⁻¹):** 1688, 1730, 1508, 1340 y 728. **EM (m/z):** 363, 333, 319, 238, 226, 200, 198, 164 y 75. **Análisis Elemental:** Calculado para C₁₄H₆ClN₃O₇ : C (46,22); H (1,65); N (11,55); Cl (9,77). Encontrado: C (46,07); H (1,62); N (11,77); Cl (10,10).

DISCUSION

De la síntesis del ácido 2[(4-carboxifenil)amino] (5-cloro-4-nitro benzoico (**2a**) no se ha encontrado hasta el momento referencia en la literatura. En este trabajo se lo obtuvo mediante la reacción del ácido p-aminobenzoico con el ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico (**1a**), en presencia de N,N dimetilformamida como disolvente, de acuerdo con las condiciones de reacción de Ullmann descritas en un trabajo precedente.⁹

En el espectro IR aparecen las bandas de vibración características de los principales grupos funcionales: 3455,6 (ν NH) de una amina secundaria, 3087,2 (ν OH, ácido carboxílico), 1685,7 (ν C=O), 1533,5 (ν_{as}) y 1324,0 (ν_s) del grupo nitro y 767,2 (ν C-Cl).

El espectro de ¹³C-RMN muestra los siguientes corrimientos químicos en ppm: 166,47 y 167,55 (carbonos de los grupos ácidos), 149,35 y 142,19 correspondiente a los carbonos que contienen ipso al grupo NHPH de ellos el de mayor valor es el que tiene la contribución del átomo de nitro, 136,02 del carbono que soporta ipso al nitro (C₃), 132,29 del carbono que tiene ipso al cloro (C₄).

En el espectro de Masas aparecen las relaciones (m/z,%I): 336 que corresponde a la masa molecular del compuesto, la señal de 318 por la pérdida de agua, 274 y 200 del grupo carbonilo, 244 de 30 unidades de NO que caracterizan al compuesto nitrado, 228 pérdida de oxígeno radical y 165 de la salida del cloro.

Este ácido fue convertido en la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9(10-H) acridona (**3a**) con el empleo de ácido sulfúrico como agente ciclante. Su obtención no aparece reportada en la literatura consultada hasta el momento. La acridona obtenida (**3a**) se caracterizó por la combinación de varias técnicas espectroscópicas de análisis.

En el espectro IR aparecen las siguientes bandas características en cm^{-1} : 3672,0 (v NH) 3080 (v OH ácido), 1728 (v C=O cíclica), 728 (v C-Cl), 1532 (v^{as}) y 1332 (v^{s}) del grupo nitro. Los valores de corrimiento químicos en (ppm) encontrados concuerdan con los calculados considerando el efecto que ejerce los sustituyentes en la estructura. En el espectro de masas aparecen las relaciones ($m/z, \%I$): 318 (MM,79), 288 (NO,53), 260 (CO,14), 244 (O.,15), 209 (Cl.,20), 164 (COOH,42), 272 (NO₂,34), 227 (COOH, 15), 192 (Cl.,22).

La obtención de este derivado nitrado resulta de interés por lo que se desarrolló una segunda vía para su obtención, que consistió inicialmente en la síntesis de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) a partir de la ciclización del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2b**) y su posterior nitración. La síntesis del ácido 2 [(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2b**) fue reportada por Gorvin ¹³ en 1976. Este autor forma las sales de potasio de los ácidos 2,4-diclorobenzoico y del p-aminobenzoico. Posteriormente mezcla un mol de cada una de las sales obtenidas por separado con alcohol pentílico y a la suspensión le añade carbonato de potasio, cobre en polvo y cloruro de cobre (II), calentando a reflujo por dos horas. Al terminar este tiempo adiciona más alcohol y calienta por tres horas más. El exceso de alcohol pentílico se separa por arrastre con vapor y de la solución básica se precipita el producto por adición de ácido.

Como se puede apreciar de esta descripción, se trata de un procedimiento trabajoso que requiere grandes cantidades de disolvente. Utiliza dos derivados de cobre como catalizadores de la reacción y el reflujo es por cinco horas. No tenemos información del rendimiento obtenido por Gorvin, pero con dimetilformamida como disolvente y cobre como catalizador durante 2 h y 30 min se alcanza un rendimiento del 70% y buena pureza.

La elucidación estructural de este derivado se caracteriza por presentar en el espectro IR las siguientes bandas características en cm^{-1} : 3400,5 (v NH) de una amina aromática secundaria, 3033 (v OH, ácido carboxílico), 1677,8 (vC=O, dímero) y 766,6 (v C-Cl). En el espectro de ¹³C-RMN se observan los corrimientos químicos en ppm: 166,66 y 168,81 de los carbonos de los grupos ácidos, los valores más altos son los carbonos que contienen a el grupo NHPH (146,02 y 144,26) y el carbono (C₄) 138,62 que tiene la contribución del grupo ácido en posición para y el cloro ipso.

La 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) fue reportada también en 1976 por este autor. En la ciclización del ácido precursor de la acridona utiliza oxicloruro de fósforo durante cinco horas de reacción. Al ser una patente de aplicación no aparecen los rendimientos y reporta que el interés de sintetizarlo fue para su estudio desde el punto de vista biológico. Nosotros la obtuvimos por la ciclización del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2b**) con ácido sulfúrico concentrado durante una hora de reacción con un 95,6% de rendimiento. El espectro IR muestra las siguientes bandas características en cm^{-1} : 3628,0 (v NH); 3184,0 (v OH ácido); 1776,0 (v C=O cíclica), 708 (v C-Cl).

Para nosotros la obtención de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) resulta de importancia no sólo por ser un principio activo estudiado como antialérgico, sino además porque es un intermediario en la síntesis de nuevas acridonas. Otra vía de síntesis estudiada para la obtención de este derivado consistió en la oxidación del grupo metilo en la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona (**3c**) la cual se

obtuvo a partir de la ciclización del ácido 2[(4-metilfenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2c**).

El ácido 2[(4-metilfenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2c**) fue obtenido por Madgison y Grigorwski ¹⁴. En el trabajo no existen datos sobre el catalizador empleado ni el rendimiento de la reacción. Nosotros logramos su síntesis a partir de la reacción de condensación del ácido 2,4-diclorobenzoico con el clorhidrato de p-toluidina con el empleo de dimetilformamida y cobre como catalizador.

Como aspectos a resaltar en el espectro IR se encuentran las siguientes bandas características en cm^{-1} : 3336 (v NH), 3033 (v OH, ácido carboxílico), 1677,8 (vC=O, dímero), 748 (v C-Cl). El espectro de ^{13}C -RMN muestra los siguientes corrimientos químicos en ppm: 169,24 (carbono del grupo ácido), 149,05 (C_{11}), 138,86 corresponde al carbono que contiene ipso al grupo ácido, 133,75 del carbono que soporta al cloro y además tiene la contribución del grupo NHPH en para.

El ácido obtenido anteriormente con un 50% de rendimiento fue ciclado por estos autores con oxiclورو de fósforo, durante cinco horas de reacción. Bajo estas condiciones obtiene la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona (**3c**) con sólo 40% de rendimiento, ya que con el empleo de oxiclورو de fósforo se obtiene el derivado de la 9-cloro acridina correspondiente y posteriormente es necesario hidrolizar en medio ácido para obtener la acridona. En el presente trabajo con el empleo de ácido sulfúrico como agente ciclante se obtuvo la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona (**3c**) con un 95,0% de rendimiento. Esta acridona se caracterizó por diferentes técnicas analíticas. En el espectro IR las bandas fundamentales son las siguientes: 3264 (vNH) de amina aromática secundaria, 1652 (vC=O), 2920 (v_{as}), 2820 (v_{s}) del grupo metilo. En el espectro de masa aparecen las relaciones ($m/z, \%$): 243 (MM,100), 214 (COH,48), 178 (HCN,45), 208 (Cl,10), 180 (C=O,50), 164 (CH_3 , 5), 152 (C=O,32).

Una vez obtenida la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona se estudió la oxidación del grupo metilo a ácido. La oxidación se realizó en medio acuoso con permanganato de potasio como agente oxidante. En estas condiciones no se obtuvo el producto deseado. Con la finalidad de lograr esta oxidación se empleó la técnica de catálisis por transferencia de fases sólido-líquido.

En este estudio se utilizó permanganato de potasio en medio bencénico y cantidades catalíticas de 18-Crown-6, de esta forma se logró la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona (**3b**) con un rendimiento de 75% y alta pureza. El producto obtenido por esta técnica se analizó tanto por CCD como por el análisis estructural completo y se comprobó la igualdad del producto obtenido por esta reacción con el sintetizado a partir de la ciclización del ácido 2[(4-carboxifenil) amino] 5-cloro-benzoico (**2b**).

De esta forma quedaron establecidas dos secuencias de síntesis para la obtención de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona, principio activo mencionado por Gorvin ⁸, efectivo en formulaciones antialérgicas.

Estudio de la reacción de nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona.

Fue de interés en nuestro trabajo establecer las condiciones de nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9 (10-H) acridona, para lo cual se realizaron algunas experiencias con la mezcla nitrante ácido nítrico:ácido sulfúrico (1:2). En este estudio se demuestra que en un tiempo de dos horas de reacción a una temperatura tanto de

25 °C como de 5 °C se obtuvo como único producto la 2-carboxi-6-cloro-3,7-dinitro-9(10-H) acridona (**4a**) con un rendimiento del 86,6% y 86,0%, respectivamente. Al variar la temperatura de la reacción en los experimentos anteriores y observar que se obtiene en todos los casos el derivado dinitrado, se decidió cambiar la mezcla nitrante por ácido nítrico concentrado y realizar el experimento a 25 °C de acuerdo a las condiciones de nitración reportados por Monge ¹⁵.

Cuando la reacción se realizó a 25 °C no ocurrió la nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona, pero al calentar en un baño de agua entre 40-50 °C se obtuvo el derivado mononitrado con un 40% de rendimiento. Al comparar el producto de la reacción de nitración de la acridona con el sintetizado, a partir de la ciclización del ácido 2[(4-carboxifenil)amino] 5-cloro-4-nitro benzoico (**2a**), se comprobó que ambos tenían el mismo Rf. Al realizar la elucidación químico estructural se encontró coincidencia en las señales de vibración de valencia de los espectros IR y las mismas fragmentaciones en el espectro de masas. Estos resultados nos permiten plantear que es posible obtener la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9(10-H) acridona (**3a**) por nitración directa de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona.

CONCLUSIONES

Se elaboraron dos vías de síntesis para la obtención de la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9(10-H) acridona: a) mediante la ciclización del ácido 2[(4-carboxifenil)amino]5-cloro-4-nitro benzoico y b) por nitración de la 2-carboxi-6-cloro-7-nitro-9(10-H) acridona. Este último producto también fue obtenido mediante la oxidación de la 2-metil-6-cloro-9(10-H) acridona, en la que se empleó la catálisis por transferencia de fase sólido-líquido como método de síntesis con altos rendimientos.

Se establecieron las condiciones de nitración de la 2-carboxi-6-cloro-9(10-H) acridona para obtener el derivado 7-nitro y 3,7-dinitro de acuerdo a las condiciones de reacción empleadas.

Agradecimientos. Al Dr. Hermán Vélez del Centro Nacional de Investigaciones Científicas por su colaboración en la obtención e interpretación de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear. A los Lic. Janet Lora y Lic. Juan Agüero del Centro de Química Farmacéutica por su ayuda en la obtención e interpretación de los espectros de Masas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Graebe, C. & L. Caro (1980) *Chem. Ber.* 13: 99
2. Basco, L., S. Mitaku, A. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa & F. Tillequin (1994) *Anti-microb. Agent Chemother.* **38**: 1169-71
3. Chao, T., T. Tzeng, K. Watanabe & T. Su (1989) *Phytother. Res.* **3**: 237-42
4. Berger, B. (1996) *Cancer Res.* **56**: 2094-2104
5. Ngadi, L., N. Bsiri, A. Mahamound, A. Galy & J. Soyfer (1993) *Arzneim.-Forsch./Drug. Res.* **43**: 480-3
6. Berny, H., N. Bsiri, J. Clarbit, A. Galy & J. Soyfer (1992) *Arzneim. Forsch. /Drug. Res.* **42**: 674-9
7. Fujioka, H., N. Kato, M. Fujita, K. Fujimura & Y. Nishiyama (1990) *Arzneim.-Forsch. /Drug Res.* **40**: 1026-29

8. Gorvin, J. (1981) *US. Patent* 4, 250, 182 Priority data App N°. 643, 603 Pub. Feb 10, 26 pp
9. Pellón, R. (1996) *Tetrahedron Lett.* (en prensa)
10. *User's Manual UV/Visible spectrophotometer Biochrom 4060*
11. Lab-Base R. 2.13, TRIO 1, Copyright Fisons plc 1988-92, Hampden Data Services Ltd. Eclipse Computer Solutions, Suiza
12. Xuárez L. (1996) *Tesis de Maestría*. Universidad de La Habana, Cuba
13. Gorvin, J. (1976) *US. Patent* 3, 950, 342 Priority data Dec-22-1975 App No. 643, 603 Pub. Apr 13, 26 pp
14. Magidson, O. (1933) *Chem. Ber.e.* **66**: 866
15. Monge, A., F.J. Martínez, L. Santamaría, S. Narro & A. López (1994) *J. Heterocyclic Chem.* **31**: 1455-60