

## AMIDACIÓN DE AMINAS TERCIARIAS PROMOVIDO POR NANOPARTICULAS DE COBRE SOPORTADAS SOBRE CARBON ACTIVADO

Agustina E. Mancini, Eduardo Buxaderas, Gabriel Radivoy y Yanina F. Moglie

INQUISUR-CONICET-Departamento de Química, Universidad Nacional del Sur, Avda. Alem 1253, (8000) Bahía Blanca, Argentina. E-mail: [ymoglie@uns.edu.ar](mailto:ymoglie@uns.edu.ar)

### Introducción

Una de las transformaciones más importantes en química orgánica sintética es la formación de amidas y esto se debe a que están presentes en diversos materiales, biopolímeros, productos farmacéuticos y compuestos biológicamente activos.<sup>1</sup> La obtención de amidas representa la herramienta sintética más utilizada para la formación de péptidos a través de la conexión de proteínas.

Existen diversas metodologías de síntesis de amidas, sin embargo en su mayoría requieren de la activación de ácidos carboxílicos, utilizan metales costosos, ligandos, altas temperaturas, generan desechos y carecen de economía atómica.<sup>2</sup> Es por eso que surge la necesidad del diseño de nuevas metodologías de síntesis que transcurran bajo un proceso de “química sostenible”, es decir utilizando procesos químicos limpios, seguros, así como menos tóxicos y contaminantes y que supongan el mínimo costo energético y por tanto económico.

En busca de sintetizar catalizadores novedosos y eficientes, las nanopartículas metálicas han surgido en los últimos años como una nueva familia de catalizadores capaces de promover eficientemente una gran variedad de reacciones de interés en síntesis orgánica.<sup>3</sup> Además, reúnen en muchos casos, los requisitos que demanda la llamada catálisis verde, es decir, síntesis de catalizadores de bajo impacto ambiental, de fácil preparación, de bajo costo y con la posibilidad de ser reutilizados sin pérdida de la eficiencia.

Continuando con nuestros estudios basados en la preparación de nanocatalizadores metálicos y su aplicación en síntesis orgánica,<sup>4</sup> en este trabajo queremos presentar los resultados obtenidos en el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis de amidas a partir de aminas terciarias y anhídridos, promovida por nanopartículas de cobre soportadas sobre carbón activado.

### Metodología

#### Síntesis de nanopartículas de cobre soportadas sobre carbón activado.

**Procedimiento general.** Las nanopartículas de cobre (CuNPs) fueron preparadas a través de la reducción rápida de  $\text{CuCl}_2$  (1 mmol, 134 mg) en presencia litio en polvo (2 mmol, 14 mg) y cantidades catalíticas de 4,4'-di-ter-butilbifenilo (0,1 mmol, 27 mg) utilizado como agente de transferencia electrónica, en THF (10 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno. Una vez generadas las CuNPs, se agregó el carbón activado (1200 mg).

#### Síntesis de amidas a partir de aminas terciarias

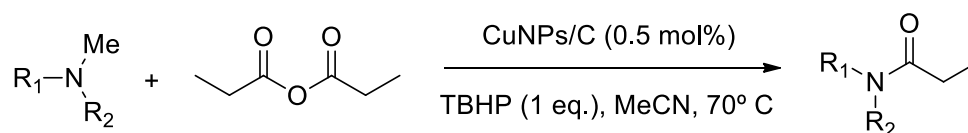
A una solución de una amina terciaria (0,5 mmol) y un anhídrido (0,7 mmol) en acetonitrilo (2 mL) se agregó 1 equivalente (100  $\mu\text{L}$ ) de hidroperóxido de ter-butilo (TBHP) y 0.5 mol% de nanopartículas de cobre soportadas sobre carbón activado (CuNPs/C, 15 mg), a 70° C. La reacción fue monitoreada por cromatografía en capa fina (TLC) y cromatografía gaseosa acoplada a un detector de masas (CGL-MS). Una vez consumidos los sustratos de partida (4 hs), la mezcla de reacción fue purificada a

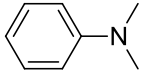
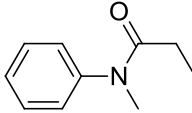
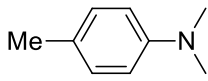
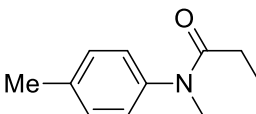
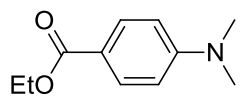
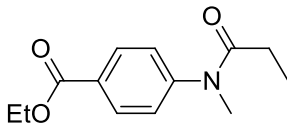
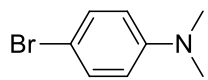
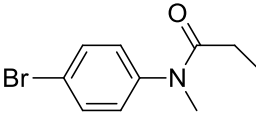
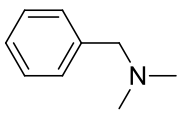
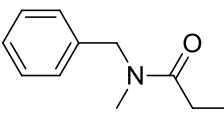
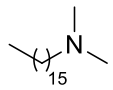
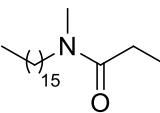
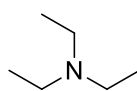
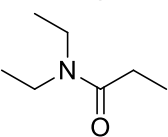
través de cromatografía en columna (sílica, hexano/acetato de etilo). Todos los productos de reducción fueron caracterizados por comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas (RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) con muestras puras disponibles comercialmente o con aquellas descriptas en la literatura.

## Discusión de Resultados

Inicialmente se llevó a cabo la optimización de condiciones de reacción para la síntesis de amidas utilizando *N,N*-dimetilaniolina y anhídrido propiónico como sustratos modelos. Las mejores condiciones de reacción se obtuvieron utilizando 0.5 mol% de CuNPs/C, 1 equivalente de TBHP en acetonitrilo a 70° C, en donde el correspondiente producto de amidación se obtuvo con un 98% de conversión al cabo de 4hs. La metodología fue aplicada eficientemente a diversas aminas terciarias obteniéndose los productos esperados con muy buenos rendimientos (**Tabla 1**).

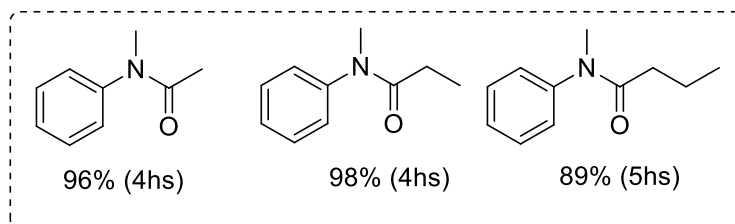
**Tabla 1.-** Amidación de aminas terciarias con anhídrido propiónico catalizada por CuNPs/C



Entrada	Sustrato	Producto	Conversión (%) <sup>a</sup>
1			98
2			90
3			62
4			91
5			89
6			93 <sup>b</sup>
7			88

a) Reacción llevada a cabo durante 4hs de reacción. b) Reacción llevada a cabo durante 16hs.

Asimismo, la metodología permitió llevar a cabo la síntesis de diferentes amidas a partir de otros anhídridos. (**Esquema 1**).



**Esquema 1.** Formación de amidas a partir de diferentes anhídridos

El catalizador fue caracterizado a través de distintas técnicas analíticas y microscópicas. La imagen de microscopía electrónica de transmisión (TEM) mostró la presencia de nanopartículas de cobre de simetría esférica y un tamaño promedio de 6 nm. Se observaron picos significativos de  $\text{Cu}_2\text{O}$  y  $\text{CuO}$  en el espectro de XPS, indicativo de que la mayor parte de las CuNPs se encontraban en forma de óxidos.

Por otro lado, cabe destacar que el catalizador fue reutilizado en 5 ciclos de reacción sin pérdida de la eficiencia y selectividad.

## Conclusiones

Se ha desarrollado una nueva metodología de síntesis de amidas a partir de aminas terciarias y anhídridos, catalizada por CuNPs/C bajo condiciones suaves de reacción. Las amidas fueron obtenidas con muy buenos rendimientos y en tiempos cortos de reacción. El catalizador presentó una baja carga de metal (0,5 mol%) y fue reciclado en 5 oportunidades, representando de esta manera uno de los primeros métodos existentes en la literatura científica acerca de reacciones de amidación promovida por catalizadores nanoparticulados.

## Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias a subsidios otorgados por la Secretaría General de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur (PGI 24/Q072), CONICET y ANPCyT (PICT 2014-0616).

## Referencias

- 1- a) Arthur, G. *The Amide Linkage: Selected Structural Aspects in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*. Wiley-Interscience, **2000**. b) Marchildon, K. *Macromol. React. Eng.* **2011**, 5, 22. c) Pattabiraman, V. T.; Bode, J.W. *Nature* **2011**, 480, 471.
- 2- Allen, C. L. ; Williams, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 3405.
- 3- a) Corain, B. ; Schmid, G.; Toshima, N. *Metal Nanoclusters in Catalysis and Materials Science. The Issue of Size Control*. Elsevier **2008**. b) Astruc, D. *Nanoparticles and Catalysis*, Wiley-VCH **2008**.
- 4- a) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2528. b) Alonso, F.; Arroyo, A.; Martín-García, I.; Moglie, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3549. c) Gutierrez, V.; Mascaró, E.; Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G. *RSC Adv.*, **2015**, 5, 65739.