

Aplicación de las teorías de funcionales de densidad y de Møller- Plesset de segundo orden en el estudio de acetilación de alcoholes

Application of the theories of functional density and møller - plesset second order in the study of alcohols acetylation

Ing. Silvana Claudia Caglieri^{1*}

Ing. Héctor Rubén Macaño¹

¹Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental (CIQA), Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional, Argentina.

*Autor para la correspondencia. correo electrónico: scaglieri@frc.utn.edu.ar

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio teórico comparativo de reactividad de metanol, n-butanol, terc-butanol, fenol, p-nitrofenol y p-metilfenol frente a la reacción de acetilación, a través del análisis de los intermediarios de reacción correspondientes. La acetilación de alcoholes es una de las transformaciones más frecuentemente usadas en síntesis orgánica, ya que proporciona un medio eficiente y económico para proteger el grupo hidroxilo en un proceso sintético. Las energías de activación y las energías de los intermediarios de reacción, se calcularon con dos niveles de teoría DFT (B3LYP) y MP2 combinados con los conjuntos de base 3-21G* y 6-31G*. Los valores obtenidos se compararon con datos de literatura. El metanol presentó la mayor reactividad frente a la acetilación y el método DFT/6-31G* reportó los valores más bajos de energía.

Palabras clave: acetilación, alcohol, éster, DFT, MP2.

ABSTRACT

A comparative theoretical study of reactivity of methanol, n-butyl alcohol, tert-butyl alcohol, phenol, p-nitrophenol and p-methylphenol acetylation, through the analysis of the corresponding reaction intermediates was carried out. The acetylation of alcohols is one of the most frequently used transformations in organic synthesis as it provides an efficient and inexpensive means for protecting hydroxyl group in a synthetic process. The activation energies and the reaction intermediates energies, were calculated with two levels of theory DFT (B3LYP) and MP2 combined with basis set 3-21G* and 6-31G*. The calculated values were compared with literature data. The methanol presented the higher reactivity in the acetylation reaction and the DFT/6-31G* method reported the lower energy values.

Keywords: acetylation, alcohol, ester, DFT, MP2.

Recibido: 23/5/2018

Aprobado: 11/2/2019

Introducción

El estudio de la acetilación de alcoholes, dentro de la industria química, es de gran interés, por la utilidad de sus productos de reacción, a saber los ésteres de lactosa para la formulación de aditivos para alimentos y aplicaciones médicas ⁽¹⁾, los ésteres de ascorbilo para su empleo como antioxidantes y surfactantes ⁽²⁾ y los ésteres en general como materias primas para la síntesis de poliésteres. ^(3,4)

Además constituye una de las transformaciones más frecuentemente usadas en síntesis orgánica, ya que proporciona un medio eficiente y económico para la protección del grupo hidroxilo en un proceso sintético. ⁽⁵⁾

Han sido reportados estudios sobre empleo de ésteres en la síntesis de productos químicos como por ejemplo insecticidas ⁽⁶⁾ y especialmente en la síntesis de compuestos naturales, compuestos biológicamente activos y moléculas polifuncionales tales como nucleósidos, hidratos de carbono, naftoquinonas, y esteroides. Comúnmente se encuentran grupos acetilados en cosméticos y alimentos, como así también en disolventes, perfumes, plastificantes, pesticidas, polímeros y productos farmacéuticos. ^(7,8,9)

La acetilación de un alcohol es una reacción de sustitución nucleofílica sobre carbono insaturado, siendo el nucleófilo el propio alcohol. Dicha reacción se puede llevar a cabo con cloruro de acetilo, con el agregado de una base ⁽¹⁰⁾, con anhídrido acético y acetato de sodio ⁽¹¹⁾, en presencia de un ácido de Brønsted ^(12,13) o con el agregado de un ácido de Lewis. ⁽¹⁴⁾ El mecanismo de la acetilación consiste en un ataque del alcohol 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 sobre la reacción de acetilación de metanol con anhídrido acético ⁽¹⁵⁾ y trabajos experimentales sobre la reacción de acetilación de diferentes alcoholes con el mismo reactivo ⁽¹⁶⁾ y ambos coinciden en que la misma transcurre a través de la formación de un intermediario tetraédrico.

Para llevar a cabo el estudio teórico de acetilación de alcoholes y poder comparar la reactividad de los mismos frente a dicha reacción, se seleccionaron diferentes tipos de alcoholes: alifáticos, aromáticos, fenoles sustituidos, alcoholes primarios y alcohol terciario. Al reaccionar anhídrido acético con los alcoholes seleccionados, a saber: metanol, n-butanol, terc-butanol, fenol, p-nitrofenol y p-metilfenol, se obtienen como productos de reacción ácido acético y los siguientes ésteres: acetato de metilo, acetato

de n-butilo, acetato de terc-butilo, acetato de fenilo, acetato de p-nitrofenilo y acetato de p-metilfenilo, respectivamente.

Para realizar el estudio teórico de la reacción indicada, se emplearon la teoría de funcionales de densidad, método computacional muy utilizado para llevar a cabo cálculos a nivel de propiedades cuánticas en investigaciones en química, ciencia de materiales y biología, en el cual la energía total se expresa en términos de la densidad electrónica total, en vez de usar la función de onda y la teoría perturbativa de Møller-Plesset de segundo orden, método ab initio muy usado en el campo de la química computacional, ya que considera los efectos de la energía de correlación electrónica. Este estudio aporta nuevos datos a la reacción de acetilación de alcoholes en particular y a la química orgánica en general, empleando la química teórica como herramienta para analizar las estructuras y propiedades de diferentes compuestos orgánicos y predecir comportamientos de reacciones químicas en menor tiempo y mayor seguridad.

Materiales y métodos

Para poder comparar la reactividad de los alcoholes frente a la acetilación, se diseñaron y optimizaron las estructuras de todas las especies que intervienen en las reacciones, determinándose los parámetros geométricos óptimos correspondientes, calculando las energías mínimas de todos los compuestos que participan en las reacciones, así como las energías de los respectivos intermediarios tetraédricos.

Para realizar los cálculos mencionados se utilizó el método DFT basado en la teoría de funcionales de densidad⁽¹⁷⁾ y dentro de éste se empleó el B3LYP.⁽¹⁸⁾ Además se empleó el método MP2, basado en la teoría perturbativa de Møller-Plesset de segundo orden. Se usaron dos conjuntos de base 3-21G* y 6-31G*, que indican que se utilizan tres o seis funciones gaussianas para representar los orbitales atómicos internos, mientras que los externos, capa de valencia, se representan mediante dos o tres funciones para la parte contraída y una para la parte difusa, más una función de polarización para átomos pesados, indicada mediante el *, que representa el efecto de los orbitales tipo d, respectivamente. Cabe aclarar que todos los cálculos se realizaron utilizando el programa Gaussian'09.⁽¹⁹⁾

Estos métodos han sido empleados para calcular las energías de activación de la hidrólisis de diferentes amidas⁽²⁰⁾ y de la acetilación de diferentes aminas⁽²¹⁾, siendo estas reacciones también sustituciones nucleofílicas sobre carbonilo. Además se emplearon para investigar la reactividad de distintas aminas frente a la acetilación catalizada por ácidos de Lewis y bajo la influencia de diferentes solventes.⁽²²⁾

Resultados y discusión

El esquema general de la acetilación de metanol ($R=CH_3$), n-butanol ($R=C_4H_9$), terc-butanol ($R=C-(CH_3)_3$), fenol ($R=C_6H_5$), p-nitrofenol ($R=C_6H_4NO_2$) y p-metilfenol ($R=C_7H_7$) se muestra en la Figura 1, siendo los productos de reacción ácido acético y acetato de metilo ($R=CH_3$), acetato de n-butilo ($R=C_4H_9$), acetato de terc-butilo ($R=C-(CH_3)_3$), acetato de fenilo ($R=C_6H_5$), acetato de p-nitrofenilo ($R=C_6H_4NO_2$), acetato de p-metilfenilo ($R=C_7H_7$), respectivamente.

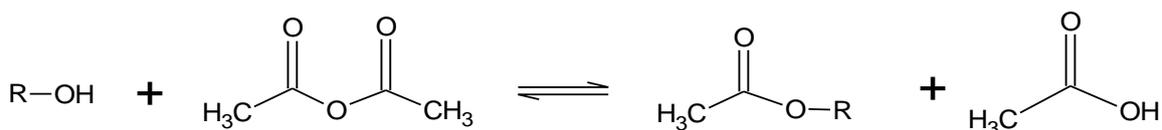


Fig. 1- Esquema general de la reacción de acetilación

La tabla 1 muestra los resultados obtenidos de la aplicación de los métodos de cálculo mencionados, es decir en la misma se reportan las energías de los reactivos que intervienen en cada una de las reacciones motivo de estudio, a saber: metanol, n-butanol, terc-butanol, fenol, p-nitrofenol, p-metilfenol y anhídrido acético.

Tabla 1- Energías de reactivos

Reactivos	Energía (Hartree) DFT/6-31G*	Energía (Hartree) MP2/6-31G*	Energía (Hartree) DFT/3-21G*
metanol	-115,679 5	-115,204 0	-115,073 6
butanol	-233,592 3	-232,531 4	-232,377 6
terc-butanol	-233,605 6	-232,549 6	-232,393 4
fenol	-307,379 0	-306,074 3	-305,764 4
p-nitrofenol	-511,796 8	-509,814 0	-509,098 3
p-metilfenol	-346,685 2	-345,187 7	-344,866 3
anhídrido acético	-381,616 6	-380,157 7	-379,694 0

En la figura 2 se describen las etapas a través de las cuales se lleva a cabo la reacción de acetilación de metanol ($R=CH_3$), n-butanol ($R=C_4H_9$), terc-butanol ($R=C-(CH_3)_3$), fenol ($R=C_6H_5$), p-nitrofenol ($R=C_6H_4NO_2$) y p-metilfenol ($R=C_7H_7$).

El mecanismo de la reacción de acetilación consiste en una primera etapa del ataque nucleofílico del alcohol al carbono del carbonilo del anhídrido acético, gracias a la polarización que sufre dicho grupo, formando el intermediario tetraédrico, indicado entre corchetes en la figura 2.

Posteriormente se restablece el doble enlace carbono –oxígeno y se elimina el anión acetato como grupo saliente que actúa como base sustrayendo un protón del éster protonado, generando de esta manera el éster producto de reacción.

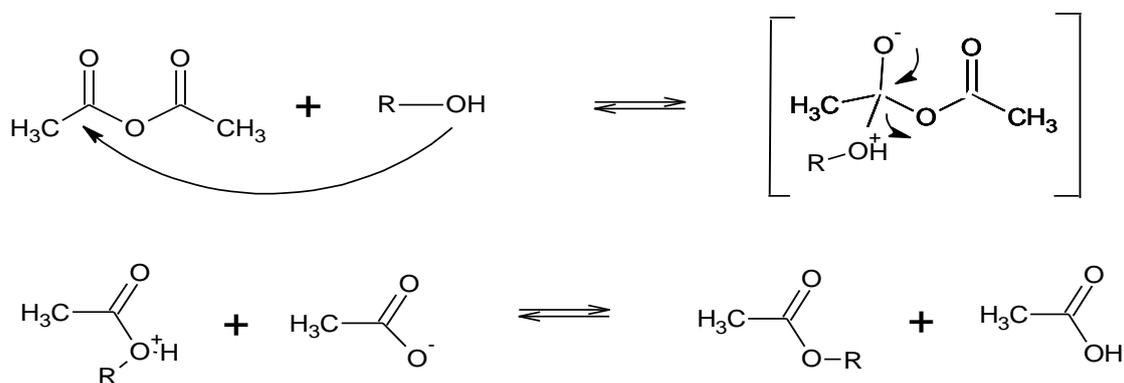


Fig. 2- Mecanismo de la reacción de acetilación

Estudios sobre mecanismos de reacción coinciden en considerar al intermediario tetraédrico, como el estado de transición y la etapa determinante de la velocidad de reacción de la sustitución nucleofílica sobre carbonilo.^(23,16) Para simplificar el modelo los efectos del solvente no fueron considerados.

La tabla 2 muestra los resultados obtenidos de la aplicación de los métodos de cálculo mencionados, es decir en la misma se reportan las energías de los intermediarios tetraédricos de cada una de las acetilaciones motivo de estudio.

Tabla 2- Energías de los intermediarios de reacción

Intermediarios acetilación	Energía (Hartree) DFT/6-31G*	Energía (Hartree) MP2/6-31G*	Energía (Hartree) DFT/3-21G*
metanol	-497,275 5	-495,334 4	-494,732 6
butanol	-615,182 5	-612,658 3	-612,033 4
terc-butanol	-615,193 5	-612,672 5	-612,045 5
fenol	-688,968 9	-686,198 8	-685,417 1
p-nitrofenol	-893,378 8	-889,932 9	-888,750 2
p-metilfenol	-728,276 9	-725,317 2	-724,522 8

Los valores de energías de activación ($E_a = E_i - E_{\text{reactivos}}$) calculadas empleando los métodos indicados se reportan en la tabla 3, siendo E_i la energía del intermediario tetraédrico y $E_{\text{reactivos}}$ la suma de las energías del anhídrido acético y el alcohol correspondiente. Conversión 1 Hartree equivale a 627,51 kcal/mol.

Tabla 3- Energías de activación de las acetilaciones

Acetilación	E_a (Kcal/mol) DFT/6-31G*	E_a (Kcal/mol) MP2/6-31G*	E_a (Kcal/mol) DFT/3-21G*
metanol	12,93	17,13	21,96
butanol	16,57	19,33	23,97
tercbutanol	18,01	21,84	26,29
fenol	16,75	20,83	25,92
p-nitrofenol	21,71	24,35	26,42
p-metilfenol	15,62	17,69	23,53

El método DFT con el conjunto de base 6-31G* reportó los valores de energías de activación más bajos, para todas las acetilaciones, en comparación con el método MP2. Para la acetilación de metanol se obtuvo una energía de activación (E_a) de 17,13 kcal/mol empleando el método MP2 y estudios teóricos utilizando dicho método reportan valores de energía de activación de 17,07 kcal/mol ⁽¹⁵⁾ para dicha reacción.

La acilación de butanol presenta una menor energía de activación que la correspondiente acilación de terc-butanol, con todos los métodos teóricos empleados. Esto se puede asociar al mayor impedimento estérico que presenta este último, lo cual influye en su menor reactividad frente a la reacción en cuestión. Concordando con estudios experimentales realizados sobre esta reacción ⁽¹¹⁾, que indican un menor rendimiento del terc-butanol en comparación con el butanol frente a la acetilación catalizada por base.

La menor reactividad del fenol frente a la acetilación en comparación con el metanol, se puede asociar al reemplazo de un grupo metilo por un grupo fenilo, este último permite o favorece la deslocalización en el anillo aromático de los electrones no enlazados del oxígeno del alcohol, disminuyendo su nucleofilidad y dificultando el ataque del mismo al carbono del carbonilo del anhídrido acético. Además al ser el grupo fenilo más voluminoso provoca un impedimento estérico adicional que se traduce en una menor estabilidad del intermediario de reacción y un aumento en la correspondiente energía de activación.

El p-nitrofenol presenta una menor reactividad frente a la acetilación comparada con el fenol, esto puede asociarse al efecto de atracción de electrones ejercido por el grupo nitro sobre el anillo aromático, por diferencia de electronegatividad, que

favorece la deslocalización electrónica, en el anillo aromático, de los electrones no enlazados del oxígeno del alcohol, disminuyendo la nucleofilidad del mismo. Concordando con estudios experimentales realizados sobre esta reacción ⁽¹²⁾, que indican un menor rendimiento del p-nitrofenol en comparación con el fenol frente a la acetilación catalizada por ácido.

El p-metilfenol muestra una mayor reactividad frente a la acetilación comparada con el fenol, esto puede asociarse al efecto dador de electrones ejercido por el grupo metilo sobre el anillo aromático, debido al efecto inductivo por diferencia de hibridación ($sp^3 > sp^2$), que favorece la disposición electrónica por parte del oxígeno del alcohol, aumentando su nucleofilidad. Concordando con estudios experimentales realizados sobre esta reacción ⁽²⁴⁾, que indican un mayor rendimiento del p-metilfenol en comparación con el fenol frente a la acetilación catalizada por ácido.

Conclusiones

De acuerdo a los resultados y discusión presentados en este trabajo, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- 1) Se reportó un orden de reactividad para alcoholes alifáticos: metanol > n-butanol > terc-butanol y para alcoholes aromáticos: p-metilfenol > fenol > p-nitrofenol, frente a la acetilación.
- 2) El método DFT (B3LYP) con el conjunto de base 6-31G* reportó, en todos los casos, los valores más bajos de energía y describe correctamente la sustitución nucleofílica sobre carbono insaturado o carbonilo.
- 3) Mediante nuestros cálculos teóricos se encontró que el metanol presentó la mayor reactividad frente a la acetilación. Estos resultados son comparables a estudios teóricos sobre la reactividad de dicho alcohol frente a la acetilación.
- 4) La existencia de una marcada concordancia entre los resultados teóricos obtenidos y los datos de literatura, valida el empleo de métodos teóricos como herramientas para el estudio del sistema químico planteado.

Agradecimientos

Universidad Tecnológica Nacional - Facultad Regional Córdoba por proyecto UTI4703TC.

Referencias bibliográficas

1. STAROÑ, J. *et al.* "Lactose esters: synthesis and biotechnological applications", *Critical Reviews in Biotechnology*. 2018, **38** (2), 245-258. ISSN: 0738-8551 (Print) ISSN: 1549-7801 (Online)

2. KARMEE, S. K. "The synthesis, properties, and applications of ascorbyl esters", *Lipid Technology*. 2011, **23** (10), 227-229. ISSN: 1863-5377
3. KOBAYASHI, S. "Enzymatic ring-opening polymerization and polycondensation for the green synthesis of polyesters". *Polymers for Advanced Technologies*. 2015, **26** (7), 677-686. ISSN: 1042-7147
4. NAMEKAWA, S.; UYAMA, H.; KOBAYASHI, S. "Enzymatic Synthesis of Polyesters from Lactones, Dicarboxylic Acid Divinyl Esters, and Glycols through Combination of Ring-Opening Polymerization and Polycondensation". *Biomacromolecules*. 2000, **1**, 335-338. ISSN: 1525-7797
5. ADINOLFI, M. *et al.* "An easy approach for the acetylation of saccharidic alcohols. Applicability for regioselective protections". *Tetrahedron Letters*. 2003, **44**, 4661-4663. ISSN: 0040-4039
6. SONG, Z. *et al.* "Synthesis of insecticidal sucrose esters", *Forestry Studies in China*, 2006, **8** (3), 26-29. ISSN: 1008-1321
7. YOON, H. J. *et al.* "Polymer-supported gadolinium triflate as a convenient and efficient Lewis acid catalyst for acetylation of alcohols and phenols". *Tetrahedron Letters*. 2008, **49** (19), 3165-3171. ISSN: 0040-4039
8. SHARGHI, H.; JOKAR, M.; DOROODMAND, M. M. "Iron-Doped Single-Walled Carbon Nanotubes as New Heterogeneous and Highly Efficient Catalyst for Acylation of Alcohols, Phenols, Carboxylic Acids and Amines under Solvent-Free Conditions". *Advanced Synthesis & Catalysis*. 2011, **353** (2-3), 426-442. ISSN: 1615-4169
9. TAGHAVI, S. A. *et al.* "Investigation of catalytic activity of high-valent vanadium(IV) tetraphenylporphyrin: A new, highly efficient and reusable catalyst for acetylation of alcohols and phenols with acetic anhydride". *Inorganica Chimica Acta*. 2011, **377** (1), 159-164. ISSN: 0020-1693
10. YADAV, V. K.; BABU, K. G.; MITTAL, M. "KF-Al₂O₃ is an Efficient Solid Support Reagent for the Acetylation of Alcohols and Amines. Impeding Effect of Solvent on the Reaction Rate". *Tetrahedron*. 2001, **57** (32), 7047-7051. ISSN: 0040-4020
11. MOJTAHEDI, M. M.; SAMADIAN, S. "Efficient and Rapid Solvent-Free Acetylation of Alcohols, Phenols, and Thiols Using Catalytic Amounts of Sodium Acetate Trihydrate". *Journal of Chemistry*. 2013, **2013**, 1-7. ISSN: 2090-9063 (Print)
ISSN: 2090-9071 (Online)
12. ESMAEILPOUR, M.; SARDARIAN, A. R. "Dodecylbenzenesulfonic acid as an efficient, chemoselective and reusable catalyst in the acetylation and formylation of alcohols and phenols under solvent-free conditions at room temperature". *Iranian Journal of Science & Technology*. 2014, **38** (A2), 175-186. ISSN: 1028-6276 (print version) ISSN: 2364-1819 (electronic version)
13. XIE, M. *et al.* "Highly efficient and versatile acetylation of alcohols, phenols and amines catalyzed by methylenediphosphonic acid (mdp) under solvent-free conditions". *Journal of the Chilean Chemical Society*. 2011, **56** (4), 884-886. ISSN: 0717-9707 (version on-line)

14. FARHADI, S.; PANAHADEHJOO, S. "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*. 2010, **382** (2), 293-302. ISSN: 0926-860X
15. KRUGER, H. G. "Ab initio mechanistic study of the protection of alcohols and amines with anhydrides". *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. 2002, **577**, 281-285. ISSN: 0166-1280
16. LUGEMWA, F. N.; SHAIKH, K.; HOCHSTEDT, E. "Facile and Efficient Acetylation of Primary Alcohols and Phenols with Acetic Anhydride Catalyzed by Dried Sodium Bicarbonate". *Catalysts*. 2013, **3**, 954-965. ISSN: 2073-4344
17. PARR, R. G.; YANG, W. *Density-functional theory of atoms and molecules*. New York: Oxford University Press, 1989. ISBN: 978-0-19- 987872-7
18. BECKE, A. D. "Density-functional thermochemistry V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals". *The Journal of Chemical Physics*. 1997, **107** (20), 8554-8560. ISSN: 1089-7690
19. FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W. *et al. Gaussian 09, Revision D.01*. 2^{da} Edición. Wallingford CT, USA:Gaussian, Inc., 2009. ISBN: 978-1-935522-02-7
20. CAGLIERI, S. C.; PAGNAN, M. "Estudio teórico sobre la hidrólisis ácida de amidas alifáticas y aromáticas". *Información Tecnológica*. 2013, **24** (3), 35-40. ISSN: 0718-0764
21. CAGLIERI, S. C.; MACAÑO, H. R. "Acetilación de aminas alifáticas y aromáticas: estudio teórico". *Información Tecnológica*. 2016, **27** (2), 105-110. ISSN: 0718- 0764
22. CAGLIERI, S. C.; MACAÑO, H. R. "Reactividad de aminas en la acetilación catalizada por ácidos de Lewis e influencia de solventes: Estudio Teórico". *Ingeniería, Investigación y Tecnología*. 2018, **19** (2), 239-244. ISSN: 1405-7743
23. BRUCKNER, R. *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*. Freiburg, Germany: Academic Press Elsevier, 2001. ISBN: 9780080498805
24. HABIBI, D.; RAHMANI, P.; AKBARIPANAH, Z. "Acetylation of phenols, anilines, and thiols using silica sulfuric acid under solvent-free conditions". *Journal of Chemistry*. 2013, **2013**, 1-6. ISSN: 2090-9063 (Print)ISSN: 2090-9071 (Online)