

Estanislao B. Silla

REACCIONES DE SUSTITUCION
EN HETEROCICLOS NITROGENADOS.
NUEVA INTERPRETACION
POR TEORIA DE PERTURBACIONES

INTRODUCCION

Las reacciones de sustitución aromática han sido estudiadas tradicionalmente por dos caminos diferentes. Los índices estáticos se basan en datos deducidos en las primeras etapas del proceso de reacción, mientras que los índices dinámicos centran su interés en fases más avanzadas, cercanas al máximo de la barrera de potencial.

Los índices estáticos más clásicos, para el estudio de las reacciones de sustitución nucleofílica o electrofílica, son el índice de carga y la autopolarizabilidad, que traducen la intensidad de la interacción electrostática entre el centro atacado y el atacante. Ambos se relacionan, mediante la teoría de perturbaciones, con la variación de energía potencial al iniciarse la reacción, correspondiendo el índice de carga a un término de perturbación de primer orden y la autopolarizabilidad a un término de perturbación de segundo orden¹.

Una gran deficiencia, común a ambos índices, es que no tienen en cuenta las interacciones del atacante con los centros vecinos. Sin embargo un centro favorable puede encontrarse en un entorno desfavorable, de modo que la interacción electrostática total no de un saldo positivo. Scrocco y col.² han introducido un nuevo índice estático en el que se tienen en cuenta los efectos electrostáticos de toda la molécula. Calculan la energía de interacción, $W(r)$, de las cargas eléctricas del atacante, con el potencial electrostático de la molécula, $V(r)$. Siendo

$$V(r) = \int \frac{\rho_A(r_1)}{|r - r_1|} dr_1 + \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{|r - R_{\alpha}|} \quad (1)$$

El primer término proporciona el potencial electrostático creado por la distribución de la densidad electrónica en el espacio y el se-

1. K. HIGASI, H. BABA y A. REMBAUM, *Quantum Organic Chemistry*, pág. 265. Interscience, New York (1965).

2. E. SCROCCO y J. TOMASI, *Topics in Current Chem.*, 42, 97 (1973).

gundo el potencial creado por las cargas positivas de los centros atómicos.

Se acostumbra a dar una representación gráfica de los resultados, dibujándose las líneas isoenergéticas de interacción en diferentes planos, lo cual permite determinar los canales más favorables a la penetración del reactivo.

Al decidir sobre los canales de penetración del reactivo y las posiciones atacadas, en este método se ha aproximado la energía total de interacción por el término electrostático, suponiendo que los demás componentes evolucionan de forma paralela. Se ha obtenido una buena correlación entre el potencial electrostático y el valor de la energía SCF de interacción en el punto de mínima energía, al estudiar la protonación de diferentes moléculas con anillos de tres miembros ^(3,4). También se han interpretado correctamente las posiciones de protonación en algunos compuestos de dos anillos ⁵. Sin embargo la aproximación electrostática de las interacciones a distancias intermedias puede en algunos casos conducir a conclusiones incorrectas. De hecho en el N_2 ⁶ y el C_2H_4 ⁷ la energía de polarización introduce un desplazamiento significativo del mínimo de energía.

Recientemente se ha introducido un nuevo índice estático, en el que se tienen en cuenta los términos electrostáticos, de polarización y de dispersión en la energía de interacción entre el atacante y la molécula aromática ⁽⁸⁻¹⁰⁾. A la energía total de interacción, obtenida como suma de estos tres términos, se la conoce como energía de van der Waals. En el presente trabajo queremos presentar los resultados obtenidos al aplicar este nuevo índice a la interpretación de la sustitución aromática, nucleofílica o electrofílica, en diversos heterociclos que contienen el anillo piridínico. Se estudian los ataques por el ión hidróxilo a los iones piridinio y quinoleinio, como ejemplo de sustituciones nucleofílicas, y del protón al óxido de piridina, como ejemplo de sustitución electrofílica.

-
3. C. GHIO y J. TOMASI, *Theoret. Chim. Acta*, **30**, 151 (1973).
 4. C. PETRONGOLO y J. TOMASI, *Chem. Phys. Letters*, **20**, 201 (1973).
 5. J. BERTRAN, E. SILLA, R. CARBÓ y M. MARTÍN, *Ibid.*, **31**, 267 (1975).
 6. F. A. GIANTURCO en: *Quantum Chemistry. The state of the art*. (editado por V. Saunders y J. Brown). S.R.C., Oxford (1974).
 7. F. B. VAN DULJNEVELT, Comunicación personal.
 8. E. SILLA, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid (1974).
 9. J. BERTRÁN, E. SILLA y J. I. FERNÁNDEZ ALONSO, *Tetrahedron*, **31**, 1093 (1975).
 10. E. SILLA, J. BERTRÁN y J. I. FERNÁNDEZ ALONSO, Comunicación a la *XVII biennial de la R.S.E.Q.F.* Alicante, octubre (1975).

METODO DE CALCULO

La energía de interacción a larga distancia es pequeña comparada con la energía total. De acuerdo con esto utilizamos un método de perturbaciones ^(11,12) para evaluar la energía de van der Waals. La perturbación de primer orden corresponde a la energía electrostática, mientras que el término de segundo orden corresponde a la energía de polarización, si las configuraciones excitadas provienen de la excitación de una sola molécula, y a la energía de dispersión si las configuraciones excitadas provienen de la excitación de ambas moléculas.

En el operador de perturbación utilizado (Ecc. 2) se explicitan todas las interacciones electrostáticas entre electrones y núcleos de ambas moléculas.

$$\hat{V} = \sum_{\alpha=1}^m \sum_{\beta'=1}^{m'} \frac{Z_{\alpha} Z_{\beta'}}{R_{\alpha\beta'}} - \sum_{j'=1}^{2n'} \sum_{\alpha=1}^m \frac{Z_{\alpha}}{R_{\alpha j'}} -$$

$$- \sum_{i=1}^{2n} \sum_{\beta'=1}^{m'} \frac{Z_{\beta'}}{R_{\beta' i}} + \sum_{j'=1}^{2n'} \sum_{i=1}^{2n} \frac{1}{R_{i j'}}$$

Admitiendo un recubrimiento diferencial nulo entre las funciones de onda de ambas moléculas y expresando, consecuentemente, la función de onda total como un producto Hartree de las funciones de onda de los reactivos, introduciendo este operador en las fórmulas de perturbación, desarrollando los orbitales moleculares como combinación lineal de orbitales atómicos y aceptando la siguiente aproximación puntual, para el cálculo de las integrales monocéntricas y bicéntricas.

$$\langle \chi_{\mu} | \frac{Z_{\alpha}}{R_{\alpha\mu}} | \chi_{\mu} \rangle = \frac{Z_{\alpha}}{R_{\alpha\mu}}$$

$$\langle \chi_{\mu} \chi_{\mu} | \frac{1}{R_{\mu\mu'}} | \chi_{\mu} \chi_{\mu'} \rangle = \frac{1}{R_{\mu\mu'}} \quad (3)$$

11. M. POLLAK y R. REIN, *J. Chem. Phys.*, **47**, 2045 (1967).

12. J. BERTRÁN, *J. Theoret. Biol.*, **34**, 353 (1972).

Se obtienen las siguientes expresiones para los términos electros-táticos, de polarización y de dispersión⁸.

$$E_{el.} = \sum_{\alpha}^m \sum_{\beta'}^{m'} \frac{Q_{\alpha}^* Q_{\beta'}^*}{R_{\alpha\beta'}} \quad (4)$$

$$E_{pol.} = 2 \sum_{s=1}^n \sum_{e=n+1}^{\infty} \frac{\left\{ \sum_{\beta'}^{m'} \sum_{\mu}^M C_{s\mu} C_{e\mu} \frac{Q_{\beta'}^*}{R_{\beta'\mu}} \right\}^2}{E_O^A - E_{s \rightarrow e}^A} +$$

$$+ 2 \sum_{k'=1}^n \sum_{r'=n'+1}^{\infty} \frac{\left\{ \sum_{\alpha}^m \sum_{\mu'}^{M'} C_{k'\mu'} C_{r'\mu'} \frac{Q_{\beta'}^*}{R_{\beta'\mu'}} \right\}^2}{E_O^B - E_{k' \rightarrow r'}^B} \quad (5)$$

$$E_{dis.} = 4 \sum_{s=1}^n \sum_{e=n+1}^{\infty} \sum_{k'=1}^{n'} \sum_{r'=n'+1}^{\infty}$$

$$\frac{\left\{ \sum_{\mu}^M \sum_{\mu'}^{M'} C_{s\mu} C_{e\mu} C_{k'\mu'} C_{r'\mu'} \frac{1}{R_{\mu\mu'}} \right\}^2}{(E_O^A - E_{s \rightarrow e}^A) + (E_O^B - E_{k' \rightarrow r'}^B)}$$

(6)

En los resultados presentamos las líneas isoenergéticas (en Kcal/mol), provenientes del corte de la hipersuperficie de energía de interacción por planos, generalmente paralelos al plano de la molécula aromática. Las funciones propias y valores propios de las moléculas reactivas, utilizadas como datos de partida, las hemos obtenido mediante el método CNDO, modificado por Jaffé y Del Bene¹³. Los sumatorios sobre todos los estados excitados (Ecc. 5 y 6) los hemos limitado a las 40 primeras configuraciones monoexcitadas.

RESULTADOS

En las figuras 1A y 1B se muestran las líneas isoenergéticas de la energía de van der Waals en planos paralelos al ión piridinio a 3 y 1 Å respectivamente, cuando el agente nucleófilo es el ión hidroxilo, el cual se sitúa con el átomo de oxígeno apuntado a la molécula aromática y colocado en el punto correspondiente. Cabe destacar ante todo los altos valores de la energía de interacción, que provienen de la interacción culómbica entre las cargas de los reactivos.

En ambos mapas, la posición 2, aparece como la más favorable al ataque nucleofílico, pero al acercarnos, en el plano a 1 Å aparece sobre el centro 4 un mínimo de intensidad similar, quedando la 3 como la posición menos favorable.

Las figuras 2A y 2B nos permiten analizar los factores determinantes del aumento de reactividad sobre el centro 4 al aproximarse el ión hidroxilo.

A la distancia de 3 Å el término electrostático representa alrededor del 98% de la energía total. El término de polarización es muy pequeño y presenta valores similares sobre los centros 2, 3 y 4. A 1 Å la energía de polarización representa ya un tercio de la energía total y presenta un mínimo muy intenso en la proximidad del centro 4. Así, mientras la energía electrostática favorece el centro 2, la de polarización favorece el centro 4, y es este componente el responsable del aumento de reactividad de dicho centro para distancias cortas. Es lógico esperar que si el ataque nucleofílico es una reacción rápida, es decir con un estado de transición alejado de los productos finales, la reacción tendrá lugar en el centro 2. Por el contrario, si la reacción es lenta, con un estado de transición próximo a los productos finales, a una distancia en que la energía de polarización es ya determinante, será el centro 4 el más favorecido.

13. J. DEL BENE y H. H. JAFFÉ, *J. Chem. Phys.*, **48**, 1807, 4050 (1968).

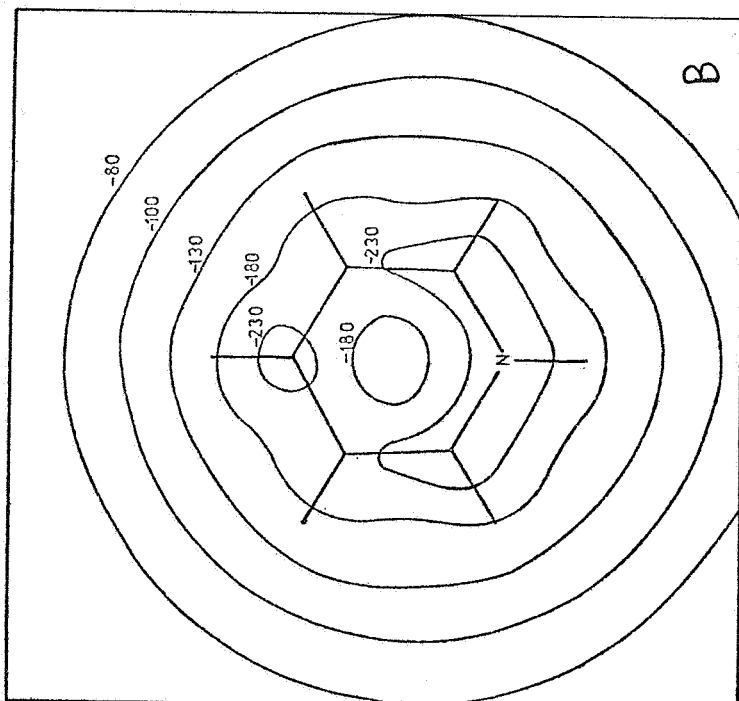
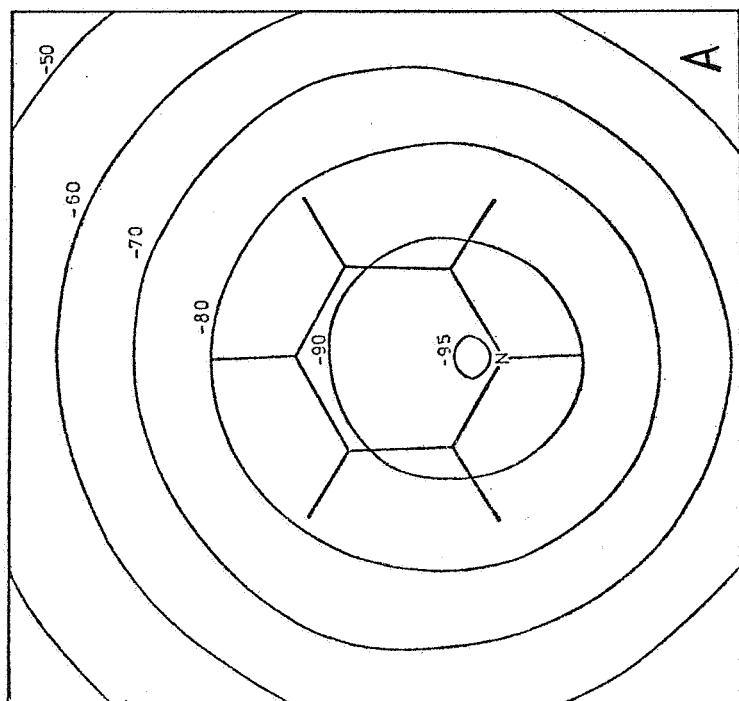


Fig. 1. Energía total de Van der Waals, ataque OH^- a ion piridinio
 A) Plano A 3 Å
 B) Plano A 1 Å

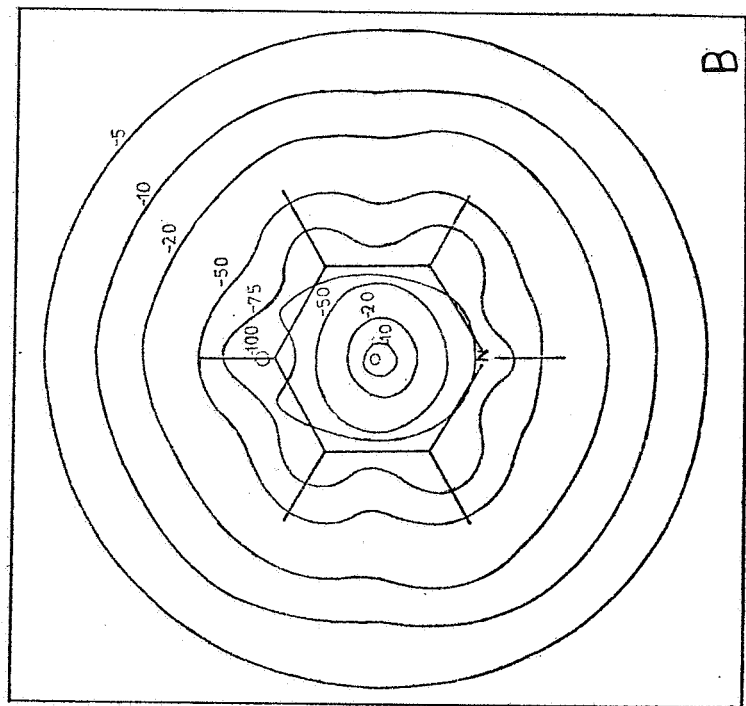
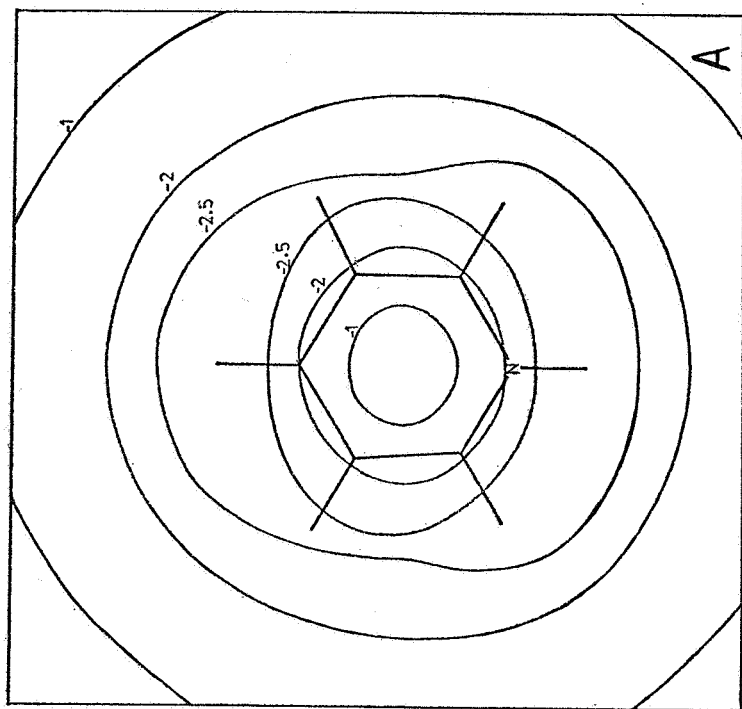


Fig. 2. Energía de polarización, ataque OH^+ a ion piridinio
 A) Plano A 3 Å
 B) Plano A 1 Å

Estos resultados muestran un perfecto acuerdo con el hecho experimental de que los agentes nucleofílicos fuertes entren en posición 2, mientras que los agentes nucleofílicos suaves lo hacen en posición 4¹⁴. Y son una interpretación alternativa a los resultados de Klopman¹⁵, según los cuales tienen lugar en posición 2 las reacciones controladas por efecto de carga, mientras que tienen lugar en posición 4 las controladas por efecto del orbital frontera.

La consideración sucesiva de las figuras 1A y 1B permite determinar el canal de penetración del grupo hidroxilo al aproximarse al ión piridinio. A largas distancias las fuerzas de van der Waals obligarán al grupo hidroxilo a aproximarse al ión piridinio por encima del interior del anillo aromático. Al acercarse el ión hidroxilo a la molécula atacada, este movimiento irá acompañado de un desplazamiento desde regiones interiores al anillo aromático, cercanas al átomo de nitrógeno, hasta el centro atacado. Aquí nos interesa subrayar que el canal de penetración del reactivo en una sustitución aromática no transcurre necesariamente desde regiones exteriores a la vertical del anillo, y mucho menos en el plano que contiene al enlace C-H.

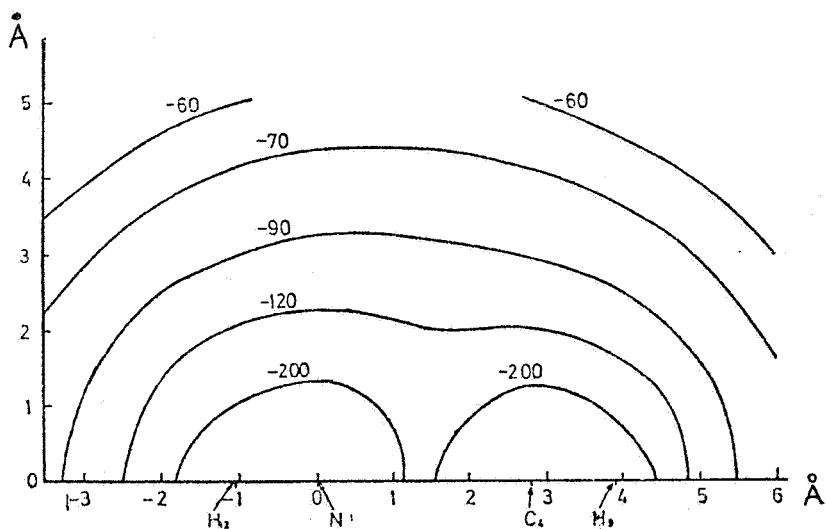


FIG. 3. Energía total de Van der Waals, ataque OH^- a ion piridinio, plano de simetría perpendicular

14. E. M. KOSOWER, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3497 (1956).

15. G. KLOPMAN, *Ibid.*, **90**, 223 (1968).

La figura 3 muestra las líneas isoenergéticas de van der Waals en un plano vertical al anillo, que contiene el eje de simetría. En esta figura se constata de nuevo como a grandes distancias el mínimo energético se encuentra sobre la zona central, más próximo a la vertical del nitrógeno que a la del carbono 4. Es a cortas distancias cuando aparece un mínimo competitivo en la vertical sobre el centro 4. En esta gráfica puede apreciarse que el canal de penetración sobre el centro 4 parte de regiones sobre el interior de la molécula.

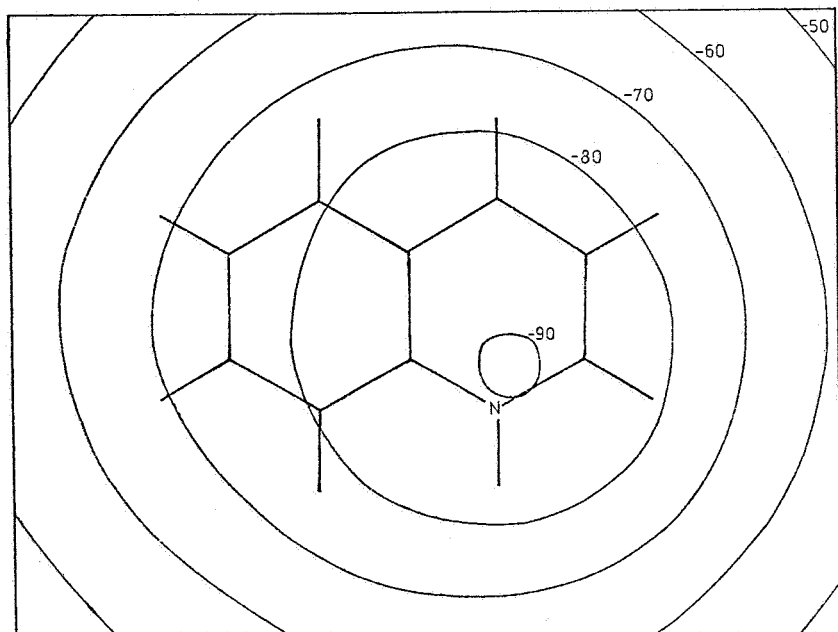


FIG. 4. Energía total de Van der Waals, ataque OH^- a ion quinoleinio, Plano A 3 Å

En la figura 4 se muestran las líneas isoenergéticas de la energía de van der Waals de interacción entre el ión hidroxilo y el ión quinoleinio, en un plano paralelo a la molécula aromática a 3 Å de distancia. El mínimo energético alcanza las 90 Kcal/mol, encontrándose sobre el interior del heterociclo y cerca del átomo de nitrógeno. Comparando con la figura 1A, puede comprobarse el estrecho paralelismo existente, con valores algo menores de la energía de interacción. Este paralelismo persiste al comparar las figuras obtenidas en

planos a otras distancias. La energía de van der Waals da para el quinoleinio las mismas posiciones de ataque y el mismo canal de penetración que para el ión piridinio. La única novedad consiste en la presencia del anillo bencénico, cuyas posiciones aparecen como menos reactivas que los centros del heterociclo. Estas previsiones están en perfecto acuerdo con los datos experimentales que señalan que los agentes nucleofílicos fuertes atacan en posición 2, mientras que los suaves lo hacen en posición 4¹⁶.

Como ejemplo de sustitución electrofílica hemos elegido el ataque del protón al óxido de piridina. Las figuras 5A y 5B presentan las líneas isoenergéticas de la energía de van der Waals en planos paralelos al óxido de piridina, a las distancias de 3 y 1 Å respectivamente. El momento dipolar de esta molécula en la dirección del eje de simetría es grande. A los 3 Å de distancia (Fig. 5A) la energía de van der Waals presenta dos zonas claramente diferenciadas, un mínimo estabilizador al exterior de la molécula y en las cercanías del oxígeno, y un máximo repulsivo hacia el otro extremo de la molécula e interior al anillo aromático. Los centros 2, 3 y 4 se encuentran en esta región repulsiva, siendo el más favorable a la penetración el centro 2. A la distancia de 1 Å (Fig. 5B) la energía de polarización es dominante, quedando la zona repulsiva confinada a una pequeña zona interior al anillo y a regiones muy exteriores a la molécula. El mínimo energético se encuentra aún en las proximidades del átomo de oxígeno, pero aparece un segundo mínimo muy intenso sobre el carbono 4, mientras que los centros 2 y 3 están en una región estabilizadora, pero de energías menos favorables. El factor determinante del cambio de la posición 2 por la 4, como la más favorable del anillo, es la energía de polarización, predominante a cortas distancias.

Dos hechos fundamentales parecen desgajarse de la consideración secuencial de estas dos gráficas. Primero que el protón tenderá a entrar sobre el oxígeno, segundo que el centro del anillo aromático más favorable para un ataque electrofílico, considerando sólo la energía de van der Waals, es el 2 a 3 Å de distancia y el 4 a 1 Å de distancia. Dada la región repulsiva centrada en el interior del anillo aromático, la entrada de sustituyentes electrofílicos seguirá un canal de penetración que parta de regiones exteriores a la molécula. Experimentalmente es el átomo de oxígeno el que se protona en primer lugar, siendo el ácido conjugado y no el óxido de piridina la especie reaccionante en un ataque electrofílico en medio ácido. Los agentes electrofílicos atacan al anillo en las posiciones 2, 3 ó 4, según sean más o menos duros o suaves. Los resultados obtenidos con la energía de van der Waals parecen dar una interpretación adecua-

16. W. BRADLEY y S. JEFFREY, *J. Chem. Soc.*, 2770 (1954).

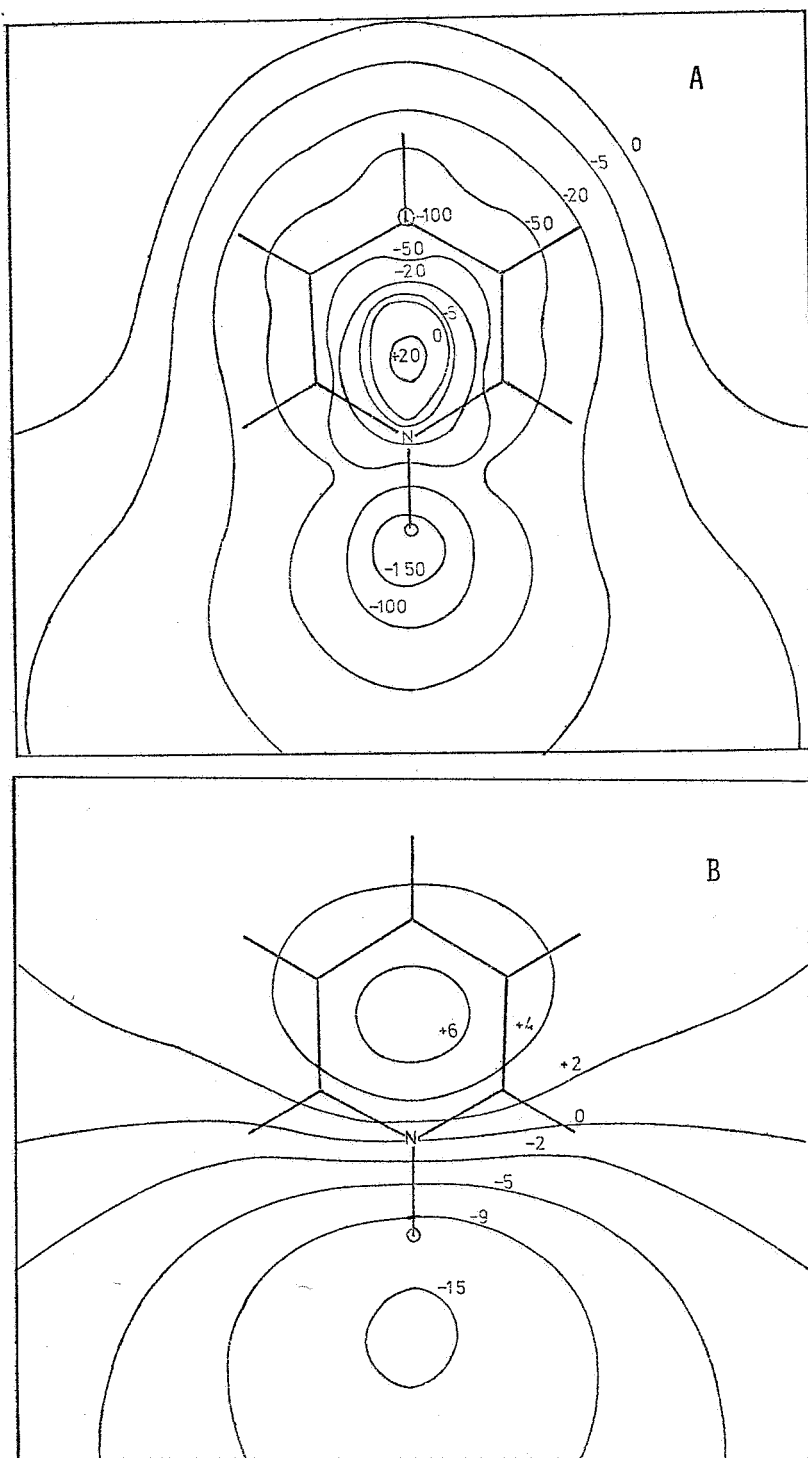


FIG. 5. Energía total de Van der Waals, ataque H^+ a óxido de piridina
 A) Plano A 3 Å
 B) Plano A 1 Å

da de ambos hechos experimentales. Aparece el átomo de oxígeno como la posición más reactiva a la protonación, mientras que el orden relativo de los centros del heterociclo varía con la distancia considerada. Si según la naturaleza del reactivo electrofílico el estado de transición se encuentra a diferente distancia en la coordenada de reacción, se comprende que la posición de ataque dependa de la naturaleza del atacante.

DISCUSION

Para fijar los límites de la significación de los resultados obtenidos es necesario revisar los supuestos básicos del método utilizado. Discutiremos sucesivamente la hipótesis del recubrimiento diferencial nulo, la aproximación en el cálculo de las integrales y el truncamiento en el desarrollo de la energía por teoría de perturbaciones y en las configuraciones excitadas utilizadas.

La hipótesis del recubrimiento diferencial nulo entre los OM de las dos especies reaccionantes implica que no puede efectuarse intercambio entre los dos sistemas electrónicos. Esta hipótesis sólo es rigurosamente válida cuando ambas moléculas se encuentran a gran distancia y por consiguiente sólo en estas condiciones la energía de van der Waals suministra la energía total de interacción.

A distancias intermedias ya no será nulo el recubrimiento, puede haber un intercambio de electrones y esto comporta una doble consecuencia. En primer lugar la función de onda total no podrá, en rigor, seguir formándose como un producto Hartree de las funciones de onda de los constituyentes, sino que habrá que antisimetrizar dicho producto, con lo que aparece en la energía de perturbación de primer orden un nuevo término de intercambio. En segundo lugar entre los estados excitados deben considerarse también las configuraciones provenientes de transiciones electrónicas entre orbitales ocupados y virtuales de moléculas diferentes. Esto hace aparecer en la perturbación de segundo orden un nuevo término que Fukui¹⁷ denomina de transferencia de carga o de deslocalización.

A muy cortas distancias resulta muy subjetiva la división en los subsistemas de partida para aplicar la teoría de perturbaciones, siendo más correcto considerar al sistema total como una supermolécula.

La aproximación puntual introducida en el cálculo de las integrales es sin duda una aproximación drástica que permite obtener

17. K. FUKUI, *Topics in current Chem.*, 15, 3 (1970).

una notable simplificación en las fórmulas finales. Mientras que a grandes distancias será una buena aproximación, a cortas distancias resulta deficiente, como demuestra la no aparición de los mínimos electrostáticos característicos en las cercanías de un par libre¹⁸.

El truncamiento en el término de segundo orden en el desarrollo de la energía de perturbación es habitual y parece justificado por la rápida convergencia que suele obtenerse. El truncamiento en los sumatorios sobre todos los estados excitados (Ecc. 5 y 6) a las 40 primeras monoexcitaciones conduce a una subestimación de los términos de polarización y dispersión frente al término electrostático.

Del análisis de las hipótesis introducidas puede concluirse que la energía de van der Waals representa una buena aproximación de la energía total a largas distancias. Consiguientemente deben ser correctos los canales de penetración del reactivo deducidos para la primera fase de la reacción.

En una fase más avanzada la energía de van der Waals es sólo una parte de la energía total, falta considerar los términos de intercambio y deslocalización. A distancias muy cortas la energía de van der Waals no tiene verdadero sentido físico, sino que únicamente nos indica el sentido de evolución de sus componentes al acercarnos a la molécula.

Interesa resaltar finalmente que la inclusión del término de polarización produce notables desplazamientos en los mínimos energéticos obtenidos a partir de la energía electrostática, en todos los casos que hemos considerado. Es el aumento de la importancia relativa de este término de polarización el que permite explicar los cambios en la posición de ataque al variar la naturaleza del reactivo atacante. La energía de dispersión es de menor cuantía y no tiene influencia decisiva en ninguno de los casos estudiados.

18. Véanse citas 2 y 5.