



Reactividad de aminas en la acetilación catalizada por ácidos de Lewis e influencia de solventes: estudio teórico

Reactivity of amines in acetylation catalyzed by Lewis acids and influence of solvents: theoretical study

Caglieri Silvana Claudia

Universidad Tecnológica Nacional, Argentina

Facultad Regional Córdoba

CIQA-Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química

Ambiental

Correo: scaglieri@frc.utn.edu.ar

Macaño Héctor Rubén

Universidad Tecnológica Nacional, Argentina

Facultad Regional Córdoba

CIQA-Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química

Ambiental

Correo: hmacano@frc.utn.edu.ar

Resumen

Se llevó a cabo un estudio teórico comparativo de reactividad de etilamina y anilina, frente a la reacción de acetilación catalizada por iones metálicos: Zn^{2+} ; Co^{2+} , Mn^{2+} ; Cu^{2+} y Ni^{2+} , a través del análisis de los intermediarios de reacción correspondientes. Las energías de activación y las energías de los intermediarios de reacción, se calcularon con el método Universal Force Field (UFF). Los valores obtenidos se compararon con datos de literatura. La etilamina presentó la mayor reactividad frente a la acetilación en todos los casos y el Zn^{2+} resultó ser el ion metálico más reactivo, reportando los valores más bajos de energía. Se completó el estudio comparando la reactividad de etilamina y anilina frente a la reacción de acetilación, en presencia de diferentes solventes polares, a través del análisis de los intermediarios de reacción correspondientes. Las energías de los mismos y las energías de activación se calcularon con el nivel de teoría funcional de densidad (DFT) con el estándar B3LYP combinado con los conjuntos de base 3-21G* y 6-31G*. Para estudiar la influencia de los diferentes solventes se utilizó el modelo IEFPCM. Los valores obtenidos se compararon con datos de literatura. La etilamina presentó la mayor reactividad en todos los casos y el acetonitrilo resultó ser el solvente más óptimo para la reacción de acetilación de ambas aminas.

Descriptor: Acetilación, amina, amida, UFF, ácido Lewis, DFT, IEFPCM.

Abstract

A comparative theoretical study of reactivity of ethylamine and aniline in the acetylation reaction catalyzed by metallic ions: Zn^{2+} ; Co^{2+} , Mn^{2+} ; Cu^{2+} y Ni^{2+} , through the analysis of the corresponding reaction intermediates was carried out. The activation and the reaction intermediates energies were calculated with the Universal Force Field (UFF) method. The calculated values were compared with literature data. The ethylamine presented the higher reactivity in the acetylation reaction and lower energy values were obtained in the catalysis by Zn^{2+} . Further theoretical studies comparing the reactivity of ethylamine and aniline in the acetylation reaction as a function of the solvent polarity were performed through the analysis of the corresponding reaction intermediates. The activation and the reaction intermediates energies were calculated with the level density functional theory (DFT) with the standard B3LYP combined with basis set 3-21G* and 6-31G*. The IEFPCM model used to study the influence of different solvents. The values obtained were compared with literature data. The ethylamine presented the higher reactivity in the acetylation reaction and the acetonitrile turned out to be the best solvent for the reaction of acetylation of both amines.

Keywords: Acetylation, amine, amide; UFF, Lewis acid, DFT, IEFPCM.

INTRODUCCIÓN

El interés en el estudio de la acetilación de aminas radica en su importancia dentro de la industria química (Caglieri y Macaño, 2016), por la utilidad de las amidas, productos de dicha reacción, como materia prima para la síntesis de bactericidas e insecticidas (Naik and Chikhaliya, 2007) además de que dicha reacción proporciona un medio eficiente para la protección del grupo

amino en un proceso sintético como la síntesis de péptidos (Montalbetti y Falque, 2005).

La acetilación de aminas con anhídrido acético es una reacción de sustitución nucleofílica sobre carbono insaturado, donde el nucleófilo es la propia amina. El aumento de la velocidad de reacción se puede conseguir con el agregado de un catalizador, como una base (Yadav *et al.*, 2001), un ácido de Brønsted (Xie *et al.*, 2011) o un ácido de Lewis (Farhadi y Panahandehjoo,

2010). En búsqueda de procesos alternativos, ambientalmente favorables, se han llevado a cabo estudios experimentales de la acetilación de aminas empleando iones metálicos como ácidos de Lewis (Brahmachari *et al.*, 2010), $\text{SiO}_2\text{-Co(acac)}_2$ y $\text{SiO}_2\text{-Cu(acac)}_2$ (Kour-Sodhi *et al.*, 2013), CoCl_2 en acetilación de alcoholes (Mulla *et al.*, 2012) y estudios computacionales de dicha reacción, empleando AlCl_3 y el método DFT (Tong *et al.*, 2012).

Dada la importancia de la acetilación de aminas y con el objetivo de aportar nuevos datos a dicha reacción en particular y a la Química Orgánica en general, se presenta un estudio teórico comparativo de la acetilación de etilamina y anilina, catalizada por diferentes iones metálicos M^{2+} : Zn^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} y Ni^{2+} , a través del análisis de los correspondientes intermediarios de reacción. Se completa el estudio con un análisis de la influencia de diferentes solventes polares en la acetilación de ambas aminas en ausencia de catalizador.

DESARROLLO

Para estudiar la reacción de acetilación de anilina y etilamina catalizada por diferentes iones metálicos, actuando como ácidos de Lewis, se empleó el método UFF-Universal Force Field, que es útil para sistemas inorgánicos y se utilizó el modelo IEFPCM o PCM (Polarizable Continuum Model) para llevar a cabo el estudio de la influencia de los diferentes solventes en la acetilación de ambas aminas. Cabe aclarar que todos los cálculos se realizaron empleando el programa Gaussian'09 (Frisch *et al.*, 2009).

Se modelaron y optimizaron las estructuras de todas las especies que intervienen en ambas acilaciones, determinándose los parámetros geométricos óptimos correspondientes, calculando además las energías mínimas de todos los compuestos, reactivos y productos

que participan en las reacciones, así también como los parámetros geométricos y energías de los respectivos intermediarios. Para realizar los cálculos mencionados se utilizó el método DFT basado en la teoría de funcionales de densidad (Parr y Yang, 1989) y dentro de este se empleó el B3LYP (Becke, 1997). Se usaron dos conjuntos de base 3-21G* y 6-31G*, que indicaron 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.

Este método se ha empleado para calcular las energías de activación de la acetilación de diferentes aminas en ausencia de catalizador y solventes (Caglieri y Macañón, 2016) y para calcular las energías de activación de la hidrólisis de diferentes amidas, donde esta reacción también es una sustitución nucleofílica sobre carbonilo (Caglieri y Pagnan, 2013).

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La Figura 1 muestra la reacción general y el mecanismo de reacción de la acetilación de etilamina ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) y anilina ($\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$) con anhídrido acético, catalizada con MCl_2 donde M muestra diferentes metales, cuyos productos de reacción son: ácido acético y las amidas N-etilacetamida y N-fenilacetamida, respectivamente.

Se observa en el mecanismo de reacción a los iones metálicos actuando como ácidos de Lewis catalizando la acetilación, debido a la formación de un complejo con el oxígeno del carbonilo, facilitando la polarización del mismo y favoreciendo de esta manera el ataque del agente nucleofílico (amina) al carbono del carbonilo.

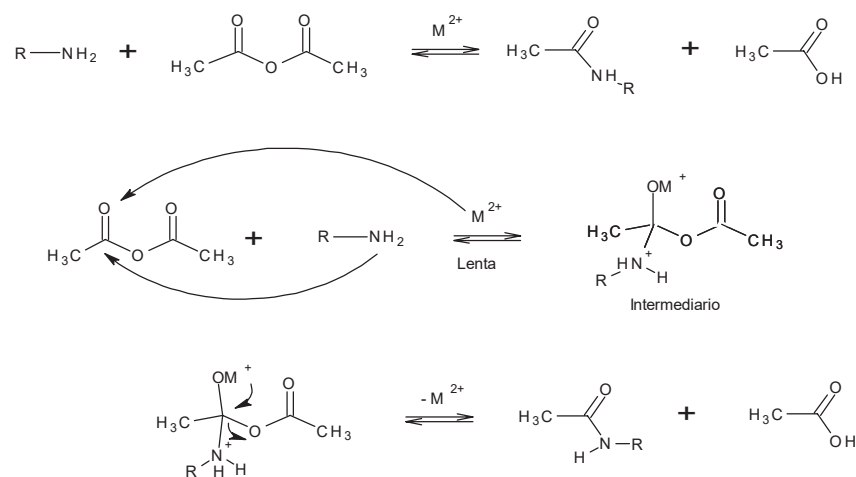


Figura 1. Reacción y mecanismo de la acetilación de aminas catalizada con M^{2+}

Los resultados obtenidos se reportan en las Tablas 1 y 2 para la etilamina y anilina, respectivamente.

donde

M	= metal
r (M–O)	= distancia en Å, entre el metal y el oxígeno del carbonilo
θ (M–O–C) y	= ángulo en °, formado entre el metal el grupo carbonilo
Ea y Ei	= energía de activación de la acetilación y energía del intermediario de reacción en Kcal/mol

Las Tablas 1 y 2 reportan un aumento de las energías de activación de ambas acetilaciones a medida que aumenta la distancia Metal–Oxígeno, observándose el siguiente orden creciente de reactividad para los iones metálicos: $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+} > Mn^{2+}$, ácidos de Lewis, empleados como catalizadores en ambas reacciones. Trabajos sobre acetilación de aminas indican un orden de reactividad $Co > Mn$ (Kour Sodhi *et al.*, 2013) y un orden de reactividad $Cu > Co > Mn$ (Jeyakumar y Chand, 2006) para la acetilación de aminas.

El orden de reactividad observado se puede asociar al hecho de que a medida que disminuye el radio atómico del metal, la distancia de enlace M–O disminuye, esto implica un enlace más fuerte, debido a un menor impedimento estérico, que se traduce en una mayor estabilidad del intermediario de reacción y en una menor energía de activación de la acetilación.

Por tanto, nuestros estudios indican que el Zn arrojó ser el metal más eficiente para la acetilación de etilamina y anilina, mientras que el Mn resultó ser el menos

eficiente para ambas reacciones, coincidiendo con estudios experimentales (Jeyakumar y Chand, 2006).

En la Figura 2 se describen las etapas a través de las cuales se lleva a cabo la reacción de acetilación de etilamina ($R=C_2H_5$) y anilina ($R=C_6H_5$) con anhídrido acético, en ausencia de catalizador, cuyos productos de reacción son: ácido acético y las amidas N-etilacetamida y N-fenilacetamida, respectivamente.

El mecanismo de la reacción de acetilación consiste en una primera etapa del ataque nucleofílico de la amina 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 de la amida protonada, generando de esta manera la amida producto de reacción (Caglieri y Macaño, 2016).

Para llevar a cabo el estudio de la influencia del solvente empleando el modelo PCM se consideraron los siguientes solventes polares próticos: metanol y etanol y los siguientes solvente polares apróticos: acetonitrilo y acetona.

Las Tablas 3 y 4 reportan los valores de energías en Hartree de los reactivos (Er) de la acetilación y de los intermediarios tetraédricos (Ei) de cada una de las reacciones motivo de estudio para los diferentes solventes polares próticos y apróticos, valores obtenidos de la aplicación de los métodos indicados.

Se observa en la Tabla 4, que el intermediario tetraédrico libera mayor energía en acetonitrilo en ambas acetilaciones y para los dos conjuntos de base empleados, lo que se traduce en una mayor estabilización del

Tabla 1. Efecto de los iones metálicos en la acetilación de etilamina

M	r (M–O) Å	θ (M–O–C) °	Ea- Kcal/mol	Ei - Kcal/mol
Zn^{2+}	1.84	108.32	9.59	57.82
Cu^{2+}	1.85	110.44	10.93	59.11
Ni^{2+}	1.87	110.97	14.18	62.38
Co^{2+}	1.92	114.16	14.85	63.12
Mn^{2+}	1.93	121.59	17.45	66.42

Tabla 2. Efecto de los iones metálicos en la acetilación de anilina

M	r (M–O) Å	θ (M–O–C) °	Ea- Kcal/mol	Ei - Kcal/mol
Zn^{2+}	1.84	108.32	19.26	72.69
Cu^{2+}	1.85	109.38	20.46	73.84
Ni^{2+}	1.87	109.58	21.34	74.75
Co^{2+}	1.92	109.91	21.63	75.10
Mn^{2+}	1.93	110.97	23.22	77.38

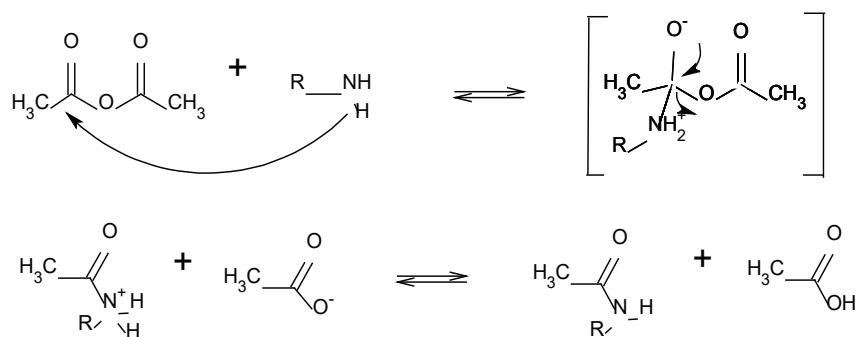


Figura 2. Mecanismo de la reacción de acetilación sin catalizador

Tabla 3. Energías de reactivos

DFT(B3LYP)	Etilamina	Anilina	Anhídrido Acético
3-21G* - metanol	-134.43004	-286.02822	-379.62824
6-31G* - metanol	-135.13472	-287.54045	-381.60966
3-21G* - etanol	-134.42996	-286.02807	-379.62811
6-31G* - etanol	-135.13464	-287.54032	-381.60949
3-21G* - acetonitrilo	-134.43006	-286.02826	-379.62828
6-31G* - acetonitrilo	-135.13475	-287.54049	-381.60971
3-21G* - acetona	-134.42989	-286.02794	-379.62800
6-31G* - acetona	-135.13456	-287.54021	-381.60935

Tabla 4. Energías intermediarios de reacción

DFT(B3LYP)	Etilamina	Anilina
3-21G* - metanol	-514.04268	-665.62476
6-31G* - metanol	-516.72934	-669.11894
3-21G* - etanol	-514.04137	-665.62418
6-31G* - etanol	-516.72784	-669.11803
3-21G* - acetonitrilo	-514.04304	-665.62514
6-31G* - acetonitrilo	-516.72963	-669.11940
3-21G* - acetona	-514.04009	-665.62224
6-31G* - acetona	-516.72646	-669.11632

intermediario de reacción cuando se emplea dicho solvente.

Los disolventes polares se caracterizan por elevadas constantes dieléctricas, las mismas y los correspondientes valores de energías de activación en kcal/mol ($E_a = E_i - E$) de la acetilación de etilamina y anilina en presencia de los diferentes solventes, se reportan en las Tablas 5 y 6, respectivamente, calculadas empleando los métodos indicados, donde E_i es la energía del intermediario tetraédrico y E la suma de las energías del anhídrido acético y la amina correspondiente. Conversión 1 Hartree equivale a 627.51 kcal/mol.

Las Tablas 5 y 6 reportan un aumento de las energías de activación a medida que disminuye la constante dieléctrica y polaridad de los diferentes disolventes empleados para la acetilación de etilamina y anilina, respectivamente. Esto puede asociarse a que un aumento

de la polaridad del disolvente, estabiliza en mayor medida el intermediario tetraédrico de la reacción y, por lo tanto, se traduce en una disminución de la energía de activación de la acetilación.

El método DFT (B3LYP) con el conjunto de base 6-31G* reportó los valores más bajos de energía y la etilamina presentó la mayor reactividad frente a la acetilación.

La menor reactividad de la anilina frente a esta reacción, para todos los solventes empleados, en comparación con la etilamina, se puede asociar al reemplazo de un grupo etilo por un grupo fenilo. Este último permite una deslocalización, en el anillo aromático de los electrones no enlazados del nitrógeno de la anilina, disminuyendo su carácter nucleofílico. Mientras que el nitrógeno de la etilamina dispone más los electrones no enlazados, gracias al efecto inductivo por diferencia de

Tabla 5. Energías activación acetilación etilamina

Solventes	Constante Dieléctrica a 25 °C	Ea - DFT(B3LYP) 3-21G*	Ea - DFT(B3LYP) 6-31G*
Acetonitrilo	37.5	9.60	9.30
Metanol	33	9.79	9.44
Etanol	24	10.48	10.22
Acetona	20.7	11.17	10.95

Tabla 6. Energías activación acetilación anilina

Solventes	Constante Dieléctrica a 25 °C	Ea- DFT(B3LYP) 3-21G*	Ea - DFT(B3LYP) 6-31G*
Acetonitrilo	37.5	19.70	19.32
Metanol	33	19.89	19.56
Etanol	24	20.08	19.94
Acetona	20.7	21.15	20.86

electronegatividad, de cesión de electrones ejercido por el carbono del grupo etilo al nitrógeno de la amina, aumentando su carácter nucleofílico.

Además se reportó una menor energía de activación al emplear metanol y etanol, en comparación con el uso de acetona, solvente polar aprótico. Esto se asocia a que ambos alcoholes son solventes polares próticos que estabilizan el intermediario tetraédrico mediante puentes de hidrógeno más fuertes que las fuerzas intermoleculares dipolo-dipolo, ejercidas por la acetona.

El acetonitrilo, debido a su elevada constante dieléctrica y polaridad, resultó ser el solvente óptimo para la acetilación por la reducción en la energía de activación, tanto de la etilamina como de la anilina, coincidiendo con estudios de acetilación de anilinas en diferentes solventes, donde se reporta el mayor rendimiento de dicha reacción con el empleo de acetonitrilo (Praveen *et al.*, 2011).

La anilina frente a la acetilación es más reactiva en acetonitrilo que en metanol, coincidiendo con estudios experimentales de acetilación de 4-cloroanilina con una conversión de la misma de 98 % y 85 % en acetonitrilo y metanol respectivamente (Habibi *et al.*, 2013).

CONCLUSIONES

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

- Mediante nuestros cálculos teóricos se encontró que la etilamina presentó una mayor reactividad frente a la acetilación catalizada por los diferentes iones metálicos. Estos resultados son comparables a estu-

dios experimentales de la reactividad de diferentes aminas alifáticas y aromáticas frente a la acetilación.

- El Zn^{2+} resultó ser el ion metálico más reactivo, reportando los valores más bajos de energía.
- La etilamina reportó una mayor reactividad frente a la acetilación en presencia de todos los solventes estudiados, en comparación con la anilina.
- El acetonitrilo resultó ser el solvente ideal para ambas acetilaciones.
- El método DFT (B3LYP) con el conjunto de base 6-31G* reportó, en todos los casos, los valores más bajos de energía.
- La existencia de una concordancia entre los resultados teóricos obtenidos por este estudio y los datos experimentales descritos ampliamente en la literatura consultada, valida el empleo de los métodos Mechanics-UFF y DFT-IEFPCM como herramientas para el estudio de sistemas que involucran enlaces carbono-metal y de la influencia de solventes en la acetilación de aminas, respectivamente.

AGRADECIMIENTOS

Universidad Tecnológica Nacional-Facultad Regional Córdoba por proyecto UTI2057.

REFERENCIAS

- Becke A.D. Density-functional thermochemistry V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals. *The Journal Chemical Physics*, volumen 107, agosto de 1997: 8554-8560.
- Brahmachari G., Laskar S. y Sarkar S. A green approach to chemoselective N-acetylation of amines using catalytic amount of zinc acetate in acetic acid under microwave irradiation. *Indian Journal of Chemistry*, volumen 49B, 2010: 1274-1281

- Cagliari S.C. y Macaño H.R. Acetilación de aminas alifáticas y aromáticas: estudio teórico. *Información Tecnológica* [en línea] volumen 27, (número 2), abril, 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642016000200013>
- Cagliari S.C. y Pagnan, M. Estudio teórico sobre la hidrólisis ácida de amidas alifáticas y aromáticas. *Información Tecnológica* [en línea] volumen 24 (número 3), febrero de 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642013000300005>
- Farhadi S. y Panahandehjoo 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*, volumen 382 (número 2), julio de 2010: 293-302.
- Frisch M.J. y Trucks G.W. y otros 71 autores. Gaussian 09, Revision D.1. Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, 2009.
- Habibi D., Rahmani P., Akbaripناه Z. Acetylation of phenols, anilines, and thiols using silica sulfuric acid under solvent-free conditions. *Journal of Chemistry* [en línea] volumen 2013, octubre, de 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/268654>
- Jeyakumar K. y Chand D.K. Copper perchlorate: Efficient acetylation catalyst under solvent free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, volume b5, abril de 2006: 275-282.
- Kour-Sodhi R., Kumar V., Satya P. M(acac)_n covalently anchored onto amine functionalized silica: highly efficient and recyclable heterogeneous catalysts for the acetylation of amines, phenols and alcohols under solvent-free conditions. *The Open Catalysis Journal* [en línea] volumen 6, diciembre de 2012, 2013. Disponible en: <http://benthamopen.com/contents/pdf/TOCATJ/TOCATJ-6-1.pdf>
- Montalbetti C.A.G.N. y Falque V. Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, volumen 61, septiembre de 2005: 10827-10852,
- Mulla S.A.R., Inamdar S.M., Pathan M. Y., Chavan S.S. Highly efficient cobalt (II) catalyzed o-acylation of alcohols and phenols under solvent-free conditions. *Open Journal of Synthesis Theory and Applications*, volumen 1, octubre de 2012: 31-35.
- Naik T.A. y Chikhaliya K.H. Studies on synthesis of pyrimidine derivatives and their pharmacological evaluation. *E-Journal of Chemistry*, volumen 4 (número 1), enero de 2017: 60-66.
- Parr R.G. y Yang W. *Density-functional theory of atoms and molecules*, Nueva York, Oxford University Press, 1989, pp. 3-234.
- Praveen-Kumar D.S.S., Nagamani K.S., Rama-Devi B., Naidu A., Dubey P.K. Studies on N-acetylation of anilines with acetyl chloride using phase transfer catalysts in different solvents. *Der Pharma Chemica* [en línea] volumen 3 (número 5), 2011. Disponible en: <http://derpharmachemica.com/archive.html>.
- Tong X., Ren Z., Qü X., Yang Q., Zhang W. Efficient amide formation from arylamines and esters promoted by $AlCl_3/Et_3N$: an experimental and computational investigation. *Research on Chemical Intermediates*, volumen 38, febrero de 2012: 1961-1968.
- Xie M., Wang H., Wu J., He Y., Liu Y., Zou P. Highly efficient and versatile acetylation of alcohols, phenols and amines catalyzed by methylenediphosphonic acid (mdp) under solvent-free condition. *Journal of the Chilean Chemical Society* [en línea] volumen 56 (número 4), julio de 2011. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072011000400013>
- Yadav V.K., Babu K.G., Mittal M. $KF-Al_2O_3$ is an efficient solid support reagent for the acetylation of alcohols and amines. Impeding Effect of Solvent on the Reaction Rate. *Tetrahedron*, volume 57 (número 32), Agosto de 2001: 7047-7051.

Citación sugerida:

Citación estilo Chicago

Cagliari, Silvana Claudia, Héctor Rubén Macaño. Reactividad de aminas en la acetilación catalizada por ácidos de Lewis e influencia de solventes: Estudio teórico. *Ingeniería Investigación y Tecnología*, XIX, 02 (2018): 239-244.

Citación estilo ISO 690

Cagliari 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*, volumen XIX (número 2), abril-junio 2018: 239-244.

SEMBLANZAS DE LOS AUTORES

Silvana Claudia Cagliari. Ingeniera química. Especialista en docencia universitaria. Profesora titular de la asignatura química orgánica de la carrera ingeniería química de la Facultad Regional Córdoba-Universidad Tecnológica Nacional. Es investigadora del CIQA Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental, Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional, Córdoba-República Argentina. Es secretaria del Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional, Córdoba-República Argentina.

Héctor Rubén Macaño. Ingeniero químico. Especialista en docencia universitaria. Profesor titular de las asignaturas fisicoquímica e ingeniería de las reacciones químicas de la carrera ingeniería química, Facultad Regional Córdoba de la Universidad Tecnológica Nacional. Director del CIQA Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental, Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional. Director del Departamento de Ingeniería Química, Facultad Regional Córdoba, Universidad Tecnológica Nacional, Córdoba-República Argentina.