



QUÍMICA ORGÁNICA COMPUTACIONAL: ESTUDIO TEÓRICO DE ACILACIÓN DE AMINAS

Director: Prof. Ing. Silvana Caglieri

Co-Director: Prof. Ing. Héctor Macaño

Integrantes: Ing. Gustavo Servetti; Ing. Mariángeles Pagnan; Ing. Pamela Zanel

Becarios: Vanina Serra; Milagros Di Paola

Lugar donde se desarrolla: CIQA – Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental. Facultad Regional Córdoba. Universidad Tecnológica Nacional

RESUMEN

El estudio de la acilación de aminas es de gran interés por la utilidad de sus productos de reacción dentro de la industria química y porque constituye una de las transformaciones más usadas en síntesis orgánica, ya que proporciona un medio eficiente y económico para la protección de grupos amino en un proceso sintético.

La acilación de una amina es una reacción de sustitución nucleofílica sobre carbono insaturado, siendo el nucleófilo la propia amina.

El objetivo de este trabajo consiste en estudiar la acilación de diferentes aminas alifáticas, estableciendo un orden de reactividad de las mismas frente a dicha reacción, empleando como herramienta la química teórica computacional y comparando los resultados teóricos con datos experimentales.

El estudio teórico se llevó a cabo empleando el programa Gaussian'09 - Gauss View 5.0. y los siguientes métodos de estructura electrónica: DFT/B3LYP base 3-21G* y base 6-31G* y MP2.

Como complemento del estudio teórico se llevó a cabo experimentalmente la reacción de acilación de las siguientes aminas alifáticas: propilamina, hexilamina e isopropilamina. La propilamina resultó ser la amina más reactiva frente a la acilación.

Palabras clave: *aminas alifáticas; acilación; DFT; MP2*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la acetilación de aminas es de gran interés por la utilidad de sus productos de reacción dentro de la industria química y porque constituye una de las transformaciones más frecuentemente usadas en síntesis orgánica, ya que proporciona un medio eficiente y económico para la protección de grupos amino en un proceso sintético.

La acetilación de una amina es una reacción de sustitución nucleofílica sobre carbono insaturado, siendo el nucleófilo la propia amina. El aumento de la velocidad de reacción se puede conseguir con el agregado de una base (Yadav et. al, 2001),



de un ácido de Brönsted (Prasad et al., 2005) o de un ácido de Lewis (Farhadi y Panahandehjoo, 2010), como catalizador. Para que un catalizador aumente la velocidad de una reacción debe aumentar la velocidad del paso lento o paso determinante de la misma. El mecanismo de la acetilación consiste en un ataque de la amina al carbono del carbonilo del anhídrido acético, formando un intermediario tetraédrico, etapa determinante de la velocidad de reacción.

Se han llevado a cabo estudios teóricos (Tong et.al, 2012) y trabajos experimentales (Naik et al., 2004) sobre esta reacción y ambos coinciden en que la misma transcurre a través de la formación de un intermediario tetraédrico.

El objetivo de este trabajo consiste en estudiar la acilación de diferentes aminas alifáticas empleando como herramienta la química teórica computacional, a modo de establecer un orden de reactividad de las mismas frente a dicha reacción, comparando los resultados teóricos con datos de literatura y resultados experimentales.

METODOLOGÍA

El estudio teórico se llevó a cabo empleando el programa Gaussian'09 - Gauss View 5.0. y los siguientes métodos de estructura electrónica: DFT/B3LYP base 3-21G* y base 6-31G* y MP2. Se optimizaron las geometrías y estructuras de los siguientes compuestos orgánicos, incluyendo el cálculo de las correspondientes energías:

- Propilamina; isopropilamina y hexilamina, aminas alifáticas, reactivos de la reacción de acilación.
- Anhídrido acético y ácido acético, reactivo y producto de la reacción de acilación.
- N-propilacetamida; N-isopropilacetamida y N-hexilacetamida; amidas productos de la reacción de acilación.

Se diseñaron y modelaron las geometrías y las estructuras de los intermediarios de reacción de cada acilación, incluyendo el cálculo de las correspondientes energías

El esquema general de la acetilación de una amina se muestra en la Figura 1. Siendo propilamina ($R=H$ e $R_1=CH_2-CH_2-CH_3$), isopropilamina ($R=H$ e $R_1=CH-(CH_3)_2$), y hexilamina ($R=H$ e $R_1=CH_2-(CH_2)_4-CH_3$).

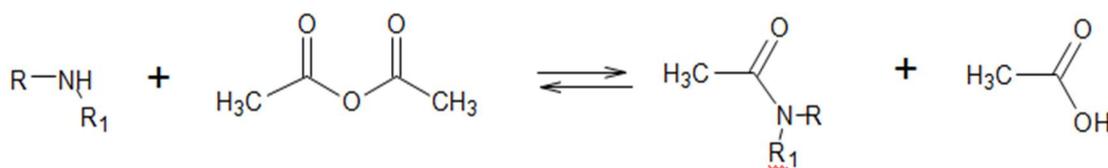


Fig.1: Esquema General de la Acetilación de Aminas

Las Fig. 2,3 y4 muestran las estructuras de los intermediarios de la acilación de propilamina, isopropilamina y hexilamina respectivamente. Las Tablas 1,2 y 3 reportan sus respectivos parámetros geométricos. Para la acilación ácida de propilamina,



isopropilamina, hexilamina se obtuvieron valores de energías de activación (E_a) de 14.25 kcal/mol, 16.40 Kcal/mol y 14.54 kcal/mol, respectivamente.

Tabla 1: Parámetros Geométricos Intermediario

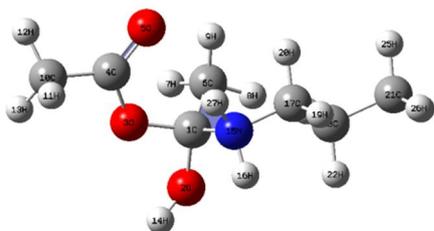


Fig.2: Intermediario Tetraédrico Propilamina

Longitud	Valor (Å)	Ángulo	Valor (°)
r (C ₁ -O ₂)	1.42	θ (C ₁ -O ₂ -H ₁₄)	125.31
r (C ₁ -N)	1.43	θ (C ₁ -N-H ₂₇)	104.20
r (O ₂ -H ₁₄)	0.97	θ (N-C ₁ -O ₂)	112.26
r (C ₁ -C ₆)	1.53	θ (C ₆ -C ₁ -N)	114.69
r (C ₁ -O ₃)	1.46	θ (C ₁ -N-C ₁₇)	117.73
r (N-H ₁₆)	1.01	θ (N-C ₁ -O ₃)	110.52
r (C ₁₇ -N)	1.42	θ (N-C ₁₇ -H ₁₉)	105.81
r (C ₆ -H ₇)	1.12	θ (H ₇ -C ₆ -C ₁)	108.32

Tabla 2: Parámetros Geométricos Intermediario

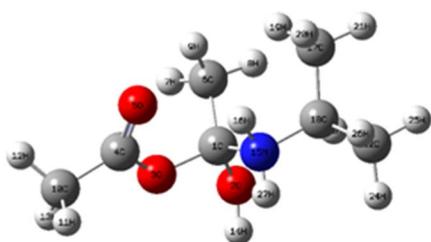


Fig.3: Intermediario Tetraédrico Isopropilamina

Longitud	Valor (Å)	Ángulo	Valor (°)
r (C ₁ -O ₂)	1.41	θ (C ₁ -O ₂ -H ₁₄)	126.05
r (C ₁ -N)	1.46	θ (C ₁ -N-H ₁₆)	102.80
r (O ₂ -H ₁₄)	0.97	θ (N-C ₁ -O ₂)	112.79
r (C ₁ -C ₆)	1.54	θ (C ₆ -C ₁ -N)	117.56
r (C ₁ -O ₃)	1.46	θ (C ₁ -N-C ₁₈)	109.45
r (N-H ₁₆)	1.00	θ (N-C ₁ -O ₃)	109.29
r (C ₁₈ -N)	1.45	θ (N-C ₁₈ -H ₂₃)	107.69
r (C ₆ -H ₇)	1.11	θ (H ₇ -C ₆ -C ₁)	108.97

Tabla 3: Parámetros Geométricos Intermediario

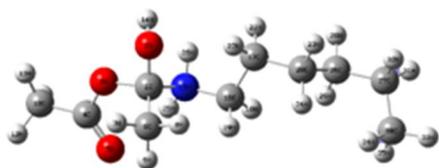


Fig.4: Intermediario Tetraédrico Hexilamina

Longitud	Valor (Å)	Ángulo	Valor (°)
r (C ₁ -O ₂)	1.41	θ (C ₁ -O ₂ -H ₁₄)	108.66
r (C ₁ -N)	1.47	θ (O ₂ -C ₁ -N)	112.82
r (O ₂ -H ₁₄)	0.97	θ (O ₂ -C ₁ -C ₆)	106.62
r (C ₁ -C ₆)	1.54	θ (C ₆ -C ₁ -N)	117.42
r (C ₁ -O ₃)	1.46	θ (C ₁ -N-C ₁₆)	113.62
r (N-H ₃₆)	1.03	θ (N-C ₁ -O ₃)	109.89
r (C ₁₆ -N)	1.45	θ (N-C ₁₆ -H ₁₈)	106.32
r (C ₆ -H ₇)	1.12	θ (H ₇ -C ₆ -C ₁)	108.92



La propilamina resultó ser la amina alifática más reactiva frente a la acetilación. El aumento y ramificación de la cadena carbonada produce un mayor impedimento estérico que se traduce en una menor estabilidad del intermediario de reacción y un aumento en la correspondiente energía de activación.

PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó en el laboratorio de CIQA la acetilación de las siguientes aminas alifáticas: propilamina (amina primaria), hexilamina (amina primaria) e isopropilamina (amina secundaria). Se emplearon 7 ml de anhídrido acético y exceso de las aminas reactivos, obteniéndose ácido acético y las siguientes amidas: N-propilacetamida, N-hexilacetamida y N- isopropilacetamida, como productos de reacción.

Los reactivos y productos se analizaron y cuantificaron en un cromatógrafo gaseoso HP 5890 acoplado a un detector FID. Las características y condiciones de dicho equipo se indican en las Tabla 4.

Tabla 4 Características y Condiciones Detector FID

Cromatógrafo FID		
Marca y modelo	Hewlet Packard 5890 – Detector FID	
Columna	HP – IMS Long 30 m, ID 0.25 mm, film 0.5 μ m	
Condiciones de temperatura	Temp.	250 °C
	Temp.	310 °C
	Horno	Temp. inicial : 45 °C
		Rampa: 3C°/min hasta 60 20C°/min hasta 130 25C°/min hasta 270

En la Tabla 5 se reportan como mol % los valores de conversión de las diferentes aminas alifáticas reactivos frente a la acetilación, manteniéndose las mismas condiciones de reacción.

Tabla 5: Conversión de aminas alifáticas en la acetilación

Aminas Alifáticas	Conversión (%)
Propilamina	81.07
Isopropilamina	73.94
Hexilamina	78.24



Los resultados muestran una mayor conversión de propilamina en comparación con las demás aminas alifáticas.

CONCLUSIONES

- El estudio teórico reportó un orden de reactividad para aminas alifáticas: propilamina > hexilamina > isopropilamina, frente a la acilación.
- Los resultados experimentales expresados en conversión mol% coinciden con el orden de reactividad reportado por el estudio teórico.

REFERENCIAS

Farhadi S. y S. Panahandehjoo; *Spinel-Type Zinc Aluminate ($ZnAl_2O_4$) Nanoparticles Prepared by the Co-Precipitation Method: A Novel, Green and Recyclable Heterogeneous Catalyst for the Acetylation of Amines, Alcohols and Phenols under Solvent-Free Conditions*, Applied Catalysis A: General: 382, 293-302 (2010).

Naik S., Bhattacharjya G., Talukdar B., Patel B.K., *Chemoselective Acylation of Amines in Aqueous Media*, European Journal Organic Chemistry: 6, 1254-1260 (2004).

Prasad H.S., G.R. Srinivasa y D. Channe Gowda; *Convenient, Cost-Effective, and Mild Method for the N-acetylation of Anilines and Secondary Amines*, Synthetic Communications: 35, 1189-1195 (2005).

Tong, X., Z. Ren, X. Qü, Q. Yang and W. Zhang, *Efficient amide formation from arylamines and esters promoted by $AlCl_3/Et_3N$: an experimental and computational investigation*, Research on Chemical Intermediates: 38, 1961-1968 (2012).

Yadav, V.K., K.G. Babu y M. Mittal, *KF- Al_2O_3 is an Efficient Solid Support Reagent for the Acetylation of Alcohols and Amines. Impeding Effect of Solvent on the Reaction Rate*, Tetrahedron: 57, 7047-7051 (2001).