

Estudio teórico de la síntesis de iminas a partir de aldehídos y anilina

Navarrete López Alejandra Montserrat*, Azses Buseli Joseph, Ramírez Quirós Yara,
Ortiz Romero Vargas María Elba, Salazar Peláez Mónica Liliana

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

*Autor para correspondencia: amnl@azc.uam.mx

Recibido:

28/febrero/2020

Aceptado:

24/octubre/2020

Palabras clave:

TFD,
reactividad,
iminas

Keywords:

DFT,
reactivity,
imines

RESUMEN

En este trabajo mostramos un análisis que hace uso de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD) para entender el proceso de la síntesis de tres iminas por medio de un método sencillo, eficiente, amigable con el ambiente y de bajo costo a partir de tres aldehídos (benzaldehído, *p*-metoxibenzaldehído y *p*-nitrobenzaldehído) con la anilina. Se analiza el efecto del sustituyente sobre el benzaldehído a partir de un análisis de cargas de Hirshfeld y de los parámetros de reactividad global. Para las iminas sintetizadas se establece la estructura más estable y por lo tanto la más probablemente obtenida, soportando las evidencias experimentales obtenidas por los espectros de infrarrojo. Para cada una de las reacciones se muestra el estado de transición que conecta a cada una las iminas obtenidas con los reactivos a través de los perfiles de energía libre, correlacionando el resultado con la rapidez de formación de las iminas observada experimentalmente.

ABSTRACT

In this work we present an analysis employing Density Functional Theory (DFT) to understand the imines synthesis by a simple, efficient, eco friendly and low cost method, starting from three aldehydes (benzaldehyde, *p*-methoxybenzaldehyde and *p*-nitrobenzaldehyde) with aniline. Effect of the substituent over benzaldehyde was analyzed using Hirshfeld charges and global reactivity parameters. For synthesized imines the most stable structure, and then the most probably results predicted were founded, the last ones agree with experimental results by IR spectra. For each reaction, the transition state is shown and connects each obtained imine with reagents through free energy profiles, correlating with velocity of formation and experimental results.

Introducción

Las iminas son el resultado de la condensación de aminas con compuestos carbonilo y son especies generalmente estables y/o bien metaestables. Son un grupo funcional o compuesto orgánico con estructura general $RR'C=NR''$, donde R' puede ser un hidrógeno o un grupo orgánico, siendo este último caso las llamadas bases de Schiff (Carey 2006).

Han sido ampliamente usadas como intermediarios sintéticos en farmacéutica, químicos finos, agroquímicos colorantes surfactantes y materiales funcionalizados. 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).

El método tradicional de síntesis de las iminas es por medio de la reacción de aldehídos y cetonas con aminas que fue desarrollada 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.

Sin embargo, este y otros métodos de síntesis de iminas, al igual que otros, están asociados con el uso de disolventes y uso de energía para aumentar la temperatura, estos son factores ecológicamente no deseables.

Un método de síntesis simple, ecológicamente seguro, libre de disolvente, con mínimo gasto energético y con la posibilidad de obtener los productos en estados meta estable, son precisamente los procesos mecanoquímicos que realizan las transformaciones químicas y fisicoquímicas de las sustancias por medio de la energía mecánica suministrada.

Tres diferentes iminas producidas a partir de benzaldehído, p-metoxibenzaldehído y p-nitrobenzaldehído cada una reaccionando frente a la anilina han sido sintetizadas a partir de este procedimiento mecanoquímico. La formación de cada una de las iminas ha sido confirmada por los espectros de IR.

La reactividad química de las moléculas ha sido ampliamente estudiada y desarrollada bajo el esquema de la Teoría de Funcionales de la Densidad, TFD (Domingo et al., 2016). Se sabe que la reactividad de una molécula está controlada por sus propiedades electrónicas.

En este trabajo presentamos un estudio de la estabilidad de las posibles configuraciones del producto que se

pueden formar durante la síntesis de cada una de las tres iminas. Los tiempos de reacción son muy cortos y tienen una relación con el tipo de sustituyente presente en el sistema aromático del aldehído. El análisis de cargas de Hirshfeld (Hirshfeld, 1977) refuerza y confirma el sitio en que se llevara a cabo el enlace entre el aldehído y la anilina y el efecto sobre el tiempo de reacción. El mecanismo de formación de iminas es confirmado a través de la determinación de los intermediarios y de uno de los estados de transición clave en esta reacción.

Metodología

Cálculos Químico - cuánticos

Todos los cálculos fueron llevados a cabo usando el programa de estructura electrónica Gaussian09. Las geometrías fueron optimizadas usando el funcional híbrido B3LYP, que es uno de los mejores para el estudio de reacciones orgánicas, el conjunto de base empleado fue el cc-pVTZ. El análisis vibracional armónico se llevó a cabo para los reactivos, especies intermedias y productos para asegurar que las geometrías correspondan al punto mínimo de energía. Los estados de transición se encontraron a través de proponer estructuras pausibles, optimizándolas bajo el esquema TS implementado en Gaussian09 donde la optimización se lleva a cabo usando la primera y segunda derivada, es decir, siguiendo el vector propio.

Los parámetros de reactividad estudiados son el potencial químico, μ . Calculado de la siguiente manera:

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2}$$

Este parámetro está asociado con la facilidad del sistema para intercambiar densidad electrónica con el entorno.

La dureza química;

$$\eta = E_{LUMO} - E_{HOMO},$$

podemos pensarla como la resistencia de una molécula para intercambiar densidad electrónica con el medio.

Otro parámetro importante es la electrofiliidad, ω , definida como

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Mide la tendencia de un electrófilo para adquirir una cantidad extra de densidad electrónica. Finalmente, la nucleofiliidad,

$$N = E_{HOMO} - E_{HOMO}^{TCE}$$

Este índice está referido al tetracianoetileno (TCE), el cual es la especie neutra más electrofílica.

Resultados y discusión

Estabilidad de las configuraciones

La figura 1 se muestra la reacción general de la formación de iminas. El estudio se ha realizado a partir del benzaldehído, que llamaremos Reactivo 1 y en consecuencia la imina sintetizada a partir de este Reactivo y la anilina será *Imina 1*. Para la *Imina 2*, el Reactivo 2 es el p-metoxibenzaldehído y el p-nitrobenzaldehído es el Reactivo 3 y produce la *Imina 3*.

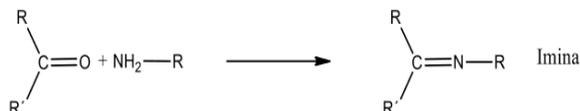


Figura 1. La reacción general es la que se muestra. Donde R' = (1) C₆H₅, (2) p-C₆H₄OCH₃, (3) p-C₆H₄NO₂. En el aldehído, R = H

En la figura 2 se muestran dos posibles conformaciones de las iminas sintetizadas.

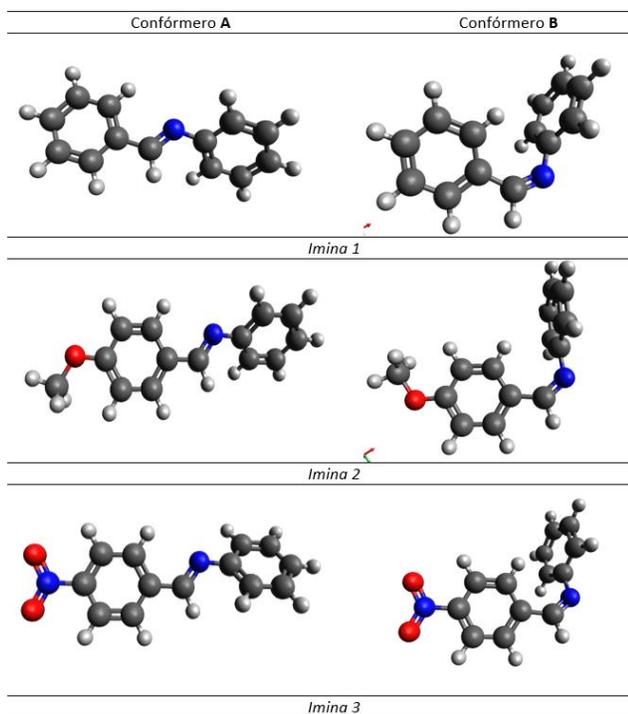


Figura 2. Posibles conformaciones de las iminas sintetizadas.

Podemos observar que las estructuras espaciales no son planas y que particularmente los conformeros B, presentan una interacción tipo Π - Hidrógeno, forma T. Una interacción Π - Π entre los anillos aromáticos no llega a formarse, no es posible tener a los anillos paralelos.

La tabla 1, muestra la diferencia de energía entre los conformeros A y B para cada imina producida, estas conformaciones corresponden a mínimos locales. Para

los tres casos, el conformero A es más estable que el B. Sin embargo, estas diferencias de energía no son particularmente grandes como para descartar la presencia de los conformeros B. Podríamos señalar que ambos conformeros pueden estabilizarse, pero que el conformero A podría estar presente en una cantidad un poco mayor que B.

Tabla 1. Diferencia de energía entre el conformero A y el B de cada imina, ΔE (A-B).

Imina	ΔE (kcal/mol)
1	-6.60
2	-6.38
3	-7.26

Energía de formación

Las reacciones de aldehídos con aminas son generalmente exotérmicas, sin embargo, observamos de la figura 3 que las energías de formación en este caso son endotérmicas. Esto lo podemos explicar a partir de recordar que el método de síntesis que estamos estudiando requiere de suministrar energía para llevar a cabo la reacción. Es importante recordar que la síntesis se lleva a cabo sin solvente ni aumentando la temperatura por calentamiento, la energía se suministra a través de la molienda mecánica de los reactivos.

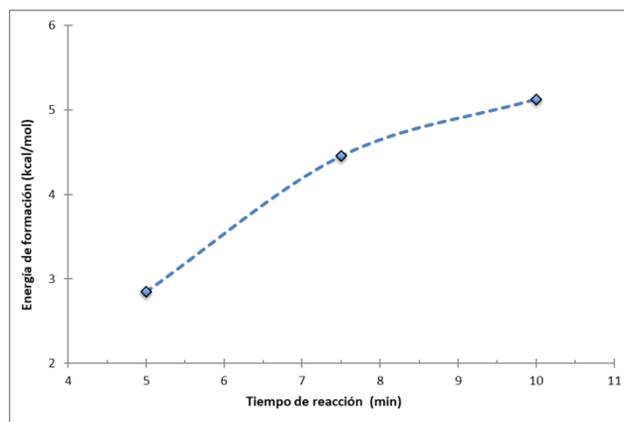


Figura 3. Relación entre la energía de formación (electrónica) y el tiempo de reacción. *Imina 1*, 7.5 min; *Imina 2*, 10 min; *Imina 3*, 5 min.

La figura 3 muestra la relación entre la energía de formación con respecto al tiempo de reacción, este tiempo de reacción se determinó experimentalmente a partir de la toma de espectros IR cada 2.5 minutos, siguiendo la desaparición de la señal correspondiente al grupo carbonilo y la aparición característica del enlace C=N. La *Imina 3* está formada a los 5 minutos y la energía de formación es la más baja.

Parámetros de reactividad

La reactividad de moléculas orgánicas ha sido ampliamente estudiada a través de índices de reactividad basados en la TFD, algunos de los más relevantes para el estudio de reactividad orgánica se presentan en la tabla 2. Estos índices nos dan una idea de cómo reaccionara el reactivo frente a la anilina para la formación de la imina correspondiente.

El potencial químico, revela que el p-nitrobenzaldehído es mejor aceptor de electrones de entre los tres reactivos, siendo el reactivo 2 el de menor disposición para aceptar electrones. De la tabla 2, vemos que el reactivo 3 es el que muestra menor resistencia a intercambiar densidad electrónica, siendo el más duro el reactivo 1. Para evaluar la electrofilicidad de una molécula, tenemos que si $\omega > 1.5$ eV es considerada como fuerte electrófilo. Así tenemos que los reactivos son fuertes electrófilos. Mientras que la anilina es considerada como un electrófilo marginal al tener un valor de 0.78 eV.

De igual manera, para el índice de nucleofilicidad tenemos una escala que nos indica la fuerza nucleofilica. Los reactivos 2 y 3 son considerados moderados, mientras que el reactivo 3, es un nucleófilo marginal. La anilina es un fuerte nucleófilo, $N = 3.72$ eV

Tabla 2. Parámetros de reactividad global para los reactivos tres aldehídos reaccionaron frente a la anilina.

Reactivo	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	N (eV)
1	-4.63	5.20	2.06	2.18
2	-4.17	4.98	1.75	2.75
3	-5.59	4.47	3.50	1.59

Cargas de Hirshfeld

El análisis de carga nos da una idea de la distribución electrónica dentro de la molécula, dando la pauta para visualizar los átomos que han incrementado el número de electrones y en los cuales existe deficiencia. Sabemos que la reacción se lleva a cabo desde el nitrógeno de la amina hacia el carbonilo. En la tabla 3, se muestra la carga de los átomos de C y de O del carbonilo para cada reactivo. El Reactivo 2 tiene al grupo metoxi en posición *para*, este grupo ha inducido el aumento de la densidad electrónica en el anillo y en el carbonilo, lo cual se puede confirmar con la mayor carga en el átomo de oxígeno. El efecto contrario es observado para el reactivo 3, el grupo nitro saca densidad electrónica y por lo tanto la carga del átomo de oxígeno del carbonilo es la menor.

Tabla 3. Carga de Hirshfeld para los átomos de carbono y oxígeno del carbonilo de cada reactivo.

Reactivo	1	2	3
C	0.136	0.127	0.144
O	-0.250	-0.261	-0.234

Energía de activación

El mecanismo de reacción consta de al menos 3 especies intermedias y 4 estados de transición. Sin embargo, el segundo estado de transición, junto con la formación del hemiaminal son pasos claves para entender la rápida formación de la *Imina 3* sobre las otras dos y el efecto del sustituyente. La energía de activación para llegar al estado de transición, TS2 se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Sobre el carbonilo.

Imina	ΔE (TS2) (kcal/mol)
1	-76.67
2	-86.10
3	-49.12

Observamos que la formación de la *Imina 3* se ve favorecida sobre las *Iminas 1* y *2* por la menor energía de activación que presenta el estado de transición, asimismo la formación del hemiaminal energéticamente se alcanza al haber una brecha de solo 34 kcal/mol.

Conclusiones

Estudiamos la reacción y estabilidad de tres iminas sintetizadas a partir de un método amigable con el medio ambiente, el cual está libre de solventes y no se aumenta la temperatura por calentamiento del sistema de reacción. A través de los cálculos de estructura electrónica, pudimos establecer el conformero más probablemente producido. Sin embargo, es posible encontrar una cantidad casi equimolar de ambos conformeros en los tres casos, pues cabe recordar que el error de cálculo está en el 3%. Calculando la energía de formación a partir de las energías electrónicas de los productos y reactivos observamos el carácter endotérmico de la reacción, es necesario suministrar energía a través de un procedimiento mecánico. Encontramos que la energía de formación muestra una clara correspondencia con el tiempo de reacción determinado experimentalmente, donde se observa que la *Imina 3* se forma rápidamente, en 5 minutos con la menor energía de formación. Los parámetros de reactividad explican el comportamiento de los reactivos involucrados y las cargas de Hirshfeld corroboran el

efecto del sustituyente en el benzaldehído, propiciando el aumento de carga electrónica en el sistema por parte del grupo metoxilo y al ser la anilina un nucleófilo la reacción es más lenta. Lo contrario ocurre con el grupo nitro, que extrae carga del sistema facilitando el ataque nucleofílico de la anilina. Finalmente, la formación de la Imina 3 se da, junto con las evidencias ya mencionadas, por una baja energía de activación hacia el estado de transición para finalmente obtener una imina estable que ha sido caracterizada con espectroscopia IR.

Es importante señalar que el efecto de los sustituyentes es muy claro en esta síntesis de iminas, el benzaldehído al no tener grupos activantes ni desactivantes, permanece como una especie intermedia en reactividad en comparación con los otros dos reactivos estudiados. Como de trabajo futuro, podemos estudiar el efecto de las posiciones de los grupos metoxi y nitro sobre la energía de formación, los tiempos de reacción y si cambian los parámetros de reactividad, así como refinar el mecanismo de reacción en la producción de iminas por acción mecanoquímica.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo agradecemos al Laboratorio de Supercómputo y Visualización en Paralelo (LSVP) de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa por las facilidades en el uso de recursos de cómputo, así como del código computacional. AMN-L agradece a PRODEP por el apoyo recibido a través de la convocatoria para Nuevos Profesores de Tiempo Completo.

Referencias

- 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.
- Domingo L.R., Ríos-Gutiérrez M., Pérez P. (2016). Applications of the conceptual density functional theory indices to organic chemistry reactivity. *Molecules*, 21: 748-770.
- 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.
- Hirshfeld F.L. (1977). Bonded-atom fragments for describing molecular charge densities. *Theoretica chimica acta*, 44: 129-138.
- Layer R.W. (1963). The chemistry of imines. *Chemical Reviews*, 63: 489-510.
- 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.