



Síntesis de la *N,N*-diisopropiletanoamida y *N,N*-dibutiletanoamida mediante métodos de activación no convencionales: microondas y ultrasonido

**Joel O. Ovalle Rodríguez, Aidé Sáenz Galindo*, Catalina M. Pérez Berúmen,
Lluvia I. López López, Leticia Barajas Bermúdez**

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas,
Universidad Autónoma de Coahuila. Saltillo, Coahuila. México.

(* aidesaenz@uadec.edu.mx)

Recibido: 20/10/2010

Revisado: 28/10/2010

Aceptado: 06/12/2010

Resumen

En la presente investigación se sintetizaron dos amidas: *N,N*-diisopropiletanoamida y *N,N*-dibutiletanoamida, empleando dos diferentes fuentes de activación no convencionales: microondas y ultrasonido. Se demostró que el uso del microondas en este tipo de síntesis aumenta considerablemente los rendimientos y disminuye los tiempos de reacción. En la síntesis de *N,N*-diisopropiletanoamida se obtuvieron rendimientos de 75% para la síntesis asistida por microondas (SAM) y 35% en la síntesis asistida por ultrasonido (SAUS). Los rendimientos para la *N,N*-dibutiletanoamida fueron de 73% (SAM) y 45% (SAUS). Los tiempos de reacción empleados fueron 15 min. (SAM) y 7 horas (SAUS). Cabe destacar que todas las reacciones fueron llevadas a cabo en una sola etapa y en ausencia de solvente.

Palabras claves: Fuentes de activación; Microondas; Ultrasonido

Abstract

In the present investigation two amides were synthesized: *N,N*-diisopropiletanoamida and *N,N*-dibutiletanoamide, using two different non-conventional sources of activation: microwave and ultrasound. It was shown that the use of microwaves in this type of synthesis greatly increases yields and decreases reaction times. In the synthesis of *N,N*-diisopropiletanoamide yields were about 75% for the synthesis assisted by microwaves (SAM) and 35% in the ultrasound-assisted synthesis (SAUS). The yields for the *N,N*-dibutiletanoamide were 73% (SAM) and 45% (SAUS). The reaction times employed were 15 min. (SAM) and 7 hours (SAUS). It is noteworthy that all reactions were carried out in a single step and in the absence of solvent.

Keywords: Activations sources; Microwaves; Ultrasonic.

Introducción

Las amidas son compuestos orgánicos derivados del amoníaco con uno o más grupos alquilo o arilo enlazado al átomo de nitrógeno¹. Dentro de las amidas están incluidos algunos compuestos biológicos importantes como las proteínas. Las amidas realizan muchas funciones en los seres vivos, tales como la biorregulación, neurotransmisión y defensa contra los depredadores, analgésicos, entre otras tantas. En la naturaleza se encuentran comúnmente; una de las más conocidas es la urea, una diamida que no contiene cadenas hidrocarbonadas. Debido a su alto grado de actividad biológica, muchas amidas se utilizan como drogas y medicamentos, además de tener importantes aplicaciones en el área de polímeros²⁻⁵ y, recientemente,

han tenido uso en el área de la nanotecnología⁶. En la actualidad existen diferentes rutas sintéticas para la obtención de diversas amidas, por ejemplo: a partir de halogenuros de alquilo con amoníaco⁷, aminas primarias o secundarias⁸, con lo que resultan amidas primarias, secundarias o terciarias, con diferentes aplicaciones, destacando las aplicaciones farmacéuticas. Bandichhor y colaboradores⁹ reportaron en el 2007, el uso del ácido bórico para catalizar la reacción en una sola etapa, entre un ácido orgánico y aminas secundarias y primarias para preparar amidas con aplicaciones farmacéutica; destacaban que el ácido bórico es económico, y amigable con el medio ambiente. En este mismo año Varala y colaboradores¹⁰ reportan la obtención de amidas empleando catalizadores de rutenio, reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente, libre de solventes y

presentando una alta eficiencia atómica. Además de los métodos químicos existen diferentes métodos enzimáticos para la obtención de amidas^{11,12}.

Hoy en día los métodos de activación empleados para la obtención de amidas son, por lo general, mediante calentamiento convencional (CC), empleando mantas, parrillas o placas de calentamiento, baño maría y baño de aceite o bien reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente. Estas fuentes de activación son relativamente lentas e ineficientes para transferir energía en forma de calor y se recurre al uso de catalizadores como aceleradores de reacción. En 1986 se reportaron los primeros experimentos en química orgánica empleando como fuente de activación las microondas, donde se demostró que las reacciones estudiadas fueron llevadas a cabo en menor tiempo. Esto se debe a que la energía interactúa con los reactivos involucrados a nivel molecular acelerando sorprendentemente la velocidad de reacción¹³. Hasta la fecha existen infinidad de reportes en la literatura que apoyan esta teoría, donde al involucrar las microondas en diferentes procesos químicos se favorecen las velocidades de reacción¹⁴⁻²⁰. Otra fuente de activación importante es el ultrasonido, siendo una de sus principales aplicaciones la limpieza de material de vidrio, empleado en síntesis orgánica. Sin embargo desde hace más de dos décadas su uso como fuente de activación, asistiendo diferentes reacciones orgánicas, ha ido en aumento²¹⁻²⁶.

Este tipo de fuentes de activación no convencionales, apoyan fuertemente los principios de la *Química Verde*, debido a que reducen los tiempos de reacción, disminuyendo así el tiempo de exposición a los reactivos químicos que en algunas ocasiones son tóxicos para el operador que los manipula.

En el presente trabajo de investigación se describen las condiciones bajo las cuales se realizaron las reacciones para la obtención de la N,N-diisopropiletanoamida y N,N-dibutiletanoamida, empleando fuentes de activación no convencional como microondas y ultrasonido, en ausencia de solvente,

Parte experimental

Caracterización general

Espectroscopia infrarroja (FT-IR) con ATR. Para llevar a cabo la caracterización espectroscópica de FT-IR con ATR, se empleó un equipo FT-IR Perkin Elmer GX-00, con dispositivo de ATR con punta de diamante, Perkin Elmer Spectrum GX. Las bandas se expresan en % de transmitancia contra número de onda cm^{-1} .

Cromatografía en capa fina (CCL). Todas las reacciones fueron monitoreadas por CCL. Se usó silica gel con indicador fluorescente (Merck) como fase estacionaria, como fase móvil se usó una solución 1:1 hexanos (Aldrich):éter etílico (Aldrich), grado reactivo.

Síntesis de las amidas

Mediante calentamiento convencional (SACC). Para llevar a cabo este tipo de síntesis se emplearon sistemas de reflujo a microescala con trampa Dean-Stark, usando matraces de 50mL, empleando como fuente de activación, mantas de calentamiento y agitación magnética, el tiempo de reacción fue de 12h. Los productos fueron purificados mediante extracción, empleando cloroformo (Aldrich) y pentano (Aldrich), grado reactivo.

- Síntesis de la N,N-diisopropiletanoamida. La reacción fue llevada a cabo adicionando 4,15 mL (29,70 mmol) de diisopropilamina, seguido de 2,65 mL (50 mmol) de ácido acético, empleando una estequiometría (2:1). Se obtuvo un líquido de color amarillo, presentando 35% de rendimiento.
- Síntesis de la N,N-dibutiletanoamida. Para la obtención de esta amida se adicionaron 3,19 mL (23,20 mmol) de dibutilamina, seguido de 2,65 mL (46,40 mmol) de ácido acético, empleando una estequiometría (2:1). Se obtuvo un líquido de color amarillo claro, presentando un 36% de rendimiento.

Asistida por ultrasonido (SAUS). Para llevar a cabo las síntesis asistidas por ultrasonido, se empleó un baño de agua con radiación ultrasónica; Marca Branson modelo 5510, de capacidad de 5L, todas las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, en ausencia de solvente, empleando un matraz de 50 mL, el tiempo de reacción fue de 7h. Los productos de reacción fueron purificados mediante extracción.

- Síntesis de la N,N-diisopropiletanoamida. El ensayo fue llevada a cabo mediante la reacción entre 4,15 mL (29,70 mmol) de diisopropilamina, seguido de la adición de 2,65 mL (50 mmol) de ácido acético, empleando una estequiometría (2:1), obteniéndose un 35% de rendimiento.
- Síntesis de la N, N-dibutiletanoamida. Para la obtención de este tipo de amida se adicionaron 3,19 mL (23,20 mmol) de diisopropilamina, seguido de 2,65 mL (46,40 mmol) de ácido acético, empleando una estequiometría (2:1), obteniéndose un 45% de rendimiento.

Asistida por microondas (SAM). Para llevar a cabo este tipo de síntesis se empleó un equipo de microondas focalizado CEM, modelo Discover, las reacciones fueron

llevada a cabo en viales de vidrio pyrex de 5 ml, especiales para microondas, se usaron condiciones de reacción suaves: potencia de 200W con una temperatura de 80 °C, empleando 15 minutos de irradiación. Cabe destacar que para este tipo de síntesis no se requirió purificación.

- Síntesis de la N,N-diisopropiletanoamida. Se adicionó 2,44 mL (29,70 mmol) de la diisopropilamina, seguida de la adición de 0,99 mL (46,40 mmol) del ácido acético, una vez realizada la mezcla de reacción, ésta fue sometida al equipo de microondas, obteniendo un 75% de rendimiento.
- Síntesis de la N,N-dibutiletanoamida. Se adicionó 1,45 mL (23,20 mmol) de la dibutilamina, seguida de la adición de 0,99 mL (50mmol) del ácido acético, una vez realizada la mezcla de reacción esta fue sometida al equipo de microondas, obteniéndose un 73% de rendimiento (figura 1).

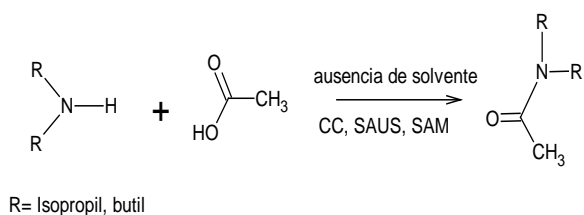


Figura 1: Reacción general para la obtención de la N,N-diisopropiletanoamida y N,N-dibutiletanoamida.

Purificación de las amidas

Una vez concluidos los tiempos de reacción de las diferentes reacciones mediante calentamiento convencional y ultrasonido, el crudo de reacción fue sometido a purificación por extracción con cloroformo (Aldrich) y una serie de tres lavados con pentano (Aldrich), para después ser llevado al rotavapor hasta la eliminación del solvente. Posteriormente los productos fueron congelados y liofilizados para ser secados totalmente, seguido de la caracterización espectroscópica por FT-IR (ATR).

Discusión de resultados

Síntesis de N,N-diisopropiletanoamida mediante calentamiento convencional, asistencia por ultrasonido y por microondas.

La síntesis de diferentes amidas, tanto alifáticas como aromáticas, por lo general es llevada a cabo mediante calentamiento convencional empleando mantas de calentamiento, baños de arena o de aceite, entre otros. Las síntesis asistidas por ultrasonido y por microondas

son poco empleadas para la obtención de este tipo de compuestos orgánicos. En esta sección se presentan y discuten los resultados obtenidos de la síntesis de N,N-diisopropiletanoamida obtenida mediante calentamiento convencional (SACC), asistida por ultrasonido (SAUS) y asistida por microondas (SAM); las primeras dos metodologías presentaron resultados muy similares, obteniendo un 35% de rendimiento para SACC y SAUS, mientras que en la SAM se obtuvo un 75% de rendimiento; cabe destacar que todos los ensayos fueron llevados a cabo en ausencia de solventes. En la figura 2, se muestran los espectros de FT-IR (ATR) de la amida en estudio, obtenida mediante las tres diferentes metodologías, observándose similitud en los tres espectros. Se destaca la presencia de las bandas en 1622 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos C=O, en 1551 cm^{-1} se aprecian los estiramientos N-C=O, en 1259 cm^{-1} se observan las bandas C-N características de las amidas. Con base en los resultados obtenidos se puede establecer que el uso de la microondas resultó ser una alternativa viable para la obtención de la N,N-diisopropiletanoamida, empleando tan solo 15 minutos de irradiación, mientras que en SACC y SAUS se empleó 12h y 7h respectivamente, además del incremento en % de rendimiento.

Síntesis de N,N-dibutiletanoamida empleando calentamiento convencional, asistencia por ultrasonido y por microondas.

Para la obtención de la N,N-dibutiletanoamida se emplearon tres diferentes fuentes de activación: calentamiento convencional, ultrasonido y microondas. El producto fue obtenido por la reacción de sustitución nucleofílica entre la dibutilamina y el ácido acético, obteniendo un 36% de rendimiento en la SACC, mientras que para en SAU y SAM, 45 y 73%, respectivamente. Lo interesante de este tipo de reacciones es que fueron llevadas a cabo en ausencia de solvente, empleando los reactivos como medio de reacción debido a que los dos reactivos involucrados son líquidos. La N,N-dibutiletanoamida fue caracterizada por FT-IR (ATR), mostrándose los espectros en la figura 3, donde se destacan las siguientes bandas: en 3449 cm^{-1} se observan los alargamientos de C-H de los sustituyentes de la dibutilamina, en 1639 cm^{-1} los estiramientos correspondiente a C=O de la amida en estudio, en 1226 cm^{-1} se hace notar el estiramiento C-N. Se puede asegurar que la reacción fue llevada a cabo completamente debido a que no se tiene evidencia de las bandas características de los reactantes.

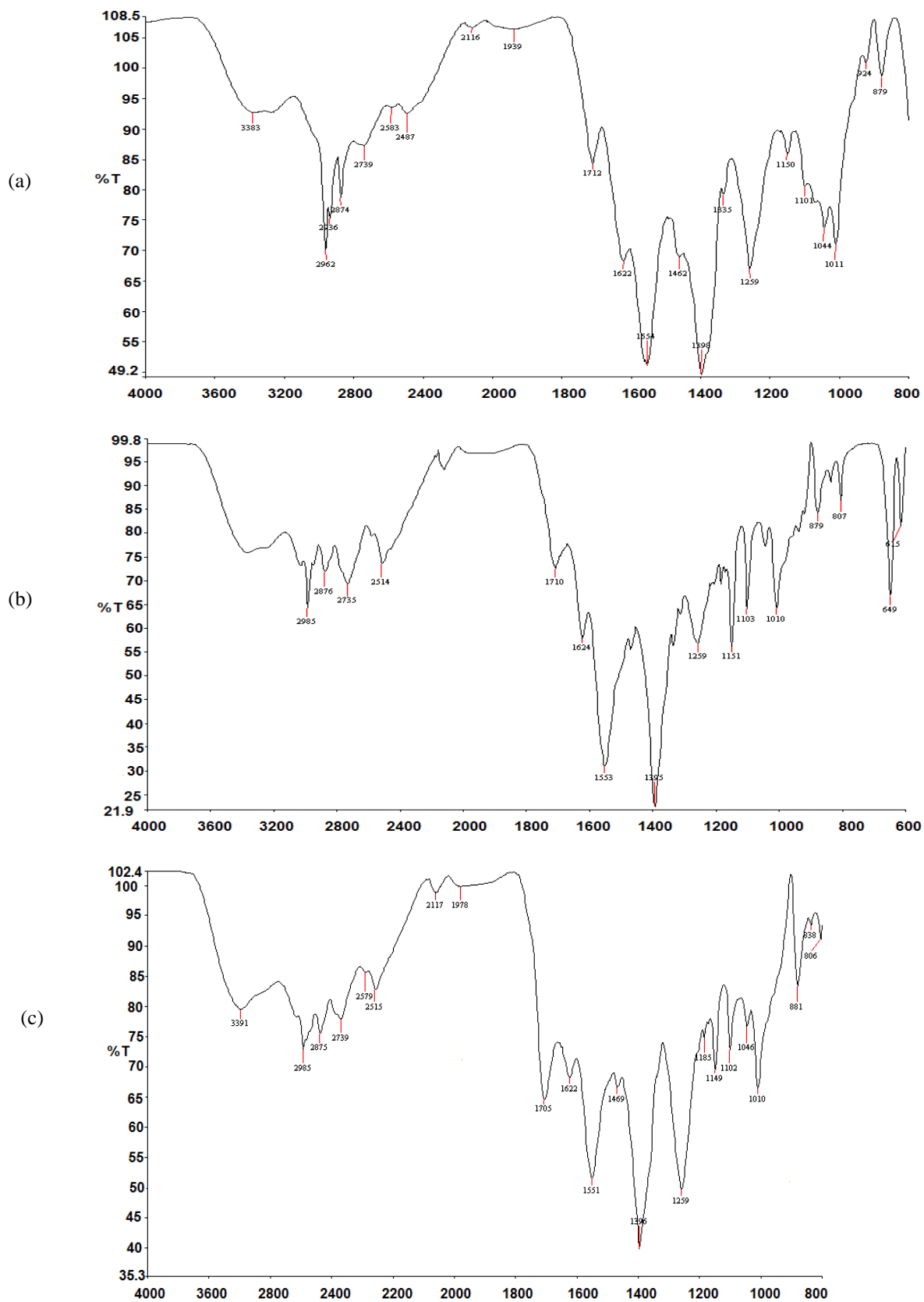


Figura 2: Espectros de FT-IR (ATR) de la *N,N*-diisopropil-etanoamida, mediante SCC (a), SAM (b) y SAU(c).

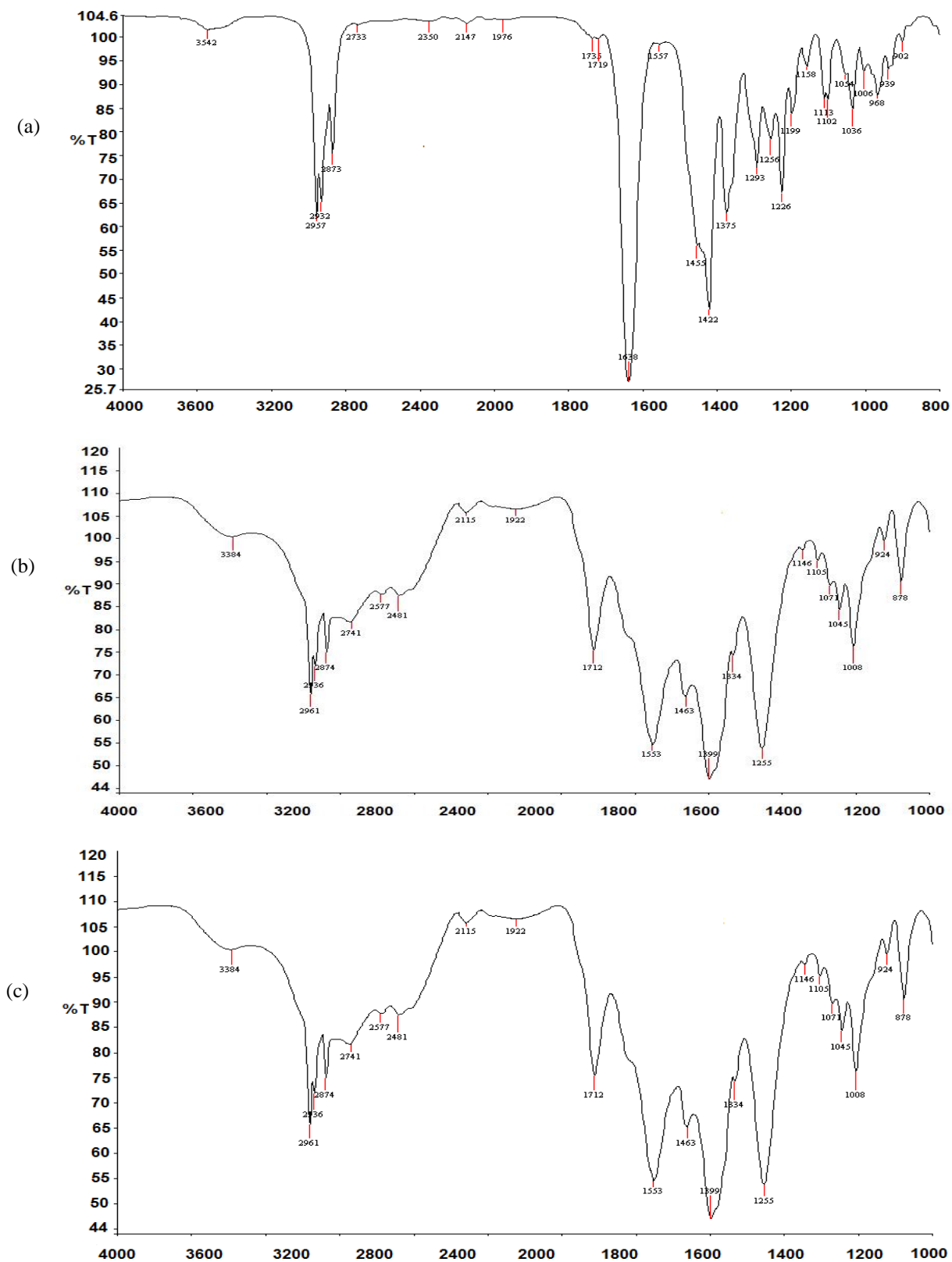


Figura 3: Espectros de FT-IR (ATR) de la *N,N*-dibutiletanoamida, mediante SCC (a), SAM (b) y SAU(c).

Conclusiones

Se lograron sintetizar dos diferentes amidas la N,N-diisopropiletanoamida y la N,N-dibutiletanoamida, mediante tres diferentes metodologías, SACC, SAU y SAM, llevadas a cabo en ausencia de solvente, obteniéndose los mejores resultados para la SAM. Mediante este tipo de fuente de activación se necesitaron tiempos de reacción muy cortos, lo cual favorece la obtención de producto de manera concertada, evitando la formación de subproductos. Para las SAUS y SCC, los resultados fueron muy similares en cuanto a pureza y rendimiento de las amidas obtenidas, sin embargo entre ambos se recomienda el uso del ultrasonido debido a que representa ahorro de energía, al ser comparado con la SCC. En general se puede concluir que el uso de fuentes de activación no convencional como es el caso de las microondas y el ultrasonido puede ser una gran alternativa para la síntesis de amidas de este tipo.

Referencias

1. L Wade. Química Orgánica, V Edición, PEARSON, Prentice Hall; Madrid, España, Capítulo 6, 225 (2004).
2. T Griesser, J Kuhlmann, M Wieser, W Kern, G Trimmel. UV-Induced Modulation of the Refractive Index and the Surface Properties of Photoreactive Polymers Bearing *N*-Phenylamide Groups. **Macromolecules**, **42** (3), 725–731(2009).
3. Ch Chu, T Imae. Synthesis of Poly(amidoamine) Dendrimer with Redox-Active Spacers. **Macromolecules**, **42**(6), 2295–2299 (2009).
4. H Ajiro, H Akashi. Radical Polymerization of Novel *N*-Substituted-*N*-vinylacetamides and Regulated Polymer Structures by Bulky Substituents and Menthol Coordination. **Macromolecules**, **42**(2), 489–493 (2009).
5. B Roberts, G Krippner, M Scanlon, D Chalmers. Molecular Dynamics of Variegated Polyamide Dendrimers, **Macromolecules**, **42** (7), 2784–2794 (2009).
6. A Gress, A Heilig, B Smarsly, M Heydenreich, H Schlaad. Hydrogen-Bonded Polymer Nanotubes in Water. **Macromolecules**, **42**(12), 4244–4248 (2009).
7. S. Pine, J. B. Hendrickson, D. J. Cram, G. S. Hammond. Química Orgánica, IV Edición, Mc Graw Hill; México, España, Capítulo 8, 347 (1998).
8. “Obtención de Amidas Aromáticas, con Posible Aplicaciones Farmacológicas” Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias Químicas. UAdeC. Sánchez Eguía B. Saltillo, Coah. México. (2010).
9. R Mylavarapu, G Kondaiah, N Kolla, R Veeramalla, P Koilkonda, A Bhattacharya, R Bandichhor. Boric acid catalyzed amidation in the synthesis of active pharmaceutical ingredients. **Org. Process Res. Dev.**, **11**(6), 1065–1068 (2007).
10. R Varala, A Nasreen, S Adapa. Ruthenium (III) acetylacetonate [Ru(acac)₃]- an efficient recyclable catalyst for the acetylation of phenols, alcohols, and amines under neat conditions. **Can. J. Chem.** **85**(2), 148-152 (2007).
11. H Nanba, Y Yasohara, J Hasegawa, S Takahashi. Bioreactor systems for the production of optically active amino acid and alcohols. **Org. Process. Res. Dev.**, **11**(3), 503-508 (2007).
12. E Abbate, D Palmero, J Castagnino, M Cufre, A Doval, R Esteban, A Kuriger, L Lomondi, E Moraña, R Musilla, C Pibida, A Putruele, S Tanco, M Vescovo. Tratamiento de la tuberculosis. Guía práctica elaborada por la Sección Tuberculosis, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria. **Medicina (B. Aires)**, **67**(3), 295-305 (2007).
13. D Bogdal. Microwave-assisted Organic Synthesis: One Hundred Reaction Procedures, Volume 25, Elsevier, Krakow, Poland (2005).
14. K Prasad, P Bahadur, R Meena, A Siddhanta. Facile solvent free synthesis of polymerised sucrose functionalised polyoxyethylene (23) lauryl ether by microwave irradiation. **Green Chem.**, **10**, 1288-1293 (2008).
15. K Choi, G Tompsett, C Conner. Microwave assisted synthesis of silicalite-power delivery and energy consumption. **Green Chem.**, **10**, 1313-1317 (2008).
16. N Leadbeater, V Williams, T Barnard, M Collins. Open-Vessel Microwave-Promoted Suzuki Reactions Using Low Levels of Palladium Catalyst: Optimization and Scale-Up. **Org. Process. Res. Dev.**, **10**, 833-837 (2006).
17. H Katsuki, N Kamochi, S Komarneni. Novel Energy-Saving Materials for Microwave Heating. **Chem. Mater.**, **20**(15), 4803-4807 (2008).
18. A Giuglio-Tonolo, T Terme, P Vanelle. Solventless microwave assisted protocol for synthesis of arylalkyl-piperazines using Cs-base. **Green Chem.**, **11**, 160-162 (2009).
19. Y Kabri, A Gellis, P Vanelle. Microwave-assisted synthesis in aqueous medium of new quinazoline derivatives as anticancer agent precursors. **Green Chem.**, **11**, 201-208 (2009).
20. P Zhu, J Zhang, J Wu, J Zhang. Microwave-Assisted Synthesis of Various ZnO Hierarchical Nanostructures: Effects of Heating Parameters of Microwave Oven. **Cryst. Growth Des.**, **8**(9), 3148–3153 (2008).
21. X Li, Y Li, S Li, W Zhou, H Chu, W Chen, Z Tang. Single Crystalline Trigonal Selenium Nanotubes and Nanowires Synthesized by Sonochemical Process. **Cryst. Growth Des.**, **5** (3), 911–916 (2005).
22. L Qiu, Z Li, Y Wu, W Wang, T Xu, X Jiang. Facile synthesis of nanocrystals of a microporous metal–organic framework by an ultrasonic method and selective sensing of organoamines. **Chem. Commun.**, **31**, 3642–3644 (2008).

23. S Jung, E Oh, K Lee, Y Yang, Ch Park, W Park, S Jeong. Sonochemical Preparation of Shape-Selective ZnO Nanostructures. **Cryst. Growth Des.**, **8(1)**, 265–269 (2008).
24. X Li, J Zhao, Q Li, L Wang, S Tsang. Ultrasonic chemical oxidative degradations of 1,3-dialkylimidazolium ionic liquids and their mechanistic elucidations. **Dalton Trans.**, **19**, 1875–1880 (2007).
25. Y Song, W Chen, X Chen. Ultrasonic Field Induced Chiral Symmetry Breaking of NaClO₃ Crystallization. **Cryst. Growth Des.**, **8(5)**, 1448–1450 (2008).
26. I Gülseren, J Coupland. Excess Ultrasonic Attenuation Due to Solid–Solid and Solid–Liquid Transitions in Emulsified Octadecane. **Cryst. Growth Des.**, **7(5)**, 912–918 (2007).