

Estudio computacional de la electrofilia global de 35 derivados de nitrobenzono que participan en reacciones de sustitución nucleofílica de Vicarius

Lorena Meneses¹, Ivonne Chicaiza¹, Shirley Morocho¹, Fernanda Pilaquinga¹,
Alejandra Castellanos, Sebastián Cuesta¹

¹ Escuela de Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Av. 12 de octubre 1076 y Roca, Quito, Ecuador
lmmeneses@puce.edu.ec; annie.bioquimica@hotmail.com;
shirley_fercha_56@hotmail.com; mfpilaquingaf@puce.edu.ec;
alejita_love_you@hotmail.com; sebas_c89@hotmail.com

Resumen. Las reacciones de sustitución nucleofílica de Vicarius, son una manera versátil de introducir sustituyentes en compuestos aromáticos deficientes de electrones. El propósito de este estudio fue establecer escalas teóricas absolutas de electrofilia, por medio de la aplicación de índices electrónicos definidos en la Teoría del Funcional de la Densidad, para clasificar una serie de 35 nitrobenzenos sustituidos y analizar los patrones de reactividad de estas reacciones. Para el estudio, se eligieron nitrobenzenos con varios sustituyentes en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. Al aplicar el concepto de electrofilia global al nivel de teoría B3LYP/6-311G (d, p), se encontró una escala absoluta para cada posición de los sustituyentes, que se la relacionó con los valores σ de Hammett, para sustituyentes en las posiciones *meta* y *para*, obteniendo una relación lineal. Estos resultados concuerdan con la capacidad de estos sustituyentes de aceptar o ceder electrones, siendo los sustituyentes electroceptores los que aumentan la electrofilia, y los electrodonadores los que la disminuyen.

Palabras Clave: Electrofilia, DFT, nitrobenzono, sustitución nucleofílica, Vicarius.

1 Introducción

La sustitución nucleofílica, es un tipo de reacción de sustitución en la que un nucleófilo, reemplaza en una posición electrófila de una molécula, a un átomo o grupo, denominado grupo saliente [1]. La sustitución nucleofílica de hidrógeno de Vicarius (SNV), es una herramienta versátil para la introducción de una variedad de sustituyentes en compuestos aromáticos y heteroaromáticos, por medio de la reacción entre nitroarenos con α -halocarbaniones y carbaniones. El mecanismo propuesto para la reacción se muestra en la Figura 1 [2].

Varios estudios experimentales se han llevado a cabo tanto en el área de síntesis de nuevos nitroarenos sustituidos, como en el estudio cinético para conocer las constantes de velocidad de estas reacciones [3,4]. Desde el punto de vista teórico, se han analizado las afinidades de los nitroarenos con aniones metálicos [5]. Sin embargo, un estudio de reactividad y selectividad de estos compuestos es necesario, para clasificar los nitroarenos presentes en reacciones SNV dentro de escalas absolutas, que permitan cuantificar los efectos de los sustituyentes en el anillo aromático, optimizando el diseño

de nuevas rutas de síntesis, o utilizando otros nucleófilos de referencia para obtener nitroarenos sustituidos.

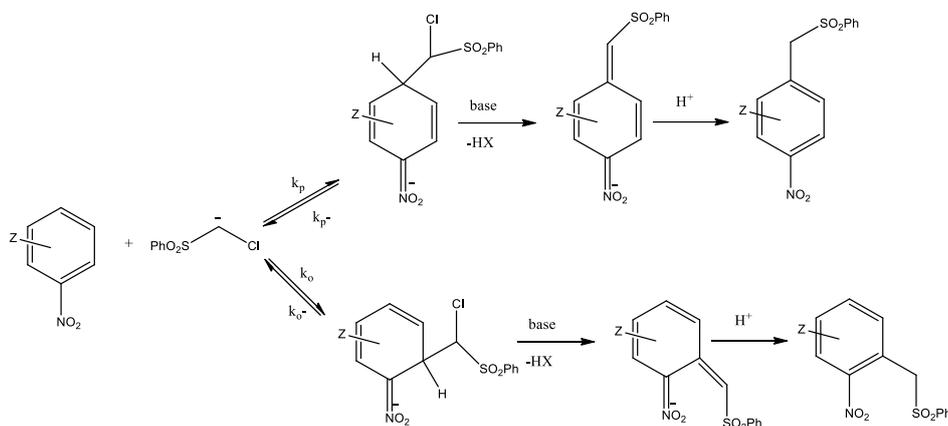


Fig. 1. Mecanismo de reacción de la sustitución nucleofílica de Vicarius

En estudios teóricos, la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés), ha sido exitosa en proporcionar un conjunto de índices de reactividad global y local para el análisis de reactividad química y selectividad en varios sistemas [6]. El modelo ha sido desarrollado en términos de parámetros globales de reactividad tales como el potencial químico electrónico, μ ; la dureza química, η y la blandura global, S ; y descriptores de selectividad, tales como la función de Fukui, $f(\mathbf{r})$ y la blandura local, $s(\mathbf{r})$ [7].

Uno de los parámetros de reactividad más usados en la DFT es la electrofilia global, ω definida por Parr *et al.* [8]. Este descriptor ha sido exitosamente utilizado para describir la reactividad en diferentes sistemas orgánicos. Por ejemplo, los valores obtenidos de electrofilia global han sido utilizados para ordenar la electrofilia de reactivos que participan en reacciones Diels-Alder, cicloadiciones 1,3-dipolares y reacciones Friedel-Crafts [9-11].

Dentro del formalismo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), la electrofilia global ha sido definida como [8]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1)$$

en términos del potencial químico electrónico μ [$\mu = \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H)$] y de la dureza química η [$\eta = \epsilon_L - \epsilon_H$]. La electrofilia global da cuenta de escalas absolutas de poder electrofílico de las moléculas. ϵ_H y ϵ_L representan los valores de la energía de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO, respectivamente.

El máximo poder de electrofilia estará basado en la estabilización energética máxima que logra una especie al aceptar carga y asociado al sitio que posea el valor más alto de electrofilia local, es decir, el sitio activo electrofílico de la molécula [8].

La ecuación de Hammett relaciona las velocidades y el equilibrio de varias reacciones que contienen arenos sustituidos [12]. Se ha demostrado una relación entre valores σ de Hammett e índices de electrofilia global, en las que a partir de ω se puede obtener σ [13].

El propósito del presente trabajo, fue aplicar el concepto de electrofilia global en una serie de nitrobenenos sustituidos en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, con diferentes sustituyentes electroattractores y electrodonadores, a fin de establecer escalas absolutas de electrofilia global. Los valores de electrofilia global fueron comparados con los valores σ de Hammett para establecer la relación entre estos dos parámetros y validar las escalas de electrofilia calculadas computacionalmente.

2. Materiales y métodos

Todos los cálculos se realizaron en el estado fundamental optimizado de las moléculas al nivel de teoría B3LYP/6-311G (d, p) implementado en el paquete GAUSSIAN 03 [14], para el efecto, se utilizó el *keyword* OPT. Para asegurar que las moléculas se encuentran en el estado fundamental, se realizó un análisis de frecuencias a través del *keyword* FREQ. Para la obtención de los índices electrónicos μ y η , se trabajó con el método Hartree-Fock (HF) y el conjunto de bases 6-31G (d) de acuerdo a lo sugerido por Vargas *et.al.* [15]. Los valores de electrofilia global se obtuvieron mediante la ecuación (1). Para la visualización de las geometrías de las estructuras se utilizó el programa GaussView 4.1.

3. Resultados

En la Tabla 1, se presentan los valores de las energías obtenidas del cálculo *Single-point Energy* de los nitrobenenos estudiados en esta investigación, que tienen el sustituyente en la posición *orto* con respecto al grupo nitro. También se muestran los valores de la energía de los orbitales moleculares de frontera (HOMO y LUMO). Con estos valores se calcularon los valores de potencial químico (μ), dureza química (η) y el índice de electrofilia global (ω).

Tabla 1. Valores de Energía potencial (E), energía de los orbitales moleculares de frontera (ε_H y ε_L), potencial químico (μ), dureza (η) y electrofilia global (ω), de los derivados de nitrobeneno con sustituyentes (Z) en la posición *orto*

Sustituyente Z	E (kcal/mol)	ε_H (eV)	ε_L (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)
Cl	-560394	-9,9123	1,4493	-4,23	11,36	0,788
NMe ₂	-355942	-8,2157	1,9211	-3,15	10,14	0,488
OMe	-343895	-9,2179	1,7143	-3,75	10,93	0,644
OPh	-463445	-8,7996	1,7862	-3,51	10,59	0,581

Me	-296936	-9,6004	1,5886	-4,01	11,19	0,717
CF ₃	-483035	-10,5159	1,2406	-4,64	11,76	0,915
t-Bu	-370408	-9,5466	2,0773	-3,73	11,62	0,600

En la Figura 2, se muestra la escala teórica de electrofilia global, calculada para los nitrobenenos con sustituyentes en la posición *orto*.

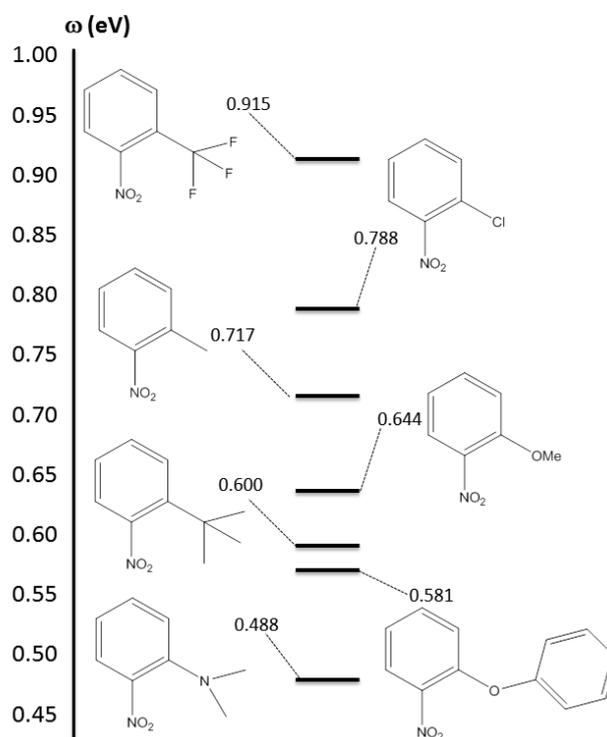


Fig. 2. Escala teórica de electrofilia global para los derivados de nitrobeneno con sustituyentes en la posición *orto*

En la Tabla 2, se presentan los valores de energía potencial, de energía de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO, de dureza, potencial químico y electrofilia, calculados para los nitrobenenos estudiados con sustituyentes en la posición *meta*. Además, se muestran los valores de σ_m de Hammett para estos sustituyentes, que permiten relacionar la escala teórica con los valores experimentales obtenidos para estos compuestos.

Tabla 2. Valores de Energía potencial (E), energía de los orbitales moleculares de frontera (ε_H y ε_L), potencial químico (μ), dureza (η), electrofilia global (ω) y σ_m de Hammett de los derivados de nitrobenzeno con sustituyentes (Z) en posición *meta*

Sustituyente Z	E (kcal/mol)	ε_H (eV)	ε_L (eV)	μ (eV)	η (eV)	ω (eV)	σ_m^*
Cl	-560402	-9,9776	1,1048	-4,44	11,08	0,888	0,37
Br	-1884689	-9,8217	1,1089	-4,36	10,93	0,868	0,37
OMe	-343902	-9,1564	1,4727	-3,84	10,63	0,694	0,12
F	-334470	-10,0565	1,1257	-4,46	11,18	0,892	0,34
NMe ₂	-330850	-8,2157	1,9211	-3,15	10,14	0,488	-0,16
OPh	-463450	-9,1936	1,4291	-3,88	10,62	0,709	0,25
Dioxolano	-439133	-9,8943	1,4637	-4,22	11,36	0,782	N/A
CN	-330003	-10,4571	0,8019	-4,83	11,26	1,035	0,56
SO ₂ Me	-639964	-11,0851	0,3943	-5,34	11,48	1,244	0,60
CF ₃	-483044	-10,5158	1,2406	-4,68	11,76	0,915	0,43
t-Bu	-370417	-9,5202	1,4452	-4,04	10,96	0,743	-0,10
NO ₂	-400117	-10,9384	0,5529	-5,19	11,49	1,173	0,71

*Valores obtenidos de literatura [12].

En la Tabla 3 se muestran los valores de energía potencial, energía de los orbitales moleculares de frontera, dureza, potencial químico y electrofilia global, calculados para los nitrobenzenos estudiados con sustituyentes en la posición *para*. Se ha incluido además los valores de σ_p de Hammett tabulados en la literatura [12].

Tabla 3. Valores de Energía potencial (E), energía de los orbitales moleculares de frontera (ε_H y ε_L), potencial químico (μ), dureza (η), electrofilia global (ω) y σ_p de Hammett de los derivados de nitrobenzeno con sustituyentes (Z) en la posición *para*

Sustituyente Z	E (kcal/mol)	ε_H (eV)	ε_L (eV)	η (eV)	μ (eV)	ω (eV)	σ_p^*
Cl	-560395	-10,0236	2,4664	12,49	-3,78	0,572	0,23
NMe ₂	-355651	-8,2954	1,9238	10,22	-3,18	0,496	-0,83
OMe	-343905	-9,3648	1,6694	11,03	-3,85	0,671	-0,27
OPh	-463451	-9,3977	1,5459	10,94	-3,92	0,704	-0,32
CH=CH ₂	-320687	-9,0785	1,1119	10,19	-3,98	0,778	0,04
t-Bu	-370415	-9,7213	1,5492	11,27	-4,09	0,741	-0,20
Dioxolano	-439133	-9,8527	1,4387	11,29	-4,21	0,784	N/A
Ph	-416487	-9,7553	1,5140	11,27	-4,12	0,753	0,01
SMe	-546374	-8,9058	1,3791	10,28	-3,76	0,688	0,00
Br	-1884689	-9,9809	1,0798	11,06	-4,45	0,895	0,23

F	-344472	-10,2669	1,3244	11,59	-4,47	0,862	0,06
NO ₂	-400115	-10,7991	0,0503	10,85	-5,37	1,331	0,78
CN	-329998	-10,6288	0,4267	11,06	-5,10	1,177	0,66
CF ₃	-483043	-10,4720	0,8414	11,31	-4,82	1,025	0,54
SO ₂ Me	-640278	-10,5806	0,6191	11,20	-4,98	1,108	0,72
COOH	-390173	-10,2451	0,6738	10,92	-4,78	1,049	0,45

* Valores obtenidos de literatura [12].

En la Figura 3 se muestra la representación gráfica de la escala de electrofilia global calculada para los nitrobenzenos estudiados con sustituyentes en las posiciones *meta* y *para*.

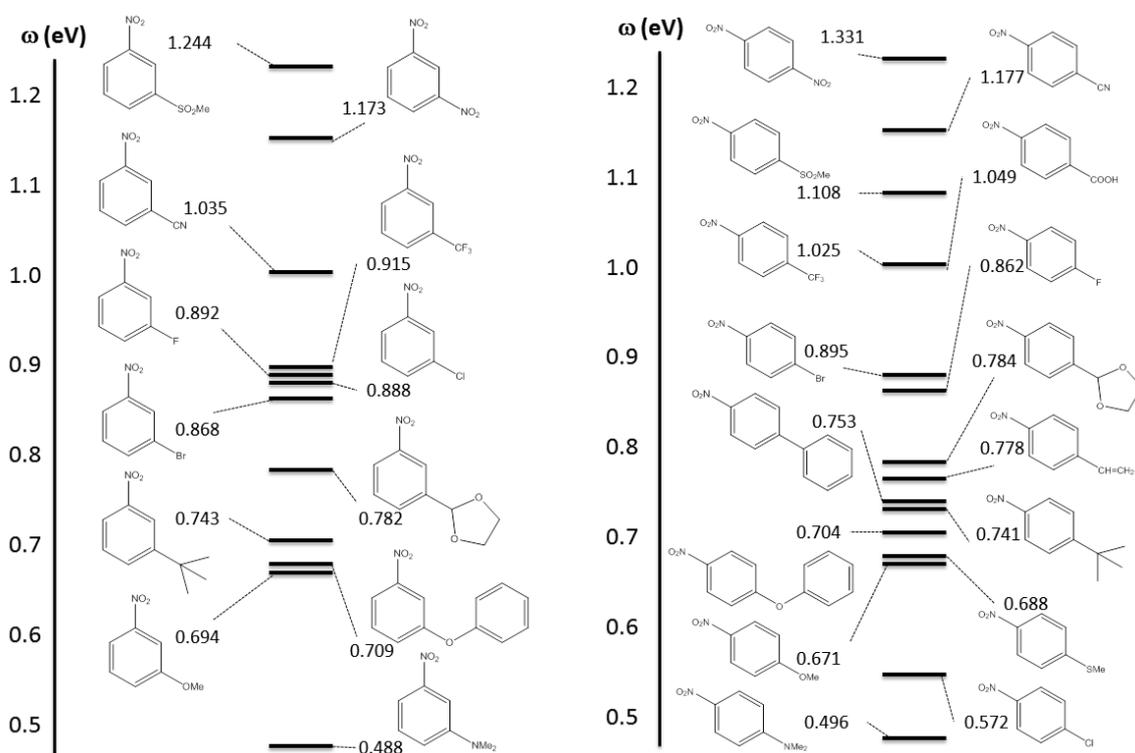


Fig. 3. Escala teórica de electrofilia global para los derivados de nitrobenzeno con sustituyentes en las posiciones *meta* y *para*

Los valores de electrofiliya global obtenidos computacionalmente, fueron graficados para compararlos con los valores experimentales de σ_m y σ_p de Hammett [12]. En la Figura 4 se muestra esta representación gráfica.

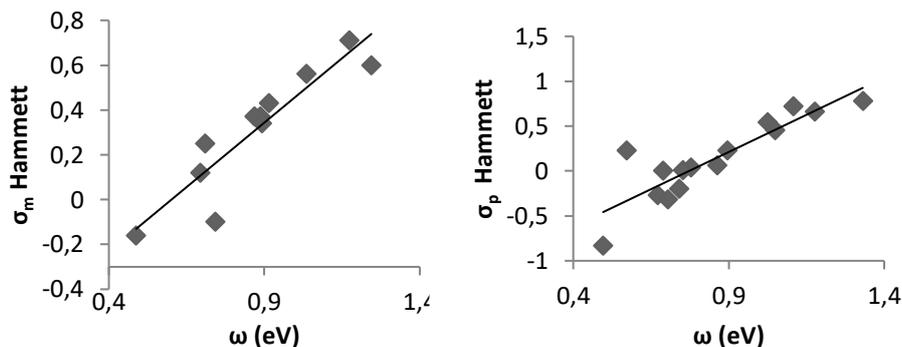


Fig. 4. Relación entre σ_m y σ_p de Hammett y los valores de electrofiliya global calculados para nitrobenzenos sustituidos en las posiciones *meta* y *para*

Para los once nitrobenzenos sustituidos en la posición *meta*, se obtuvo la ecuación de la recta:

$$\sigma_m = 1,150\omega - 0,691 .$$

con un coeficiente de correlación R de 0,915, en una curva de 11 elementos.

En el caso de los derivados de nitrobenzeno con sustituyentes en la posición *para*, la ecuación de la recta obtenida fue:

$$\sigma_p = 1,657\omega - 1,279 .$$

con un R de 0,881 en una curva de 15 elementos.

4. Discusión

En todos los casos se han encontrado frecuencias vibracionales positivas, lo que nos indica que las moléculas se encuentran en el estado fundamental.

En la Tabla 1 se puede observar que la energía de las moléculas varía considerablemente, desde -297×10^3 kcal/mol con el sustituyente metilo, hasta -560×10^3 kcal/mol con el sustituyente cloro. La energía depende de la estructura de los sustituyentes y de la energía que pueden aportar a la molécula, en función de la electronegatividad, de la masa atómica y de las propiedades intrínsecas de cada átomo, por lo que predecir cuál molécula tendrá mayor o menor energía no es posible. Por este motivo, se calculan generalmente los cambios de energía, ΔE , para un proceso dado.

El máximo valor de electrofiliya global se presenta en el nitrobenzeno con sustituyente trifluorometil ($-\text{CF}_3$), debido a la gran electronegatividad de los átomos de flúor, que hacen que la molécula tenga una densidad positiva grande, por lo que es muy

reactiva. El menor valor de electrofilia global se encuentra en el nitrobenzono con sustituyente dimetilamino (-NMe₂), debido al carácter electrodonador de este sustituyente, que hace que la molécula se estabilice y disminuya su reactividad. El orden decreciente de electrofilia global (Figura 2) en los nitrobenzanos con sustituyentes en la posición *orto* es: CF₃>Cl>Me>OMe>t-Bu>OPh>NMe₂, que concuerda completamente con la capacidad de estos sustituyentes de aceptar o ceder electrones del anillo aromático, siendo los sustituyentes electroaceptores los que aumentan la electrofilia, y los electrodonadores los que la disminuyen [12].

En la Tabla 2 se observa que la energía de las moléculas varía considerablemente de acuerdo al tipo de sustituyente, desde -330x10³ kcal/mol con el sustituyente nitrilo, hasta -1885x10³ kcal/mol con el sustituyente bromo. Sin embargo, se debe notar que la energía de las moléculas con el mismo sustituyente en la posición *orto* y *meta*, varían solo ligeramente. El sustituyente bromo presenta una energía especialmente alta, debido a que es un átomo pesado, con número atómico alto y electronegatividad alta, lo que influye en la energía total de la molécula

El máximo valor de electrofilia global se presenta en el nitrobenzono con sustituyente metilsulfonil (-SO₂Me), debido a la electronegatividad del átomo de azufre, que hace que la molécula tenga una gran densidad positiva, por lo que es muy reactiva. El menor valor de electrofilia global se encuentra nuevamente en el nitrobenzono con sustituyente dimetilamino (-NMe₂), debido al carácter electrodonador de este sustituyente. El orden decreciente de electrofilia global (Figura 3) en los nitrobenzanos con sustituyentes en la posición *meta* es: SO₂Me>NO₂>CN>CF₃>F>Cl>Br>Dioxolano>t-Bu>OPh>OMe>NMe₂, concordando correctamente con la capacidad aceptora o donadora de los mismos. La secuencia de activación del anillo con los sustituyentes halogenados flúor, cloro y bromo, se debe a su capacidad de activación que va de acuerdo a la electronegatividad; así, el flúor es mejor activante del anillo al ser el de mayor electronegatividad, mientras que el bromo es el menos activante, debido a que posee menor electronegatividad. Debe además notarse que, en los casos en que los sustituyentes se repiten en la posición *orto* y *meta*, la tendencia de la escala es la misma, así, el nitrobenzono con el sustituyente trifluorobenceno (-CF₃), tiene mayor electrofilia que los nitrobenzanos halogenados, con el sustituyente fenoxi (-OPh), con el sustituyente metoxi (-OMe) y con el sustituyente dimetilamino (-NMe₂), comprobándose que, a pesar de tener valores diferentes de electrofilia debido a la posición del sustituyente, la electrofilia de las distintas moléculas se debe principalmente a la presencia del sustituyente y su carácter electrónico [11,13].

En la Tabla 3 se observa que la energía de las moléculas varía desde -321x10³ kcal/mol con el sustituyente vinilo, hasta -1885x10³ kcal/mol con el sustituyente bromo. Nuevamente, el máximo valor de energía se encuentra en el nitrobenzono con sustituyente bromo debido al alto número atómico y alta masa atómica del bromo, en relación a los otros átomos. Sin embargo, la energía de las moléculas con el mismo sustituyente en la posición *orto*, *meta* y *para*, varía solo ligeramente.

El máximo valor de electrofilia global se presenta en el nitrobenzono con sustituyente nitro (-NO₂), debido al carácter electroceptor del grupo nitro, que hace que la molécula tenga una gran densidad positiva, por lo que es muy reactiva. El menor valor de electrofilia global se encuentra nuevamente en el nitrobenzono con sustituyente dimetilamino (-NMe₂), debido al carácter electrodonador de este sustituyente, que hace

que la molécula se estabilice y disminuya su reactividad. El orden decreciente de electrofilia global (Figura 3) en los nitrobenenos con sustituyentes en la posición *para* es:

$\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{SO}_2\text{Me} > \text{COOH} > \text{CF}_3 > \text{Br} > \text{F} > \text{Dioxolano} > \text{CH}=\text{CH}_2 > \text{Ph} > \text{t-Bu} > \text{OPh} > \text{SMe} > \text{OMe} > \text{Cl} > \text{NMe}_2$, que de igual forma, concuerda con la capacidad de estos sustituyentes de aceptar o ceder electrones del anillo aromático. En este caso, se puede apreciar que la posición del sustituyente es importante para el valor de electrofilia, pues debido a que los sustituyentes se encuentran en posición *para* con respecto al grupo nitro, se pueden producir efectos electrónicos de resonancia y de inducción que hace que la escala varíe ligeramente en relación a las dos anteriores. Sin embargo, la tendencia general es acertada en relación al carácter electrodonador o electroaceptor de cada uno de los sustituyentes estudiados.

Al relacionar los valores de las constantes σ_m y σ_p de Hammett, que es una cantidad eminentemente experimental, con los valores de electrofilia global calculados computacionalmente, en la Figura 4 se observa que se obtienen relaciones lineales con coeficientes de correlación de 0,915 y 0.881, respectivamente, lo que se considera bastante aceptable para validar la escala teórica de electrofilia, pues los efectos electrónicos de los sustituyentes han sido correctamente descritos por esta escala [13]. Valores de σ de Hammett en la posición *orto* no pueden ser generalizados, debido a la dependencia de los mismos en los efectos estéricos producidos por el sustituyente contiguo [12].

5. Conclusiones

Se han obtenido las geometrías optimizadas de una serie de nitrobenenos substituidos, que participan en reacciones de sustitución nucleofílica de Vicarius. La electrofilia global calculada es un excelente descriptor de reactividad, ya que da cuenta correctamente de los efectos electrónicos de los sustituyentes en los nitrobenenos estudiados, permitiendo clasificar adecuadamente a los nitrobenenos dentro de escalas absolutas de reactividad. Los resultados obtenidos para los sustituyentes en las tres posiciones (*orto*, *meta* y *para*) concuerdan con la capacidad de estos sustituyentes de aceptar o ceder electrones del anillo aromático, teniendo una relación lineal con los valores de σ de Hammett.

6 Agradecimientos

A la DGA-PUCE a través del proyecto K13072

7. Referencias

1. Vollhardt, K.P.C.: (2ª. Ed.). Química Orgánica. Ediciones Omega S.A., Barcelona (1994)

2. Makosza, M., Winiarski, J.: Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen. *Accounts of Chemical Research*. 20, 282 a 289 (1987)
3. Makosza, M., Goliński, J.: Vicarious nucleophilic substitution of hydrogen in nitroarenes with carbanions of α -haloalkyl phenyl sulfones. *Journal of Organic Chemistry*. 49, 1488 a 1494 (1984)
4. Seeliger, F., Blazej, S., Bernhardt, S., Makosza, M., Mayr, H.: Reaction of nitroheteroarenes with carbanions: Bridging aromatic, heteroaromatic, and vinylic electrophilicity. *Chemistry a European Journal*. 14, 6108 a 6118 (2008)
5. Schindele, C., Houk, K.N., Mayr, H.: Relationship between carbocation stabilities and electrophilic reactivity parameters, E: Quantum mechanical studies of benzhydryl cation structures and stabilities. *Journal of the American Chemical Society*. 124, 11208 a 11214 (2002)
6. Parr, R.G., Yang, W.: *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. University Press, Oxford (1989)
7. Parr, R.G., Yang, W.: Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. *Journal of the American Chemical Society*. 106, 4049 a 4050 (1984)
8. Parr, R.G., Szentpály, L., Liu S.: Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*. 121, 1922 a 1924 (1999)
9. Domingo, L., Aurell, M., Pérez, P., Contreras, R.: Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels-Alder reactions. *Tetrahedron*. 58(27), 4417 a 4423 (2002)
10. Pérez, P., Domingo, L., Aurell, M., Contreras, R.: Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* 59(17), 3117 a 3125 (2003)
11. Meneses, L., Fuentealba, P., Contreras, R.: Relationship between the electrophilicity of substituting agents and substrate selectivity in Friedel-Crafts reactions. *Tetrahedron*. 61, 831 a 836 (2005)
12. Carey, F., Sundberg, R.: (5^a. Ed.). *Advanced Organic Chemistry*. Springer, New York (2007)
13. Meneses, L., Araya, A., Pilaquinga, F., Fuentealba, P.: Relationship between the electrophilicity an σ_p Hammett constant in Baeyer-Villiger reactions. *Chemical Physics Letters*. 460, 27 a 30 (2008)
14. Frisch, M. J. *et.al.* Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT. (2004)
15. Vargas, R., Garza, J., Cedillo, A.J.: Koopmans-like approximation in the Kohn-Sham method and the impact of the frozen core approximation on the computation of the reactivity parameters of the Density Functional Theory. *Journal of Physical Chemistry A*. 109(39), 8880 a 8892 (2005)