

Obtención de bencilidenanilinas mediante un proceso mecanoquímico

Ramírez Quirós Yara*, Ortiz Romero Vargas María Elba, Hernández Alcalá Alejandro

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C. P. 02200, México.

*Autor para correspondencia: yararq@correo.azc.uam.mx

Recibido:

18/junio/2017

Aceptado:

9/agosto/2017

Palabras clave

Imina, mecanoquímico, benzaldehído

Keywords

Imine, mechanochemistry, benzaldehyde

RESUMEN

Se estudió la formación iminas de la anilina mediante un proceso libre de disolvente y se comparó con el método tradicional que sí emplea disolvente para llevar a cabo la síntesis. Se obtuvieron las iminas de anilina con benzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído, tanto por el método mecanoquímico mezclando los reactivos en un mortero y por el método tradicional calentando a reflujo por dos horas la mezcla de reactivos disuelta en tolueno. Los productos se aislaron e identificaron por espectroscopia de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear de protones. La síntesis convencional de iminas requirió de mucho tiempo y más recursos para su ejecución mientras que la síntesis mecanoquímica pudo llevarse a cabo en menor tiempo y en ausencia de disolvente, por lo que se sugiere sustituir el método convencional de síntesis de iminas por el método mecanoquímico. El efecto de la sustitución en el anillo aromático del aldehído sobre la facilidad de formación de las iminas se evaluó conforme a la rapidez de formación del producto en función del tiempo. Se pudo apreciar que el sustituyente electroattractor nitro (NO₂) acelera la velocidad de reacción mientras que el sustituyente electrodonador metoxi (CH₃O) disminuye la velocidad de reacción.

ABSTRACT

The imine formation of the aniline was studied by a solvent-free process and compared to the conventional method which does employ solvent to carry out the synthesis. The aniline imines were obtained with benzaldehyde, *p*-methoxybenzaldehyde and *p*-nitrobenzaldehyde, both by the mechanochemical method by mixing the reactants in a mortar and by the traditional method by heating the reactant mixture dissolved in toluene at reflux for two hours. The products were isolated and identified by infrared and proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. Conventional imine synthesis required a lot of time and more resources for its execution while the mechanochemical synthesis could be carried out in less time and in the absence of solvent, so it is suggested to substitute the conventional method of imine synthesis by the mechanochemical method. The effect of the substitution on the aromatic ring of the aldehyde on the imine formation was evaluated according to the quickness of formation of the product as a function of time. It could be seen that the electron attracting nitro substituent (NO₂) accelerates the reaction rate while the electron donating methoxy substituent (CH₃O) decreases the reaction rate.

Introducción

En la actualidad cualquier proceso que es desarrollado, o que ya se encuentra en operación, debe garantizar por sí mismo el menor o el nulo daño al medio ambiente, de allí que nazca la necesidad de que en los laboratorios se desarrollen técnicas y procedimientos utilizando productos verdes, que pueden ser de disposición inmediata y sin contaminación, alta biodegradabilidad y tiempos cortos de descomposición, es decir, que no contaminen o lo hagan en la menor medida posible.

A pesar de que existen organizaciones dedicadas al tratamiento de estos residuos y subproductos de reacción, es imperante la necesidad de eliminar o por lo menos disminuir la generación de materiales peligrosos, ya que debido al crecimiento poblacional y al crecimiento natural de las economías da como resultado acumulación de desechos y la contaminación del medio ambiente, entre otros.

Una imina es un grupo funcional o compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$, donde R' puede ser un H o un grupo orgánico, siendo este último caso las llamadas bases de Schiff (Carey, 2006). Estas iminas son el producto de la condensación del amoniaco o de una amina primaria con una cetona o un aldehído.

Las iminas son compuestos gran importancia tanto desde el punto de vista biológico como químico. Algunos derivados ópticamente activos de las iminas poseen actividades biológicas multifacéticas tales como antimicrobianas (Suresh et al., 2013), contra el cáncer (Cushman et al., 1991) y antiinflamatorias (Hadjipavlou-Litina y Geronikaki, 1998).

Los fragmentos de imina son importantes intermediarios y materiales de partida versátiles para la síntesis de aminas secundarias (Schellenberg, 2013) y reacciones de cicloadición (Tsuge y Knaemasa, 1989; Aly et al., 1994) entre otras.

Las iminas se pueden preparar por varios métodos, pero el más común es la reacción de aldehídos y cetonas con aminas descubierta por Schiff (Layer, 1963). Este método incluye dos pasos generales: el primero es el ataque nucleofílico al carbonilo por una amina y el segundo es la remoción de agua, que determina la viabilidad de la formación de la imina.

Se han reportado métodos para la síntesis de iminas libres de disolvente, como es el caso de la síntesis de metiliminas partiendo de aldehídos aromáticos que propuso Radulovic (Radulovic et al., 2013).

Los procesos mecanoquímicos se definen como las transformaciones químicas y fisicoquímicas de las sustancias durante la agregación causadas por la energía mecánica.

Esta tecnología tiene varias ventajas, tales como ser un proceso simple, ecológicamente seguro, libre de disolvente, con mínimo gasto energético y con la posibilidad de obtener los productos en estados meta estable.

En las reacciones triboquímicas tienen lugar cuando los sólidos se someten a procesos de molienda y agitación de las fases, rompiendo la estructura cristalina y originando puntos de alta energía que provocan la ruptura de los enlaces activos para la formación de los productos, llevándose a cabo las reacciones a gran velocidad.

El desarrollo del presente trabajo está enfocado en la preparación de iminas de la anilina mediante un proceso mecanoquímico en ausencia de disolvente, siendo ésta una metodología más económica que involucra simple fricción de los reactivos en un mortero sin fuentes de calentamiento externo, contribuyendo al cuidado del medio ambiente.

Metodología

Método convencional para la obtención de las iminas de la anilina

En un matraz redondo de 100 mL provisto con una trampa de Dean Stark, condensador y agitación magnética se colocaron cantidades equimoleculares (0.02 mol) de anilina y de un aldehído (benzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído ó *p*-metoxibenzaldehído), y 50 mL de tolueno. La mezcla se calentó a reflujo por un lapso de 2 horas, concluido ese tiempo se dejó enfriar y se eliminó todo el disolvente a vacío en el rotavapor. El residuo se disolvió en etanol para cristalizar el producto, el cual se recuperó por filtración.

Los productos obtenidos se caracterizaron mediante las espectroscopías infrarroja (IR) y de resonancia magnética protónica (RMN 1H).

Método mecanoquímico para la obtención de las iminas de la anilina

Se pesaron cantidades equimoleculares (0.02 mol) de anilina y del aldehído (benzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído ó *p*-metoxibenzaldehído), se colocaron en un mortero de porcelana y se mezclaron con ayuda del pistilo por un lapso de 15 minutos.

El sólido formado se cristalizó en etanol y los cristales formados se recuperaron por filtración.

Los productos obtenidos se caracterizaron mediante las espectroscopías infrarroja (IR) y de resonancia magnética protónica (RMN ^1H).

Resultados y discusión

Obtención de las iminas y su caracterización

Se obtuvieron las iminas de la reacción de benzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído con la anilina, tanto por el método convencional como por el método mecanoquímico.

La anilina y el benzaldehído se purificaron por destilación antes de ser utilizados en las distintas reacciones.

En la síntesis convencional, en todos los casos se dejó la reacción en reflujo durante 2 horas y transcurrido ese tiempo se evaporó el tolueno mediante una destilación a vacío en el rotavapor y el residuo se disolvió en etanol para cristalizar el producto. La imina del *p*-nitrobenzaldehído, la *N*-(*p*-metoxibenciliden)anilina, fue la imina que más fácilmente cristalizó. Los rendimientos de la imina por el método convencional fueron aceptables (50-70%), pero fue muy laborioso el proceso de aislamiento de los productos y demandó mucho tiempo.

La síntesis mecanoquímica fue mucho menos laboriosa que la síntesis convencional y la formación de los productos se llevó a cabo en un lapso de 15 minutos, aunque se observó un cambio casi inmediato en el aspecto de la mezcla de reacción cuando reaccionó el *p*-nitrobenzaldehído con la anilina. En el caso del benzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído el cambio se observó después de transcurridos varios minutos.

Para confirmar que se habían obtenido las iminas esperadas por ambos métodos se obtuvieron los espectros de infrarrojo y de resonancia magnética nuclear protónica de los crudos de reacción de cada una de las reacciones efectuadas y se compararon con los espectros obtenidos de la base de datos de compuestos orgánicos SDBS organizado por el National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japón.

Para el caso de la *N*-bencilidenanilina se observaron en el espectro de resonancia las siguientes señales (Figura 1A): en 7.25 ppm la señal de los hidrógenos *orto* al carbono del grupo imino, en 7.28 ppm la señal del hidrógeno *para* al carbono del grupo imina, en 7.45 ppm la señal de los

hidrógenos *meta* al carbono del grupo imina, en 7.52 ppm la señal correspondiente a los hidrógenos aromáticos *meta* y *para* al nitrógeno del grupo imina, en 7.95 ppm la señal de los hidrógenos aromáticos *orto* al nitrógeno del grupo imina y en 8.50 ppm la señal correspondiente al protón del grupo imina. El espectro de RMN obtenido de la base de datos (Figura 1B) muestra un patrón de señales similar al obtenido experimentalmente, por lo que se pudo confirmar que se obtuvo el compuesto esperado.

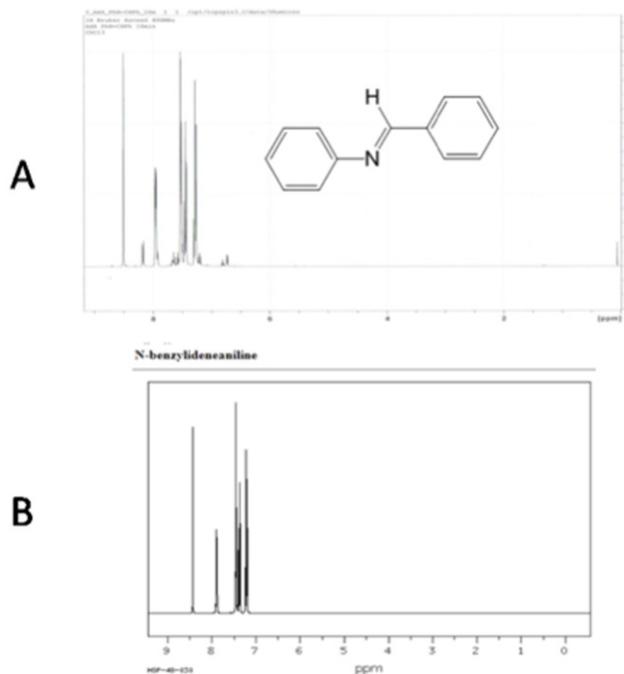


Figura 1. A. Espectro RMN ^1H experimental de la *N*-bencilidenanilina. B. Espectro RMN ^1H de la *N*-bencilidenanilina extraído de la base de datos de compuestos orgánicos SDBS organizado por el National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japón.

Para la *N*-(*p*-metoxibenciliden)anilina se observaron en el espectro de resonancia las siguientes señales (Figura 2A): en 3.9 ppm la señal del O-metilo, en 7.01 ppm la señal de los hidrógenos *meta* al carbono del grupo imino, en 7.22 ppm la señal de los hidrógenos *orto* al nitrógeno del grupo imina, en 7.27 ppm la señal de los hidrógenos *para* al nitrógeno del grupo imina, en 7.41 ppm la señal correspondiente a los hidrógenos aromáticos *meta* al nitrógeno del grupo imina, en 7.89 ppm la señal de los hidrógenos aromáticos *orto* al carbono del grupo imina y en 8.41 ppm la señal correspondiente al protón del grupo imina. El espectro de RMN obtenido de la base de datos (Figura 2B) muestra un patrón de señales similar al obtenido experimentalmente, comprobando que se obtuvo la imina correspondiente.

Para la *N*-(*p*-nitrobenziliden)anilina, se observaron en el espectro de resonancia las siguientes señales (Figura 3): en 7.30 ppm y 7.32 ppm las señales de los hidrógenos del anillo aromático que contiene al nitrógeno del grupo imino, en 8.1 ppm y 8.35 ppm las señales de los hidrógenos del anillo aromático que contiene al carbono del grupo imino y en 8.59 ppm la señal correspondiente al protón del grupo imina.

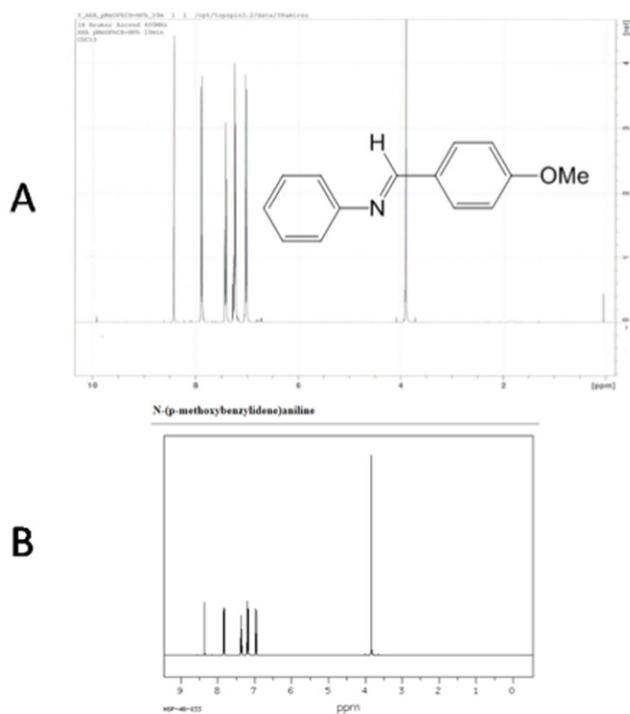


Figura 2. A. Espectro RMN ¹H experimental de la *N*-(*p*-metoxibenziliden)anilina. B. Espectro RMN ¹H de la *N*-(*p*-metoxibenziliden)anilina extraído de la base de datos de compuestos orgánicos SDBS organizado por el National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japón.

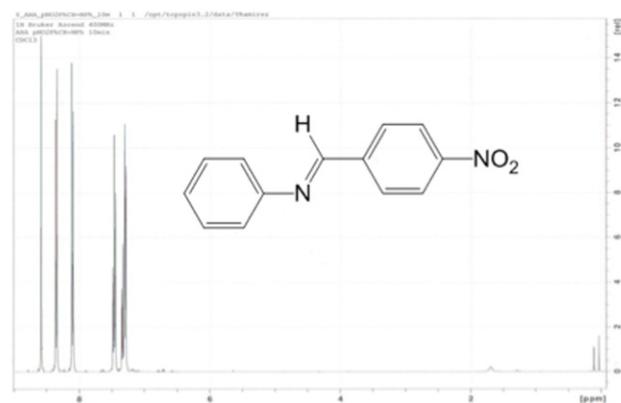


Figura 3. Espectro RMN ¹H experimental de la *N*-(*p*-nitrobenzyliden)anilina.

Efecto del sustituyente del aldehído sobre la reacción

Para determinar el efecto del sustituyente en el anillo del aldehído sobre la velocidad de reacción se monitoreó el avance de la reacción mecanoquímica de los diferentes aldehídos mediante espectroscopia de infrarrojo a diferentes tiempos (0, 2.5, 5, 7.5, 10 y 15 min), observándose la desaparición del aldehído a través de la señal del carbonilo alrededor de 1700 cm⁻¹.

Para la reacción de *p*-nitrobenzaldehído con anilina se observó en los espectros de infrarrojo que la señal característica del grupo carbonilo del aldehído (flecha azul), es visible a los 2.5 min y no hay rastro de ella a los 5 min (Figura 4), mientras que para la reacción de *p*-metoxibenzaldehído con anilina la señal del carbonilo se observa todavía a los 10 minutos, aunque ya muy pequeña (Figura 5). En el caso de la reacción de benzaldehído con anilina el comportamiento fue más parecido al del *p*-nitrobenzaldehído, es decir, que desaparece la señal del carbonilo del aldehído al pasar los 5 minutos (Figura 6).

Reacción con *p*-nitrobenzaldehído

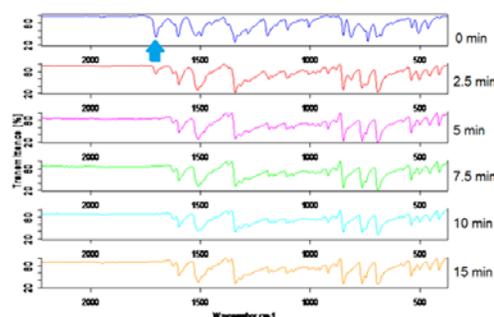


Figura 4. Espectros de infrarrojo a diferentes tiempos que muestran la evolución de la reacción mecanoquímica de anilina con *p*-nitrobenzaldehído.

Reacción con *p*-metoxibenzaldehído

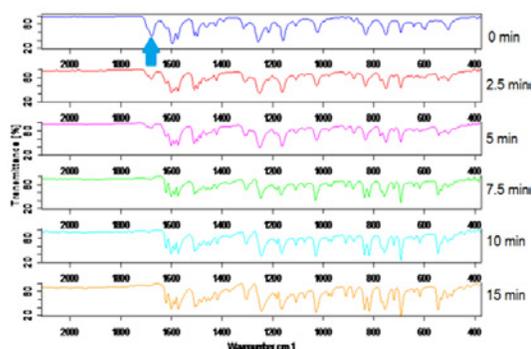


Figura 5. Espectros de infrarrojo a diferentes tiempos que muestran la evolución de la reacción mecanoquímica de anilina con *p*-metoxibenzaldehído.

Reacción con benzaldehído

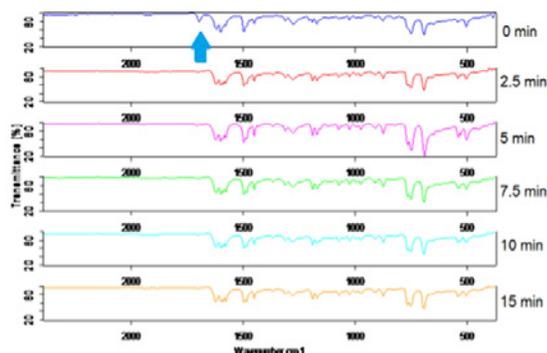


Figura 6. Espectros de infrarrojo a diferentes tiempos que muestran la evolución de la reacción mecanoquímica de anilina con benzaldehído.

Los resultados obtenidos de la evolución de las reacciones sugieren que el sustituyente electrotractor en el *p*-nitrobenzaldehído incrementa la velocidad de la reacción porque el carbono del carbonilo posee una carga positiva mayor y por ello el ataque nucleofílico de la anilina se efectuará más fácilmente que en el caso del *p*-metoxibenzaldehído, donde el sustituyente es electrodonador y disminuirá la magnitud de la carga positiva en el carbonilo.

Se realizó el cálculo teórico de las cargas atómicas de Mulliken para cada aldehído usando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto de base 3-21G, obteniendo como resultado que la carga sobre el carbonilo es de +0.278 para el *p*-nitrobenzaldehído, de +0.270 para el benzaldehído y de +0.265 para el *p*-metoxibenzaldehído (Figura 7). Estos valores sugieren que efectivamente será más susceptible al ataque del nucleofílico en el carbonilo del *p*-nitrobenzaldehído al presentar una carga positiva comparada con los otros carbonilos de los aldehídos aquí presentados.

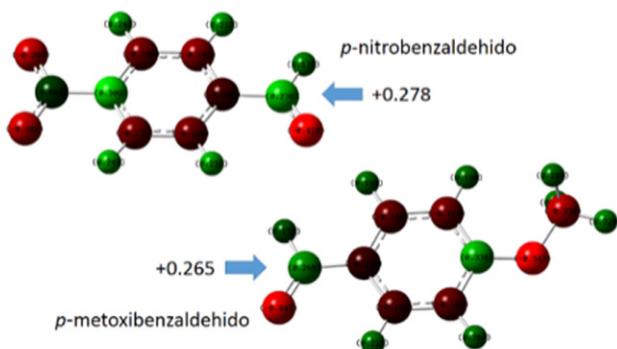


Figura 7. Cargas obtenidas mediante el cálculo teórico de las cargas atómicas de Mulliken B3LYP/6-21G para el *p*-nitrobenzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído.

Conclusiones

Se lograron obtener y caracterizar las iminas de la reacción de anilina con benzaldehído, *p*-nitrobenzaldehído y *p*-metoxibenzaldehído, por ambos métodos de síntesis.

La síntesis convencional de iminas requirió de mucho tiempo y más recursos para su ejecución (disolvente y horas de calentamiento) mientras que la síntesis mecanoquímica pudo llevarse a cabo en menor tiempo (15 min) y en ausencia de disolvente.

Se pudo apreciar que el sustituyente nitro (NO₂) electrotractor acelera la velocidad de reacción, al formarse el producto en menor tiempo que el benzaldehído, mientras que el grupo metoxi (CH₃O) electrodonador disminuye ligeramente la velocidad de reacción.

Es posible sustituir el método de síntesis de iminas convencional por el método mecanoquímico, garantizando la efectividad del procedimiento y contribuyendo al cuidado del medio ambiente por la ausencia de disolvente.

A partir de los cálculos teóricos realizados ha sido posible confirmar la disponibilidad al ataque nucleofílico de los carbonilos para la obtención de las bencilidenanilinas. El refinamiento de estos resultados es una perspectiva de trabajo a futuro que nos permite explicar de mejor manera el método mecanoquímico aquí propuesto.

Agradecimientos

Al Dr. José Luis Contreras Larios por el apoyo recibido en el laboratorio de procesos catalíticos.

Referencias

- Aly M. F., Younes M. I., Metwally S. A. M. (1994). Non-decarboxylative 1,3-dipolar cycloadditions of imines of α -amino acids as a route to proline derivatives. *Tetrahedron*, 50: 3159-3168.
- Carey F. A. (2006). *Química Orgánica*, 6ta. Ed. Mc Graw Hill, p. 738-739.
- Cushman M., Nagarathnam D., Gopal D., Chakraborti A. K., Lin C. M., Hamel E. (1991). Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.*, 34: 2579-2588.



Hadjipavlou-Litina D. J., Geronikaki A. A. (1998), Thiazolyl and benzothiazolyl Schiff bases as novel possible lipoxygenase inhibitors and antiinflammatory agents. Synthesis and biological evaluation. *Drug Des. Discov.*, 15: 199-206.

Layer R. W. (1963). The chemistry of imines. *Chemical Reviews*, 63: 489-510.

Radulovic N. S., Miltojevic A. B., Vukicevic R. D. (2013) Simple and efficient one-pot solvent-free synthesis of *N*-methyl imines of aromatic aldehydes. *Chimie*, 16: 257-270.

Schellenberg K. A. (1963). The synthesis of secondary and tertiary amines by borohydride reduction. *J. Org. Chem.*, 28: 3259-3261.

Suresh R., Kamalakkannan D., Ranganathan K., Arulkumaran R., Sundararajan R., Sak-thinathan S. P. (2013). Solvent-free synthesis, spectral correlations and antimicrobial activities of some aryl imines. *Spectrochim. Acta Part A*, 101: 239 -248.

Tsuge O., Kanemasa R. (1989). Recent Advances in Azomethine Ylide Chemistry. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 45: 231-349.