

UCH-FC
Doc-Q
Q43
C.1

UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS



"ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL EN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA AROMÁTICA"

Tesis presentada a la Universidad de Chile
para optar al grado de Doctor en Química por:

RODRIGO ALBERTO ORMAZÁBAL TOLEDO

Director de Tesis

Prof. Dr. Renato Contreras Ramos

Co-Director de Tesis

Dra. Paola Campodónico Galdames

Santiago – Chile

2013

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS**

**INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO**

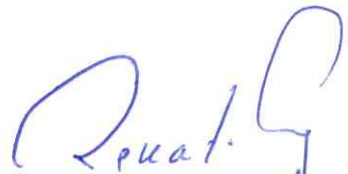
Se informa a la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato:

RODRIGO ALBERTO ORMAZÁBAL TOLEDO

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen de defensa de Tesis rendido el día 20 de Marzo de 2013

Director de Tesis

Dr. Renato Contreras Ramos



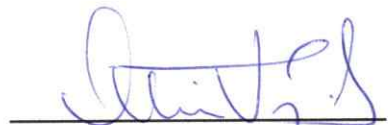
Co-Director de Tesis

Dra. Paola Campodónico Galdames

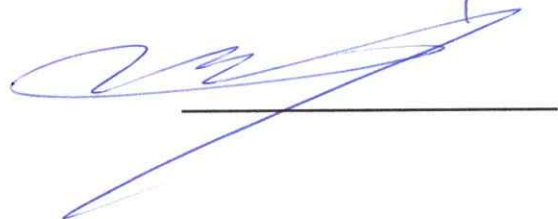


Comisión Informante de Tesis:

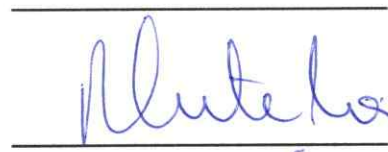
Dr. Octavio Vásquez, Presidente



Dr. Marcos Caroli

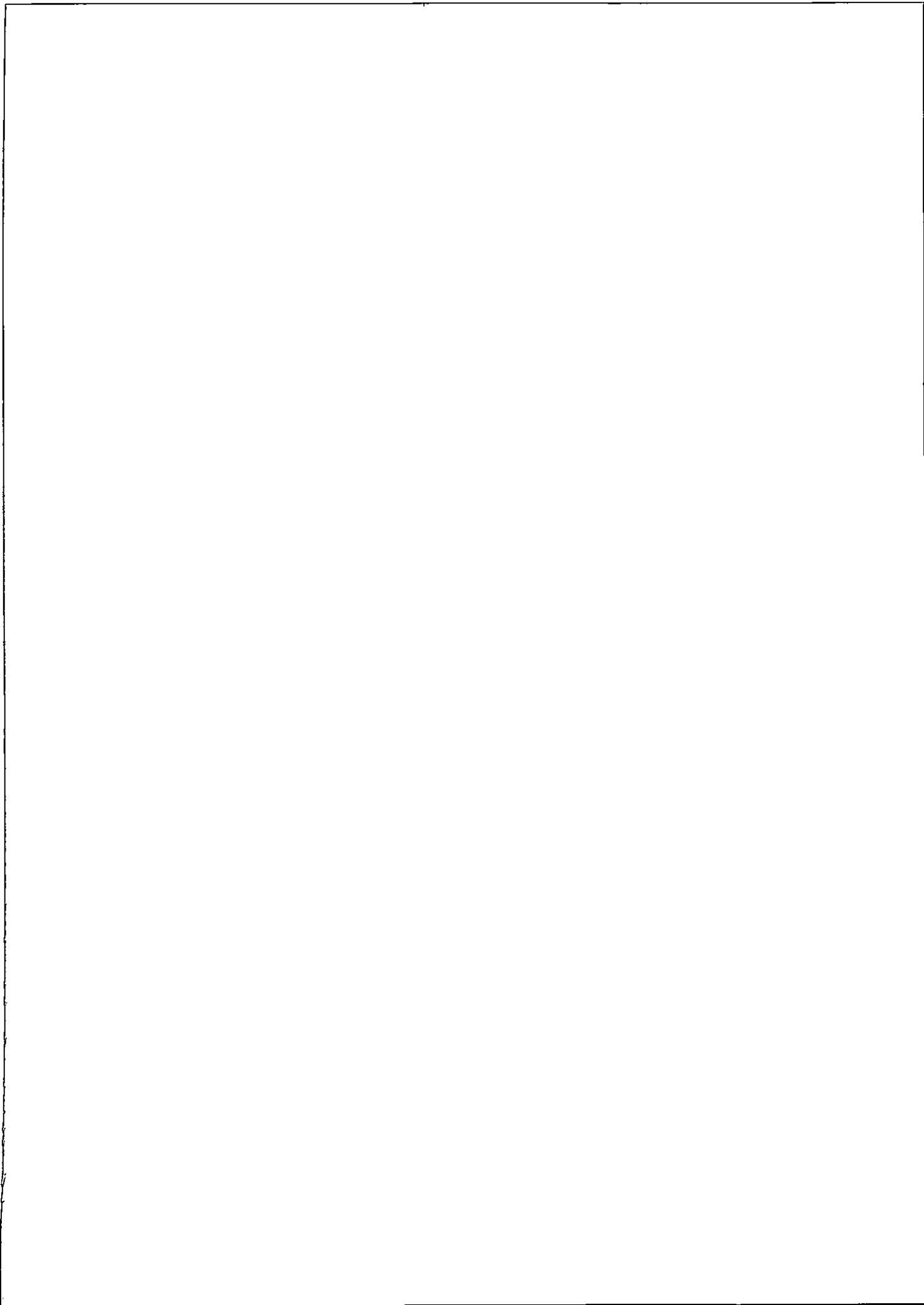


Dr. Hernán Pessoa



Dr. Ricardo Letelier







*"It is a capital mistake to theorize before one has data.
Insensibly one begins to twist facts to suit theories, instead of theories to suit facts."*

— Sherlock Holmes



Rodrigo Alberto Ormazábal Toledo, nació en Santiago de Chile en 1985. Sus estudios universitarios iniciaron en el año 2003, en la carrera de Licenciatura en Ciencias con Mención en Química, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. Posteriormente inició su postgrado en el año 2009, en el programa de Doctorado en Química de la misma casa de estudios. Actualmente se desempeña como investigador en el Núcleo Milenio “Centro Interdisciplinario de Líquidos Iónicos” (CILIS).



AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar al Profesor Renato Contreras, por inspirarme a seguir sus pasos en investigación e intentar aportar al desarrollo de la ciencia. Además, por haberme presentado a la Dra. Paola Campodónico, quien me apoyó en todo momento con sus valiosos consejos. Ambos, no sólo me guiaron durante el desarrollo de esta tesis, sino que tuvieron la enorme gentileza de compartir sus experiencias conmigo y transmitirme su amor a la búsqueda incansable del conocimiento.

Además me gustaría agradecer a la Comisión Informante de Tesis, conformada por los profesores: Octavio Vásquez, Marcos Caroli, Hernán Pessoa y Ricardo Letelier, por haber tenido la gentileza y amabilidad de leer y revisar esta tesis. En particular, me gustaría enfatizar que sus consejos y sugerencias ayudaron en la mejora de este trabajo.

A los profesores José Santos y Ricardo Tapia de la Facultad de Química de la Pontificia Universidad Católica de Chile por su recibimiento, sabios consejos, ayuda y apoyo incondicional cuando lo necesité.

Agradezco al Instituto de Ciencias de la Universidad del Desarrollo por su cordial acogida en el laboratorio y todos quienes lo conforman, por su tiempo y compañía: gracias.

También quiero agradecer profundamente a todos quienes conforman el Laboratorio de Química Teórica, donde conocí a quienes hoy más que colegas, son tres grandes amigos: Claudio, Jorge y Sebastián. Con quienes he compartido largas e interminables jornadas laborales, conversando sobre *trabajo* y otras aún más largas acerca de lo *bueno de la vida*. Valoro profundamente todo este tiempo compartido.

Me gustaría hacer un especial énfasis y recordar en este momento a mis padres, Mario y Mirta, quienes durante los primeros años de mi vida me entregaron sus valores y enseñanzas que ayudaron a mi formación como persona. Con su ejemplo de lucha, esfuerzo, optimismo, amor por el trabajo y cariño me han ayudado a ser el hombre que hoy soy. A mis hermanas, Carolina y Paola, por su apoyo incondicional durante todos estos años, por su tiempo y cariño. A mi hermano político, Gonzalo, por enseñarme que parte fundamental de la vida es saber reír y disfrutar junto a los que amas. A mis tías: Tuca, Chela y Ana, quienes desde mis primeros días me han acompañado incondicionalmente. También a Ketty, quien desde hace unos años me mira y acompaña desde el cielo. Ellas han sido y seguirán siendo mis segundas madres.

A Daniela, quien desde hace ocho años acompaña mi pasar por este mundo y que desde hace poco más de un año ilumina mis mañanas. Por sus consejos, cariño, horas de espera y escucha. Sin ella poco de esto hubiera sido posible. También a quien es hoy parte de mi familia y me espera cada día en casa, Telma.

Finalmente, quiero agradecer a las Instituciones que otorgaron financiamiento personal y que posibilitaron el desarrollo de esta tesis: Beca Luis Sepúlveda de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. A la Beca para Estudios de Doctorado en Chile y la Beca de Apoyo de Tesis de Conicyt. A los proyectos Fondecyt, N° 1100492, 1110062, 1095145. Al Núcleo Milenio "Centro Interdisciplinario de Líquidos Iónicos" ICM-P10-003-F CILIS, otorgado por el Fondo de Innovación para la Competitividad del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, Chile.

Tabla de contenidos

Biografía	
Agradecimientos	
Tabla de Contenidos	i
Índice de Figuras y Esquemas	iii
Índice de Tablas	viii
Resumen	xi
Introducción	1
<i>1. El mecanismo S_NAr</i>	1
<i>Referencias</i>	7
Capítulo I. Marco Metodológico	9
<i>I.1. Ley de velocidad de una reacción S_NAr.</i>	9
<i>I.2. Metodología experimental.</i>	13
<i>I.3. Metodología teórica.</i>	18
<i>Referencias</i>	35
Capítulo II.	38
<i>II.1. Modelo de solvatación preferencial en reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática.</i>	38
<i>II.2. Estudio de la reorganización de la densidad electrónica.</i>	45
<i>II.3. Conclusiones</i>	49
<i>Referencias</i>	50

Capítulo III	53
<i>III.1. Análisis de funciones de respuesta locales en la coordenada de reacción.</i>	54
<i>III.2. Estudio de interacciones tipo puente de Hidrógeno.</i>	61
<i>III.3. Conclusiones</i>	66
<i>Referencias</i>	68
Capítulo IV	70
<i>IV.1. Análisis cinético.</i>	72
<i>IV.2. Análisis de índices de reactividad</i>	75
<i>IV.3. Efectos de enlaces de Hidrógeno y análisis de teoría de perturbación de segundo orden.</i>	82
<i>IV.4. Conclusiones</i>	87
<i>Referencias</i>	89
Capítulo V	92
<i>V.1. Modelo teórico de reactividad.</i>	92
<i>V.2. Conclusiones</i>	110
<i>Referencias</i>	112
Capítulo VI. Conclusiones	114
Anexo 1. Publicaciones	118
Anexo 2. Resultados cinéticos y cálculos del Capítulo II.	120
Anexo 3. Cálculos del Capítulo III.	158
Anexo 4. Resultados cinéticos y cálculos del Capítulo IV.	164

Índice de Figuras y Esquemas

Esquema 1. Mecanismo general de Adición – Eliminación para una sustitución nucleofílica aromática. X representa al grupo abandonante y Y al nucleófilo.	2
Esquema 2. Estructuras de resonancia que contribuyen al intermedio MC en la reacción entre 1-cloro-4-nitrobenceno con el anión hidróxido.	3
Esquema I.1 Mecanismo S_NAr propuesto para el ataque de un nucleófilo protonado.	10
Esquema II.1 Mecanismo general de una reacción S_NAr entre aminas alicíclicas secundarias utilizadas como nucleófilos y fenil 2,4,6-trinitrofeniléter como electrófilo.	40
Esquema II.2. Posibles rutas para una reacción S_NAr que involucra una amina secundaria.	40
Esquema II.3. Mecanismo RLPT para la reacción de 1 con SAA en mezclas etanol/agua.	42
Esquema III.1. Esquema S_NAr general para la reacción entre 1 – halo – 2,4 – dinitrobenceno y morfolina.	54

Esquema III.2. Modelo general de fragmentación del par electrófilo – nucleófilo. LG, PG y N se refieren a grupo abandonante, grupo permanente y nucleófilo, respectivamente.	56
Esquema III.3. Representación de dos posibles interacciones de segundo orden entre el sustrato XDNB y el conjunto de aminas. (a) Interacción entre los pares libres de electrones del átomo de oxígeno ($LP O_1$) en el grupo o -NO ₂ y el orbital antienlazante entre el nitrógeno y el hidrógeno ácido de la amina ($BD^* H_2 - N_3$). (b) Interacción entre los pares libres de electrones del grupo abandonante ($LP X_1$) en el grupo o -NO ₂ y el orbital antienlazante entre el nitrógeno y el hidrógeno ácido de la amina ($BD^* H_2 - N_3$).	61
Esquema IV.1. Estructura de los estados de transición postulados por Bunnett en la reacción de (a) 1-cloro-2-nitrobenceno y (b) 1-cloro-4-nitrobenceno con piperidina.	74
Esquema IV.2. Representación de dos posibles interacciones de segundo orden en el conjunto de aminas.	85
Esquema V.1. Reacción de S _N Ar analizada como modelo.	93
Esquema V.2. Representación general de las interacciones de puente de hidrógeno en los sustratos estudiados.	95
Figura II.1 Gráfico de absorbancia vs longitud de onda para la reacción entre el éter 1 y piperidina en 75% etanol v/v a 25°C, fuerza iónica 0,2 M KCl.	41

Figura II.2. Gráfico de k_{obs} vs la concentración de piperidina libre, $[Piperidina]_f$, para la piperidinólisis del éter 1 en mezclas de 25%, 50% y 75% etanol acuoso, a 25°C y fuerza iónica 0,2 M (KCl).	43
Figura II.3. Gráficos tipo Brønsted para la reacción entre 1 y SAA.	44
Figura II.4. MEP correspondiente al TS de la formación del intermedio MC para la reacción de 1 con (a) morfolina y (b) piperidina.	46
Figura II.5. MEP correspondiente al TS de la formación del intermedio MC para la reacción del éter 1 con (a) morfolina y (b) piperidina.	48
Figura III.1. Gráfico de $\log k_1$ vs la electronegatividad de Pauling para la reacción de XDNB con morfolina. El valor de $\log k_1$ para la reacción entre FDNB y tiocianato fue extrapolado de los resultados publicados en las referencias 12-14.	55
Figura III.2. Perfiles de electrofilia de grupo de los fragmentos centrados en las regiones correspondientes a: (a) el nucleófilo, (b) el grupo abandonante y (c) el grupo permanente.	57
Figura III.3. Perfiles de nucleofilia de grupo de los fragmentos centrados en las regiones correspondientes a: (a) el nucleófilo, (b) el grupo abandonante y (c) el grupo permanente.	58
Figura III.4. Estados de Transición calculados en el nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d). Las distancias que se muestran están expresadas en Å.	65

- Figura IV.1.** Gráfico tipo Brønsted para la aminólisis de FDNB. (●) Aminas alicíclicas secundarias, (●) aminas primarias, (▲) quinuclidina, (▲) hidracina. 75
- Figura IV.2.** Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina (línea naranja) y propilamina (línea verde) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer. 77
- Figura IV.3.** Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina (línea punteada) y quinuclidina (línea completa) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer. 79
- Figura IV.4.** Estructura del estado de transición para la reacción entre piperidina y FDNB con una molécula de agua. Los números en la figura corresponden a distancias en Å. 81
- Figura IV.5.** Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina con una molécula de agua (línea punteada) y piperidina sin agua (línea completa) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer. 82
- Figura IV.6.** Estructuras de los estados de transición para la reacción de FDNB con piperidina (a) y propilamina (b). Las distancias están en Å. 83

Figura IV.7. Estructuras de los estados de transición para la reacción de FDNB con hidracina formando un enlace de Hidrógeno simple (a) y uno doble (b). Las distancias están en Å.	84
Figura V.1. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 1 (línea verde) y el sustrato 2 (línea naranja).	97
Figura V.2. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 1 (línea verde) y el sustrato 2 (línea naranja).	98
Figura V.3. Estructura de los estados de transición de la reacción entre piperidina y (a) el sustrato 1 y (b) el sustrato 2.	99
Figura V.4. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 1 (línea verde) y el sustrato 3 (línea naranja).	101
Figura V.5. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 1 (línea verde) y el sustrato 3 (línea naranja).	102
Figura V.6. Estructura de los estados de transición de la reacción entre piperidina y el sustrato 3. Se muestra la distancia del enlace destacado en Å.	102
Figura V.7. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción entre piperidina con el sustrato 4 formando un puente de hidrógeno con el nitrógeno alfa de la piridina (línea verde) y el grupo <i>o</i> -NO ₂ (línea naranja).	105

Figura V.8. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción entre piperidina con el sustrato 4 formando un puente de hidrógeno con el nitrógeno alfa de la piridina (línea verde) y el grupo <i>o</i> -NO ₂ (línea naranja).	106
Figura V.9. Estructura de los estados de transición de la reacción entre piperidina y el sustrato 1 formando un puente de hidrógeno con (a) el nitrógeno alfa de la piridina y (b) el grupo <i>o</i> -NO ₂ . Se muestra la distancia del enlace destacado en Å.	106
Figura V.10. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 5 (línea naranja) y el sustrato 6 (línea verde).	109
Figura V.11. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 5 (línea naranja) y el sustrato 6 (línea verde).	110

Índice de Tablas

Tabla II.1. Valores de pKa de las SAA en diferentes medios; valores de K_1k_2 y K_1k_3 para la reacción de SAA con 1 en diferentes mezclas etanol/agua a 25°C y fuerza iónica 0,2 M (KCl)	44
---	----

Tabla III.1. Análisis de Teoría de Perturbación de Segundo Orden en la reacción entre XDNB y morfolina en los estados de reactantes, estado de transición e intermedio MC. La interacción presentada corresponde a la establecida entre el orbital no enlazante N-H en el nucleófilo y los tres pares libres del oxígeno en el grupo <i>o</i> -NO ₂ . Detalles se muestran en el Esquema III.3. Entre paréntesis se muestran las distancias asociadas a estos enlaces.	62
Tabla III.2. Análisis de Teoría de Perturbación de Segundo Orden en la reacción entre XDNB y morfolina y propilamina en los estados de reactantes, estado de transición e intermedio MC. La interacción presentada corresponde a la establecida entre el orbital no enlazante N-H en el nucleófilo y los tres pares libres del LG. Detalles se muestran en el Esquema III.3. Entre paréntesis se muestran las distancias de estos enlaces.	64
Tabla IV.1. Resumen de valores de pK _a de las distintas aminas en agua y sus constantes de velocidad de segundo orden (<i>k</i> ₁) en la aminólisis de FDNB.	72
Tabla IV.2. Análisis de teoría de perturbación de segundo orden para algunas aminas en el estado de transición y reactantes en su reacción con FDNB.	86
Tabla V.1. Sustratos y constantes de velocidad <i>k</i> ₁ para la reacción de piperidinólisis en Acetonitrilo a 25°C.	94
Tabla V.2. Análisis de teoría de perturbación de segundo orden para	95

algunos sustratos en los reactantes, el estado de transición y en el complejo de Meisenheimer en la reacción de piperidinólisis.

Resumen

Esta tesis se enmarca en el estudio de reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr), empleando una aproximación al problema que integra estudios cinéticos experimentales y estudios teóricos basados en modelos de química cuántica y química computacional. Los sistemas modelos experimentales consideran las reacciones de aminas de diferente naturaleza con electrófilos aromáticos neutros. La tesis está organizada como sigue: en el Capítulo I se definen las herramientas experimentales y teóricas que se utilizan en el desarrollo de la tesis para definir el marco conceptual que describe los procesos de sustitución nucleofílica aromática. En el Capítulo II se presenta el modelo de solvatación preferencial y sus efectos en el mecanismo de reacción de S_NAr . En el Capítulo III, se estudia el efecto del grupo abandonante en el mecanismo de S_NAr . En el Capítulo IV se discute el efecto del nucleófilo en el mecanismo de S_NAr . Finalmente, en el Capítulo V se discute el efecto del sustrato aromático en el mecanismo de S_NAr . Cada Capítulo incorpora los resultados obtenidos en los Capítulos previos, con la intención de dar una idea integrada y general que describe los aspectos cinéticos y microscópicos que contribuyen a explicar el mecanismo S_NAr en estos sistemas. El

Capítulo VI resume las conclusiones generales de la tesis y sus proyecciones para estudios posteriores. Se ha desarrollado un modelo de solvatación preferencial para estas reacciones que muestra que un aumento en la polaridad del medio resulta en un aumento de la velocidad de reacción. Este resultado es particularmente interesante cuando se trabaja en mezclas de solventes de distinta polaridad y con diferentes interacciones específicas soluto-solvente. El análisis teórico, complementa coherentemente las observaciones experimentales que dan cuenta de la incidencia de la naturaleza del nucleófilo y del grupo abandonante en las velocidades de reacción relativas en presencia y en ausencia del solvente. Los perfiles de nucleofilia y electrofilia de grupo asisten en la descripción adecuada de los procesos de ruptura y formación de enlaces. Los efectos debidos a la formación de enlaces de hidrógeno a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción muestran un rol dual: una vez establecida esta interacción, el electrófilo y el nucleófilo se activan electrónicamente. Los análisis de población basados en orbitales naturales (NBO) sustentan los resultados obtenidos a partir de los índices de reactividad. Los estados de transición localizados para los sistemas en estudio, sugieren que la principal interacción estabilizante es aquella formada por el grupo σ -NO₂ y el nucleófilo a través de un enlace de hidrógeno intramolecular en el estado de transición. Finalmente, se comparan patrones de reactividad y activación electrofílica en reacciones evaluadas cinéticamente entre sustratos de electrofilia variable.

Abstract

This thesis is concerned with the reaction mechanism of Nucleophilic Aromatic Substitution (S_NAr) reactions. The integrated experimental + theoretical study is divided into four Chapters that deal with solvent effects, nucleophile effect, leaving group effect and activation of the aromatic ring effect on the reaction mechanism. From experimental kinetic data recorded in ethanol/water mixtures as reaction medium, it is found that specific solvation effects manifest itself as a preferential electrophilic solvation in the aqueous phase for the case of piperidine. Solvation effects are not observed for the series of secondary alicyclic amines. The leaving group, the nucleophile and the permanent group effects are theoretically analyzed with the aid of group electrophilicity and nucleophilicity profiles. These analyses highlight the specific interaction between the nucleophile and the electrophile are mainly driven by hydrogen bond effects between the amine moiety and the *o*-NO₂ group attached to the aromatic substrate. The reactivity analysis framed on philicity profiles is consistently reinforced by a NBO analysis that incorporates orbital interactions between the reaction centers involving the nucleophile, the electrophile and the solvent. The integrated study contributes to highlight the

relevant electronic effects that coherently explain the kinetic and mechanism of the whole series of S_NAr reactions studied in this thesis.

Introducción

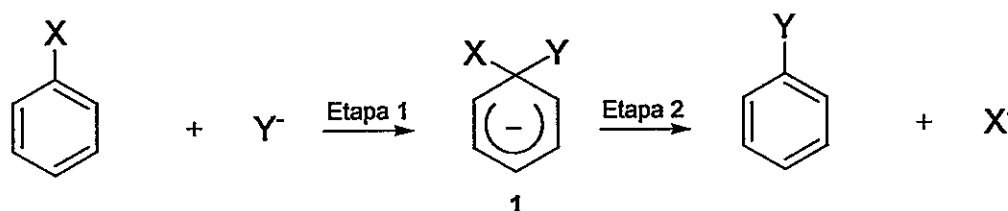
Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática¹⁻⁷ (S_NAr) son una clase de transformaciones orgánicas utilizadas en síntesis de fármacos, productos naturales, polímeros y proteínas.⁸⁻¹⁵

1. El mecanismo S_NAr .

Las reacciones S_NAr cursan generalmente por un mecanismo que consta de dos etapas: el ataque de una especie nucleofílica al carbono ipso del anillo aromático^a, seguido por la eliminación del grupo abandonante (LG) que restaura la aromaticidad como se muestra en el Esquema 1.^{5, 16, 17} Este tipo de reacciones utiliza un orbital π^* para la interacción enlazante con el nucleófilo. Esto permite la adición nucleofílica al anillo aromático sin que exista desplazamiento de algún sustituyente. Si el ataque nucleofílico ocurriera en alguna posición ocupada del anillo aromático por algún

^a El Carbono *ipso* o Carbono 1 (C1) es aquel sitio del anillo aromático que está sustituido por algún potencial grupo abandonante.

potencial LG, podría ocurrir en un primera etapa una adición, seguida, en una segunda etapa, por la expulsión del LG.



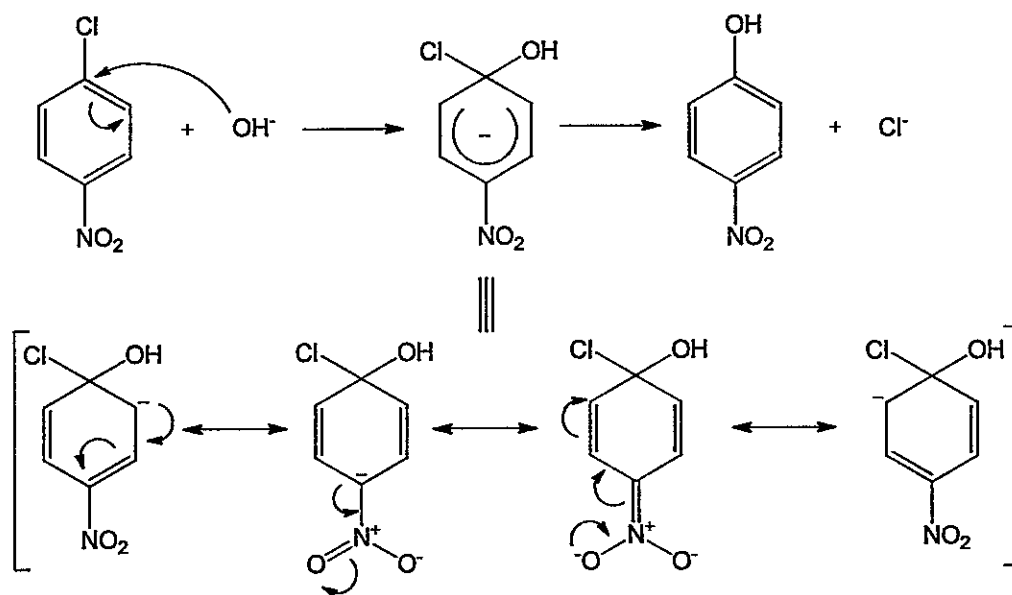
Esquema 1. Mecanismo general de Adición – Eliminación para una sustitución nucleofílica aromática. X representa al grupo abandonante e Y al nucleófilo.

Existe suficiente evidencia que respalda una ruta mecanística por etapas. Una de las más convincentes fue la aislación del intermediario tipo 1 para la reacción entre etil-2,4,6-trinitrofeniléter y métoxido.¹⁸ Intermediarios de este tipo son comúnmente llamados *complejos- σ* , *complejos de Meisenheimer-Jackson* o *complejos de Meisenheimer*.^{19, 20} Para efectos de la discusión de esta tesis, se referirá a estos intermedios como complejos de Meisenheimer (MC). Existen trabajos en literatura que describen casos muy específicos que postulan que las reacciones S_NAr pueden transcurrir de forma concertada con un estado de transición tipo MC.²¹

Estas sustituciones se favorecen por la presencia de grupos electro-atractores (GEA) en posiciones *orto* y *para* respecto del grupo abandonante. La justificación de esta observación se muestra en el Esquema 2, donde las estructuras de resonancia que contribuyen al intermedio MC se muestran ejemplificadas para la reacción entre el 1-cloro-4-nitrobencono con el anión hidróxido. En esta reacción se aprecia el efecto

estabilizante por resonancia que le confieren los GEA al mecanismo de reacción. En general los sustituyentes más utilizados son los grupos $-\text{NO}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{CF}_3$, $-\text{COOR}$, $-\text{CN}$, etc.^{16, 22-25} Los átomos de nitrógeno también pueden estabilizar cargas negativas por resonancia si se encuentran en posiciones α y γ (piridinas, pirimidinas o triazinas).²⁶⁻

28



Esquema 2. Estructuras de resonancia que contribuyen al intermedio MC en la reacción entre cloro-4-nitrobenzene con el anión hidróxido.

1-

Por otro lado, estas reacciones requieren de buenos grupos salientes y en general son los mismos que participan como grupos activantes en sustituciones nucleofílicas alifáticas.⁵ Los LG más comunes son haluros y grupos sulfato, sulfonato y alquilamonio. Además, los grupos nitro, alcóxido, fenóxido, alquilsulfonyl y tióxido han sido utilizados como LG.^{29, 30} La tendencia a la salida del LG (nucleofuga) es difícil de asignar ya que

dependen de diversos factores, como la naturaleza del nucleófilo, el solvente y los sustituyentes del anillo aromático.³¹

Los nucleófilos utilizados en estas reacciones son normalmente aminas alifáticas, alcóxidos, fenóxidos, hidróxido, anilinas, amoniaco, haluros, agua y alcoholes.^{5, 16, 17} Como en otras sustituciones, y al igual que la nucleofuga, la nucleofilia es difícil de jerarquizar ya que depende fuertemente de las condiciones del medio y la naturaleza del electrófilo, además de su basicidad.^{16, 17}

Durante el desarrollo de este trabajo, se han estudiado distintas series de nucleófilos con el objeto de encontrar información relevante acerca de su incidencia en el mecanismo de reacción y sus patrones de reactividad hacia sustratos aromáticos deficientes de electrones. Este estudio integra el análisis teórico y experimental de las reacciones entre diversos sustratos y aminas. En este contexto, todo el estudio se ha dividido en cuatro secciones: *i)* efecto del solvente, *ii)* efecto del nucleófilo, *iii)* efecto del grupo abandonante y *iv)* efecto del sustrato aromático. En general, se ha observado que un aumento en la polaridad del medio resulta en un aumento de la velocidad de reacción, así como un cambio en la naturaleza del solvente puede llevar a un cambio en la etapa limitante del mecanismo de reacción. Por otro lado, se ha realizado un análisis teórico integrado, a partir de las observaciones experimentales, que dan cuenta de la incidencia de la naturaleza del nucleófilo y del grupo abandonante en las velocidades de reacción relativas. Así también, se comparan patrones de reactividad y activación electrofílica en reacciones medidas experimentalmente entre sustratos de electrofilia variable.

El capítulo referido al efecto del solvente se enfoca en una discusión acerca de la solvatación preferencial en el proceso de S_NAr . Esta discusión se realizó a partir de un estudio cinético complementado con cálculos mecano-cuánticos. El sistema modelo es la reacción entre una serie de aminas alicíclicas secundarias y fenil 2,4,6-trinitrofenil éter en mezclas etanol-agua de diferentes composiciones. A partir de los estudios de efecto de solvente, se ha encontrado que sólo la piperidina es sensible a la solvatación. Este resultado puede ser atribuido a la polaridad del medio en la mezcla etanol-agua que indica una solvatación electrofílica específica de la fase acuosa.

El efecto del grupo abandonante ha sido tratado a partir de perfiles de índices de reactividad a lo largo de la coordenada de reacción. Éste modelo ha servido para describir el mecanismo de reacción entre la serie 1-halo-2,4-dinitrobenceno con morfolina. Se ha encontrado que los perfiles de nucleofilia y electrofilia de grupos asisten en la descripción de los procesos de ruptura y formación del enlace y en la reorganización de la densidad electrónica. El análisis de perfiles de filia ha sido complementado con efectos provenientes de enlace de hidrógeno y su implicancia a lo largo de la reacción, la cual está condicionada por la etapa de la reacción en la cual se forma. Las estructuras de los estados de transición calculados para las reacciones estudiadas, muestran que la principal interacción estabilizante es aquella que se establece entre el átomo de hidrógeno del nucleófilo y el grupo *o*-NO₂ del sustrato. Este resultado descarta la posibilidad de interacción tipo enlace de hidrógeno entre el nucleófilo y el grupo abandonante.

Posteriormente se analiza el efecto que tiene el nucleófilo en la reactividad de sistemas aromáticos. En este caso se discute sobre la base de un trabajo integrado

teórico-experimental de una serie de aminas y 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno en agua. Las interacciones específicas se abordaron desde un punto de vista teórico, encontrando que la formación de interacciones tipo puente de hidrógeno promueven la activación tanto del electrófilo como del nucleófilo. Los resultados han permitido establecer una jerarquía de reactividad acorde con los datos experimentales. Además se han analizado interacciones inter e intramoleculares como la establecida entre el grupo *o*-NO₂ del sustrato con el hidrógeno ácido de la amina. Este estudio sugiere fuertemente que cualquier análisis teórico debe ser desarrollado sobre la estructura del estado de transición, ya que el modelo estático realizado en torno a los reactantes no enfatiza convenientemente la mayoría de las interacciones específicas relevantes que caracterizan los procesos de sustitución aromática.

Finalmente, se ha realizado un estudio de la reacción entre sustratos aromáticos con variados patrones de activación y piperidina en acetonitrilo. El análisis de esta reacción fue hecho utilizando como base los capítulos anteriores, encontrando que las interacciones más importantes se establecen con el grupo *o*-NO₂. Por otro lado, los sustratos más reactivos son aquellos que presentan grupos nitro como sustituyente en todas sus posiciones de manera coplanar con el anillo. La desviación de la coplanaridad debido a efectos estéricos, provoca una disminución considerable en la reactividad de los sistemas.

Referencias

1. J. Zoltewicz, in *Topics in Current Chemistry, Organic Syntheses*, Springer Berlin Heidelberg, 1975, vol. 59.
2. J. F. Bunnett, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 4477-4484.
3. E. Bunce, A. R. Norris, K. E. Russell, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1968, **22**, 123-146.
4. P. Buck, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 1969, **8**, 120-131.
5. J. Miller, *Aromatic nucleophilic substitution*, Elsevier Pub. Co., 1968.
6. C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 147-152.
7. J. F. Bunnett, *J. Chem. Educ.*, 1974, **51**, 312-315.
8. H. Ghassemi, J. E. McGrath, T. A. Zawodzinski Jr, *Polymer*, 2006, **47**, 4132-4139.
9. D. L. Boger, S. Miyazaki, S. H. Kim, J. H. Wu, S. L. Castle, O. Loiseleur, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 10004-10011.
10. M. Ueda, H. Toyota, T. Ouchi, J.-I. Sugiyama, K. Yonetake, T. Masuko, T. Teramoto, *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 1993, **31**, 853-858.
11. M. Bella, S. Kobbelgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 3670-3671.
12. D. L. Boger, K. Seong Heon, Y. Mori, J. H. Weng, O. Rogel, S. L. Castle, J. J. McAtee, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 1862-1871.
13. P. Cristau, J. P. Vors, J. Zhu, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 5575-5578.
14. L. Dolci, F. Dolle, H. Valette, F. Vaufrey, C. Fuseau, M. Bottlaender, C. Crouzel, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 1999, **7**, 467-479.

15. J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 6488-6495.
16. J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273-412.
17. J. F. Bunnett, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1958, **12**, 1-16.
18. J. Meisenheimer, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1902, **323**, 205-246.
19. G. A. Artamkina, M. P. Egorov, I. P. Beletskaya, *Chem. Rev.*, 1982, **82**, 427-459.
20. F. Terrier, *Chem. Rev.*, 1982, **82**, 77-152.
21. I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2971-2980.
22. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1378-1383.
23. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1222-1230.
24. J. F. Bunnett, R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5051-5055.
25. J. F. Bunnett, R. J. Morath, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5055-5057.
26. J. Miller, A. Parker, *Aust. J. Chem.*, 1958, **11**, 302-308.
27. G. Illuminati, *Nucleophilic Heteroaromatic Substitution*, 1964.
28. R. G. Shepherd, J. L. Fedrick, *Reactivity of Azine, Benzoazine, and Azinoazine Derivatives with Simple Nucleophiles*, 1965.
29. N. Furukawa, S. Ogawa, T. Kawai, S. Oae, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1984, 1839-1845.
30. J. R. Beck, *Tetrahedron*, 1978, **34**, 2057-2068.
31. J. D. Loudon, N. Shulman, *J. Chem. Soc.*, 1941, 722-727.

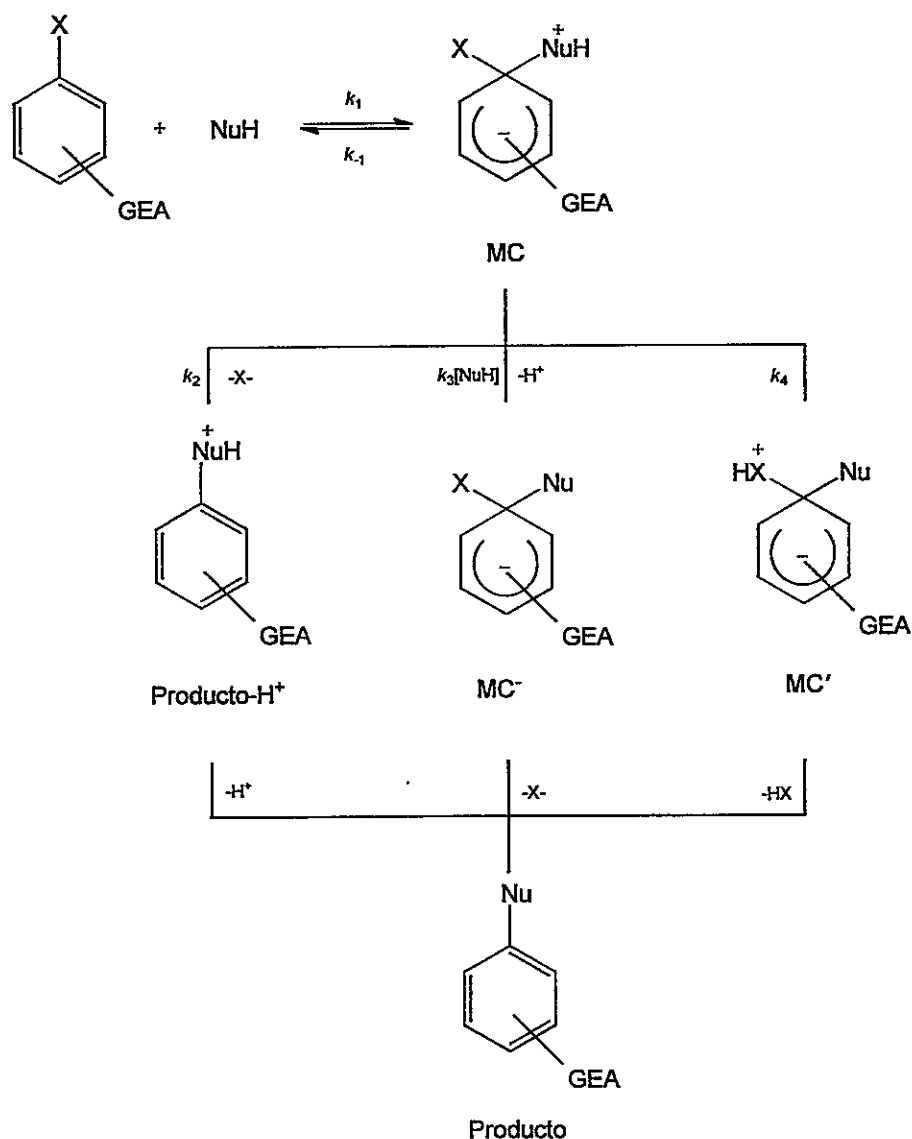
Capítulo I

Marco Metodológico.

1.1. Ley de velocidad de una reacción de S_NAr.

El Esquema I.1 muestra las posibles rutas de reacción para un proceso de S_NAr. En el desarrollo de esta tesis se presentan reacciones que involucran a nucleófilos protonados¹ y toda la discusión mecanística se basará en el efecto de la formación de enlaces de hidrógeno.^a En una primera etapa, se produce el ataque nucleofílico al sustrato aromático en la posición *ipso* que conduce a la formación del intermedio MC. Se ha reportado la formación de complejos tipo MC producidos por el ataque del nucleófilo en posiciones no-sustituidas, MC-3 o MC-5 del anillo aromático. Sin embargo éstos complejos no conducen a productos de reacción, actuando como reservorios de reactantes.²

^a En nucleófilos aniónicos toda la discusión acerca de transferencias de protón intramoleculares se descarta. Estas reacciones son en general más lentas y más dependientes del solvente. Para una discusión más detallada se recomienda ver el *review* de Parker de la referencia 1.



Esquema I.1 Mecanismo S_NAr propuesto para el ataque de un nucleófilo protonado.

Cuando el nucleófilo es una especie protonada (aminas, alcoholes, tioles, etc), se postula que la segunda etapa del mecanismo puede transcurrir a través de tres rutas posibles. La primera de ellas es la expulsión del grupo abandonante desde el MC (k_2 , en Esquema I.1) seguida por una rápida pérdida del protón desde el fragmento nucleofílico en la especie $Producto-H^+$, para dar el producto final.²⁻⁴ Otra posibilidad es que la

desprotonación desde el MC sea catalizada por una segunda molécula de nucleófilo ($k_3[\text{NuH}]$, en el Esquema I.1) seguida por la rápida expulsión del grupo abandonante.^{2,3}

⁵ La tercera posibilidad es que la salida del LG se realice producto de una transferencia de protón intramolecular concertada desde el nucleófilo al LG (k_4).⁴ Se ha demostrado que en las condiciones de trabajo experimental de esta tesis, ésta última no compete,² razón por la cual no es considerada en el tratamiento de datos cinéticos. Por lo tanto, aplicando la condición de estado estacionario para el intermedio MC del Esquema I.1,

$$\frac{d[\text{MC}]}{dt} = 0 \quad (\text{I.1})$$

es decir, asumiendo que las concentraciones del complejo no varían sustancialmente durante el transcurso de la reacción, se tendrá, entonces, que las velocidades de formación y descomposición del intermedio serán iguales:

$$v_{\text{formación}} = v_{\text{descomposición}} \quad (\text{I.2})$$

Al reemplazar la Ecuación I.2 con las microconstantes del Esquema I.1 se obtiene:

$$\begin{aligned} k_1[\text{S}][\text{NuH}] &= k_{-1}[\text{MC}] + k_3[\text{MC}][\text{NuH}] + k_2[\text{MC}] \\ &= [\text{MC}](k_{-1} + k_2 + k_3[\text{NuH}]) \end{aligned} \quad (\text{I.3})$$

donde [S] y [NuH] corresponden a la concentración de sustrato y nucleófilo, respectivamente. De esta expresión se despeja la concentración del intermedio MC, quedando como:

$$[\text{MC}] = \frac{k_1[\text{S}][\text{NuH}]}{(k_{-1} + k_2 + k_3[\text{NuH}])} \quad (\text{I.4})$$

Por otro lado, la velocidad de formación del producto P está dada por la expresión:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= k_2[MC] + k_3[MC][NuH] \\ &= [MC](k_2 + k_3[NuH]) \end{aligned} \quad (I.5)$$

reemplazando en la Ecuación I.5 la concentración del complejo dada por la ecuación I.4 se tiene:

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_1[S][NuH](k_2 + k_3[NuH])}{k_{-1} + k_2 + k_3[NuH]} \quad (I.6)$$

La ley de velocidad para la formación del producto se expresa como:

$$\frac{dP}{dt} = k_N[S][NuH] \quad (I.7)$$

donde k_N se define como la constante de velocidad de ataque nucleofílico para la reacción de S_NAr .

Para facilitar las mediciones experimentales se trabajó en exceso de nucleófilo (condición de *pseudo primer orden*) respecto al sustrato, por lo tanto, al transcurrir la reacción, su concentración es prácticamente constante. Con esto, la expresión I.7 se transforma en:

$$\frac{dP}{dt} = k_{obs}[S] \quad k_{obs} = k_N[NuH] \quad (I.8)$$

Si combinamos las Ecuaciones I.6 y I.8 se tiene

$$k_{obs}[S] = \frac{k_1[S][NuH](k_2 + k_3[NuH])}{k_{-1} + k_2 + k_3[NuH]} \quad (I.9)$$



o bien,

$$\frac{k_{obs}}{[\text{NuH}]} = \frac{k_1(k_2 + k_3[\text{NuH}])}{(k_{-1} + k_2 + k_3[\text{NuH}])} \quad (\text{I.10})$$

la cual corresponde a la expresión de la constante de velocidad observada de una reacción de S_NAr expresada en términos de las microconstantes asociadas a cada etapa elemental del mecanismo propuesto en el Esquema I.1. El coeficiente de velocidad del ataque nucleofílico para la reacción S_NAr queda expresada como:

$$k_N = \frac{k_1(k_2 + k_3[\text{NuH}])}{(k_{-1} + k_2 + k_3[\text{NuH}])} \quad (\text{I.11})$$

I.2. Metodología Experimental

I.2.a. Reactivos comerciales.

Las aminas primarias, secundarias, terciarias y los sustratos (1-fluoro-2,4-dinitrobenceno y 1-cloro-2,4-dinitrobenceno) fueron los de más alta pureza conseguida comercialmente en Sigma-Aldrich. Los solventes utilizados fueron los de más alta pureza comercializados por Merck.

I.2.b. Reactivos y productos sintetizados.

i. fenil-2,4,6-trinitrofeniléter.

Fenil 2,4,6-trinitrofeniléter fue preparado por un método ya descrito.^{6, 7} mp 157,1–158,7°C (Lit: 155 – 156°C). ¹H-RMN: (400MHz, CDCl₃) 6,91 (d, 2H, J = 7,9Hz);

7,21 (m, 1H, $J = 7,3\text{Hz}$); 7,34 (d, 2H, $J = 8,1$); 8,97 (s, 2H) ^{13}C -RMN: (400MHz, CDCl_3) 115,9; 124,5; 125,3; 130,3; 142,5; 144,5; 146,9; 156,1.

ii. 2,4-dinitro-N-n-propilanilina.

A una solución en agitación de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno (200 mg, 1,07 mmol) en DMSO seco (2,0 mL), que contiene carbonato de potasio (280 mg, 2,03 mmol), se agregó lentamente *n*-propilamina (72 mg, 1,22 mmol). Se continuó agitando por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida a una mezcla agua-hielo (20 g). El sólido fue filtrado, lavado con agua, secado y recristalizado desde una mezcla diclorometano-hexano (1:1) para dar 2,4-dinitro-*N-n*-propilanilina (170 mg, 70%), mp 98–100°C (Lit.⁸ 100–102°C). IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} 3380, 3100, 1630, 1590, 1420, 1350, 1300. ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,10$ (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 1,83 (sextuplet, $J = 7,1$ Hz, 2H); 3,40 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H); 6,93 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H); 8,28 (dd, $J = 9,5, 2,6$ Hz, 1H); 8,59 (br s, 1H); 9,16 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 11,9; 22,5; 45,7; 114,3; 124,8; 130,7; 130,8; 136,3; 148,8$.

I.2.c Estudio Cinético.

El estudio cinético se realizó utilizando un espectrofotómetro UV-Vis HP 8453 con arreglo de diodo y habilitado con software cinético. Las reacciones fueron monitoreadas siguiendo la aparición de los derivados de *N*-2,4-dinitrofenil-amina o *N*-2,4,6-trinitrofenil-amina a una longitud de onda fija correspondiente al máximo de absorción.

La reacción se inicia agregando 10 μL de solución stock de sustrato de concentración aproximada 0,01 M en acetonitrilo anhidro a 2,50 mL de solución de nucleófilo. Esta última fue preparada asegurando que la concentración de nucleófilo en la celda fuese a lo menos 100 veces mayor que la del sustrato. Las reacciones en agua se realizan a tres valores de pH distintos ($\text{pH}_1 = \text{pKa} - 0,3$; $\text{pH}_2 = \text{pKa}$ y $\text{pH}_3 = \text{pKa} + 0,3$). Al existir una variación en el pH, deberá existir un equilibrio entre la amina y su forma protonada de acuerdo a:^b



de tal manera que la concentración de ácido agregada será igual a la concentración de amina protonada (asumiendo que cada equivalente de ácido protonará un equivalente de amina, ya que $\text{pKa}_{\text{ácido}} \lll \text{pKa}_{\text{amina}}$), esto es,

$$[\text{HNR}_3^+] = [\text{H}^+] \quad (\text{I.13})$$

La concentración de amina total deberá ser igual a la amina protonada y su forma libre:

$$[\text{NR}_3]_{\text{total}} = [\text{NR}_3]_{\text{libre}} + [\text{HNR}_3^+] \quad (\text{I.14})$$

La ecuación de Henderson–Hasselbalch relaciona el pH de una solución (buffer) a partir del pKa (en este caso el pKa de la amina).

^b Todo este tratamiento se realiza ocupando una amina general $\text{NRR}'\text{R}''$ donde R, R' y R'' puede ser hidrógeno o cualquier sustituyente. Por simpleza en la anotación se reemplaza $\text{NRR}'\text{R}''$ por una forma general NR_3 .

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \left(\frac{[\text{NR}_3]_{\text{libre}}}{[\text{HNR}_3^+]}\right) \quad (\text{I.15})$$

Desarrollando esta ecuación se obtiene una expresión que relaciona las concentraciones de la amina libre y su forma protonada:

$$10^{(\text{pKa} - \text{pH})} = \frac{[\text{HNR}_3^+]}{[\text{NR}_3]_{\text{libre}}} \quad (\text{I.16})$$

Reemplazando la ecuación I.14 en la ecuación I.15 y reordenando, se obtiene una expresión que permite obtener la fracción de amina libre (F_n) en función del pH y el pKa de la amina.

$$F_n = \frac{[\text{NR}_3]_{\text{libre}}}{[\text{NR}_3]_{\text{total}}} = \frac{1}{10^{(\text{pKa} - \text{pH})} + 1} \quad (\text{I.17})$$

Con lo cual se conoce la concentración de ácido que se debe agregar para preparar la solución stock de amina, a saber:

$$[\text{HNR}_3^+] = [\text{NR}_3]_{\text{total}} (1 - F_n) \quad (\text{I.18})$$

1.2.d. Gráficos tipo Brønsted

Este tipo de gráficos ha sido ampliamente utilizado y relacionan acidez o basicidad con la velocidad de una reacción.^{2, 9, 10} Esta relación permite estudiar nucleofilia y nucleofuga. El coeficiente β_{nuc} se relaciona con la nucleofilia y con la reactividad del sustrato, basándose únicamente en el pKa del ácido conjugado del nucleófilo. Si se mantienen constantes los efectos estéricos y electrónicos de una serie de nucleófilos similares, usando el mismo solvente para el análisis, la reactividad del

sistema se puede correlacionar con la basicidad del nucleófilo. La relación de Brønsted corresponde a la ecuación:

$$\log(k) = \beta_{nuc} \text{pKa} + \log(C) \quad (\text{I.19})$$

donde k es la constante de velocidad de la reacción en estudio. A diferencia de la relación de Hammett, que utiliza un parámetro del sustituyente, la relación de Brønsted utiliza el pKa. De acuerdo a esto, la reacción de referencia es la desprotonación del agua por un nucleófilo. El intercepto en el eje y del gráfico tipo Brønsted, dado por la constante $\log(C)$, da cuenta de la solvólisis en el mecanismo de reacción. Por lo tanto, para valores bajos de $\log(C)$ la contribución del medio a la constante de velocidad k_{obs} será despreciable.

Los valores del coeficiente β_{nuc} sugieren qué tipo de mecanismo es operativo. De esta manera, cuando se tienen valores bajos de β_{nuc} ($\beta_{nuc} \leq 0,5$) es indicativo de un mecanismo en el cual el estado de transición de la etapa limitante representa una situación en donde el enlace nucleófilo/electrófilo está poco formado. Por el contrario, cuando $\beta_{nuc} > 0,5$ es indicativo de un mecanismo en el cual la formación del enlace nucleófilo/electrófilo está muy avanzado en la etapa lenta de la reacción, sugiriendo que la expulsión del grupo abandonante determina la ley de velocidad.

Para establecer relaciones de Brønsted coherentes, es necesario corregir estadísticamente el pKa y la constante de velocidad. Para esto, se utilizan los parámetros p y q . El parámetro p es el número de protones disociables en el ácido conjugado de la amina. El coeficiente q representa el número de sitios básicos en la amina libre. De esta manera, $p = 3$ para las aminas primarias, $p = 2$ para las aminas secundarias y $p = 1$ para

las aminas terciarias. Además, $q = 2$ para piperacina e hidracina y $q = 1$ para el resto de aminas utilizadas.

1.2.e Análisis de Productos

En todos los casos, el único producto de reacción encontrado fue el *N*-(2,4-dinitrofenil)-amina o *N*-(2,4,6-trinitrofenil)-amina. Estos productos fueron comparados con el espectro UV-Vis de una muestra real en las mismas condiciones al final de la reacción.

1.3 Metodología Teórica.

1.3.a Teoría de las Funcionales de la Densidad

La Teoría de las Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) es uno de los métodos más utilizados para el cálculo de estructura electrónica.¹¹⁻¹³ El principio fundamental de esta teoría es que cualquier propiedad de un sistema de partículas interactuantes puede ser visto como un *funcional* del estado fundamental de la densidad, $\rho_0(\mathbf{r})$. Esta teoría se basa en el *ansatz*^c propuesto por Kohn y Sham: reemplazar el problema original de varios cuerpos por un problema auxiliar independiente de las partículas.¹⁴

^c Un *ansatz* es una solución estimada (supuesto) a una ecuación que describe un problema físico o matemático.

i. Teoremas de Hohenberg y Kohn

La aproximación de Hohenberg y Kohn consiste en formular la teoría de las funcionales de la densidad como una teoría exacta para sistemas de varios cuerpos.¹⁵ Cabe destacar que también puede ser extendida a cualquier problema de electrones y núcleos fijos, cuyo Hamiltoniano viene dado por:

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i \nabla_i^2 + \sum_i V_{ext}(\mathbf{r}_i) + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{e^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (I.20)$$

La formulación aplica a cualquier sistema de partículas interactuantes sometidas a un potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$. Esta teoría está basada en dos teoremas demostrados por Hohenberg y Kohn. El primer teorema establece:

“Para cualquier sistema de partículas interactuantes en un potencial externo $V_{ext}(\mathbf{r})$, el potencial $V_{ext}(\mathbf{r})$ está determinado únicamente por el estado fundamental de la densidad electrónica $\rho_0(\mathbf{r})$ ”.

La densidad electrónica determina el potencial externo (debido a la atracción núcleo-electrón). También, determina N , el número total de electrones del sistema, por medio de la normalización al número total de partículas

$$\int \rho_0(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (I.21)$$

y N y $V_{ext}(\mathbf{r})$ establecen el Hamiltoniano del sistema, que escrito utilizando la aproximación de Born–Oppenheimer e ignorando efectos relativistas, es el descrito en (I.20). Así, como \hat{H} determina la energía del sistema mediante la ecuación de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi_0 = E_0\Psi_0 \quad (I.22)$$

siendo Ψ la función de onda electrónica, se puede concluir que $\rho_0(\mathbf{r})$ determina la energía del sistema y todas las demás propiedades electrónicas del estado fundamental. Por consiguiente se puede afirmar que la energía del sistema, E_0 , es una funcional de la densidad electrónica:

$$E_0[\rho_0(\mathbf{r})] = T[\rho_0(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho_0(\mathbf{r})] + V_{ext}[\rho_0(\mathbf{r})] \quad (I.23)$$

donde $T[\rho_0(\mathbf{r})]$ corresponde a la energía cinética electrónica, $V_{ee}[\rho_0(\mathbf{r})]$ es la energía de repulsión electrón-electrón y $V_{ext}[\rho_0(\mathbf{r})]$ es el potencial externo que corresponde a la atracción núcleo-electrón.

En este punto, es conveniente separar la expresión (I.23) en aquellas partes que dependen del sistema, es decir, del potencial debido a la atracción núcleo-electrón

$$E_{ne}[\rho_0(\mathbf{r})] = \int \rho_0(\mathbf{r}) V_{ne} d\mathbf{r} \quad (I.24)$$

y aquellas que son universales dadas por el funcional de Hohenberg y Kohn:

$$F_{H-K}[\rho_0(\mathbf{r})] = T[\rho_0(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho_0(\mathbf{r})] \quad (I.25)$$

El segundo teorema de Hohenberg y Kohn proporciona un planteamiento variacional para obtener $\rho_0(\mathbf{r})$ minimizando la energía E_0 :

“Un funcional universal para la energía $E[\rho_0(\mathbf{r})]$ puede ser definido en términos de la densidad $\rho(\mathbf{r})$ para cualquier potencial externo $V_{ext}[\rho_0(\mathbf{r})]$. Para cualquier potencial, la energía exacta del estado fundamental del sistema es el mínimo global de

este funcional, y la densidad $\rho(\mathbf{r})$ que minimiza la funcional es la densidad exacta del estado fundamental, $\rho_0(\mathbf{r})$ ”.

Para el valor óptimo de $\rho(\mathbf{r})$, la energía no cambia cuando hay una variación en $\rho(\mathbf{r})$, siempre y cuando $\rho(\mathbf{r})$ integre al número total de electrones N . Asumiendo que la funcional $E_0[\rho_0(\mathbf{r})]$ es diferenciable, el principio variacional requiere que la densidad del estado fundamental satisfaga la expresión:

$$\delta(E[\rho_0(\mathbf{r})] - \mu\rho_0(\mathbf{r})) = 0 \quad (1.26)$$

que conduce a la ecuación de Euler-Lagrange:

$$\mu = \frac{\delta E[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} = V_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{\delta F_{H-K}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \quad (1.27)$$

En estas expresiones, μ es un multiplicador de Lagrange que permite introducir la restricción que debe cumplir la densidad de integrar al número de electrones correcto. El problema que presenta la Ecuación (1.27) es que no se conoce con exactitud la expresión que relaciona el funcional de Hohenberg y Kohn con la densidad. En particular, la forma exacta de $T[\rho_0(\mathbf{r})]$ no se conoce con suficiente precisión.

ii. Las ecuaciones de Kohn-Sham

Una forma de resolver la ecuación 1.27 fue propuesta por Kohn y Sham quienes la transformaron a una expresión que muestra una analogía con las ecuaciones de Hartree.^{14, 15} Este aspecto se logró al introducir orbitales, de tal forma que la energía cinética se pudiera calcular de forma simple. De esta manera, se obtiene la siguiente ecuación:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{\text{eff}}(\mathbf{r})\right)\Psi_i = E_i\Psi_i \quad (\text{I.28})$$

que está sujeta a la condición de ortonormalidad

$$\int \Psi_i^*(\mathbf{x})\Psi_j(\mathbf{x})d\mathbf{x} = \delta_{ij} \quad (\text{I.29})$$

y que corresponde a la ecuación de Kohn–Sham de un solo electrón y puede ser resuelta de forma iterativa, análogamente a las ecuaciones de Hartree o Hartree–Fock. El potencial de Kohn–Sham $V_{\text{eff}}(\mathbf{r})$ se define por

$$V_{\text{eff}}(\mathbf{r}) = V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) + \frac{\delta J[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})} + \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})} \quad (\text{I.30})$$

donde aparece el potencial de intercambio y correlación

$$V_{\text{xc}}(\mathbf{r}) = \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta\rho(\mathbf{r})} \quad (\text{I.31})$$

el cual contiene las componentes de energía restantes de la funcional de Hohenberg y Kohn. Este potencial hasta ahora no tiene una forma conocida y, por lo tanto, no se dispone de una estrategia sistemática de cálculo. Sin embargo, la situación se soluciona introduciendo las funcionales de intercambio y correlación, donde las más utilizadas son aquellas desarrolladas por Becke, Perdew, Lee, Parr, Handy, Scuseria y Truhlar.^{13, 16-18}

1.3.b. Conceptos químicos en el formalismo de la DFT.

A partir de los trabajos desarrollados por Kohn y Sham y usando el formalismo de la DFT es posible definir de forma cuantitativa distintos conceptos clásicos asociados, generalmente, a la estructura y reactividad química. Esto ha sido posible gracias al rol

fundamental que presenta la densidad electrónica y el número de electrones en esta teoría.

i. La electronegatividad y el potencial químico electrónico.

El multiplicador de Lagrange μ (Ecuación I.26) se define como el potencial químico electrónico y mide la tendencia de escape de los electrones del sistema.¹⁹ Este potencial se relaciona directamente con la electronegatividad χ

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)} \quad (I.32)$$

Partiendo de la Ecuación I.32 y realizando la derivada a potencial externo constante por diferencias finitas se obtiene:

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)} \cong \frac{\Delta E}{\Delta N} = \frac{E(N+1) - E(N-1)}{(N+1) - (N-1)} = \frac{(E(N) - A)(E(N) + I)}{2} \quad (I.33a)$$

$$\mu = -\frac{(A + I)}{2} = -\chi \quad (I.33b)$$

donde A es la afinidad electrónica e I es el potencial de ionización del sistema en estudio. En este caso, μ es el inverso de la definición de electronegatividad propuesta por Mulliken.²⁰ Como una aproximación a la Ecuación I.33, el potencial de ionización y la afinidad electrónica se pueden remplazar, respectivamente, por las energías del HOMO y LUMO utilizando el teorema de Koopman's dentro del esquema Hartree-Fock,^{21, 22} obteniendo así:

$$\mu = \frac{(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}{2} \quad (I.34)$$

Desde un punto de vista energético, se favorece que haya una transferencia de carga desde el sistema de mayor potencial químico (menor electronegatividad) hacia el sistema con menor potencial químico (mayor electronegatividad).

ii. Dureza y blandura química

Los conceptos de dureza y blandura química fueron introducidos por Pearson con respecto al estudio generalizado de las reacciones ácido-base de Lewis.²³ En el trabajo desarrollado por Parr y Pearson se asocia a la dureza como la segunda derivada de la energía con respecto al número de electrones a potencial externo constante:²⁴

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{V(r)} \quad (I.35)$$

De una manera similar a la tratada para el potencial químico electrónico, la dureza, puede ser considerada como una medida de la resistencia del sistema a la transferencia de carga. Variar el número de electrones en un sistema duro sería costoso energéticamente y, por lo tanto, este sistema tendrá poca tendencia a dar o aceptar electrones. De este modo, aplicando el método de diferencias finitas, la dureza química puede ser escrita como:¹¹

$$\eta = \frac{I - A}{2} = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} \quad (I.36)$$

Es claro notar que una diferencia grande entre HOMO y LUMO representa un sistema poco reactivo (estable), mientras que en el caso contrario, el sistema es altamente reactivo (poco estable). Estrechamente ligado a la dureza química se encuentran dos principios. El primero de ellos es el principio de máxima dureza:

“Un sistema a potencial químico electrónico, temperatura y potencial externo constantes tiende a un estado de máxima dureza”

El segundo principio es aquel conocido como principio HSAB (*Hard and Soft Acids and Bases*, Ácidos y Bases Duros y Blandos) que establece que el equilibrio en reacciones de intercambio ácido y base de Lewis se desplaza, energéticamente, en la dirección de la formación de enlaces entre el ácido duro y la base dura y entre el ácido blando y la base blanda.

Asociado a este principio, se encuentra la blandura global que ha sido definida como el recíproco de la dureza^{11, 13, 25}

$$S = \frac{1}{\eta} = \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{V(r)} \quad (I.37)$$

Estos dos índices pueden ser utilizados como herramientas para la comprensión de las propiedades globales relacionadas con los aspectos termodinámicos de los sistemas reactantes en sus estados fundamentales.

iii. Electrofilia global

El índice de electrofilia ha sido desarrollado por Parr²⁶ y se basa en el trabajo publicado por Maynard, en el que se estudia la transferencia parcial de carga en una interacción ligando-proteína.²⁷ Utilizando un modelo de un ligando electrofílico sumergido en un mar de electrones libres no interactuantes, a temperatura cero y potencial químico cero, el punto de saturación del ligando para la entrada de electrones es definido como:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{V(r)} = 0 \quad (I.38)$$

Haciendo un desarrollo en serie de Taylor de E con respecto a N y truncando a segundo orden se obtiene

$$\Delta E = \mu \Delta N + \frac{1}{2} \eta \Delta N^2 \quad (I.39)$$

donde μ y η son el potencial químico electrónico y la dureza química del ligando, respectivamente. Si el mar de electrones provee suficientes electrones, el sistema estará saturado cuando

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (I.40)$$

lo cual produce una estabilización energética

$$\Delta E = -\frac{\mu^2}{2\eta} = -\omega^+ \quad (I.41)$$

La cantidad ω^+ ha sido definida como la electrofilia global del sistema. Este índice incorpora dos contribuciones que permiten establecer la capacidad de un átomo o molécula en su comportamiento como aceptor electrónico dentro de una escala descrita por μ^2 (o χ^2) y la resistencia del sistema al intercambio de electrones o de una fracción de carga con el ambiente dada por η .

iv. Nucleofilia global

A diferencia del índice de electrofilia desarrollado por Parr, no se puede deducir una escala de nucleofilia en un formalismo variacional. Un índice de nucleofilia no puede ser definido como $\omega^- = 1/\omega^+$ ya que la electrofilia no tiene un significado físico claro. Por otro lado una definición del tipo $\omega^- = 1 - \omega^+$ tampoco es posible de realizar ya que la electrofilia no está normalizada. Esto significa que la electrofilia y la nucleofilia no pueden ser el opuesto dentro de una misma escala. Utilizando el formalismo desarrollado por Contreras *et. al.* un nucleófilo es una especie que transfiere un electrón al ambiente.²⁸ Utilizando la Ecuación I.39 y las definiciones de potencial químico electrónico y dureza química (Ecuaciones (I.34 y I.36) se encuentra que la nucleofilia viene dada por

$$\Delta E = -\mu + \frac{\eta}{2} = I = -\omega^- \quad (I.42)$$

donde el término ω^- se define como la nucleofilia global del sistema. Con esta definición se asegura que el mejor nucleófilo será aquel que presente un menor potencial de ionización.

v. Propiedades locales: la función de Fukui.

La función de Fukui es uno de los descriptores más utilizados en reactividad local y fue introducido por Parr y Yang^{29, 30} como una generalización del concepto de Orbital Molecular Frontera (OMF) de Fukui.³¹ La función de Fukui puede ser

interpretada como la sensibilidad del potencial químico de un sistema a un cambio en el potencial externo o bien como una medida de la variación de la densidad electrónica al alterar el número de electrones del sistema³²⁻³⁴

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial V_{ext}(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{V(\mathbf{r})} \quad (\text{I.43})$$

Un valor alto de este índice local está asociado con una alta reactividad en ese punto de la región molecular. Con la definición dada en la Ecuación I.43 se puede demostrar que la función de Fukui se encuentra normalizada

$$\int f(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = 1 \quad (\text{I.44})$$

A partir de la definición de la función de Fukui y utilizando la aproximación de diferencias finitas se pueden establecer tres tipos: la $f^+(\mathbf{r})$ se define como:

$$f^+(\mathbf{r}) \cong \frac{\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r})}{N+1 - N} = \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \cong \rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) \quad (\text{I.45})$$

y describe la región del espacio en que se localiza la carga cuando el sistema adquiere un electrón, siendo una medida de la reactividad de un sistema frente a un nucleófilo y en una primera aproximación se define como la densidad electrónica del LUMO. Por su parte, la función $f^-(\mathbf{r})$ viene dada por

$$f^-(\mathbf{r}) \cong \frac{\rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})}{N - N + 1} = \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \cong \rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r}) \quad (\text{I.46})$$

y es una medida de la reactividad frente a un ataque electrofílico. Finalmente, $f^0(\mathbf{r})$ es la media de las dos anteriores y entrega la reactividad frente a un ataque radicalario:

$$\begin{aligned}
 f^0(\mathbf{r}) &= \frac{1}{2}[f^+(\mathbf{r}) - f^-(\mathbf{r})] \cong \frac{1}{2}[\rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r})] \\
 &\cong \frac{1}{2}[\rho_{\text{LUMO}}(\mathbf{r}) + \rho_{\text{HOMO}}(\mathbf{r})]
 \end{aligned}
 \tag{I.47}$$

La función de Fukui claramente contiene información relativa sobre distintas regiones de una molécula dada. Cuando se quieren comparar diferentes regiones en distintas moléculas, la blandura local resulta ser más útil. La cantidad $s(\mathbf{r})$ fue introducida por Yang y Parr como³⁵

$$s(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_{V(\mathbf{r})}
 \tag{I.48}$$

Aplicando la regla de la cadena, $s(\mathbf{r})$ puede ser escrita como un producto de la blandura global y la función de Fukui

$$s(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial \mu} \right)_{V(\mathbf{r})} = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{V(\mathbf{r})} \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{V(\mathbf{r})} = f(\mathbf{r})S
 \tag{I.49}$$

lo cual demuestra que $f(\mathbf{r})$ distribuye la blandura global entre las diferentes regiones de la molécula. Además

$$\int s(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = \int f(\mathbf{r})S d\mathbf{r} = S \int f(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = S
 \tag{I.50}$$

Por último, se puede obtener un índice de blandura local condensada en un átomo k como

$$s_k^\pm = S f_k^\pm
 \tag{I.51}$$

Utilizando la Ecuación I.51 y la definición de electrofilia se obtiene el índice de electrofilia local sobre un átomo

$$\omega_k^+ = \frac{\mu^2}{2} s_k^+ = \frac{\mu^2}{2} S f_k^+ = \frac{\mu^2}{2\eta} f_k^+ = \omega^+ f_k^+ \quad (\text{I.52})$$

Con objeto de caracterizar una región molecular más extendida, que incluya más de un centro atómico, se puede utilizar el concepto de blandura de grupo como

$$s_G = \sum_{k \in G} s_k^\pm \quad (\text{I.53})$$

De forma análoga, la nucleofilia local se puede expresar como

$$\omega_k^- = \omega^- f_k^- \quad (\text{I.54})$$

vi. Nucleofuga y electrofuga

La nucleofuga y la electrofuga de un sistema han sido desarrollados y se definen como propiedades esencialmente de un grupo o región dentro de una molécula. En una reacción química en la que se produce una ruptura heterolítica del tipo $R-LG \rightarrow R^+ + LG^-$, el nucleófugo será la especie química que *se desprende* de la molécula de referencia llevándose el par de electrones del enlace. Por otro lado, el electrófugo será aquella especie que *entregue* el par de electrones al nucleófugo. Entendiendo a la electrofilia como la capacidad de un sistema para captar electrones, el mejor nucleófugo será aquella especie que presente una mayor electrofilia de grupo:³⁶

$$Nf = \omega_G^+ = \omega^+ \sum_{k \in G} f_k^+ \quad (\text{I.55})$$

Por otro lado, el electrófugo será aquella especie que presente una mayor nucleofilia de grupo³⁷

$$Ef = \omega_G^- = \omega^- \sum_{k \in G} f_k^- \quad (I.56)$$

I.3.c. Análisis de Poblaciones Naturales.

El concepto de deslocalización de los electrones ha sido utilizado durante mucho tiempo para racionalizar la estructura molecular, estabilidad, propiedades magnéticas y reactividad química de distintas moléculas. Adicionalmente, la localización electrónica resulta esencial para la química ya que se necesita conocer *dónde* se encuentran grupos locales de electrones (electrones de *core* y de valencia, pares de electrones desapareados y de enlace, etc). El hecho de que la localización (o deslocalización) electrónica no sea un observable físico hace que no exista una medida aceptada de esta propiedad. Dentro de la Teoría de los Orbitales Moleculares, se han empleado técnicas de localización de orbitales para determinar las regiones del espacio en el que se disponen (de manera más probable) los pares electrónicos. Una de las técnicas más utilizadas para la localización electrónica es el método de Orbitales Naturales de Enlace (*Natural Bond Orbital*, NBO) desarrollada por Weinhold.³⁸

Los Orbitales Naturales (Θ_i) son aquellos que describen de manera óptima la función de onda. Matemáticamente, los Θ_i de una función de onda Ψ pueden ser definidos como los *orbitales propios* del operador de densidad reducida de primer orden Γ ,³⁹

$$\Gamma \Theta_i = p_i \Theta_i \quad i = 1, 2, 3, \dots \quad (I.57)$$

En esta ecuación, p_i representa la *población* (número de ocupación) de la función propia Θ_i para el operador de la densidad electrónica molecular Γ de Ψ . El operador densidad es simplemente la “proyección” monoeléctrica de la densidad de probabilidad para N -electrones ($|\Psi|^2$).

El estudio NBO ofrece, además, un modo sencillo de cuantificar las energías de deslocalización a través del análisis de las energías provenientes de la teoría de perturbación de segundo orden.⁴⁰ En este caso, se examinan las posibles interacciones entre orbitales NBO tipo Lewis ocupados (donores) y orbitales desocupados o débilmente ocupados (aceptores). Estas interacciones donador-aceptor miden las desviaciones de una estructura de Lewis idealizada. A partir de la representación matricial del operador de Fock (o Kohn-Sham), \hat{F} , con la base de los NBO Θ_i, Θ_j^* , los valores propios no perturbados de la diagonal tienen energías

$$\begin{aligned} E_i &= \langle \Theta_i | \hat{F} | \Theta_i \rangle \\ E_j &= \langle \Theta_j^* | \hat{F} | \Theta_j^* \rangle \end{aligned} \quad (I.58)$$

Los elementos fuera de la diagonal

$$F_{ij} = \langle \Theta_i | \hat{F} | \Theta_j^* \rangle \quad (I.59)$$

proveen los términos de “perturbación” incorporados en la matriz de Fock. De acuerdo a la teoría de perturbación, la aproximación de primer orden de la función propia θ_i es

$$\theta_i = \Theta_i + \left[\frac{F_{ij}}{E_i - E_j} \right] \Theta_j^* \quad (I.60)$$

mientras que la correspondiente corrección de segundo orden (para un número de ocupación q_i) es

$$E_2 = q_i \frac{F_{i,j}^2}{E_i - E_j} \quad (I.61)$$

La expresión I.61 provee una estimación útil del efecto de la deslocalización específica $\Theta_i \rightarrow \Theta_j^*$ en la energía y composición del sistema.

I.3.d. Metodologías de cálculos.

Todas las optimizaciones de geometría han sido realizadas en varios niveles de teoría, dado que no existe un protocolo aceptado para este tipo de reacciones. Se han utilizados los niveles de teoría B3LYP/6-31+G(d), B3PW91/6-31+G(d) y M05-2x/6-31+G(d), entregando todos resultados similares. Luego de la optimización de geometría se realizan cálculos de vibraciones armónicas para estudiar la presencia o ausencia de una o varias frecuencias imaginarias. Al calcular estructuras de estados de transición se ha encontrado sólo una frecuencia imaginaria correspondiente a la vibración de ruptura y formación de enlace. Adicionalmente, a las estructuras de estados de transición (TS) se ha obtenido la coordenada intrínseca de reacción (IRC, por sus siglas en inglés) que asegura que reactantes, intermedios y productos de reacción están conectados suavemente a través del (de los) estado(s) de transición. La función de Fukui necesaria para realizar estudios de fragmento ha sido obtenido de acuerdo a un protocolo ya descrito utilizando el nivel de teoría HF/6-311G(d,p).^{33, 34} Los cálculos de poblaciones naturales (NBO) se obtienen mediante la utilización de la misma base ocupada en la

optimización de geometría. Todos los cálculos incluidos en esta tesis han sido realizados ocupando el software Gaussian 03 para Linux.⁴¹

Referencias

1. A. J. Parker, *Chem. Rev.*, 1969, **69**, 1-32.
2. I. H. Um, S. W. Min, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797-8803.
3. O. Banjoko, I. A. Babatunde, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4645-4654.
4. J. F. Bunnett, *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1958, **12**, 1-16.
5. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbo, *J. Phys. Org. Chem.*, 2006, **19**, 75-80.
6. O. Banjoko, P. Otiono, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1981, 399-402.
7. R. A. Chamberlin, M. R. Crampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1995, 1831-1838.
8. P. Gangopadhyay, T. P. Radhakrishnan, *Chem. Mater.*, 2000, **12**, 3362-3368.
9. W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 675-681.
10. I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738-9746.
11. R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, USA, 1994.
12. R. O. Jones, O. Gunnarsson, *Rev. Mod. Phys.*, 1989, **61**, 689-746.
13. P. Geerlings, F. De Proft, W. Langenaeker, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 1793-1873.
14. W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.*, 1965, **140**, A1133-A1138.
15. P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.*, 1964, **136**, B864-B871.
16. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648-5652.
17. Y. Zhao, N. E. Schultz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.*, 2005, **123**, 1-4.

18. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785-789.
19. R. G. Parr, R. A. Donnelly, M. Levy, W. E. Palke, *J. Chem. Phys.*, 1977, **68**, 3801-3807.
20. R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 1934, **2**, 782-793.
21. T. Koopmans, *Physica*, 1934, **1**, 104-113.
22. J. F. Janak, *Phys. Rev. B*, 1978, **18**, 7165-7168.
23. R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3533-3539.
24. R. G. Parr, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 7512-7516.
25. H. Chermette, *J. Comput. Chem*, 1999, **20**, 129-154.
26. R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.
27. A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, D. G. Covell, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, **95**, 11578-11583.
28. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 5588-5593.
29. R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, **106**, 4049-4050.
30. P. W. Ayers, M. Levy, *Theor. Chem. Acc.*, 2000, **103**, 353-360.
31. K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, 1952, **20**, 722-725.
32. W. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 5708-5711.
33. R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **304**, 405-413.
34. P. Fuentealba, P. Pérez, R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**, 2544-2551.
35. W. Yang, R. G. Parr, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, **82**, 6723-6726.

36. P. R. Campodonico, A. Aizman, R. Contreras, *Chem. Phys. Lett.*, 2006, **422**, 340-344.
37. R. Ormazábal-Toledo, P. R. Campodónico, R. Contreras, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 822-824.
38. A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899-926.
39. P. O. Löwdin, *Phys. Rev.*, 1955, **97**, 1474-1489.
40. A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 1736-1740.
41. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, A. Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Rev. E.01*, 2004.

Capítulo II

Efectos de solvente en reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática.

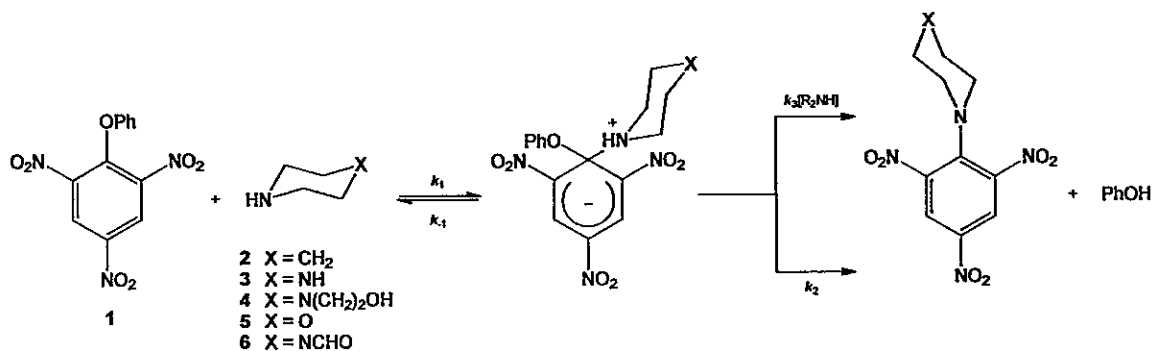
II.1 Modelo de solvatación preferencial en reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática.

De acuerdo a Ben-Naim¹ y otros autores,²⁻⁵ la solvatación preferencial se define como la diferencia resultante de la composición entre la capa local y la capa externa de solvente al interactuar con un soluto respecto a varias componentes del solvente. Usualmente, la capa externa es conocida como *el bulk del solvente*, y se describe en general en términos de efectos dieléctricos de largo alcance. De aquí en adelante nos referiremos a esta región simplemente como el *bulk*. El estudio realizado en esta tesis se enfoca en los efectos de medio en una reacción de S_NAr para una serie de mezclas binarias etanol/agua. Los efectos que tiene el *bulk* pueden ser, en general, estudiados usando modelos de continuo dieléctrico dentro del marco de las teorías clásicas de Kirkwood-Onsager^{1, 6, 7} o usando un modelo mecánico-cuántico de solvatación basado en la teoría del campo de reacción.^{8, 9} Si se asume que las propiedades de solvatación del *bulk* de una mezcla de solventes polares próticos puede ser descrita por una constante dieléctrica efectiva, se

puede definir a la solvatación preferencial como una interacción soluto-solvente que representa las interacciones locales, asociada a la primera esfera de solvatación. Una solvatación local puede ser clasificada como *electrofilica* o *nucleofilica*.¹⁰⁻¹³ Para una mezcla de solvente de forma general ROH (R = H, Et), la solvatación electrofilica representa la interacción específica a través de un enlace de hidrógeno (HB), con el átomo de hidrógeno del solvente; mientras que una solvatación nucleofilica describe una interacción específica a través de un HB entre un hidrógeno ácido del soluto con el heteroátomo (oxígeno en este caso) del solvente.

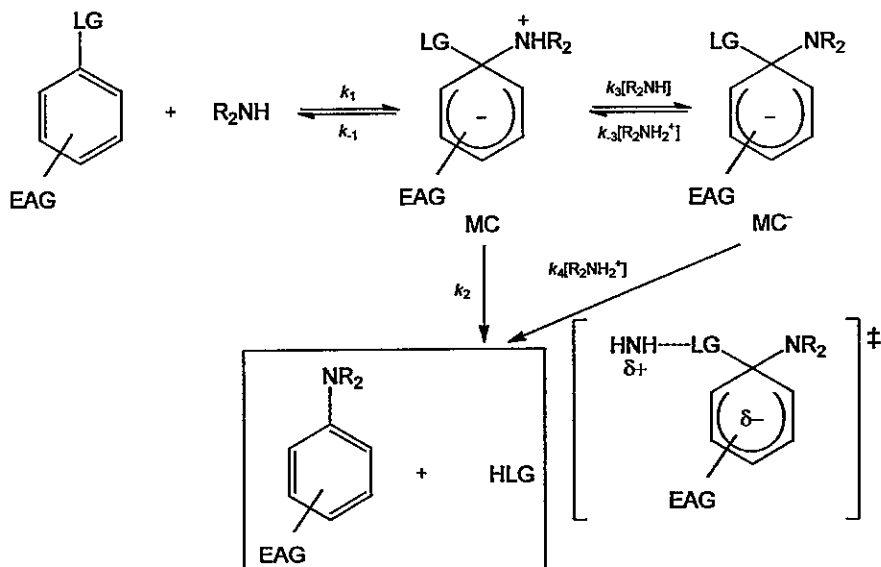
La solvatación preferencial puede implicar cambios dramáticos en mecanismos de reacción. Algunos ejemplos reportados corresponden a la solvólisis de alcoholes fluorados en mezclas trifluoroetanol/agua y trifluoroetanol/etanol;¹³ la reacción S_N2 de 4-nitrofenóxido de sodio y iodometano en mezclas acetona/agua;¹⁴ solvólisis de cloruro de acetilo en mezclas acetona/metanol, acetonitrilo/metanol y etanol/metanol.¹⁵ La solvatación preferencial de 1-halo-2,4-dinitrobenzenos en reacciones de S_NAr con algunas aminas ha sido estudiada por Mancini en mezclas de diclorometano con diferentes cosolventes polares próticos y polares apróticos.¹⁶⁻²²

En esta sección se discutirán los efectos de la solvatación preferencial desde un punto de vista electrónico, los cuales son validados en términos de los resultados experimentales. El modelo teórico es desarrollado en términos de descriptores de reactividad que dependen de la densidad electrónica. El sistema modelo es la reacción entre fenil 2,4,6-trinitrofeniléter (1) con una serie de aminas alicíclicas secundarias (SAA, 2 - 6), como se muestra en el Esquema II.1.



Esquema II.1 Mecanismo general de una reacción de S_NAr entre aminas alicíclicas secundarias utilizadas como nucleófilos y fenil 2,4,6-trinitrofeniléter como electrófilo.

El mecanismo general para estas reacciones con aminas se muestra en el Esquema I.1 (Capítulo I) y II.1. Para este tipo de reacciones se puede establecer un equilibrio entre el complejo zwitteriónico MC y su forma desprotonada, el complejo σ aniónico (MC^-),²³ seguido por la conversión catalizada a productos, como se muestra en el Esquema II.2.



Esquema II.2. Posibles rutas para una reacción de S_NAr que involucra una amina secundaria.

II.1.a. Análisis cinético de la reacción S_NAr .

En las condiciones experimentales de trabajo, se observó espectrofotométricamente la formación de sólo un producto de reacción en la región en torno a 380 nm y la desaparición del sustrato en torno a 280 nm, como se muestra en la Figura II.1. Por lo tanto, la posibilidad de algún ataque nucleofílico a posiciones no sustituidas del anillo se puede descartar. Para la reacción de **1** con la serie de SAA en mezclas etanol/agua, los gráficos de k_{obs} respecto a la concentración de amina libre ($[N]_F$) están en acuerdo con una ecuación polinomial de segundo orden y se pueden resumir en el Esquema II.3, similar al II.2, el cual asume que $k_4 \gg k_{-3}$. En el Esquema II.3 la pérdida de protón desde el intermedio zwitteriónico MC es la etapa determinante (mecanismo RLPT, *rate limiting proton transfer*)^{24, 25} y no la expulsión del grupo fenóxido desde el intermediario aniónico MC^- .^{23, 26, 27}

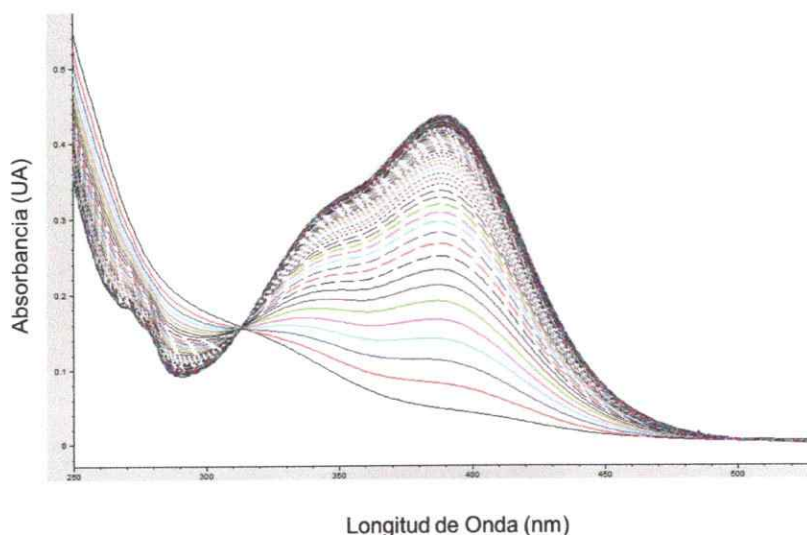
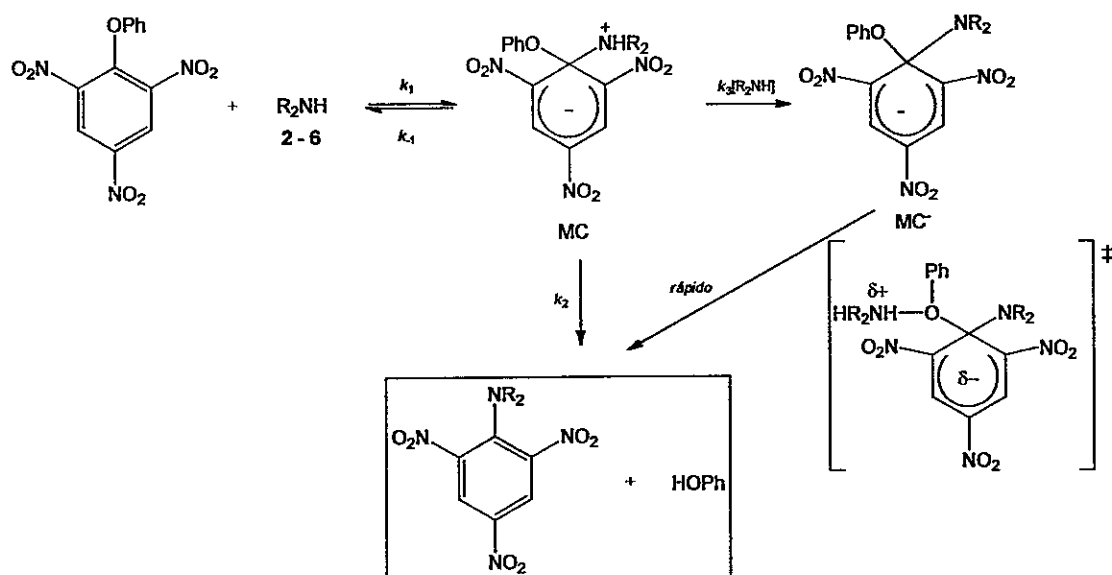


Figura II.1 Gráfico de absorción vs longitud de onda para la reacción entre el éter **1** y piperidina en 75% etanol v/v a 25°C, fuerza iónica 0,2 M KCl.



Esquema II.3. Mecanismo RLPT para la reacción de 1 con SAA en mezclas etanol/agua.

Aplicando la condición de estado estacionario al intermedio MC, se puede derivar la Ecuación II.1, donde $[N]_F$ es la concentración de amina libre (más detalles en Capítulo I).

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1 k_2 [N]_F + k_1 k_3 [N]_F^2}{k_{-1} + k_2 + k_3 [N]_F} \quad (\text{II.1})$$

Asumiendo que $k_{-1} \gg k_2 + k_3 [N]_F$ la Ecuación I.1 se puede simplificar a

$$k_{\text{obs}} = K_1 k_2 [N]_F + K_1 k_3 [N]_F^2 \quad (\text{II.2})$$

donde $K_1 = k_1 / k_{-1}$.

Los gráficos de k_{obs} vs $[N]_F$ son curvos para todas las aminas estudiadas, en acuerdo con la Ecuación II.2. Las buenas correlaciones para estos datos refuerzan que la segunda etapa en el Esquema II.3 es dual: catalizada y no catalizada. Para la reacción con todas las SAA, excepto piperidina, se ha encontrado que los gráficos son independientes de la composición del solvente (25, 50, 75% v/v de etanol), es decir, sólo una parábola representa las reacciones en las diferentes mezclas (ver Anexo 2). Por otro lado, los gráficos de k_{obs} vs

$[N]_F$ para la reacción con piperidina en las distintas mezclas se muestran en la Figura II.2. Se observa que, en la presencia de una cantidad mayor de agua en el medio, las constantes de velocidad aumentan, sugiriendo un aumento en la estabilización del complejo MC debido a una solvatación preferencial de la fase acuosa.

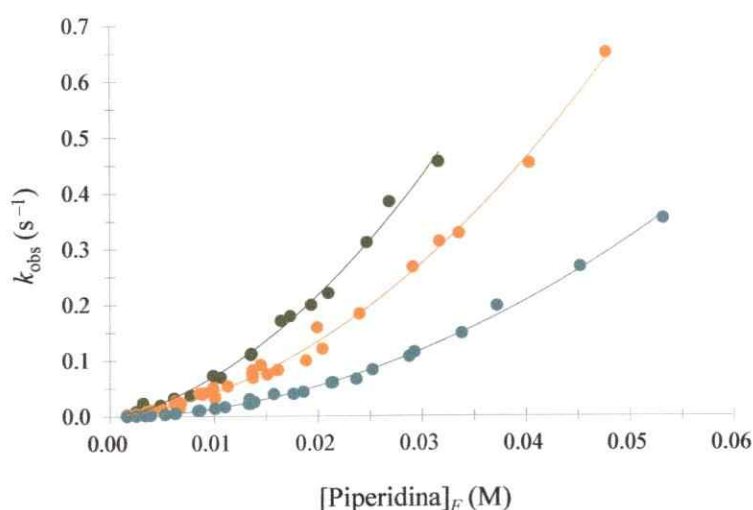


Figura II.2. Gráfico de k_{obs} vs la concentración de piperidina libre, $[Piperidina]_F$, para la piperidinólisis del éter **1** en mezclas de 25%, 50% y 75% etanol acuoso, a 25°C y fuerza iónica 0,2 M (KCl).

Ajustando los datos cinéticos a la Ecuación II.2, se pueden encontrar los valores de K_1k_2 y K_1k_3 que se reportan en la Tabla II.1. Además, se muestran los valores de pKa reportados en literatura para estos nucleófilos en las distintas mezclas de solvente utilizadas.²⁸ La Figura II.3 muestra el gráfico tipo Brønsted para los valores obtenidos K_1k_2 y K_1k_3 de la reacción de la serie de SAA con **1**.

Tabla II.1. Valores de pKa de las SAA en diferentes medios;^[a] valores de K_1k_2 y K_1k_3 para la reacción de SAA con **1** en diferentes mezclas etanol/agua a 25°C y fuerza iónica 0,2 M (KCl)

Amina	pKa ^[b]	pKa ^[c]	pKa ^[d]	$K_1k_2(M^{-1}s^{-1})$	$K_1k_3(M^{-1}s^{-2})$
2	11,02	--	--	$2,59 \pm 0,45$	$416,71 \pm 25,84$
2	--	10,82	--	$1,75 \pm 0,19$	$240,53 \pm 10,93$
2	--	--	10,27	$0,10 \pm 0,06$	$128,01 \pm 2,73$
3	9,86	9,71	9,61	$0,06 \pm 0,01$	$28,33 \pm 0,63$
4	9,16	9,09	8,88	$0,03 \pm 0,002$	$3,36 \pm 0,09$
5	8,56	8,48	8,23	$0,038 \pm 0,004$	$0,637 \pm 0,06$
6	7,71	7,63	7,47	$0,003 \pm 0,001$	$0,154 \pm 0,02$

[a] Datos tomados de la referencia 32. [b] En mezcla etanol/agua 25% v/v. [c] En mezcla etanol/agua 50% v/v. [d] En mezcla etanol/agua 75% v/v.

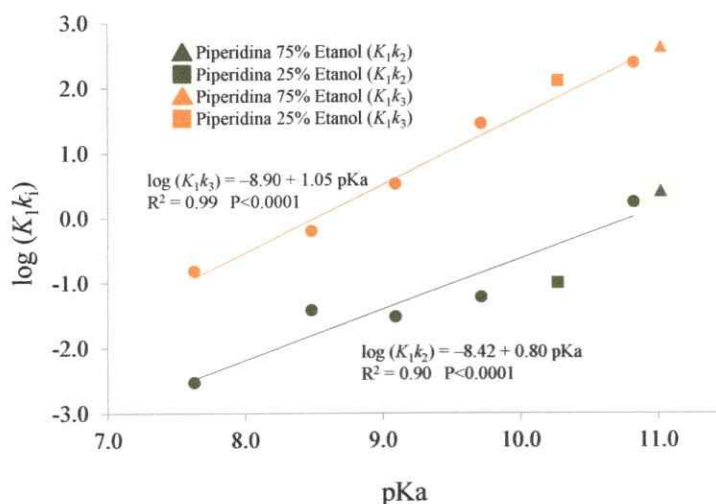


Figura II.3. Gráficos tipo Brønsted para la reacción entre **1** y SAA. En naranja se representa la ruta catalizada y en verde la ruta no catalizada.

Estos gráficos son lineales con pendientes $\beta_{K_1k_2} = 0,80$ para K_1k_2 y $\beta_{K_1k_3} = 1,05$ para K_1k_3 , lo que está en acuerdo con un mecanismo por etapas como se muestra en el Esquema II.3, donde la transferencia de protón es la etapa determinante.

II.2. Estudio de la reorganización de la densidad electrónica.

Para demostrar la hipótesis de la solvatación preferencial por agua en la reacción con piperidina, primero se han evaluado los posibles sitios electrofílicos y nucleofílicos de agua y etanol. Los índices de electrofilia y nucleofilia locales se han obtenido con los respectivos descriptores derivados de la Teoría de las Funcionales de la Densidad.²⁹⁻³¹ Más detalles se encuentran en el Capítulo I. Los valores de la electrofilia local del hidrógeno enlazado al heteroátomo del agua y etanol son 0,35 eV y 0,21 eV, respectivamente. La nucleofilia local en el heteroátomo es 13,30 eV y 6,51 eV para agua y etanol, respectivamente. Estos resultados muestran que ambos tipos de solvatación, nucleofílica y electrofílica, juegan un rol importante en la solvatación preferencial en la fase acuosa. Para explorar cualitativamente los sitios que son más susceptibles a ser estabilizados electrofílica o nucleofílicamente por moléculas de agua, se ha obtenido el mapa de potencial electrostático molecular (MEP, por sus siglas en inglés) para los estados de transición (TS) involucrados en la reacción en estudio. La Figura II.4 muestra el MEP para el estado de transición correspondiente al ataque nucleofílico de morfolina y piperidina con el éter 1.

La Figura II.4 muestra que ambas estructuras difieren en el sustituyente de la posición 4 del nucleófilo (respecto del nitrógeno nucleofílico). La flecha destaca la posición de este sustituyente en el fragmento correspondiente a la amina. La orientación de la amina se conserva a lo largo de toda la coordenada de reacción. Este patrón de sustitución sería, entonces, el responsable de la distribución de la densidad electrónica.

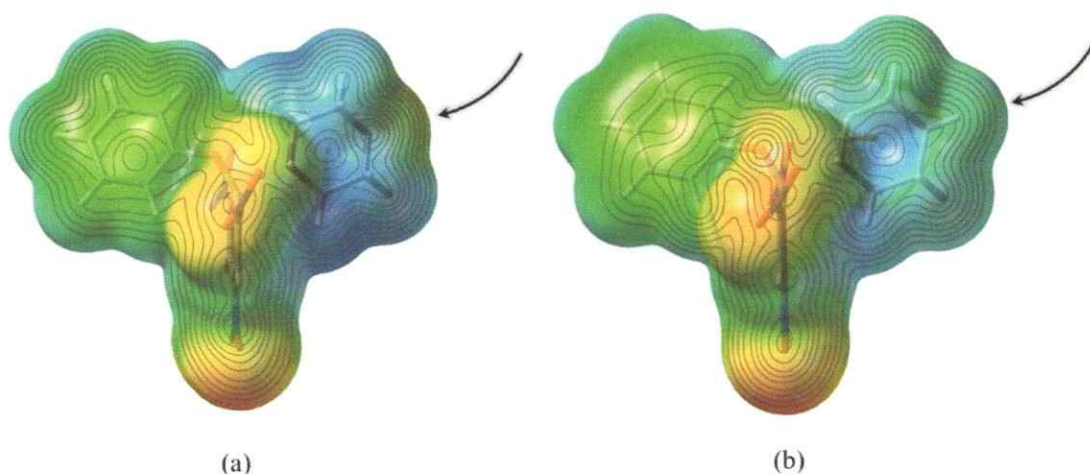


Figura II.4. MEP correspondiente al TS de la formación del intermedio MC para la reacción de **1** con (a) morfolina y (b) piperidina. Las flechas apuntan a la posición 4 en el nucleófilo respecto de su centro nucleofílico. Los sitios nucleofílicos se encuentran en color rojo y verde intenso y los sitios electrofílicos en azul. Las zonas verdes débiles son sectores donde los valores de MEP son cercanos a cero. Más detalles en el texto.

La Figura II.4 muestra además que la morfolina presenta una zona negativa en el MEP sobre el átomo de oxígeno. Sin embargo, para la piperidina esta zona disminuye dramáticamente. El mapa de contorno refuerza este punto en la Figura II.4. El resto de la estructura permanece prácticamente inalterada para ambas aminas. Este resultado es relevante ya que este comportamiento es, probablemente, el responsable de la variación en la interacción entre el TS (y todo el perfil) con la mezcla de solvente. Es importante señalar que el experimento cinético sólo entrega información relevante acerca de la etapa determinante de la reacción (k_3 en Esquema II.3). La Figura II.4 agrega información relacionada con la primera etapa de la reacción, que estructuralmente se mantiene a lo largo de la coordenada de reacción.

Es importante enfatizar que la serie de aminas **3–6** muestra patrones similares de activación (ver Anexo 2). Note que para la morfolina existe un sitio neto en la posición 4 del nucleófilo capaz de establecer una solvatación electrofílica. En la estructura (b) de la

Figura II.4, correspondiente a la piperidina, se observa que el sistema puede aceptar un HB electrofílico, nucleofílico o ambos de parte del solvente. Si consideramos que el agua y el etanol muestran valores comparables de electrofilia en el átomo de hidrógeno, el sitio 4 puede estar igualmente dispuesto a establecer una interacción hacia agua o etanol y, en este sentido, no habría una selectividad hacia una interacción electrofílica con el solvente. Sin embargo, en la piperidina no hay una afinidad preferencial para una interacción electrofílica o nucleofílica con las moléculas de solvente. Esto significa que en la piperidina, el solvente puede enfrentar al TS a través de un HB formado por una solvatación electrofílica o nucleofílica. Debido a que la nucleofilia local del agua es casi dos veces la del etanol, se puede concluir que la solvatación preferencial en la zona del TS de la reacción estará dominada la por interacción nucleofílica con moléculas de agua.

El efecto de solvente en la cinética de la reacción con la piperidina, resumida en la Figura II.2, puede ser atribuida a una interacción molecular diferente entre la piperidina y las moléculas de solvente.³² Estos resultados muestran que el ambiente del MC cambia para diferentes composiciones de solvente. Sin embargo, para las aminas restantes el ambiente del MC es similar debido a la naturaleza polar de los sustituyentes en la posición 4, lo que sugiere que sus respuestas cinéticas son dependientes de las propiedades del *bulk* generado por el solvente.

La Figura II.5 muestra el MEP en el estado de transición para morfolina y piperidina y sus posibles interacciones HB formados por la correspondiente amina y una molécula de agua. Estas son las posibles interacciones esperadas de la etapa determinante del mecanismo de reacción que se muestra en el Esquema II.3.

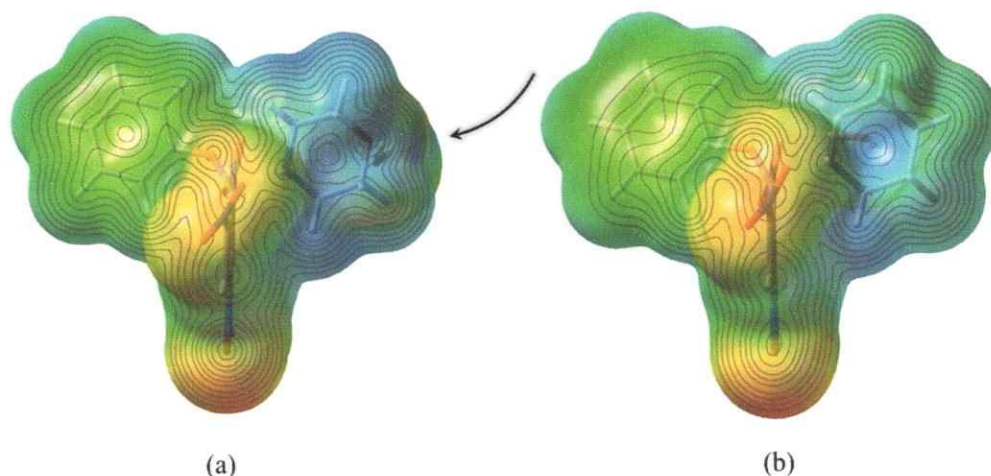


Figura II.5. MEP correspondiente al TS de la formación del intermedio MC para la reacción del éter **1** con (a) morfolina y (b) piperidina. La flecha apunta la posición 4 del nucleófilo donde se enlaza el agua. En piperidina, el agua está estabilizada por el *o*-NO₂ detrás del plano. Los sitios nucleofílicos se encuentran en color rojo y verde intenso y los sitios electrofílicos en azul. Las zonas verdes débiles son sectores donde los valores de MEP son cercanos a cero. Más detalles en el texto.

Notar que para morfolina, la presencia de una molécula de agua en la posición 4 del nucleófilo en el TS resulta en una desactivación nucleofílica en el sitio. Este efecto se atribuye no sólo a un impedimento estérico, sino que también a la reorganización de la densidad electrónica en toda la estructura, debido a la solvatación electrofílica. Este efecto se observa comparando la Figura II.4a con la Figura II.5a. Es interesante señalar que para la piperidina, la molécula de agua se orienta hacia el grupo *o*-NO₂ del sustrato, mostrando que la solvatación electrofílica induce un efecto electrónico marginal en la estructura completa del TS. Se debe enfatizar que la posición del agua corresponde a un punto estacionario en la superficie de energía potencial. Además, comparando los mapas de contorno en las Figuras II.5a y II.5b se observa la desactivación nucleofílica en el caso de morfolina respecto a la piperidina.

Los resultados obtenidos de la exploración completa del perfil de energía potencial son consistentes con el estudio cinético. A partir de los datos de la Tabla II.1 se aprecia que

para piperidina, las constantes de velocidad aumentan con el aumento de la polaridad del medio. Este resultado enfatiza la importancia que tiene un medio de reacción prótico en el mecanismo de reacción para una S_NAr ,^{20, 21} particularmente en la etapa correspondiente a la transferencia de protón. En este camino de reacción las moléculas de agua compiten con el nucleófilo (la ruta catalizada) por la abstracción del protón. Se puede ver que existe una transferencia de protón menos favorecida hacia las moléculas de agua, comparada a la transferencia de protón hacia la segunda molécula de nucleófilo, que domina el mecanismo en estudio de todas las aminas.

II.3. Conclusiones

La reacción de una serie de aminas alicíclicas secundarias con fenil 2,4,6-trinitrofenil éter en mezclas etanol/agua de diferente composición ha sido examinada a nivel teórico y experimental con el objeto de entender efectos específicos de solvatación en el mecanismo de reacción. Se ha encontrado que solamente la piperidina es sensible a los efectos de solvatación, atribuido a la polaridad del medio en la mezcla que indica una solvatación electrofílica en la fase acuosa. El análisis electrónico basado en los MEP enfatiza el efecto que puede ejercer el sustituyente en el nucleófilo estableciendo interacciones soluto/solvente en estos sistemas.

Referencias

1. A. Ben-Naim, *Pure Appl. Chem.*, 1990, **62**, 25-34.
2. A. K. Covington, K. E. Newman, *Pure Appl. Chem.*, 1979, **51**, 2041-2058.
3. C. H. Langford, J. P. K. Tong, *Acc. Chem. Res.*, 1977, **10**, 258-264.
4. N. K. Petrov, A. Wiessner, H. Staerk, *Chem. Phys. Lett.*, 2001, **349**, 517-520.
5. H. Salari, M. Khodadadi-Moghaddam, A. R. Harifi-Mood, M. R. Gholami, *J. Phys. Chem. B.*, 2010, **114**, 9586-9593.
6. J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 1934, **2**, 351-361.
7. L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 1936, **58**, 1486-1493.
8. O. Tapia, O. Goscinski, *Mol. Phys.*, 1975, **29**, 1653-1661.
9. J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 2999-3093.
10. G. A. Olah, D. A. Klumpp, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 211-220.
11. F. L. Schadt, T. William Bentley, P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 7667-7674.
12. S. Winstein, E. Grunwald, H. Walter Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 2700-2707.
13. T. W. Bentley, G. Llewellyn, Z. H. Ryu, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4654-4659.
14. E. Humeres, R. J. Nunes, V. G. Machado, M. D. G. Gasques, C. Machado, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 1163-1170.
15. T. W. Bentley, G. Llewellyn, J. A. McAlister, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 7927-7932.

16. P. M. Mancini, A. Terenzani, C. Adam, A. D. C. Pérez, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 713-724.
17. P. M. E. Mancini, A. Terenzani, C. Adam, A. Pérez, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 207-220.
18. P. M. E. Mancini, A. Terenzani, C. Adam, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 430-440.
19. P. M. E. Mancini, A. Terenzani, C. Adam, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1997, **10**, 849-860.
20. P. M. E. Mancini, A. Terenzani, M. G. Gasparri, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1996, **9**, 459-470.
21. R. D. Martinez, P. M. E. Mancini, L. R. Vottero, N. S. Nudelman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1986, 1427-1431.
22. N. S. Nudelman, P. M. E. Mancini, R. D. Martinez, L. R. Vottero, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 1987, 951-954.
23. F. Terrier, *Nucleophilic Aromatic Displacement: The Influence of the Nitro Group*, Wiley, 1991.
24. C. F. Bernasconi, *Acc. Chem. Res.*, 1978, **11**, 147-152.
25. C. F. Bernasconi, R. H. De Rossi, P. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4090-4101.
26. J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273-412.
27. J. Miller, *Aromatic nucleophilic substitution*, Elsevier Pub. Co., 1968.
28. E. A. Castro, D. Millan, R. Aguayo, P. R. Campodónico, J. G. Santos, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2011, **43**, 687-693.

29. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 5588-5593.
30. R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.
31. R. G. Parr, W. Yang, *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, USA, 1994.
32. R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 1816-1823.

Capítulo III

Efecto del Grupo Abandonante en reacciones de Sustitución

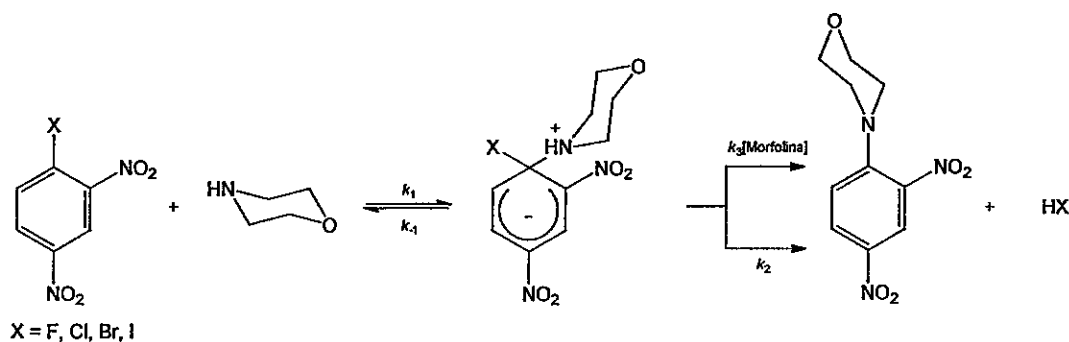
Nucleofílica Aromática.

El análisis de las funciones de respuestas globales y locales de la teoría de funcionales de la densidad conceptual a lo largo de una coordenada de reacción, puede ser una herramienta muy útil para aclarar algunos problemas relacionados con la manera en que una reacción química ocurre.¹ Por ejemplo, la información que entrega el análisis de los índices de reactividad a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) puede entregar pistas acerca de los factores que determinan: la etapa limitante de la reacción, la estabilidad de posibles intermediarios de reacción o estados de transición y un orden semicuantitativo de nucleofilia, electrofilia y habilidades de grupos abandonantes (nucleofuga). Se ha reportado en literatura perfiles de dureza, blandura y potencial químico electrónico para estudiar rotaciones internas de moléculas y procesos simples de transferencias de protón.²⁻⁷

En los siguientes Capítulos se ilustrará cómo los perfiles de electrofilia y nucleofilia pueden asistir el estudio de las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) desde tres puntos de vista. En este Capítulo se abordará el efecto que tiene sobre el mecanismo de reacción el cambio del grupo abandonante. El modelo de reacción usado es la reacción S_NAr entre 1-halo-2,4-dinitrobenceno (XDNB, X = F, Cl, Br, I) con morfolina.^{8,9} El Esquema I.1 del Capítulo I muestra el mecanismo general de este tipo de reacciones.¹⁰

III.1. Análisis de funciones de respuesta locales en la coordenada de reacción.

El mecanismo de reacción para una S_NAr ha sido estudiado previamente por Um y colaboradores.^{8, 11} Estos autores proponen que existe una relación lineal entre la electronegatividad de Pauling¹² de los halógenos aislados con la constante de velocidad k_1 (ver Esquema I.1) para la reacción de XDNB con aminas alicíclicas secundarias en acetonitrilo y agua (ver Esquema III.1).



Esquema III.1. Esquema de una S_NAr general para la reacción entre 1-halo-2,4-dinitrobenceno y morfolina.

El coeficiente de velocidad, k_1 , sólo entrega información acerca de la primera etapa del mecanismo asociada al ataque nucleofílico de la amina. Debido a que en este tipo de reacciones la salida del LG tiene lugar después de la formación del intermedio MC, la constante k_1 no contiene información suficiente acerca de la nucleofuga. Estudios preliminares de Parker sugieren una relación opuesta entre la electronegatividad de Pauling y las constantes de velocidad en la reacción de XDNB con tiocianato en DMF.¹³⁻

¹⁵ La Figura III.1 muestra una comparación de estos resultados.

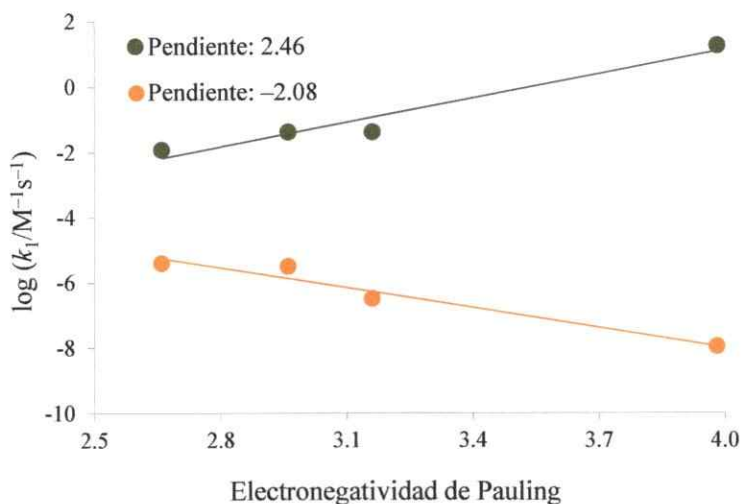
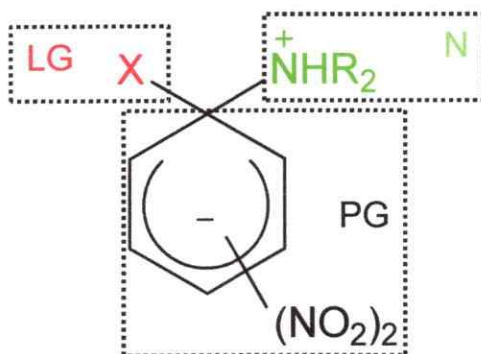


Figura III.1. Gráfico de $\log k_1$ vs la electronegatividad de Pauling para la reacción de XDNB con morfolina (círculos verdes, referencia 8) y tiocianato (círculos naranjos, referencias 13-15). El valor de $\log k_1$ para la reacción entre FDNB y tiocianato fue extrapolado de los resultados publicados en las referencias 12-14.

Este estudio establece que la respuesta al comportamiento observado para la misma familia puede no estar en el haluro aislado sino que en su estado de valencia, esto es, la respuesta correcta puede ser establecida estudiando sus propiedades electrónicas a lo largo de la coordenada de reacción.

Los perfiles de reactividad en términos de activación o desactivación electrofílica¹⁶ y nucleofílica¹⁷ se obtuvieron de acuerdo a procedimientos ya reportados.^{18, 19} (Más detalles en el Capítulo I, Marco Metodológico). Antes de proceder con el análisis de los índices de reactividad, se definieron las diferentes regiones moleculares que describen al nucleófilo (N), el grupo permanente (PG) y el grupo abandonante (LG) usando un esquema de fragmentación arbitrario.^{20, 21} El modelo se muestra en el Esquema III.2.



Esquema III.2. Modelo general de fragmentación del par electrófilo – nucleófilo. LG, PG y N se refieren a grupo abandonante, grupo permanente y nucleófilo, respectivamente.

La Figura III.2 muestra los perfiles de electrofilia de grupo para la reacción entre morfolina y la serie de sustratos considerados en este estudio. El análisis fue desarrollado incluyendo las regiones que incorporan al estado de transición asociado con el ataque nucleofílico y la formación del intermedio MC.

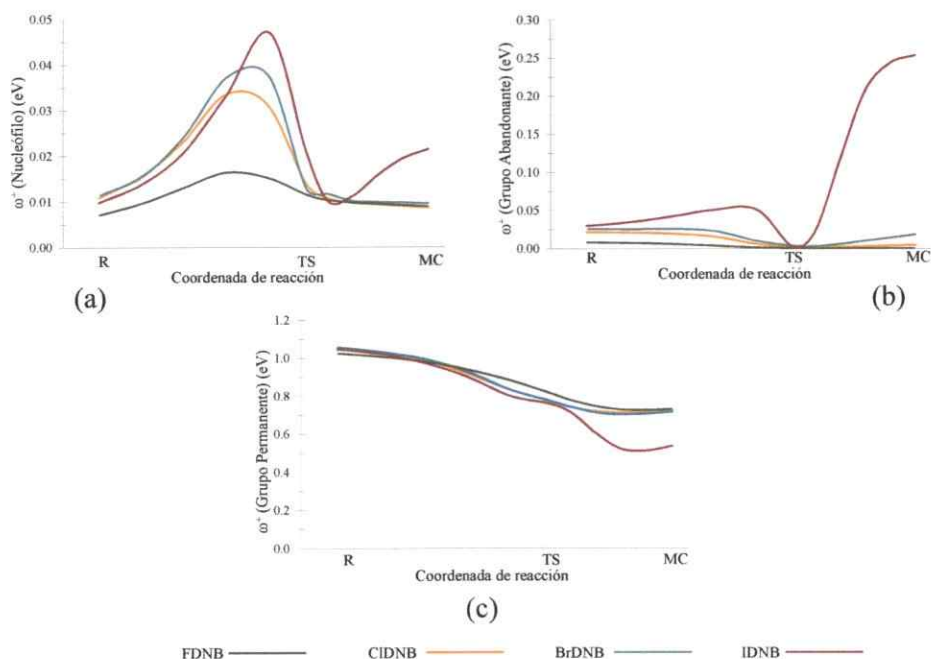


Figura III.2. Perfiles de electrofilia de grupo de los fragmentos centrados en las regiones correspondientes a: (a) el nucleófilo, (b) el grupo abandonante y (c) el grupo permanente.

Notar que de acuerdo a lo esperado, la electrofilia centrada en la región N es despreciable para la serie completa respecto a las otras regiones (Figura III.2a). La Figura III.2b muestra la electrofilia de grupo centrada en la región correspondiente al LG. El principal resultado es el repentino aumento de la electrofilia del grupo abandonante asociado al sustrato con Iodo como grupo abandonante. Este resultado implica que el Iodo puede salir como LG en un estado temprano de la reacción (antes de la transferencia de protón intramolecular, ver Esquema I.1); en acuerdo con lo propuesto experimentalmente por Um.⁸ La Figura III.2c ilustra el rol del PG como un grupo aceptor de electrones dentro de la superestructura considerada. Note que en la zona del intermedio MC, el PG se vuelve electrónicamente saturado. En este punto, la transferencia de carga intramolecular ha terminado, con la única excepción del sustrato

IDNB, el cual como se aprecia en la Figura III.2b ha comenzado a salir de la estructura en forma de ioduro (Γ). En resumen, los perfiles de electrofilia de grupos contiene toda la información acerca de los procesos de ruptura y formación de enlaces químicos.

La Figura III.3 presenta la variación de la nucleofilia de grupo de los tres fragmentos definidos en el Esquema III.2.

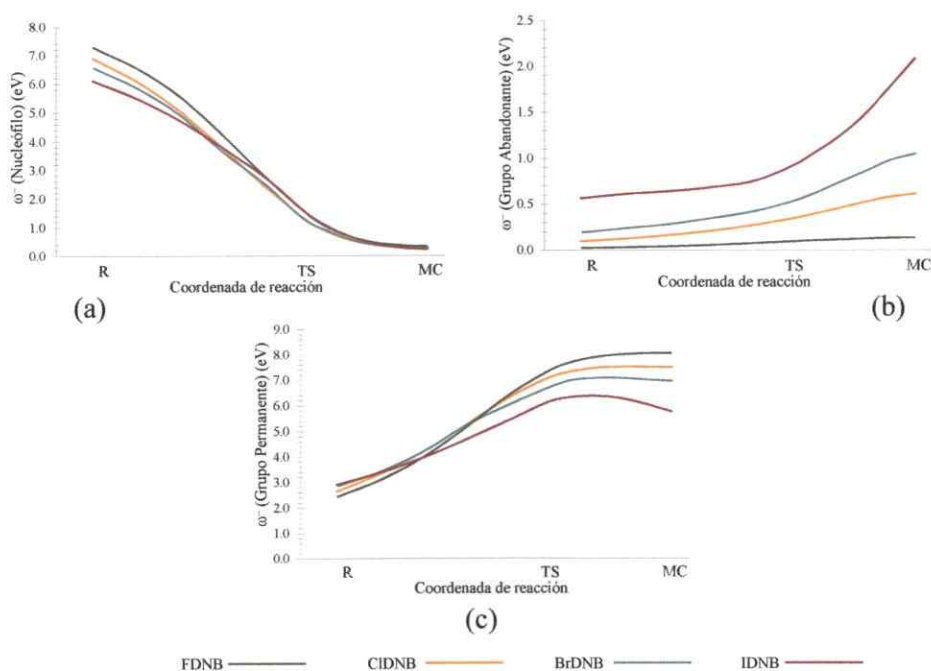


Figura III.3. Perfiles de nucleofilia de grupo de los fragmentos centrados en las regiones correspondientes a: (a) el nucleófilo, (b) el grupo abandonante y (c) el grupo permanente.

La Figura III.3a muestra la nucleofilia de grupo centrada en la región que comprende a la morfolina. Se puede ver que esta propiedad disminuye dramáticamente hacia la formación del intermedio MC para toda la serie de sustratos considerados. La carga transferida desde el nucleófilo alcanza su mínimo después del TS asociado al ataque nucleofílico. Note que la nucleofilia centrada en los fragmentos LG y PG (Figuras III.2b y III.2c, respectivamente), alcanzan un valor máximo. Este resultado

sugiere que la carga es aceptada por el PG y transferida hacia el LG. Aun cuando en todos los casos el nucleófilo es el mismo, es importante dar cuenta que los valores máximos de la nucleofilia de grupo del fragmento N son distintos: 7,29 eV, 6,91 eV, 6,56 eV y 6,11 eV para la serie $X = F, Cl, Br, I$, respectivamente. Este resultado es relevante ya que muestra que cada sustrato interactúa de manera distinta con el nucleófilo; y dependiendo del fragmento correspondiente al LG, el anillo aromático puede recibir una cantidad de carga diferente. En la Figura III.3a, el nucleófilo dona carga electrónica, la cual es aceptada y estabilizada por el PG (Figura III.2c); la cual, después del estado de transición de la reacción es transferida hacia el LG (Figura III.3b). Además, para IDNB, después de la zona del TS, el PG disminuye su nucleofilia de grupo en casi 1,0 eV, indicando que una fracción de carga electrónica adicional puede ser transferida hacia el LG. Se confirma de este modo la transferencia de carga intramolecular dado que el fragmento correspondiente al LG aumenta su nucleofilia en aproximadamente la misma cantidad (ver Figura III.3b).

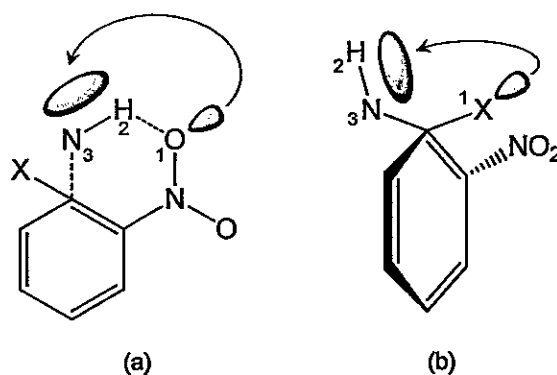
Una descripción similar se realizó para los otros grupos abandonantes. Por ejemplo, para FDNB, se observa que el fragmento asociado al PG alcanza un máximo para la nucleofilia de grupo que permanece constante: la Figura III.3b muestra que el fragmento asociado al LG permanece constante a lo largo de la coordenada de reacción. En resumen, los perfiles de nucleofilia de grupo entregan información útil acerca de la transferencia de carga inter e intramolecular, un proceso que no puede ser cuantitativamente descrito por métodos experimentales. Ahí la necesidad de integrar la teoría al experimento, especialmente en el estudio de mecanismos de reacción.

Por otra parte, el efecto de los enlaces de hidrógeno (HB) intramoleculares e intermoleculares entregan información complementaria acerca de los patrones de nucleofuga observados para estos sistemas. El análisis electrónico puede ser comparado con el estudio experimental publicado por Parker para reacciones de los mismos sustratos con nucleófilos aniónicos que proceden a través de S_NAr .¹³⁻¹⁵ En ese trabajo, se propone el siguiente orden de nucleofuga: $I > Br > Cl$. En los sistemas estudiados por Parker, no existe la posibilidad de formar ninguna interacción vía HB, a diferencia de las reacciones planteadas en este estudio, debido a la naturaleza de los nucleófilos. Considerando la propuesta de Um, el camino de reacción puede ser modificado por la naturaleza del nucleófilo⁸ o por efectos de solvente.¹¹ En aquellos sistemas en donde las interacciones por HB son posibles, el LG es el complejo H-X, no el anión X^- . Por lo tanto, la situación final estará determinada por el estado de la reacción en donde el complejo HB sea formado. Como se observa en la Figura III.3b, el sustrato IDNB puede expulsar su LG antes del paso de la transferencia de protón, ya que el anión ioduro es un buen LG. Esto se debe a la estabilidad de los aniones ioduro y bromuro respecto de los otros halógenos, donde el paso asociado a la transferencia de protón desde la amina unida al PG hacia el LG (en una ruta catalizada o no catalizada según el Esquema I.1) se puede predecir como un proceso muy lento. Por otro lado, los aniones fluoruro y cloruro son menos estables que los anteriores y, entonces se espera que la expulsión desde el intermedio MC sea un proceso lento, el cual puede ser asistido por la transferencia de protón desde la amina. Este resultado explica de forma definitiva los resultados aparentemente contradictorios reportados por Um⁸ y Parker,¹³⁻¹⁵ y condensados en la Figura III.1. Por lo tanto, cuando se tienen nucleófilos con átomos de hidrógeno ácidos

en el centro nucleofílico, la tendencia de nucleofuga se espera siga el orden: $F > Cl > Br > I$.

III.2. Estudio de interacciones tipo puente de Hidrógeno.

A partir de los orbitales naturales de enlace (NBO)²²⁻²⁴ es posible obtener información adicional que complemente los perfiles de índices de reactividad. Se sabe que una de las principales interacciones en las reacciones de S_NAr es aquella formada entre el fragmente $o\text{-NO}_2$ en el PG y el protón ácido en el nucleófilo para nucleófilos protonados.²⁵⁻²⁷ El Análisis de Teoría de Perturbaciones de Segundo Orden (ver Tabla III.1) es una herramienta que permite entender la interacción entre un orbital no enlazante con un orbital desocupado en una estructura de Lewis idealizada (más detalles en el Capítulo I)



Esquema III.3. Representación de dos posibles interacciones de segundo orden entre el sustrato $XDNB$ y el conjunto de aminas. (a) Interacción entre los pares libres de electrones del átomo de oxígeno ($LP O_1$) en el grupo $o\text{-NO}_2$ y el orbital antienlazante entre el nitrógeno y el hidrógeno ácido de la amina ($BD^* H_2 - N_3$). (b) Interacción entre los pares libres de electrones del grupo abandonante ($LP X_1$) en el grupo $o\text{-NO}_2$ y el orbital antienlazante entre el nitrógeno y el hidrógeno ácido de la amina ($BD^* H_2 - N_3$). Por simpleza no se presentan átomos irrelevantes en estas interacciones.

El análisis de Teoría de Perturbaciones de Segundo Orden que se presenta en la Tabla III.1 muestra los valores de energía para la interacción entre el orbital antienlazante N-H del nucleófilo con los pares libres del oxígeno del grupo *o*-NO₂ en el PG como se muestra en el Esquema III.3.

Tabla III.1. Análisis de Teoría de Perturbación de Segundo Orden en la reacción entre XDNB y morfolina en los estados de reactantes, estado de transición e intermedio MC. La interacción presentada corresponde a la establecida entre el orbital no enlazante N-H en el nucleófilo y los tres pares libres del oxígeno en el grupo *o*-NO₂. Detalles se muestran en el Esquema III.3. Entre paréntesis se muestran las distancias asociadas a estos enlaces.

X	Donor	Aceptor	E_2 (kcal mol ⁻¹) / Distancia (Å)		
			R	TS	MC
F	LP O ₁	BD* H ₂ - N ₃	2,9 / 2,33	10,4 / 2,03	22,7 / 1,84
Cl	LP O ₁	BD* H ₂ - N ₃	2,9 / 2,31	10,5 / 2,03	21,1 / 1,86
Br	LP O ₁	BD* H ₂ - N ₃	2,5 / 2,35	10,5 / 2,03	18,7 / 1,88
I	LP O ₁	BD* H ₂ - N ₃	1,8 / 2,41	6,7 / 2,11	13,7 / 1,96

Esta interacción en la serie completa de sustratos XDNB en el estado de reactantes, muestra valores similares y bajos respecto a los otros puntos estacionarios en la coordenada de reacción (TS y MC). Este resultado es natural ya que en esta etapa de la reacción, las especies involucradas forman un complejo intramolecular a grandes distancias. Sin embargo, en el estado de transición asociado al ataque nucleofílico, los valores son similares para X = F, Cl, Br y menor para X = I. Este resultado ilustra el rol estabilizante del enlace de hidrógeno el cual está en acuerdo con los datos cinéticos publicados por Um.⁸ La interacción marginal presente en IDNB es interpretada como una menor atracción estabilizante y consecuentemente una reacción más lenta.

Finalmente, en la zona del intermedio MC esta interacción es diferente y depende del LG presente en cada sustrato. De esta manera, cuando $X = F$, $E(2) = 22,7$ kcal/mol la cual disminuye hasta $X = I$ con $E(2) = 13,7$ kcal/mol. Estos resultados son interpretados como un efecto neto estabilizante conferido por el HB. Además, el análisis NBO refuerza la discusión propuesta a partir de los perfiles de índices de reactividad: el intermedio MC formado para $X = I$ es inestable, resultado que sugiere, nuevamente, que el yodo abandona el sistema antes que la transferencia de protón (catalizada o no catalizada, ver Esquema I.1) se haya completado. La estabilización de este sistema se lleva a cabo por una interacción electrostática entre el anión I^- y el fragmento amina/grupo permanente (el electrófilo). Por otro lado, cuando $X = F$, el intermedio MC está totalmente formado y la interacción estabilizante que domina el sistema es aquella desarrollada por formación de puentes de hidrógeno.

Este mismo análisis se consideró para estudiar la posibilidad de establecer una interacción tipo HB entre el orbital antienlazante N-H del nucleófilo y el LG (ver Esquema III.3b). Esta posibilidad fue considerada basados en el esquema catalítico propuesto por Um,⁸ en donde se propone una estabilización similar a la presentada en el Esquema III.3b. Estos resultados se muestran en la Tabla III.2. Note que se incorpora a este análisis una amina primaria (propilamina) como nucleófilo con el objeto de comparar los resultados respecto a la morfolina (SAA). La propilamina presenta dos átomos de hidrógeno unidos al nitrógeno nucleofílico. Esta amina presenta en su estructura dos hidrógenos ácidos en el centro nucleofílico y podría formar un enlace de hidrógeno dual: uno con el grupo *o*-NO₂ del PG y otro con el LG como se muestra en la Figura III.4.

Tabla III.2. Análisis de Teoría de Perturbación de Segundo Orden en la reacción entre XDNB y morfolina y propilamina en los estados de reactantes, estado de transición e intermedio MC. La interacción presentada corresponde a la establecida entre el orbital no enlazante N-H en el nucleófilo y los tres pares libres del LG. Detalles se muestran en el Esquema III.3. Entre paréntesis se muestran las distancias de estos enlaces.

X	Donor	Aceptor	E_2 (kcal mol ⁻¹) / Distancia (Å)		
			R	TS	MC
F ^[a]	LP F ₁	BD* H ₂ - N ₃	< 0,1 / 2,75	< 0,1 / 2,45)	< 0,1 / 2,38
Cl ^[a]	LP Cl ₁	BD* H ₂ - N ₃	< 0,1 / 2,96	< 0,1 / 2,74)	< 0,1 / 2,69
Br ^[a]	LP Br ₁	BD* H ₂ - N ₃	< 0,5 / 3,04	< 0,5 / 2,90)	0,6 / 2,77
I ^[a]	LP I ₁	BD* H ₂ - N ₃	< 0,5 / 3,23	< 0,5 / 3,01)	0,7 / 2,96
F ^[b]	LP F ₁	BD* H ₂ - N ₃	< 0,1 / 2,88	< 0,1 / 2,46)	< 0,1 / 2,3)

[a] Nucleófilo es morfolina. [b] Nucléofilo es propilamina.

Al comparar los resultados de la Tabla III.2 con aquellos de la Tabla III.1 se aprecia que la principal interacción estabilizante es aquella formada entre el grupo *o*-NO₂ a lo largo de la coordenada de reacción debido a su mayor magnitud. Note que los valores en la Tabla III.2 son despreciables respecto de los presentados en la Tabla III.1. Esto demuestra que la interacción propuesta por Um⁸ puede no ser el principal factor que influye en el mecanismo de reacción. Con el objeto de reforzar este planteamiento, las estructuras de transición correspondientes al ataque nucleofílico para las cinco reacciones de la Tabla III.2 se muestran en la Figura III.4.

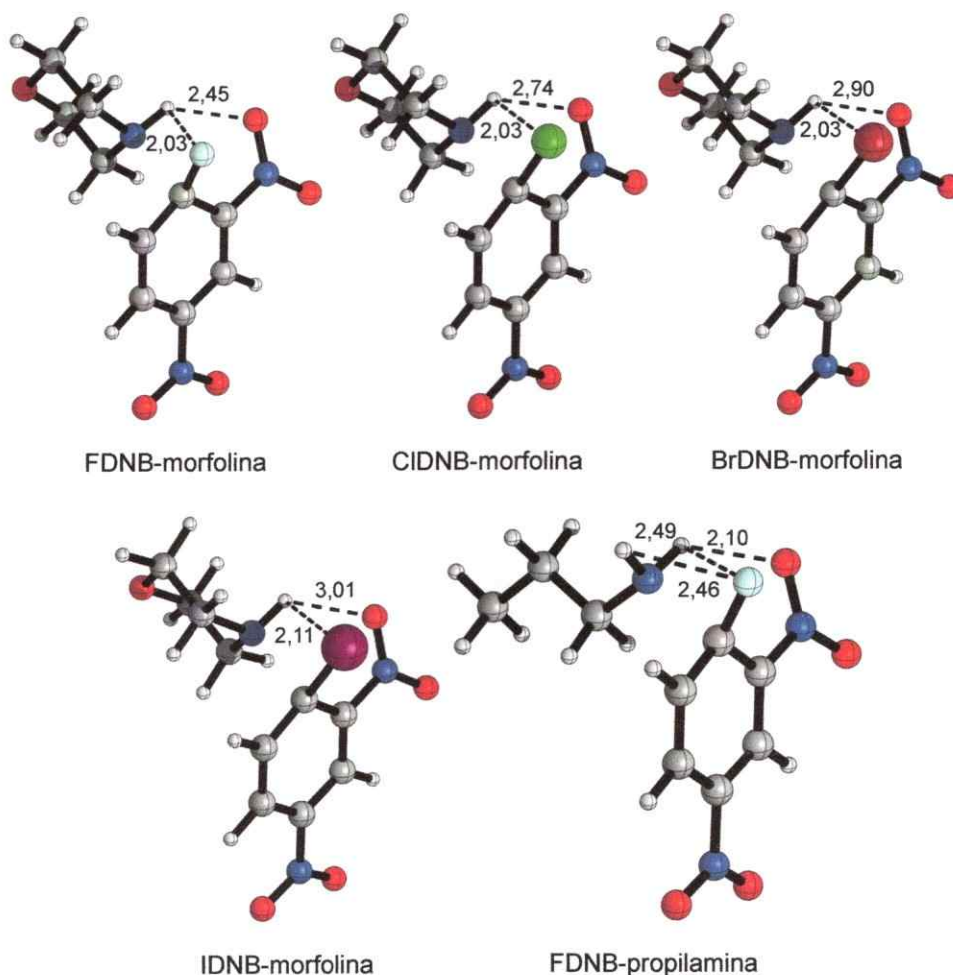


Figura III.4. Estados de Transición calculados en el nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d). Las distancias que se muestran están expresadas en Å.

A partir de los parámetros geométricos de las Tablas III.1, III.2 y de la Figura III.4, es posible observar que la distancia entre el centro ácido en la amina y el LG es grande. La posibilidad de formar un HB será baja en acuerdo a los datos de la Tabla III.2. La distancia medida en el HB con el fragmento *o*-NO₂ está dentro del rango 1,84 Å para X = F y 1,96 Å para X = I. Por otro lado, los HB con el fragmento LG son mayores y están comprendidos entre 2,38 Å y 2,96 Å para X = F y X = I, respectivamente (ver Tablas III.1 y III.2). En el caso de la propilamina, la situación es

similar y el enlace de hidrógeno con el fragmento *o*-NO₂ está a una distancia de 2,10 Å y con el LG a 2,49 Å. En los otros puntos estacionarios, es decir, en R y el intermedio MC, la situación es similar, confirmando, nuevamente, que la principal interacción es aquella formada con el grupo *o*-NO₂.

III.3. Conclusiones

En este capítulo se ha ilustrado la utilidad de los perfiles de índices de reactividad a lo largo de la coordenada de reacción. Los perfiles de nucleofilia y electrofilia de grupo asisten en la descripción adecuada de los procesos de ruptura y formación del enlace químico. Específicamente, la electrofilia de grupo discrimina correctamente la nucleofuga del sustrato IDNB respecto a los otros: el yodo puede abandonar como LG en una etapa previa de la reacción. Por otra parte, la nucleofilia de grupos centrada en los fragmentos LG y PG describe la reorganización de la densidad electrónica: la carga es aceptada por el fragmento PG desde el nucleófilo y transferida hacia el fragmento LG. Este resultado es relevante, ya que muestra que cada sustrato interactúa de distinta manera respecto del nucleófilo. Así, dependiendo del LG, el anillo aromático puede recibir una cantidad distinta de carga electrónica. Los perfiles de índices de reactividad son consistentemente complementados con efectos de enlace de hidrógeno. Para las reacciones en estudio, el mecanismo estará determinado por el estado de avance en el cual el complejo de HB se forma. Finalmente, del análisis NBO se sustentan los resultados obtenidos a partir de los índices de reactividad. El intermedio MC formado para X = I es inestable, lo que sugiere que yoduro puede salir del sistema antes que ocurra la transferencia de protón. Los estados de transición localizados para

los sistemas en estudio, sugieren que la principal interacción estabilizante es aquella formada por el grupo *o*-NO₂ a lo largo de la coordenada de reacción. Este resultado descarta el rol dual de la interacción por HB con el grupo abandonante como fue propuesto previamente en literatura.⁸

Referencias

1. G. Miño, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A.*, 2009, **113**, 5769-5772.
2. E. Chamorro, P. K. Chattaraj, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 7068-7072.
3. A. K. Chandra, T. Uchimaru, *J. Phys. Chem. A.*, 2001, **105**, 3578-3582.
4. M. Elango, R. Parthasarathi, V. Subramanian, U. Sarkar, P. K. Chattaraj, *J. Mol. Struct. Theochem.*, 2005, **723**, 43-52.
5. P. Jaque, A. Toro-Labbé, *J. Phys. Chem. A.*, 2000, **104**, 995-1003.
6. T. Kar, S. Scheiner, *J. Phys. Chem.*, 1995, **99**, 8121-8124.
7. T. Kar, S. Scheiner, A. B. Sannigrahi, *J. Phys. Chem. A.*, 1998, **102**, 5967-5973.
8. I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738-9746.
9. N. A. Senger, B. Bo, Q. Cheng, J. R. Keeffe, S. Gronert, W. Wu, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9535-9540.
10. O. Banjoko, I. A. Babatunde, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4645-4654.
11. I. H. Um, S. W. Min, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797-8803.
12. L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, **54**, 3570-3582.
13. B. G. Cox, A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 402-407.
14. B. G. Cox, A. J. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 408-410.
15. A. J. Parker, *Chem. Rev.*, 1969, **69**, 1-32.
16. R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.

17. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 5588-5593.
18. R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **304**, 405-413.
19. P. Fuentealba, P. Pérez, R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**, 2544-2551.
20. P. R. Campodonico, A. Aizman, R. Contreras, *Chem. Phys. Lett.*, 2006, **422**, 340-344.
21. R. Ormazábal-Toledo, P. R. Campodónico, R. Contreras, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 822-824.
22. A. E. Reed, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 1985, **83**, 1736-1740.
23. A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899-926.
24. E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, *NBO Version 3.1*.
25. J. F. Bunnett, R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5051-5055.
26. J. F. Bunnett, R. J. Morath, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5055-5057.
27. N. Chéron, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 14929-14934.

Capítulo IV

Efecto del nucleófilo en reacciones de Sustitución Nucleofílica

Aromática

Trabajos previos acerca de reacciones de S_NAr , sugieren que los *o*-halonitrobenzenos son mucho más reactivos que los *p*-halonitrobenzenos hacia la sustitución por aminas.¹⁻⁵ Este resultado se atribuye principalmente a interacciones electrostáticas entre el par nucleófilo/electrófilo.⁶ Sin embargo, Bernasconi postuló la existencia de un HB intramolecular entre un átomo de hidrógeno del centro nucleofílico de la amina y el grupo *o*-NO₂ del sustrato, con el objeto de explicar cualitativamente el patrón de reactividad encontrado.^{1, 2, 5} Estudios computacionales recientes sustentan la hipótesis del HB intramolecular basado en la evidencia experimental y estudios teóricos basados en la superficie de energía potencial.⁷ En este capítulo se provee información electrónica adicional acerca del rol que tiene el HB y otras interacciones específicas en el mecanismo de reacción, enfatizando su efecto en los patrones de activación nucleofílica/electrofílica de las subestructuras que participan en la reacción.^{1, 2, 5, 8, 9} Las

interacciones por HB a lo largo de la coordenada de reacción pueden tener un efecto dual, a saber, activar los centros nucleofílico y electrofílico disminuyendo así las barreras de reacción.^{1, 2, 8-10} Sin embargo, una descripción detallada acerca de los efectos específicos y sus respectivos pesos que operan en el mecanismo de S_NAr es aún un problema abierto. En este capítulo se ahondará más en este punto.

Las mediciones cinéticas se utilizan para obtener información acerca del mecanismo de reacción y su etapa determinante. Para ello, se hace uso de gráficos tipo Brønsted (Más información en Capítulo I). Por otro lado, la exploración del perfil de energía potencial junto con el análisis de índices de reactividad entrega información útil acerca de los efectos electrónicos que determinan los patrones de reactividad a lo largo de la coordenada de reacción (IRC). El modelo usado en este estudio corresponde a la reacción de S_NAr entre 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno (FDNB) con aminas primarias (PA), aminas alicíclicas secundarias (SAA) y una amina terciaria: quinuclidina (Q)^a. En la Tabla IV.1 se muestran los valores de pK_a reportados en agua para cada amina en estudio¹¹⁻¹³ y las constantes de velocidad obtenidas para cada reacción S_NAr. Los datos cinéticos¹¹ y de pK_a¹¹⁻¹³ reportados en literatura se complementan con valores obtenidos en esta tesis para obtener un conjunto razonable de nucleófilos de basicidad y nucleofilia distintas.

^a La abreviación natural de amina terciaria debiese ser TA (*tertiary amine*). En este estudio se ha trabajado únicamente con quinuclidina como representante de esta familia. Es por esto que se ha utilizado como abreviación la letra inicial de esta amina.

IV.1. Análisis cinético.

Para un mecanismo tipo S_NAr existen dos posibles rutas de reacción como se muestra en el Esquema I.1 (Capítulo I).^{11, 14-16} De acuerdo a ese Esquema, el producto de sustitución se obtiene a través de una vía catalizada por una segunda molécula del nucleófilo o una no catalizada (k_2 y $k_3[NuH]$, respectivamente).^{11, 14-16}

Tabla IV.1. Resumen de valores de pKa de las distintas aminas en agua y sus constantes de velocidad de segundo orden (k_1) en la aminólisis de FDNB.

Nucleófilo	pKa ^[a]	$k_1(M^{-1}s^{-1})$
Propilamina	10,89	0,378 ^[b]
Glicina	9,76	0,142 ^[b]
Etanolamina	9,50	0,098 ^[b]
Bencilamina	9,34	0,238 ^[b]
Glicinetiléster	7,68	0,0267 ^[b]
Trifluoroetilamina	5,70	0,0017 ^[b]
Hidracina	8,10	0,411 ^[b]
Piperidina	11,22	9,37 ^[a]
Piperacina	9,82	5,48 ^[a]
1-(2-hidroxi)etil-piperacina	9,38	1,43 ^[a]
Morfolina	8,36	1,07 ^[a]
1-formilpiperacina	7,98	0,444 ^[a]
Ion Piperacinio	5,68	0,0163 ^[a]
Quinuclidina	11,4 ^[c]	0,0873 ^[b]

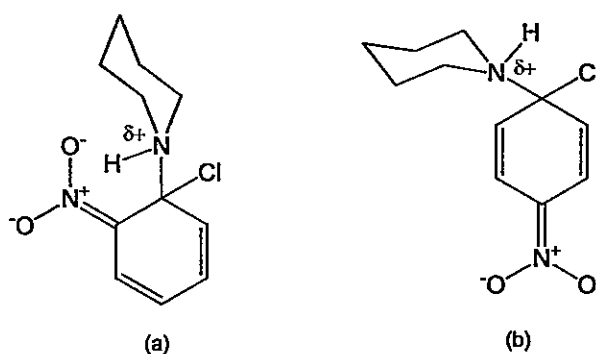
[a] Valores tomados de la referencias 11 y 12. [b] Valores obtenidos en este trabajo. [d] Valores tomados de la referencia 13.

Los datos cinéticos obtenidos indican que la formación del complejo de Meisenheimer es la etapa determinante de la reacción (a través del canal k_1 , siendo $k_2 +$

$k_3[\text{NuH}] \gg k_{-1}$). A la fecha, la mayoría de la literatura está centrada en estudios de efectos de solvente,¹⁷⁻²⁰ efectos de sustituyente¹⁻⁴ y habilidades de grupos abandonantes.^{21, 22} El estudio realizado en esta tesis considera efectos asociados a la interacción específica nucleófilo–electrófilo. El análisis experimental muestra que el solvente no compete con la reacción de aminólisis atribuido a un efecto tipo *built-in solvation*.^{1,2,17} El efecto *built-in solvation* fue introducido por Bunnett¹ para explicar las distintas tendencias observadas en las entropías de activación en la reacción de 1–cloro–2–nitrobenceno (oCINB) y 1–cloro–4–nitrobenceno (pCINB) con piperidina en distintos solventes. En la reacción del primer sustrato, las entropías de activación permanecen prácticamente constantes, independiente de la naturaleza del solvente utilizado. Por otro lado, en la reacción del segundo sustrato se observa un incremento sustancial de la entropía de activación de la reacción al pasar de medios apolares a sistemas polares. Estas diferencias se asocian con distintos TS para cada reacción, ya que en el sustrato oCINB el TS tendrá un menor carácter zwitteriónico que en el pCINB; lo que implica una menor solvatación. Esta observación resulta evidente al analizar las estructuras de cada TS como se muestra en el Esquema IV.1. En oCINB las cargas del zwitterion están dispuestas para una interacción electrostática directa que tiene un peso mayor a la interacción con moléculas de solvente (Esquema IV.1a). Por el contrario, en pCINB no hay una interacción electrostática evidente entre el electrófilo y el nucleófilo; lo que implica que las interacciones estabilizantes se establecen con el solvente (Esquema IV.1b).^{1,2}

Un análisis rápido de la Tabla IV.1 muestra que la tendencia general en reactividad es: SAA > PA > Q. La hidracina es considerada un nucleófilo alfa, ya que

presenta factores adicionales que aumentan su reactividad, como por ejemplo, la interacción de los pares no enlazantes vecinos al centro nucleofílico que potencian su nucleofilia (*i.e. efecto alfa*).²³⁻²⁷ En las condiciones experimentales de este estudio se considera sólo la forma neutra de todas las aminas.



Esquema IV.1. Estructura de los estados de transición postulados por Bunnett en la reacción de (a) 1-cloro-2-nitrobenzeno y (b) 1-cloro-4-nitrobenzeno con piperidina. Esquema reproducido de la referencia 1.

La Figura IV.1 muestra el gráfico tipo Brønsted (corregido estadísticamente) para la aminólisis de FDNB con los nucleófilos presentados en la Tabla IV.1. Este gráfico muestra la tendencia en reactividad de las aminas estudiadas. Es importante notar que para aminas isobásicas, las aminas secundarias presentan un aumento de la nucleofilia respecto a aminas primarias o terciarias.^{28, 29} La quinuclidina es la única amina terciaria considerada para el análisis debido a su baja reactividad hacia FDNB. Esta baja reactividad es atribuida a la ausencia de un átomo de hidrógeno ácido en el centro nucleofílico capaz de establecer interacciones tipo HB con el solvente o con el sustrato, o bien, por efecto estérico.^{4, 7, 30, 31}

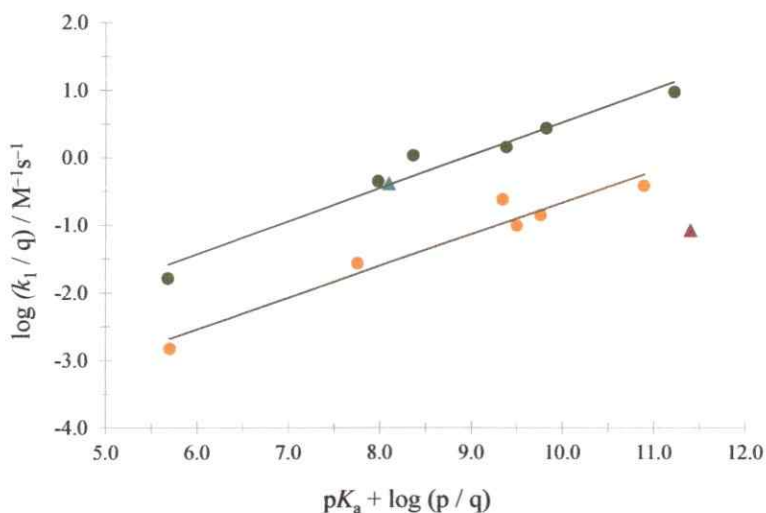


Figura IV.1. Gráfico tipo Brønsted para la aminólisis de FDNB. (●) Aminas alicíclicas secundarias, (○) aminas primarias, (▲) quinuclidina, (▲) hidracina.

IV.2. Análisis de índices de reactividad

Una herramienta de acceso directo a barreras de reacción y activación de sitios es el estudio exhaustivo de la superficie de energía potencial (SEP), con correcciones por efecto de solvente. Por esta razón se procedió a localizar estructuras de TS para algunas reacciones estudiadas experimentalmente. A partir de los puntos estacionarios en la SEP, se evaluó el perfil de energía potencial completo a lo largo de la coordenada (intrínseca, IRC) de reacción. Con esta información estructural, es posible analizar los perfiles de nucleofilia/electrofilia. La condición que deben presentar estos perfiles, para que entreguen información relevante del mecanismo de reacción, se basa en el postulado de Stirling.³² Este postulado establece que los análisis de reactividad deben realizarse en el estado activado que involucre la etapa determinante de la reacción. Como se mencionó en la sección IV.1 el mecanismo para los sistemas en estudio en medio acuoso,

transcurre en dos etapas siendo la formación del intermedio MC el paso determinante de la reacción.

Por lo tanto, se inicia este análisis de reactividad, considerando las reacciones entre piperidina y propilamina con FDNB. Estos nucleófilos, aunque muestran valores similares de pKa (basicidad), presentan diferentes cinéticas: sus constantes de velocidad de ataque indican que la piperidina reacciona casi 25 veces más rápido que propilamina (revelando una mayor nucleofilia del primero). Aunque estos resultados (similar basicidad y distinta nucleofilia) no son cinéticamente nuevos, serán discutidos desde un punto de vista electrónico.^{28, 29, 33, 34} En este caso, la hipótesis de trabajo establece que es posible que las diferencias en reactividad para estos nucleófilos en la reacción con FDNB, se deba a una interacción distinta entre el par amina-sustrato a lo largo de la coordenada de reacción.

Para obtener los perfiles de reactividad en términos de los patrones de activación electrofílica/nucleofílica a lo largo de la IRC, se han proyectado las propiedades globales en los fragmentos correspondientes al par electrófilo-nucleófilo en grupo permanente (PG), grupo abandonante (LG) y nucleófilo (N) como se muestra en el Esquema III.1 (Capítulo III). Los índices de electrofilia³⁵ y nucleofilia³⁶ globales y locales se han obtenido de acuerdo a protocolos ya reportados.³⁷⁻³⁹ Más detalles se entregan en el Capítulo I.

La Figura IV.2 muestra la evolución de la electrofilia y nucleofilia a lo largo de la coordenada de reacción para propilamina y piperidina reaccionando con FDNB. El perfil de la Figura IV.2(a) indica que la electrofilia de grupos está principalmente

concentrada en el PG, lo que sugiere que este grupo se encuentra activado por ambas aminas a lo largo de la coordenada IRC.

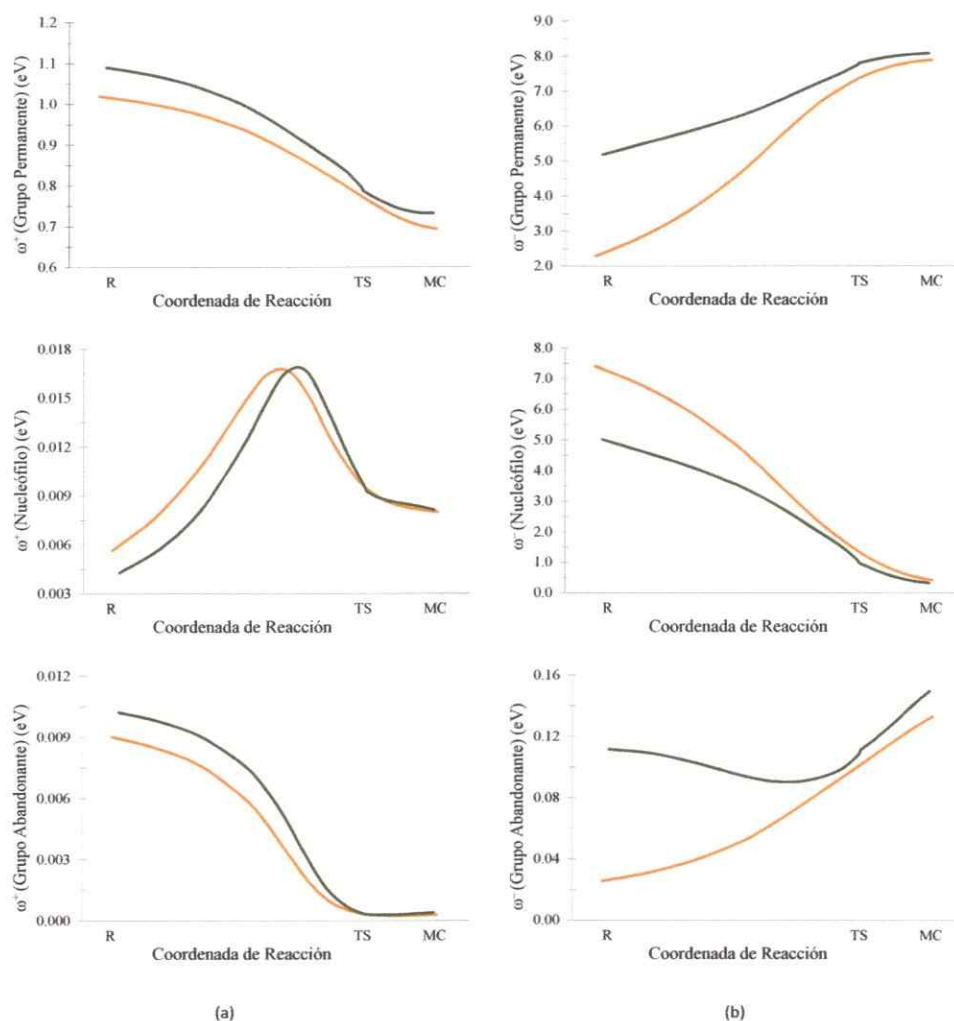


Figura IV.2. Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina (línea naranja) y propilamina (línea verde) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer.

Un resultado adicional muy útil, es que la nucleofuga del LG es cercana a cero durante todo el proceso con variaciones poco significativas (la nucleofuga ha sido definida previamente como la electrofilia del grupo abandonante,⁴⁰ ver Capítulo I para

más detalle). Este resultado sugiere que el flúor no abandonará como LG el sustrato durante el paso k_1 , descartando por lo tanto la posibilidad de una ruta concertada.⁴¹

La Figura IV.2b muestra la evolución de la nucleofilia para la piperidina y la propilamina. Notar que la nucleofilia del fragmento que corresponde a las aminas está principalmente concentrado en éste al inicio de la reacción (7.4 eV para piperidina y 5.0 eV para propilamina), disminuyendo su valor al formarse el intermedio MC. Además, el fragmento asociado al PG aparece como recibiendo carga electrónica, aumentando así su nucleofilia. El incremento en la nucleofilia del PG se interpreta como el resultado de un proceso de transferencia de carga desde el nucleófilo hacia el carbono *ipso* presente en el fragmento correspondiente al PG. Para las dos aminas, esta carga es distribuida en el anillo aromático hasta alcanzar un máximo cercano a la etapa del complejo de Meisenheimer.^b

Basado en un modelo de electrofuga propuesto en esta tesis, el electrófilo se identifica como el fragmento que entrega el par de electrones durante un proceso de ruptura de enlace heterolítico.⁴² El análisis muestra que el fragmento PG + amina puede ser asignado como el electrófilo de la reacción, lo cual se lleva a cabo durante la segunda etapa de la reacción, actuando el átomo de flúor como nucleófilo (pasos k_2 o $k_3[\text{NuH}]$ para los canales no catalizado o catalizado, respectivamente. Ver Esquema I.1).

Un análisis similar se realizó con el objeto de comparar las reactividades entre una amina terciaria y una secundaria. La comparación de la Figura IV.3 muestra los perfiles de electrofilia y nucleofilia para las reacciones entre piperidina y quinuclidina

^b En este caso no se analiza, ya que no se aprecia, la transferencia de carga hacia el grupo abandonante. En el Capítulo III se ha profundizado en este tema.

con FDNB. De acuerdo a los resultados cinéticos obtenidos, estas aminas presentan valores de pKa similares y difieren en los valores de sus constantes de velocidad (casi 100 veces); siendo la amina secundaria más reactiva (ver Tabla IV.1).

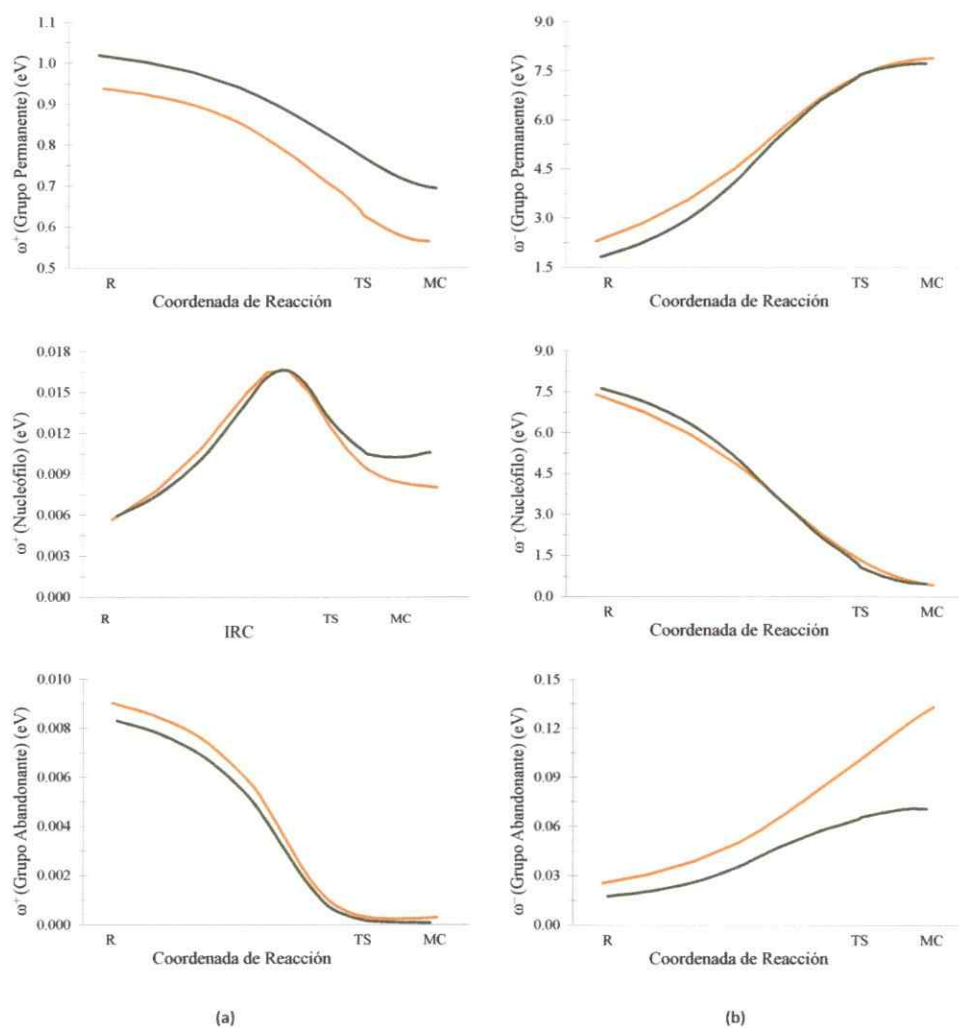


Figura IV.3. Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina (línea punteada) y quinuclidina (línea completa) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer.

Conforme a la estructura química, una amina terciaria no puede establecer un HB intermolecular con el sustrato a lo largo de la coordenada de reacción. Este resultado sugiere que la presencia de un HB cercano al TS asociado al ataque nucleofílico

aumenta la reactividad del par electrófilo/nucleófilo. Por simple inspección de la Figura IV.2a, es posible notar que el perfil de electrofilia es ligeramente diferente para estas aminas. Ambas presentan una tendencia similar a lo largo de la IRC, pero la quinuclidina presenta valores menores, concentrando la propiedad en el fragmento asociado al PG. Si el FDNB está menos activado en la reacción con quinuclidina (0,95 eV) respecto a la reacción con piperidina (1,05 eV) significa que el HB no sólo activa al nucleófilo (Figura IV.2b) sino que el electrófilo también se ve afectado por esta interacción. Por lo tanto, el HB a lo largo de la coordenada de reacción presenta un rol dual, activando al nucleófilo y al electrófilo. Como resultado, un orden racional de reactividad para las aminas consideradas en este estudio puede establecerse cuantitativamente.

Un análisis final fue considerado acerca de las posibles variaciones en los patrones de reactividad promovida por la presencia de una molécula de agua en el centro de reacción. Se sabe que la función de Fukui, necesaria para proyectar las propiedades locales, no se ve afectada por la presencia de una perturbación externa (por ejemplo, un dieléctrico que simule agua).⁴³ Considerando este resultado, se ha localizado el TS para la reacción entre piperidina y FDNB con una molécula de agua adicional formando dos HB: el primero entre el hidrógeno ácido de la amina y el oxígeno del agua, el segundo entre un hidrógeno del agua con el grupo σ -NO₂ en el electrófilo. La geometría optimizada de este TS se muestra en la Figura IV.4.

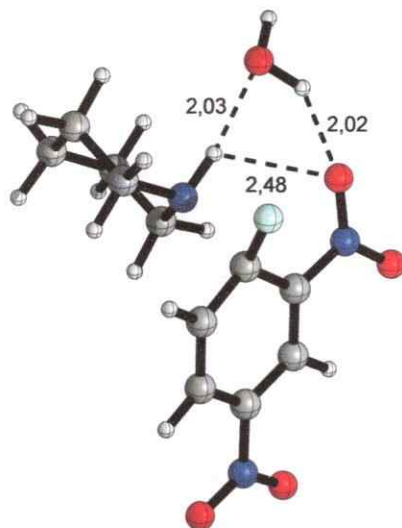


Figura IV.4. Estructura del estado de transición para la reacción entre piperidina y FDNB con una molécula de agua. Los números en la figura corresponden a distancias en Å.

La Figura IV.5 muestra una comparación entre los patrones de electrofilia y nucleofilia para el sistema correspondiente a la reacción entre piperidina y FDNB en ausencia y en presencia de agua. Ambos casos muestran tendencias similares en los cambios de reactividad, atribuido a que la molécula de agua actuaría como un “puente” en el flujo de la densidad electrónica desde el fragmento asociado a la amina hacia el centro electrofílico. Como se observa en la Figura IV.5, los perfiles de electrofilia son casi los mismos a lo largo de la coordenada completa. Por otro lado, la nucleofilia de grupos difiere en aproximadamente 0,5 eV en favor de la estructura con la coordinación de agua.

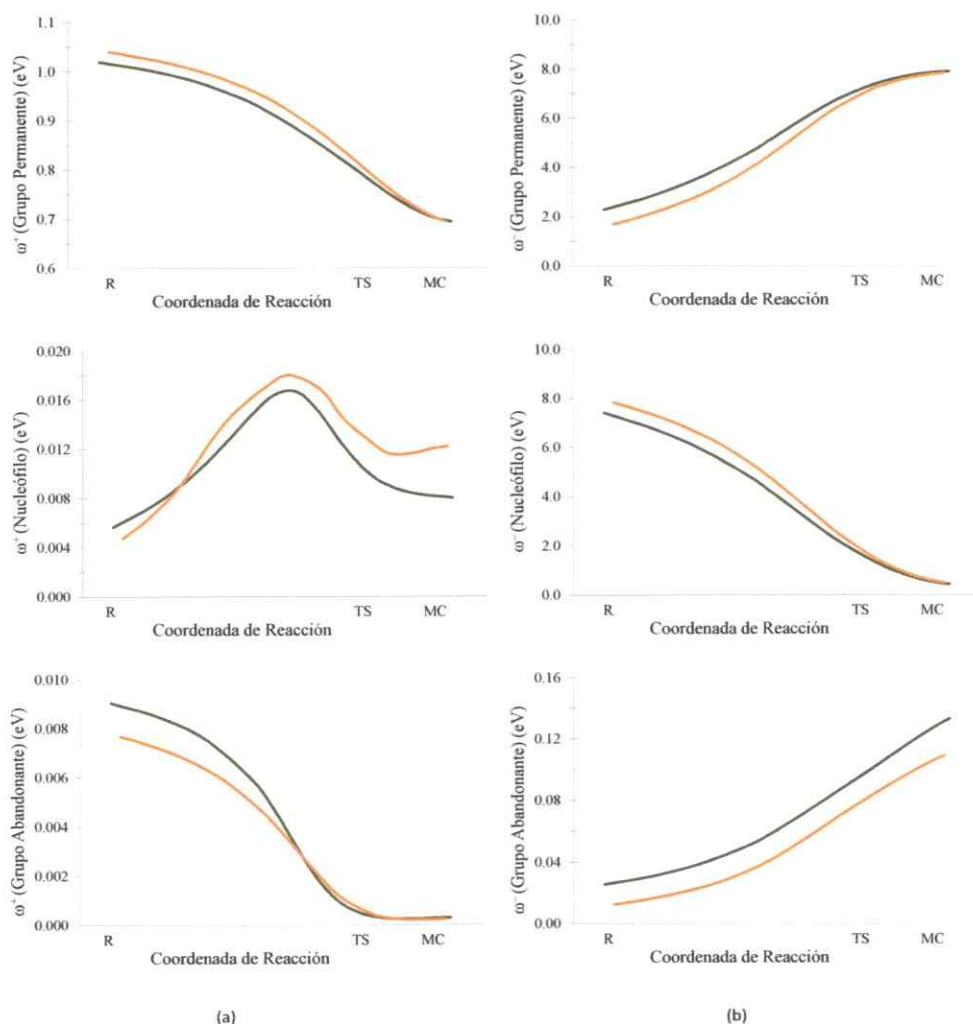


Figura IV.5. Perfiles de electrofilia (a) y nucleofilia (b) local para la reacción entre piperidina con una molécula de agua (línea naranja) y piperidina sin agua (línea verde) con FDNB. R = Reactantes, TS = Estado de Transición, MC = Complejo de Meisenheimer.

IV.3. Efectos de enlaces de hidrógeno y análisis de teoría de perturbación de segundo orden.

Los resultados experimentales sugieren que la formación del intermedio MC es un factor determinante en el mecanismo de reacción observado y la estabilidad del intermedio está gobernada por la naturaleza estructural de la amina en estudio: las

aminas secundarias y primarias presentan un protón en común que la quinuclidina no tiene. El efecto estérico que muestra la quinuclidina respecto de las otras aminos puede ser un factor determinante en su baja reactividad hacia FDNB como se ha descrito para otras aminos terciarias (ver Tabla IV.1).⁷ En este estudio, se ha enfocado la discusión en la posibilidad de formación de un HB con el sustrato.

La Figura IV.6 muestra las estructuras de los TS para la reacción de FDNB con piperidina y propilamina. Note que ambos TS son estructuralmente similares, por lo que cualquier transferencia de carga electrónica se espera sea cualitativamente similar. Sin embargo, como se describió anteriormente, la cantidad de carga transferida es significativamente mayor para el complejo formado entre amina secundaria–FDNB; un resultado que puede ser atribuido a un mayor efecto inductivo.

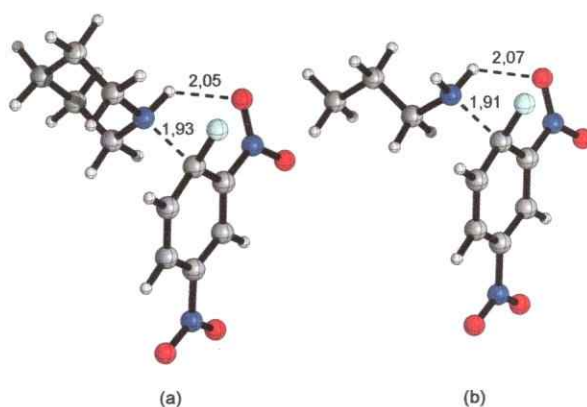


Figura IV.6. Estructuras de los estados de transición para la reacción de FDNB con piperidina (a) y propilamina (b). Las distancias están en Å.

Con el objetivo de observar efectos inductivos comparables, se analizaron dos aminos primarias estructuralmente diferentes. La Tabla IV.1 muestra que la hidracina tiene un pKa menor que la propilamina (8.10 vs. 10.89, respectivamente). Sin embargo,

sus constantes de velocidad nucleofílicas muestran el orden opuesto. La alta reactividad de la hidracina es atribuida a la existencia de un par de electrones no enlazante en la posición alfa del centro nucleofílico.²³⁻²⁷ En este caso, se propone que el canal de reacción involucra dos interacciones específicas: la presencia de un HB intermolecular estabilizante y el efecto alfa que, en conjunto, potencian la nucleofilia de la amina.

La hidracina es un caso interesante de analizar ya que dependiendo de la orientación que adopte la amina en la reacción hacia el FDNB, existen dos escenarios posibles para múltiples HB. La configuración de la Figura IV.7a, presenta la formación de un HB moderado a 2,09 Å y otro más débil a 3,37 Å. Sin embargo, la configuración IV.7b muestra la interacción de dos HB equivalentes a distancias más cortas.

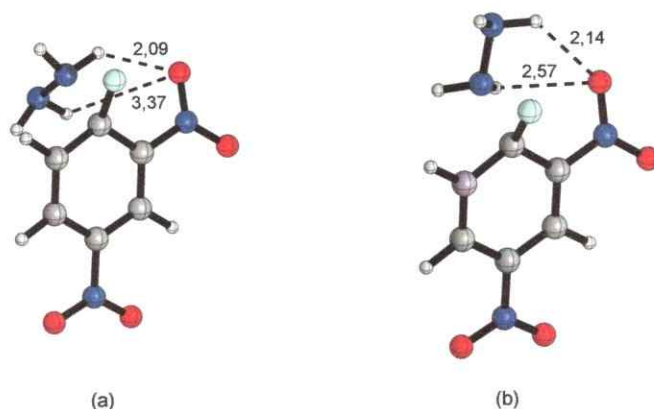
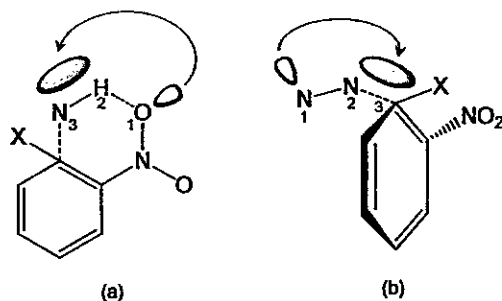


Figura IV.7. Estructuras de los estados de transición para la reacción de FDNB con hidracina formando un enlace de Hidrógeno simple (a) y uno doble (b). Las distancias están en Å.

Considerando que las disposiciones geométricas que se muestran en las Figuras IV.6 y IV.7 pueden no ser suficientes para discutir el efecto estabilizante del TS, se realizó un análisis NBO adicional con el objeto de cuantificar la magnitud de las energías de interacción en estos sistemas. El análisis de teoría de perturbaciones de segundo orden es una herramienta útil para entender la interacción entre un orbital tipo

Lewis no enlazante (un par de electrones libres) con un orbital antienlazante. Más detalles se encuentran en el Capítulo I. El Esquema IV.2 muestra las interacciones estudiadas y cuantificadas en la Tabla IV.2.



Esquema IV.2. Representación de dos posibles interacciones de segundo orden en el conjunto de aminas.

(a) Interacción entre un par libre del átomo de Oxígeno ($LP O_1$) en el grupo o - NO_2 y el orbital no enlazante formado entre el átomo el átomo de Nitrógeno atacante y el átomo de Hidrógeno ácido en la amina ($BD^* H_2 - N_3$). (b) Esta interacción es sólo posible en la hidracina entre un par libre del átomo de Nitrógeno ($LP N_1$) y el orbital no enlazante formado entre el átomo de Nitrógeno atacante y el Carbono *ipso* del sustrato ($BD^* N_2 - C_3$). No se presentan átomos irrelevantes en estas interacciones.

Los resultados de la Tabla IV.2 muestran que existe una fuerte interacción entre el grupo o - NO_2 y el protón ácido en todas las aminas estudiadas. Para piperidina y propilamina esta interacción es bastante similar en el TS, sugiriendo que ambas aminas interactúan de la misma manera con el anillo aromático. Por otro lado, la morfolina presenta un valor mayor de E_2 atribuido a su valor de pK_a (ver Tabla IV.1). Este hecho implica que a lo largo de la coordenada de reacción el enlace N-H es más débil respecto a otras aminas y naturalmente la interacción hacia el grupo o - NO_2 será más fuerte. Además, la quinuclidina no presenta un hidrógeno ácido, por lo cual su interacción hacia el grupo o - NO_2 del sustrato se establecerá con el grupo metileno adyacente al centro nucleofílico. Esta interacción es mucho menor respecto a las otras aminas consideradas en este estudio. En todos los casos, la interacción tipo HB en los reactantes es más

pequeña que en los respectivos TS. La morfolina y la piperidina (ambas SAA) presentan una interacción E_2 mayor que propilamina (PA) probablemente debido a que su mayor reactividad promueve un HB más eficiente.

Tabla IV.2. Análisis de teoría de perturbación de segundo orden para algunas aminas en el estado de transición y reactantes en su reacción con FDNB.

Amina	Donor	Aceptor	Estado ^[a]	E_2 (kcal/mol) ^[b]	ΔE (kcal/mol) ^[c]
Propilamina	$LP O_1$	$BD^* H_2-N_3$	TS	8,2	8,9
			R	1,0	1,2
Piperidina	$LP O_1$	$BD^* H_2-N_3$	TS	9,7	10,4
			R	2,0	2,2
Morfolina	$LP O_1$	$BD^* H_2-N_3$	TS	12,3	13,1
			R	2,9	3,3
Quinuclidina ^[d]	$LP O_1$	$BD^* H_2-C_3^c$	TS	0,6	0,7
			R	0,2	0,2
Hidracina ^[e]	$LP O_1$	$BD^* H_2-N_3$	TS	5,2	5,8
			R	2,5	2,9
Hidracina ^[f]	$LP N_1$	$BD^* N_2-C_3$	TS	9,1	9,4
			R	7,6	8,3
Piperidina-agua ^[d]	$LP O_1$	$BD^* H_2-N_3$	TS	15,9	18,9
			R	12,4	14,9

[a] TS = Estado de transición. R = Reactantes. [b] Suma de las interacciones entre los 3 pares libres en el átomo de oxígeno con el orbital antienlazante N-H. [c] Diferencia entre las energías SCF con y sin la interacción de segundo orden. [d] La interacción se produce entre el oxígeno en el grupo $o-NO_2$ ($LP O_1$) y el orbital antienlazante C-H ($BD^* H_2-C_3$) adyacente al Nitrógeno atacante. [e] Hidracina formando un doble enlace de Hidrógeno en la aproximación al sustrato. [f] Hidracina formando un enlace de Hidrógeno simple en la aproximación al sustrato. [g] En este caso los valores corresponden a la suma de todas las interacciones en el TS o en R.

Con el fin de enfatizar la relevancia de las energías de segundo orden, se ha realizado un procedimiento complementario a este estudio. La subrutina *NBODEl*

elimina una o varias de estas perturbaciones de segundo orden y recalcula la densidad y la energía del sistema sin ellas. Este análisis es relevante, ya que permite cuantificar la importancia del HB en el mecanismo de reacción (Tabla IV.2, columna correspondiente a ΔE). Este análisis revela el efecto estabilizante neto que tiene el HB en la estructura del TS y el estado fundamental del sistema (los reactantes), denotado como R. Note que para propilamina, piperidina y morfolina esta diferencia tiene un valor cercano a 10 kcal/mol en la zona del TS y aproximadamente 2 kcal/mol en la zona R. Estas diferencias están asociadas con un aumento de aproximadamente 10 kcal/mol en la barrera de activación si no existiera esta interacción. El mismo análisis en el TS de piperidina hacia FDNB con una molécula de agua, ha mostrado que al no existir los HB propuestos en la Figura IV.4, el aumento en la barrera de activación sería marginal y ligeramente cercana a 2 kcal/mol. Este resultado refuerza la hipótesis planteada por Bunnett^{1,2} acerca del modelo "built-in solvation". En los sustratos con un grupo *o*-NO₂ se favorece la interacción electrófilo-nucleófilo respecto a la interacción electrófilo-agua (o en general una interacción electrófilo-solvente). Finalmente, para quinuclidina eliminar la interacción electrófilo-nucleófilo tiene un efecto marginal, al igual que para hidracina sugiriendo que el efecto alfa es dominante por sobre el HB.

IV.4 Conclusiones

Las interacciones específicas nucleófilo-electrófilo en reacciones de sustitución nucleofílica aromática de 1-fluoro-2,4-dinitrobenceno con aminas de distinta naturaleza han sido evaluadas cinéticamente. La serie completa experimenta una reacción de S_NAr siendo la formación del complejo de Meisenheimer la etapa determinante del mecanismo

de reacción. Estudios teóricos orientados a elucidar el tipo de interacciones específicas han sido realizados y discutidos en detalle. Efectos debidos a enlaces de hidrógeno a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción mostraron un rol dual: luego de la formación del HB, el electrófilo y el nucleófilo se activan electrónicamente. Estos resultados contienen la información suficiente para establecer una jerarquía que está en acuerdo con los datos experimentales. Aquellas aminas que poseen un hidrógeno ácido en común muestran similares interacciones hacia un sustrato común. El nucleófilo alfa, hidracina, en este caso presenta dos interacciones estabilizantes con el sustrato: un HB moderado y una segunda entre el par libre del nitrógeno alfa con el átomo nucleofílico de la amina. El estudio por teoría de perturbación de segundo orden sustenta la hipótesis de la fuerte interacción entre el grupo $o\text{-NO}_2$ y el hidrógeno ácido de la amina. Por otro lado, el análisis NBO para la hidracina enfatiza el efecto alfa como una interacción entre el par libre y el enlace N-C que se está formando. En resumen, el presente estudio sugiere que un análisis teórico debe realizarse en la estructura de un estado activado, ya que el modelo estático analizado en la zona de los reactantes esconde la mayoría de las interacciones relevantes que caracterizan a una reacción de S_NAr .

Referencias

1. J. F. Bunnett, R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5051-5055.
2. J. F. Bunnett, R. J. Morath, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5055-5057.
3. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1378-1383.
4. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1222-1230.
5. C. F. Bernasconi, R. H. De Rossi, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 44-49.
6. M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 6358-6360.
7. N. Chéron, L. El Kaïm, L. Grimaud, P. Fleurat-Lessard, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 14929-14934.
8. C. E. S. Alvaro, A. D. Ayala, N. S. Nudelman, *J. Phys. Org. Chem.*, 2011, **24**, 101-109.
9. L. Zingaretti, L. Boscatto, S. M. Chiacchiera, J. J. Silber, *Arkivoc*, 2003, **2003**, 189-200.
10. R. Gordillo, T. Dudding, C. D. Anderson, K. N. Houk, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 501-503.
11. I. H. Um, S. W. Min, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797-8803.
12. I. H. Um, E. J. Lee, J. A. Seok, K. H. Kim, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7530-7536.
13. E. A. Castro, P. R. Campodónico, R. Contreras, P. Fuentealba, J. G. Santos, J. R. Leis, L. García-Río, J. A. Saez, L. R. Domingo, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 2555-2562.

14. M. Jacobsson, J. Oxgaard, C. O. Abrahamsson, P. O. Norrby, W. A. Goddard Iii, U. Ellervik, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 3954-3960.
15. O. Banjoko, I. A. Babatunde, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4645-4654.
16. J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273-412.
17. F. D'Anna, V. Frenna, R. Noto, V. Pace, D. Spinelli, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5144-5150.
18. O. Acevedo, W. L. Jorgensen, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2881-2884.
19. P. M. E. Mancini, A. Terenzani, C. Adam, L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 430-440.
20. P. M. Mancini, G. Fortunato, C. Adam, L. R. Vottero, A. J. Terenzani, *J. Phys. Org. Chem.*, 2002, **15**, 258-269.
21. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, J. A. K. Howard, C. Isanbor, R. Mondal, *J. Phys. Org. Chem.*, 2004, **17**, 65-70.
22. I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738-9746.
23. W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 675-681.
24. W. P. Jencks, J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 1778-1786.
25. Y. Ren, H. Yamataka, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5660-5667.
26. J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 16-24.
27. E. Buncel, I. H. Um, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7801-7825.
28. T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, **2009**, 6379-6385.

29. I.-H. Um, S.-M. Chun, O.-M. Chae, M. Fujio, Y. Tsuno, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3166-3172.
30. T. A. Emokpae, N. V. Atasié, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2005, **37**, 744-750.
31. G. Pattison, G. Sandford, E. V. B. Wallace, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, J. A. Christopher, D. D. Miller, *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, **45**, 143-147.
32. C. J. M. Stirling, *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 198-203.
33. E. Uggerud, *Chem. Eur. J.*, 2006, **12**, 1127-1136.
34. A. Cedillo, R. Contreras, M. Galván, A. Aizman, J. Andrés, V. S. Safont, *J. Phys. Chem. A.*, 2007, **111**, 2442-2447.
35. R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.
36. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 5588-5593.
37. R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **304**, 405-413.
38. P. Fuentealba, P. Pérez, R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**, 2544-2551.
39. K. Fukui, T. Yonezawa, H. Shingu, *J. Chem. Phys.*, 1952, **20**, 722-725.
40. P. R. Campodónico, R. Ormazábal-Toledo, A. Aizman, R. Contreras, *Chem. Phys. Lett.*, 2010, **498**, 221-225.
41. I. Fernández, G. Frenking, E. Uggerud, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2971-2980.
42. R. Ormazábal-Toledo, P. R. Campodónico, R. Contreras, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 822-824.
43. P. Fuentealba, A. Cedillo, *J. Chem. Phys.*, 1999, **110**, 9807-9811.

Capítulo V

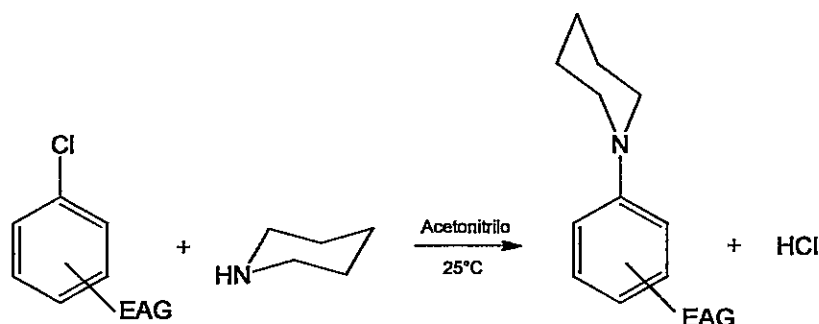
Efecto de la Activación del Anillo Aromático en reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática.

Las reacciones de Sustitución Nucleofílica Aromática (S_NAr) ocurren, como se ha mencionado anteriormente, en sustratos fuertemente activados por grupos electroattractores y que posean buenos LG. Estos grupos activantes deben estar en posiciones *orto* y *para* en el anillo aromático, respecto del grupo abandonante. De esta manera, se asegura que el carbono *ipso* se encuentre ligeramente positivo y susceptible al ataque nucleofílico. En este capítulo se analizan distintos patrones de activación en sustratos aromáticos, los cuales reaccionan a través de un proceso S_NAr .

V.1 Modelo teórico de reactividad.

En los Capítulos precedentes de esta tesis, hemos demostrado que las reacciones de S_NAr dependen fuertemente de las características del sustrato (electrófilo),¹⁻³ las

interacciones electrófilo/nucleófilo,⁴⁻⁶ las características del grupo abandonante^{3, 7, 8} y el efecto del solvente.⁹⁻¹¹ Así también se mostró que un análisis estático que considere únicamente las propiedades electrónicas del sustrato no aporta la información suficiente acerca de la reactividad global y local y su incidencia en el mecanismo de reacción.¹² Este capítulo contempla un estudio teórico comparativo de la reacción entre derivados de clorobenceno y piperidina de acuerdo al Esquema V.1 y la Tabla V.1.^{2,3} La Tabla V.1 muestra las constantes de velocidad reportadas para la reacción de piperidinólisis de cada sustrato usando acetonitrilo como solvente a 25°C. Se ha reportado que todos los sistemas presentan como etapa limitante la entrada del nucleófilo (ver Esquema I.1 en Capítulo I).^{2,3}

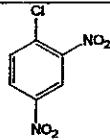
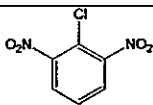
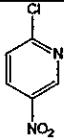
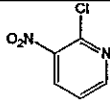
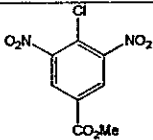
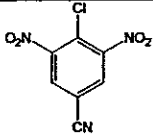


Esquema V.1. Reacción de S_NAr analizada como modelo.

A partir de los datos de la Tabla V.1 se aprecia que existen grandes diferencias en la reactividad de estos sustratos, dependientes del patrón de sustitución que presenten en el anillo aromático. Este estudio considera la localización de las estructuras de los TS de las reacciones de cada uno de los sustratos con piperidina como se muestra en el Esquema V.1. Con las geometrías optimizadas se realizó un estudio completo de la coordenada de reacción mediante un análisis de la variación de la electrofilia y

nucleofilia de grupos de acuerdo al Esquema III.2 (más detalles en los Capítulos I y III).¹³⁻¹⁵

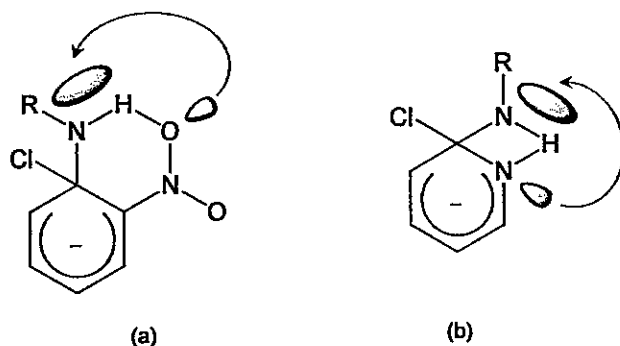
Tabla V.1. Sustratos y constantes de velocidad k_1 para la reacción de piperidinólisis en acetonitrilo a 25°C.

Entrada	Estructura	k_1 ($M^{-1} s^{-1}$) ^[a]
1		0,52
2		0,0023
3		0,0033
4		0,035
5		16,4
6		106

[a] Valores obtenidos de las referencias 2 y 3.

Adicionalmente, para cada TS se han analizado las distintas interacciones tipo puentes de hidrógeno (HB), considerando para esto un análisis de la teoría de perturbaciones de segundo orden. Este estudio se focaliza en una perspectiva electrónica orientada hacia la reactividad de los sustratos en estudio. El Esquema V.2 muestra una representación de las posibles interacciones de cada sustrato con la amina. La Tabla V.2

resume la cuantificación de estas interacciones. La discusión de cada reacción se realiza mediante comparaciones de sustratos con patrones de sustitución similares.



Esquema V.2. Representación general de las interacciones de puente de hidrógeno en los sustratos estudiados. (a) Interacción entre los pares libres en el oxígeno ($LP O_1$) en el grupo $o-NO_2$ y el orbital no enlazante entre el átomo de nitrógeno y el hidrógeno ácido en la amina ($BD^* N_3-H_2$). (b) Interacción entre los pares libres en el nitrógeno alfa de la piridina ($LP N_1$) y el orbital no enlazante entre el átomo de nitrógeno y el hidrógeno ácido en la amina ($BD^* N_3-H_2$). Los átomos irrelevantes han sido omitidos por simpleza.

Tabla V.2. Análisis de teoría de perturbación de segundo orden para algunos sustratos en los reactantes, el estado de transición y en el complejo de Meisenheimer en la reacción de piperidinólisis.

Sustrato	Donor	Aceptor	E_2 (kcal/mol) ^[a]		
			R	TS	MC
1	$LP O_1$	$BD^* N_3-H_2$	0,8	4,5	7,6
2	$LP O_1$	$BD^* N_3-H_2$	1,7	8,6	12,3
3	$LP N_1$	$BD^* N_3-H_2$	~ 0	~ 0	~ 0
4	$LP N_1$	$BD^* N_3-H_2$	0,2	2,2	4,1
4	$LP O_1$	$BD^* N_3-H_2$	0,8	4,4	6,9
5	$LP O_1$	$BD^* N_3-H_2$	0,8	5,6	8,2
6	$LP O_1$	$BD^* N_3-H_2$	0,7	4,7	6,9

[a] R = Reactantes, TS = Estado de transición, MC = Complejo de Meisenheimer.

V.1.a. 1-cloro-2,4-dinitrobenceno vs 1-cloro-2,6-dinitrobenceno. Efecto de la activación orto - para.

Para las reacciones con los sustratos 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (**1**) y 1-cloro-2,6-dinitrobenceno (**2**), se ha reportado que existe una diferencia de más de 200 veces en sus valores de coeficientes de velocidad, siendo **1** mucho más reactivo respecto a **2**.^{2,3} Los autores atribuyen la diferencia en reactividad al mayor impedimento estérico en **2**, respecto al compuesto **1**, lo cual dificultaría el ataque nucleofílico. Los perfiles de reactividad que se muestran en las Figuras V.1 y V.2 muestran patrones de electrofilia y nucleofilia interesantes de analizar.

Por ejemplo, la Figura V.1.a muestra que la electrofilia de grupos se encuentra concentrada mayoritariamente en el PG (ver Capítulos III y IV). La electrofilia y la nucleofilia centrada en el grupo abandonante (LG) son marginales (Figuras V.1.b y V.2.b), lo cual demuestra que el anión cloruro se formará durante la segunda etapa del mecanismo de reacción (ver Esquema I.1, Capítulo 1), en acuerdo a los datos experimentales.^{2-4, 16}

Por otro lado, la nucleofilia de grupo centrada en el PG (Figura V.2.a) y en el nucleófilo (Figura V.2.b), presentan comportamientos similares en ambos sustratos. Este hecho destaca que, durante la formación del complejo de Meisenheimer (MC), la participación del nucleófilo es similar en ambos sustratos. Cabe destacar, que la transferencia de carga hacia ambos sustratos no se ve influenciada por la posición del sustituyente. Basado en estos antecedentes, a continuación se discutirá la variación de la electrofilia del PG a lo largo de la coordenada de reacción.

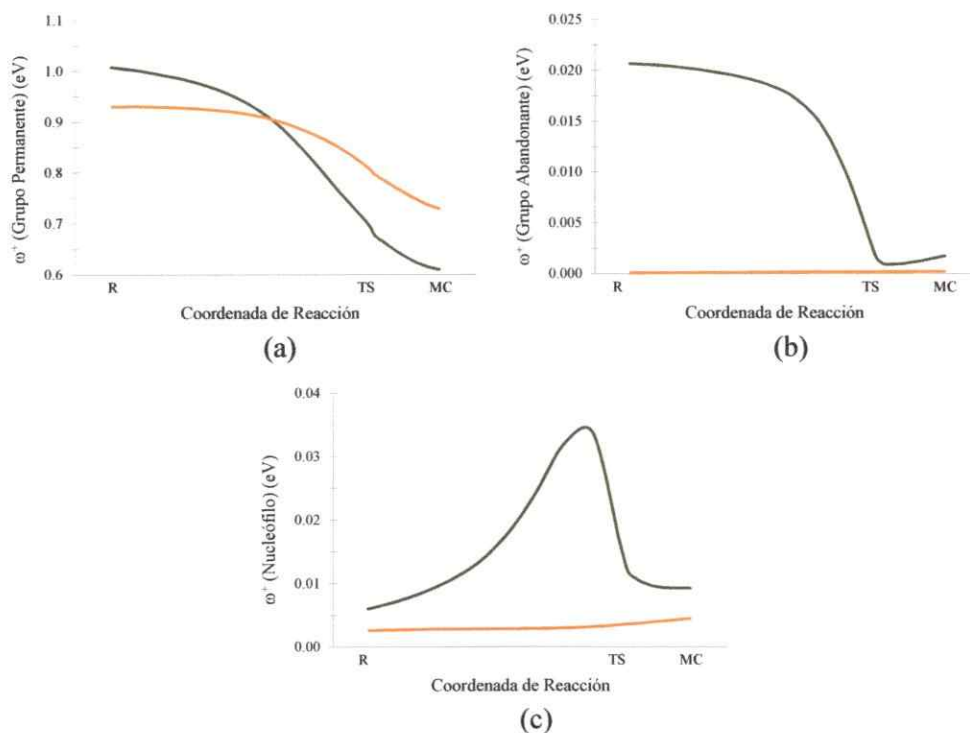


Figura V.1. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato **1** (línea verde) y el sustrato **2** (línea naranja).

La Figura V.1a, muestra que el sustrato **1** presenta una mayor electrofilia al acercarse al estado de transición (TS). Esta disminuye hasta un punto que es incluso menor que la electrofilia de grupo del sustrato **2** en las inmediaciones del intermedio MC. Este comportamiento muestra la diferente capacidad de ambos sustratos para recibir carga desde el nucleófilo. Notar que el sustrato **1** presenta una mayor capacidad para recibir carga, respecto al sustrato **2**. La estabilización energética que mide el índice de electrofilia, esto es, el cambio de electrofilia entre los reactivos y el intermedio, es aproximadamente 5 kcal/mol. Este resultado indica que la reacción entre piperidina y el sustrato **1** produce una mayor estabilización que la misma reacción con el sustrato **2**. Esto indicaría que la primera reacción será más rápida dado que, además del efecto

estérico, el sustrato **1** es mucho más reactivo, a pesar que ambos tienen el mismo sustituyente, pero en distintas posiciones.

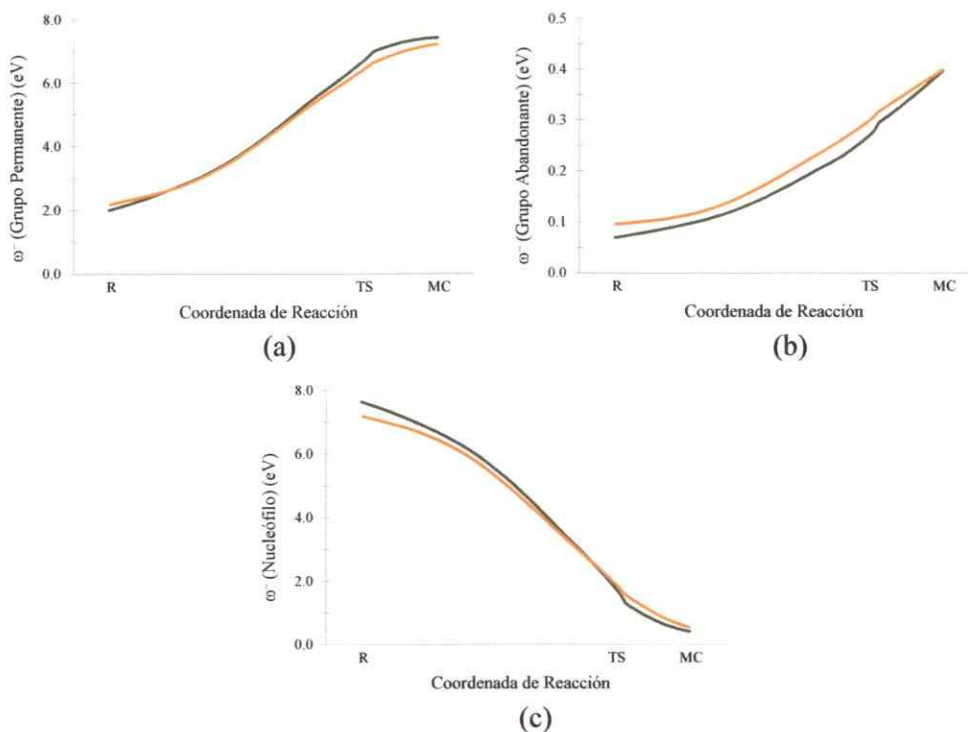


Figura V.2. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato **1** (línea verde) y el sustrato **2** (línea naranja).

Otro factor que incidiría en la reactividad de estos sustratos estaría dada por la geometría que el sistema adopta durante el ataque nucleofílico. La Figura V.3 muestra las geometrías calculadas de ambos TS. Se aprecia que al momento de enfrentar la amina al sustrato, el grupo NO₂ en la posición 6 respecto del LG (sustrato **2**, Figura V.3b) sufre una torsión respecto del plano del anillo que no se observa cuando el grupo NO₂ se encuentra en la posición 4 (sustrato **1**, Figura V.3a).

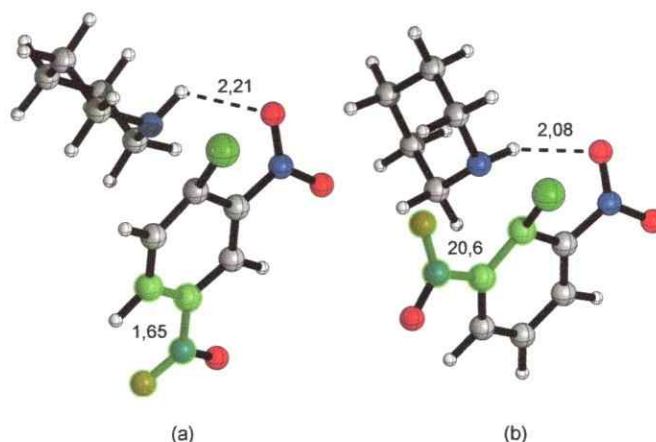


Figura V.3. Estructura de los estados de transición de la reacción entre piperidina y (a) el sustrato **1** y (b) el sustrato **2**. Se la distancia del enlace remarcado en Å y destacado en color verde el ángulo diedro formado por el plano del anillo aromático y el grupo NO₂ en grados.

Este efecto es conocido como *inhibición estérica de la resonancia* y fue propuesto por Hammett en 1934.¹⁷ Este hecho, se entiende como la disminución de la capacidad del sustituyente como grupo electro-aceptor (o electro-donor) debido a la pérdida de la coplanaridad de sus orbitales respecto del plano del anillo aromático. Para que se produzca la resonancia del sistema NO₂-benceno, el sistema π del benceno debe estar coplanar con el sistema π del grupo NO₂. Ambos sustratos poseen similar desviación del grupo *o*-NO₂ respecto del anillo debido a la interacción de puente de hidrógeno que favorecería la interacción nucleófilo-electrófilo como se ha discutido en los capítulos precedentes.

El análisis de teoría de perturbación de segundo orden (Tabla V.2) muestra que ambos sustratos forman fuertes puentes de Hidrógeno como se observa en las distancias de la Figura V.3. En este caso, como el sustrato **1** tiene una energía E_2 mucho menor que el sustrato **2**, se concluye que la presencia de un HB más fuerte a lo largo de la coordenada de reacción no implica que la reacción sea más rápida. Como en el sustrato **2**

uno de los sustituyentes pierde la posibilidad de entrar en resonancia con el anillo, disminuirá su reactividad. Al observar las distancias en la Figura V.3, se aprecia que en el sustrato **2** el HB es más corto (más fuerte) y la distancia de enlace es mayor (más débil) respecto al sustrato **1**. La presencia del grupo NO₂ en la posición 6 del sustrato **2** provocaría una repulsión que alejaría a la amina del centro de reacción, reorientándola y acortando el HB.

V.1.b. 1-cloro-2,4-dinitrobenceno vs 2-cloro-5-nitropiridina: Efecto de la activación por el grupo NO₂.

Los sustratos 1-cloro-2,4-dinitrobenceno (**1**) y 2-cloro-5-nitropiridina (**3**) presentan un grupo *p*-NO₂ respecto del LG y en la posición *orto* el primero tiene un grupo NO₂ y en el segundo se reemplaza el átomo de carbono por un átomo de nitrógeno, resultando una piridina. Las velocidades de reacción reportadas en acetonitrilo (Tabla V.1) muestran que el primer sustrato es aproximadamente 200 veces más reactivo que el derivado de piridina. Analizando los perfiles de electrofilia y nucleofilia de grupos para ambos sustratos (Figuras V.4 y V.5) se observa que las principales diferencias corresponden a la electrofilia de grupos centrada en el PG y la nucleofilia de grupos centrada en el PG y el nucleófilo, respectivamente. Al analizar la electrofilia de grupos centrada en el fragmento que corresponde al PG, se observa que existe una diferencia sustancial a lo largo de toda la coordenada de reacción, siendo más electrofílico el grupo permanente asociado al sustrato **1** (Figura V.4a). Esta diferencia se debería a varios factores que se discuten a continuación.

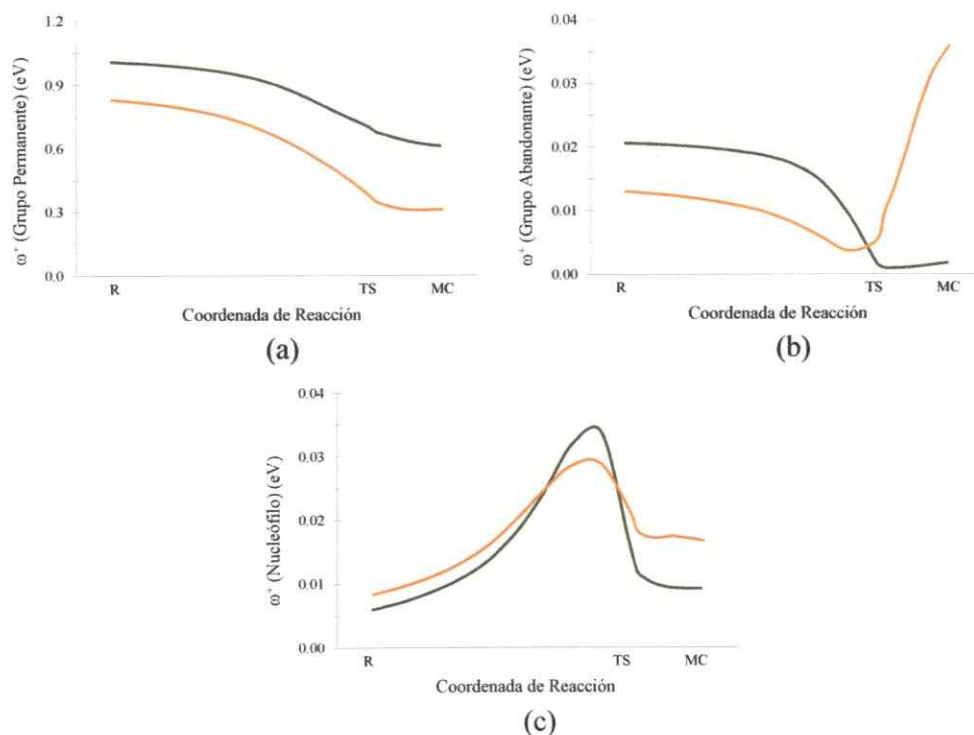


Figura V.4. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato **1** (línea verde) y el sustrato **3** (línea naranja).

La piperidina al reaccionar con el sustrato **1** forma un puente de Hidrógeno a 2,22 Å con el átomo de oxígeno del grupo *o*-NO₂. Por otro lado, el sustrato **3** establece un puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno del anillo aromático a 2,64 Å (ver Figura V.6). A este estudio se ha sumado un cálculo de poblaciones de orbitales naturales (NBO, más detalles en el Capítulo I) con el objeto de obtener las energías de perturbación de segundo orden. Este análisis entrega la energía de las interacciones entre los pares libres de un átomo en el sistema y un orbital no enlazante.

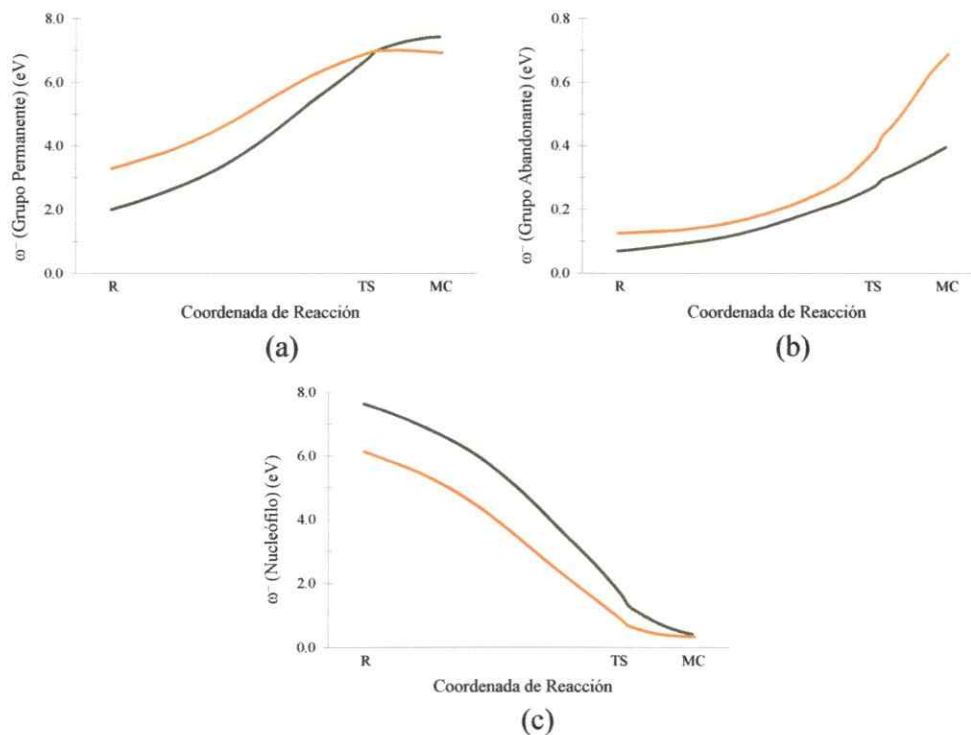


Figura V.5. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato **1** (línea verde) y el sustrato **3** (línea naranja).

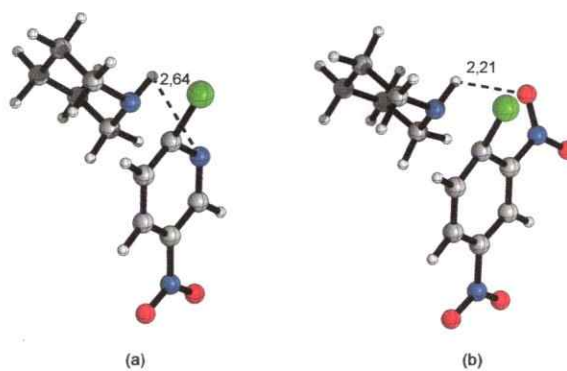


Figura V.6. Estructura del estado de transición de la reacción entre piperidina y el sustrato **3**. Se muestra la distancia del enlace destacado en Å.

En este caso, se consideró los pares de electrones libres del oxígeno en el grupo *o*-NO₂ (sustrato **1**) y los del átomo de nitrógeno de la piridina (sustrato **3**) (donor) interactuando con el orbital no enlazante N-H de la piperidina (aceptor). Este análisis

presenta una energía de interacción $E_2 = 4,53$ kcal/mol para el sustrato **1** y $E_2 < 0,5$ kcal/mol para el sustrato **3**. Esto indicaría que la interacción piridina–piperidina mediante puentes de hidrógeno no estaría presente y por lo tanto no asistiría en el ataque nucleofílico en acetonitrilo. En el sustrato **1** existe una interacción de casi 5 kcal/mol que ayuda a la estabilización del estado de transición y por lo tanto en un aumento de la reactividad del sistema en estudio.

El TS asociado al ataque nucleofílico, muestra que la piperidina cede gran parte de su carga, quedando el átomo de nitrógeno con una carga parcialmente positiva (ver Esquema I.1 en Capítulo I). Esta carga es estabilizada por resonancia por el grupo *o*-NO₂, atrayendo una carga negativa cercana a la amina (ver Figuras V.3a y V.6). Por lo tanto, el sustrato **3** favorecería la distribución de carga en el TS en la primera reacción.

Por otro lado, al estudiar la nucleofilia asociada a los fragmentos correspondientes a PG y N (Figura V.5), se observa que existe una diferencia entre ambos sistemas. En este caso, la piperidina interactúa con dos sustituyentes distintos dependiendo del sustrato; por lo tanto la reorganización de la carga electrónica del sistema se verá afectada (ver Figura V.5a). En el sustrato **1**, la nucleofilia del fragmento asociado a N aumenta, a diferencia del sustrato **3** en donde disminuye, dado que el primero forma un puente de hidrógeno más fuerte con la piperidina. Del mismo modo, la transferencia de carga hacia el fragmento que corresponde al PG se verá influenciada por el sustituyente. El fragmento asociado al PG del sustrato **1**, es capaz de estabilizar una mayor cantidad de carga desde el nucleófilo, a diferencia del fragmento asociado al sustrato **3**, el cual presenta una menor capacidad, atribuido al reemplazo del grupo *o*-NO₂ por un átomo de nitrógeno en el anillo aromático (ver Figura V.5b).

El análisis NBO sustenta consistentemente estos resultados. En el sustrato **3** no se observa la formación de un HB que facilite la atracción sustrato/amina, posiblemente debido a la lejanía que existe entre el hidrógeno de la amina y el nitrógeno de la piridina. Como se verá más adelante en este estudio, la posibilidad de establecer un HB con el nitrógeno de la piridina es baja. En trabajos previos se ha planteado que las piridinas son mucho menos reactivas que el correspondiente derivado nitrado.¹⁸⁻²¹

V.1.c. 2-cloro-3-nitropiridina: Orientación del nucleófilo.

El sustrato 2-cloro-3-nitropiridina (**4**) puede ser atacado por la piperidina estableciendo dos posibles HB: uno de ellos con el grupo *o*-NO₂ y otro con el átomo de nitrógeno alfa de la piridina. Los perfiles calculados de electrofilia y nucleofilia asociados a los fragmentos N, LG y PG para la reacción de este sustrato con piperidina se muestran en las Figuras V.7 y V.8, respectivamente.

Se aprecia de las Figuras V.7 y V.8 que no existen grandes variaciones en los perfiles a lo largo de la coordenada de reacción. Si bien los HB formados son distintos para las dos situaciones, la reorganización electrónica debida a la *atracción* de carga electrónica por parte del sustrato será similar en ambos casos, ya que el sustrato es el mismo. La Figura V.9 muestra la geometría de los TS calculados y las distancias de los enlaces de hidrógeno formados.

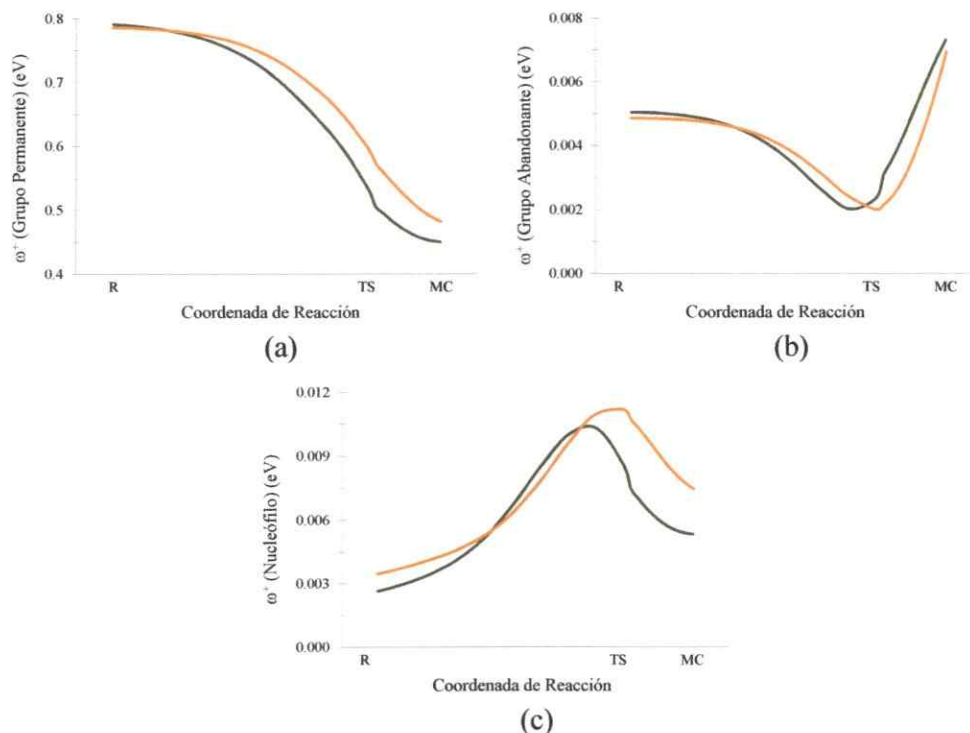


Figura V.7. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción entre piperidina con el sustrato **4** formando un puente de hidrógeno con el nitrógeno alfa de la piridina (línea verde) y el grupo *o*-NO₂ (línea naranja).

A diferencia de la comparación entre los sustratos **1** y **3**, las distancias del HB son similares sugiriendo que los HB establecidos son similares. Una inspección de la Tabla V.2 muestra que la energía de interacción E_2 es mayor cuando la aproximación se produce orientando la amina hacia el grupo *o*-NO₂. Como los perfiles de filia son similares en ambos casos, la diferencia de reactividad es atribuida a la distinta interacción por HB con el sustrato. Es importante destacar que cuando se compararon los sustratos **1** y **2** se encontró que el HB más fuerte era aquel formado con el sustrato **2**. Contrastando ese resultado con el que se presenta en esta comparación se esperaría que un enlace de hidrógeno más fuerte esté relacionado a una mayor reactividad del sistema.

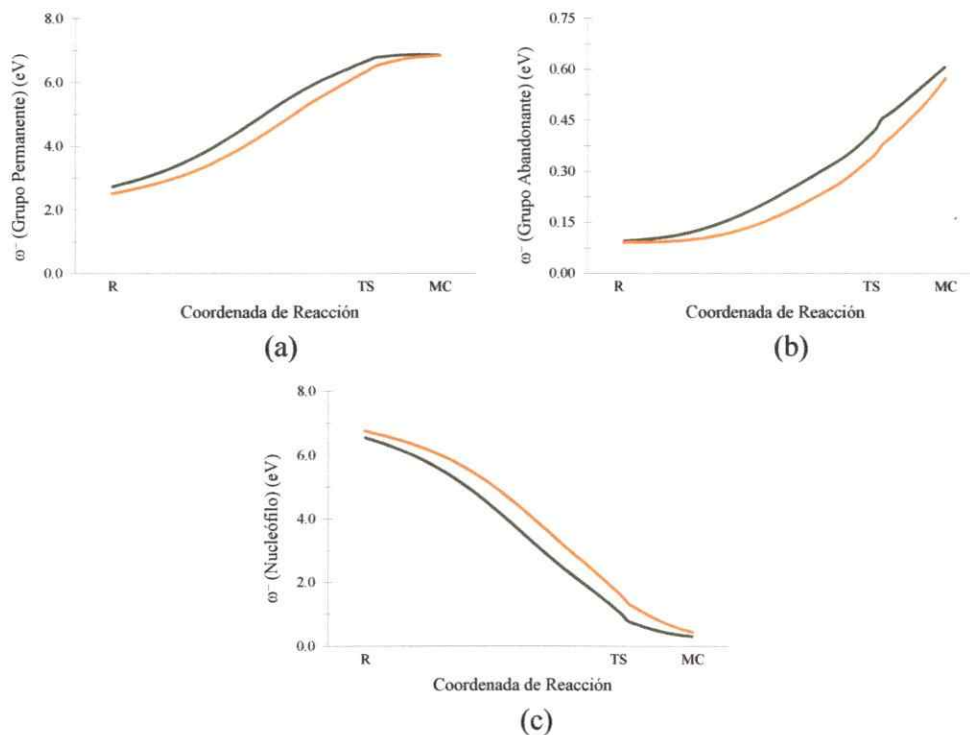


Figura V.8. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción entre piperidina con el sustrato **4** formando un puente de hidrógeno con el nitrógeno alfa de la piridina (línea verde) y el grupo *o*-NO₂ (línea naranja).

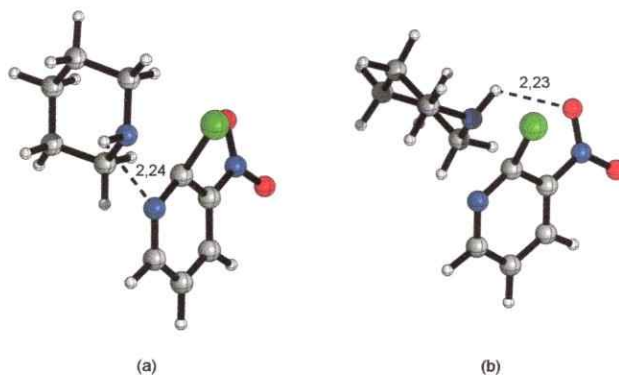


Figura V.9. Estructura de los estados de transición de la reacción entre piperidina y el sustrato **1** formando un puente de hidrógeno con (a) el nitrógeno alfa de la piridina y (b) el grupo *o*-NO₂. Se muestra la distancia del enlace destacado en Å.

Estos resultados son preliminares y destacan la importancia de realizar la mayor cantidad de comparaciones entre sustratos, ya que a partir de estos estudios es posible

realizar una jerarquización de reactividad. El análisis que entregará información detallada acerca de la distribución y reorganización de la carga son los perfiles de filia. Éstos nos permiten entender y visualizar la estabilización/desestabilización del par electrófilo/nucleófilo y su incidencia en la velocidad de reacción. Cuando estas interacciones son iguales o con diferencias despreciables, la interacción por HB, de un sistema general, entregará información acerca de la estabilidad del par en la coordenada de reacción, referida a la aproximación de las especies involucradas. De esta manera, la interacción que se muestra en la Figura V.9b será más favorable debido a que la energía asociada a ese HB es mayor. Esto implica que la estabilización que se gana por concepto de HB es mayor en este caso que en el que se muestra en V.9a.

Es importante destacar, adicionalmente, la relevancia del solvente en estas reacciones. Como se ha mencionado en los capítulos precedentes, la presencia de un grupo *o*-NO₂ en el sustrato impide la formación de puentes de hidrógeno entre el solvente y el sustrato debido al efecto "*built-in solvation*". Sin embargo, en piridinas y otros heterociclos sería posible observar estas interacciones. Evidencias cinéticas asociadas a reacciones en etanol y agua (similares a las estudiadas en este Capítulo) muestran que las velocidades de las reacciones de las piridinas pueden ser comparables a los sustratos nitrados.²¹ Este efecto es atribuido a enlaces de hidrógeno entre el sustrato y la amina, establecidos en solventes polares próticos. Las reacciones que se estudian en este capítulo son realizadas en acetonitrilo (solvente polar aprótico) por lo tanto los HB serán menos eficientes ya que el medio no aportaría los hidrógenos necesarios para establecer la interacción, siendo un buen modelo de estudio de HB entre el par electrófilo/nucleófilo.

VI.1.d. 4-cloro-3,5-dinitrobenzoato de metilo vs 4-cloro-3,5-dinitrobenzotrilo: Activación en para.

Para finalizar la discusión acerca del rol que cumple el sustrato en las reacciones de S_NAr se estudiarán dos sustratos que contienen un sustituyente distinto en posición *para*. Los sustituyentes escogidos son *p*-CN y *p*-CO₂Me. Se ha omitido la discusión utilizando el sustituyente *p*-NO₂ ya que como se vio antes es el más reactivo por efectos de resonancia. Estos sustratos presentan velocidades de reacción diferentes, siendo el compuesto 4-cloro-3,5-dinitrobenzoato de metilo (**5**) casi 7 veces más reactivo que el 4-cloro-3,5-dinitrobenzotrilo (**6**). Los perfiles de filia para la piperidinólisis de estos sustratos se muestran en las Figuras V.10 y V.11, respectivamente. Como se aprecia en estas Figuras, la principal diferencia se observa, como es de esperar, en el perfil de electrofilia centrada en el PG. Los perfiles de nucleofilia son en general similares, ya que la interacción por HB en ambos casos se produce con el mismo sustituyente activando de manera similar al nucleófilo. A medida que se transfiere la carga hacia el sustrato, en ambos casos la transferencia de carga se produce de la misma manera. Se analizará entonces la electrofilia del PG. Se observa en la Figura V.10 que existe una mayor activación en el sustrato **5** sugiriendo que es más electrofílico debido a la presencia del sustituyente *p*-CN. Este resultado se relaciona directamente con las constantes de sustituyentes reportadas para estos derivados. La constante σ_p para ellos es 0,45 y 0,66 para *p*-CO₂Me y *p*-CN, respectivamente.²² Estos resultados muestran que el sustrato con el sustituyente *p*-CN presentará un mayor desarrollo de carga parcialmente

positiva en el carbono *ipso* del sustrato que facilitará el ataque nucleofílico de la piperidina.

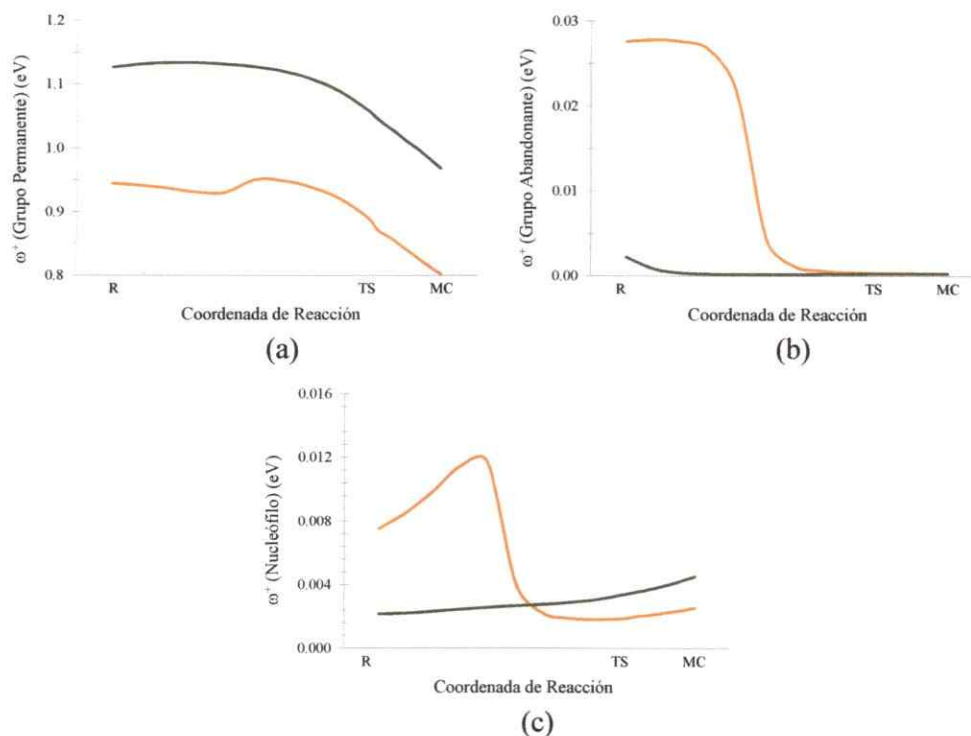


Figura V.10. Perfiles de electrofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato 5 (línea naranja) y el sustrato 6 (línea verde).

Del mismo modo, el análisis NBO (Tabla V.2) revela que ambos sustratos presentan interacciones HB similares. Este hecho se debe a que la interacción se presentará, en ambos casos, respecto al mismo grupo, sugiriendo que las diferencias de reactividad estarán asociadas al cambio de sustituyente en *para*.

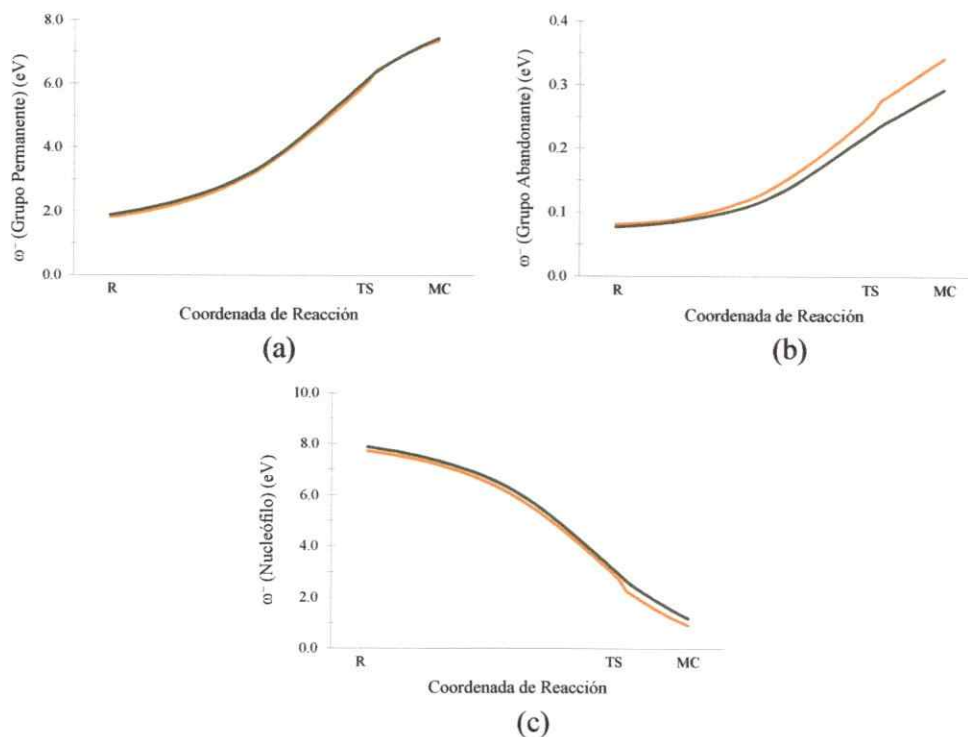


Figura V.11. Perfiles de nucleofilia de grupos de la reacción de piperidina con el sustrato **5** (línea naranja) y el sustrato **6** (línea verde).

V.2 Conclusiones

Las reacciones de S_NAr entre una serie de sustratos con piperidina en acetonitrilo han sido estudiadas a partir de datos cinéticos reportados. Se ha encontrado que la presencia de dos grupos NO_2 en posición *orto* de los sustratos provoca una disminución de la reactividad de los sistemas asociada al efecto estérico. Además, la formación de HB se ve favorecida con grupos *o*- NO_2 por sobre nitrógenos alfa en el sustrato. Este se debería a la cercanía existente entre la amina y los átomos de oxígeno. Así mismo, el solvente juega un papel fundamental en la velocidad de estas reacciones ya que en este caso el solvente no facilita lo formación de HB del tipo piperidina–acetonitrilo–piridina

por la ausencia de átomos de hidrógeno que favorezcan esta interacción. Finalmente, se ha estudiado el efecto que tiene la presencia de sustituyentes en posición *para*, distintos a los típicamente utilizados. La constante σ_p de Hammett para estos sustituyentes revela que CN es mejor grupo activante debido a que forma una mayor carga positiva en el TS asociado al ataque nucleofílico, favoreciendo de esta manera la interacción con la amina.

Referencias

1. J. F. Bunnett, R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5051-5055.
2. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1222-1230.
3. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1378-1383.
4. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbo, *J. Phys. Org. Chem.*, 2006, **19**, 75-80.
5. C. Isanbor, A. I. Babatunde, *J. Phys. Org. Chem.*, 2009, **22**, 1078-1085.
6. C. Isanbor, T. A. Emokpae, M. R. Crampton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, 2002, 2019-2024.
7. M. R. Crampton, T. A. Emokpae, J. A. K. Howard, C. Isanbor, R. Mondal, *J. Phys. Org. Chem.*, 2004, **17**, 65-70.
8. I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738-9746.
9. I. H. Um, S. W. Min, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797-8803.
10. T. A. Emokpae, N. V. Atasie, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2005, **37**, 744-750.
11. P. Ji, J. H. Atherton, M. I. Page, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3286-3295.
12. R. Ormazábal-Toledo, E. A. Castro, J. G. Santos, D. Millán, A. Cañete, R. Contreras, P. R. Campodónico, *J. Phys. Org. Chem.*, 2012, n/a-n/a.

13. P. Fuentealba, P. Pérez, R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**, 2544-2551.
14. R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922-1924.
15. R. Contreras, J. Andres, V. S. Safont, P. Campodonico, J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A.*, 2003, **107**, 5588-5593.
16. I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey, J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738-9746.
17. L. P. Hammett, M. A. Paul, *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, **56**, 827-829.
18. M. Schlosser, T. Rausis, *Helv. Chim. Acta*, 2005, **88**, 1240-1249.
19. J. Miller, W. A. N. Kai-Yan, *J. Chem. Soc.*, 1963, 3557-3560.
20. M. Liveris, J. Miller, *J. Chem. Soc.*, 1963, 3554-3557.
21. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, John Wiley & Sons, 2010.
22. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165-195.

Capítulo VI.

Conclusiones Generales y Proyecciones

Se han estudiado distintas reacciones que cursan un mecanismo de Sustitución Nucleofílica Aromática. Estos estudios se realizaron con el objeto de describir las interacciones que son responsables del comportamiento que presentan este tipo de reacciones. Se han analizado cuatro factores que son fundamentales en el mecanismo de reacción desde una perspectiva teórica y experimental: el solvente, el grupo abandonante, el nucleófilo y el sustrato. A pesar de estar expuestos en Capítulos separados, estos cuatro efectos se discuten consistentemente de un modo integrado.

En primer lugar se ha estudiado la reacción de una serie de aminas alicíclicas secundarias con fenil 2,4,6-trinitrofenil éter en mezclas etanol/agua de diferente composición con el objeto de entender efectos específicos de solvatación en el mecanismo de reacción. Se ha encontrado que solamente la piperidina es sensible a los efectos de solvatación, atribuido a la polaridad del medio en la mezcla que indica una solvatación electrofílica en la fase acuosa. El análisis electrónico basado en los MEP enfatiza el efecto que puede ejercer el sustituyente en el nucleófilo estableciendo interacciones soluto/solvente en estos sistemas.

A continuación se estudió el efecto del grupo abandonante utilizando para ellos datos experimentales reportados en conjunto con perfiles de índices de reactividad a lo largo de la coordenada de reacción. Los perfiles de nucleofilia y electrofilia de grupo asisten en la descripción adecuada de los procesos de ruptura y formación de enlaces. Se encontró que la nucleofilia de grupos centrada en los fragmentos LG y PG describe la reorganización de la densidad electrónica: la carga es aceptada por el fragmento PG desde el nucleófilo y transferida hacia el fragmento LG. Con la asistencia de estos análisis se muestra que cada sustrato interactúa de distinta manera respecto del nucleófilo. Los perfiles de índices de reactividad son consistentemente complementados con efectos de enlace de hidrógeno. Para las reacciones en estudio, el camino de reacción estará determinado por el estado de avance de la reacción en el cual el complejo de HB se forma. Finalmente, el análisis de población NBO sustentan los resultados obtenidos a partir de los índices de reactividad. Los estados de transición localizados para los sistemas en estudio, sugieren que la principal interacción estabilizante es aquella formada por el grupo $\sigma\text{-NO}_2$ a lo largo de la coordenada de reacción.

Luego, se ha discutido la influencia que presenta el nucleófilo en el mecanismo a partir de su interacción con el sustrato utilizando datos cinéticos medidos. Los efectos debidos a la formación de enlaces de hidrógeno a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción mostraron un rol dual: luego de la formación del HB, el electrófilo y el nucleófilo se activan electrónicamente. Estos resultados contienen la información suficiente para establecer una jerarquía que está en acuerdo con los resultados experimentales. Aquellas aminas que poseen un hidrógeno ácido en común muestran similares interacciones hacia un sustrato común. El nucleófilo alfa, hidracina, en este

caso presenta dos interacciones estabilizantes con el sustrato: una correspondiente a un HB moderado y una segunda entre el par libre del nitrógeno alfa con el átomo nucleofílico de la amina. Por otro lado, el análisis NBO para la hidracina enfatiza el efecto alfa como una interacción entre el par libre y el enlace N-C que se está formando.

Finalmente, las reacciones de S_NAr entre una serie de sustratos con piperidina en acetonitrilo se estudiaron a partir de datos cinéticos reportados en literatura. Se ha encontrado que la presencia de dos grupos NO_2 en posición *orto* de los sustratos provoca una disminución de la reactividad de los sistemas asociada al efecto estérico. Además, la formación de HB se ve favorecida con grupos *o*- NO_2 por sobre nitrógenos alfa en el sustrato. Este se debería a la cercanía existente entre la amina y los átomos de oxígeno. Así mismo, el solvente juega un papel fundamental en la velocidad de estas reacciones ya que en este caso el solvente no facilita la formación de HB del tipo piperidina-acetonitrilo-piridina ya que no presenta hidrógenos que favorezcan esta interacción. También se ha estudiado el efecto que tiene la presencia de sustituyentes en posición *para* distintos a los típicamente utilizados. La constante σ_p de Hammett para estos sustituyentes revela que CN es mejor grupo debido a que forma una mayor carga positiva en el TS asociado al ataque nucleofílico, favoreciendo la interacción con la amina.

El desarrollo de esta tesis se enfocó en la descripción del mecanismo de reacción de S_NAr utilizando perfiles con descriptores de reactividad. Como proyecciones, se plantea la continuación del estudio de otros mecanismos de reacción utilizando los modelos de electrofilia y nucleofilia de grupos desarrollados durante esta tesis. En este contexto, el principal objetivo será describir cualitativamente otras series de mecanismos

integrando las interacciones electrófilo-nucleófilo. Adicionalmente, se plantea realizar otros análisis basados en índices de reactividad topológicos tales como la Función de Localización Electrónica (ELF, *Electron Localization Function*, por sus siglas en inglés) o la teoría topológica Átomos en Moléculas (AIM). Estos modelos han despertado, recientemente, un gran interés dada su utilidad en la descripción de mecanismos de reacción. Finalmente, se plantea continuar el estudio de efecto de solvente estableciendo las interacciones específicas que le confieren al medio de reacción la utilización de líquidos iónicos (LI) como solvente. En efecto, la presencia de complejos activados tipo zwitteriónicos sugiere que ambientes fuertemente iónicos pueden asistir de un modo más eficiente los mecanismos S_NAr en algunos casos. La incorporación de LI puede además servir para explicitar efectos de solvatación preferencial. Esto, pues se conoce que la reactividad en ambientes de LI se ve afectada principalmente por las capacidades de los iones que forman los LI de actuar como ácidos y bases de Lewis. Otro aspecto que representa un problema abierto en reactividad de sistemas orgánicos, es la utilización de mezclas LI-agua, que pueden enfatizar en términos relativos, los efectos de solvatación preferencial en términos de modos de solvatación electrofílica vs solvatación nucleofílica.

Anexo 1

Publicaciones

Durante el desarrollo de esta tesis se han publicado los siguientes artículos relacionados con ella.

1. Ormazábal-Toledo, R.; Campodónico, P. R.; Contreras, R.: Are electrophilicity and electrofugality related concepts? A density functional theory study. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 822-824.

Este artículo demuestra que la electrofilia y la electrofuga son conceptos que no están relacionados. Además, se propone que los conceptos de electrofuga y nucleofuga son esencialmente grupales. Este artículo ha sido citado en varios Capítulos de esta tesis ya que plantea un modelo útil en la descripción de mecanismos de reacción.

2. Ormazabal-Toledo, R; Santos, J. G.; Ríos, P.; Castro, E. A.; Contreras, R.; Campodónico, P. R.: Hydrogen bond contribution to preferential solvation in

SNAr reactions. Artículo aceptado en la revista *The Journal of Physical Chemistry*.

Este artículo presenta los resultados del Capítulo II de la presente tesis.

3. Ormazabal-Toledo, R.; Contreras, R.; Campodónico, P. R.: Reactivity indices profile: a companion tool of the potential energy surface for the analysis of reaction mechanisms. Nucleophilic Aromatic Substitution reactions as test case. *J. Org. Chem.* **2011**, *78*, 1091-1097.

Este artículo presenta los resultados del Capítulo III de la presente tesis.

4. Ormazabal-Toledo, R.; Contreras, R.; Tapia, R. A.; Campodónico, P. R.: Specific Nucleophile-Electrophile Interactions in Nucleophilic Aromatic Substitutions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2302 - 2309.

Este artículo presenta los resultados del Capítulo IV de la presente tesis.

Adicionalmente, se han publicado 2 artículos que se han citado en la presente tesis, pero son esencialmente el resultado de colaboraciones externas.

5. Campodónico, P. R.; Ormazábal-Toledo, R.; Aizman, A.; Contreras, R.: Permanent group effect on nucleofugality in aryl benzoates. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *498*, 221-225.
6. Ormazábal-Toledo, R.; Castro, E. A.; Santos, J. G.; Millán, D.; Cañete, A.; Contreras, R.; Campodónico, P. R.: Predicting the reaction mechanism of nucleophilic substitutions at carbonyl and thiocarbonyl centres of esters and thioesters. *J. Phys. Org. Chem.* **2012**, *25*, 1359-1364.

Specific nucleophile–electrophile interactions in
nucleophilic aromatic substitution†Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**,
2302Rodrigo Ormazábal-Toledo,^{*a} Renato Contreras,^a Ricardo A. Tapia^b and
Paola R. Campodónico^c

We herein report results obtained from an integrated experimental and theoretical study on aromatic nucleophilic substitution (S_NAr) reactions of a series of amines towards 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene in water. Specific nucleophile–electrophile interactions in the title reactions have been kinetically evaluated. The whole series undergoes S_NAr reactions where the formation of the Meisenheimer complex is rate determining. Theoretical studies concerning specific interactions are discussed in detail. It is found that H-bonding effects along the intrinsic reaction coordinate profile promote the activation of both the electrophile and the nucleophile. Using these results, it is possible to establish a hierarchy of reactivity that is in agreement with the experimental data. Second order energy perturbation energy analysis highlights the strong interaction between the *ortho*-nitro group and the acidic hydrogen atom of the amine. The present study strongly suggests that any theoretical analysis must be performed at the activated transition state structure, because the static model developed around the reactant states hides most of the relevant specific interactions that characterize the aromatic substitution process.

Received 18th December 2012,
Accepted 1st February 2013

DOI: 10.1039/c3ob27450k

www.rsc.org/obc

Introduction

Early experimental and theoretical work on the title reactions suggests that *o*-halonitrobenzenes are more reactive towards amines than *p*-halonitrobenzenes.^{1,2} This result has been uniquely attributed to electrostatic interactions between the electrophile–nucleophile pair.³ However, Bernasconi postulated the existence of an intramolecular hydrogen bond (HB) between a hydrogen atom of the nucleophilic centre in the amine and the *o*-NO₂ group of the substrate to qualitatively explain this reactivity trend.^{2,4} Recently, computational studies support the H-bonding hypothesis based on experimental evidence and theoretical studies at the transition state (TS) structures.⁵ The aim of this work is to provide further electronic information on the role of HB effects and other specific interactions on the reaction mechanism, emphasizing its

effect on the nucleophilicity/electrophilicity activation/deactivation patterns of the sub-structures that participate at the TS stage of the reactions.^{1,2,6,7} HB along the reaction coordinate may have a dual effect: it can activate both the nucleophilic and the electrophilic centres. This outcome is relevant since it is well-known that intermolecular (or intramolecular) HB interactions enhance the reactivity of the system, thereby diminishing the activation barriers.^{1,4,6–8} However, a detailed description about how such an effect operates is still misunderstood. In this work we shall elaborate further on this key point.

The kinetic measurements are used to obtain information about the reaction mechanism and its rate determining step. The assignment of the type of reaction mechanism which is operative in each case is determined using a Brønsted-type plot. On the other hand, the exploration of the potential energy profile together with reactivity indices analysis (both global and regional) add useful information about the electronic effects that determine the reactivity patterns along the intrinsic reaction coordinate (IRC).

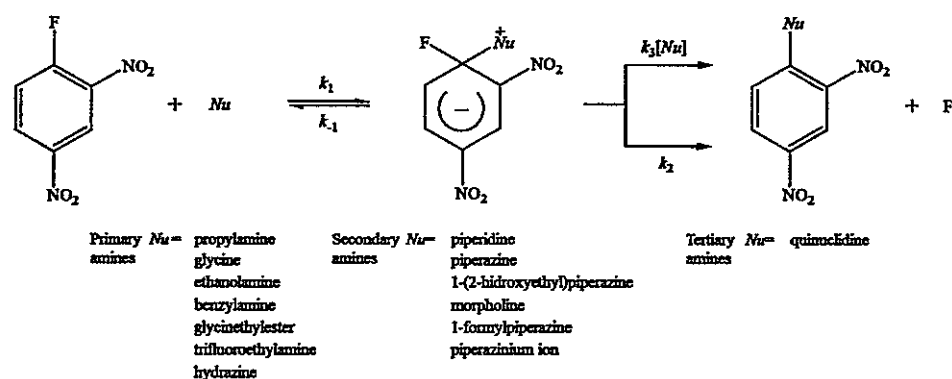
The model systems are the reaction between 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) towards a series of secondary alicyclic amines (SAA), primary amines (PA) and quinuclidine. Scheme 1 shows the whole set of nucleophiles considered and Table 1 summarizes the pK_a values reported in water^{9,10} and the rate coefficients obtained for the aromatic nucleophilic substitution reactions (S_NAr). Kinetic⁹ and pK_a ^{9–11} data taken from the literature were completed in this work, in order to

^aDepartamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago, Chile. E-mail: rormazabal@u.uchile.cl, rcontrer@uchile.cl

^bFacultad de Química, Pontificia Universidad Católica de Chile, Casilla 306, Santiago 6094411, Chile. E-mail: rtapia@uc.cl

^cInstituto de Ciencias, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago 7710162, Chile. E-mail: pcampodónico@udd.cl

†Electronic supplementary information (ESI) available: Kinetics results of the reaction of FDNB towards primary amines and quinuclidine. Brønsted-type plots for the different aminolysis. Transition state structure for the reaction of piperidine towards FDNB with a water molecule and its reactivity profiles. Cartesian coordinates, energy and number of imaginary frequencies. See DOI: 10.1039/c3ob27450k



Scheme 1 General mechanism proposed for a nucleophilic aromatic substitution.

Table 1 Summary of pK_a amines in water and their second-order rate constants (k_1) for the aminolysis of FDNB

Nucleophiles	pK_a	k_1 ($M^{-1} s^{-1}$)
Propylamine	10.89 ^a	0.378 ^c
Glycine	9.76 ^a	0.142 ^c
Ethanolamine	9.50 ^a	0.098 ^c
Benzylamine	9.34 ^a	0.238 ^c
Glycine ethylester	7.68 ^a	0.0267 ^c
Trifluoroethylamine	5.70 ^a	0.0017 ^c
Hydrazine	8.10 ^a	0.411 ^c
Piperidine	11.22 ^b	9.37 ^b
Piperazine	9.82 ^b	5.48 ^b
1-(2-Hydroxyethyl)piperazine	9.38 ^b	1.43 ^b
Morpholine	8.36 ^b	1.07 ^b
1-Formylpiperazine	7.98 ^b	0.444 ^b
Piperazinium ion	5.68 ^b	0.0163 ^b
Quinuclidine	11.4 ^d	0.0873 ^c

^a Values taken from ref. 10. ^b Values taken from ref. 9. ^c Values obtained in this work. ^d Values taken from ref. 11.

have a reasonable set of nucleophiles of varying basicity and nucleophilicity.

Results and discussion

Kinetic analysis

For a nucleophilic aromatic substitution, two possible pathways can be drawn.^{12–14} They are depicted in Scheme 1. According to Scheme 1, the reaction products can be obtained *via* uncatalyzed or base catalyzed pathways (k_2 and $k_3[Nu]$, respectively).^{10,12–14} Our kinetic data point to the formation of a Meisenheimer complex (MC) intermediate where the channel k_1 is the rate determining step ($k_2 + k_3[Nu] \gg k_{-1}$). Up to now, most of the literature work has been devoted to studying the stability of the MC induced by solvent effects,^{15–18} substituent effects^{1,4,19,20} and leaving group abilities.^{21,22} The experiments performed in this work show that the solvent does not compete as a nucleophile (see ESI† for details).

Inspection of Table 1 reveals that the general trend in reactivity is SAA > PA > quinuclidine. Hydrazine on the other hand is an alpha nucleophile that presents additional factors

affecting reactivity, as for instance, an enhanced nucleophilicity induced by a nonbonding electron pair interaction vicinal to the nucleophilic centre.^{23–27} Under the experimental conditions of the present work ($pH = pK_a$), only the neutral form (NH_2NH_2) will be considered for the analysis. Fig. S9 in ESI† shows the Brønsted-type plot for the reaction under study. This plot is a graphical view of Table 1 that reveals the trend in reactivity of the amines. It is important to note that for isobasic amines, secondary amines display an enhanced nucleophilicity with respect to primary or tertiary amines.^{28,29}

Quinuclidine is the unique tertiary amine considered for analysis. This nucleophile shows poor reactivity towards FDNB. This low reactivity may be attributable to the absence of an acidic hydrogen atom in the nucleophilic centre capable of establishing HB interaction with the solvent or the substrate or by steric effects.^{20,30,31} On the other hand, hydrazine, a primary amine, displays an enhanced nucleophilicity towards FDNB that has been explained previously by the presence of a lone pair vicinal to the attacking nitrogen atom (*i.e.* the alpha effect).^{23–26}

Reactivity indices analysis

With the kinetic data at hand, we proceeded to locate the TS structures for all the reactions studied. From these stationary points, the complete potential energy profiles along the IRC were evaluated. However, more important than the energy profiles are the nucleophilicity/electrophilicity profiles as we shall discuss later. The analysis of the philicity indices profiles must fulfil an additional requirement, because according to Stirling,³² the reactivity indices analysis must be performed at an activated state that ideally involves the rate determining step of the reaction.

Starting with the theoretical analysis we first considered propylamine and piperidine. Note that these nucleophiles, albeit displaying similar values of pK_a (*i.e.* similar basicity), show a quite different kinetics: their rate coefficients indicate that piperidine reacts *ca.* 25 times faster than propylamine (*i.e.* revealing a much greater nucleophilicity of the former). Even though this result (similar basicity and different nucleophilicity) is not new, we shall discuss it on an electronic basis.^{28,29,33,34} Our working hypothesis is that the observed

difference in reactivity for these amines may be traced to different specific interactions between the amine and FDNB along the intrinsic reaction coordinate. In order to obtain the reactivity profiles in terms of electrophilic and nucleophilic activation/deactivation along the IRC, we need to project the global property (nucleo- and electrophilicity) onto fragments. The group electrophilicity (ω_G^+) and group nucleophilicity (ω_G^-) indices may be readily obtained as follows:

$$\omega_G^+ = \sum_{k \in G} f_k^+ \omega^+ \quad (1)$$

and

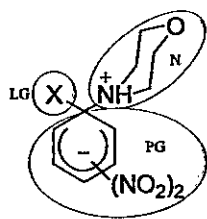
$$\omega_G^- = \sum_{k \in G} f_k^- \omega^- \quad (2)$$

where ω^+ and ω^- are the global electrophilicity³⁵ and nucleophilicity³⁶ indices, respectively. They can be evaluated from the one electron energies of the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, using expressions introduced elsewhere.³⁷ The quantities f_k^+ and f_k^- are the electrophilic and nucleophilic Fukui functions, respectively.³⁸ The fragmentation of the whole electrophile–nucleophile complex into a permanent group (PG), leaving group (LG) and nucleophile (N) is depicted in Scheme 2. It is important to note at this point, that in all cases considered the LG has low incidence in the nucleophilic attack step due to its marginal values of philicity indices. Therefore, the reactivity profiles condensed in this group are not included in the subsequent figures.

Fig. 1 shows the evolution of electrophilicity and nucleophilicity along the IRC path for propylamine and piperidine.

The profile shown in Fig. 1(a) indicates that the group electrophilicity is mostly concentrated at the PG, thereby suggesting that this group appears equally activated for both amines along the IRC. An additional useful result is that the nucleofugality of the LG is marginal (nucleofugality has been previously defined as the corresponding group electrophilicity³⁹). This result, in the present case, also suggests that fluorine will not leave the substrate along the k_1 step, and therefore a concerted route can be safely discarded.⁴⁰

Fig. 1(b) shows the evolution of group nucleophilicity for propylamine and piperidine. Note that the nucleophilicity associated with the amine moieties at the beginning of the reaction is mainly concentrated at the nucleophile fragment (7.4 eV for piperidine and 5.0 eV for propylamine),



Scheme 2 General fragmentation model of the electrophile–nucleophile pair. LG, PG and N stand for leaving group, permanent group and nucleophile, respectively.

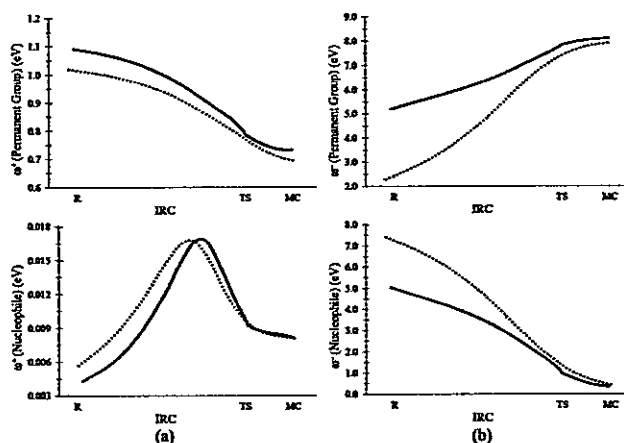


Fig. 1 Local electrophilicity (a) and local nucleophilicity (b) profiles for the reaction between piperidine (dotted line) and propylamine (solid line) towards FDNB. R = reactants, TS = transition state, MC = Meisenheimer complex.

diminishing their values downward to the Meisenheimer complex formation. Note also that the PG appears to be receiving electronic charge from the amine group, thereby enhancing its nucleophilicity. The increase in nucleophilicity at the PG is interpreted here as a result of a charge transfer process from the nucleophilic centre towards the *ipso* carbon present at the PG. This charge is afterward redistributed on the aromatic ring in both cases until reaching a maximum at the Meisenheimer complex state.

Based on a previous report from our group, the electrofugality pattern of a group can also be assessed by looking at the fragment that releases the bond electron pair during a heterolytic bond breaking process.⁴¹ The analysis shows that the PG plus amine moieties can be assigned as the electrofuge along the second step of the reaction mechanism and the fluorine atom as the nucleofuge (k_2 or k_3 [Nu] steps for the uncatalyzed and base catalyzed channels in Scheme 1).⁴¹

A similar reactivity index analysis holds for the comparison of reactivity among secondary and tertiary amines. The comparison depicted in Fig. 2 shows the philicity profiles for the reaction between piperidine and quinuclidine towards FDNB. According to Table 1, these amines have similar pK_a values and differ in the rate coefficient (*ca.* 100 times), the secondary amine being more reactive. The tertiary amine cannot establish an intermolecular HB with the substrate along the reaction coordinate. This result suggests that the presence of a HB near the TS enhances the reactivity of the electrophile–nucleophile pair.⁵

By simple inspection of Fig. 2(a), it is possible to notice that the electrophilicity profile is quite different for these amines. Both have a similar trend along the IRC, but quinuclidine displays smaller values. Note that the electrophilicity profile is similar to that shown in Fig. 1(a), and therefore the property appears again mainly concentrated at the PG moiety. If FDNB is less activated for quinuclidine than for piperidine this means that HB not only activates the nucleophile (Fig. 1(b)) but the electrophilic moiety is also affected by this interaction. These results prove our working hypothesis that HB along the

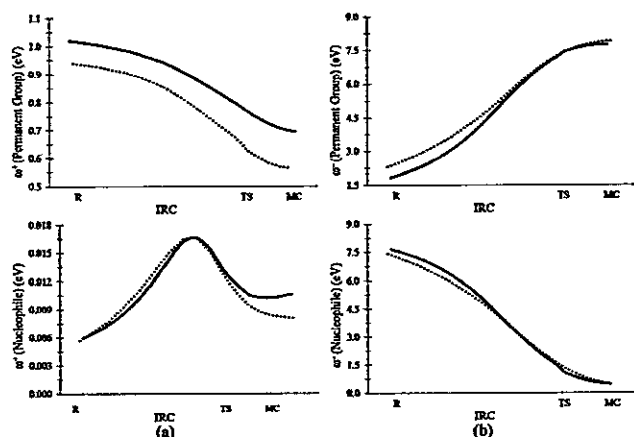


Fig. 2 Local electrophilicity (a) and local nucleophilicity (b) profiles for the reaction between piperidine (dotted line) and quinclidine (solid line) towards FDNB. R = reactants, TS = transition state, MC = Meisenheimer complex.

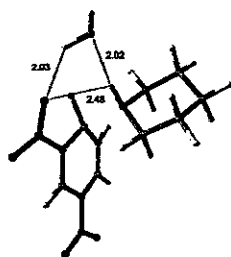


Fig. 3 Transition state structure for the reaction between FDNB towards piperidine with a water molecule. Distances are in Å.

reaction coordinate does have the dual role of activating both the nucleophilic and the electrophilic moieties. As a result, a sound order of reactivity among the amines may quantitatively be established within the series considered.

A final word refers to the analysis performed in order to test the change in reactivity patterns in the presence of a water molecule at the reaction centre. The transition state for the reaction of piperidine towards FDNB was located with the water molecule forming two HB: the first one between the acidic hydrogen atom of the amine and the oxygen atom of water, and the second one between one hydrogen atom of water and the *o*-NO₂ group in the electrophile as shown in Fig. 3. Fig. 4 shows a comparison between electrophilicity and nucleophilicity patterns in the reaction proposed with the reaction in the absence of a water molecule. Both cases show similar trends in reactivity changes which may be traced, in this case, to the water molecule acting as a “bridge” for the relay of the electron density from the amine towards the electrophilic centre. As seen in Fig. 4, local electrophilicity profiles are almost the same along the whole coordinate. On the other hand, local nucleophilicity profiles differ by *ca.* 0.5 eV in favour of the structure with water coordination.

Following a suggestion by a reviewer, we performed an additional reactivity indices profile analysis incorporating two substrates. This analysis is performed in order to generalize

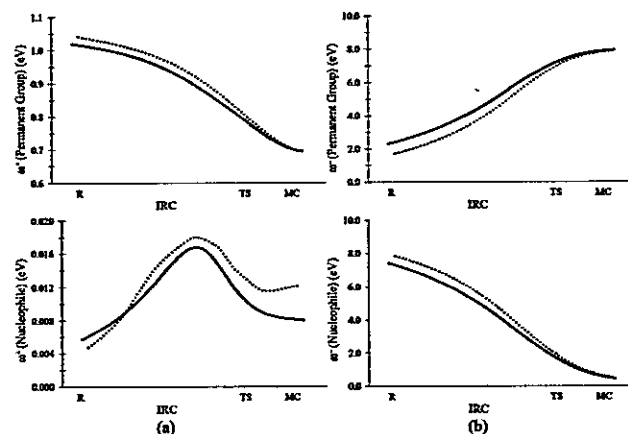


Fig. 4 Local electrophilicity (a) and local nucleophilicity (b) profiles for the reaction between piperidine (dotted line) and piperidine with a water molecule (solid line) towards FDNB. R = reactants, TS = transition state, MC = Meisenheimer complex.

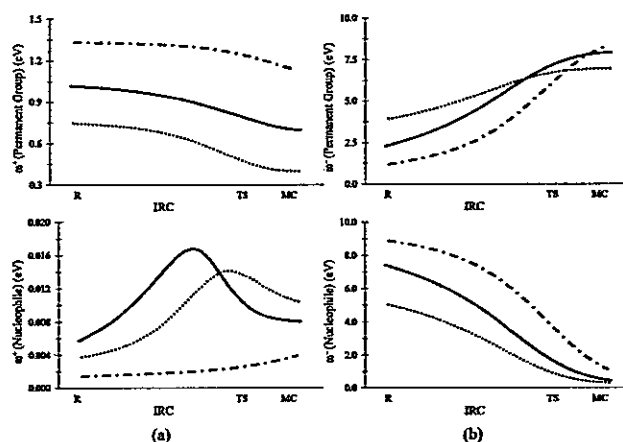


Fig. 5 Local electrophilicity (a) and local nucleophilicity (b) profiles for the reaction between piperidine towards 1-fluoro-2-nitrobenzene (dotted line), 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (solid line) and 1-fluoro-2,4,6-trinitrobenzene (dashed line). R = reactants, TS = transition state, MC = Meisenheimer complex.

the information about the nucleophile–electrophile interaction induced by the PG. The substrates considered are 1-fluoro-2-nitrobenzene (FNB) and 1-fluoro-2,4,6-trinitrobenzene (FTNB), together with the initially considered 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene in the reaction towards piperidine.

These substrates share an *o*-NO₂ group that interacts with the nucleophile. Fig. 5 displays the reactivity profiles for the reactions considered.

Fig. 5(a) displays the electrophilicity profiles centered at the PG and the nucleophile. As previously discussed, the nucleophile moiety shows marginal values. The PG moiety shows an interesting trend where the trinitro-derivative has the major values of electrophilicity. Trinitrobenzene derivatives are well-known for their increased reactivity induced by the presence of three NO₂ groups. The following compound in this hierarchy is the dinitro-derivative and the less reactive is mononitrobenzene. On the other hand, the nucleophilicity profile

centered at the PG group shows a similar trend to that of the FNB substrate but displays a minor nucleophilicity enhancement due to the fact that it is the less electrophilically activated within the series. On the other hand, the FTNB substrate has the highest charge transfer due to its three nitro substituents.

Hydrogen bond effects and second order perturbation theory analysis

The experimental results suggest that the MC formation is a determining factor on the observed mechanism and that its stability is governed by the structural nature of the amine: secondary and primary amines bear a common proton at the nucleophilic centre, but quinuclidine does not. The steric effect displayed by quinuclidine may be an important factor in its poor reactivity towards FDNB as described in the literature. In this work we focus the discussion on the feasibility of HB formation with the substrate.

Fig. 6 displays the TS structure for the reaction of FDNB towards piperidine and propylamine. Note that both TS are structurally similar, so that any electronic charge transfer from the nucleophile to the electrophilic moieties is expected to be qualitatively similar. However, as previously described, the amount of charge transferred is significantly greater for the secondary amine–FDNB complex: a result that may be traced to a more pronounced inductive effect in the former (see Fig. 1).

Let us discuss now the case of two primary amines in order to have comparable inductive effects. Table 1 shows that hydrazine has a lower pK_a value with respect to propylamine (10.89 vs. 8.10, respectively). However, their nucleophilic rate coefficients display the opposite order. The high reactivity of hydrazine is attributed to the existence of the nonbonding electron pair at the α -position of the nucleophilic centre.^{23–27} In this case we propose that the reaction pathway involves two different specific interactions: the presence of a stabilizing intermolecular HB and the presence of an alpha effect that results in the enhancement of nucleophilicity of the amine moiety (see Fig. 7).

The case of hydrazine is interesting because depending on the orientation that the amine can adopt with respect to the substrate, there are two scenarios for multiple HB. For instance, in configuration 7(a), there is the possibility of forming a moderate HB at 2.09 Å, and another weaker one at 3.37 Å. However in configuration 7(b), there is the possibility

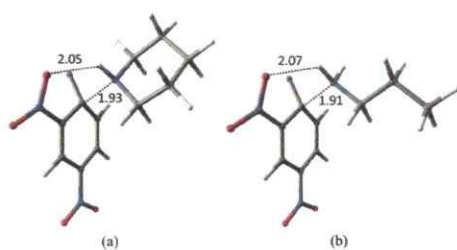


Fig. 6 Transition state structures for the reaction between FDNB towards piperidine (a) and propylamine (b). Distances are in Å.

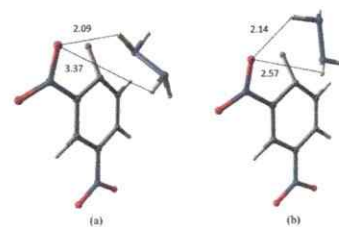


Fig. 7 Transition state structures for the reaction between FDNB towards hydrazine forming a single HB (a) and a double HB (b). Distances are in Å.

of forming two almost equivalent HB at shorter distances. Because the geometrical information displayed in Fig. 6 and 7 may not be sufficient to discuss their effect on the stabilization of the TS, we performed additional NBO^{42,43} analysis in order to quantify the magnitude of the interaction energies involved in both TS.

Second order perturbation theory analysis is a useful tool to understand the interaction from a localized non-bonding orbital (NBO) of an idealized Lewis structure with an empty non-Lewis orbital (see Table 2). For each donor and acceptor orbital i and j say, the energy of stabilization is denoted by E_2 and it is evaluated as

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (3)$$

where q_i is the donor orbital occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements and $F(i, j)$ is the off diagonal NBO of the Fock matrix element. Scheme 3 shows the interactions that are numerically displayed in Table 2.

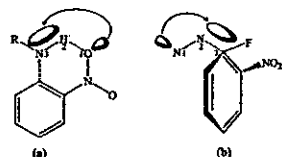
The results displayed in Table 2 show that there exists a strong interaction between the o -NO₂ group and the acidic N -proton in the amines. For piperidine and propylamine this interaction is quite similar at the TS structure, thereby revealing that both interact in the same way toward the aromatic ring. On the other hand, morpholine presents an enhanced E_2 value which is attributable to its pK_a value (see Table 1). This fact implies that along the reaction path the N -H bond is weaker than in the other amines and naturally the interaction towards the o -NO₂ group must be even stronger. Furthermore, quinuclidine does not present an acidic hydrogen atom, and therefore its interaction is established by the methylene group adjacent to the nucleophilic centre with the o -NO₂ group. This interaction is much smaller than the previous one. In all the cases studied, the HB interaction at reactant states is smaller than their corresponding TS structures. Morpholine and piperidine have greater interaction energy E_2 than propylamine probably due to its enhanced reactivity promoted by a more efficient HB formation.

For hydrazine, the interaction is smaller than for other structurally similar amines. For hydrazine presenting a double HB (see Fig. 7(b)) there is an additional strong interaction between the lone pair of the α -nitrogen with the forming N -C bond (*ca.* 9 kcal mol⁻¹). This interaction reveals the alpha effect present in this amine and the effect of its orientation in

Table 2 Second order perturbation analysis performed for some nucleophiles at the transition state and reactants in the reaction towards FDNB

Substrate	Amine	Donor	Acceptor	Reaction stage ^a	E ₂ ^b (kcal mol ⁻¹)	ΔE ^c
FDNB	Propylamine	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	TS	8.2	8.9
				R	1.0	1.2
FDNB	Piperidine	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	TS	9.7	10.4
				R	2.0	2.2
FDNB	Morpholine	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	TS	12.3	13.1
				R	2.9	3.3
FDNB	Quinuclidine	LP O ₁	BD* H ₂ -C ₃ ^d	TS	0.6	0.7
				R	0.2	0.2
FDNB	Hydrazine ^e	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	TS	5.2	5.8
				R	2.5	2.9
FDNB	Hydrazine ^f	LP N ₁	BD* N ₂ -C ₃	TS	9.1	9.4
		LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	TS	7.6	8.3
FDNB	Piperidine ^g	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	R	2.8	3.0
				TS	15.9	18.9
FNB	Piperidine	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	R	12.4	14.9
				TS	15.1	15.4
FTNB	Piperidine	LP O ₁	BD* H ₂ -N ₃	R	3.4	3.6
				TS	5.1	5.2
				R	0.5	0.6

^aTS: transition state. R: reactants (molecular complex). ^bSum of the interaction between the 3 lone pairs in the oxygen atom with the N-H antibonding orbital. ^cDifference between the SCF energies with and without interactions. Values are expressed in kcal mol⁻¹. ^dThe interaction is between the oxygen in the NO₂ group (LP O₁) and the C-H antibonding orbital (BD* H₂-C₃) adjacent to the attacking nitrogen. ^eHydrazine displaying a double HB approximation to the substrate. ^fHydrazine displaying a single HB approximation to the substrate. ^gStructure coordinated with a water molecule as shown in Fig. 3.



Scheme 3 Representation of two possible second order interactions between the substrate and the set of amines. (a) Interaction between the lone pairs in the oxygen atom (LP O₁) in the o-NO₂ group and the non-bonding orbital between the nitrogen atom and the acidic hydrogen atom in the amine (BD* H₂-N₃). (b) This interaction is possible only in hydrazine and is between the lone pairs in the nitrogen atom (LP N₁) and the non-bonding orbital between the nitrogen attacking atom and the ipso-carbon in the substrate (BD* N₂-C₃). For simplicity, irrelevant hydrogen atoms are not represented.

the nucleophile–electrophile pair at the TS (see Fig. 7).^{23–27} The *single* H-bonded configuration, despite having a stronger HB interaction, does not present the alpha effect.

Additionally, this analysis was performed in the system corresponding to the reaction of piperidine towards FDNB with a water molecule. In this case, the results are presented in Fig. 3 and show that the HB interactions are similar in all the stationary stages along the reaction profile. The similarity in these interactions is associated here with solute–solvent interactions that may compete with the amine–substrate interaction. As reported previously by other authors, the o-NO₂ interaction favours the nucleophile attack and the solute solvent interaction favours the approximation and also influences the lowering in their reaction barriers.^{1,4,9} The analysis performed with the system with a water molecule shows that the HB established in these systems are irrelevant. Albeit the interaction is stronger than the system without water, the values at the TS and R stages are quite similar, thereby

suggesting that these interactions if deleted have a marginal contribution to the TS stabilization. As mentioned in the Introduction section, Bunnett has proposed that for S_NAr reactions performed in systems with o-NO₂ the interaction at the TS with solvent molecules is not present. This result is explained by showing that in these cases the main interaction is established between the nucleophile and the electrophile.^{1,4}

Comparing the substrates FNB, FDNB and FTNB, it is possible to note that the interaction between the hydrogen atom in the amine and the oxygen atom in the o-NO₂ group diminishes from the FTNB to the FNB substrate. These differences suggest that the presence of only one NO₂ substituent enhances the strength of the HB. On the other hand, when there are three NO₂ substituents, the HB is compensated with the enhanced electrophilic power of the system. In other words, the system enhances the HB favouring the nucleophile–electrophile interaction and when there is a more electrophilic substrate, the HB is not so important because the interaction between the substrate and the nucleophile will be driven by an electrostatic electrophile–nucleophile interaction.

In order to highlight the relevance of the second order interaction energies, a complementary NBODEI procedure was performed. This procedure deletes one or various second order interactions and recalculates the density and energy of the system without them. In the present case this analysis is relevant for it allows one to quantify how important is the HB interaction in the reaction mechanism (Table 2, column ΔE). This interaction highlights the stabilizing net effect that the HB has in the TS structures and the ground state of the nucleophiles denoted as reactants (R). Note that for propylamine, piperidine and morpholine there are enhancements of about 10 kcal mol⁻¹ at the TS structure and 2 kcal mol⁻¹ at the reactants state. For

quinuclidine, the deletion has a marginal effect and for hydrazine the effect is also lower, thereby revealing that the alpha effect is dominant over the HB. The deletion technique applied to the system coordinated with a water molecule shows that HB effects are marginal. Finally, the deletion of HB interactions in the substrates FNB, FDNB and FTNB has a similar effect to those previously discussed, because the deletion in FNB enhances the energy of the system more than in the FDNB and even more than in the FTNB substrate. This result suggests that the HB is important when one or two NO₂ groups are present in the substrate structure.^{44,45} When two or three NO₂ groups are present, the electron withdrawing effects drive the process.

Conclusions

Specific nucleophile–electrophile interactions in nucleophilic aromatic substitution reactions towards 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene have been kinetically evaluated. The whole series undergoes S_NAr reactions where the formation of the Meisenheimer complex is rate determining. Theoretical studies concerning specific interactions have been discussed in detail. HB effects followed along the intrinsic reaction coordinate profile present a dual role: upon formation of HB interaction, both the electrophile and nucleophile become electronically activated. Using these results, it is possible to establish a hierarchy of reactivity that is in agreement with the experimental data. Those amines bearing an acidic hydrogen atom display similar interactions towards the common substrate. The alpha nucleophile hydrazine presents two stabilizing interactions with the substrate: a moderate HB and a second one established between the lone pair of the alpha nitrogen with the nucleophilic nitrogen atom of the amine. Second order energy perturbation energy analysis highlights the strong interaction between the *o*-NO₂ group and the acidic hydrogen atom of the amine. On the other hand, the NBO analysis performed on hydrazine emphasizes the alpha effect in the form of an interaction between the lone pair and the forming N–C bond. Overall, the present study strongly suggests that theoretical analysis must be performed at the activated TS structure, because the static model developed around the reactant states hides most of the relevant features that characterize the aromatic substitution reactions.

Experimental section

Materials

Substrates and nucleophiles were of the highest quality available as commercial products by Sigma-Aldrich. 2,4-Dinitro-*N*-*n*-propylaniline synthesis: To a stirred solution of 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (200 mg, 1.07 mmol) in dry DMSO (2.0 mL), containing potassium carbonate (280 mg, 2.03 mmol), was slowly added *n*-propylamine (72 mg, 1.22 mmol). Stirring was continued for 2 h at room temperature and the reaction mixture was poured onto ice-water (20 g). The solid was

filtered, washed with water, dried and recrystallized from dichloromethane–hexane (1:1) to give 2,4-dinitro-*N*-*n*-propylaniline (170 mg, 70%), mp 98–100 °C (Lit.⁴⁶ 100–102 °C). IR (KBr) ν_{\max} cm⁻¹ 3380, 3100, 1630, 1590, 1520, 1420, 1350, 1300. ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.83 (sextuplet, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.59 (br s, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 11.9, 22.5, 45.7, 114.3, 124.8, 130.7, 130.8, 136.3, 148.8.

Kinetic measurements

The kinetics of the reactions were carried out spectrophotometrically by means of a diode array spectrophotometer in aqueous solution, at 25.0 ± 0.1 °C, ionic strength 0.2 M (KCl), at three different pH values maintained by partial protonation of the amines. The reactions, studied under excess of the amine over the substrate, were started by injection of a substrate stock solution in acetonitrile (10 μ L) into the amine aqueous solution (2.5 mL in the spectrophotometric cell). The initial substrate concentration was about 10⁻⁴ M. Pseudo-first-order rate coefficients (*k*_{obs}) were found for all reactions; these were determined by means of the spectrophotometer kinetic software for first order reactions at 380 nm corresponding to the 2,4-dinitro-*N*-propylaniline like reaction products. More details are given in ESI.†

Theoretical studies

Transition state calculations for the reaction between FDNB towards the amines discussed were fully optimized at the B3LYP/6-31+G(d) level of theory, except for quinuclidine which were calculated at the M05-2x/6-31+G(d) level of theory due to the impossibility to find minima with the B3LYP Hamiltonian. After the TS optimization procedure, frequency calculations were performed to confirm that the stationary points connect smoothly reactants and the MC intermediate with the presence of only one imaginary frequency. A selection of at least 30 points in the reaction profile were taken into account and over it the Fukui function was obtained using a method previously reported elsewhere.⁴⁷ The NBO analysis was performed with the NBO 3.1 subroutine.⁴² All the calculations were performed using the Gaussian 03 package.⁴⁸

Acknowledgements

This work was supported by Project ICM-P10-003-F, CILIS, granted by Fondo de Innovación para la Competitividad, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, Chile, and FONDECYT projects 1100492 and 1110062. R.O.-T. thanks CONICYT for a doctoral fellowship.

Notes and references

- 1 J. F. Bunnett and R. J. Morath, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5051–5055.

- 2 C. F. Bernasconi and R. H. De Rossi, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 44–49.
- 3 M. F. Hawthorne, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 6358–6360.
- 4 J. F. Bunnett, R. J. Morath and T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5055–5057.
- 5 N. Chéron, L. El Kaïm, L. Grimaud and P. Fleurat-Lessard, *Chem.-Eur. J.*, 2011, **17**, 14929–14934.
- 6 C. E. S. Alvaro, A. D. Ayala and N. S. Nudelman, *J. Phys. Org. Chem.*, 2011, **24**, 101–109.
- 7 L. Zingaretti, L. Boscatto, S. M. Chiacchiera and J. J. Silber, *ARKIVOC*, 2003, **2003**, 189–200.
- 8 R. Gordillo, T. Dudding, C. D. Anderson and K. N. Houk, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 501–503.
- 9 I. H. Um, S. W. Min and J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8797–8803.
- 10 I. H. Um, E. J. Lee, J. A. Seok and K. H. Kim, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7530–7536.
- 11 E. A. Castro, P. R. Campodónico, R. Contreras, P. Fuentealba, J. G. Santos, J. R. Leis, L. García-Río, J. A. Saez and L. R. Domingo, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 2555–2562.
- 12 J. F. Bunnett and R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, 1951, **49**, 273–412.
- 13 O. Banjoko and I. A. Babatunde, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 4645–4654.
- 14 M. Jacobsson, J. Oxgaard, C. O. Abrahamsson, P. O. Norrby, W. A. Goddard III and U. Ellervik, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 3954–3960.
- 15 F. D'Anna, V. Frenna, R. Noto, V. Pace and D. Spinelli, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5144–5150.
- 16 O. Acevedo and W. L. Jorgensen, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2881–2884.
- 17 P. M. Mancini, G. Fortunato, C. Adam, L. R. Vottero and A. J. Terenzani, *J. Phys. Org. Chem.*, 2002, **15**, 258–269.
- 18 P. M. E. Mancini, A. Terenzani, C. Adam and L. R. Vottero, *J. Phys. Org. Chem.*, 1999, **12**, 430–440.
- 19 M. R. Crampton, T. A. Emokpae and C. Isanbor, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 1378–1383.
- 20 M. R. Crampton, T. A. Emokpae, C. Isanbor, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard and R. Mondal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 1222–1230.
- 21 M. R. Crampton, T. A. Emokpae, J. A. K. Howard, C. Isanbor and R. Mondal, *J. Phys. Org. Chem.*, 2004, **17**, 65–70.
- 22 I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey and J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738–9746.
- 23 W. P. Jencks and J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 675–681.
- 24 W. P. Jencks and J. Carriuolo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, **82**, 1778–1786.
- 25 Y. Ren and H. Yamataka, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5660–5667.
- 26 J. O. Edwards and R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, **84**, 16–24.
- 27 E. Bunce and I. H. Um, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 7801–7825.
- 28 T. Kanzian, T. A. Nigst, A. Maier, S. Pichl and H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, **2009**, 6379–6385.
- 29 I.-H. Um, S.-M. Chun, O.-M. Chae, M. Fujio and Y. Tsuno, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3166–3172.
- 30 T. A. Emokpae and N. V. Atasié, *Int. J. Chem. Kinet.*, 2005, **37**, 744–750.
- 31 G. Pattison, G. Sandford, E. V. B. Wallace, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, J. A. Christopher and D. D. Miller, *J. Heterocycl. Chem.*, 2008, **45**, 143–147.
- 32 C. J. M. Stirling, *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 198–203.
- 33 E. Uggerud, *Chem.-Eur. J.*, 2006, **12**, 1127–1136.
- 34 A. Cedillo, R. Contreras, M. Galván, A. Aizman, J. Andrés and V. S. Safont, *J. Phys. Chem. A*, 2007, **111**, 2442–2447.
- 35 R. G. Parr, L. V. Szentpály and S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 1922–1924.
- 36 R. Contreras, J. Andrés, V. S. Safont, P. Campodonico and J. G. Santos, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 5588–5593.
- 37 T. Koopmans, *Physica*, 1934, **1**, 104–113.
- 38 P. Fuentealba, P. Pérez and R. Contreras, *J. Chem. Phys.*, 2000, **113**, 2544–2551.
- 39 P. R. Campodonico, A. Aizman and R. Contreras, *Chem. Phys. Lett.*, 2006, **422**, 340–344.
- 40 I. Fernández, G. Frenking and E. Uggerud, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2971–2980.
- 41 R. Ormazábal-Toledo, P. R. Campodónico and R. Contreras, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 822–824.
- 42 E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter and F. Weinhold, NBO Version 3.1.
- 43 A. E. Reed, L. A. Curtiss and F. Weinhold, *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 899–926.
- 44 I. H. Um, L. R. Im, J. S. Kang, S. S. Bursey and J. M. Dust, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 9738–9746.
- 45 R. Ormazábal-Toledo, R. Contreras and P. R. Campodónico, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 1091–1097.
- 46 P. Gangopadhyay and T. P. Radhakrishnan, *Chem. Mater.*, 2000, **12**, 3362–3368.
- 47 R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván and P. Pérez, *Chem. Phys. Lett.*, 1999, **304**, 405–413.
- 48 M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, A. Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez and J. A. Pople, *Gaussian 03, Rev. E.01*, 2004.

Reactivity Indices Profile: A Companion Tool of the Potential Energy Surface for the Analysis of Reaction Mechanisms. Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions as Test Case

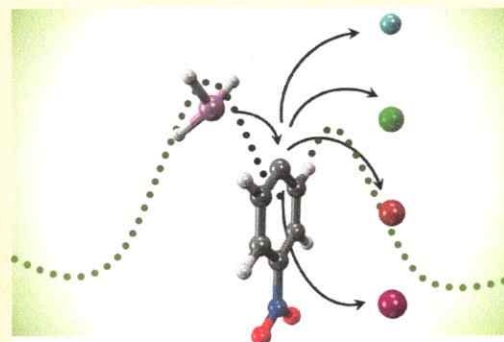
Rodrigo Ormazábal-Toledo,^{*,†} Renato Contreras,[†] and Paola R. Campodónico[‡]

[†]Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago, Chile

[‡]Instituto de Ciencias, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago 7710162, Chile

Supporting Information

ABSTRACT: We herein report on the usefulness of the reactivity indices profiles along a reaction coordinate. The model is tested to fully describe the reaction mechanism of the title reactions. Group nucleophilicity and electrophilicity profiles help describe the bond-breaking/bond-formation processes and the intramolecular electron density reorganization. The reactivity indices' profile analysis is consistently complemented with hydrogen bonding (HB) effects along the reaction coordinate: the final outcome of the reaction is determined by the stage at which the HB complex can be formed. Transition-state structures located for six reactions studied, including the charged nucleophile thiocyanate, show that the main stabilizing interaction is that formed between the hydrogen atom of the nucleophile and the *o*-NO₂ group. This result discards the role of HB interaction between the nucleophile and the leaving group previously proposed in the literature.



INTRODUCTION

The analysis of the global and regional response functions of the conceptual density functional theory along a well-defined reaction coordinate may become an extremely useful tool to deal with several problems related to the way in which a chemical reaction occurs.¹ For instance, the information embodied in the analysis of reactivity indices along the intrinsic reaction coordinate (IRC) may give important clues about the factors that determine the rate-limiting step, the stability of possible reaction intermediates or transition state (TS) structures, and a semi-quantitative ordering of nucleophilicity, electrophilicity, and leaving group abilities (nucleofugality). Profiles of hardness and softness and electronic chemical potential have been proposed to study internal rotations of molecules and simple proton-transfer processes.^{2–7}

In this study, we illustrate how the fugality and philicity indices profiles can assist the analysis of a reaction mechanism. The model reaction used is the nucleophilic aromatic substitution of 1-*X*-2,4-dinitrobenzenes (XDNB, X = F, Cl, Br, I) toward morpholine.^{8,9} Scheme 1 summarizes the general reaction mechanism.¹⁰

The generally accepted S_NAr mechanism occurs in activated aromatic compounds bearing good leaving groups (LG). The first step is the nucleophilic attack toward the aromatic ring, leading to the formation of an anionic σ -adduct named Meisenheimer complex (MC). In a second step, the leaving group detaches after an intramolecular proton transfer from the nucleophile to the LG. This last step may or may not proceed

via a catalyzed pathway promoted by a second nucleophile molecule.¹⁰

The S_NAr reaction has been previously analyzed by Um et al.^{8,11} These authors proposed a linear relationship between Pauling's electronegativity of the isolated halides X = F, Cl, Br, and I with the rate coefficient k_1 in Scheme 1 for the reaction of XDNB toward secondary alicyclic amines in MeCN and water. The k_1 coefficient only yields information about the first step of the reaction. Because in this type of reactions the leaving group departure takes place after the MC formation, the k_1 coefficient does not contain information about its nucleofugality. Many years earlier, Parker found the opposite relationship for the reaction of XDNB toward thiocyanate in DMF.^{12,13} Figure 1 shows a comparison between those results.

Our working hypothesis establishes that the answer to the different behavior observed for the same family may not be in the isolated halide but in the halides in their valence state; that is, the correct answer can be assessed by following their properties (including electronegativity and the related properties) along the reaction coordinate.

The expressions for the reactivity indices pertinent for this study, which include the global nucleophilicity¹⁴ (ω^-) and its regional (group) counterpart (ω_G^-) as well as the global electrophilicity¹⁵ (ω^+) and its regional (group) counterpart (ω_G^+) indices, are defined as follows:

Received: November 15, 2012

Published: January 4, 2013

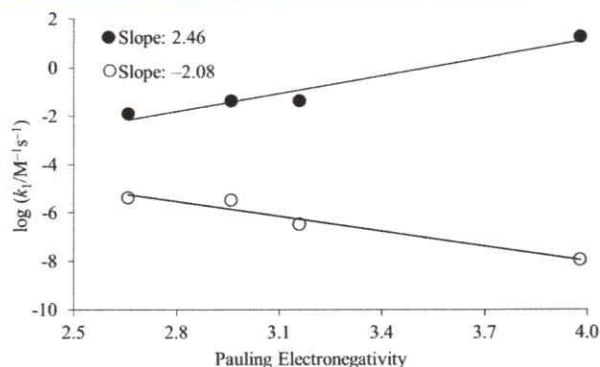
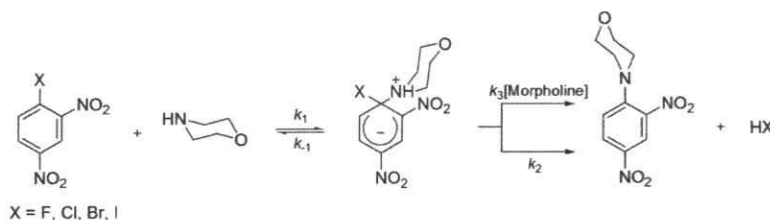
Scheme 1. General S_NAr Reaction Mechanism

Figure 1. Plots of $\log k_1$ vs electronegativity for reaction of XDNB toward morpholine (filled circles, taken from ref 8) and thiocyanate (empty circles, taken from ref 11). The $\log k_1$ value for the reaction between FDNB and thiocyanate was extrapolated from the published results in ref 11.

$$\omega_G^- = \sum_{k \in G} f_k^- \omega^-; \omega^- = \epsilon_{\text{HOMO}} \quad (1)$$

$$\omega_G^+ = \sum_{k \in G} f_k^+ \omega^+; \omega^+ = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (2)$$

They are expressed in terms of the electronic chemical potential (μ , the negative of electronegativity) and the chemical hardness (η). The regional (or group) quantities are projected by using the appropriate electrophilic or nucleophilic Fukui functions f_k^+ and f_k^- , respectively, using a method described elsewhere.^{16,17} The electronic chemical potential and the chemical hardness were obtained using the frontier molecular orbital HOMO and LUMO.¹⁸

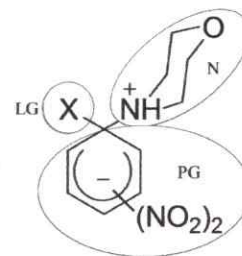
Before proceeding with the analysis of the reactivity indices, we must define the different molecular regions describing the nucleophile (N), the permanent group (PG), and the leaving group (LG) using an arbitrary fragmentation scheme.¹⁹ The partitioned model is shown in Scheme 2.

RESULTS AND DISCUSSION

Figure 2 displays the TS structures calculated for the six reactions under study.

From the geometric parameters in Figure 2, it is possible to note that the distance between the acidic center in the amine and the LG is large and the hydrogen bond that could be formed will be weak. The distance measured in the hydrogen bond with the *o*-NO₂ group at the TS is within the range of 2.03 Å for X = F to 2.11 Å for X = I. On the other hand, the hydrogen bond with the LG group is larger and is between 2.45 Å and 3.01 Å when X = F and X = I, respectively. In the case of propylamine, the situation is similar, and the hydrogen bond to the *o*-NO₂ is 2.10 Å and with the LG is 2.49 Å. At the other

Scheme 2. General Fragmentation Model of the Electrophile–Nucleophile Pair^a



^aLG, PG, and N stand for leaving group, permanent group, and nucleophile, respectively.

stationary points, namely the R and MC stages, the situation is similar, reinforcing that the main interaction is that formed with the *o*-NO₂ group. Note that for the case of thiocyanate as nucleophile (last structure in Figure 2) the TS structure shows the weakest electrophile/nucleophile interactions.

Figure 3 shows the group electrophilicity profiles for each reaction considered. The analysis is performed within the region including the transition state associated with the nucleophilic attack and the MC formation.

Note that, as expected, the electrophilicity at the N moiety (Figure 3a) is consistently predicted as marginal for the whole series of X = F, Cl, Br, and I. Figure 3b displays the group electrophilicity at the LG moiety. The main result is the sudden enhancement of the electrophilicity of iodine derivative. This result implies that iodine may detach as LG at an early stage of the reaction (prior to the intramolecular proton transfer, see Scheme 1), in agreement with the proposal made by Um et al.⁸ Figure 3c illustrates the role of the PG as an electron acceptor fragment within the superstructure shown in Scheme 2. Note that at the MC region the PG becomes electronically saturated. At this point, the intramolecular charge transfer has finished, with the only exception being iodine, which as shown in Figure 3b has begun to detach from the structure in the form of iodide. In summary, the group electrophilicity profile encompasses the entire collection of information about bond formation/bond breaking processes.

Figure 4 shows the profiles associated with the group nucleophilicity of the three fragments defined in Scheme 2.

Figure 4a displays the group nucleophilicity centered at the morpholine moiety. It may be seen that this property dramatically diminishes toward the MC formation for the whole series. The charge transferred from the nucleophile reaches its minimum after the nucleophilic attack. Note that the nucleophilicity centered on the LG and PG fragments (parts b and c, respectively, of Figure 4) reach a maximum value, a result suggesting that the charge is accepted by the PG moiety and redirected to the LG moiety. Even though in all cases the

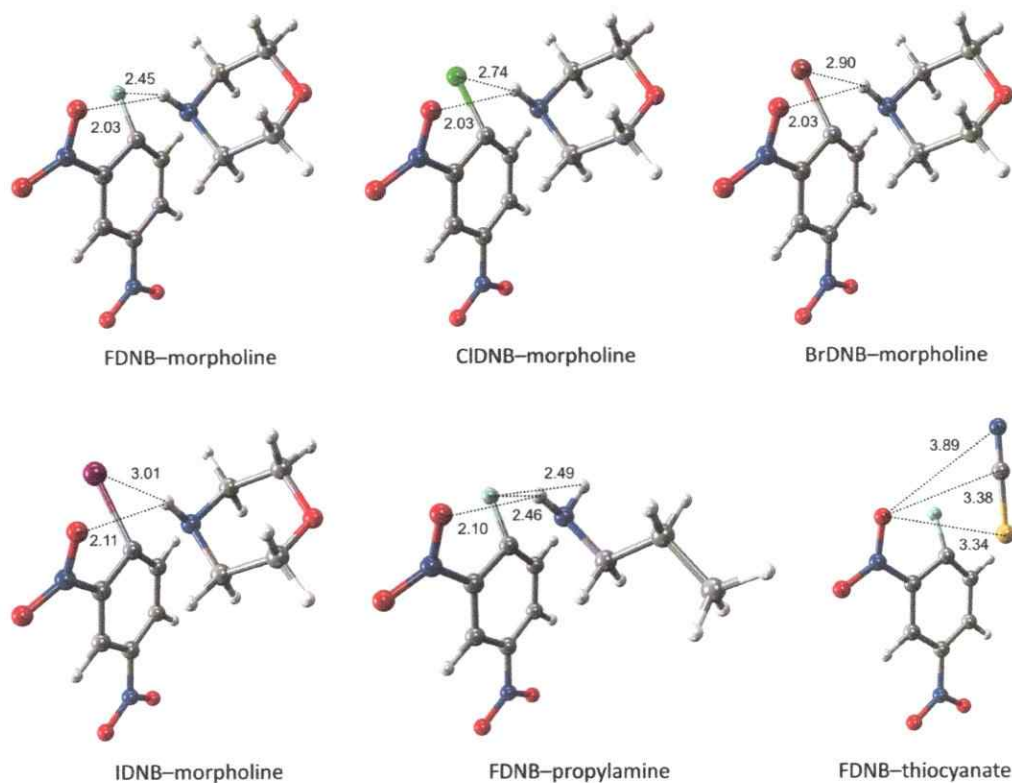


Figure 2. Transition-state structures calculated at the M05-2x/6-31+G(d) level of theory. Distances are in angstroms.

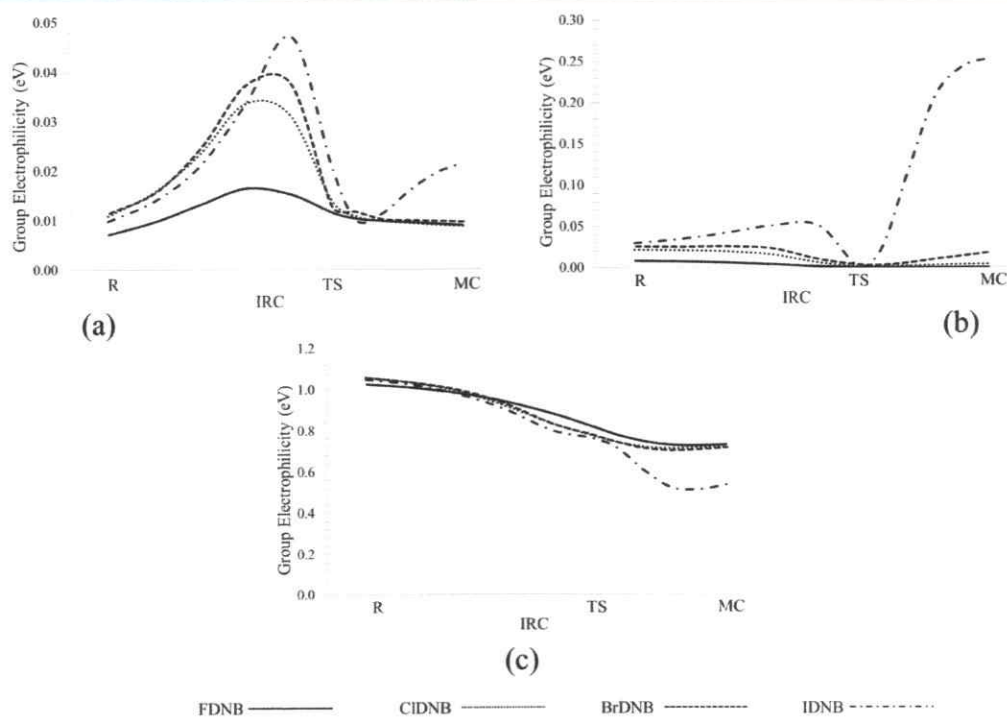


Figure 3. Profiles of group electrophilicity of the fragments centered in the moieties corresponding to: (a) nucleophile, (b) leaving group, and (c) permanent group for the reaction between morpholine toward the XDNB series (X = F, Cl, Br, and I).

nucleophile is the same (morpholine), it is important to stress that the maximum values of the group nucleophilicity of the N moiety are different: 7.29, 6.91, 6.56, and 6.11 eV for X = F, Cl,

Br, and I, respectively. This result is relevant because it shows that each substrate interacts in a different way with respect to the nucleophile, and depending on the LG moiety the aromatic

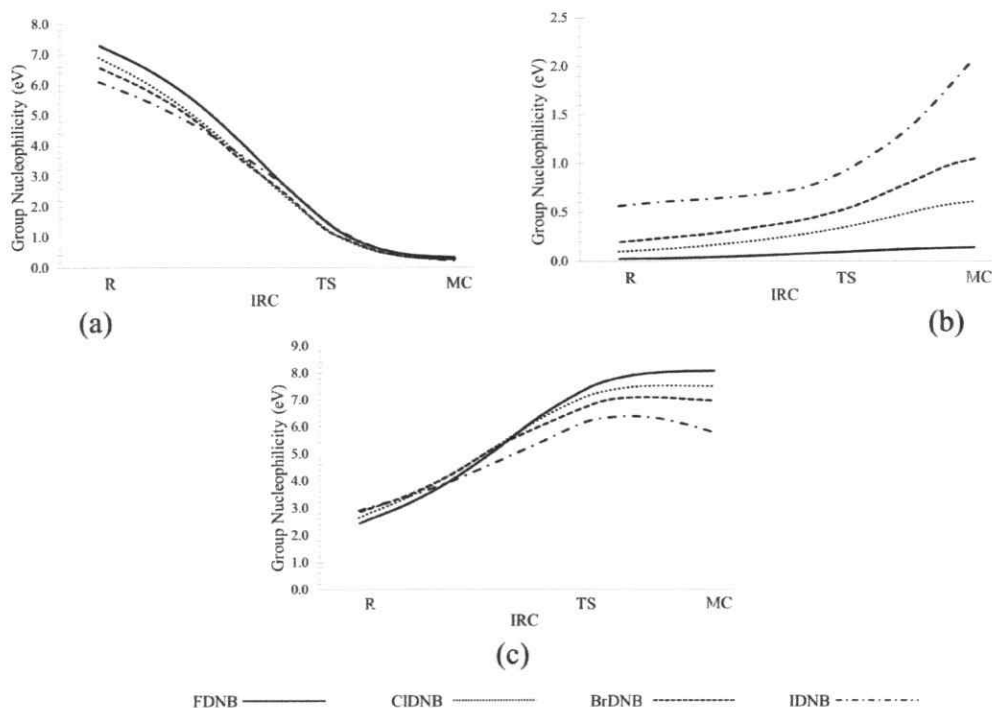


Figure 4. Group nucleophilicity profiles centered in the (a) nucleophile, (b) leaving group, and (c) permanent group for the reaction between morpholine toward 1-X-2,4-dinitrobenzene series (X = F, Cl, Br, I).

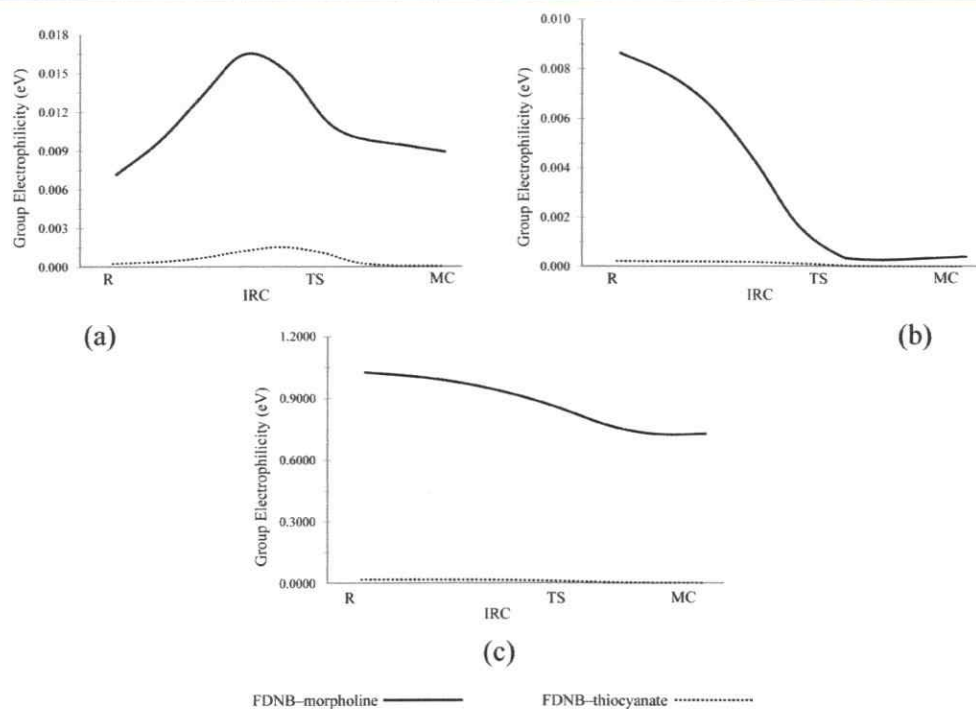


Figure 5. Group electrophilicity profiles centered in the (a) nucleophile, (b) leaving group, and (c) permanent group for the reaction between morpholine and thiocyanate toward FDNB.

ring may receive a different amount of charge. In Figure 4a, the nucleophilic group donates electronic charge, which is accepted and stabilized at the PG (Figure 4c) and after the TS stage of the reaction redirects this electronic charge toward the LG (Figure 4b). Furthermore, for IDNB, after the TS stage, the PG

diminishes its group nucleophilicity by ca. 1.0 eV, thereby indicating that some electronic charge may be further transferred toward the LG. The confirmation of this intramolecular charge transfer is illustrated by the fact that this moiety enhances its nucleophilicity in about the same quantity

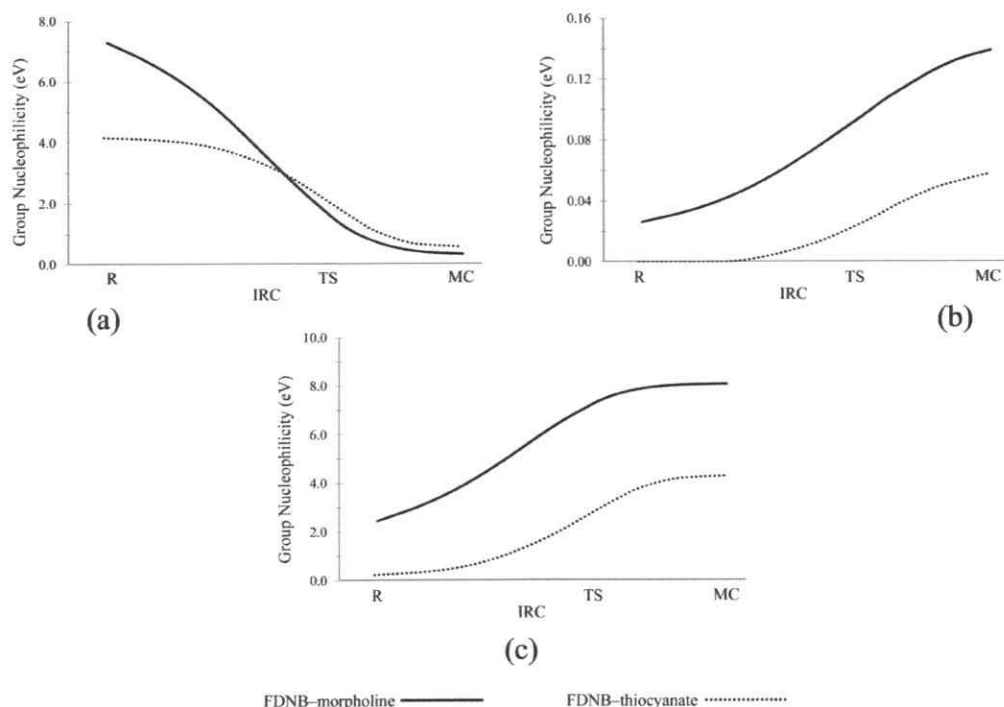


Figure 6. Group nucleophilicity profiles centered in the (a) nucleophile, (b) leaving group, and (c) permanent group for the reaction between morpholine and thiocyanate toward FDNB.

(see Figure 4b). A similar description is observed for LG other than iodine. For instance, for FDNB the PG reaches a maximum without diminishing its group nucleophilicity: Figure 4b shows that for this derivative the LG moiety remains constant along the pathway. In summary, group nucleophilicity profiles also add useful information about intramolecular charge transfer, a process that cannot be quantitatively described by experimental methods.

The effect of intermolecular hydrogen bonding (HB) on the reaction mechanism adds complementary information about the nucleofugality patterns observed for these systems. The electronic analysis may be compared with the experimental results reported by Parker et al. for S_NAr reactions of the same substrates with anionic nucleophiles.^{12,13} Therefore, the following LG ability ordering was proposed: $I > Br > Cl$. In Parker's systems there is not the possibility of such HB interactions because of the nature of the nucleophiles, although the electronic analysis performed above still applies. Following a suggestion by a reviewer, we performed an additional reactivity indices profile analysis for the reaction of FDNB toward thiocyanate and compared these results against the reaction of morpholine with the same substrate. Figures 5 and 6 summarize the result of the electrophilicity and nucleophilicity profiles, respectively. It may be seen that the electrophilicity of the morpholine system is clearly more enhanced as compared to thiocyanate. In the PG (Figure 5c), the activating effect of thiocyanate is marginal. Overall, this comparison highlights that for morpholine as nucleophile, the charge transfer effect toward the substrate FDNB is clearly higher than having thiocyanate as nucleophile. This effect has also consequence on the intramolecular HB formation at the TS. This result is completely in line with the electrophilicity ordering proposed by Parker¹³ and Um.⁸

Figure 6 displays the group nucleophilicity profiles for the reaction of morpholine and thiocyanate toward FDNB. It may be seen that morpholine becomes more nucleophilically activated than thiocyanate (Figure 6a). Figure 6b reveals that, as shown previously, the LG moiety has not a significant effect on the nucleophilic attack step of the reaction. The analysis of Figure 6a,c suggests that the nucleophile/electrophile interaction induced by an intramolecular HB formation activates both the nucleophile and the substrate. This comparison reinforces again the hypothesis that intramolecular HB formation at the TS facilitates the nucleophilic attack.

Following the proposal of Um et al., the reaction pathway can be modified by the nature of the nucleophile⁸ or by solvent effects.¹¹ In systems where HB interactions are feasible, the LG is the complex $H-X$, not X^- . The final situation will be determined by the stage of the reaction at which the HB complex can be formed. It is then clear from Figure 4b that the IDNB substrate may release its LG before the proton-transfer step because the iodide anion is a good leaving group. Because of the stability of iodide and bromide, the proton transfer from the amine attached to the PG to the LG can be predicted as a very slow process. On the other hand, fluoride and chloride are less stable than the former and therefore the release from the MC is expected to be a slow process which may be assisted by proton transfer from the amine. This result definitely explains the apparent contradictory outcomes reported by Um⁸ and Parker¹³ and condensed in Figure 1. For instance, when the nucleophiles have acidic protons the nucleofugality trend is expected to change to: $F > Cl > Br > I$.

Additional useful information that can complement the reactivity indices profiles may be obtained from natural bond orbital analysis (NBO),^{20,21} including HB effects. It is well-known that the main interaction in S_NAr reactions is that formed between the σ -NO₂ fragment in the PG and the proton

in the nucleophile.^{9,22–24} Second-order perturbation theory analysis is a tool that permits understanding of the interaction from a localized nonbonding orbital (NBO) of an idealized Lewis structure with an empty non-Lewis orbital (see Table 1).

Table 1. Second-Order Perturbation Analysis Performed for the XDNB Substrates in the Reaction with Morpholine at Reactants, Transition State, and the Meisenheimer Complex Intermediate^a

X	nucleophile	reactants	transition state	MC intermediate
F	morpholine	2.9 (2.33)	10.4 (2.03)	22.7 (1.84)
Cl	morpholine	2.9 (2.31)	10.5 (2.03)	21.1 (1.86)
Br	morpholine	2.5 (2.35)	10.5 (2.03)	18.7 (1.88)
I	morpholine	1.8 (2.41)	6.7 (2.11)	13.7 (1.96)
F	thiocyanate ^b			

^aThe interaction presented is that formed between the antibonding N–H orbital in the nucleophile and the lone pairs in the oxygen atom at the *o*-NO₂ group. All values are expressed in kcal/mol. The hydrogen bond lengths for the same interaction expressed in Å are shown in parentheses. ^bThis system does not display any significant nucleophile/electrophile interaction.

For each donor and acceptor orbital *i* and *j*, for example, the energy of stabilization is denoted by *E*₂ and is evaluated as

$$E_2 = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F(i, j)^2}{\epsilon_j - \epsilon_i} \quad (3)$$

where *q_i* is the donor orbital occupancy, ϵ_i and ϵ_j are diagonal elements, and *F*(*i, j*) is the off-diagonal element of the Fock matrix.

The second-order perturbation theory analysis summarized in Table 1 shows the energy values for the antibonding N–H orbital in the nucleophile and the lone pairs in the oxygen atom at the *o*-NO₂ group. This interaction in the whole series of substrates at the reactants stage shows similar and lower values than for the other stationary points in the energy profiles. This result is natural because at this stage of the reaction the species involved are very far away. However, at the transition state the values are similar for X = F, Cl, and Br and lower for X = I. These results illustrate the stabilizing role of the hydrogen bond, which is in agreement with the kinetic data reported by Um et al.⁸ The marginal interaction in IDNB is interpreted as a lower stabilizing attraction and consequently a slower reaction. Finally, at the Meisenheimer complex stage this interaction is different and depends upon the LG present in each substrate. For X = F, *E*₂ = 22.7 kcal/mol and diminishes toward X = I for which *E*₂ = 13.7 kcal/mol. These results are interpreted here on the basis of the net stabilizing effect of the hydrogen bond. Furthermore, the NBO analysis reinforces the analysis obtained by the reactivity indices profiles: together with the results from Figure 3, the MC complex formed for X = I is unstable, and this result suggests again that iodide may leave the system before the proton transfer is completed. The stabilization of the system is achieved by an electrostatic interaction between the anion Γ and the amine/permanent group fragment (the electrofuge). On the other hand, when X = F, the Meisenheimer complex is totally formed and the driving stabilizing interaction is that promoted by hydrogen bond formation as expected from Figure 2 and geometric parameters in Tables 1 and 2.

A final item is worth mentioning. Second-order perturbation analysis was performed considering the possibility of hydrogen

Table 2. Second-Order Perturbation Analysis Performed for the XDNB Substrates in the Reaction with Morpholine and Propylamine at Reactants, Transition State, and the Meisenheimer Complex Intermediate^a

LG	nucleophile	reactants	transition state	MC intermediate
F	morpholine	<0.1 (2.75)	<0.1 (2.45)	<0.1 (2.38)
Cl	morpholine	<0.1 (2.96)	<0.1 (2.74)	<0.1 (2.69)
Br	morpholine	<0.5 (3.04)	<0.5 (2.90)	0.6 (2.77)
I	morpholine	<0.5 (3.23)	<0.5 (3.01)	0.7 (2.96)
F	propylamine	<0.1 (2.88)	<0.1 (2.46)	<0.1 (2.37)
F	thiocyanate ^b			

^aThe interaction presented is that formed between the antibonding N–H orbital in the nucleophile and the lone pairs at the leaving group. All values are expressed in kcal/mol. The hydrogen bond lengths for the same interaction expressed in Å are shown in parentheses. ^bThis system does not display any significant nucleophile/electrophile interaction.

bonding between the acidic hydrogen atom in the nucleophile and the LG. This possibility was considered on the basis of the proposed catalytic scheme suggested by Um et al.⁸ The results obtained are summarized in Table 2. In order to make reliable comparisons, we considered a primary amine (propylamine) as nucleophile. This amine has two acidic hydrogen atoms in the nucleophilic center and could form a dual hydrogen bond: one with the *o*-NO₂ group and the other one with the LG.

The results in Table 2 are relevant because they show that the main stabilizing interaction is that formed with the *o*-NO₂ group along the reaction coordinate. Note that all values shown in Table 2 are marginal, which demonstrates that the interaction proposed by Um et al. may be not one of the main factors on which the reaction mechanism depends. The result that the main stabilization of the transition state is provided by the *o*-NO₂ group and not by hydrogen bonding with the leaving group are stressed by the HB distances at the stationary points along the IRC in Tables 1 and 2. Note that for the case of thiocyanate the second-order perturbation analysis consistently predicts that this nucleophile will have negligible orbital interaction, thereby producing a marginal electrophilic activation of FDNB moiety at the TS.

CONCLUSIONS

We have illustrated the reliability and usefulness of the reactivity indices profiles along a reaction coordinate. Group nucleophilicity and electrophilicity profiles help in describing the bond-breaking/bond-formation processes. Specifically, the group electrophilicity profile correctly discriminates the different nucleofugality of iodine as compared to F, Cl, and Br derivatives: iodine may detach as LG at an early stage of the reaction. The group nucleophilicity centered on the LG and PG fragments describes the electron density reorganization: the charge is accepted by the PG moiety and redirected to the LG moiety. This result is relevant for it shows that each substrate interacts in a different way respect to the nucleophile, and depending on the LG moiety the aromatic ring may receive a different amount of charge. The reactivity indices profile analysis is consistently complemented with hydrogen bonding effects: the reaction pathway will be determined by the stage of the reaction at which the HB complex can be formed. Finally, NBO analysis reinforces the results obtained from the reactivity indices profiles. The MC complex formed for X = I is unstable, and this result suggests again that iodide may leave the system

before the proton transfer is completed. Transition states located for the six reactions studied, including thiocyanate as nucleophile suggest that the main stabilizing interaction is that formed with the *o*-NO₂ group along the reaction coordinate. The nucleophile thiocyanate appears as a limiting case where the electrophile/nucleophile interactions are marginal. This result discards the role of HB interaction with the leaving group as it was previously reported in literature.

■ EXPERIMENTAL SECTION

Computational Details. All of the transition-state structures were fully optimized at the M05-2x/6-31+G(d) level of theory.²⁵ After the optimization procedure, frequency calculations were performed in order to verify the presence of only one anomalous vibration associated to the bond-forming/bond-breaking process. With this information, an IRC calculation was performed to obtain the reaction profile that smoothly connects reactants and the MC intermediate. Finally, the Fukui function^{16,17} and NBO analysis^{20,21} were performed on selected points along the IRC using a method described elsewhere. All of the calculations were performed using the Gaussian 03 suite of programs.²⁶

■ ASSOCIATED CONTENT

■ Supporting Information

Cartesian coordinates, energy, and harmonic analysis for all transition-state structures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Tel: (+56 2) 29787272. Fax: (+56 2) 2713888. E-mail: rormazabalt@u.uchile.cl

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Project ICM-P10-003-F, CILIS, granted by Fondo de Innovación para la Competitividad, del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, Chile, and FONDECYT projects 1100492 and 1110062. R.O.-T. thanks CONICYT for a doctoral fellowship.

■ REFERENCES

- (1) Miño, G.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5769.
- (2) Chandra, A. K.; Uchimaru, T. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 3578.
- (3) Chamorro, E.; Chattaraj, P. K.; Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 7068.
- (4) Elango, M.; Parthasarathi, R.; Subramanian, V.; Sarkar, U.; Chattaraj, P. K. *THEOCHEM* **2005**, *723*, 43.
- (5) Jaque, P.; Toro-Labbé, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 995.
- (6) Kar, T.; Scheiner, S. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 8121.
- (7) Kar, T.; Scheiner, S.; Sannigrahi, A. B. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5967.
- (8) Um, I. H.; Im, L. R.; Kang, J. S.; Burse, S. S.; Dust, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9738.
- (9) Senger, N. A.; Bo, B.; Cheng, Q.; Keeffe, J. R.; Gronert, S.; Wu, W. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9535.
- (10) Banjoko, O.; Babatunde, I. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4645.
- (11) Um, I. H.; Min, S. W.; Dust, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8797.
- (12) Cox, B. G.; Parker, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 408.
- (13) Parker, A. J. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 1.
- (14) Contreras, R.; Andres, J.; Safont, V. S.; Campodonico, P.; Santos, J. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5588.
- (15) Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
- (16) Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405.
- (17) Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2544.
- (18) Koopmans, T. *Physica* **1934**, *1*, 104.
- (19) Ormazábal-Toledo, R.; Campodonico, P. R.; Contreras, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 822.
- (20) Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1.
- (21) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
- (22) Bunnett, J. F.; Morath, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5051.
- (23) Bunnett, J. F.; Morath, R. J.; Okamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5055.
- (24) Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 14929.
- (25) Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2005**, *123*, 1.
- (26) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Laham, A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03, Rev. E.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004.

Are Electrophilicity and Electrofugality Related Concepts? A Density Functional Theory Study

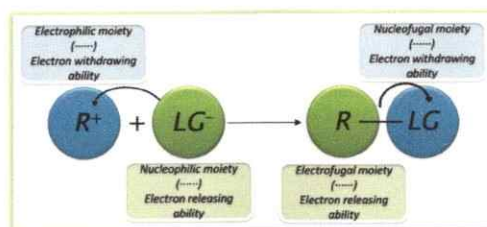
Rodrigo Ormazábal-Toledo,^{*,†} Paola R. Campodónico,[‡] and Renato Contreras[†]

Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653-Santiago, Chile, and Instituto de Ciencias, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, código postal 771-0162, Santiago, Chile

rormazabal@u.uchile.cl

Received December 14, 2010

ABSTRACT



It is proposed that the electrofugality of a fragment within a molecule is determined by its group nucleophilicity. The variation of electrofugality should be tightly related to the electron releasing ability of the substituent attached to the electrofuge moiety. This contribution closes the set of relationships between philicity and fugality quantities: while nucleofugality appears related to the group electrophilicity of the leaving group, electrofugality is related to the group nucleophilicity of the permanent group.

Electrophilicity,¹ nucleophilicity,² and their parent concepts nucleofugality³ and electrofugality⁴ provide useful information to understand polar processes and to explain reaction mechanisms in organic chemistry. Experimental scales of electrophilicity, nucleophilicity, nucleofugality, and

electrofugality are now available for a significant number of molecules that participate in nucleophilic substitution and elimination reactions.^{1c,2a,2b,3c,3d,4a}

Within the universal scale of Mayr et al.,⁵ nucleophilicity (*N*) and electrophilicity (*E*) numbers are obtained from kinetic data using the following equation:

$$\log k_T = s(N + E) \quad (1)$$

[†] Universidad de Chile.

[‡] Clínica Alemana Universidad del Desarrollo.

(1) (a) Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512. (b) Parr, R. G.; v. Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922. (c) Campodónico, P. R.; Fuentealba, P.; Castro, E. A.; Santos, J. G.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1754.

(2) (a) Contreras, R.; Andrés, J.; Safont, V. S.; Campodónico, P. R.; Santos, J. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 5588. (b) Campodónico, P. R.; Santos, J. G.; Andrés, J.; Contreras, R. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, *17*, 273. (c) Jaramillo, P.; Pérez, P.; Contreras, R.; Tiznado, W.; Fuentealba, P. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8181.

(3) (a) Ayers, P. W.; Anderson, J. S. M.; Bartolotti, L. J. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *101*, 520. (b) Ayers, P. W.; Anderson, J. S. M.; Rodríguez, J. I.; Jawed, Z. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 1918. (c) Campodónico, P. R.; Aizman, A.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *422*, 340. (d) Campodónico, P. R.; Andrés, J.; Aizman, A.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *439*, 177. (e) Castro, E. A.; Aliaga, M.; Campodónico, P. R.; Cepeda, M.; Contreras, R.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9173.

(4) (a) Campodónico, P. R.; Pérez, C.; Aliaga, M.; Gazitúa, M.; Contreras, R. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447*, 375. (b) Denegri, B.; Minegishi, S.; Kronja, O.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2302.

(5) (a) Mayr, H.; Patz, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 938. (b) Mayr, H.; Bug, T.; Gotta, M. F.; Hering, N.; Irrgang, B.; Janker, B.; Kempf, B.; Loos, R.; Ofial, A. R.; Remennikov, G.; Schimmel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9500. (c) Lucius, R.; Loos, R.; Mayr, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 91. (d) Mayr, H.; Ofial, A. R. In *Carbocation Chemistry*; Olah, G. A., Prakash, G. K. S., Eds.; Wiley: Hoboken, NJ, 2004; Chapter 13, p 331. (e) Mayr, H.; Kempf, B.; Ofial, A. R. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66. (f) Mayr, H.; Ofial, A. R. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1807. (g) Mayr, H.; Ofial, A. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 584.

In eq 1, k_T is a second-order rate constant of the nucleophile–electrophile association recorded at temperature T , E is a nucleophile-independent electrophilicity parameter, and N and s are electrophile-independent and nucleophile-specific parameters, respectively.⁵ The parent concepts nucleofugality (Nf) and electrofugality (Ef) are experimentally deduced from a similar expression, namely,

$$\log k_T = s_f(Nf + Ef) \quad (2)$$

where the nucleofuge-specific parameters s_f and Nf refer to combinations of leaving groups with a reference nucleophile. Electrofugality is described by the single parameter Ef .^{4b}

Recently, the electrofugality order for a series of four compounds (benzhydryl cations in interaction with phenylsulfinate) has been established using an inverse relationship between Ef and E parameters.⁶ The resulting order of E was as follows: **17** > **18** > **19** > **20** (see Figure 1 for compound identification).

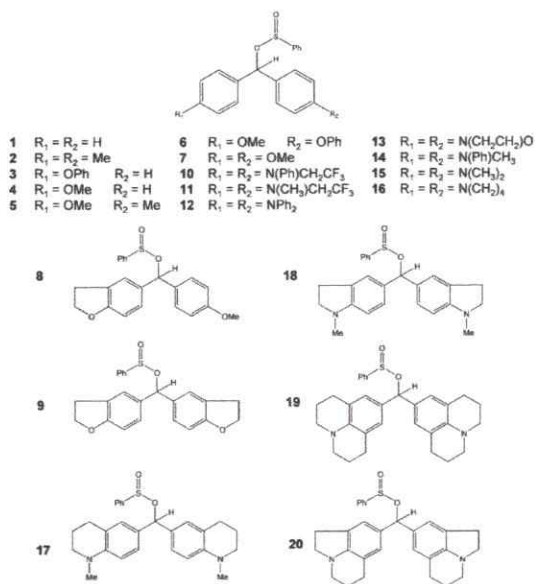


Figure 1. General structure of compounds used in the present study.

The relationship between $\log(k_2)$ and Ef for the interaction of benzhydrylium ions with phenylsulfinate is not linear: *the weakest electrophile is far from being the best electrofuge*.⁶ In our opinion, this result is natural because electrofugality is more likely related to the group nucleophilicity of the permanent group rather than its global electrophilicity. The model is summarized in Scheme 1 below:

According to this scheme, the best electrofuge will be the fragment displaying the highest group nucleophilicity because during the process of heterolytic bond cleavage the electrofuge is expected to act as an electron donor moiety.

Scheme 1. General Scheme for a Heterolytic Bond Cleavage Processes, Where R^+ Is the Electrofuge and LG^- Is the Nucleofuge



At the same time, the nucleofuge must display a high group electrophilicity to depart with the bonding electron pair.^{3c} In other words, while electrophilicity and nucleophilicity are properties that refer to a molecule as a whole, electrofugality and nucleofugality are essentially group properties.^{3c} The problem of experimentally evaluating regional properties is somehow hard, and it is at this point that theory may help to redefine them from theoretical models validated against observed quantities. In this Letter we show that the electrofugality pattern may be defined more accurately within a model based on the group nucleophilicity concept.^{1a} The reliability of this proposal is validated against the experimental data recorded for a set of 20 benzhydryl sulfinate derivatives experimentally studied by Mayr et al.⁶ They are depicted in Table 1.

Table 1. Experimental Electrophilicity E of the Benzhydryl Cations; Regional Nucleophilicity at Fragment R, $N(R)$, and at Fragment LG, $N(LG)$, in the Complex R-LG; Experimental and Predicted Electrofugality Ef of Benzhydryl Cations

Entry	E	$N(R)$ (eV)	$N(LG)$ (eV)	% $N(R)$	Ef^b
1	5.90	-8.67	-0.08	99.1	-6.05
2	3.63	-8.37	-0.06	99.3	-3.47
3	2.90	-8.29	-0.03	99.6	-3.55
4	2.11	-8.16	-0.03	99.7	-2.06
5	1.48	-8.10	-0.03	99.6	-1.29
6	0.61	-8.13	-0.05	99.3	-0.81
7	0.00	-8.03	-0.04	99.5	0.00
8	-0.56	-7.94	-0.03	99.6	0.33 ^c
9	-1.36	-7.91	-0.04	99.5	0.60 ^c
10	-3.14	-7.75	-0.03	99.6	2.05 ^c
11	-3.85	-7.91	-0.03	99.6	0.63 ^c
12^a	-4.72	--	--	--	--
13	-5.53	-7.94	-0.03	99.6	0.36 ^c
14	-5.89	-7.38	-0.02	99.7	5.46 ^c
15	-7.02	-7.30	-0.02	99.7	6.22 ^c
16	-7.69	-7.02	-0.02	99.7	8.78 ^c
17	-8.22	-7.21	-0.02	99.7	6.99 ^c
18	-8.76	-7.30	-0.02	99.7	6.22 ^c
19	-9.45	-7.11	-0.02	99.7	7.91 ^c
20	-10.04	-7.17	-0.02	99.7	7.34 ^c

^a For this compound the algorithm used to evaluate the nucleophilic fukui function produces negative values. ^b Experimental electrofugality from ref 4b. ^c Predicted values using the empirical equation included in Figure 2b.

Such a model strongly demands an additivity rule for nucleophilicity in order to assess the fragment nucleophilicity which is being proposed here as a more general model of electrofugality. Theoretical values of group nucleophilicity may be readily obtained by defining the global

(6) Baidya, M.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4796.

nucleophilicity (N) as the negative of ionization potential I^{1a} and then projecting this value onto fragments using the condensed to atom k nucleophilic Fukui function f_k^- , namely,

$$N^{\text{theoretical}} = -I \approx \varepsilon_{\text{HOMO}} \quad (3a)$$

and

$$E_f^{\text{theoretical}} = N(\text{R}) = \sum_{k \in \text{R}} f_k^- \varepsilon_{\text{HOMO}} \quad (3b)$$

In eqs 3a and 3b the vertical ionization potential has been approached using Koopmans theorem, in terms of the one-electron energy of the HOMO orbital.⁷ Geometry optimization were performed at the HF/6-311G(d,p) level of theory, using the Gaussian 03 package of programs.⁸ The nucleophilic Fukui function needed to project the local contributions was obtained from single-point calculations for the optimized structures using a method described elsewhere⁹ at the HF/6-31G level of theory.

Inspection of Table 1 reveals that the global nucleophilicity of the R-LG complexes is almost concentrated at region R (>99.0%), which within the present approach determines the electrofugality order. Note that the regional nucleophilicity at R is rationally ordered in terms of inductive substituent effects. For instance, the marginal electron donating ability of fragment R in the complex may be explained by Hammett σ substituent constants:¹⁰ for compounds 1–5 the low electron donating ability of the fragment is determined by the presence of poor electron donor groups (H, Me). The electron donating ability of fragment R is smoothly increased in compounds 6–13, probably as a result of the presence of better electron releasing groups (mainly oxygen and nitrogen containing

groups in combination with electron withdrawing atoms like F). The third group, compounds 13–20, is predicted to be better nucleophilic R fragments due to the presence of nitrogen atoms in combination with alkyl groups.

The final validation is the comparison between the experimental electrofugality and the theoretical electrofugality described here by the $N(\text{R})$ index. Such a comparison is shown in Figure 2 below.

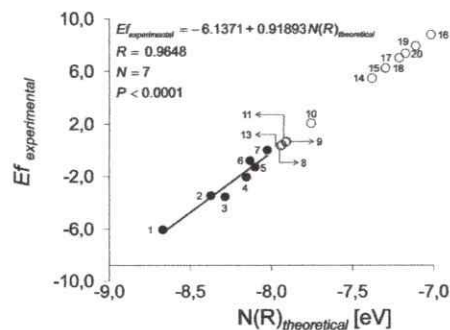


Figure 2. Comparison between experimental electrofugality (●) and the regional nucleophilicity of the permanent group R for a series of benzhydryl phenyl sulfonates derivatives. Predicted electrofugality values are included (○).

Note that the experimental electrofugality values consistently correlate with the regional nucleophilicity of the permanent group and that such a comparison is this time linear. This linear relationship is expected to become a simple and useful tool to anticipate the electrofugality pattern within a series of related molecules. This is the case for compounds 17, 18, 19, and 20 for which the predicted order of electrofugality, according to the present model, would be $19 > 20 \approx 17 > 18$.

We have shown that the electrofugality pattern of a fragment within a molecule is related to its group nucleophilicity. The variation of group nucleophilicity is tightly related to the electron releasing ability of the substituent attached to the electrofuge moiety. This contribution closes the set of relationships between philicity and fugality quantities in the sense that while nucleofugality appears related to group electrophilicity of the leaving group, electrofugality is related to the group nucleophilicity of the permanent group.

Acknowledgment. This work received financial support from Fondecyt, Projects 1070715 and 1100492.

Supporting Information Available. Cartesian coordinates and energies. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(7) Koopmans, T. *Physica* **1934**, *1*, 104.

(8) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*, revision E.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2004.

(9) (a) Contreras, R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405. (b) Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2544.

(10) (a) Domingo, L. R.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6060. (b) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165. (c) Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry: Reaction Rates Equilibria and Mechanism*, 2nd ed.; McGraw-Hill: New York, 1970.