

UCH-FC
Doc-Q
G 163
c. 1

UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS



“ESTUDIO TEÓRICO DE REACCIONES ANRORC”

Tesis presentada a la Universidad de Chile
En cumplimiento Parcial de los Requisitos
Para Optar Al grado de Doctor en Química por:

SEBASTIÁN EDUARDO GALLARDO FUENTES

Director de Tesis

Prof. Dr. Renato Contreras Ramos

Noviembre

2016

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS**

**INFORME DE APROBACIÓN
TESIS DE DOCTORADO**

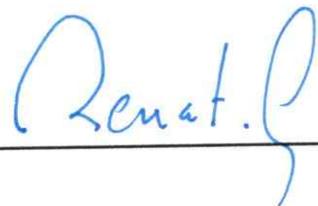
Se informa a la Dirección de Postgrado de la Facultad de Ciencias que la Tesis de Doctorado presentada por el candidato:

SEBASTIÁN EDUARDO GALLARDO FUENTES

Ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al grado de Doctor en Química, en el examen de defensa privada de Tesis rendido el día 09 de Noviembre de 2016

Director de Tesis

Dr. Renato Contreras Ramos



Comisión Informante de Tesis:

Dr. Octavio Vásquez, Presidente

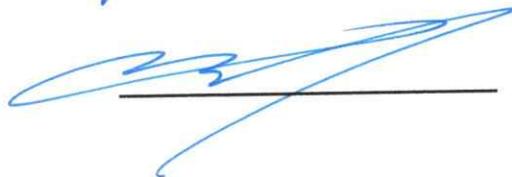


Dr. Alejandro Toro

Dr. Fernando Mendizábal



Dr. Marcos Caroli



"If you don't know the past, how can you know the future?"

Tony Bennett

Biografía



Sebastián Gallardo Fuentes inició sus estudios universitarios el año 2006 cuando ingresó a la carrera de Licenciatura en Ciencias con mención en Química, en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile. Posteriormente, continuó sus estudios de postgrado el año 2011 ingresando al programa de Doctorado en Química de la Universidad de Chile. Su línea de investigación comprende dilucidar el origen de la selectividad (regio y estéreo-selectividad) en química orgánica, además de estudiar las interacciones no covalentes y su rol en catálisis química, haciendo uso de metodologías computacionales. Actualmente se desempeña como investigador en el Núcleo Milenio "Centro Interdisciplinario de Líquidos Iónicos" (CILIS).

Agradecimientos

Quisiera agradecer en primer lugar a mi director de tesis, Prof. Dr. Renato Contreras, por su apoyo y confianza al momento de proponer y llevar a cabo mis ideas. Hoy me siento capaz de desarrollar nuevos proyectos y diseñar estrategias de trabajo que me permitan resolver nuevos y desafiantes objetivos. Este crecimiento en mi formación como investigador no sería posible sin su valioso apoyo y estímulo. Además me gustaría agradecer a la Comisión Informante de Tesis, conformada por los profesores: Octavio Vásquez, Alejandro Toro, Fernando Mendizábal y Marcos Caroli, por su tiempo y valiosos comentarios que ayudaron en la mejora de este trabajo.

A mis compañeros del grupo de Química Teórica, aquellos que ya se han ido, como mi amigo Jorge "Coke" Soto, a los que se han incorporado, Jazmín, Karla y Seba, pero agradezco de manera especial a Claudio Pérez, Rodrigo Ormazábal y Andy Mella por su amistad, buenos momentos y apoyo a lo largo de este arduo camino del doctorado.

Agradezco además a los profesores de la Facultad de Ciencias y de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile que fueron parte importante en mi formación académica, tanto en mi etapa de pregrado como en el doctorado, entre ellos: Prof. Nicolás Yutronic, Prof. Guillermo González, Prof. Víctor Vargas, Prof. Boris Weiss, Prof. Hernán Pessoa y Prof. Fernando Castañeda. Del mismo modo, agradezco a la profesora Dra. Paola Campodónico, directora de centro de Química Médica de la Universidad del Desarrollo por sus consejos, confianza y preocupación. Hago especial énfasis en su valiosa disponibilidad para llevar a cabo trabajos colaborativos en el área de Cinética Química, lo que fortaleció aún más mi formación académica.

A mis amigos de la vida, aquellas personas que han estado de forma incondicional en diferentes etapas de mi vida, demostrándome que los amigos son aquellos hermanos que uno puede escoger: Pedro Caster (Q.E.P.D), David Silva, Elías LLancanao, Carlos Sanzana, Jocelyn Salazar, Sergio Sáez, Ángel Vásquez, Brigitte Araya, Diego Lizama, y en especial, mi confidente y mala influencia Vanessa Olmedo. Gracias por estar siempre ahí, a pesar de la distancia y de los diferentes caminos que cada uno ha seguido. Agradezco también a mis compañeros de universidad: Pato Sánchez, Toño Aliaga, Romina Otipka y Fallon Nacarate, por su amistad y compañerismo.

A mi madre, Mireya Fuentes, por ser un ejemplo de vida y por enseñarme que perseverando, ningún sueño será imposible de lograr. A mi abuela, por ser una llama inagotable de amor y enseñanza, siempre agradeceré su amor de segunda madre hacia mí y por enseñarme el valor de la vida. A mis hermanos, Benjita y Nacho, mis tíos y tías, Jaime, Juan, Claudio, Vicky, Mini y Pello, mis primos, Marco, Fabián, Solange, Tamarita y en especial a mi compadre Gabriel, que siempre me entrego su apoyo y confianza, más aún el privilegio de ser el padrino de su hermosa hija Matildita. A Evelyn, por su gran apoyo y amor incondicional, aun en los momentos más difíciles ha sido fuente de esperanza y tranquilidad. Gracias totales por elegirme como tu compañero de vida.

A mi bello y maravilloso hijo Mateo, quien se convirtió en el motor de mi vida. A ti hijo, te agradezco y dedico esta tesis, cuando crezcas tendré la oportunidad de contarte como una sonrisa o travesura tuya muchas veces borraron días de frustración y malos resultados.

Finalmente agradezco a CONICYT por el financiamiento entregado a través de la beca de Doctorado Nacional 21120876 y al apoyo económico proporcionado por el Núcleo Milenio "Centro Interdisciplinario de Líquidos Iónicos" RC-130006-CILIS, otorgado por el Fondo de Innovación para la Competitividad del Ministerio de Economía, Fomento y Turismo, Chile.

Tabla de Contenidos

Índice de Figuras	x
Índice de Esquemas	xiv
Índice de Tablas	xv
Resumen	xvi
Abstract	xvii
Capítulo 1: Introducción	1
• 1.1 Aspectos Generales	1
• 1.2 Reacciones ANRORC	2
○ 1.2.1 Reacciones ANRORC en anillos de 6 miembros	3
○ 1.2.2 Reacciones ANRORC en anillos de 5 miembros	6
• 1.3 Referencias	8
Capítulo 2: Marco Metodológico	11
• 2.1 Teoría del Estado de Transición	11
• 2.2 Superficies de Energía Potencial	15
• 2.3 Teoría de los Funcionales de la Densidad	17
• 2.4 Reactividad Química en DFT	20
• 2.5 Análisis de Población NBO	22
• 2.6 Detalles Computacionales	23
• 2.7 Referencias	24
Capítulo 3: Regioselectividad en la Adición del Nucleófilo: En busca del camino correcto	28
• 3.1 Aspectos Generales	28
• 3.2 Resultados y Discusión	28

○ 3.2.1 Deconstrucción del Paradigma	28
○ 3.2.2 En busca del camino correcto: Reacciones ANRORC en anillos de 5 miembros	33
● 3.3 Conclusiones	41
● 3.4 Referencias	42
Capítulo 4: Reglas de Baldwin como elemento de diseño: Origen de la reactividad ANRORC en Imidazoles	44
● 4.1 Introducción: Reglas de Baldwin	44
● 4.2 Reacciones ANRORC en 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazoles	47
○ 4.2.1 Aspectos Generales	47
○ 4.2.2 Resultados y Discusión	48
○ 4.2.2.a Regioselectividad: El rol clave de la distorsión del fragmento aromático	48
○ 4.2.2.b Rol del solvente en el mecanismo de reacción: Una primera aproximación	52
○ 4.2.2.c <i>Bypass</i> en la SEP: El rol clave de los procesos de transferencia protónica catalizados	55
○ 4.2.2.d Efectos electrónicos v/s efectos torsionales y estéricos	62
● 4.3 Una reacción elusiva: Reacciones ANRORC en sales de Imidazolio	66
○ 4.3.1 Aspectos Generales	66
○ 4.3.2 Resultados y Discusión	66
● 4.4 Conclusiones	71
● 4.5 Referencias	72
Capítulo 5: Reacciones ANRORC en 1,2,4-oxadiazoles: El rol clave de los equilibrios tautoméricos	74

• 5.1 Aspectos Generales	74
• 5.2 Estudio de la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol	75
○ 5.2.1 Resultados y Discusión	77
○ 5.2.1.a Mecanismo de Reacción	77
• 5.3 Estudio de la reacción entre alilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol	85
○ 5.3.1 Resultados y Discusión	85
○ 5.3.1.a Mecanismo de Reacción	85
○ 5.3.1.b Origen de la Selectividad	99
• 5.4 Conclusiones	102
• 5.5 Referencias	103
Capítulo 6: Reacciones ANRORC en anillos de 6 miembros: La reacción de Zincke como estudio de caso	105
• 6.1 Aspectos Generales	105
• 6.2 Resultados y Discusión	106
○ 6.2.1 Reactividad Zincke v/s S _N Ar: Origen de la selectividad	106
○ 6.2.2 Mecanismo de Reacción	114
• 6.3 Conclusiones	123
• 6.4 Referencias	123
Capítulo 7: Conclusiones Generales	125
• 7.1 Logros Alcanzados	125
• 7.2 Proyecciones	127
Publicaciones y Congresos	129

Índice de Figuras

Figura 1.1. Estructura química de (a) <i>N</i> -aril o <i>N</i> -alquil piridínios y (b) y uracilos.	5
Figura 3.1. Estructuras de transición correspondientes a la adición regioselectiva de metilhidrazina sobre el sustrato 3-fenil-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de enlaces están en Angstrom.	30
Figura 3.2. Estructuras de transición correspondientes a la etapa de adición regioselectiva de (a) alilamina y (b) dialilamina sobre el sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de enlaces están en Angstrom.	32
Figura 3.3. Estructura de transición para la adición nucleofílica de hidrazina sobre el sistema 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -pirazol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å).	36
Figura 3.4. Estructuras de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre los sistemas 4-nitro-isoxazol (arriba) y 4-ciano-isotiazol (abajo). Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).	37
Figura 3.5. Estructura de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre los anillos (a) isoxazol y (b) isotiazol no sustituidos. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).	38
Figura 3.6. Estructuras de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre el sistema 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å).	39
Figura 4.1. Nomenclatura de Baldwin para reacciones de ciclación (arriba) combinadas con las trayectorias sugeridas para el ataque nucleofílico intramolecular (abajo).	45
Figura 4.2. Estructuras de transición correspondientes a la etapa de adición regioselectiva de anilina sobre los sistemas 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol (TS-im1a y TS-im1d), 5-metil-1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol (TS-im1b y TS-im1e) y 2-metil-1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol (TS-im1c y TS-im1f). Los valores de ΔG^\ddagger están en kcal/mol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).	50
Figura 4.3. Análisis de distorsión/interacción sobre las distintas geometrías asociadas a la adición regioselectiva de anilina sobre los sistemas 1,4-dinitroimidazoles. En negro: distorsión del fragmento imidazol, rojo: distorsión del fragmento nucleofílico, azul: energía de interacción y verde: energía de activación. Todos los valores están dados en kcal/mol.	52

Figura 4.4. Canales de reacción postulados para la etapa de apertura de anillo en fase gas.	53
Figura 4.5. Perfil de reacción en fase gas para (a) la etapa de apertura de anillo y (b) ataque nucleofílico para la reacción entre anilina y 1,4-dinitro-1H-imidazol.	55
Figura 4.6. Canales de reacción para la etapa de apertura de anillo generados a través de un mecanismo previo de transferencia protónica.	57
Figura 4.7. Electrofilia de grupo condensada en el fragmento N(1)-C(2)-N(3) a lo largo de la coordenada de reacción para los procesos de apertura de anillo.	58
Figura 4.8. Estructuras de transición de los dos posibles caminos de reacción para el proceso de ciclación intramolecular. Las longitudes de los enlaces formados e interacciones específicas están dadas en Angstrom (Å).	60
Figura 4.9. Perfil de energía para la reacción entre anilina y el sistema 1,4-dinitro-1H-imidazol.	61
Figura 4.10. Perfil de energía para la reacción competitiva ANRORC/S _N Ar en derivados de imidazol.	69
Figura 5.1. Energías libres relativas (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.	78
Figura 5.2. Energías libres relativas (en kcal/mol) entre las diferentes estructuras involucradas para la reacción entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.	79
Figura 5.3. Estructuras de transición asociadas a la etapa de ataque nucleofílico. La estructura TS-4 (a) es 2.2 kcal/mol más baja en energía que TS-4* (b). Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	81
Figura 5.4. Estructura de transición correspondiente a la etapa de ataque nucleofílico intramolecular (TS-6 en Figura 5.2) que conduce a la formación del intermediario espiro <i>int-5</i> . En verde se destaca el ángulo diedro como medida de la pérdida de planaridad entre ambos anillos aromáticos. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom y el ángulo diedro en grados.	83
Figura 5.5. Estructuras de transición asociadas a la etapa de apertura de anillo. La estructura TS-7 (a) es 27.2 kcal/mol más baja en energía que TS-7zw (b). Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	84
Figura 5.6. Perfil de energía libre de Gibbs (en kcal/mol) asociado al canal energéticamente favorecido para la reacción en estudio, destacando el rol de los procesos de transferencia protónica catalizando la apertura de anillo.	85

Figura 5.7. Energías libres relativas (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre alilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol.	87
Figura 5.8. Mínimos locales situados sobre la SEP en la región de adición nucleofílica. (a) Estructura de transición en presencia de una molécula de solvente y (b) complejo activado en un régimen de solvatación preferencial. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	89
Figura 5.9. Par iónico precursor del intermediario <i>int-ox1</i> en presencia de (a) una molécula de solvente y (b) solvatado por una segunda molécula de nucleófilo. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	89
Figura 5.10. Apertura de anillo en 1,2,4-oxadiazoles en términos de las reglas de Baldwin.	92
Figura 5.11. Energías (en kcal/mol) para el posible mecanismo ANRORC comenzando desde la especie reactiva <i>int-ox5</i> .	93
Figura 5.12. Coordenada de reacción asociada a la estructura de transición <i>TS-ox8</i> , dando cuenta de la existencia de un punto de inflexión siguiendo un proceso de eliminación/ciclación sin la intervención de un intermediario de reacción	94
Figura 5.13. Bypass en la SEP modulado por un equilibrio tautomérico catalizado por una segunda molécula de nucleófilo permitiendo la conexión de un mecanismo de apertura y ciclación energéticamente favorecidos.	95
Figura 5.14. Estructuras de transición correspondientes a la etapa de eliminación desde un intermediario cloro-oxima con formación de un intermediario óxido de nitrilo. El valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ está en kcal/mol. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	97
Figura 5.15. Estructuras de transición correspondientes a la etapa de ciclación intramolecular. El valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ está en kcal/mol. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.	98
Figura 5.16. Origen de la no ocurrencia de un proceso ANRORC en el tratamiento del sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con dialilamina.	101
Figura 6.1. Perfil de reacción (ΔG) en kcal/mol correspondiente a la reacción entre anilina y la sal de Zincke siguiendo un mecanismo S_NAr (perfil azul) o Zincke (perfil rojo).	107
Figura 6.2. Estructuras de transición correspondientes al proceso de ataque nucleofílico de anilina hacia el sistema cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil) piridinio. (a) complejo activado para el ataque endocíclico y (b) estructura de transición para el ataque exocíclico. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.	109
Figura 6.3. Estructuras de transición (estructuras a y b) para la adición regioselectiva de	113

anilina sobre el sustrato cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)- 4-acetamido-piridinio (estructura c). En rojo se destaca el valor del ángulo diedro (en grados) como medida de la coplanaridad entre los respectivos anillos aromáticos. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

Figura 6.4. Estructuras de transición correspondientes al proceso de cierre de anillo 116 siguiendo un mecanismo electrocíclico o de adición nucleofílica, comenzando desde el intermediario **Int-Zk2a** (arriba) o **Int-Zk3a** (abajo). Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno están en Angstrom.

Figura 6.5. Estructuras de transición correspondientes al proceso de ataque nucleofílico y 118 apertura de anillo en presencia de una segunda molécula de anilina y HCl. (a) complejo activado para el ataque nucleofílico y (b) estructura de transición para la apertura de anillo. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

Figura 6.6. Estructuras de transición correspondientes al proceso de ciclación en el 122 mecanismo de Zincke. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

Índice de Esquemas

Esquema 1.1. Ejemplos de reacciones ANRORC con (a) grupo abandonante externo y (b) con grupo abandonante interno.	3
Esquema 1.2. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción ANRORC en azinas, basados en estudios de marcaje isotópico.	4
Esquema 1.3. Reacciones ANRORC en (a) derivados de piridinio y (b) uracilos.	6
Esquema 3.1. Regioselectividad en la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 3-fenil-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol.	30
Esquema 3.2. Reacción ANRORC entre alilaminas y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol.	31
Esquema 3.3. Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre aza-heterocícllos de 5 miembros con hidrazina.	33
Esquema 3.4. Regioselectividad en la adición del nucleófilo en reacciones ANRORC.	41
Esquema 4.1. Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre hidrazina y 1,2,4-oxadiazoles.	47
Esquema 4.2. Reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazoles.	48
Esquema 4.3. Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol.	48
Esquema 4.4. Posibles mecanismos de reacción para la reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol involucrando la adición regioselectiva sobre el sitio C(5)	56
Esquema 4.5. Modelos para estimar los efectos torsionales y estéricos presentes en la región del estado de transición de la etapa determinante del mecanismo.	65
Esquema 4.6. Regioselectividad en la adición del nucleófilo sobre el anillo imidazolio. En paréntesis se muestran los valores de electrofilia local (en e.V)	67
Esquema 5.1. Reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazoles. La estructura 2 corresponde al isómero N(1)-metil indazol (el producto mayoritario), mientras que la estructura 3 se refiere al isómero N(2)-metil-indazol.	76
Esquema 5.2. Posibles caminos competitivos asociados a la etapa de ciclación para la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.	76
Esquema 5.3. Posibles mecanismos de reacción asociados a la formación del isómero N(1)-metil-1 <i>H</i> -indazol (2) a través de un proceso ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-	77

fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (1).

Esquema 5.4. Mecanismo de reacción propuesto por Palumbo-Piccioneo para la reacción ANRORC entre alilamina y derivados de 1,2,4-oxadiazol.	86
Esquema 5.5. Mecanismo de transferencia protónica intramolecular energéticamente prohibida.	88
Esquema 5.6. Reactividad ANRORC controlada por solvatación preferencial.	91
Esquema 6.1. Canales regioselectivos asociados a la etapa de ataque nucleofílico.	107
Esquema 6.2. Caminos mecanísticos propuestos para racionalizar los patrones de reactividad observados en la reacción entre anilina y la sal 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metoxipiridinio.	114
Esquema 6.3. Posible mecanismo de la reacción de Zincke propuesto por Ise y colaboradores.	115
Esquema 6.4. Canales de reacción propuestos en este estudio para la etapa de ciclación en el mecanismo de Zincke.	120

Índice de Tablas

Tabla 3.1. Valores de electrofilia local (ω_k^\ddagger), energías libres de activación (ΔG^\ddagger) y ordenes de enlace correspondientes a la adición de hidrazina sobre sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros. En rojo se destaca el sitio de reacción C(3) y en azul el centro electrofílico C(5).	17
Tabla 4.1. Energías de activación (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre el sustrato 2-metil-1,4-dinitro-1 <i>H</i> -imidazol y anilinas sustituidas.	63
Tabla 6.1. Blanduras locales y cargas atómicas calculadas para los derivados de piridinio y las selectividades ($\Delta\Delta G^\ddagger$) predichas para la adición regioselectiva de anilina sobre la sal de Zincke.	111

Resumen.

Esta tesis se enmarca en el estudio mecanístico de reacciones ANRORC empleando modelos de reactividad derivados de la química cuántica y metodologías computacionales. Esta tesis está organizada de la siguiente manera: en el Capítulo 1 se presenta el estado actual y los problemas abiertos concernientes a la reactividad ANRORC. En el Capítulo 2 se presenta el marco metodológico y teórico para el desarrollo de la tesis. En el capítulo 3 se exploran los aspectos mecanísticos de aquellas reacciones entre hidrazina y algunos sistemas heterocíclicos de 5 miembros. En el Capítulo 4 se discute el origen de la reactividad ANRORC en derivados de imidazol. El Capítulo 5 trata sobre la reactividad ANRORC en 1,2,4-oxadizoles. El Capítulo 6 representa el primer estudio teórico referido al mecanismo de la reacción de Zincke. Los resultados más importantes derivados de esta tesis son: (i) se dilucidó el origen de la regioselectividad en procesos de adición nucleofílica que involucran sistemas heterocíclicos 1,3-bielectrófilos; (ii) se estableció el origen de la reactividad ANRORC en derivados de imidazol, enfatizando el rol clave de los efectos estereoelectrónicos sobre el curso de reacción; (iii) se propuso una nueva variante mecanística para la reacción entre alilaminas y 1,2,4-oxadiazoles que incorpora la existencia de un bypass en la superficie de energía potencial (SEP), favorecido por un fenómeno de solvatación preferencial. Esta nueva variante mecanística describe adecuadamente los patrones de reactividad observados experimentalmente, y (iv) se estableció que el mecanismo de la reacción de Zincke involucra una ciclación *6-exo-trig* favorecido por mecanismos de transferencia protónica, y no a través de un cierre electrocíclico como había sido propuesto previamente en la literatura. Esta tesis contribuye a la comprensión de mecanismos de reacción, catálisis y regio selectividad en sistemas heterocíclicos.

Abstract.

This thesis is concerned with the mechanistic study of ANRORC (addition of the nucleophile, ring-opening and ring-closure) reactions in heterocyclic compounds, by means of theoretical and computational methodologies. The thesis is organized as follows: Chapter 1 provides the current status and defines the open problems concerning to ANRORC reactivity. Chapter 2 introduces the theoretical background. Chapter 3 deals with the importance of heterocycle-distortion onto the regioselectivity patterns in some five-membered heterocycles. Chapters 4 and 5 highlight the key role of nucleophile-assisted proton transfer mechanism along the ANRORC mechanism involving five-membered heterocycles and emphasize the relevance of stereoelectronic effects presents at the cyclization step in the ANRORC mechanism. Chapter 6 describes the Zincke reaction as taking place via a *6-exo-trig* transition state instead the 6π -electrocyclic transition state previously proposed in the literature. In summary, this thesis contributes to explain and unravel the origins of ANRORC reactivity of the whole series of ANRORC reactions studied, including reaction mechanisms, regioselectivity and catalysis.

Capítulo 1.

Introducción.

1.1. Aspectos Generales.

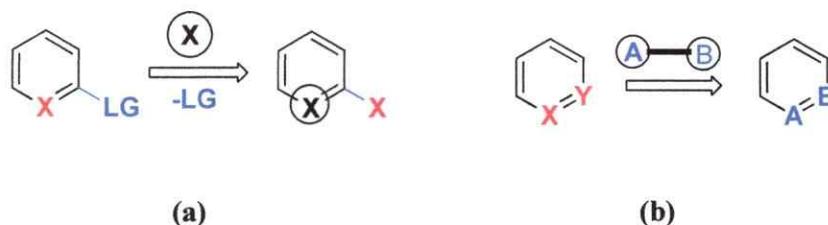
La construcción de estructuras mono y poli-heterocíclicas es fundamental en el área de la síntesis orgánica debido principalmente a la prolífica actividad biológica exhibida por estas complejas arquitecturas moleculares.^{1,2} Sin embargo, la obtención de sistemas heterocíclicos con un alto grado de selectividad, catalizados o siguiendo estrategias sustentables, no es una tarea fácil de alcanzar. Esto reside principalmente en los complejos mecanismos de reacción asociados a estas transformaciones, lo que muchas veces dificulta la predicción del curso de reacción y la estructura del producto. Por ejemplo, los reordenamientos de anillos heterocíclicos que siguen un mecanismo de adición/apertura-nucleofílica/ciclación-intramolecular son estrategias elegantes pero poco apreciadas sintéticamente.³ De este modo, la comprensión detallada de los mecanismos por el cual transcurren estos procesos es fundamental para lograr un control racional de la selectividad en este tipo de transformaciones. En esta línea, la química computacional ha proporcionado significativos avances en el área de la química orgánica sintética permitiendo el diseño de nuevas transformaciones (algunas sin precedentes) basados en el diseño molecular.⁴⁻⁶ En esta tesis se incorporarán metodologías

computacionales para estudiar y dilucidar los complejos mecanismos de reacción que son operativos en procesos de tipo tándem* sobre sistemas heterocíclicos.

1.2. Reacciones ANRORC.

Las reacciones de transformación de anillos en sistemas heterocíclicos constituyen una interesante área de investigación, ya que en muchos casos permiten la obtención de estructuras difíciles de sintetizar por metodologías convencionales. En este contexto, las reacciones de sustitución y reordenamiento de tipo ANRORC (del inglés *Addition of Nucleophile, Ring Opening and Ring Closure*)⁷ aparecen como una valiosa metodología para la síntesis de estructuras biológicamente activas. Estas reacciones están caracterizadas por un mecanismo de tres etapas secuenciales: adición del nucleófilo sobre el sistema heterocíclico, apertura del anillo y posterior cierre del anillo heterocíclico con formación del producto de reacción. En general, estas reacciones no pueden ser representadas por un único esquema de reacción, ya que el curso mecanístico dependerá del nucleófilo y heterociclo empleado.³ Sin embargo, se pueden clasificar en 2 subgrupos: (i) reacciones en donde el grupo abandonante está presente como sustituyente del anillo heterocíclico (*outside leaving group*)⁸ y (ii) donde el grupo abandonante forma parte integral del anillo (*inside leaving group*).⁹ Estos 2 tipos se ilustran en el Esquema 1.1.

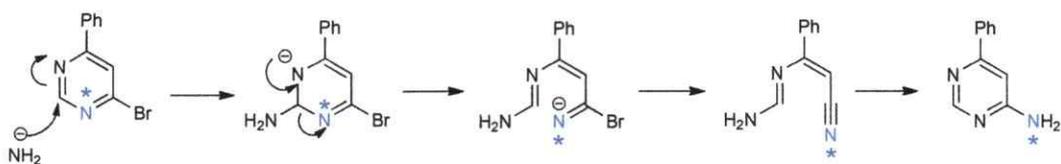
** De acuerdo a Tietze, las reacciones tándem son aquellas en la que se producen dos o más transformaciones químicas de forma consecutiva sin modificar las condiciones de reacción. Es decir, aquella en la que la formación de una especie inicial dé lugar a las sucesivas transformaciones que conducen al producto.



Esquema 1.1: Ejemplos de reacciones ANRORC con (a) grupo abandonante externo y (b) con grupo abandonante interno.

1.2.1. Reacciones ANRORC en anillos de 6 miembros:

La ocurrencia de reacciones ANRORC en sustituciones nucleofílicas sobre sistemas heterocíclicos de 6 miembros (azinas) ha sido extensamente estudiada por Van der Plas y colaboradores.¹⁰⁻¹⁶ Estos autores mediante experimentos con marcaje isotópico y espectroscopía ¹H-RMN demostraron que la reacción entre amiduro de potasio y algunas halo-pirimidinas involucraba la formación de un intermediario no cíclico.¹¹ Por ejemplo, en la reacción entre 6-bromo-4-fenil [1(3)¹⁵N] pirimidina en KNH₂/NH₃ cerca del 50% del producto contenía el nitrógeno exocíclico marcado, dando cuenta de una apertura y posterior cierre del anillo heterocíclico (ver Esquema 1.2a).¹⁵ Similares resultados fueron obtenidos en el tratamiento de hidrazina con piridazinas (ver Esquema 1.2b).¹⁶ Posteriormente Reinheimer y colaboradores demostraron mediante estudios de ¹H y ¹³C-NMR la existencia de un intermediario no cíclico en la reacción de 2-halo-nitropiridinas con un exceso de hidróxido en solución de DMSO/H₂O.¹⁷



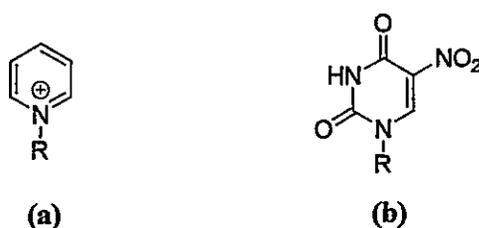
(a)



(b)

Esquema 1.2: Mecanismo de reacción propuesto para la reacción ANRORC en azinas, basados en estudios de marcaje isotópico.

Aun cuando las transformaciones ANRORC entre amiduro de potasio y azinas (por ejemplo, halo-pirimidinas) han sido ampliamente documentadas por el grupo de van der Plas, los resultados obtenidos por estos investigadores parecen ser más relevantes desde un punto de vista mecanístico limitando así su impacto sintético. Esto reside en que las metodologías convencionales conocidas para la obtención de los mismos productos (típicamente reacciones de sustitución nucleofílica aromática, S_NAr) requieren condiciones de reacción menos extremas, presentando además mejores rendimientos. Sin embargo, la preparación de *N*-aril o *N*-alquil piridinius (Figura 1.1a) o uracilos (Figura 1.1b) a través de reacciones convencionales (por ejemplo, reacciones S_N2 o S_NAr)^{18,19} tiene fuertes limitaciones.

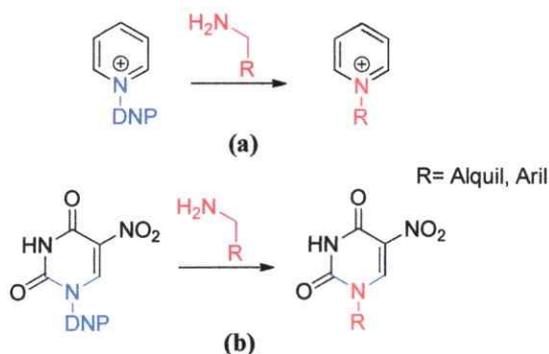


R= Alquil, Aril

Figura 1.1. Estructura química de (a) *N*-aril o *N*-alquil piridinius y (b) uracilos.

Por ejemplo, cuando se utilizan haluros de alquilo secundarios o terciarios como sustratos para generar derivados de piridinius, la formación de la sal de piridinio exhibe bajos rendimientos, siendo la reacción de eliminación el mecanismo dominante.¹⁸ Además, la síntesis de sales de piridinio con un centro quiral directamente unido al fragmento heterocíclico es infructuosa a través de esta ruta, debido a la competencia entre los mecanismos SN_2/SN_1 , que pueden dar lugar a racemización del producto de reacción.²⁰ Por otro lado, la obtención de *N*-aril piridinius se limita solo a haluros de arilo que contienen grupos fuertemente electroaceptores sobre el anillo fenilo.^{19,21} En este contexto, el acoplamiento entre anilina y la sal cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil) piridinio (sal de Zincke)²² genera la estructura cloruro de 1-fenilpiridinio (Esquema 1.3a), un compuesto difícil de sintetizar por metodologías convencionales.²³ Este método, conocido como reacción de Zincke proporciona una estrategia útil para la síntesis de *N*-aril o *N*-alquil piridinius.²³ La extensión de esta reacción hacia otros sistemas relacionados ha permitido la síntesis de *N*-alquil o *N*-aril uracilos, utilizando como material de partida derivados de 1-(2,4-dinitrofenil) uracil (Esquema 1.3b).^{24,25} Aparentemente, la presencia del grupo 2,4-dinitrofenil favorece la ocurrencia de un mecanismo ANRORC debilitando el enlace C-N, conduciendo a un proceso de apertura

de anillo de baja energía, y actuando como un eficiente nucleófilo en la etapa de ciclación. No obstante, algunos aspectos mecanísticos son hasta ahora objeto de controversia por lo que serán revisados en ésta tesis.^{3,26}



Esquema 1.3: Reacciones ANRORC en (a) derivados de piridinio y (b) uracilos.

1.2.2. Reacciones ANRORC en anillos de 5 miembros:

Los desplazamientos ANRORC sobre sistemas heterocíclicos de 5 miembros han mostrado una gran importancia sintética, siendo así una interesante y valiosa alternativa para la obtención de estructuras con actividad farmacológica. Por ejemplo, los reordenamientos ANRORC de 1,2,4-oxadiazoles en presencia de nucleófilos bidentados permiten la obtención de sistemas como 1,2,4-triazinas, 1,2,4-triazoles o indazoles que son bien conocidos por su actividad biológica.²⁷ Otros sustratos susceptibles a reaccionar siguiendo un patrón de reactividad ANRORC incluyen: isoxazoles,²⁸⁻³⁰ isotiazoles,³¹ imidazoles³²⁻³⁴ y pirazoles.^{35,36} No obstante, el escaso conocimiento sobre los factores

que controlan la reactividad y selectividad en estos procesos, tiene como consecuencia que la síntesis de heterociclos bioactivos a través de reacciones ANRORC se desarrolle mediante ensayos de prueba y error más que en un diseño racional. Por ejemplo, la regioselectividad en reacciones ANRORC cuando se emplea metilhidrazina o fenilhidrazina es difícil de predecir.^{35,37} Del mismo modo, los patrones de sustitución sobre el sistema aromático parecen jugar un papel clave para el éxito de la reacción, no obstante, éstos no han sido estudiados en profundidad.³⁸⁻⁴⁰ Finalmente, la ocurrencia de reacciones competitivas (por ejemplo, S_NAr o reordenamientos de Boulton-Katritzky)^{27,41} dificultan la tarea de predecir el curso de reacción, limitando entonces su impacto en síntesis. Debido a la ausencia de estudios teóricos referidos al mecanismo ANRORC. En este trabajo se pretende contribuir a la adecuada descripción mecanística de estas reacciones.

La hipótesis central de esta tesis establece que es posible dilucidar el origen de la reactividad en procesos ANRORC a través de una completa caracterización de la superficie de energía potencial (SEP) de algunas transformaciones ANRORC sobre sistemas heterocíclicos. Así, se espera que los resultados obtenidos al término de esta investigación sean una pieza clave de información para el diseño de nuevas rutas sintéticas para la obtención de estructuras heterocíclicas mediante este tipo de transformaciones.

1.3. Referencias.

- (1) Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J.: A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 55-68.
- (2) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A.: *The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd*; John Wiley & Sons, 2013.
- (3) van der Plas, H. C.: Degenerate ring transformations in heterocyclic systems. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 427-438.
- (4) Cheng, G. J.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Xu, L.; Wu, Y. D.: Computational organic chemistry: Bridging theory and experiment in establishing the mechanisms of chemical reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706-1725.
- (5) Peng, Q.; Paton, R. S.: Catalytic Control in Cyclizations: From Computational Mechanistic Understanding to Selectivity Prediction. *Acc. Chem. Res.* **2016**.
- (6) Sunoj, R. B.: Transition State Models for Understanding the Origin of Chiral Induction in Asymmetric Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1019-1028.
- (7) Van der Plas, H. C.: The SN(ANRORC) mechanism: a new mechanism for nucleophilic substitution. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 462-468.
- (8) Van der Plas, H.: SN(ANRORC) reactions in azines containing an outside leaving group. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 9-86.
- (9) Van der Plas, H.: SN(ANRORC) reactions in azaheterocycles containing an inside leaving group. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *74*, 87-151.
- (10) De Bie, D. A.; Geurtsen, B.; Berg, I. E.; Van der Plas, H. C.: A mechanistic study on the amination of 2-chloro-3,5-dinitropyridine with liquid ammonia. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3209-3211.
- (11) De Bie, D. A.; Geurtsen, B.; Van der Plas, H. C.: A mechanistic study on the degenerate ring transformation of 5-nitropyrimidine into 2-substituted 5-nitropyrimidines with nitrogen-15 labeled amidines. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 71-73.
- (12) Counotte-Potman, A.; Van der Plas, H. C.; Van Veldhuizen, B.; Landheer, C. A.: Occurrence of the SN(ANRORC) mechanism in the hydrazination of 1,2,4,5-tetrazines. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5102-5109.
- (13) De Bie, D. A.; Geurtsen, B.; Van der Plas, H. C.: On the amination of halonitropyridines. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 484-487.
- (14) Simig, G.; van der Plas, H. C.; Landheer, C. A.: On the occurrence of the SN(ANRORC) mechanism in the amination of substituted 1,3, 5-triazines. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, *95*, 113-116.
- (15) Kroon, A. P.; van der Plas, H. C.: On the occurrence of the SN(ANRORC)-mechanism in the reaction of 2-bromo-4-phenylpyrimidine with potassium amide in liquid ammonia. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 1020-1026.

- (16) Van Der Plas, H. C.: Ring degenerate transformations of azines. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 237-281.
- (17) Reinheimer, J. D.; Sourbatis, N.; Lavalley, R. L.; Goodwin, D.; Gould, G. L.: Intermediates from ring-opening reactions. Reactions of 2-chloro-5-nitropyridine and 2-chloro-3-nitropyridine with deuteroxide ion in selected solvents. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1120-1123.
- (18) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.: *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science & Business Media, 2007.
- (19) Terrier, F.: *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley, 2013.
- (20) Lim, C.; Kim, S.-H.; Yoh, S.-D.; Fujio, M.; Tsuno, Y.: The Menschutkin reaction of 1-arylethyl bromides with pyridine: Evidence for the duality of clean SN1 and SN2 mechanisms. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3243-3246.
- (21) Zeghib, N.; Thelliere, P.; Rivard, M.; Martens, T.: Microwaves and Aqueous Solvents Promote the Reaction of Poorly Nucleophilic Anilines with a Zincke Salt. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3256-3262.
- (22) Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W.: I. Ueber Dinitrophenylpyridiniumchlorid und dessen Umwandlungsproducte. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1904**, *333*, 296-345.
- (23) Cheng, W.-C.; Kurth, M. J.: The Zincke Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 585-608.
- (24) Gondela, A.; Walczak, K.: A convenient method for N-1 arylation of uracil derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4653-4657.
- (25) Gondela, A.; Walczak, K.: New approach for the synthesis of 1-aryl- and 1-heteroaryl-5-nitrouracil derivatives. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2859-2864.
- (26) Rezende, M. C.; Ponce, I.; Oñate, R.; Almodovar, I.; Aliaga, C.: Change of mechanism with a change of substituents for a Zincke reaction. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3097-3099.
- (27) Pace, A.; Pierro, P.: The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337-4348.
- (28) Adamo, M. F. A.; Duffy, E. F.; Donati, D.; Sarti-Fantoni, P.: Modular syntheses of isoxazoloazepinones and pyrazoloazepinones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2684-2688.
- (29) Adamo, M. F. A.; Duffy, E. F.; Donati, D.; Sarti-Fantoni, P.: Modular synthesis of isoxazolopyridones and pyrazolopyridones. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2047-2052.
- (30) Adamo, M. F. A.; Donati, D.; Sarti-Fantoni, P.; Buccioni, A.: Practical route for N,O-heteroatom interchange in 3,5-disubstituted-4-nitroisoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 941-944.
- (31) Ioannidou, H. A.; Koutentis, P. A.: The conversion of isothiazoles into pyrazoles using hydrazine. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7023-7037.
- (32) Salwińska, E.; Suwiński, J.: Nitroimidazoles. Part X. Synthesis of 1-aryl-4-nitroimidazoles from 1, 4-dinitroimidazoles and primary aromatic amines. *Pol. J. Chem* **1990**, *64*, 813-817.
- (33) Suwiński, J.; Salwińska, E.: Reactions of 1-arenesulfonyl-4-nitroimidazoles with aniline in aqueous methanol solution. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5741-5752.

- (34) Jedrysiak, R.; Sawicki, M.; Wagner, P.; Suwinski, J.: Ring transformations in the reactions of 1, 4-dinitro-1H-pyrazole with N-nucleophiles. *ARKIVOC* **2007**, *6*, 103-111.
- (35) Jędrysiak, R. G.; Suwiński, J. W.: ANRORC reactions of 3-methyl-1, 4-dinitro-1H-pyrazole with arylhydrazines. *ARKIVOC* **2015**, *7*, 63-76.
- (36) Kurpet, M.; Jędrysiak, R.; Suwiński, J.: N-Aryl-C-nitroazoles. 1. C-nitro-N-phenylazoles (Review). *Chem Heterocycl Comp* **2013**, *48*, 1737-1750.
- (37) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D.: Fluorinated heterocyclic compounds. An expedient route to 5-perfluoroalkyl-1, 2, 4-triazoles via an unusual hydrazinolysis of 5-perfluoroalkyl-1, 2, 4-oxadiazoles: First examples of an ANRORC-like reaction in 1, 2, 4-oxadiazole derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605-608.
- (38) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D.: Fluorinated Heterocyclic Compounds. An Expedient Route to 5-Perfluoroalkyl-1,2,4-triazoles via an Unusual Hydrazinolysis of 5-Perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles: First Examples of an ANRORC-Like Reaction in 1,2,4-Oxadiazole Derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605-608.
- (39) Palumbo Piccionello, A.; Guarcello, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A.: Synthesis of Amino-1,2,4-triazoles by Reductive ANRORC Rearrangements of 1,2,4-Oxadiazoles. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8724-8727.
- (40) Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G.: Synthesis of fluorinated 1,2,4-oxadiazin-6-ones through ANRORC rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1472-1474.
- (41) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D.; Génisson, Y.: Non-occurrence of a Zincke-like process upon treatment of 1-(2, 4-dinitrophenyl)-3-methylimidazolium chloride with a chiral primary amine. *Green Chem.* **2008**, *10*, 885-889.

Capítulo 2.

Marco Metodológico.

2.1. Teoría del Estado de Transición.

La constante de velocidad (k_r) para una etapa individual en una reacción química, puede ser discutida en términos de la teoría del estado de transición (TST, por sus siglas en inglés), que es el enfoque general para analizar las componentes energéticas y entrópicas de un proceso de reacción a nivel molecular.¹ La premisa central de la TST establece que cuando las moléculas de los reactivos se aproximan experimentan una deformación y dan lugar a un estado intermedio transitorio, denominado estado de transición (TS, *transition state*).² Entonces, la TST (a veces denominada teoría del complejo activado) intenta seguir la reacción por los cambios de energía potencial de los reactivos al transformarse en estados de transición (complejos activados) y estos en los productos. La evolución desde reactivos a productos se representa mediante un perfil de reacción que representa la variación de la energía potencial del sistema a medida que los reactivos entran al canal de reacción. El máximo en este perfil de reacción corresponde a la región del complejo activado.^{2,3}

Considerando como ejemplo el proceso bimolecular $A + B \rightarrow P$, que tiene lugar en una sola etapa, la TST propone que los reactantes y estados de transición están en equilibrio, $A + B \rightleftharpoons AB^\ddagger \rightarrow P$, donde la especie AB^\ddagger corresponde al TS. La expresión

para la constante de equilibrio entre reactantes y complejo activado en términos de las respectivas funciones de partición es:

$$K^\ddagger = \frac{[AB]^\ddagger c^o}{[A][B]} = \frac{q^\ddagger c^o}{q_A q_B} \quad [1]$$

donde c^o es el estado estándar de concentración (usualmente 1M) y q_A , q_B y q^\ddagger son las funciones de partición de A, B y AB^\ddagger respectivamente. En la TST se asume que el complejo activado AB^\ddagger es estable a lo largo de una pequeña región de anchura δ centrada en el máximo de la barrera.^{4,5} Luego, la velocidad de formación del producto será el producto de la concentración del complejo activado ($[AB]^\ddagger$) y v_c , la frecuencia con que estos complejos activados cruzan el máximo de la barrera.⁶

$$\frac{d[P]}{dt} = v_c [AB]^\ddagger \quad [2]$$

La expresión de k_r para el proceso $A + B \rightarrow P$, haciendo uso de la TST se obtiene de la siguiente manera:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_r [A][B] = v_c [AB]^\ddagger = \frac{v_c [A][B] K^\ddagger}{c^o} \quad [3]$$

$$k_r = \frac{v_c K^\ddagger}{c^o} \quad [4]$$

Considerando el desplazamiento del sistema reaccionante sobre el máximo de la barrera como un movimiento traslacional mono-dimensional, la correspondiente función de partición traslacional será:

$$q_t = \frac{(2\pi m^\ddagger k_B T)^{1/2}}{h} \delta \quad [5]$$

Donde m^\ddagger es la masa del complejo activado. Es posible escribir la función de partición del complejo activado como: $q^\ddagger = q_t q_{int}^\ddagger$, donde q_{int}^\ddagger contiene toda la información de los restantes grados de libertad del complejo activado. Reescribiendo la ecuación [4], se tiene:⁶

$$k_r = v_c \frac{(2\pi m^\ddagger k_B T)^{1/2}}{h} \delta \frac{q_{int}^\ddagger c^0}{q_A q_B} \quad [6]$$

La ecuación [6] contiene dos cantidades (v_c y δ) que no están bien definidas y son difíciles de determinar. No obstante, el producto puede ser igualado a la velocidad media con que el complejo activado cruza la barrera, $\langle u_{TS} \rangle$, donde $\langle u_{TS} \rangle = v_c \cdot \delta$. Debido a que se asume que los reactantes y estados de transición están en equilibrio, es posible usar la función de distribución de Maxwell-Boltzmann (unidimensional) para calcular $\langle u_{TS} \rangle$:⁶

$$\langle u_{TS} \rangle = \int_0^\infty u f(u) du = \left(\frac{m^\ddagger}{2\pi k_B T h} \right)^{1/2} \int_0^\infty u e^{-m^\ddagger u^2 / 2k_B T} du = \left(\frac{k_B T}{2\pi m^\ddagger} \right)^{1/2} \quad [7]$$

Sustituyendo la ecuación [7] en [6] para $v_c \cdot \delta$, se obtiene la expresión de la TST para k_r :

$$k_r = \frac{k_B T}{h c^0} K^* \quad [8]$$

Donde K^* representa la constante de equilibrio para la formación del complejo activado con el movimiento a lo largo de la coordenada de reacción excluido. Definiendo la energía libre de activación de Gibbs estándar ($\Delta^\ddagger G^0$) como el cambio en la energía de Gibbs al pasar de reactivos a una concentración c^0 hacia el estado de transición (también a una concentración c^0), se obtiene la siguiente ecuación:

$$\Delta^\ddagger G^\circ = -RT \ln K^\ddagger \quad [9]$$

$$k_r(T) = \frac{k_B T}{h c^\ddagger} e^{-\Delta^\ddagger G^\circ / RT} \quad [10]$$

Finalmente, es posible expresar $\Delta^\ddagger G^\circ$ en términos de $\Delta^\ddagger H^\circ$, la entalpía estándar de activación y $\Delta^\ddagger S^\circ$, la entropía estándar de activación introduciendo $\Delta^\ddagger G^\circ = \Delta^\ddagger H^\circ - T\Delta^\ddagger S^\circ$, que conduce a la siguiente expresión para $k_r(T)$:

$$k_r(T) = \frac{k_B T}{h c^\ddagger} e^{\Delta^\ddagger S^\circ / R} e^{-\Delta^\ddagger H^\circ / RT} \quad [11]$$

Luego, la ecuación [11] permite analizar las componentes energéticas y entrópicas de un proceso de reacción a nivel molecular. En este contexto, de acuerdo al formalismo de la teoría del estado de transición, la selectividad en reacciones orgánicas es determinada por la velocidad a la que cada producto se forma.³ Aquí, la velocidad de formación de cada estructura se asocia con la diferencia de energía de los diferentes TS que conectan con los respectivos productos de reacción, donde el criterio principal para describir y predecir los patrones de selectividad es proporcionado por la ecuación $\Delta\Delta G^\ddagger = RT \ln K$. Debido al inadecuado tratamiento de los efectos entrópicos por la mayoría de los métodos computacionales estándar, el uso de la diferencia de energía libre de activación $\Delta\Delta G^\ddagger$ como descriptor de selectividad es útil ya que el error de entropía puede ser eliminado cuando se comparan los correspondientes TS determinantes de la selectividad del proceso. Esta compensación de error puede explicarse ya que se trata del mismo paso elemental de reacción, lo que implica grados de libertad similares.

2.2. Superficies de Energía Potencial.

Para un determinado proceso químico, el curso de reacción está definido por la función $U(q_\alpha)$, que representa la variación de energía potencial que se produce cuando tiene lugar una deformación de la geometría del sistema (representado por las coordenadas nucleares q_α).⁷ De esta manera, para obtener la superficie de energía potencial (SEP) de una determinada reacción, se debe resolver la ecuación de Schrödinger electrónica para un número grande de configuraciones nucleares, lo cual es una tarea impracticable cuando se trata con sistemas grandes, debido al extenso número de variables presentes: $3N-6$ coordenadas internas para sistemas no lineales o $3N-5$ en el caso de moléculas lineales.⁸ Considerando por ejemplo el caso de sistemas no lineales, la determinación de la SEP requiere resolver la ecuación de Schrödinger en aproximadamente 10 puntos para cada una de las $3N-6$ variables, requiriéndose entonces alrededor de 10^{3N-6} cálculos. Para simplificar el cálculo de la SEP sin perder información química relevante del proceso de reacción, se introduce el concepto de *coordenada de reacción*, que consiste en un parámetro geométrico (distancia, ángulo o ángulo diedro) asociado a la evolución del sistema de reactivos a productos. De esta manera, la SEP se convierte en la representación de la energía potencial del sistema frente a la coordenada de reacción.

Para localizar las estructuras estacionarias sobre la SEP, tales como reactivos, estados de transición (TS), intermediarios y productos, se debe conocer el valor del gradiente de la energía potencial del sistema respecto a las coordenadas nucleares del sistema, $\nabla[U(q_i)]$, y de la matriz Hessiana, \mathbb{H} .⁸

$$U(q_i) = U(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) \quad [12]$$

$$\nabla[U(q_i)] = \left[\frac{\partial U}{\partial q_1}, \frac{\partial U}{\partial q_2}, \frac{\partial U}{\partial q_3}, \dots, \frac{\partial U}{\partial q_n} \right] \quad [13]$$

$$\mathbb{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 U}{\partial q_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 U}{\partial q_1 \partial q_n} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \frac{\partial^2 U}{\partial q_n \partial q_1} & \dots & \frac{\partial^2 U}{\partial q_n^2} \end{bmatrix} \quad [14]$$

Sobre la SEP, todos los puntos estacionarios son caracterizados como aquellos puntos donde el gradiente es cero, esto es: $\frac{\partial U}{\partial q_i} = 0$, ($\forall q_i$), mientras que las componentes de la matriz Hessiana determinan la naturaleza de cada punto estacionario: en un mínimo local (reactivos, intermediarios, etc), todas los elementos diagonales de la matriz Hessiana (frecuencias vibracionales) son positivos ($\frac{\partial^2 U}{\partial q_i^2} > 0$). Por otro lado, un estado de transición presenta un único valor propio negativo, por lo que se representa como un punto sobre la SEP en el que todas las direcciones dan lugar a un aumento de la energía excepto en una, correspondiente a la coordenada de reacción. Entonces, un estado de transición es un máximo local o punto de ensilladura de primer orden sobre la superficie, donde se satisfacen las siguientes condiciones:

$$\frac{\partial^2 U}{\partial q_r^2} < 0 \quad [15a]$$

para una cierta coordenada r

$$\frac{\partial^2 U}{\partial q_l^2} > 0 \quad [15b]$$

para todas las otras coordenadas q_i ($i \neq r$), donde la coordenada q_r corresponde a la coordenada de reacción.

En resumen, debido a que los valores propios de la matriz \mathbb{H} son proporcionales a los cuadrados de las frecuencias vibracionales, la hessiana tiene todos los valores propios positivos en un mínimo local, mientras que el estado de transición presenta uno y solo un valor propio negativo. Cabe señalar que el análisis vibracional solamente es válido para los puntos estacionarios localizados sobre la SEP. En este contexto, este análisis requiere que la geometría de dichas estructuras esté totalmente optimizada y que el cálculo de frecuencia tenga lugar al mismo nivel de teoría que la optimización.

2.3. Teoría de los Funcionales de la Densidad.

Para obtener información mecanística relevante a través de un estudio de SEP, la adecuada elección del Hamiltoniano es, sin lugar a dudas, una tarea fundamental. Sin embargo, para resolver este objetivo, un gran número de factores deben ser considerados por lo que el proceso no es trivial. Si bien, siempre es deseable la utilización de métodos ab-initio de alto nivel como por ejemplo CCSD(T) o QCISD(T), estos están limitados a tratar con sistemas moleculares pequeños, debido al excesivo costo computacional asociado a su uso con moléculas de tamaño mediano y grande.⁹ En este contexto, la teoría de los funcionales de la densidad (DFT) constituye un procedimiento alternativo y conceptualmente distinto a los métodos basados en la función de onda polielectrónica (métodos ab-initio).⁹ La premisa central de la DFT es que la densidad electrónica en el estado fundamental $\rho(r)$ contiene la misma información que la función de onda, por lo

que toda propiedad observable de un sistema electrónico puede ser obtenida a partir de la densidad electrónica. En 1964, Hohenberg y Kohn¹⁰ mostraron que para el estado fundamental, existe una relación unívoca entre la densidad y la función de onda. El primer teorema de Hohenberg y Kohn establece que: "Para cualquier sistema de partículas interactuantes en un potencial externo $V_e(r)$, el potencial externo está determinado únicamente por el estado fundamental de la densidad electrónica $\rho(r)$ ".¹⁰ Debido a que $\rho(r)$ determina la función de onda y el número de electrones (condición de normalización), determina entonces la energía del sistema. Dicho de otro modo, la energía es un funcional de la densidad, siendo la densidad del sistema en el estado fundamental la que minimiza este funcional.

$$E[\rho_0(r)] = T[\rho_0(r)] + V_{ee}[\rho_0(r)] + V_{ne}[\rho_0(r)] \quad [16]$$

donde $T[\rho_0(r)]$ corresponde a la energía cinética electrónica, $V_{ee}[\rho_0(r)]$ es la energía de repulsión electrón-electrón y $V_e[\rho_0(r)]$ es el potencial externo que corresponde a la atracción núcleo-electrón. A partir de esta ecuación, el funcional de energía se escribe como:

$$E[\rho_0(r)] = F_{HK}[\rho_0(r)] + \int \rho_0(r)v(r)dr \quad [17]$$

Donde

$$F_{HK}[\rho_0(r)] = T[\rho_0(r)] + V_{ee}[\rho_0(r)] \quad [18]$$

$$\int \rho_0(r)v(r)dr = V_{ne}[\rho_0(r)] \quad [19]$$

$F_{HK}[\rho_0(r)]$ es un funcional independiente del potencial externo y se considera el funcional universal. Sin embargo, la forma exacta de este funcional es desconocida hasta

ahora, por lo que el tratamiento basado en la DFT requiere algunas aproximaciones. Por ejemplo, una forma de resolver la ecuación [16] fue propuesta por Kohn y Sham quienes la transformaron a una expresión que muestra una analogía con las ecuaciones de Hartree.¹¹ 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:

$$\left(-\frac{1}{2}\nabla^2 + V_{eff}(r)\right)\theta_i^{KS} = E_i\theta_i^{KS} \quad [20]$$

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–Fock. El potencial de Kohn–Sham $V_{eff}(r)$ se define por:

$$V_{eff}(r) = V_{ne}(r) + \frac{\delta J[\rho_0(r)]}{\delta \rho_0(r)} + \frac{\delta E_{xc}[\rho_0(r)]}{\delta \rho_0(r)} \quad [21]$$

donde aparece el potencial de intercambio y correlación

$$V_{xc}(r) = \frac{\delta E_{xc}[\rho_0(r)]}{\delta \rho_0(r)} \quad [22]$$

el cual contiene las componentes de energía de intercambio y correlación del 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,^{12,13} Truhlar,^{14,15} Grimme,^{16,17} entre otros.¹⁸⁻²¹

2.4. Reactividad Química en DFT.

En DFT la reactividad química queda caracterizada a través de un conjunto de propiedades electrónicas globales y locales, las cuales son intrínsecas del sistema e indican su propensión para que ocurra un cambio químico específico.²² En este sentido, los índices de reactividad global constituyen herramientas muy útiles para comprender la reactividad de las moléculas en su estado fundamental.^{23,24} Entre ellos, uno de los más utilizados para predecir la reactividad de las especies en su estado fundamental es el índice de electrofilia global, introducido por Parr y Yang. La definición operacional para el índice de electrofilia es:²⁵

$$\omega^+ = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad [23]$$

De este modo, el índice de electrofilia comprende simultáneamente tanto la capacidad del electrófilo a adquirir una carga electrónica adicional desde el entorno (representada por μ^2), como la resistencia del sistema a intercambiar carga electrónica con el entorno (representada por η). Un elevado valor de μ y un valor pequeño de η caracterizan un buen electrófilo. Así, el índice de electrofilia global es un indicador muy útil de la reactividad que permite una clasificación cuantitativa del carácter electrófilo de una molécula dentro de una escala relativa.²⁶⁻²⁸

Por otro lado, existe un conjunto de descriptores locales de reactividad, como la función de Fukui, que es uno de los descriptores más utilizados en reactividad química, ya que permite comprender la selectividad de numerosas reacciones orgánicas. La definición operacional para la función de Fukui es la siguiente:²²

$$f(r) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_v \quad [24]$$

La función de Fukui se puede interpretar como una medida de la sensibilidad del potencial químico de un sistema ante un cambio en el potencial externo. Un valor alto de este índice local está asociado con una alta reactividad en ese punto de la región molecular.

Finalmente, es posible obtener una expresión para la electrofilia semi-local o regional partiendo de la definición del índice de electrofilia global ω y empleando la relación inversa entre dureza química η y blandura global S , dada por $S = \frac{1}{\eta}$, entonces:²⁸

$$\omega^+ = \left(\frac{\mu^2}{2\eta} \right) = \left(\frac{\mu^2}{2} \right) S = \left(\frac{\mu^2}{2} \right) \sum_k S_k^+ = \sum_k \omega_k^+ \quad [25]$$

Esta expresión es de gran importancia, ya que permite cuantificar la contribución local de cada átomo o región molecular a la electrofilia global del sistema. Desde aquí se extrae la definición de la electrofilia local condensada sobre un átomo k , a saber,

$$\omega_k^+ = \frac{\mu^2}{2} S_k^+ \quad [26]$$

De este modo podemos expresar la electrofilia local como²⁸

$$\omega_k^+ = \left(\frac{\mu^2}{2} \right) S_k^+ = \frac{\mu^2 S}{2} f_k^+ = \omega^+ f_k^+ \quad [27]$$

2.5. Análisis de Población NBO.

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. Los orbitales naturales de enlace (NBO por sus siglas en inglés) son orbitales localizados de pocos centros (1 ó 2 centros) que describen el patrón de enlace molecular tipo Lewis de pares electrónicos (o electrones individuales en el caso de los sistemas abiertos).²⁹ Más precisamente los orbitales naturales son un conjunto de orbitales ortonormales localizados con "ocupación máxima" que nos lleva a $N/2$ orbitales y que da una interpretación más acertada a la descripción de Lewis y sus pares electrónicos. De este modo, el análisis NBO provee características que están conectadas de manera cercana a los principios básicos de la química, tales como la hiperconjugación, repulsión entre pares no enlazantes e interacciones tipo puentes de hidrógeno.³⁰ La cuantificación de este tipo de interacciones se lleva a cabo haciendo uso de la teoría de perturbaciones de segundo orden:^{30,31}

$$E^{(2)} = \Delta E_{ij} = q_i \frac{F_{ij}^2}{\epsilon_i - \epsilon_j} \quad [28]$$

donde q_i es la ocupación del i -ésimo orbital donante, ϵ_i y ϵ_j son los elementos diagonales y F_{ij} son los elementos no diagonales de la matriz de Fock, respectivamente. De este modo, ΔE_{ij} mide la fuerza de la interacción entre los orbitales φ_i (donor) y φ_j (aceptor).

2.6. Detalles Computacionales.

Todas las estructuras (reactivos, intermediarios, estados de transición y productos) fueron optimizadas usando M06-2X/6-31+G(d,p) como nivel de teoría,^{14,32} implementados en el programa Gaussian09.³³ Este método ha mostrado reproducir de buena manera las barreras de activación de diferentes reacciones orgánicas. De hecho la utilización de otros funcionales como B3LYP^{34,35} y MPW1K³⁶ no ha permitido la localización de algunas estructuras de transición propuestas a lo largo de esta tesis. Los puntos estacionarios se caracterizaron a través de cálculos de frecuencia para verificar que los estados de transición (TS) tenían una y sólo una frecuencia imaginaria. Complementariamente, se trazó la coordenada intrínseca de reacción (IRC)^{37,38} para verificar la naturaleza de cada estado de transición. A menos que sea indicado, todas las barreras de activación discutidas en esta tesis se refieren a energías libres de Gibbs, (ΔG^\ddagger) considerando un estado estándar de 298K y 1M. Las diferentes funciones termodinámicas se obtuvieron empleando la formulación estadística implementada en el programa Gaussian.³⁹ La naturaleza de las interacciones no covalentes en algunas geometrías de TS y los patrones de transferencia de carga entre reactivos en la región del complejo activado se estudiaron a través del formalismo *Natural Bond Orbital* (NBO) desarrollado por Weinhold.⁴⁰

El efecto del solvente sobre intermediarios zwitteriónicos y estructuras de transición se evaluó mediante modelos de campo de reacción, basados en la constante dieléctrica (ϵ) del disolvente empleado en el modelo original.⁴¹ En este estudio se discuten los resultados obtenidos con el modelo SMD⁴² utilizando metanol ($\epsilon = 32.6$)

N,N-dimetilformamida ($\epsilon = 37.2$), *n*-butanol ($\epsilon = 17.3$). Para simular aquellas reacciones que transcurren en mezclas metanol/agua (50/50), los respectivos parámetros necesarios para la utilización de este modelo se obtuvieron desde la base de datos del grupo de Truhlar.⁴³ Específicamente, cada uno de los 7 parámetros para la mezcla metanol-agua se han calculado como el promedio ponderado de los correspondientes parámetros para metanol y agua, tal como ha sido descrito previamente en literatura. Finalmente, la función de Fukui necesaria para obtener los valores de electrofilia condensada sobre fragmentos, se ha evaluado a partir de cálculos puntuales sobre el estado fundamental de las moléculas al mismo nivel de teoría empleando el método descrito en la bibliografía.^{44,45}

2.7. Referencias.

- (1) Glasstone, S.; Eyring, H.; Laidler, K. J.: *The theory of rate processes*; McGraw-Hill, 1941.
- (2) Pechukas, P.: Transition state theory. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1981**, *32*, 159-177.
- (3) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.: *Modern physical organic chemistry*; University Science Books, 2006.
- (4) Steinfeld, J. I.; Francisco, J. S.; Hase, W. L.: *Chemical kinetics and dynamics*; Prentice Hall Englewood Cliffs (New Jersey), 1989; Vol. 3.
- (5) Masel, R. I.: *Chemical kinetics and catalysis*; Wiley-Interscience New York, 2001.
- (6) Simon, D.; McQuarrie, J.: *Physical Chemistry: A Molecular Approach. University Science Book* **1997**.
- (7) Truhlar, D.: *Potential Energy Surfaces and Dynamics Calculations: for Chemical Reactions and Molecular Energy Transfer*; Springer US, 2013.
- (8) Fueno, T.: *Transition State: A Theoretical Approach*; Taylor & Francis, 1999.
- (9) Levine, I. N.; Rodríguez, A. R.; Pascual, A. B.; Román, J. Z.: *Química cuántica*; Pearson Educación, 2001.
- (10) Hohenberg, P.; Kohn, W.: Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev* **1964**, *136*, B864.

- (11) Kohn, W.; Sham, L. J.: Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Physical review* **1965**, *140*, A1133.
- (12) Miehlich, B.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H.: Results obtained with the correlation energy density functionals of Becke and Lee, Yang and Parr. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.
- (13) Kohn, W.; Becke, A. D.; Parr, R. G.: Density functional theory of electronic structure. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12980.
- (14) Zhao, Y.; Truhlar, D. G.: The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor Chem Account* **2008**, *120*, 215-241.
- (15) Zhao, Y.; Truhlar, D. G.: Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167.
- (16) Schwabe, T.; Grimme, S.: Towards chemical accuracy for the thermodynamics of large molecules: new hybrid density functionals including non-local correlation effects. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8*, 4398-4401.
- (17) Grimme, S.: Semiempirical GGA-type density functional constructed with a long-range dispersion correction. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787-1799.
- (18) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M.: Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615-6620.
- (19) Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E.: Assessment of a long-range corrected hybrid functional. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 234109.
- (20) Vydrov, O. A.; Heyd, J.; Krukau, A. V.; Scuseria, G. E.: Importance of short-range versus long-range Hartree-Fock exchange for the performance of hybrid density functionals. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 074106.
- (21) Iikura, H.; Tsuneda, T.; Yanai, T.; Hirao, K.: A long-range correction scheme for generalized-gradient-approximation exchange functionals. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 3540-3544.
- (22) Parr, R. G.; Yang, W.: *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, USA, 1989.
- (23) De Proft, F.; Geerlings, P.: Conceptual and Computational DFT in the Study of Aromaticity. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1451-1464.
- (24) Geerlings, P.; Ayers, P. W.; Toro-Labbé, A.; Chattaraj, P. K.; De Proft, F.: The Woodward-Hoffmann rules reinterpreted by conceptual density functional theory. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 683-695.
- (25) Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S.: Electrophilicity Index. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922-1924.
- (26) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R.: Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117-3125.

- (27) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R.: Quantitative characterization of the global electrophilicity power of common diene/dienophile pairs in Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417-4423.
- (28) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R.: Quantitative Characterization of the Local Electrophilicity of Organic Molecules. Understanding the Regioselectivity on Diels–Alder Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871-6875.
- (29) Foster, J.; Weinhold, F.: Natural hybrid orbitals. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211-7218.
- (30) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F.: Natural bond orbital methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 1-42.
- (31) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F.: Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
- (32) Hohenstein, E. G.; Chill, S. T.; Sherrill, C. D.: Assessment of the Performance of the M05–2X and M06–2X Exchange–Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1996-2000.
- (33) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; 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.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.: Gaussian 09, Revision B.01. Wallingford CT, 2009.
- (34) Becke, A. D.: A new mixing of Hartree–Fock and local density-functional theories. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372-1377.
- (35) Becke, A. D.: Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652.
- (36) Zhao, Y.; Truhlar, D. G.: Hybrid Meta Density Functional Theory Methods for Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, and Noncovalent Interactions: The MPWB1B95 and MPWB1K Models and Comparative Assessments for Hydrogen Bonding and van der Waals Interactions. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6908-6918.
- (37) Fukui, K.: The path of chemical reactions—the IRC approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
- (38) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B.: Reaction path following in mass-weighted internal coordinates. *Journal of Physical Chemistry* **1990**, *94*, 5523-5527.
- (39) Ochterski, J. W.: Thermochemistry in gaussian. *Gaussian Inc* **2000**, 1-19.
- (40) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F.: NBO 6.0: natural bond orbital analysis program. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1429-1437.

- (41) Mennucci, B.: Polarizable continuum model. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 386-404.
- (42) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.: Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
- (43) Winget, P.; Dolney, D. M.; Giesen, D. J.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.: Minnesota solvent descriptor database. *Dept. of Chemistry and Supercomputer Inst., University of Minnesota, Minneapolis, MN* **1999**, 55455.
- (44) Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R.: On the condensed Fukui function. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 2544-2551.
- (45) Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P.: A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405-413.

Capítulo 3.

Regioselectividad en la adición del nucleófilo: En busca del camino correcto.

3.1. Aspectos Generales.

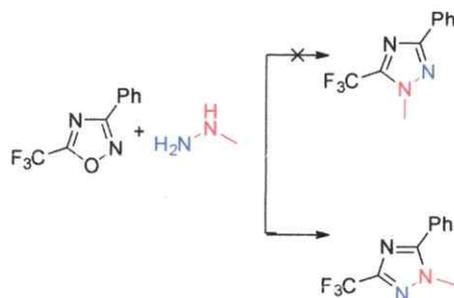
Este capítulo surge como una contribución al estudio mecanístico de procesos ANRORC en sistemas heterocíclicos de 5 miembros identificando los factores que controlan la reactividad ANRORC en este tipo de compuestos. Para lograr este objetivo se realizó una exploración sobre la superficie de energía potencial (SEP) correspondiente a la etapa de ataque nucleofílico de hidrazina sobre una serie de sustratos aza-heterocíclicos susceptibles a llevar a cabo reacciones ANRORC. Los resultados obtenidos en este capítulo son relevantes para los propósitos de establecer el mecanismo de reacción energéticamente favorecido por el cual transcurren estas reacciones y dan luces para racionalizar la regioselectividad en reacciones nucleofílicas en sistemas heterocíclicos de 5 miembros, un aspecto que es hasta ahora un problema abierto.¹

3.2. Resultados y Discusión.

3.2.1. Deconstrucción del paradigma.

Aun cuando el mecanismo ANRORC consiste en tres etapas secuenciales, a saber, adición del nucleófilo, apertura de anillo y ciclación intramolecular, usualmente se asume que es la etapa de ataque nucleofílico la que controla el curso de reacción. En

este contexto, tanto los efectos de activación local y/o efectos estéricos presentes en la etapa de adición han sido invocados para racionalizar los patrones de reactividad en este tipo de procesos. Por ejemplo, en la reacción ANRORC entre metilhidrazina y derivados de 1,2,4-oxadiazoles (Esquema 3.1),² Buscemi y colaboradores describieron la formación del regioisómero asociado a la adición preferencial del fragmento NHMe del nucleófilo. Sin embargo; una re-investigación del mismo grupo en 2006 estableció que la estructura del regioisómero favorecido requería la adición preferencial del sitio NH₂ del nucleófilo.³ Estos autores sugieren que los patrones regioselectivos responderían al balance entre los efectos estéricos y la distinta naturaleza nucleofílica de ambos centros de reacción. Resulta interesante destacar en este punto que el grupo de Mayr estudió experimentalmente la reactividad nucleofílica del sistema metilhidrazina, verificando que el sitio nucleofílico de este compuesto corresponde al fragmento NHMe.⁴ De esta manera, los resultados obtenidos por el grupo de Mayr sugieren que la etapa de ataque nucleofílico no controla la regioselectividad del proceso en la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 1,2,4-oxadiazoles. Para evaluar la validez de esta hipótesis, exploramos los patrones regioselectivos asociados a la adición de metilhidrazina sobre el sitio C(5) del sistema 3-fenil-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol. Las resultantes estructuras de transición asociadas a la adición regioselectiva de metilhidrazina se presentan en la Figura 3.1.



Esquema 3.1: Regioselectividad en la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 3-fenil-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol.

El análisis sobre las respectivas estructuras de transición asociadas a la adición del nucleófilo revela que el ataque del fragmento NHMe (Figura 3.1a) es favorecido en 2,4 kcal/mol respecto del canal asociado al fragmento NH₂ (Figura 3.1b), consistente con los patrones de reactividad establecidos experimentalmente por el grupo de Mayr para metilhidrazina. La discrepancia entre los resultados experimentales reportados por el grupo de Buscemi para la reacción entre metilhidrazina y derivados de 1,2,4-oxadiazoles y aquellos encontrados por nosotros y por el grupo de Mayr sugieren que la regioselectividad en reacciones ANRORC no es controlada por la etapa de adición nucleofílica.

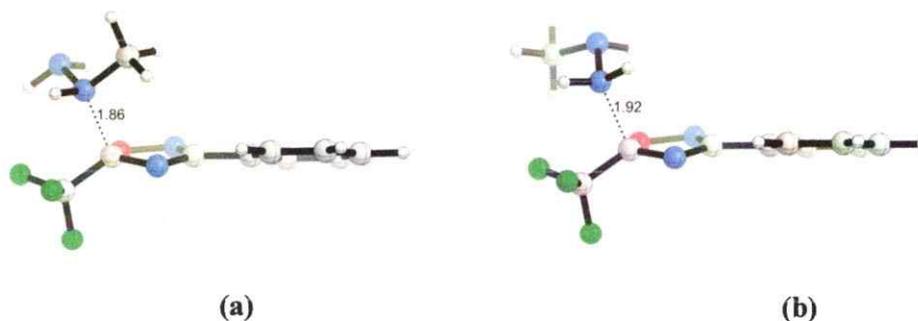
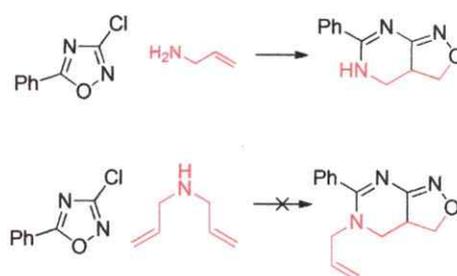


Figura 3.1: Estructuras de transición correspondientes a la adición regioselectiva de metilhidrazina sobre el sustrato 3-fenil-5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de enlaces están en Angstrom.

Otro ejemplo donde los efectos estéricos parecen ser relevantes al modular el curso de reacción en procesos de tipo ANRORC, provienen de la reacción entre alilaminas y derivados de 1,2,4-oxadiazoles. En este contexto, Palumbo-Piccioneo y colaboradores mostraron que el tratamiento del sistema 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con alilamina conduce a la formación del producto asociado a un mecanismo ANRORC, mientras que en presencia de una amina secundaria (di-alilamina) no se observa el esperado producto ANRORC (Esquema 3.2).⁵



Esquema 3.2: Reacción ANRORC entre alilaminas y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol.

Con el objeto de establecer si los efectos estéricos presentes en la etapa de adición desfavorecen la ocurrencia de un mecanismo ANRORC al utilizar aminas estéricamente más impedidas como di-alilamina, se estudiaron los patrones de reactividad nucleofílica de alilaminas hacia 1,2,4-oxadiazoles a través de la localización de las correspondientes estructuras de transición (Figura 3.2). Mediante el estudio de SEP fue posible verificar que el proceso de ataque nucleofílico exhibe barreras de activación similares para ambos nucleófilos ($\Delta\Delta G^\ddagger=0,3$ kcal/mol) descartando entonces que los patrones de reactividad ANRORC estén controlados por la etapa de ataque nucleofílico.

En resumen, estos resultados enfatizan que el curso de reacción en procesos de tipo ANRORC no es controlado por efectos de activación y/o estéricos presentes en la etapa de adición nucleofílica. En este contexto, la utilización de los descriptores de reactividad para racionalizar los patrones de reactividad en procesos ANRORC puede conducir a conclusiones erróneas.⁶ De esta manera, el detallado estudio de la SEP aparece como una pieza clave de información para dilucidar el origen de la reactividad en procesos ANRORC.

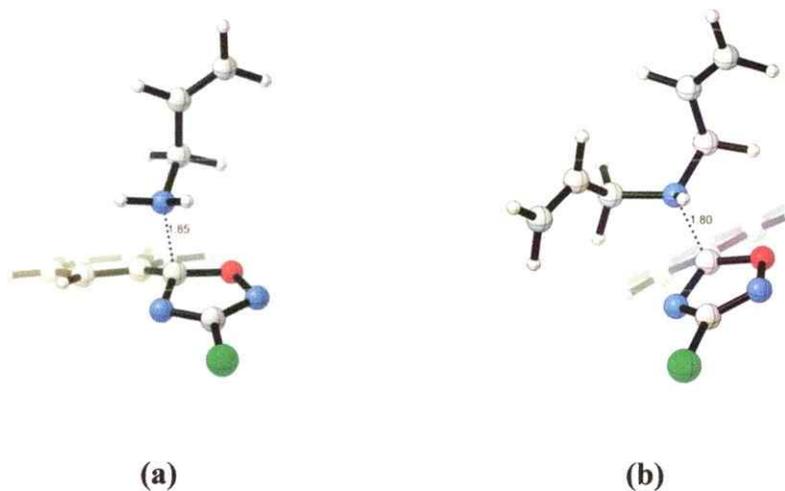
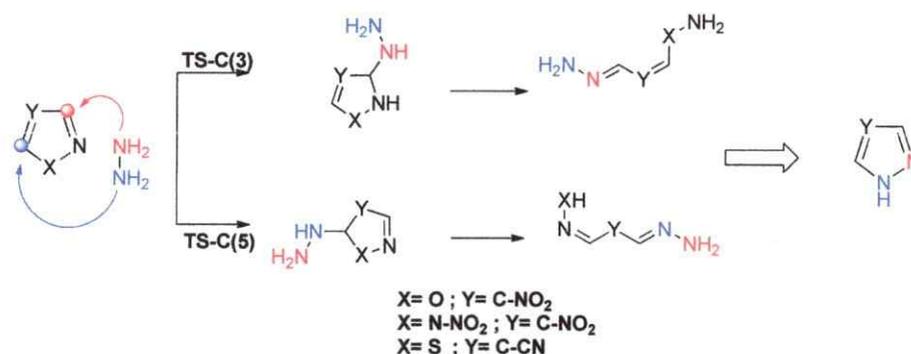


Figura 3.2: Estructuras de transición correspondientes a la etapa de adición regioselectiva de (a) alilamina y (b) dialilamina sobre el sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de enlaces están en Angstrom.

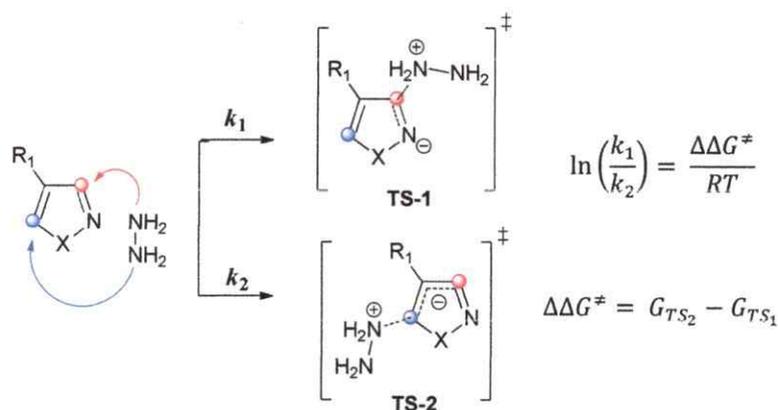
3.2.2. En busca del camino correcto: Reacciones ANRORC en anillos de 5 miembros.

Las reacciones ANRORC en compuestos heterocíclicos de 5 miembros ocurren sobre sustratos que poseen dos sitios electrofílicos en su estructura. Este carácter de bi-electrófilo exhibido por el sistema heterocíclico tiene como consecuencia que existan a lo menos dos posibles mecanismos asociados a la formación del producto de reacción, dependiendo de qué sitio es inicialmente atacado por el nucleófilo, tal como se muestra en el Esquema 3.3. Este aspecto ha sido recientemente resaltado por Suwinski y colaboradores al estudiar la reactividad de pirazoles hacia fenilhidrazinas en procesos de tipo ANRORC.⁷ Estos autores señalan que pueden existir a lo menos 4 canales regioselectivos, lo que enfatiza la complejidad a la hora de proponer el mecanismo de reacción en estos sistemas.



Esquema 3.3: Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre aza-heterocícllos de 5 miembros con hidrazina.

De acuerdo al formalismo de la teoría del estado de transición, la selectividad en reacciones orgánicas es determinada por la velocidad a la que cada isómero es formado. Aquí, la velocidad de formación de cada estructura se asocia con la diferencia de energía de los TS que conectan con los respectivos productos de reacción.⁸ Por ejemplo, para la etapa nucleofílica en el mecanismo ANRORC (asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente) un valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ de 5,5 kcal/mol predice que el canal de reacción asociado a k_1 es 10^4 veces más rápido que el correspondiente canal k_2 (Esquema 3.4).

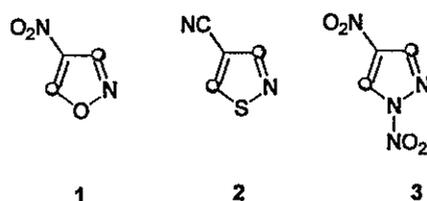


Esquema 3.4: Regioselectividad en la adición del nucleófilo en reacciones ANRORC.

De este modo, la tarea principal que se llevó a cabo en esta etapa consistió en determinar los valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ correspondientes a la adición regioselectiva de hidrazina sobre diferentes sistemas aza-heterocíclicos activados por grupos electroceptores (NO_2 y CN). Los sustratos considerados en este estudio son: isoxazoles, isotiazoles, pirazoles y oxadiazoles. La elección de hidrazina como nucleófilo modelo reside en que las reacciones ANRORC sobre este tipo de sustratos (sistemas 1,3-bi-electrófilos) requieren la utilización de nucleófilos bidentados como hidrazina, metil-hidrazina, hidroxilamina,

entre otros (ver Esquema 3.3).⁹⁻¹² Las barreras de activación calculadas para el proceso de ataque nucleofílico revelan que la adición de hidrazina ocurre preferencialmente sobre el sitio C(5), con valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ entre 11,4 kcal/mol y 19,7 kcal/mol (ver Tabla 3.1). De esta manera, estos resultados descartan la ocurrencia de un proceso ANRORC competitivo asociado al canal de ataque nucleofílico sobre el sitio C(3), simplificando de manera significativa el número de estructuras requeridas para lograr la completa caracterización de la SEP de estas reacciones.

Tabla 3.1: Valores de electrofilia local (ω_k^\ddagger), energías libres de activación (ΔG^\ddagger) y ordenes de enlace correspondientes a la adición de hidrazina sobre sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros. En rojo se destaca el sitio de reacción C(3) y en azul el centro electrofílico C(5).



Sustrato	ω_3^\ddagger (e.V)	ω_5^\ddagger (e.V)	ΔG_3^\ddagger (kcal/mol)	ΔG_5^\ddagger (kcal/mol)	Orden de Enlace C(5)	Orden de Enlace C(3)
1	0,01	0,25	29,6	9,9	0.195	0.492
2	0,03	0,25	32,0	20,6	0.194	0.461
3	0,09	0,23	25,5	13,3	0.193	0.450

El origen en los patrones regioselectivos observados en estos sistemas es atribuido a dos factores principales. En primer lugar, la presencia de un grupo fuertemente electroceptor como NO_2 y CN en la posición C(4) del sistema aromático activa electrofílicamente el sitio C(5), tal como es cuantificado a través del descriptor $\omega_{(k)}^\ddagger$ (ver Tabla 3.1). Como respuesta a esta activación local, el nucleófilo se adiciona

sobre el sistema heterocíclico a través de un estado de transición temprano.¹³⁻¹⁶ De manera ilustrativa, en la Figura 3.3 se muestran los correspondientes TS asociados a la adición de hidrazina sobre el sistema nitro-pirazol.*



Figura 3.3: Estructura de transición para la adición nucleofílica de hidrazina sobre el sistema 1,4-dinitro-1*H*-pirazol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å).

Por otra parte, la naturaleza tardío/temprano de cada estructura de transición tiene un profundo impacto sobre el grado de distorsión del fragmento aromático, como consecuencia del mecanismo de reorganización de la densidad electrónica en el proceso de ruptura/formación de enlaces.¹⁷ En este contexto anticipamos que la presencia de un grupo aceptor- π en la posición C(4) asiste de mejor manera el proceso de reorganización de la densidad electrónica minimizando la distorsión geométrica del fragmento heterocíclico en la región del TS. Este hecho es enfatizado al comparar las variaciones en los respectivos ángulos diedros (Figura 3.4), como medida del grado de distorsión

** La clasificación de los correspondientes TS de acuerdo a su naturaleza tardía/temprana se basó en aspectos geométricos, principalmente las respectivas longitudes y ordenes de enlace asociados a los fragmentos nucleófilo/electrófilo en la región del estado de transición (Tabla 3.1). Para estudios teóricos referidos al postulado de Hammond ver referencias 15-16.

sobre el fragmento heterocíclico. Note que en los sistemas isoxazoles e isotiazoles la adición regioselectiva del nucleófilo sobre el sitio C(5) (Figura 3.4a y 3.4c) compromete una menor distorsión geométrica del sistema aromático.

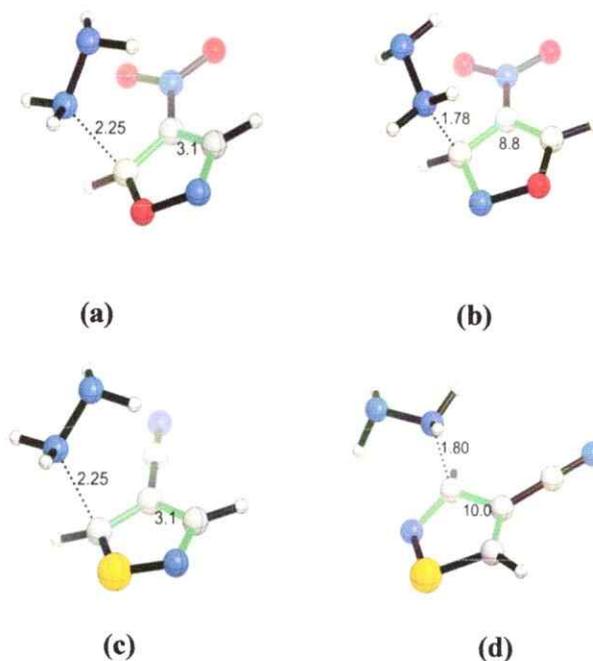


Figura 3.4: Estructuras de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre los sistemas 4-nitroisoxazol (arriba) y 4-ciano-isotiazol (abajo). Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).

Es importante mencionar en este punto que reportes previos referidos al mecanismo S_NAr sugieren la existencia de interacciones HB entre los hidrógenos ácidos del nucleófilo (aminas primarias) y el grupo *o*-NO₂ en la región del estado de transición correspondiente a la etapa de ataque nucleofílico.¹⁸⁻²¹ Sin embargo; el análisis NBO sobre las correspondientes geometrías de transición revela que dichas interacciones de tipo HB en la región del TS están ausentes, considerando un valor umbral de $\Delta E^{(2)} = 0.5$ kcal/mol.²² En otras palabras, aun cuando la adición preferencial del nucleófilo

compromete una aproximación hacia el sistema electro-aceptor en orientación *orto*, los patrones regioselectivos no responden a los efectos de activación debido a interacciones HB. No es de sorprender entonces, que la estructura de transición asociada a los sistemas no reactivos (isoxazol e isotiazol no sustituidos)^{23,24} sean de naturaleza tardía, caracterizados por un enlace en formación de aproximadamente 1,80 Å y un ángulo diedro N(2)-C(3)-C(4)-C(5) cercano a 8,0° (Figura 3.5) similares a los obtenidos para el canal de reacción energéticamente desfavorecido (Figuras 3.4b 3.4d, respectivamente). Estos resultados refuerzan la hipótesis previa que la distorsión del sistema heterocíclico controla la regioselectividad del proceso.

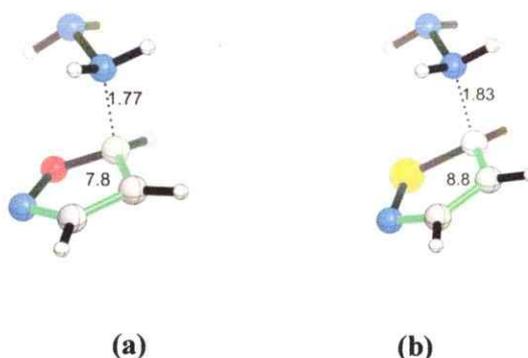


Figura 3.5: Estructura de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre los anillos (a) isoxazol y (b) isotiazol no sustituidos. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).

Por otro lado, la presencia de un grupo nucleófilo unido directamente al sitio C(3) puede revertir los patrones regioselectivos favoreciendo la adición del nucleófilo sobre el sitio C(3). En este contexto, Palumbo-Piccione y colaboradores han descrito que la reacción entre metilhidrazina y el sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol genera exclusivamente el compuesto 5-fenil-3-(1-metilhidrazinil)-1,2,4-oxadiazol a través de un

mecanismo de adición/eliminación sobre el sitio C(3).²⁵ Entonces, parece razonable considerar que en sustratos con este tipo de sustitución, el proceso ANRORC se inicie con la adición del nucleófilo sobre el fragmento unido directamente al nucleóforo. De este modo y con el objeto de predecir la región del anillo 1,2,4-oxadiazólico más susceptible a actuar como una zona electrofílica en anillos 1,2,4-oxadiazoles, se localizaron las estructuras de transición para el proceso de adición nucleofílica de hidrazina sobre el sistema 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Las resultantes geometrías de transición para la adición regioselectiva de hidrazina se muestran en la Figura 3.6.

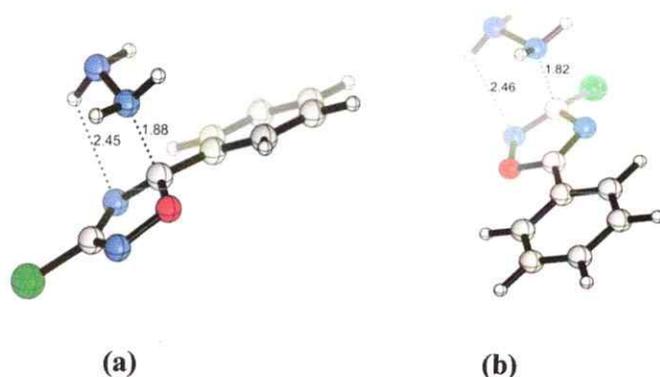
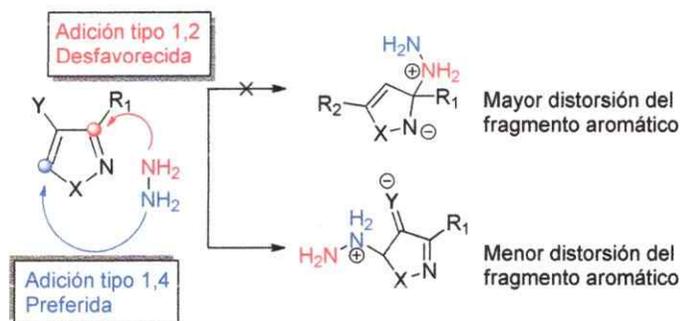


Figura 3.6: Estructuras de transición para la adición regioselectiva de hidrazina sobre el sistema 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å).

El análisis sobre las respectivas estructuras de transición revela que el canal de reacción asociado a la formación del enlace N-C(5) (Figura 3.6a) es 6.8 kcal/mol más bajo en energía respecto del canal de reacción que involucra el ataque nucleofílico sobre el sitio C(3) (Figura 3.6b). Este resultado demuestra que la primera etapa del mecanismo ANRORC sobre sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros involucra la adición preferencial del nucleófilo sobre el carbono C(5). Es importante destacar que en ambos

canales regioselectivos el nucleófilo establece interacciones de tipo puentes de hidrógeno (HB) entre los protones alfa de la hidrazina y el heteroátomo del anillo oxadiazólico. No obstante, la distancia de interacción $\text{NH}\cdots\text{N}$ es esencialmente idéntica en ambos complejos activados, sugiriendo que la regioselectividad en estos sistemas no responde a un mecanismo de activación dual presente en la región del estado de transición.²⁰

En resumen, la regioselectividad en sistemas heterocíclicos 1,3-bielectrófilos, surge como respuesta a la capacidad del sistema para reorganizar la densidad electrónica en el proceso de formación/ruptura de enlace sobre el sistema π . De esta manera, los efectos estereoelectrónicos presentes en el proceso de ataque nucleofílico controlan la regioselectividad en la etapa de adición nucleofílica. Considerando el sistema heterocíclico como dos fragmentos independientes (Esquema 3.5), la regioselectividad puede ser predicha a través de un sencillo esquema de fragmentación. Aquí, la adición sobre el sitio C(3) es convenientemente visualizada como una típica adición 1,2, mientras que el ataque sobre el sitio C(5) se asemeja a una adición conjugada 1,4 (adición de Michael).²⁶ Esta descripción predice que la evolución de la densidad electrónica en sistemas π 1,3-bielectrófilos favorece una adición regioselectiva sobre el sitio C(5), minimizando la deformación geométrica del sistema en la región del TS. Note que esta representación del proceso de ataque nucleofílico es consistente con la halo-selectividad experimentalmente observada para algunos sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros.¹



Esquema 3.5: Regioselectividad en reacciones de adición nucleofílica sobre sistemas heterocíclicos. Aquí el sistema aromático es particionado en 2 grupos funcionales. La evolución de la densidad electrónica a través de estas funcionalidades controla la regioselectividad del proceso.

3.3. Conclusiones.

En este capítulo se estudiaron los patrones regioselectivos asociados a la etapa de adición nucleofílica en procesos ANRORC sobre sistemas heterocíclicos clasificados como 1,3-bielectrófilos. En todos los sistemas estudiados, la adición del nucleófilo ocurre preferencialmente sobre el sitio C(5) [$\Delta\Delta G^\ddagger > 6,0$ kcal/mol]. El análisis sobre la SEP para los diferentes canales regioselectivos revela que la selectividad en la etapa de adición nucleofílica responde a la distinta habilidad del sistema heterocíclico para reorganizar la densidad electrónica en la región del TS. En este contexto, los complejos activados de mayor energía son caracterizados como TS tardíos, exhibiendo un alto grado de distorsión sobre el fragmento aromático. Los resultados sugieren que la distorsión del sustrato controla la regioselectividad de la etapa de adición nucleofílica. El alcance de estos resultados será evaluado al estudiar en detalle el mecanismo de algunas reacciones ANRORC sobre sistemas heterocíclicos con distintos patrones de reactividad.

3.4. Referencias.

- (1) Handy, S. T.; Zhang, Y.: A simple guide for predicting regioselectivity in the coupling of polyhaloheteroaromatics. *Chem. Commun.* **2006**, 299-301.
- (2) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Spinelli, D.: Fluorinated heterocyclic compounds. An expedient route to 5-perfluoroalkyl-1, 2, 4-triazoles via an unusual hydrazinolysis of 5-perfluoroalkyl-1, 2, 4-oxadiazoles: First examples of an ANRORC-like reaction in 1, 2, 4-oxadiazole derivatives. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 605-608.
- (3) Buscemi, S.; Pace, A.; Piccionello, A. P.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Giorgi, G.; Mazzanti, A.; Spinelli, D.: Five-to-Six Membered Ring-Rearrangements in the Reaction of 5-Perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazoles with Hydrazine and Methylhydrazine. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8106-8113.
- (4) Nigst, T. A.; Ammer, J.; Mayr, H.: Ambident Reactivities of Methylhydrazines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1353-1356.
- (5) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Buscemi, S.: Tandem Reactions of 1,2,4-Oxadiazoles with Allylamines. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4749-4751.
- (6) Ayers, P. W.; Morell, C.; De Proft, F.; Geerlings, P.: Understanding the Woodward-Hoffmann rules by using changes in electron density. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8240-8247.
- (7) Jędrysiak, R. G.; Suwiński, J. W.: ANRORC reactions of 3-methyl-1, 4-dinitro-1H-pyrazole with arylhydrazines. *ARKIVOC* **2015**, *7*, 63-76.
- (8) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.: *Modern physical organic chemistry*; University Science Books, 2006.
- (9) Buscemi, S.; Pace, A.; Pibiri, I.; Vivona, N.; Lanza, Camilla Z.; Spinelli, D.: Fluorinated Heterocyclic Compounds – The First Example of an Irreversible Ring-Degenerate Rearrangement on Five-Membered Heterocycles by Attack of an External Bidentate Nucleophile. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 974-980.
- (10) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pierro, P.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N.: On the reaction of some 5-polyfluoroaryl-1,2,4-oxadiazoles with methylhydrazine: synthesis of fluorinated indazoles. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 119-127.
- (11) Palumbo Piccionello, A.; Guarcello, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Pace, A.: Synthesis of Amino-1,2,4-triazoles by Reductive ANRORC Rearrangements of 1,2,4-Oxadiazoles. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8724-8727.
- (12) Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.; Giorgi, G.: Synthesis of fluorinated 1,2,4-oxadiazin-6-ones through ANRORC rearrangement of 1,2,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1472-1474.
- (13) Hammond, G. S.: A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- (14) Farcasiu, D.: The use and misuse of the Hammond postulate. *J. Chem. Educ* **1975**, *52*, 76.

- (15) Bulat, F. A.; Toro-Labbé, A.: An extension of the Hammond postulate. Structural effects on the classification of chemical reactions. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3987-3994.
- (16) Solà, M.; Toro-Labbé, A.: The Hammond postulate and the principle of maximum hardness in some intramolecular rearrangement reactions. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 8847-8852.
- (17) Gonzalez-Suarez, M.; Aizman, A.; Soto-Delgado, J.; Contreras, R.: Bond Fukui functions as descriptor of the electron density reorganization in π conjugated systems. *J. Org. Chem.* **2011**, *77*, 90-95.
- (18) Qian, W.; Wang, H.; Bartberger, M. D.: Accelerating Effect of Triazolyl and Related Heteroaryl Substituents on S_NAr Reactions: Evidence of Hydrogen-Bond Stabilized Transition States. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12261-12268.
- (19) Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P.: Evidences for the Key Role of Hydrogen Bonds in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *Chem. Eur. J* **2011**, *17*, 14929-14934.
- (20) Gallardo-Fuentes, S.; Tapia, R. A.; Contreras, R.; Campodonico, P. R.: Site activation effects promoted by intramolecular hydrogen bond interactions in S_NAr reactions. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30638-30643.
- (21) Ormazabal-Toledo, R.; Contreras, R.; Tapia, R. A.; Campodonico, P. R.: Specific nucleophile-electrophile interactions in nucleophilic aromatic substitutions. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2302-2309.
- (22) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F.: NBO 6.0: natural bond orbital analysis program. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1429-1437.
- (23) Adamo, M. F. A.; Donati, D.; Sarti-Fantoni, P.; Buccioni, A.: Practical route for N,O-heteroatom interchange in 3,5-disubstituted-4-nitroisoxazoles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 941-944.
- (24) Ioannidou, H. A.; Koutentis, P. A.: The conversion of isothiazoles into pyrazoles using hydrazine. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7023-7037.
- (25) Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S.; Vivona, N.: 1, 2, 4-Oxadiazole Rearrangements Involving an NNC Side-Chain Sequence. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4018-4020.
- (26) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.: *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science & Business Media, 2007.

Capítulo 4.

Reglas de Baldwin como elemento de diseño: Origen de la reactividad ANRORC en Imidazoles.

4.1. Introducción: Reglas de Baldwin.

Las reglas de Baldwin son un conjunto de criterios que definen el curso de reacción en procesos de ciclación sobre compuestos acíclicos, proporcionando la terminología necesaria para racionalizar y predecir los patrones de selectividad.¹⁻³ En este contexto, Baldwin separó las reacciones de ciclación en términos de 3 factores principales: (i) el número de átomos en el anillo formado, indicado a través de un prefijo numérico, (ii) la hibridación del átomo de carbono en el punto de ciclación (sp =digonal, sp^2 =trigonal y sp^3 =tetragonal) y (iii) la posición del enlace roto relativo al anillo formado (*exo*-cíclico o *endo*-cíclico). El siguiente elemento en la formulación de las reglas consiste en identificar la trayectoria de ciclación favorable asociada al canal de ataque nucleofílico intramolecular basado en los efectos estereoelectrónicos presentes en el proceso de ciclación. Por ejemplo, para ataques sobre un centro sp^3 (ciclaciones tet) la trayectoria favorecida requiere la aproximación del nucleófilo por el lado opuesto al nucleófugo (*backside attack*) tal como ocurre en reacciones S_N2 . Por otro lado, para predecir la trayectoria preferida de ataque sobre un centro sp^2 , Baldwin consideró el trabajo cristalográfico de Bürgi y Dunitz que identificaron el ángulo preferido para el ataque nucleofílico sobre un centro carbonílico⁴ (ver Figura 4.1).

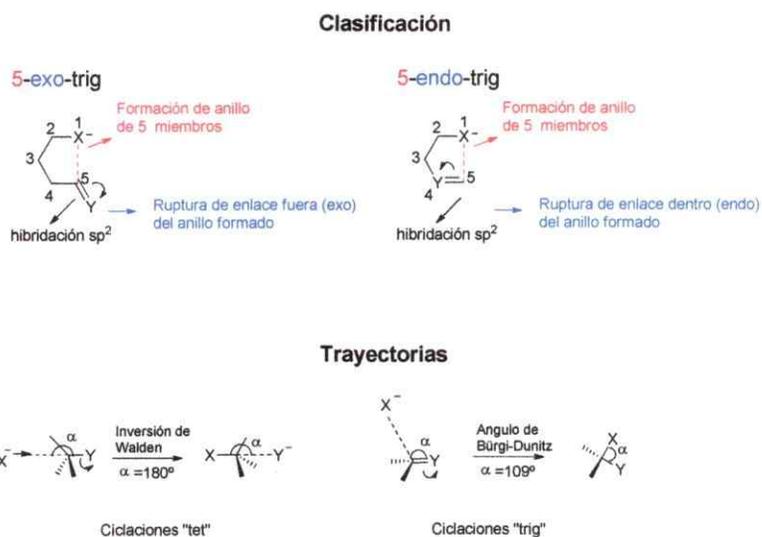


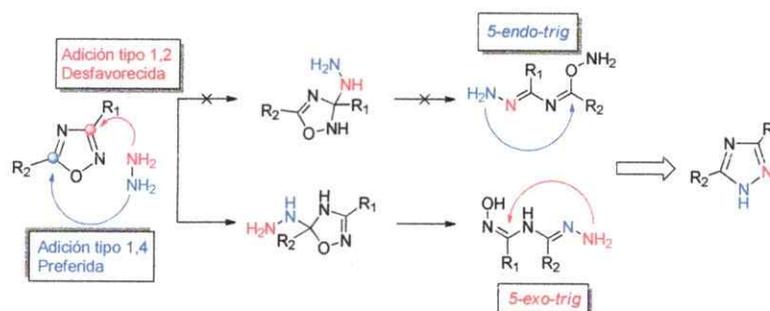
Figura 4.1: Nomenclatura de Baldwin para reacciones de ciclación (arriba) combinadas con las trayectorias sugeridas para el ataque nucleofílico intramolecular (abajo).

De acuerdo a las reglas de Baldwin, la formación de anillos de 5 miembros siguiendo un mecanismo de ataque nucleofílico intramolecular sobre un átomo de carbono sp^2 requiere una trayectoria *5-exo-trig*, mientras que el canal *5-endo-trig* es desfavorecido. Tomando en cuenta que el mecanismo ANRORC sobre sistemas heterociclos de 5 miembros involucra un proceso de ataque nucleofílico intramolecular, anticipamos que las reglas de Baldwin pueden ser un elemento de diseño para predecir el curso mecanístico en reacciones ANRORC. En este contexto, nuestra hipótesis de trabajo considera que los patrones de reactividad ANRORC están sujetos a efectos estereoelectrónicos* presentes en la etapa de apertura/cierre de anillo.

** Un efecto estereoelectrónico es cualquier efecto sobre las propiedades físicas, reactividad o alguna otra propiedad molecular debido a la distribución espacial de los orbitales moleculares (estructura electrónica) de un sistema químico.

De manera ilustrativa, el Esquema 4.1 muestra los posibles mecanismos para la reacción ANRORC entre hidrazina y los sistemas 1,2,4-oxadiazoles. Aquí es posible notar que el mecanismo de ataque nucleofílico sobre el sitio C(5) seguido de la ruptura del enlace O(1)-C(5) conduce a un proceso de ciclación *5-exo-trig* mientras que la adición sobre el enlace N(2)-C(3) y posterior apertura de anillo conecta con un modo *5-endo-trig*. Dada la topología del sistema π , todos los sistemas heterocíclicos 1,3-bielectrófilos estudiados en el capítulo 3 de la presente tesis muestran el mismo patrón en procesos ANRORC, lo que permite sugerir que en estos sistemas el mecanismo ANRORC implica la adición regioselectiva sobre el sitio C(5) conectando con una ciclación *5-exo-trig* favorecida. En este capítulo se lleva a cabo este análisis de manera cuantitativa hacia sistemas 1,4-bi-electrófilos (derivados de imidazol), destacando el rol preponderante de la distorsión del anillo aromático y de las reglas de Baldwin como elementos de diseños en reacciones ANRORC.

Los resultados discutidos en este capítulo se organizan de la siguiente manera: primero, se discuten los aspectos mecanísticos asociados a la reactividad ANRORC en 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles, destacando el rol clave de la distorsión del sistema π sobre los patrones regioselectivos. A continuación, el estudio detallado sobre la SEP demuestra que la etapa determinante en el mecanismo ANRORC involucra un estado de transición *5-exo-trig*. Finalmente, el rol clave de los efectos estereoelectrónicos en el mecanismo ANRORC se pone de manifiesto en el estudio de la reactividad ANRORC en sales de imidazolio.

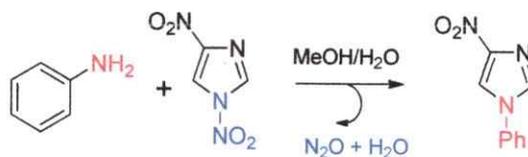


Esquema 4.1: Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre hidrazina y 1,2,4-oxadiazoles.

4.2. Reacciones ANRORC en 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles.

4.2.1. Aspectos Generales.

Las reacciones ANRORC entre aminas primarias y 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles han sido ampliamente estudiadas por el grupo de Suwinski.⁵⁻⁸ Estos autores han descrito el acoplamiento entre anilinas y 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles (Esquema 4.2) como la estrategia más promisoría para sintetizar 1-fenil-1*H*-nitroimidazoles, que son estructuras bien conocidas por su amplia actividad biológica.^{9,10} No obstante; a pesar de su relevancia en la construcción de estructuras difíciles de obtener a través de metodologías convencionales, una descripción mecanística de estos procesos en términos de la estructura electrónica de la materia es aún un problema abierto. Si bien, estudios cinéticos señalan que la etapa limitante del mecanismo corresponde al proceso de cierre de anillo, se ha sugerido que este proceso transcurre a través de un proceso de tipo 5-*endo-trig*, en contradicción a lo esperado de acuerdo a las reglas de Baldwin.¹¹ De este modo, este estudio representa una contribución significativa orientada a revelar los aspectos mecanísticos presentes en este tipo de transformaciones.

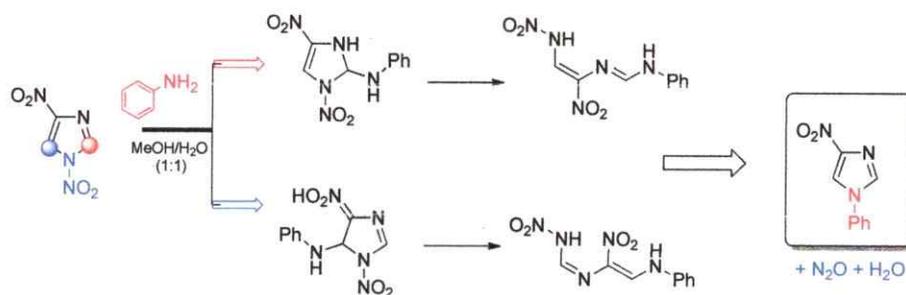


Esquema 4.2: Reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles.

4.2.2. Resultados y Discusión.

■ 4.2.2.a Regioselectividad: El rol clave de la distorsión del fragmento aromático.

Desde un punto de vista mecanístico, dos caminos de reacción pueden ser postulados para la formación de los 1-aryl-4-nitro-1*H*-imidazoles. Un primer escenario implica la adición del nucleófilo sobre el sitio C(2), seguido de la ruptura del enlace C(2)-N(1) y finalmente la ciclación del intermediario de cadena abierta. Alternativamente, otro mecanismo posible considera la adición regioselectiva sobre el sitio C(5), seguido por un proceso de apertura de anillo y final ciclación. Estos posibles mecanismos de reacción se presentan en el Esquema 4.3.



Esquema 4.3: Posibles caminos mecanísticos para la reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1*H*-imidazol.

Con el objeto de establecer el canal de reacción favorecido, se exploraron los patrones regioselectivos para la reacción entre anilina y una serie de nitroimidazoles sustituidos: 1,4-dinitro-1*H*-imidazol (**Im-1**), 2-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol (**Im-2**) y 5-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol (**Im-3**). Estos sistemas han sido ampliamente estudiados como sustratos en procesos ANRORC,¹¹ no obstante; hasta la fecha no existen estudios computacionales que ayuden a racionalizar la regioselectividad de estos procesos. De este modo y con el fin de determinar de manera inequívoca qué sitio en el sustrato es inicialmente atacado por el reactivo nucleofílico, se localizaron las geometrías de los correspondientes TS asociados a la adición de anilina sobre los diferentes anillos imidazólicos. Las correspondientes geometrías de transición para la etapa de ataque nucleofílico sobre los respectivos sustratos **Im-1**, **Im-2** e **Im-3** se muestran en la Figura 4.2.

El análisis sobre las diferentes geometrías de TS presentadas en la Figura 4.2, revela que el ataque sobre la posición C(5) se sitúa entre 8.1 kcal/mol, para los sustratos **Im-1** e **Im-3**, y 11.0 kcal/mol (sustrato **Im-2**) más bajo en energía respecto del canal regio-selectivo asociado al ataque sobre C(2). Aun cuando la adición preferencial del nucleófilo sobre el sitio C(5) puede ser atribuida a la presencia de interacciones HB en la región del complejo activado, el formalismo NBO revela que esta posible interacción está ausente, considerando un valor referencial de 0,5 kcal/mol.¹² Un análisis más profundo sobre las estructuras presentadas en la Figura 4.2, indica que las geometrías de los TS de menor energía involucran una menor distorsión sobre el fragmento heterocíclico, caracterizado por el valor del ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5). De este

modo, y con el objeto de dilucidar el origen en los patrones regioselectivos, se interpretaron las barreras de activación para ambos canales de reacción con ayuda del modelo de distorsión/interacción.^{13,14} En este modelo, la energía de activación se relaciona con la energía requerida para lograr la deformación geométrica de los reactivos hacia la correcta geometría del TS (energía de distorsión); favoreciendo la interacción entre los dos fragmentos distorsionados (energía de interacción).

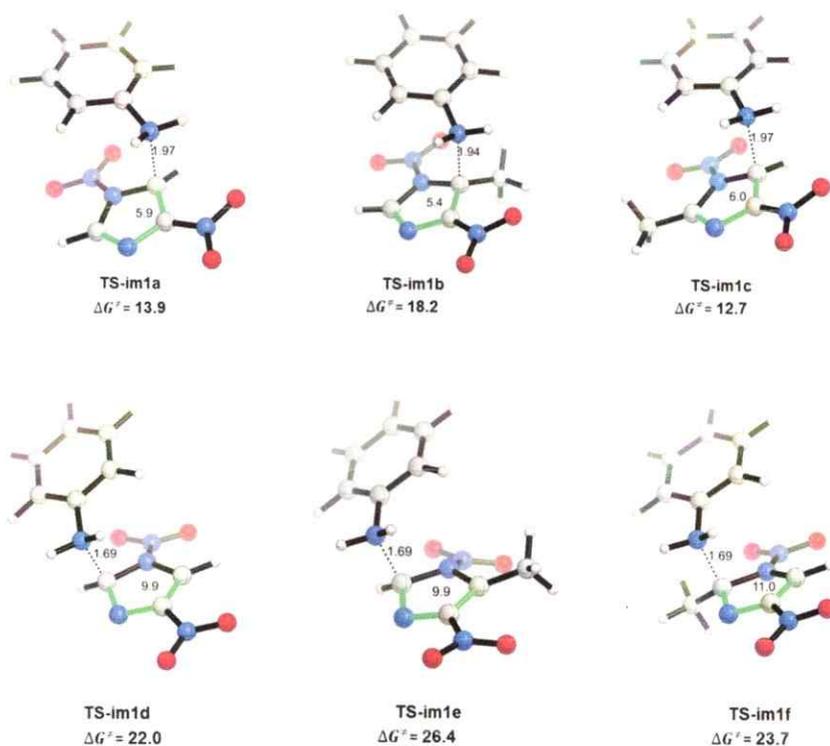


Figura 4.2: Estructuras de transición correspondientes a la etapa de adición regioselectiva de anilina sobre los sistemas 1,4-dinitro-1*H*-imidazol (TS-im1a y TS-im1d), 5-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol (TS-im1b y TS-im1e) y 2-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol (TS-im1c y TS-im1f). Los valores de ΔG^\ddagger están en kcal/mol. Las longitudes de los enlaces formados están dadas en Angstrom (Å). En verde se destaca el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5).

La Figura 4.3 presenta el análisis basado en el modelo de distorsión/interacción sobre las respectivas estructuras de TS desplegadas en la Figura 4.2. Los resultados obtenidos mediante el modelo de Houk revelan que la distorsión del fragmento heterocíclico aparece como el factor determinante favoreciendo la adición del nucleófilo sobre el sitio C(5). Este resultado puede ser atribuido a dos factores que actúan de manera complementaria. El primero aparece como respuesta a la naturaleza tardía (caracterizada por un enlace N-C más avanzado) de los respectivos TS asociados a la adición sobre el fragmento C(2)-N(3), provocando una significativa distorsión en el centro de reacción, debido al proceso de re-hibridación. Por otro lado, la distorsión en la vecindad inmediata al centro de reacción, responde a la reorganización de la densidad electrónica durante el proceso de ruptura/formación de enlaces. En esta línea, parece ser que los efectos estereoelectrónicos presentes en el proceso de reorganización de la densidad electrónica son los responsables de la alta barrera de activación predicha para el canal asociado a **TS-im1e**. Ambos elementos pueden ser relacionados con el diferente grado de deformación sobre el fragmento heterocíclico (ver Figura 4.2), caracterizado por el ángulo diedro C(2)-N(3)-C(4)-C(5). Por otro lado, el análisis detallado sobre la Figura 4.3 revela una contribución marginal de la energía de interacción sobre las barreras de activación, enfatizando que los efectos de activación local no ejercen un papel determinante sobre la selectividad de la reacción. Finalmente, cabe destacar que los patrones regioselectivos descritos para estos sistemas están en acuerdo con los resultados reportados por Suwinski y colaboradores, que sugieren que la adición nucleofílica sobre el fragmento C(5)-C(4) es el mecanismo dominante para la etapa de ataque nucleofílico.⁶

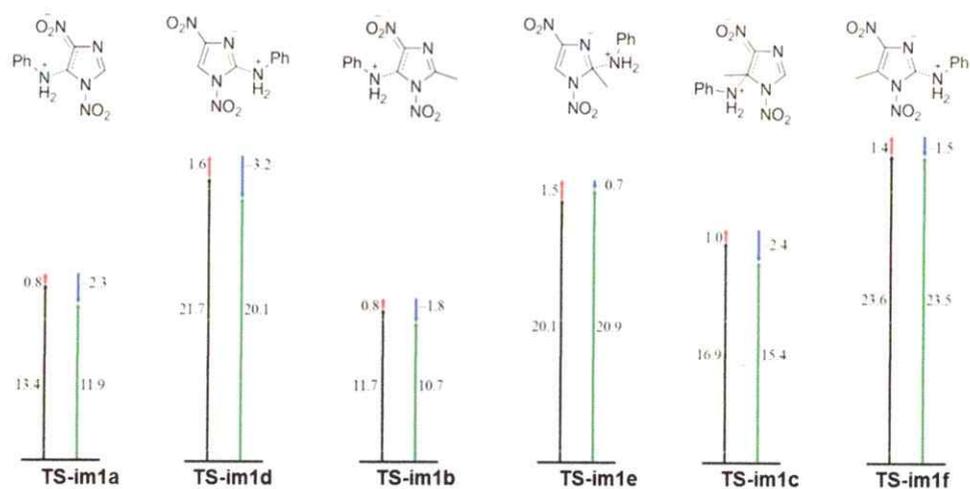


Figura 4.3: Análisis de distorsión/interacción sobre las distintas geometrías asociadas a la adición regioselectiva de anilina sobre los sistemas 1,4-dinitroimidazoles. En negro: distorsión del fragmento imidazol, rojo: distorsión del fragmento nucleofílico, azul: energía de interacción y verde: energía de activación. Todos los valores están dados en kcal/mol.

■ **4.2.2.b Rol del solvente en el mecanismo de reacción: Una primera aproximación.** Habiendo establecido el canal de reacción energéticamente favorecido para la etapa de adición nucleofílica, la siguiente tarea consistió en explorar los efectos del solvente sobre los patrones de reactividad. La elección por dilucidar los efectos del solvente emerge de la dicotomía en reactividad desplegada por estos sustratos en solventes apróticos y próticos. Por ejemplo, en acetonitrilo anhidro o piridina, la 1-denitración del sustrato 1,4-dinitroimidazol es el mecanismo dominante. Sin embargo, cuando la reacción procede en una mezcla metanol/agua, tiene lugar exclusivamente el proceso ANRORC.⁵

Recientemente Suwinski y colaboradores revisaron los aspectos mecanísticos para la reacción en estudio, sugiriendo que la especie reactiva **Int-im2a** es clave en el curso de reacción, enfatizando entonces la importancia de utilizar solventes próticos como medio de reacción. De este modo y tomando en consideración que la primera etapa del mecanismo ANRORC compromete la adición del nucleófilo en la posición C(5), dos canales de reacción pueden ser postulados para la formación del intermediario **Int-im2a**, tal como se describe en la Figura 4.4.

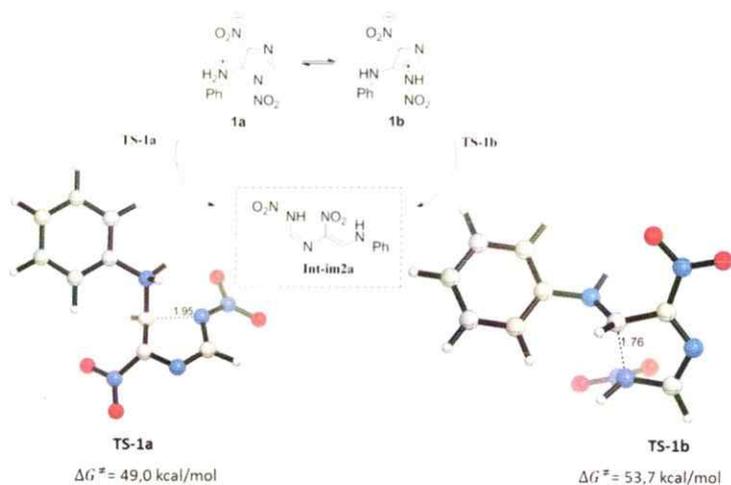


Figura 4.4. Canales de reacción postulados para la etapa de apertura de anillo en fase gas.

Los resultados obtenidos en la fase gas indican que ambos canales de reacción son energéticamente desfavorables con barreras de activación de 49,0 kcal/mol para **TS-1a** y 53,7 kcal/mol para el canal **TS-1b**. Este resultado puede ser atribuido al carácter zwitteriónico de los respectivos intermediarios de reacción (estructuras **1a** y **1b**) y de los correspondientes complejos activados **TS-1a** y **TS-1b**. En este sentido, la incorporación

de los efectos de solvente a través de un medio continuo polarizable puede ayudar a describir adecuadamente la energética de la reacción. De esta manera, se corrigieron las energías de los respectivos intermedios de reacción y estados de transición considerando una cavidad agua/metanol con la ayuda del modelo SMD.¹⁵ No obstante; a pesar de que la incorporación de un continuo polarizable reduce en aproximadamente 15,0 kcal/mol la barrera de activación para el proceso de apertura de anillo, las energías de activación resultantes en solución siguen siendo muy altas (sobre 33,7 kcal/mol) como para que la reacción ocurra a través de estos canales de reacción. De este modo, se realizó un detallado análisis sobre la SEP con el fin de encontrar un canal energéticamente favorecido para el mecanismo de apertura de anillo.

El análisis sobre la coordenada intrínseca de reacción (IRC) en la fase gas para ambos posibles mecanismos de apertura de anillo (TS-1a y TS-1b) muestra que el mínimo local situado en la región de los reactivos no corresponde a las especies 1a y 1b sino que conecta directamente con el complejo de reacción, sugiriendo un mecanismo de ataque nucleofílico y apertura de anillo en un modo concertado. En este contexto, la coordenada de reacción asociada a TS-1a revela la existencia de un punto de inflexión que se asocia con la existencia de una bifurcación sobre la SEP¹⁶ (Figura 4.5a). Este valle en la superficie de energía corresponde a la región donde ocurre el proceso de formación/ruptura de enlaces. De este modo, se re-optimizó la estructura de transición para la adición regioselectiva del nucleófilo sobre el sitio C(5) en la fase gas, y posteriormente se analizó la coordenada IRC. Interessantemente, el análisis sobre la coordenada IRC a partir de la estructura de transición correspondiente al proceso de adición nucleofílica, reveló que el ataque sobre el sitio C(5) es acompañado por una

rápida transferencia protónica desde el nucleófilo hacia el grupo *o*-NO₂ (Figura 4.5b). En otras palabras, el estudio en fase gas sugiere la existencia de bifurcaciones post-estado de transición dando lugar a intermediarios de reacción que son generados mediante procesos de transferencia protónica asistidos por el medio de reacción. Estos resultados sugieren estudiar la etapa de apertura de anillo considerando la posibilidad de formar intermediarios neutros y zwitteriónicos previa transferencia protónica.

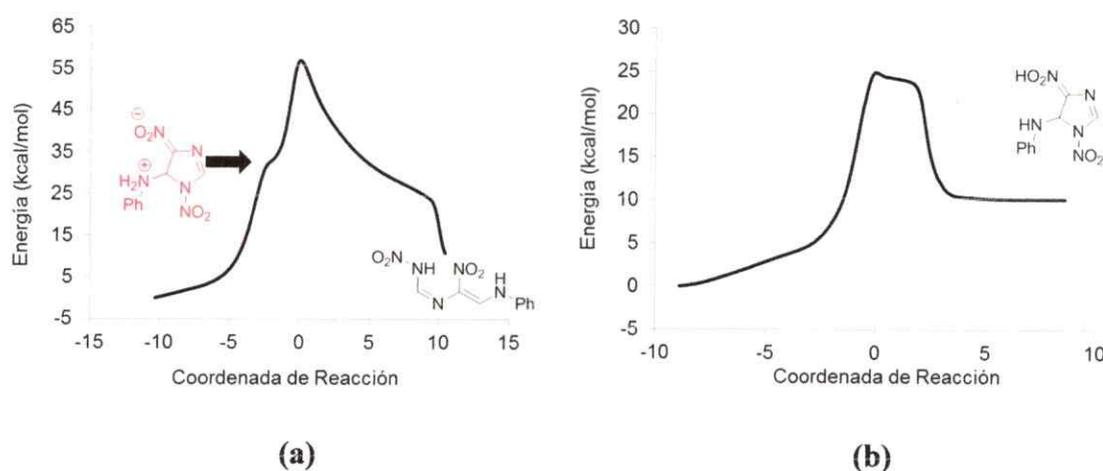
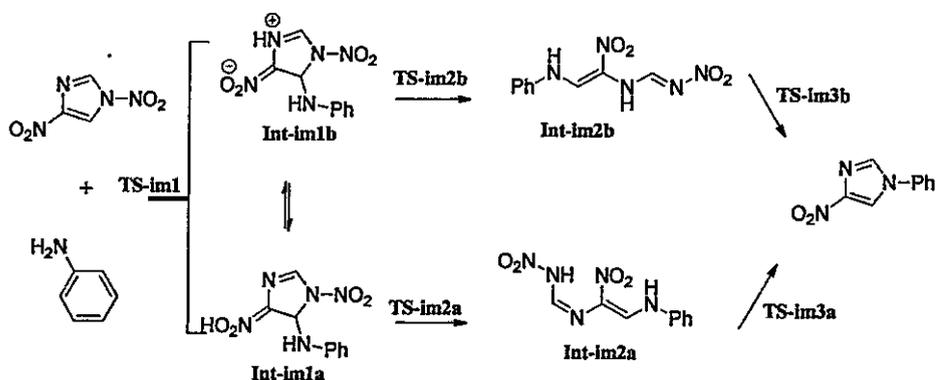


Figura 4.5: Perfil de reacción en fase gas para la etapa de apertura de anillo (a) y ataque nucleofílico (b) para la reacción entre anilina y 1,4-dinitro-1H-imidazol.

■ **4.2.2.c Bypass en la SEP: El rol clave de los procesos de transferencia protónica catalizados.** Basados en los resultados discutidos previamente, dos mecanismos de reacción pueden ser considerados para la formación del producto de reacción, tal como se muestra en el Esquema 4.4.



Esquema 4.4: Posibles mecanismos de reacción para la reacción ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1*H*-imidazol involucrando la adición regioselectiva sobre el sitio C(5).

De acuerdo al Esquema 4.4 la adición del nucleófilo sobre el sitio C(5) a través del canal **TS-im1** puede conectar con dos intermedios de reacción (**Int-im1a** e **Int-im1b**) generados mediante un mecanismo de transferencia protónica. Notar que el canal asociado a **TS-im2a** conecta con la estructura propuesta por Suwinski y colaboradores, mientras que la nueva variante incorporada en este estudio considera la formación del intermediario zwitteriónico **Int-im2b**, que involucra la funcionalización del núcleo imidazol a través del ión iminio. Las geometrías de los correspondientes TS asociados al mecanismo de apertura de anillo se presentan en la Figura 4.6.

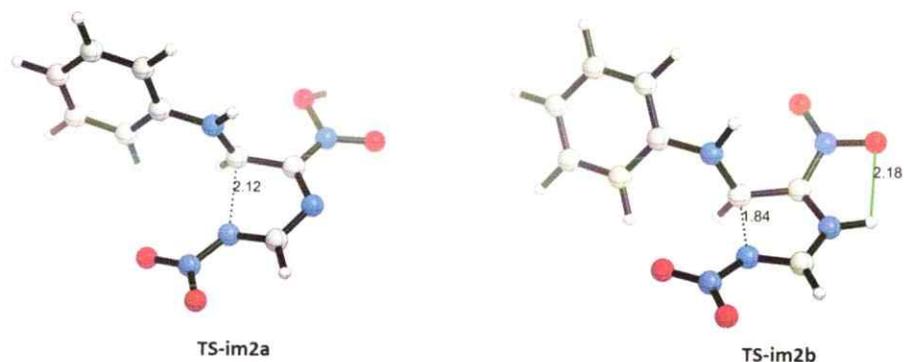


Figura 4.6: Canales de reacción para la etapa de apertura de anillo generados a través de un mecanismo previo de transferencia protónica.

Las barreras de activación calculadas para ambos canales de reacción muestran que la ruptura del enlace C(5)-N(1) del fragmento imidazol a través del canal asociado a **TS-Im2b** es significativamente menor en energía ($\Delta\Delta G^\ddagger = 6,1$ kcal/mol). El origen para esta diferencia energética se atribuye a los efectos estereoelectrónicos presentes en la región del estado de transición. En otras palabras, la capacidad de reorganizar la densidad electrónica en el anillo imidazol posterior a la ruptura del enlace C(5)-N(1) parece controlar el curso de la reacción. En este contexto, la funcionalización del anillo imidazol sugiere una activación electrofílica en este fragmento favoreciendo el proceso de transferencia de carga en la región del TS.¹⁷ Para estudiar la validez de esta hipótesis se llevó a cabo un análisis de índices de reactividad a lo largo de la coordenada de reacción orientado a obtener información relevante sobre los patrones de activación electrofílica en el fragmento heterocíclico. Para este propósito se evaluó la electrofilia de grupo condensada en el fragmento N(1)-C(2)-N(3) a lo largo de la coordenada de reacción para los respectivos canales **TS-im2a** y **TS-im2b**. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.7.

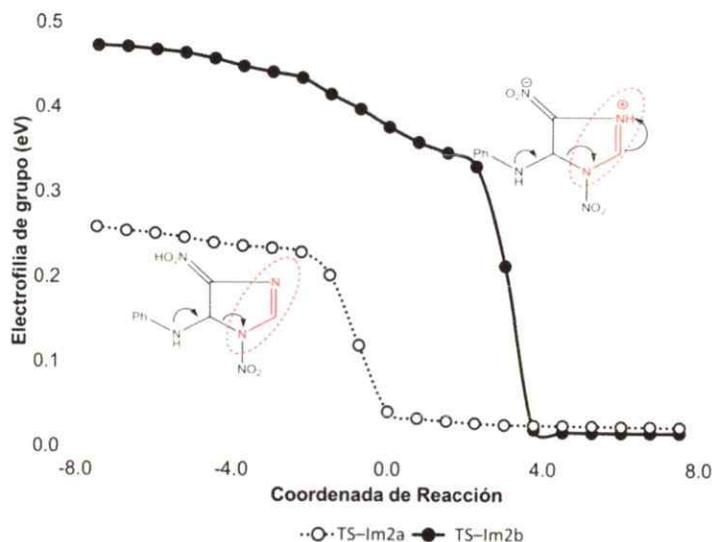


Figura 4.7: Electrofilia de grupo condensada en el fragmento N(1)-C(2)-N(3) a lo largo de la coordenada de reacción para los procesos de apertura de anillo.

A partir de la Figura 4.7 es posible notar que la estructura de transición asociada al canal de apertura de anillo energéticamente favorecido exhibe una mayor activación electrofílica sobre el fragmento N(1)-C(2)-N(3). Este resultado enfatiza que la disminución en la barrera de activación predicha para el canal **TS-im2b** responde a la mayor transferencia de carga sobre el sistema heterocíclico debido a la protonación del sitio N(3). Estos resultados son relevantes al resaltar los siguientes aspectos: primero, enfatiza el rol clave de un medio de reacción prótico que favorezca la formación y estabilización del intermediario **Int-im2b**. Este resultado es consistente con la evidencia experimental que la reacción no ocurre en medios apróticos. Por otra parte, sugiere que la reactividad ANRORC en los anillos imidazoles requiere que el sitio N(3) esté libre para actuar como un eficiente aceptor de protones, facilitando el proceso de apertura de anillo. Esta idea puede ser una pieza clave de información para racionalizar la

reactividad de otros sistemas imidazólicos, cuyos patrones de reactividad aún son materia de controversia.¹⁸

La etapa final en el mecanismo de reacción considera la ciclación intramolecular del intermediario de cadena abierta seguido de la eliminación de nitroamida, dando lugar al producto de reacción. Aun cuando el proceso de apertura de anillo a través del canal **TS-im2b** sugiere la formación preferencial de la especie reactiva **Int-im2b** en un medio prótico los intermediarios **Int-im2a** e **Int-im2b** pueden estar en equilibrio. De este modo, para el proceso de ciclación dos escenarios mecanísticos merecen consideración (Esquema 4.4). Por un lado, la ciclación del intermediario **Int-im2a** a través de la estructura de transición **TS-im3a** siguiendo una trayectoria *5-endo-trig*. Un segundo escenario considera el proceso de cierre de anillo desde la especie reactiva **Int-im2b** pasando por el canal **TS-im3b** que involucra un ordenamiento *5-exo-trig*. Las barreras de activación calculadas para estos canales competitivos muestran que la estructura **TS-im3a** se encuentra 10,5 kcal/mol por sobre el canal asociado a **TS-im3b**, un resultado en línea con las reglas empíricas de Baldwin, que predicen que el mecanismo de ciclación a través de una trayectoria *5-endo-trig* es un proceso desfavorecido.³ La relevancia de este resultado es que enfatiza que el mecanismo de ciclación en reacciones ANRORC sobre heterociclos de 5 miembros sigue una trayectoria *5-exo-trig*, tal como había sido anticipado. Notar además que este nuevo mecanismo es energéticamente favorecido respecto al propuesto inicialmente por Suwinski, por lo que estos resultados permiten redefinir el mecanismo ANRORC en estos sistemas. Las estructuras de transición para ambos mecanismos de ciclación se presentan en la Figura 4.8.

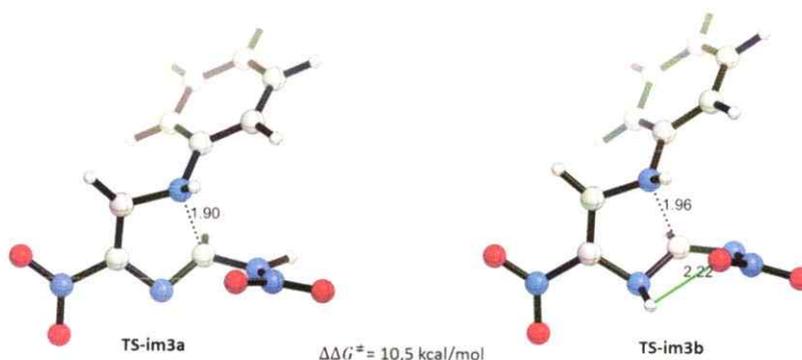


Figura 4.8: Estructuras de transición de los dos posibles caminos de reacción para el proceso de ciclación intramolecular. Las longitudes de los enlaces formados e interacciones específicas están dadas en Angstrom (Å).

Por otro lado, el análisis sobre la estructura de transición **TS-im3b** da cuenta de una interacción HB intramolecular entre el grupo nitro del fragmento nitramida y la funcionalidad N(3)-H. Esta interacción produce una disminución en la barrera de activación cercana a 4,0 kcal/mol (obtenida mediante el método NBO). Este resultado demuestra el papel preponderante que cumple la transferencia protónica hacia el sitio N(3) previo al proceso de apertura de anillo. En este sentido, dos eventos son determinantes para la ocurrencia de la reacción: (i) la formación del intermediario **Int-im2b** puede ser visualizada como un “*bypass*” en la SEP al permitir conectar dos regiones de menor energía a lo largo del camino de reacción: una apertura de anillo favorecida por activación electrofílica del fragmento imidazol y una ciclación *5-exo-trig* (Figura 4.9) y (ii) la formación de interacciones HB intramoleculares en la región del estado de transición *5-exo-trig*. Note que el análisis global de la SEP para el canal energéticamente favorecido revela que la etapa determinante del mecanismo corresponde al proceso de ciclación intramolecular, tal como se muestra en la Figura 4.9.

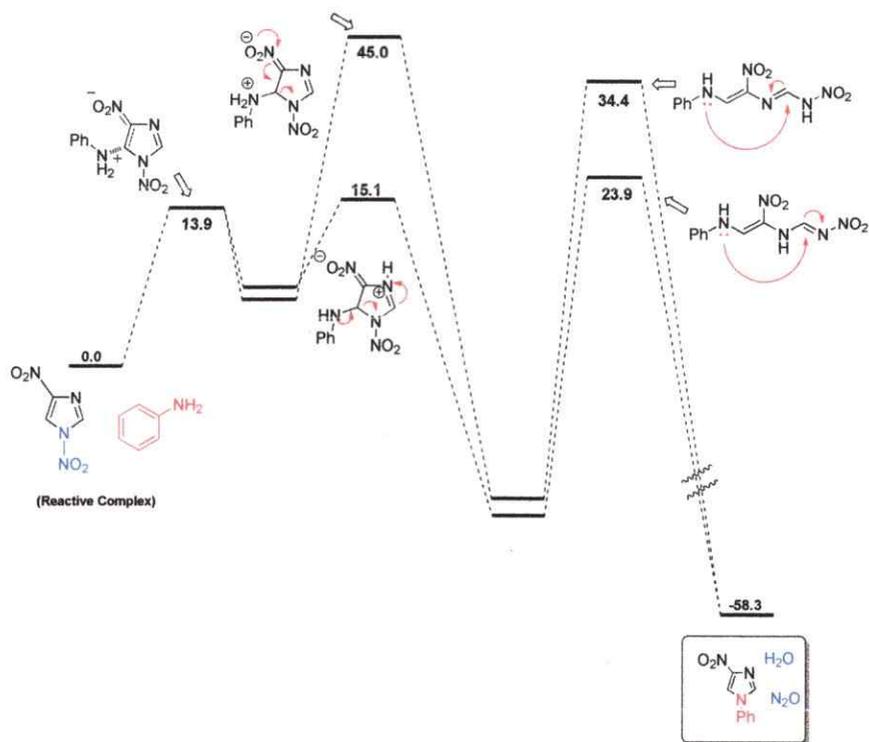


Figura 4.9: Perfil de energía para la reacción entre anilina y el sistema 1,4-dinitro-1*H*-imidazol.

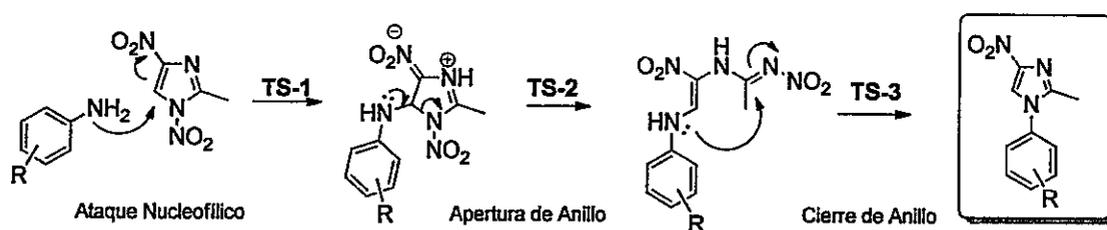
Finalmente, es oportuno mencionar en este punto que la trayectoria Bürgi-Dunitz⁴ requerida para alcanzar una interacción orbitalaria favorable entre los fragmentos electrofílicos y nucleofílicos en la región del estado de transición *5-exo-trig* conlleva una significativa tensión torsional impuesta por la cadena de unión.[†] De hecho, en el estado de transición **TS-im3b**, el grupo amino del anillo anilina (nucleófilo) y el fragmento imina (el centro electrofílico) están conectados por una cadena de unión que asemeja una tensión alílica-1,3.¹⁹ En este contexto, la alta barrera de activación predicha

[†] En química, la tensión se refiere al incremento en la energía potencial de una molécula debido a la repulsión electrónica o a la desviación de las longitudes y ángulos de enlace desde sus valores ideales (distorsión geométrica). La tensión torsional se origina entonces, en la deformación geométrica y repulsiones de van der Waals debido a la rotación de un enlace sencillo carbono-carbono.

para el proceso de ciclación puede ser atribuida a los efectos torsionales impuestos por la cadena de unión. De este modo, el último punto que es abordado en este estudio contempla dilucidar el rol de los efectos torsionales y estéricos presentes en la etapa determinante del mecanismo.

■4.2.2.d Efectos electrónicos v/s efectos torsionales y estéricos. Los resultados discutidos en la sección precedente (resumidos en la Figura 4.9) son consistentes con los datos cinéticos obtenidos por el grupo de Suwinski para la reacción entre anilinas sustituidas y el sustrato 2-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol.¹¹ Estos autores señalan que la reacción procede a través de un mecanismo que involucra una fácil apertura de anillo, seguido por un mecanismo de ciclación como etapa lenta del mecanismo. No obstante, dos preguntas son necesarias de responder: (i) ¿Por qué los sustituyentes sobre el anillo aromático en el nucleófilo ejercen un efecto marginal sobre la etapa determinante de la reacción? (ii) ¿Son transferibles los patrones de reactividad predichos sobre la reacción modelo hacia aquellos nucleófilos que contienen un grupo electro-aceptor en su estructura (nitro o ciano-anilina)? Con el fin de obtener información relevante sobre el efecto del sustituyente en los patrones de reactividad, se estudió la SEP para la reacción entre 2-metil-1,4-dinitro-1*H*-imidazol y derivados de anilina con sustituyentes donador y aceptor en posiciones *orto* y *para*. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Energías de activación (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre el sustrato 2-metil-1,4-dinitro-1H-imidazol y anilinas sustituidas.

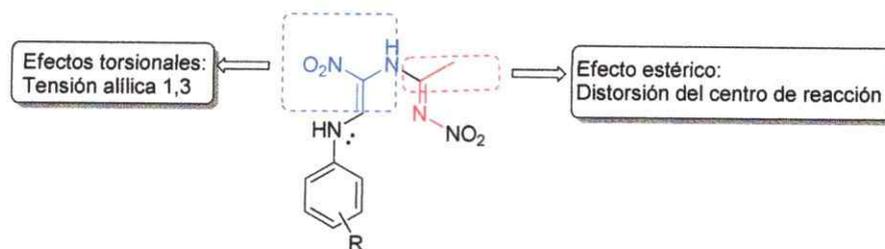


Entada	Sustituyente	ΔG^\ddagger_{TS1}	ΔG^\ddagger_{TS2}	ΔG^\ddagger_{TS3}
1	H	15.9	16.6	25.9
2	<i>o</i> -OCH ₃	13.4	20.9	30.2
3	<i>p</i> -OCH ₃	14.0	17.7	24.0
4	<i>o</i> -CH ₃	17.7	20.2	32.4
5	<i>p</i> -CH ₃	14.5	18.5	24.5
6	<i>o</i> -Cl	20.8	22.4	34.8
7	<i>p</i> -Cl	17.5	18.4	26.9
8	<i>o</i> -NO ₂	24.9	27.9	42.6
9	<i>p</i> -NO ₂	24.6	25.2	36.1
10	<i>o</i> -CN	22.4	25.1	36.0
11	<i>p</i> -CN	21.8	23.1	33.2

Los resultados presentados en la Tabla 4.1 muestran la respuesta del sistema hacia la sustitución en el fragmento nucleofílico. Los siguientes aspectos son importantes de destacar: (i) independiente del patrón de sustitución sobre el reactivo nucleofílico, en todos los casos considerados la reacción transcurre con el proceso de ciclación como la etapa lenta del mecanismo, (ii) la presencia de sustituyentes fuertemente electro-aceptores (entradas 8-11) desfavorece la formación del producto de reacción, sugiriendo que esta transformación está limitada a nucleófilos que presentan grupos electro-dadores en su estructura, (iii) la reacción es favorecida para aquellos

sistemas que presentan sustituyentes electro-dadores en posición *para* respecto al centro de reacción y (iv) las barreras de activación calculadas para la etapa lenta del mecanismo muestran que el sustituyente ejerce un efecto marginal en la etapa de ciclación, consistente con los datos cinéticos reportados por el grupo de Suwinski. En otras palabras, estos resultados remarcan cómo los efectos torsionales impuestos por la cadena de unión en conjunto con los efectos estéricos asociados a la presencia del grupo metilo unido al centro de reacción son claramente más importantes que los efectos electrónicos. Lo último explica por qué aquellos sistemas que presentan sustituyentes en posición *para* son nucleófilos más adecuados para participar en este tipo de transformaciones en relación a los isómeros sustituidos en posición *orto*.⁵

Finalmente para evaluar de manera cuantitativa los efectos estéricos y torsionales presentes en la etapa determinante del mecanismo, se estimó la energía de distorsión asociada tanto a la cadena de unión como al fragmento electrofílico, siguiendo la metodología reportada por el grupo de Houk.²⁰ Los resultados obtenidos a través del modelo de Houk revelan que los efectos torsionales impuestos por la cadena de unión ($\Delta E_{(cadena)}^\ddagger = 23,0$ kcal/mol) y la distorsión del centro de reacción debido al proceso de rehibridación ($\Delta E_{(dist)}^\ddagger = 25,2$ kcal/mol) juegan un papel preponderante en el control de la reactividad de este tipo de procesos. Los modelos empleados para estimar la tensión torsional de la cadena de unión y la distorsión sobre la fragmento imina se muestran en el Esquema 4.5.



Esquema 4.5: Modelos para estimar los efectos torsionales y estéricos presentes en la región del estado de transición de la etapa determinante del mecanismo.

En resumen, los resultados obtenidos para la reacción ANRORC entre anilina y los sistemas 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles revelaron que el mecanismo ANRORC en estos sistemas comienza con la adición regio-selectiva sobre el sitio C(5). La ocurrencia de un mecanismo de transferencia protónica asistido por el solvente puede ser visualizada como un *bypass* sobre la SEP al permitir la conexión entre dos regiones energéticamente favorecidas. Finalmente, se destaca el rol clave de los efectos torsionales y estéricos presentes en la región del TS correspondiente a la etapa determinante del mecanismo. Debido a la concordancia con los patrones de reactividad descritos experimentalmente, se extendió este estudio hacia los anillos imidazólicos, cuyos aspectos mecanísticos han sido objeto de controversia.

4.3. Una reacción elusiva: Reacción ANRORC en sales de Imidazolio.

4.3.1. Aspectos Generales.

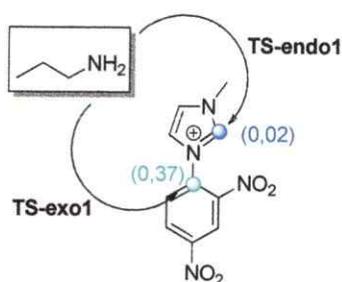
Mientras que la reacción ANRORC en los sistemas 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles aparece como una valiosa estrategia para la síntesis de estructuras de interés biológico, la transferibilidad hacia otros sistemas relacionados, tales como las sales de imidazolio ha sido objeto de controversia. En el año 2006 Huang y Ou reportaron la primera reacción de tipo ANRORC empleando sales de imidazolio como sustratos. Estos autores proponen una novedosa y elegante estrategia para la síntesis de líquidos iónicos quirales, mediante el acoplamiento entre amino-alcoholes y la sal cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metil-imidazolio. Sin embargo, en el año 2008, Génisson y colaboradores refutaron el trabajo de Huang y Ou.¹⁸ Estos autores demostraron que la reacción antes mencionada procede exclusivamente a través de un mecanismo S_NAr , en contradicción a lo inicialmente reportado en la literatura. Como consecuencia, el trabajo original de Huang y Ou fue retractado.²¹ Entonces, la pregunta es ¿por qué la reacción ANRORC en derivados de imidazolio no ocurre?

4.3.2. Resultados y Discusión.

Partiendo de la premisa que un detallado estudio mecanístico puede ser una pieza clave de información para definir si los patrones de reactividad exhibida por los anillos 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles son o no transferibles hacia las sales de imidazolio, esta parte del capítulo trata sobre el mecanismo ANRORC en este tipo de compuestos. Para este propósito, se estudió el mecanismo de la reacción entre la sal cloruro de 1-(2,4-

dinitrofenil)-3-metilimidazolio y propilamina como reacción modelo. En una primera etapa se estudiaron los aspectos regioselectivos asociados a la etapa de ataque nucleofílico (Esquema 4.6). En este contexto, es importante hacer notar que la topología del anillo imidazolio desfavorece una adición de tipo conjugada sobre el sitio C(5), por lo que la reactividad ANRORC en estos sistemas requiere la adición regio-selectiva del nucleófilo sobre el sitio C(2), tal como se ha sugerido en literatura.¹⁸

Los resultados obtenidos a través del índice de electrofilia local indican que el sistema imidazolio es más reactivo en el carbono ipso del fragmento 2,4-dinitrofenil favoreciendo el canal de reacción S_NAr (ataque exocíclico). Sin embargo, aun cuando estos resultados predicen un patrón de reactividad consistente con lo observado experimentalmente, las barreras de activación asociadas a los canales **TS-endo1** y **TS-exo1** (10,5 kcal/mol y 11,5 kcal/mol respectivamente) revelan que ambos mecanismos de ataque nucleofílico pueden ser competitivos. Estos resultados sugieren que la selectividad de la reacción no puede ser atribuida a efectos de activación local.



Esquema 4.6: Regioselectividad en la adición del nucleófilo sobre el anillo imidazolio. En paréntesis se muestran los valores de electrofilia local (en e.V).

Con el objeto de dilucidar los orígenes en la selectividad $S_NAr/ANRORC$ y poder establecer si los patrones de reactividad intrínsecos de los sistemas 1,4-dinitroimidazoles pueden ser transferibles a los anillos imidazolios, se analizó en detalle la SEP para cada canal de reacción. Los respectivos perfiles de reacción se muestran en la Figura 4.10. El perfil de reacción obtenido para el canal de reacción S_NAr (perfil rojo) muestra que la adición del nucleófilo sobre el carbono ipso conecta con un intermediario (complejo de Meisenheimer)²² localizado 3,6 kcal/mol más bajo en energía que el complejo de reacción. La posterior etapa de ruptura de enlace con la eliminación del fragmento imidazol pasando por la estructura de transición **TS-exo2** tiene una barrera de activación de 9,9 kcal/mol y es acompañado de un proceso de transferencia de protón (sin barrera de activación) para dar el correspondiente cloruro de 1-metil-imidazolio. De esta manera, en el canal S_NAr el proceso de ataque nucleofílico aparece como la etapa determinante del mecanismo. Este resultado está en línea con aquellos encontrados para los procesos S_NAr convencionales.²² No obstante, un aspecto que llama fuertemente nuestra atención es la existencia de un intermediario tipo Meisenheimer termodinámicamente estable. Esto sugiere que el grupo imidazolio actúa como un elemento estabilizante favoreciendo la formación del complejo zwitteriónico. Como respuesta, el colapso del intermediario favorece la formación del producto de reacción en lugar del proceso inverso.

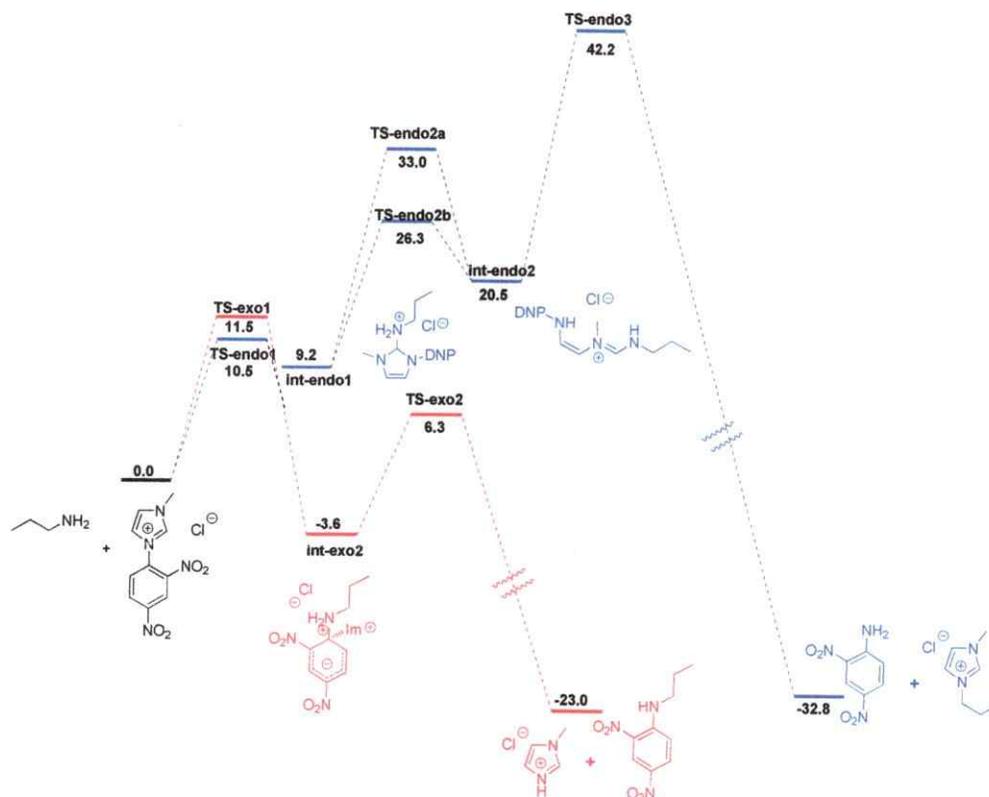


Figura 4.10: Perfil de energía para la reacción competitiva ANRORC/S_NAr en derivados de imidazolio.

Por otro lado, el perfil de energía asociado al canal de reacción correspondiente al proceso ANRORC (perfil azul en Figura 4.10) muestra que la adición del nucleófilo conduce a la formación de un intermediario de reacción (**Int-endo1**) localizado 9,2 kcal/mol sobre el complejo de reacción. Desde este intermediario, dos mecanismos de apertura de anillo se pueden considerar. Por un lado, la ruptura del enlace C(2)-N(1) del anillo heterocíclico asistido por el par no enlazante del fragmento nucleofílico, a través de la estructura **TS-endo2a**, con una barrera de activación de 33,0 kcal/mol indicando que es un proceso energéticamente desfavorecido. Por otro lado, una segunda ruta

implica una apertura de anillo a través de un mecanismo de catálisis acida general. Aquí una molécula de HCl (generada en el curso de reacción) puede protonar el sitio N(1) del anillo imidazol. Este evento tiene lugar a través del canal **TS-endo2b** con una energía de activación de 26,3 kcal/mol. Aun cuando esta estructura está localizada 9,4 kcal/mol sobre el correspondiente estado de transición asociado a la etapa determinante del mecanismo S_{NAr} , el paso desde el intermediario **int-endo1** \rightarrow **TS-endo2b** (14,8 kcal/mol) puede ser viable bajo las condiciones experimentales de reacción. De este modo hemos asumido en este punto que la apertura del anillo imidazol puede ocurrir. Sin embargo, la estructura del intermediario de cadena abierta generado en el proceso de apertura de anillo conecta con un mecanismo de ciclación siguiendo una trayectoria *5-endo-trig*, un proceso desfavorecido de acuerdo a las reglas empíricas de Baldwin. En efecto, la localización de la correspondiente estructura de transición asociada al proceso *5-endo-trig* revela que la estructura **TS-endo3** es localizada a 43,6 kcal/mol por sobre el complejo de reacción, un valor muy alto como para que la reacción ocurra. De este modo, los efectos estereoelectrónicos presentes en el proceso de ciclación como consecuencia de una trayectoria de tipo *5-endo-trig* juegan un rol clave en la selectividad experimentalmente observada. En este contexto, la no ocurrencia de un mecanismo tipo ANRORC en los sistemas imidazolios puede estar asociada a dos factores principales: (i) un mecanismo de apertura de anillo energéticamente desfavorecido seguido de un proceso de ciclación a través de un modo *5-endo-trig* y (ii) la estabilidad termodinámica exhibida por el complejo de Meisenheimer favoreciendo la salida del grupo abandonante. Estos resultados son consistentes con la evidencia experimental, demostrándose así que los patrones de reactividad de tipo ANRORC exhibida por los

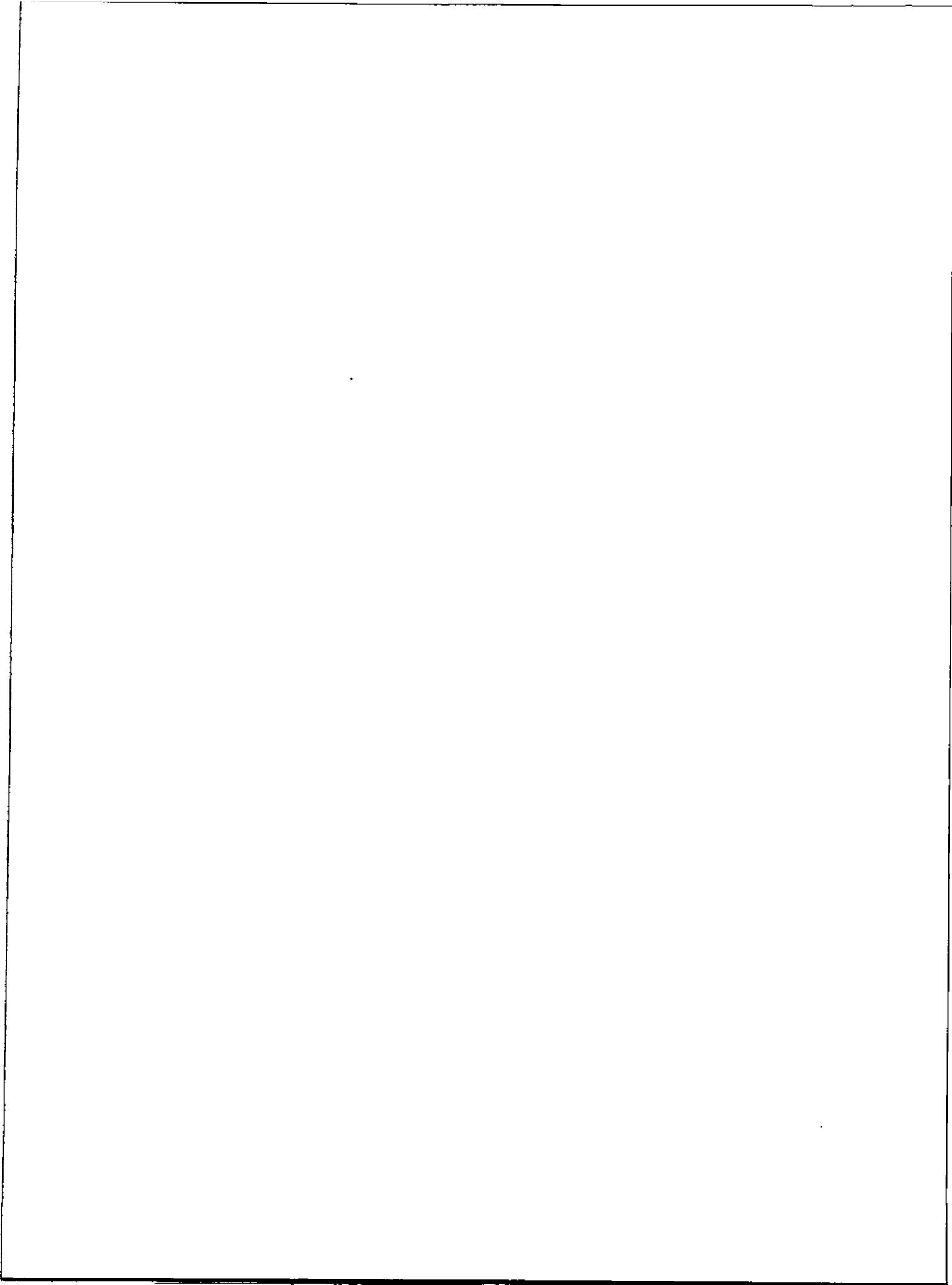
anillos imidazoles es controlada por efectos estéreo-electrónicos y no por efectos de activación local.

4.4. Conclusiones.

En este capítulo se dilucidó el origen de la reactividad ANRORC sobre derivados de imidazol. El estudio demuestra que la ocurrencia de un patrón de tipo ANRORC sobre estos sistemas requiere la adición regioselectiva del nucleófilo sobre el sitio C(5) seguido de una apertura de anillo activada electrofilicamente y una ciclación siguiendo una trayectoria *5-exo-trig*. Mientras que los procesos de transferencia protónica favorecen la ocurrencia de estos eventos sobre los anillos 1,4-dinitroimidazoles, en los anillos imidazolios sólo es posible una ciclación *5-endo-trig* energéticamente desfavorecida, consistente con la evidencia experimental que estos sistemas no reaccionan a través de procesos ANRORC. Estos resultados destacan cómo las reglas de Baldwin pueden ser utilizadas como herramienta de diseño para predecir la reactividad y selectividad en reacciones ANRORC sobre anillos heterocíclicos de 5 miembros.

4.5. Referencias.

- (1) Baldwin, J. E.: Rules for ring closure. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734-736.
- (2) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V.: The Baldwin rules: revised and extended. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2016**.
- (3) Alabugin, I. V.; Gilmore, K.: Finding the right path: Baldwin "Rules for Ring Closure" and stereoelectronic control of cyclizations. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11246-11250.
- (4) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G.: Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563-1572.
- (5) Suwiński, J. W.: 1, 4-Dinitro-1H-imidazoles. *ARKIVOC* **2015**, *1*, 97-135.
- (6) Salwińska, E.; Suwiński, J.: Nitroimidazoles. Part X. Synthesis of 1-aryl-4-nitroimidazoles from 1, 4-dinitroimidazoles and primary aromatic amines. *Pol. J. Chem* **1990**, *64*, 813-817.
- (7) Suwiński, J.; Salwińska, E.: Reactions of 1-arenesulfonyl-4-nitroimidazoles with aniline in aqueous methanol solution. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5741-5752.
- (8) Jedrysiak, R.; Sawicki, M.; Wagner, P.; Suwinski, J.: Ring transformations in the reactions of 1, 4-dinitropyrazole with N-nucleophiles. *ARKIVOC* **2007**, *6*, 103-111.
- (9) Trunz, B. B.; Jędrysiak, R.; Tweats, D.; Brun, R.; Kaiser, M.; Suwiński, J.; Torreele, E.: 1-Aryl-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1524-1535.
- (10) Walczak, K.; Gondela, A.; Suwiński, J.: Synthesis and anti-tuberculosis activity of N-aryl-C-nitroazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 849-853.
- (11) van der Plas, H. C.: Degenerate ring transformations in heterocyclic systems. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 427-438.
- (12) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F.: NBO 6.0: natural bond orbital analysis program. *J. Comput. Chem.* **2013**, *34*, 1429-1437.
- (13) Ess, D. H.; Houk, K.: Distortion/interaction energy control of 1, 3-dipolar cycloaddition reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646-10647.
- (14) Cheong, P. H.-Y.; Paton, R. S.; Bronner, S. M.; Im, G.-Y. J.; Garg, N. K.; Houk, K.: Indolyne and aryne distortions and nucleophilic regioselectivities. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1267-1269.
- (15) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.: Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378-6396.
- (16) Ess, D. H.; Wheeler, S. E.; Iafe, R. G.; Xu, L.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N.: Bifurcations on Potential Energy Surfaces of Organic Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7592-7601.
- (17) Lelais, G.; MacMillan, D. W.: Modern strategies in organic catalysis: the advent and development of iminium activation. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87.



(18) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D.; Génisson, Y.: Non-occurrence of a Zincke-like process upon treatment of 1-(2, 4-dinitrophenyl)-3-methylimidazolium chloride with a chiral primary amine. *Green Chem.* **2008**, *10*, 885-889.

(19) Hoffmann, R. W.: Allylic 1,3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

(20) Krenske, E. H.; Davison, E. C.; Forbes, I. T.; Warner, J. A.; Smith, A. L.; Holmes, A. B.; Houk, K.: Reverse cope elimination of hydroxylamines and alkenes or alkynes: theoretical investigation of tether length and substituent effects. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2434-2441.

(21) Ou, W.-H.; Huang, Z.-Z.: Retracted article: An efficient and practical synthesis of chiral imidazolium ionic liquids and their application in an enantioselective Michael reaction. *Green Chem.* **2006**, *8*, 731-734.

(22) Terrier, F.: *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley, 2013.

Capítulo 5.

Reacciones ANRORC en 1,2,4-oxadiazoles: El rol clave de los equilibrios tautoméricos.

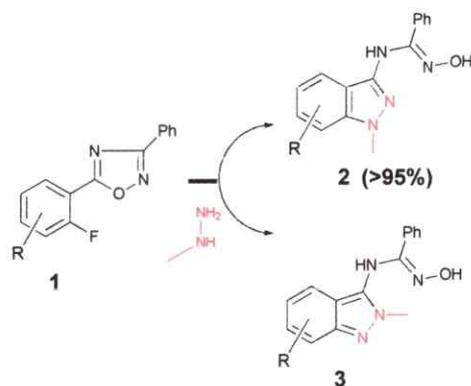
5.1. Aspectos Generales.

En los capítulos precedentes se estableció que el mecanismo ANRORC en sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros involucra la adición regioselectiva del nucleófilo sobre el carbono C(5) del heterociclo seguido de una ciclación de tipo *5-exo-trig*. De este modo, el modelo de distorsión/interacción y las reglas de Baldwin describen de manera satisfactoria los efectos estereoelectrónicos presentes en la etapa de ataque nucleofílico y ciclación, respectivamente. No obstante, predecir el canal energéticamente favorecido para el mecanismo de apertura de anillo es aún un problema abierto. En este contexto, para los propósitos de dilucidar el origen de la reactividad ANRORC, es prioridad conocer los factores que conducen a un proceso de apertura de anillo favorable en términos de la cinética de la reacción. En esta línea, el análisis detallado sobre la SEP correspondiente al reordenamiento ANRORC entre anilina y 1,4-dinitro-1*H*-imidazoles reveló que los procesos de transferencia protónica asistidos por el medio de reacción cumplen un papel preponderante en el mecanismo ANRORC, conectando un mecanismo de apertura- electrofílica/ciclación-*5-exo-trig* energéticamente favorecidos.¹ En este capítulo se extiende este análisis discutiendo los resultados obtenidos sobre el estudio mecanístico de reacciones ANRORC en 1,2,4-oxadiazoles. La elección de estos sistemas reside en que aun cuando las reacciones

ANRORC sobre este tipo de compuestos permite la síntesis de estructuras heterocíclicas con alto potencial biológico, muchos aspectos mecanísticos asociados a estas transformaciones no han sido explicados satisfactoriamente.² Por ejemplo, la necesidad de utilizar un exceso de nucleófilo para que la reacción ocurra no ha sido discutido en profundidad. Adicionalmente, el efecto de los posibles equilibrios tautoméricos³ a lo largo de la SEP y su incidencia sobre los patrones de reactividad no han sido abordados en la literatura. Para explorar estos aspectos mecanísticos, se estudió computacionalmente las reacciones entre (i) metilhidrazina con 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol y (ii) alilaminas con el sistema 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol. Los resultados obtenidos en este capítulo completan el cuadro de información requerido para dilucidar el origen de la reactividad ANRORC en sistemas aza-heterocíclicos de 5 miembros, dando información valiosa para predecir la selectividad en este tipo de reacciones.

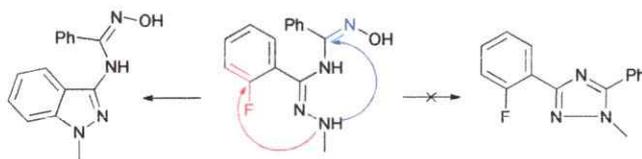
5.2. Estudio de la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.

Recientemente Palumbo-Piccioneello y colaboradores, reportaron la reacción ANRORC entre metilhidrazina y algunos 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol sustituidos (Esquema 5.1) El producto mayoritario corresponde al regioisómero *N*-(1)-metil-indazol (2), aun cuando la cantidad relativa del isómero *N*-(2)-metil-indazol (3) es dependiente de los patrones de sustitución sobre el fragmento fluoroarilo.⁴



Esquema 5.1: Reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazoles. La estructura 2 corresponde al isómero N(1)-metil indazol (el producto mayoritario), mientras que la estructura 3 se refiere al isómero N(2)-metil-indazol.

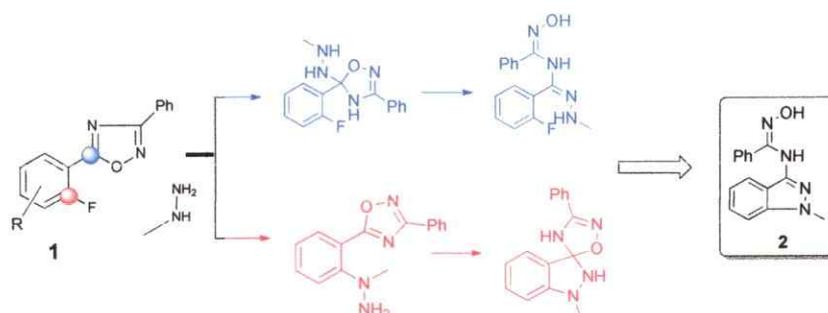
Otro aspecto interesante asociado a esta reacción se refiere a la selectividad en la etapa de ciclación. En este sentido, está bien documentado que el carbono C(3) del fragmento 1,2,4-oxadiazólico actúa como un eficiente centro electrofílico favoreciendo el proceso de ciclación, dando lugar a la formación de 1,2,4-triazoles como productos de reacción.² Sin embargo, en presencia de un sitio electrofílico adicional en el sistema heterocíclico, el esperado 1,2,4-triazol no se observa (Esquema 5.2). Esto nos motivó a llevar a cabo un detallado estudio mecanístico orientado a dilucidar los factores que controlan la reactividad y selectividad en esta reacción.



Esquema 5.2: Posibles caminos competitivos asociados a la etapa de ciclación para la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.

5.2.1. Resultados y discusión.

■ **5.2.1.a Mecanismo de reacción:** El objetivo principal en esta primera parte del capítulo es dilucidar el mecanismo de reacción asociado a la formación del isómero *N*-(1)-metil-indazol como producto mayoritario. Para ello, se utilizó como sistema modelo la reacción entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol. Basados en los estudios previos de Palumbo-Piccione y colaboradores,⁴ dos escenarios mecanísticos son posibles en la reacción entre metilhidrazina y el compuesto 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (ver Esquema 5.3). El primero de ellos (destacado en azul) considera en una primera etapa el ataque nucleofílico desde el fragmento NH₂ del nucleófilo metilhidrazina sobre el sitio C(5) del sistema 1,2,4-oxadiazol. Por otro lado, una segunda variante mecanística (destacada en rojo) se inicia con la adición del nucleófilo sobre el fragmento fluoroaril, a través de un mecanismo S_NAr. Esta etapa involucra la adición regioselectiva del fragmento -NHMe del nucleófilo sobre el carbono ipso del grupo arilo con desplazamiento de una molécula de HF. Ambos caminos de reacción se presentan en detalle en el Esquema 5.3.⁵



Esquema 5.3: Posibles mecanismos de reacción asociados a la formación del isómero *N*(1)-metil-1*H*-indazol (2) a través de un proceso ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol (1).

El primer canal de reacción que se estudió involucra el ataque preferencial del fragmento -NH_2 sobre el anillo 1,2,4-oxadiazol, (canal de reacción azul en el Esquema 5.3). Este proceso de ataque nucleofílico, tiene asociado una barrera de activación (ΔG^\ddagger) de 17,0 kcal/mol (**TS-1**) y conduce a la formación de un intermediario dihidro-1,2,4-oxadiazol (**int-1**) localizado 9,0 kcal/mol por sobre el complejo de reactivos (Figura 5.1). En una segunda etapa, este intermediario puede llevar a cabo un proceso de apertura de anillo para generar el intermediario de cadena abierta **int-2**. Este proceso de ruptura de enlace procede a través de la estructura de transición **TS-2** y tiene asociada una barrera de activación de 17,5 kcal/mol. Posteriormente, este intermediario (**int-2**) puede llevar a cabo un proceso $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ intramolecular, donde el átomo de flúor actúa como nucleófilo. La barrera de activación necesaria para alcanzar la región del complejo activado **TS-3**, revela que este proceso es altamente desfavorecido, con una barrera de 22,4 kcal/mol (34,3 kcal/mol en el proceso completo) calificando como la etapa determinante de la reacción.

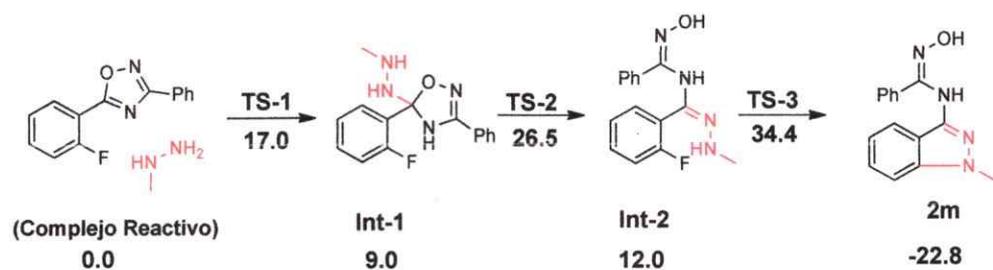


Figura 5.1: Energías libres relativas (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.

La alta barrera de activación calculada para la etapa de ciclación puede ser atribuida a dos factores principales: (i) los efectos torsionales impuesto por la cadena de unión,⁶ y (ii) la ausencia de un grupo electroceptor capaz de activar eficientemente el carbono ipso del grupo arilo.⁷ Por otro lado, una segunda ruta mecanística involucra el ataque inicial del fragmento NHMe del nucleófilo metilhidrazina sobre el grupo fluoroaril (canal rojo en Esquema 5.3). El correspondiente esquema de reacción con los valores de energías libres de Gibbs relativas para los diferentes reactivos y estados de transición involucrados en este canal de reacción se muestra en la Figura 5.2.

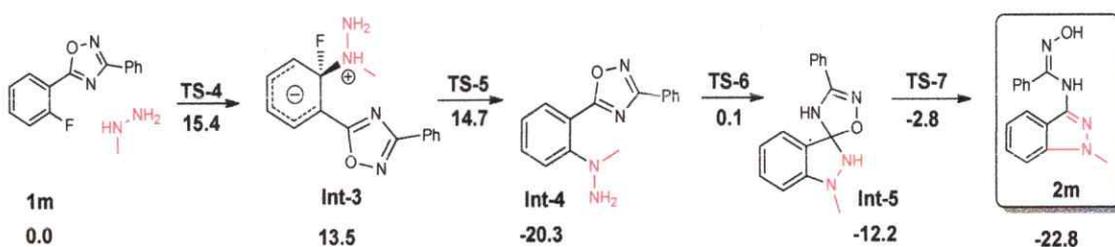


Figura 5.2: Energías libres relativas (en kcal/mol) entre las diferentes estructuras involucradas para la reacción entre metilhidrazina y 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol.

De acuerdo a la Figura 5.2, este canal de reacción se inicia con la formación del complejo sigma⁸ que ocurre después de la adición regioselectiva del grupo NHMe sobre el carbono ipso del grupo fluoroaril. Este proceso de ataque nucleofílico tiene lugar a través de la estructura de transición **TS-4**, que está localizada 15,4 kcal/mol sobre el complejo de reacción. Un análisis detallado a la estructura de transición **TS-4** señala algunos aspectos que son relevantes desde un punto de vista mecanístico: (i) en analogía

a las reacciones S_NAr sobre halo-nitrobenzenos,⁸ el anillo 1,2,4-oxadiazol actúa como un eficiente grupo electroceptor activando el sitio C(2') del fragmento fluoroaril hacia el ataque nucleofílico, (ii) la orientación en *orto* del anillo 1,2,4-oxadiazólico favorece la formación de interacciones de tipo HB en el estado de transición, las que han sido reconocidas ser claves en reacciones de tipo S_NAr .^{9,10} Cabe destacar que de las posibles orientaciones del nucleófilo hacia el centro de reacción en la región del estado de transición, aquella que permite la formación de interacciones HB con el átomo de nitrógeno del grupo heterocíclico es favorecida por 2,2 kcal/mol respecto a una orientación hacia el átomo de oxígeno. Este resultado puede ser una pieza clave de información para el diseño de nuevas estructuras heterocíclica mediante procesos S_NAr , extendiendo el rango de sustratos más allá de aquellos ampliamente estudiados en este tipo de reacciones (halo-nitrobenzenos). De hecho, recientemente fue publicado un interesante trabajo que destaca la importancia de algunos grupos *orto*-triazol sobre el curso de reacción en procesos S_NAr , debido a la formación de interacciones HB intramoleculares.⁹ Las correspondientes estructuras de transición para esta etapa de ataque nucleofílico se muestran en la Figura 5.3.

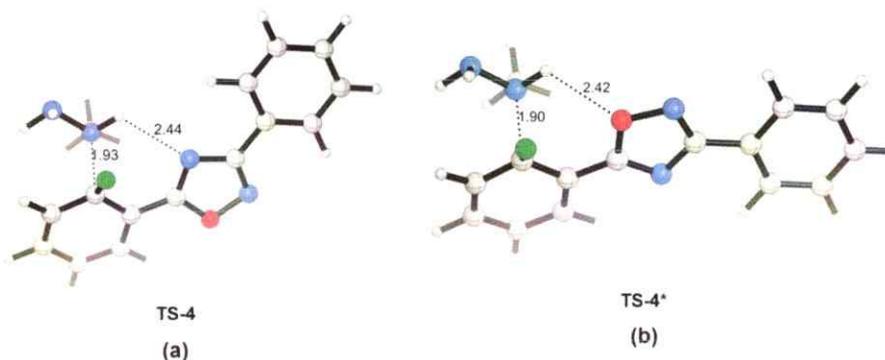


Figura 5.3: Estructuras de transición asociadas a la etapa de ataque nucleofílico. La estructura **TS-4** (a) es 2.2 kcal/mol más baja en energía que **TS-4*** (b). Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

La segunda etapa en este canal de reacción consiste en la eliminación de una molécula de HF desde el intermediario zwitteriónico **int-3**, un proceso que permite la re-aromatización del grupo fluoroaril. La localización de la estructura de transición asociada a este proceso (**TS-5**), da cuenta de un mecanismo energéticamente favorecido, con una barrera de activación de tan solo 1,2 kcal/mol. Este resultado es consistente con aquellos previamente reportados para las reacciones S_NAr , donde la formación del complejo de Meisenheimer aparece como la etapa determinante del mecanismo de reacción.^{7,8} La expulsión del grupo saliente (fluoruro) desde el intermediario **int-3** a través de la estructura **TS-5** conduce a la formación de un intermediario aril-hidrazina termodinámicamente estable, localizado 20,3 kcal/mol por debajo del complejo reactivo (ver Figura 5.2). La alta estabilidad termodinámica predicha para el intermediario **int-4** respecto al complejo 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol **int-1** aparece entonces como la fuerza motriz que favorece este canal de reacción. En otras palabras, aun cuando los procesos de adición nucleofílica asociados a ambos canales de reacción (**TS-1** y **TS-4**

respectivamente) poseen energías de activación similares, la formación del intermediario **int-4** es un proceso irreversible mientras que la descomposición del intermediario **int-1** hacia el complejo reactivo parece ser más relevante que la ruptura del enlace C(5)-O(1) en el anillo 1,2,4-oxadiazólico (ver Figuras 5.1 y 5.2).

Después de la formación del intermediario aril-hidrazina **int-4** la reacción continúa con un ataque nucleofílico intramolecular desde el átomo de nitrógeno β del correspondiente fragmento nucleofílico hacia el sitio C(5) del anillo 1,2,4-oxadiazol, dando lugar a la formación de un intermediario espiro. La formación de este intermediario bicíclico ocurre a través de la estructura de transición **TS-6** que exhibe un modo de ciclación *5-exo-trig* y una barrera de activación de 20,4 kcal/mol (ver Figura 4.3). La alta barrera de activación obtenida para este proceso es atribuida a dos factores principales que surgen de la pronunciada distorsión aril-oxadiazol en la región del complejo activado: (i) la pérdida de co-planaridad entre ambos anillos aromáticos, causando la ausencia de un efecto mesomérico estabilizante y (ii) los efectos torsionales impuestos por la cadena de unión como consecuencia de una tensión 1,3-alfílica.⁵ Ambos aspectos se muestran en la Figura 5.4, donde se ilustra la estructura de transición correspondiente al proceso de ataque nucleofílico intramolecular.

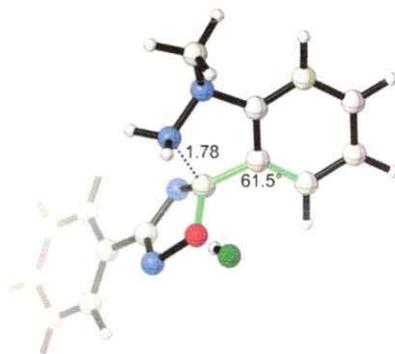


Figura 5.4: Estructura de transición correspondiente a la etapa de ataque nucleofílico intramolecular (TS-6 en Figura 5.2) que conduce a la formación del intermediario espiro **int-5**. En verde se destaca el ángulo diedro como medida de la pérdida de planaridad entre ambos anillos aromáticos. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom y el ángulo diedro en grados.

En la última etapa de este camino de reacción, el intermediario espiro **int-5** lleva a cabo un proceso de ruptura de enlaces dando lugar a la formación del isómero N(1)-metil-indazol como producto de reacción. La estructura de transición de menor energía para este proceso revela que el mecanismo de apertura de anillo tiene lugar con una barrera de activación de 9,4 kcal/mol. Este resultado indica que la etapa de ataque nucleofílico intramolecular corresponde a la etapa determinante en el mecanismo de reacción. Cabe señalar que la barrera de activación calculada para la etapa determinante es consistente con los altos tiempos de reacción observados (24 hrs).⁴ Otro aspecto que es importante destacar, es el rol que cumplen los mecanismos de transferencia protónica en el curso de reacción. En este contexto, se exploró un mecanismo alternativo para la ruptura del anillo 1,2,4-oxadiazol, el que involucra la existencia de un intermediario espiro zwitteriónico. Este mecanismo puede ser un modelo útil para describir y obtener información acerca de la reactividad de estos sistemas en un régimen de baja

concentración de nucleófilo, en donde los procesos de transferencia protónica catalizados pueden estar ausentes. Esta nueva estructura de transición está localizada 27,2 kcal/mol por sobre la correspondiente estructura **TS-7** (ver Figura 5.5). Este resultado es consistente con la evidencia experimental de que la reacción no ocurre en un régimen de baja concentración de nucleófilo, sugiriendo que los eventos de transferencia protónica cumplen un papel clave en el curso mecanístico, catalizando la etapa de apertura de anillo (ver Figura 5.6). Este aspecto será discutido en más detalle a lo largo de este capítulo.

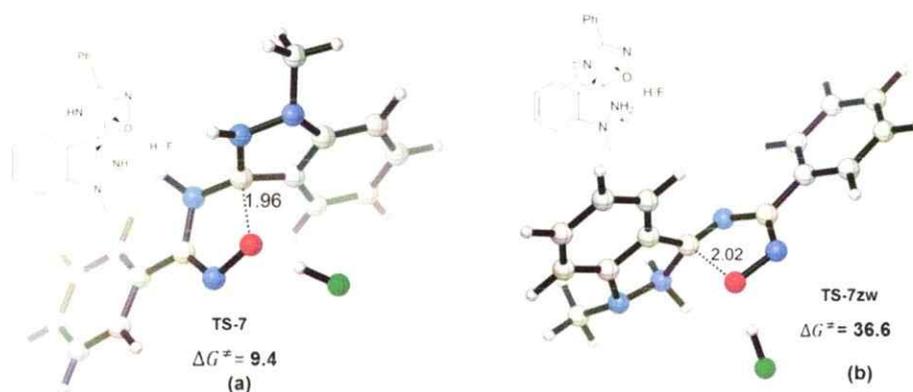


Figura 5.5: Estructuras de transición asociadas a la etapa de apertura de anillo. La estructura **TS-7** (a) es 27.2 kcal/mol más baja en energía que **TS-7zw** (b). Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

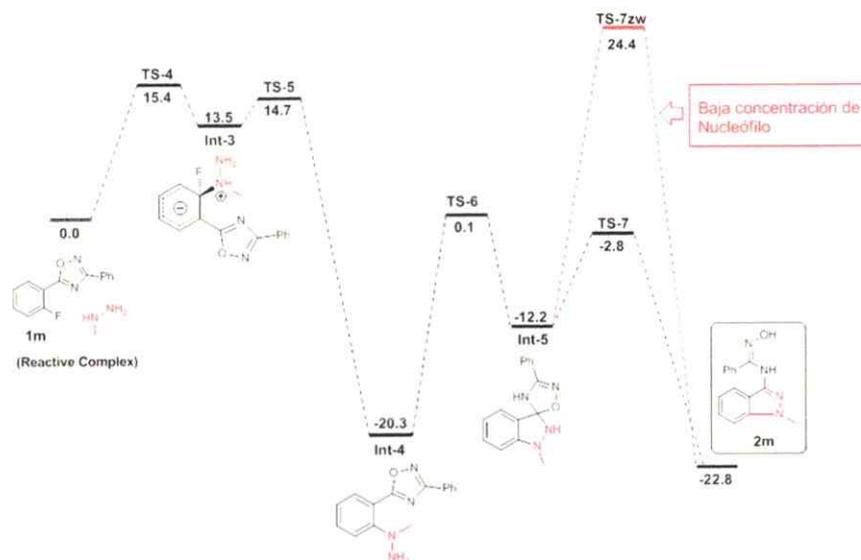
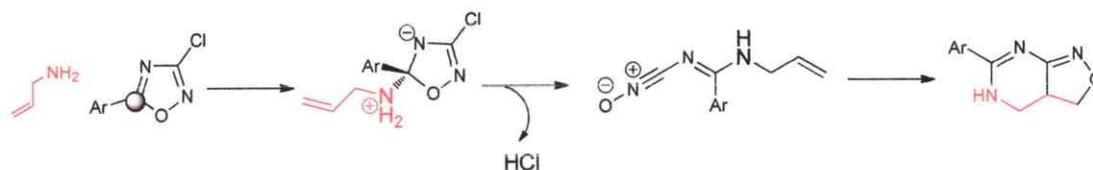


Figura 5.6: Perfil de energía libre de Gibbs (en kcal/mol) asociado al canal energéticamente favorecido para la reacción en estudio, destacando el rol de los procesos de transferencia protónica catalizando la apertura de anillo.

5.3. Estudio de la reacción entre alilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol.

5.3.1 Resultados y Discusión.

■ **5.3.1.a Mecanismo de Reacción:** Recientemente Palumbo-Piccione y colaboradores reportaron la síntesis de nuevos tetrahydro-isoxazol[3,4-*d*] pirimidinas a través de la reacción entre alilaminas y el sistema 3-cloro-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles.¹¹ El mecanismo que describe esta transformación involucra la adición del nucleófilo (alilamina) sobre el anillo oxadiazol, seguido de un proceso de apertura de anillo y posterior cierre, mediante una reacción de cicloadición [3+2] intramolecular siguiendo un patrón de reactividad ANRORC (Esquema 5.4).



Esquema 5.4: Mecanismo de reacción propuesto por Palumbo-Piccioneo para la reacción ANRORC entre alilamina y derivados de 1,2,4-oxadiazol.

La localización de las correspondientes estructuras de transición asociadas a la etapa de ataque nucleofílico revelan que la adición sobre el sitio C(5) está favorecido en 5,7 kcal/mol respecto al ataque del nucleófilo sobre el carbono C(3). Este resultado es consistente con la distribución de productos observada experimentalmente para esta reacción y refuerza los aspectos regioselectivos predichos sobre estos sistemas en el capítulo 3 de esta tesis. La adición del nucleófilo sobre el carbono C(5) del sistema heterocíclico conduce a la formación de un intermediario zwitterionico (**int-ox1**) localizado 10,0 kcal/mol por sobre el complejo de reacción (Figura 5.7). Esta especie puede llevar a cabo un proceso de apertura de anillo a través del canal **TS-ox2**. Sin embargo, la alta barrera de activación calculada para este mecanismo de apertura de anillo (42,2 kcal/mol) indica que es un proceso energéticamente desfavorable, sugiriendo la existencia de otros canales de reacción de menor energía para este mecanismo. Cabe destacar que los siguientes eventos mecanísticos asociados a este canal de reacción siguen siendo energéticamente desfavorables, con una etapa de transferencia protónica intramolecular (**TS-ox3**) y eliminación de HCl (**TS-ox4**) que exhiben barreras de activación por sobre las 27,0 kcal/mol (Figura 5.7). Estos resultados nos sugirieron evaluar un mecanismo de reacción que incorpore la presencia de

equilibrios tautoméricos y/o transferencias de protones catalizadas a lo largo del camino de reacción conduciendo a procesos de apertura de anillo y posterior eliminación energéticamente viables.

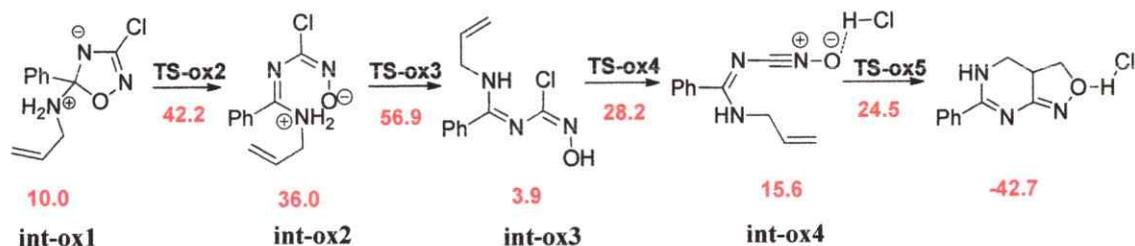
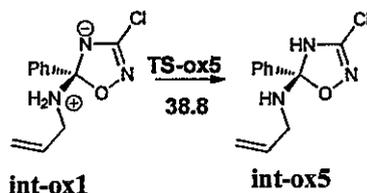


Figura 5.7: Energías libres relativas (en kcal/mol) para la reacción ANRORC entre alilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol.

Un segundo escenario mecanístico que es relevante considerar implica la formación de un intermediario 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol y posterior apertura de anillo. La potencial ventaja asociada a este canal de reacción reside en que, de manera análoga a lo discutido en la sección precedente, la apertura del anillo oxadiazólico involucrando un intermediario neutro parece ser energéticamente más favorable.⁵ De manera preliminar se evaluó la formación de este intermediario a través de un mecanismo de transferencia protónica intramolecular partiendo desde la especie reactiva **int-ox1** (Esquema 5.5). Sin embargo, la formación del intermediario **int-ox5** a través de un mecanismo de transferencia protónica concertada es esencialmente un proceso

sigmatrópico [1,3],¹² un mecanismo prohibido de acuerdo a las reglas de Woodward-Hoffmann,¹³ consistente con la alta barrera calculada para este proceso (38,8 kcal/mol).



Esquema 5.5: Mecanismo de transferencia protónica intramolecular energéticamente prohibida.

Alternativamente, la formación del intermediario **int-ox5** puede proceder a través de un mecanismo catalizado. De este modo, se proponen dos mecanismos asociados a la formación de la estructura **int-ox5**. Por un lado, la catálisis por el solvente (metanol) siguiendo un mecanismo disociativo (por etapas) o asociativo (concertado). Por otro lado, en un régimen de alta concentración de nucleófilo es posible un fenómeno de solvatación preferencial,¹⁴ favoreciendo un mecanismo de catálisis básica general.[†] Entonces, para evaluar qué mecanismo es operativo, se re-optimizó la estructura de transición correspondiente a la etapa de adición nucleofílica en presencia de una molécula de metanol simulando un régimen de baja concentración de nucleófilo (Figura 5.8a). Del mismo modo, se representó el régimen de solvatación preferencial perturbando la estructura de transición, esta vez por una segunda molécula de nucleófilo (Figura 5.8b).

[†] La catálisis básica general surge cuando una base de Bronsted-Lowry (aceptores de protones) actúa en el paso lento del mecanismo y da cuenta de los incrementos de velocidad que son proporcionales a las concentraciones de dichas sustancias (por ejemplo aminas, alcoholes, etc).

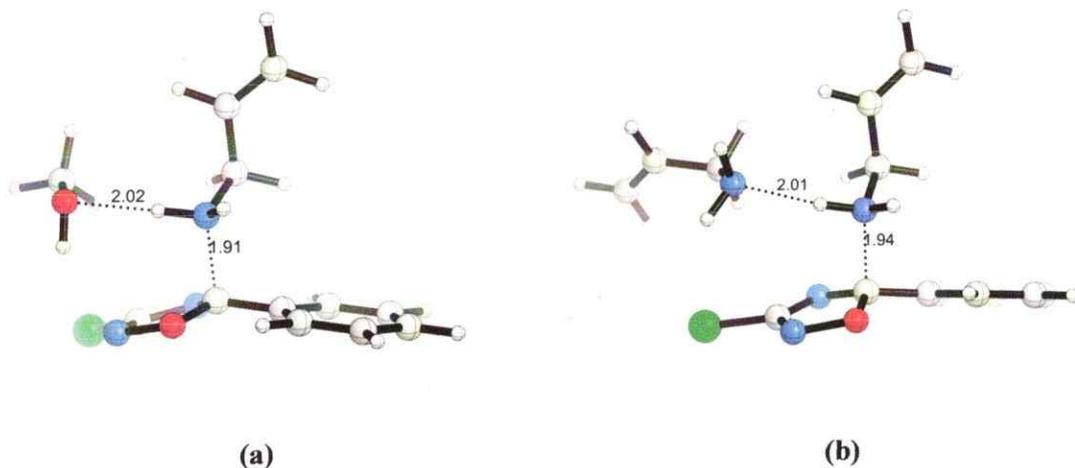


Figura 5.8: Mínimos locales situados sobre la SEP en la región de adición nucleofílica. (a) Estructura de transición en presencia de una molécula de solvente y (b) complejo activado en un régimen de solvatación preferencial. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

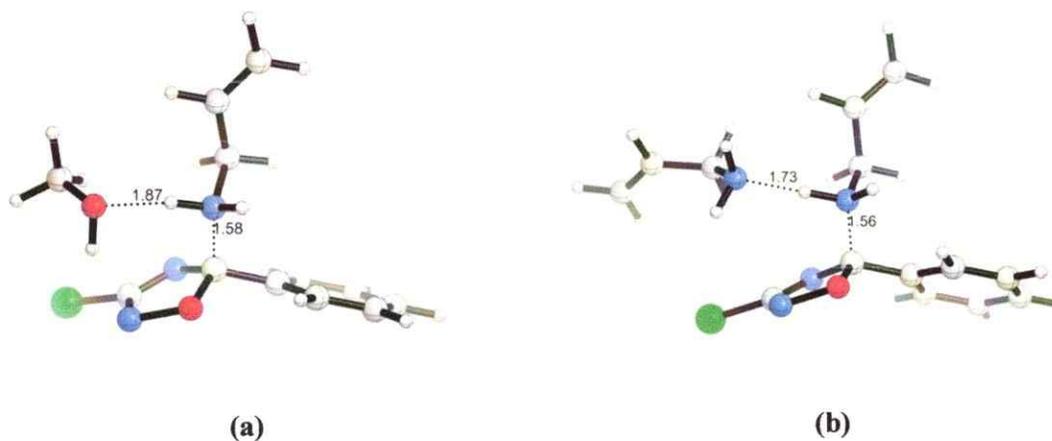
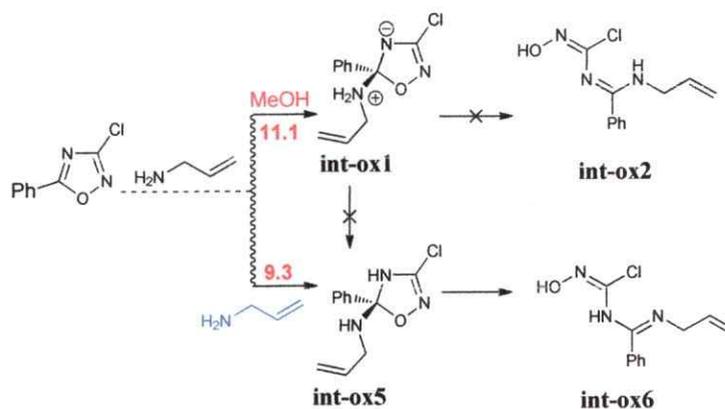


Figura 5.9: Par iónico precursor del intermediario *int-ox1* en presencia de (a) una molécula de solvente y (b) solvatado por una segunda molécula de nucleófilo. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

Las barreras de activación calculadas para ambos canales de reacción sugieren la existencia de un fenómeno de solvatación preferencial. En este contexto, la adición de alilamina es 1,9 kcal/mol más baja en energía cuando se establecen interacciones HB intermoleculares entre el nucleófilo y una segunda molécula de alilamina en lugar de

interacciones específicas con el solvente. No obstante, el resultado más importante obtenido a través de este estudio aparece al analizar en detalle la coordenada de reacción para ambos canales de reacción. Aquí, es posible notar que el mínimo local situado en la región correspondiente al intermediario de reacción **int-ox1** presenta una distancia de interacción $\text{NH}\cdots\text{X}$ menor cuando es coordinado por una segunda molécula de nucleófilo ($\text{X}=\text{N}$) sugiriendo un proceso de transferencia protónica de baja energía (Figuras 5.9a y 5.9b). En efecto, la localización de la respectiva estructura de transición asociada al proceso de transferencia protónica revela que ésta se sitúa tan sólo 2,1 kcal/mol por debajo del complejo activado correspondiente al ataque nucleofílico. Considerando las condiciones de reacción (metanol, reflujo) especulamos que los efectos térmicos pueden favorecer la conexión de ambas estructuras sin la existencia de un intermediario estable, exhibiendo una bifurcación post-estado de transición.^{15,16} En este contexto, la presencia de una bifurcación en la superficie de energía potencial modulada por un mecanismo de catálisis básica general explica satisfactoriamente por qué la reacción no ocurre cuando se utiliza una baja concentración de nucleófilo.¹¹ En este sentido, se propone que en un régimen de baja concentración de nucleófilo la etapa de adición nucleofílica conduce a la formación de la especie **int-ox1**. Sin embargo, el colapso de esta estructura favorece fuertemente la reacción inversa, mientras que en un régimen de alta concentración de nucleófilo es probable un fenómeno de solvatación preferencial, favoreciendo la apertura del anillo oxadiazólico (*vide infra*) tal como se ilustra en el Esquema 5.6.

;



Esquema 5.6: Reactividad ANRORC controlada por solvatación preferencial.

La siguiente tarea que se llevó a cabo en este estudio consistió en explorar la viabilidad de un mecanismo de apertura de anillo a partir de la estructura **int-ox5**. Resulta interesante verificar que la formación del intermediario **int-ox5** disminuye dramáticamente la barrera de activación para el mecanismo de apertura de anillo, con un TS localizado 20,0 kcal/mol por debajo del correspondiente **TS-ox2**. A primera vista, este resultado puede ser convenientemente racionalizado en términos del postulado de Hammond.^{17,18} Sin embargo, la diferencia energética entre los intermediarios **int-ox1** e **int-ox5** (en metanol) es de tan solo 4,3 kcal/mol en favor de la especie neutra, por lo que la diferencia energética exhibida por ambos intermediarios de reacción no puede ser directamente proyectable a la región del estado de transición.

El origen de la selectividad en la etapa de apertura de anillo favoreciendo un mecanismo iniciado por el intermediario dihidro-oxadiazol **int-ox5** aparece como respuesta a los factores estereoelectrónicos presentes en la región del complejo activado. En este sentido, basados en el principio de reversibilidad microscópica,^{19,20} ambos

mecanismos de apertura de anillo se pueden interpretar como mecanismos de ciclación, donde los efectos estereoelectrónicos cumplen un papel clave controlando la trayectoria de ciclación.²¹ En este contexto, el proceso de apertura de anillo comenzando desde el intermediario **int-ox1** se puede interpretar como un proceso de ciclación *5-endo-trig* desfavorecido de acuerdo a las reglas de Baldwin, mientras que la apertura del anillo heterocíclico a partir de la especie **int-ox5** se asemeja un ordenamiento *5-exo-trig*, (Figura 5.10). Note que la diferencia de energía entre los correspondientes estados de transición “*5-endo-trig*” y “*5-exo-trig*” (estructuras **TS-ox2** y **TS-ox6** en la Figura 5.10 respectivamente) son consistentes con lo esperado de acuerdo a las reglas de Baldwin.²¹

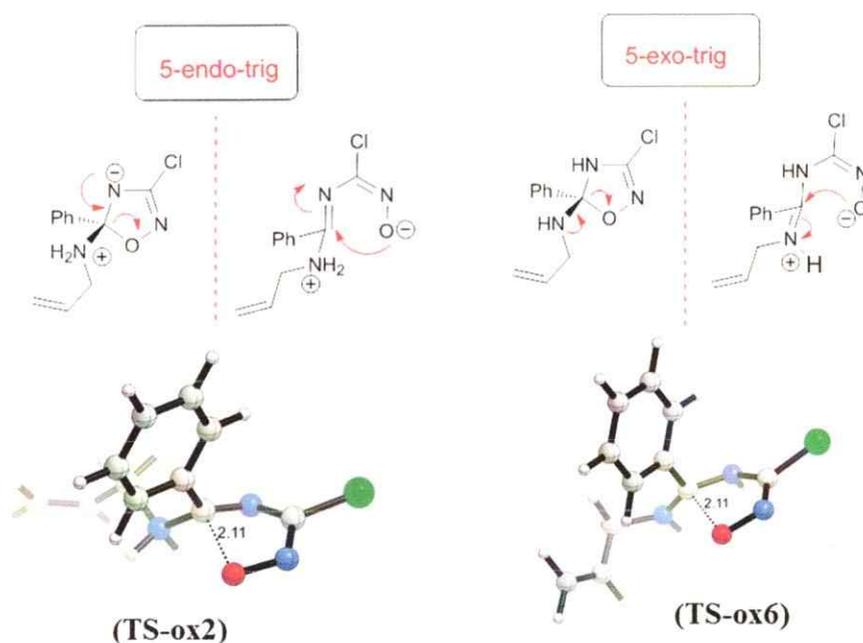


Figura 5.10: Apertura de anillo en 1,2,4-oxadiazoles en términos de las reglas de Baldwin.

Una vez establecido el canal energéticamente favorecido para la etapa de apertura de anillo, la siguiente tarea consiste en estudiar la formación del intermediario oxido de nitrilo (**int-ox7**) y la subsecuente etapa de heterociclación siguiendo un mecanismo [3+2] intramolecular (Figura 5.11). No obstante, y a pesar de numerosos intentos, la convergencia de un punto de ensilladura de primer orden sobre la SEP que conecte las especies **int-ox6** e **int-ox7** fue infructuosa (estructura **TS-ox7** en Figura 5.11). Sin embargo, el resultado más relevante encontrado aquí aparece al estudiar la coordenada de reacción en la región del mecanismo de cicloadición [3+2] intramolecular, pasando por la estructura **TS-ox8**. Aquí, el análisis de la coordenada IRC hacia la región de los reactantes exhibe un punto de inflexión característico de aquellas superficies que presentan bifurcaciones post-estado de transición.^{22,23} De hecho, el análisis de las respectivas constantes de fuerzas en esta región señala que los procesos de eliminación y ciclación intramolecular están conectados sin la intervención de un intermediario (Figura 5.12).

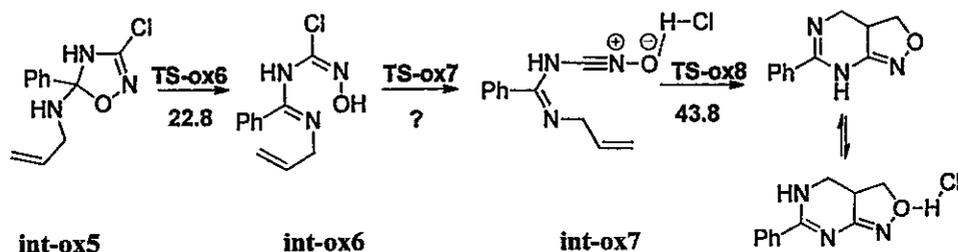


Figura 5.11: Energías (en kcal/mol) para el posible mecanismo ANRORC comenzando desde la especie reactiva **int-ox5**.

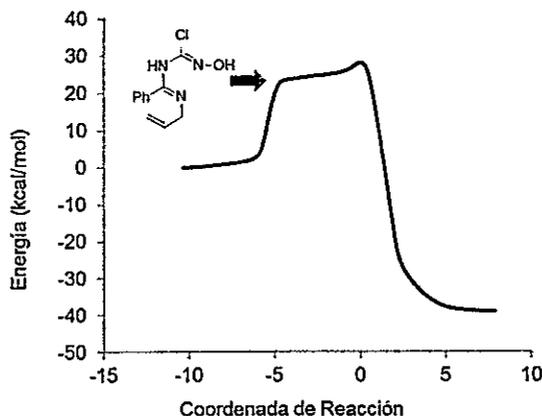


Figura 5.12: Coordenada de reacción asociada a la estructura de transición **TS-ox8**, dando cuenta de la existencia de un punto de inflexión siguiendo un proceso de eliminación/ciclación sin la intervención de un intermediario de reacción.

Por otro lado, la alta barrera de activación calculada para la etapa de ciclación a través del canal **TS-ox8** introduce un intrigante problema que es mandatorio resolver: conectar una región de apertura de anillo y posterior heterociclación energéticamente favorables a través de la SEP. En este contexto, los resultados discutidos previamente muestran que el canal de reacción de menor energía para la etapa de apertura de anillo (**TS-ox6**) conduce a un proceso de ciclación energéticamente prohibido. De este modo y con el objeto de encontrar un canal de reacción que conecte un proceso de apertura de anillo con un mecanismo de ciclación viables desde un punto de vista cinético, se propuso una nueva variante mecanística para esta reacción (Figura 5.13).

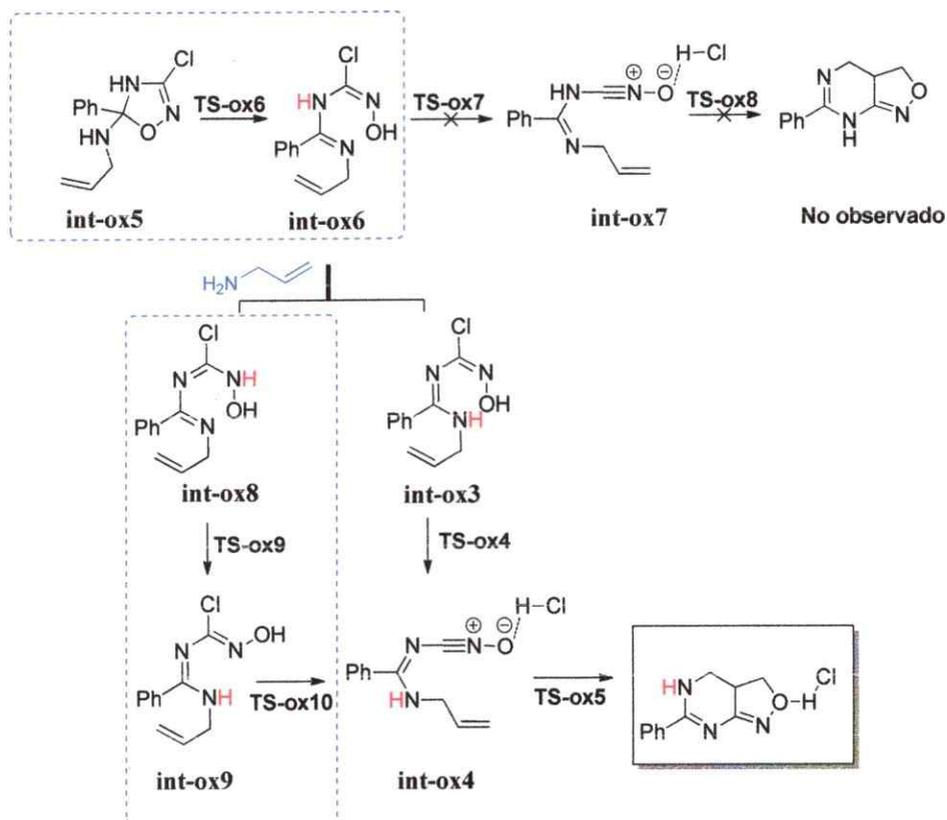


Figura 5.13: Bypass en la SEP modulado por un equilibrio tautomérico catalizado por una segunda molécula de nucleófilo permitiendo la conexión de un mecanismo de apertura y ciclación energéticamente favorecidos.

De acuerdo a la Figura 5.13, la ocurrencia de un equilibrio tautomérico en la región del intermediario **int-ox6** puede provocar un *bypass* sobre la SEP. La presencia de una segunda molécula de alilamina en la vecindad inmediata del intermediario **int-ox6** favorece la ocurrencia de un proceso de transferencia protónica catalizado (siguiendo un mecanismo disociativo) generando las especies **int-ox8** y/o **int-ox3**. La especie reactiva **int-ox8** puede llevar a cabo un desplazamiento sigmatrópico [1,5]^{13,24} generando la especie reactiva **int-ox9**. Este mecanismo de isomerización **int-ox8** → **int-ox9** tiene lugar a través de la estructura de transición **TS-ox9**, con una barrera de

activación de 5,1 kcal/mol. Note que la diferencia estructural entre las especies **int-ox9** e **int-ox3** reside en la estereoquímica de la funcionalidad cloro-oxima (*cis/trans*).

Las energías de activación para el proceso de eliminación muestran que el canal **TS-ox10** es 8,5 kcal/mol más bajo en energía que el canal **TS-ox4**. Estos resultados sugieren que la formación de la especie óxido de nitrilo **int-ox4** a partir del intermediario cloro-oxima requiere que los grupos hidroxil y halógeno estén en configuración *cis* respecto al enlace doble carbono-nitrógeno. En este contexto, el proceso de isomerización **int-ox6**→**int-ox8** catalizado por una molécula de nucleófilo cumple un papel clave al permitir la libre rotación del enlace C-N en la especie **int-ox8** y posterior reordenamiento sigmatrópico generando el intermediario cloro-oxima en configuración *cis*. La especificidad de la reacción favoreciendo al canal de reacción **TS-ox10** reside en un mecanismo de eliminación *pseudo* anti-periplanar.²⁵ En esta línea, la conformación *cis* del grupo cloro-oxima minimiza las repulsiones electrostáticas establecidas en la región del estado de transición que aparecen en el desplazamiento del grupo saliente asistido por el par no enlazante del átomo de nitrógeno. Complementariamente, la existencia de interacciones HB en el canal **TS-ox10** aparece como un elemento estabilizante disminuyendo la barrera de activación, tal como se muestra en la Figura 5.14.

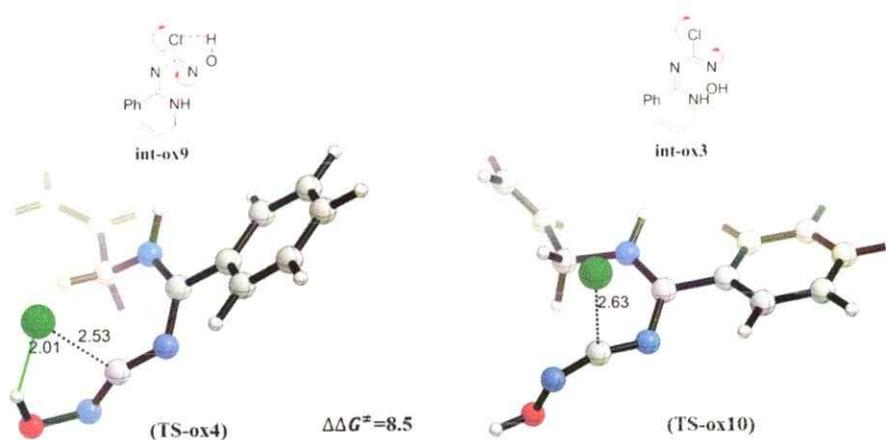


Figura 5.14: Estructuras de transición correspondientes a la etapa de eliminación desde un intermediario cloro-oxima con formación de un intermediario óxido de nitrilo. El valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ está en kcal/mol. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

Por otro lado, el papel preponderante que cumplen los equilibrios tautoméricos en el curso de reacción favoreciendo la formación del producto se enfatiza al comparar los dos canales de reacción asociados al proceso de cicloadición intramolecular. A partir de la Figura 5.13 es posible notar que en ambos canales de ciclación los fragmentos etileno y óxido de nitrilo están conectados por una cadena de unión que presenta la funcionalidad amidina.[‡] Sin embargo, la diferencia principal entre las estructuras **int-ox4** e **int-ox7** reside en el fragmento unido directamente al grupo óxido de nitrilo. En este contexto, la especie **int-ox4** exhibe un grupo imino como sustituyente, mientras que en la estructura **int-ox7** el dipolo-1,3 está unido a una funcionalidad amina. De este modo, la topología de la cadena de unión sugiere que la reactividad es controlada por los efectos electrónicos ejercidos por la funcionalidad unida al fragmento zwitteriónico. El análisis sobre ambos canales de cicloadición intramolecular [3+2] revelan la presencia

[‡] Las amidinas son compuestos que presentan la funcionalidad $C(=NH)NH_2$.

de un estado de transición altamente asíncrono (ver Figura 5.15), donde el enlace carbono-carbono presenta una menor longitud en ambos complejos activados, sugiriendo un proceso de demanda electrónica inversa. Si bien, la reacción 1,3-dipolar intermolecular entre etileno y óxido de nitrilo ha sido clasificada como de demanda electrónica inversa,²⁴ la transferibilidad de estos patrones de reactividad hacia la variante intramolecular no es obvia.²⁶ Para explorar en detalle el mecanismo electrónico que es operativo en el proceso de ciclación, se llevó a cabo un análisis sobre los patrones de transferencia de carga en la región del TS a través del formalismo NBO.^{27,28} Para ello, se identificó el fragmento aceptor de carga (electrófilo) al sumar las cargas naturales sobre cada átomo del fragmento molecular, tal como ha sido reportado previamente para reacciones de cicloadición intramoleculares.²⁶

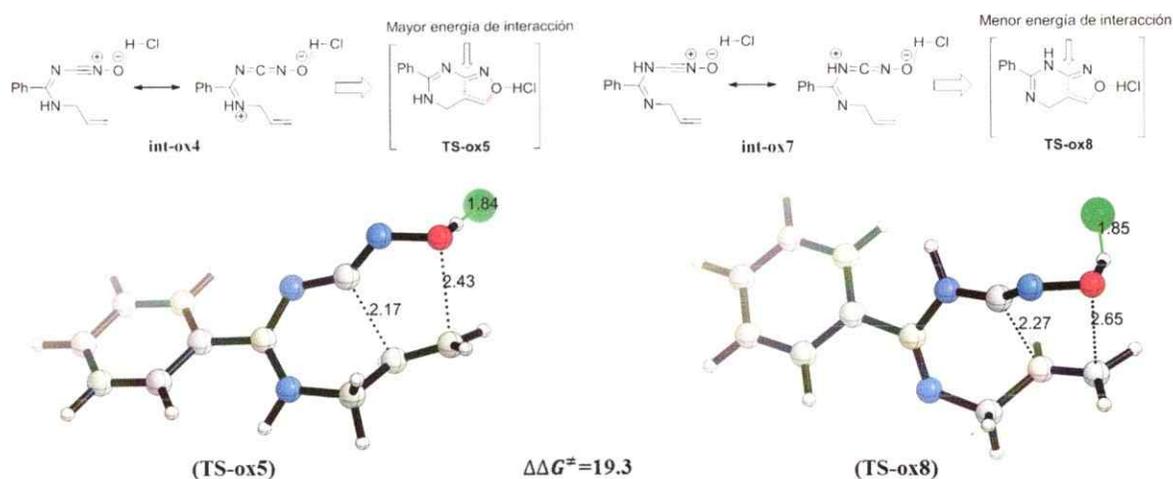


Figura 5.15: Estructuras de transición correspondientes a la etapa de ciclación intramolecular. El valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ está en kcal/mol. Las longitudes de enlaces están dadas en Angstrom.

El análisis NBO sobre las respectivas estructuras TS-ox5 y TS-ox8 revela que en la región del complejo activado el fragmento correspondiente al 1,3-dipolo (óxido de nitrilo) exhibe una transferencia de carga de $-0.15e$ dando cuenta de un flujo electrónico desde el fragmento etilénico hacia el dipolo, consistente con un mecanismo de demanda electrónica inversa. En la misma línea, el análisis basado en teoría de perturbaciones de segundo orden señala que la energía de interacción asociada a la formación del enlace carbono-carbono es significativamente mayor (sobre 10,5 kcal/mol) en la estructura TS-ox5. De este modo, estos resultados muestran que la etapa de ciclación tiene lugar a través de un mecanismo de demanda electrónica inversa, donde la presencia de un grupo imino unido directamente al fragmento óxido de nitrilo reduce la barrera de activación debido a efectos de activación local.

■5.3.1.b Origen de la selectividad: Experimentalmente, la reacción entre dialilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol no da lugar a un proceso ANRORC, siendo esta vez el proceso de sustitución nucleofílica sobre el sitio C(3) el mecanismo dominante.¹¹ De acuerdo a los resultados presentados en el capítulo 3, ésta dicotomía en reactividad no puede ser atribuida a una respuesta del sistema hacia los efectos estéricos ejercidos por la amina secundaria en la etapa de adición nucleofílica. Sin embargo, los resultados discutidos previamente señalan que el mecanismo energéticamente favorecido involucra dos procesos de transferencia protónica a lo largo del canal de reacción. Ante este escenario, la utilización de una amina secundaria necesariamente interrumpe la ocurrencia de uno de estos eventos, debido a que el nucleófilo posee un solo hidrógeno ácido en su estructura. De este modo, para dilucidar si los patrones de reactividad

exhibidos por la dialilamina responden la interrupción de un equilibrio tautomérico, se estudió la reacción entre dialilamina y el sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, focalizando nuestra discusión en la región de apertura de anillo y posterior formación del intermediario óxido de nitrilo.

De acuerdo a la Figura 5.16, el tratamiento del sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con dialilamina puede seguir, en principio, un patrón de reactividad de tipo ANRORC con una adición regioselectiva sobre el sitio C(5). No obstante, la disponibilidad de solo un protón en la estructura del nucleófilo inhibe la posibilidad de formar un intermediario cloro-oxima análogo a la estructura **int-ox6**. En este contexto, los diferentes escenarios mecanísticos asociados a la formación del intermediario **int-di1** revelan el origen de los patrones de reactividad exhibidos por la dialilamina. Aquí, el proceso de apertura de anillo energéticamente favorecido a través de un TS que presenta un ordenamiento de tipo *5-exo-trig* (**TS-di1**) conduce a la formación de la especie zwitteriónica **int-di1**, donde los procesos de transferencia protónica intramolecular (**TS-di4**) y/o eliminación (**TS-di3**) claramente desfavorecen la ocurrencia de un mecanismo ANRORC.

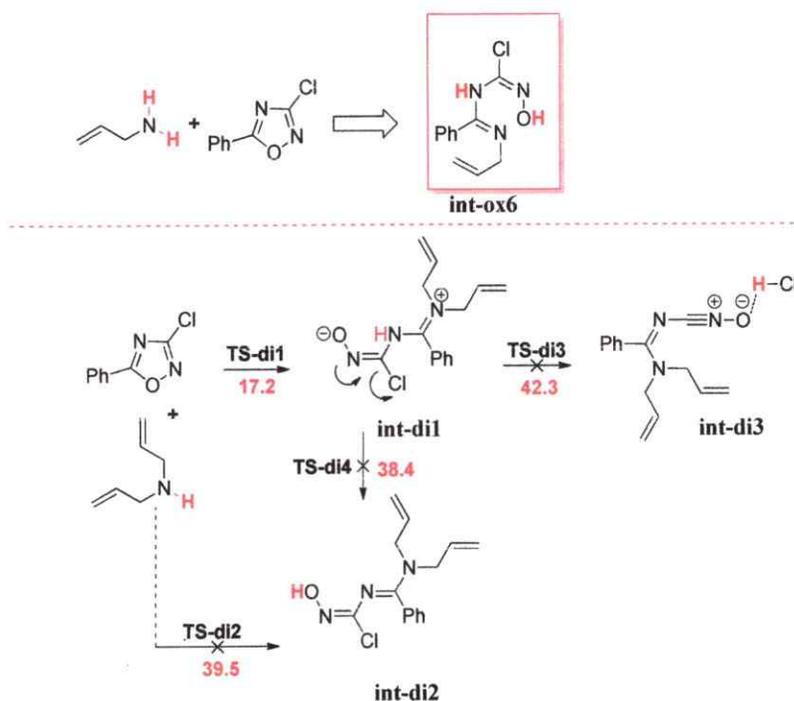


Figura 5.16: Origen de la no ocurrencia de un proceso ANRORC en el tratamiento del sustrato 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con dialilamina.

Por último, es oportuno señalar que los procesos de transferencia de protón intramolecular asociados a la formación de una estructura análoga a **int-ox5**, (la que conduce al intermediario **int-di1** a través del canal **TS-di1**), y de la especie **int-di2** pasando por la estructura **TS-di4** tienen barreras de activación bastante altas en ambos casos (sobre 38,0 kcal/mol), por lo cual, la formación de estos intermediarios requerirá la presencia de una segunda molécula de nucleófilo que catalice el proceso. Esta situación puede ser interrumpida por un efecto estérico, debido a la poca disponibilidad del protón del nucleófilo en el intermediario zwitteriónico formado posterior al ataque nucleofílico.

5.4. Conclusiones.

En este capítulo se estudiaron los aspectos mecanísticos sobre algunas reacciones ANRORC que involucran 1,2,4-oxadiazoles como sustratos. El estudio de la reacción entre metilhidrazina y el compuesto 5-(2'-fluorofenil)-3-fenil-1,2,4-oxadiazol revela un mecanismo donde la etapa determinante corresponde al proceso de ciclación, enfatizando el rol de los efectos estereoelectrónicos sobre la reactividad ANRORC en sustratos oxadiazólicos. Por otro lado, la SEP para la reacción entre alilamina y 3-cloro-5-fenil-1,2,4-oxadiazol enfatiza el rol clave que cumplen los mecanismos de transferencia protónica en el mecanismo ANRORC al permitir la conexión entre regiones de mínima energía sobre la superficie de energía. Estos resultados pueden ser de gran relevancia para el diseño racional de compuestos heterocíclicos bioactivos a través de nuevas reacciones ANRORC.

5.5. Referencias

- (1) Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.; Ormazábal-Toledo, R.: Origins of the ANRORC reactivity in nitroimidazole derivatives. *RSC Advances* **2016**, *6*, 25215-25221.
- (2) Pace, A.; Pierro, P.: The new era of 1,2,4-oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4337-4348.
- (3) Raczyńska, E. D.; Kosińska, W.; Osmiałowski, B.; Gawinecki, R.: Tautomeric Equilibria in Relation to Pi-Electron Delocalization. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3561-3612.
- (4) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Pierro, P.; Pibiri, I.; Buscemi, S.; Vivona, N.: On the reaction of some 5-polyfluoroaryl-1,2,4-oxadiazoles with methylhydrazine: synthesis of fluorinated indazoles. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 119-127.
- (5) Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.: Mechanistic insights into the ANRORC-like rearrangement between methylhydrazine and 1, 2, 4-oxadiazole derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9439-9444.
- (6) Hoffmann, R. W.: Allylic 1,3-strain as a controlling factor in stereoselective transformations. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.
- (7) Mortier, J.: *Arene Chemistry: Reaction Mechanisms and Methods for Aromatic Compounds*; John Wiley & Sons, 2015.
- (8) Terrier, F.: *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley, 2013.
- (9) Qian, W.; Wang, H.; Bartberger, M. D.: Accelerating Effect of Triazolyl and Related Heteroaryl Substituents on S_NAr Reactions: Evidence of Hydrogen-Bond Stabilized Transition States. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12261-12268.
- (10) Chéron, N.; El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Fleurat-Lessard, P.: Evidences for the Key Role of Hydrogen Bonds in Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions. *Chem. Eur. J* **2011**, *17*, 14929-14934.
- (11) Palumbo Piccionello, A.; Pace, A.; Buscemi, S.: Tandem Reactions of 1,2,4-Oxadiazoles with Allylamines. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4749-4751.
- (12) Grossman, R. B.: *The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms*; Springer New York, 2007.
- (13) Woodward, R. B.; Hoffmann, R.: *The Conservation of Orbital Symmetry*; Elsevier Science, 2013.
- (14) Ben-Naim, A.: *Molecular Theory of Solutions*; OUP Oxford, 2006.
- (15) Ess, D. H.; Wheeler, S. E.; Iafe, R. G.; Xu, L.; Çelebi-Ölçüm, N.; Houk, K. N.: Bifurcations on Potential Energy Surfaces of Organic Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7592-7601.
- (16) Black, K.; Liu, P.; Xu, L.; Doubleday, C.; Houk, K. N.: Dynamics, transition states, and timing of bond formation in Diels–Alder reactions. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2012**, *109*, 12860-12865.
- (17) Hammond, G. S.: A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- (18) Farcasiu, D.: The use and misuse of the Hammond postulate. *J. Chem. Educ* **1975**, *52*, 76.

- (19) Burwell Jr, R. L.; Pearson, R. G.: The principle of microscopic reversibility. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 300-302.
- (20) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.: *Modern physical organic chemistry*; University Science Books, 2006.
- (21) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V.: The Baldwin rules: revised and extended. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2016**.
- (22) Patel, A.; Chen, Z.; Yang, Z.; Gutiérrez, O.; Liu, H.-w.; Houk, K.; Singleton, D. A.: Dynamically Complex [6+ 4] and [4+ 2] Cycloadditions in the Biosynthesis of Spinosyn A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3631-3634.
- (23) Yu, P.; Patel, A.; Houk, K.: Transannular [6+ 4] and Ambimodal Cycloaddition in the Biosynthesis of Heronamide A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13518-13523.
- (24) Fleming, I.: *Frontier orbitals and organic chemical reactions*; Wiley, 1977.
- (25) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.: *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science & Business Media, 2007.
- (26) Soto-Delgado, J.; Domingo, L. R.; Contreras, R.: Quantitative characterization of group electrophilicity and nucleophilicity for intramolecular Diels–Alder reactions. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3678-3683.
- (27) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F.: Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.
- (28) Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F.: Natural bond orbital methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 1-42.

Capítulo 6.

Reacciones ANRORC en anillos de 6 miembros: La reacción de Zincke como estudio de caso.

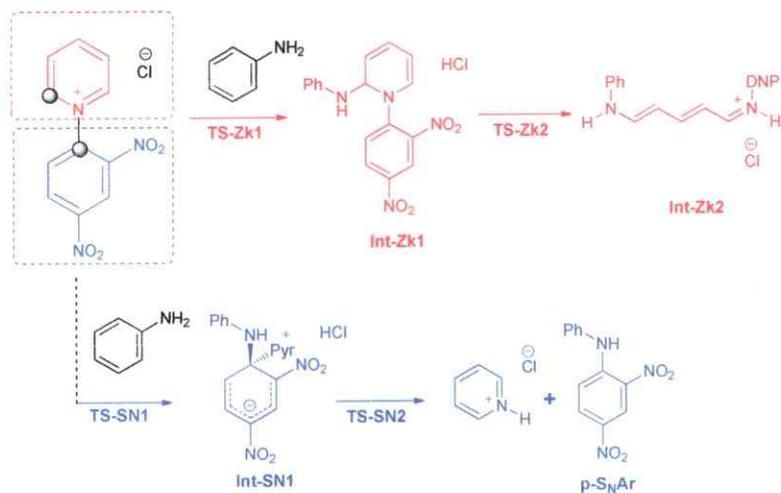
6.1. Aspectos generales.

Finalizamos nuestro estudio mecanístico de reacciones ANRORC sobre sistemas aza-heterocíclicos evaluando la transferibilidad de los patrones de reactividad ANRORC establecidos para los anillos de 5 miembros hacia sistemas de 6 miembros. Para este propósito, se consideró la reacción ANRORC entre aminas primarias y el sistema cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil) piridinio (sal de Zincke) como reacción modelo (reacción de Zincke).¹ En esta línea, el reconocimiento del rol clave que juegan los efectos estereoelectrónicos y eventos de transferencia protónica a lo largo del mecanismo ANRORC en anillos de 5 miembros, sugieren evaluar su incidencia en otras reacciones similares. Resulta interesante hacer notar que la interpretación de los patrones de selectividad presentes en la etapa de adición en términos del principio de ácidos-bases duros-blandos de Pearson^{2,3} y del concepto de reacciones controladas por orbital/carga de Klopman⁴ fallan al predecir la regioselectividad de la reacción. En este contexto, mientras que ambos esquemas predicen que el mecanismo S_NAr aparecería como el mecanismo dominante, la interpretación de las barreras de activación en términos del modelo de distorsión/interacción describe de manera satisfactoria la selectividad observada experimentalmente. Finalmente, el rol clave de los procesos de transferencia

protónica y de los efectos torsionales presentes en la etapa de ciclación se ponen de manifiesto al estudiar la SEP considerando los equilibrios ácido-base de manera explícita.

6.2. Resultados y Discusión.

6.2.1 Reactividad Zincke v/s S_NAr : Origen de la selectividad. La primera tarea en este estudio consiste en dilucidar el origen de la selectividad para la reacción entre el nucleófilo anilina y la sal de Zincke. Para este proceso, dos escenarios mecanísticos pueden ser postulados (Esquema 6.1). Una primera ruta involucra la adición del nucleófilo sobre el sitio C(2) del anillo piridinio (ataque endocíclico) a través del canal **TS-Zk1** que conduce al intermediario **Int-Zk1**. A continuación, la ruptura del enlace C(2)-N(1) a través de la estructura **TS-Zk2** genera el intermediario acíclico (derivado monoanil glutaconaldehído) **Int-Zk2**. Un segundo escenario implica el ataque nucleofílico sobre el carbono *ipso* del anillo 2,4-dinitrofenil (ataque exocíclico) pasando por la estructura **TS-SN1** generando el intermediario Meisenheimer **Int-SN1**. La ruptura del enlace C(*ipso*)-N(piridinio) desde el intermediario **Int-SN1** vía **TS-SN2** conduce al producto de reacción del proceso S_NAr (cloruro de piridinio y 2,4-dinitrofenil-anilina). Notar que en el mecanismo de Zincke el anillo piridinio actúa como un fragmento electrofílico en la primera etapa de la reacción, mientras que en el proceso S_NAr , éste puede actuar como un eficiente nucleófilo.



Esquema 6.1: Canales regioselectivos asociados a la etapa de ataque nucleofílico.

Con el objeto de dilucidar los factores que controlan la selectividad de la reacción, se realizó un completo análisis de la SEP para esta reacción. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 6.1.

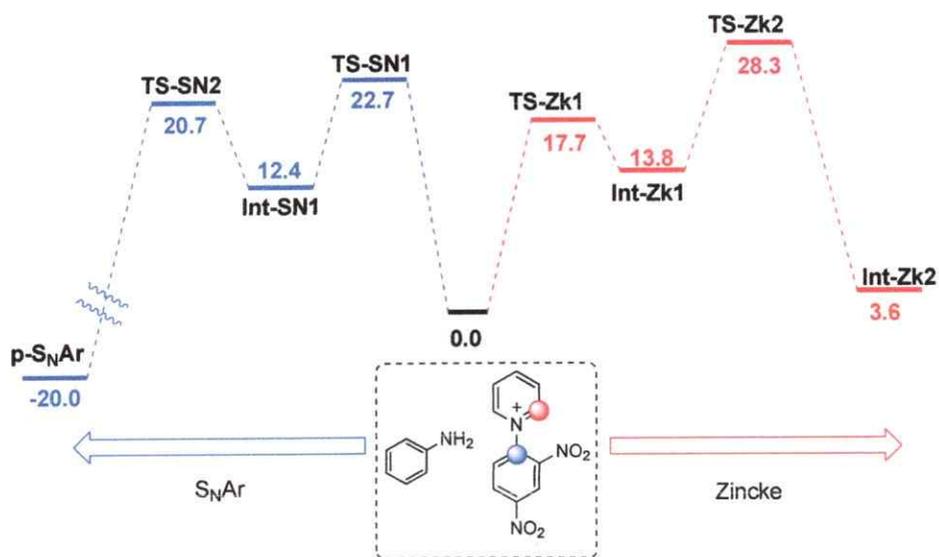


Figura 6.1: Perfil de reacción (ΔG) en kcal/mol correspondiente a la reacción entre anilina y la sal de Zincke siguiendo un mecanismo S_NAr (perfil azul) o Zincke (perfil rojo).

De acuerdo a la Figura 6.1, el ataque nucleofílico sobre el sitio C(2) es 5,0 kcal/mol ($\Delta\Delta G^\ddagger$) más bajo en energía respecto del canal asociado a TS-SN1, consistente con la evidencia experimental que el mecanismo ANRORC es el proceso dominante en la reacción entre aminas aromáticas primarias y la sal de Zincke.⁵ No obstante, un análisis más detallado sobre la Figura 6.1 revela algunos aspectos relevantes. Por ejemplo, en el proceso de adición/ruptura de anillo (perfil rojo, ataque endocíclico) el mecanismo de apertura de anillo aparece como la etapa lenta, con una barrera global de 28,3 kcal/mol. Estos valores explican las altas temperaturas y moderados rendimientos reportados para la síntesis de *N*-aril-piridinius a través de reacciones de Zincke.^{5,6} En la misma línea, la comparación de ambos canales regioselectivos enfatiza que la selectividad de la reacción está bajo control cinético. En este contexto, la formación del intermediario **Int-Zk2** es endergónica por 3,6 kcal/mol. No obstante, en presencia de una segunda molécula de anilina en el medio de reacción, la formación del derivado dianil glutaconaldehído (*vide infra*) es termodinámicamente favorecido ($\Delta G_r^0 = -12,1$ kcal/mol) consistente con la evidencia experimental. Las correspondientes estructuras de transición correspondientes a ambos canales de reacción se muestran en la Figura 6.2.

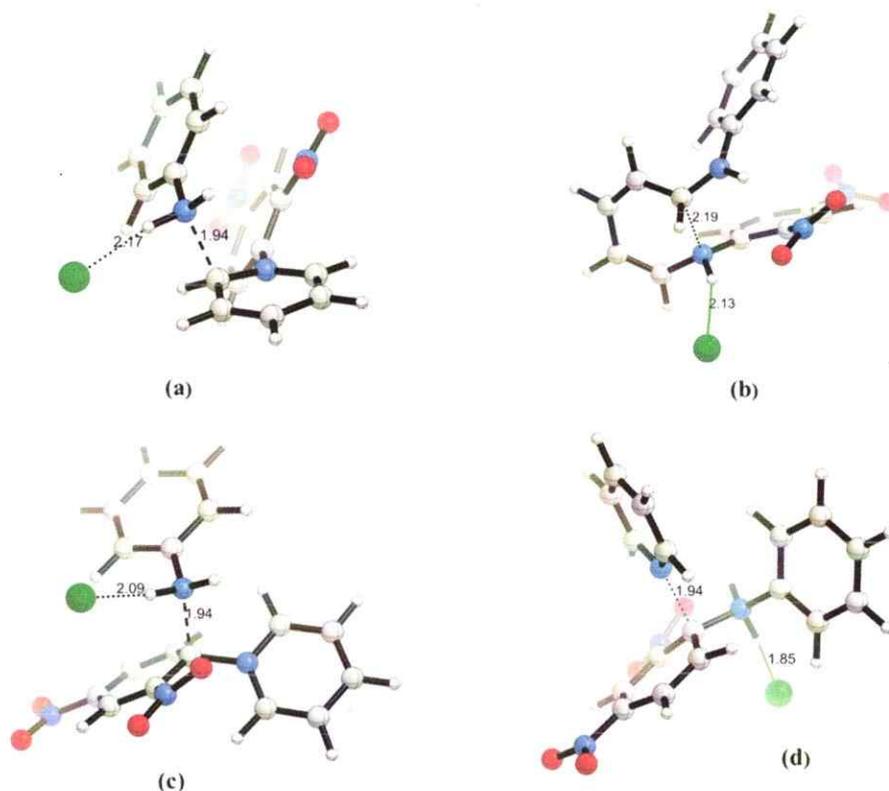


Figura 6.2: Estructuras de transición correspondientes al proceso de ataque nucleofílico de anilina hacia el sistema cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil) piridinio. (a) complejo activado para el ataque endocíclico y (b) estructura de transición para el ataque exocíclico. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

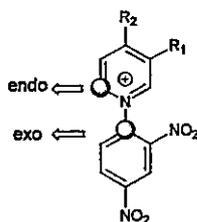
Por otro lado, está bien documentado en la literatura que en presencia de grupos electrodonadores sobre el núcleo piridinio, la reacción de Zincke y el proceso S_NAr pueden ser mecanismos competitivos.⁷ Basados en los resultados expuestos en la Figura 6.1, anticipamos que la presencia de grupos dadores sobre el fragmento heterocíclico pueden desfavorecer el canal de ataque endocíclico. De esta manera y con el fin de racionalizar el efecto de los patrones de sustitución sobre el fragmento piridinio en el curso de reacción, se estudiaron los aspectos regioselectivos para la adición de anilina sobre una

serie de sustratos sustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo piridinio. El estudio de superficie es complementado con un análisis de reactividad sobre los sustratos en su estado fundamental en términos del principio HSAB de Pearson o en el modelo de reactividad de Klopman y Salem. En este contexto, la selectividad en la adición del nucleófilo puede estar relacionada a un proceso controlado por orbitales o por cargas. De este modo, se calcularon las respectivas blanduras locales (S_k^+) con el objeto de determinar los sitios propensos a reaccionar a través de un proceso controlado por interacciones orbitalarias. Por otra parte, las correspondientes cargas atómicas sobre cada sitio de reacción se calcularon para caracterizar si los patrones regioselectivos responden a un proceso controlado por carga.⁸ Estos resultados se muestran en la Tabla 6.1.

En la Tabla 6.1 se muestra la respuesta del sistema hacia los patrones de sustitución. Un análisis detallado señala que aquellos sistemas que presentan un patrón de sustitución sobre el sitio C(4) del fragmento heterocíclico favorecen fuertemente el canal de ataque endocíclico (posición C6)⁹ con una selectividad ($\Delta\Delta G^\ddagger$) entre 3,2 kcal/mol y 7,2 kcal/mol (entradas 1-6). Sin embargo, la presencia de grupos electrodonadores sobre el sitio C(3) disminuye la selectividad, con valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ entre 3,0 kcal/mol y 0,8 kcal/mol (entradas 7-10), mientras que la presencia de un grupo electrodonador como el grupo *N,N*-dimetil-amino (entrada 11) revierte los patrones regioselectivos, siendo ahora el ataque exocíclico (ataque *ipso*) favorecido en 0,7 kcal/mol. La disminución en los valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ al pasar del grupo OH (entrada 7) al grupo $N(CH_3)_2$ (entrada 11) son consistentes con los la naturaleza electrón-donor de

cada grupo, tal como se refleja en los valores de σ_p (Hammett) o σ^+ (Brown).¹⁰ Sin embargo, la regioselectividad en la adición del nucleófilo no puede ser directamente atribuida a un efecto de activación local. En este contexto, tanto los valores de blandura local como las cargas atómicas predicen una adición sobre el carbono *ipso* (a excepción de las entradas 1, 5 y 6), en contradicción a lo obtenido mediante el análisis de la SEP. Este resultado enfatiza que el principio HSAB falla al describir los patrones regioselectivos sobre sustratos bielectrofilicos como la sal de Zincke, un aspecto que ha sido señalado recientemente por Mayr, al estudiar los patrones de reactividad de algunos sistemas binucleófilos.¹¹⁻¹³

Tabla 6.1. Blanduras locales y cargas atómicas calculadas para los derivados de piridinio y las selectividades ($\Delta\Delta G^\ddagger$) predichas para la adición regioselectiva de anilina sobre la sal de Zincke.



Entrada	R ₁	R ₂	S _{endo} ⁺ (e.V)	S _{exo} ⁺ (e.V)	q _{endo} (e)	q _{exo} (e)	$\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol) ^a
1	H	H	8,59	5,95	0,09	0,18	5,0
2	CH ₃	CH ₃	3,87	9,67	0,08	0,18	5,0
3	H	OMe	1,94	10,32	0,10	0,18	3,2
4	H	NHCOCH ₃	4,04	10,10	0,09	0,18	6,3
5	H	Fenil	8,87	6,45	0,09	0,18	4,9
6	H	Piridil	10,41	4,81	0,10	0,18	7,2
7	OH	H	4,87	6,95	0,05	0,18	3,0
8	OMe	H	5,61	6,31	0,05	0,18	1,6
9	NH ₂	H	5,42	9,29	0,03	0,18	1,2
10	NHMe	H	6,66	8,83	0,02	0,18	0,8
11	N(CH ₃) ₂	H	4,73	10,25	0,01	0,18	-0,7

^aCorresponde a la diferencia $G_{exo}^\ddagger - G_{endo}^\ddagger$

Un análisis detallado sobre las geometrías de transición para los canales TS-Zk1 y TS-SN1 (Figura 6.2a y 6.2c) revela que los cambios conformacionales sobre el sustrato al pasar desde reactivos hacia la región del complejo activado son significativamente más pronunciados en el canal exocíclico. De este modo, se racionalizó la regioselectividad en la etapa nucleofílica haciendo uso del modelo de distorsión/interacción propuesto por Houk.¹⁴⁻¹⁶ Para ello, se analizaron las correspondientes geometrías de transición asociadas a la adición de anilina a la sal de Zincke sustituida con el grupo 4-acetamida (entrada 4 en Tabla 6.1). La elección de este sistema radica en que tanto el principio HSAB como el modelo de reactividad de Klopman-Salem predicen un ataque nucleofílico favorecido sobre el carbono *ipso*, mientras que el estudio sobre la SEP revela que la adición del nucleófilo ocurre sobre el anillo piridinio ($\Delta\Delta G^\ddagger = 6,3$ kcal/mol).

Los resultados obtenidos mediante el modelo de Houk para la reacción entre anilina y el sistema 4-acetamido-1-(2,4-dinitrofenil)-piridinio revelan que el origen en los patrones regioselectivos es consecuencia de los cambios estructurales producidos en el sustrato (variación del ángulo diedro piridinio/dinitrofenil) que son más pronunciados cuando el nucleófilo se aproxima hacia el carbono *ipso* del fragmento 2,4-dinitrofenil. En este contexto, la distorsión sobre el fragmento heteroaromático asociado al canal exocíclico es 5,7 kcal/mol mayor que la predicha para el canal endocíclico, consistente con la selectividad discutida en la Tabla 6.1. Estos resultados son relevantes ya que destacan cómo los patrones regioselectivos en procesos competitivos de tipo ANRORC/S_NAr pueden ser controlados por efectos geométricos más que por efectos de

activación local. En términos más sencillos: de acuerdo al postulado de Hammond,^{17,18} aquel complejo activado que se asemeje estructuralmente al sustrato tendrá una menor energía de activación. Estos resultados se resumen en la Figura 6.3.

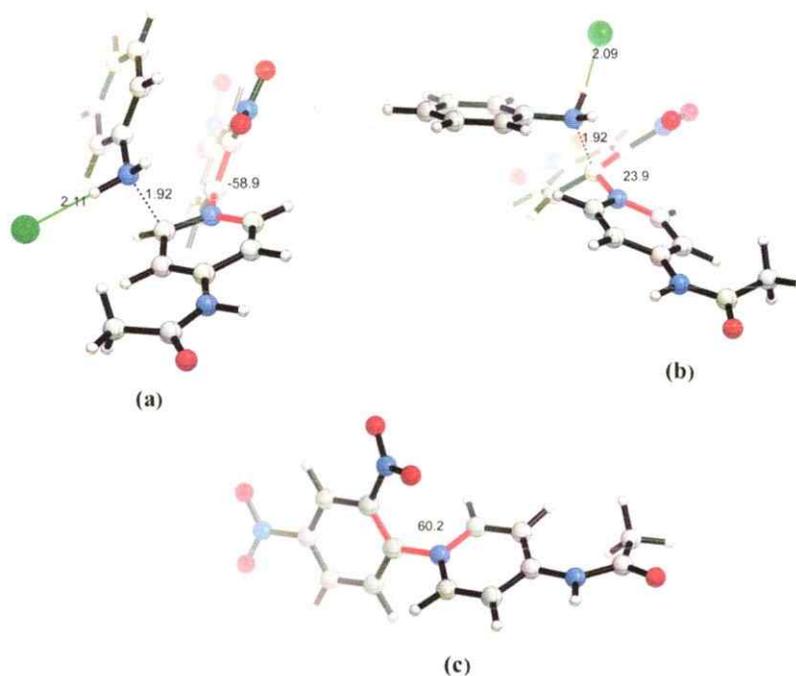
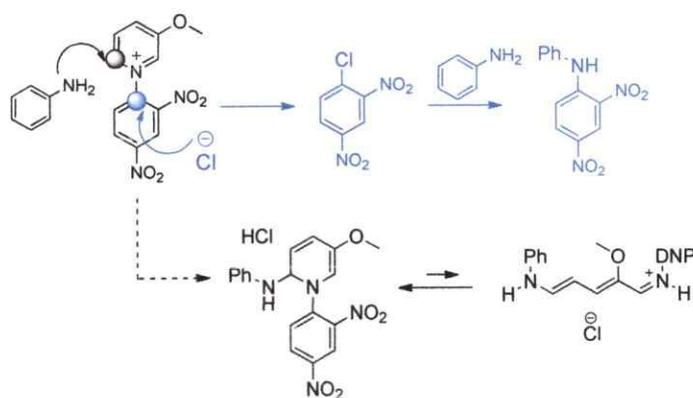


Figura 6.3: Estructuras de transición (estructuras **a** y **b**) para la adición regioselectiva de anilina sobre el sustrato cloruro de 1-(2,4-dinitrofenil)- 4-acetamido-piridinio (estructura **c**). En rojo se destaca el valor del ángulo diedro (en grados) como medida de la coplanaridad entre los respectivos anillos aromáticos. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

Para finalizar, es oportuno resaltar que en el tratamiento de aminas primarias con sistemas piridinos sustituidos con grupos dadores tal como el compuesto 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metoxi-piridinio se observa exclusivamente el producto asociado al proceso S_NAr .⁵ Dos factores pueden ser responsables de estos patrones de reactividad. Por un lado, el efecto mesomérico ejercido por el grupo metoxi en posición *para* respecto al grupo anilina desfavorece la apertura nucleofílica del fragmento

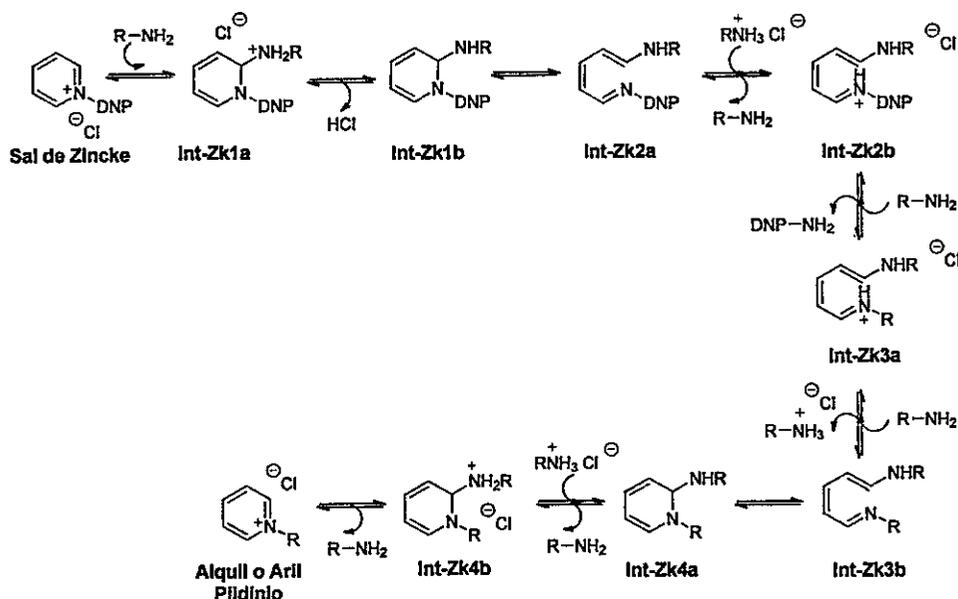
heterocíclico, que es la etapa lenta en la secuencia adición/ruptura de anillo. En efecto, la localización de una estructura de transición análoga a **TS-Zk2**, donde el anillo piridinio es sustituido en la posición 3, revela que el mecanismo de apertura de anillo en presencia del grupo metoxi es 6,9 kcal/mol más alta respecto al sistema no sustituido. Por otro lado, la degradación de la sal de Zincke a través del ataque nucleofílico del anión cloruro (proceso inverso a la formación de la sal de Zincke),⁶ puede favorecer la formación del producto S_NAr , tal como se señala en el Esquema 6.2.



Esquema 6.2: Caminos mecanísticos propuestos para racionalizar los patrones de reactividad observados en la reacción entre anilina y la sal 1-(2,4-dinitrofenil)-3-metoxipiridinio.

6.2.2. Mecanismo de reacción. El mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de Zincke, propuesto por Ise y colaboradores, se muestra en el Esquema 6.3.⁶ En este mecanismo, la formación del intermediario dianil glutacetaldehído **Int-Zk3b** parece ser clave en la etapa de ciclación. De hecho, Ise y colaboradores señalaron que este intermediario es el verdadero precursor del producto de reacción. No obstante; el grupo de Kurth cuestionó la formación de esta especie y su incidencia en el mecanismo de

reacción estudiando la reacción de Zincke en fase sólida, un proceso que desfavorece la formación de una estructura análoga a la especie **Int-Zk3b** y la subsecuente etapa de ciclación.¹⁹



Esquema 6.3: Posible mecanismo de la reacción de Zincke propuesto por Ise y colaboradores.

Por otro lado, se ha propuesto que la etapa de cierre de anillo procede a través de un mecanismo 6π -electrocíclico.^{20,21} Sin embargo, no existe evidencia suficiente que permita descartar la ocurrencia de un proceso *6-exo-trig*.²² De este modo y con el objeto de resolver el compromiso del intermediario dianil glutacetaldehído (**Int-Zk3b**) en el curso de reacción y dilucidar el mecanismo electrónico asociado a la etapa de ciclación, se realizó un estudio de superficie para la etapa de cierre de anillo involucrando las especies **Int-Zk2a** e **Int-Zk3b** (ver Esquema 6.3). Las resultantes geometrías de transición se muestran en la Figura 6.4.

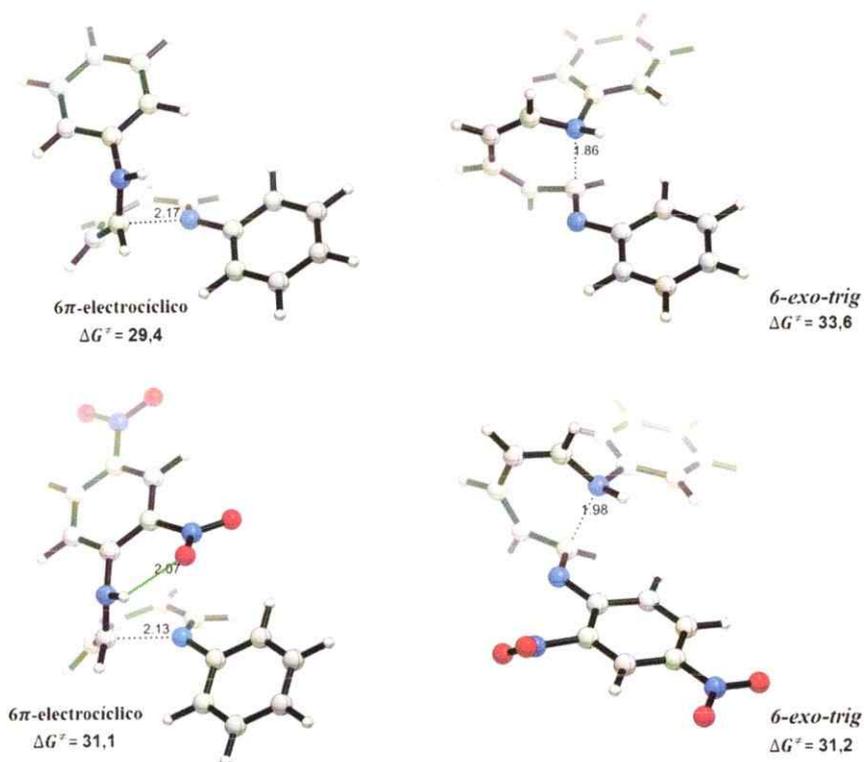


Figura 6.4: Estructuras de transición correspondientes al proceso de cierre de anillo siguiendo un mecanismo electrocíclico o de adición nucleofílica, comenzando desde el intermediario **Int-Zk2a** (arriba) o **Int-Zk3a** (abajo). Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno están en Angstrom.

El análisis sobre las correspondientes estructuras de transición presentadas en la Figura 6.4, revelan que el proceso de ciclación aparece como la etapa determinante del mecanismo, consistente con la evidencia experimental proporcionada por el grupo de Shahidi.²¹ No obstante, el resultado más relevante encontrado aquí es que ambos intermediarios de reacción presentan barreras de activación similares, sugiriendo que ambas especies pueden conducir a la formación del producto de reacción. Este resultado es relevante al demostrar que el intermediario dianil glutacetaldehído **Int-Zk3b** no es el precursor exclusivo del producto de Zincke, como se pensaba hasta ahora. Es oportuno

destacar que en el caso del intermediario monoanil glutacetaldehído **Int-Zk2a** los respectivos TS asociados a los canales 6π -electrocíclico y *6-exo-trig* son estructuras degeneradas, mientras que en el caso de la especie **Int-Zk3b** el proceso electrocíclico es favorecido en 4,2 kcal/mol. Si bien, estos resultados pueden ser naturales tomando en cuenta la evidencia experimental que sugiere que el proceso electrocíclico es el mecanismo dominante en la reacción de Zincke, anticipamos que la incorporación de los efectos locales debido a la solvatación del sistema en la región del complejo activado, pueden favorecer un mecanismo polar (trayectoria *6-exo-trig*).

Con el objeto de dilucidar el rol de los efectos locales sobre el mecanismo de reacción, se modeló la reacción entre anilina y la sal de Zincke considerando de manera explícita la presencia de una segunda molécula de nucleófilo y del contraión de la sal de Zincke en el medio de reacción. Este enfoque representa de manera más adecuada el sistema al evaluar simultáneamente el rol de las especies ácidas generadas en el curso de reacción, así como la incidencia de las interacciones HB intermoleculares ejercidas por una segunda molécula de nucleófilo y/o el contraión de la sal de Zincke (ver Esquema 6.3), manteniendo el mismo Hamiltoniano a lo largo del camino de reacción. Como es de esperar, la incorporación de una segunda molécula de nucleófilo y del ión cloruro en el medio de reacción favorece la formación de interacciones HB intermoleculares en la región del estado de transición, tanto para la etapa de ataque nucleofílico como para el proceso de apertura de anillo (Figura 6.5). Las barreras de activación calculadas muestran que la adición del nucleófilo es un proceso que requiere 13,8 kcal/mol, seguido de una apertura de anillo con una estructura de transición localizada a 22,3 kcal/mol por

sobre el complejo de reactivos. Note que las barreras asociadas a estos procesos son accesibles bajo las condiciones experimentales reportadas para la formación de sales de piridinio mediante un mecanismo de Zincke (*n*-butanol y reflujo).

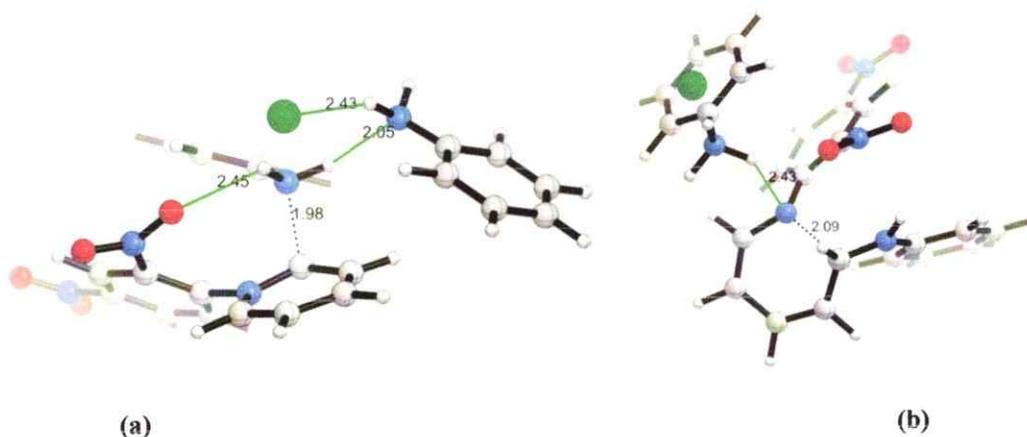
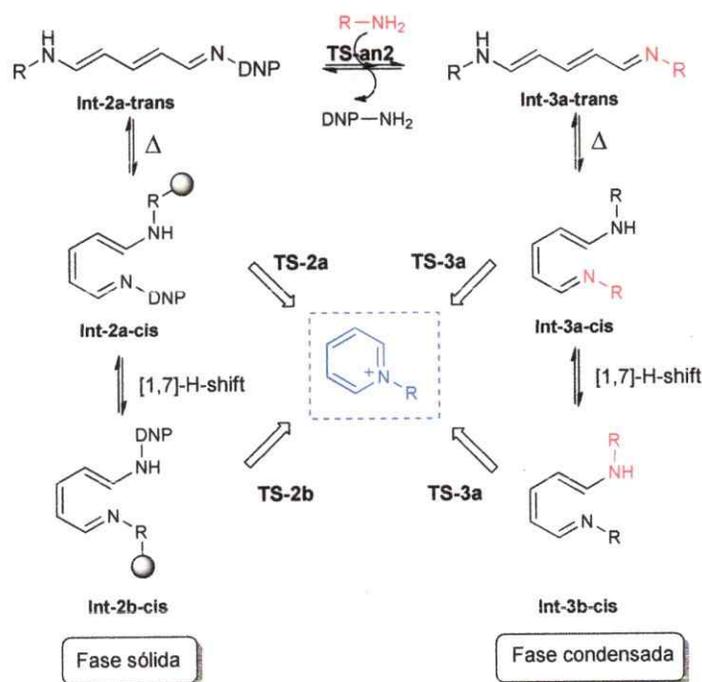


Figura 6.5: Estructuras de transición correspondientes al proceso de ataque nucleofílico y apertura de anillo en presencia de una segunda molécula de anilina y HCl. (a) complejo activado para el ataque nucleofílico y (b) estructura de transición para la apertura de anillo. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

De acuerdo al mecanismo esbozado en el Esquema 6.3, la formación del producto de reacción es dependiente de la presencia de una segunda molécula de nucleófilo en el medio de reacción capaz de asistir los procesos de transferencia protónica a lo largo del canal de reacción. Aun cuando estos procesos pueden ser descritos como una reorganización de la primera esfera de solvatación permitiendo la adecuada aproximación de una molécula de nucleófilo hacia las especies reactivas formadas en el curso mecanístico,²³ los resultados discutidos en los capítulos precedentes sugieren fuertemente la ocurrencia de un fenómeno de solvatación preferencial.²⁴ Es de particular importancia revelar el efecto de las especies ácidas

presentes en el medio de reacción y su incidencia en la formación del producto de reacción. En esta línea, los estudios en fase sólida destacan el rol clave de los procesos de transferencia protónica en el mecanismo de Zincke.¹⁹ Sin embargo, este aspecto ha sido ignorado cuando el proceso es conducido en fase condensada, aun cuando la adición de aditivos como *N-N*-dietilamina o especies ácidas es fundamental para que el proceso de ciclación ocurra.²⁵

Con el fin de racionalizar los patrones de reactividad observados tanto en fase sólida como en fase condensada, 4 canales de reacción asociados al mecanismo de ciclación fueron estudiados (Esquema 6.4). En este contexto, el mecanismo en fase sólida es relacionado a la ciclación del intermediario monoanil glutaconaldehído **Int-2a-trans**. La activación térmica sobre esta estructura permite la requerida isomerización *cis/trans* que precede la etapa de cierre de anillo. La activación del sustrato en presencia de especies próticas permite un proceso de ciclación siguiendo un mecanismo de adición nucleofílica intramolecular a través de una trayectoria *6-exo-trig* (**TS-2a**). Por otro lado, la ocurrencia de un reordenamiento sigmatrópico [1,7]-H sobre el intermediario **Int-2a-cis** permite la formación de la estructura **Int-2b-cis**, el cual puede seguir un mecanismo 6π -electrocíclico, a través del canal **TS-2b** (Esquema 6.4).



Esquema 6.4: Canales de reacción propuestos en este estudio para la etapa de ciclación en el mecanismo de Zincke.

Por otro lado, en solución el proceso de la adición de una segunda molécula de nucleófilo sobre el intermediario monoanil glutaconaldehído puede ser claramente favorecido sobre la isomerización *cis* → *trans*. En efecto, la barrera de activación correspondiente al canal de ataque nucleofílico bimolecular (**TS-an2** en Esquema 6.4) predice un mecanismo cinéticamente favorecido, con una energía de activación de 9,4 kcal/mol. La eliminación del grupo saliente (2,4-dinitroanilina) conduce al intermediario dianil glutaconaldehído **Int-3a-trans** que está localizado 12,1 kcal/mol más bajo que el correspondiente **Int-2a-trans**. La ciclación de la especie reactiva **Int-3a-trans** origina dos canales de reacción análogos a los discutidos previamente para el intermediario monoanil glutaconaldehído, involucrando los canales **TS-3a** y **TS-3b** (ver Esquema 6.4).

Los resultados obtenidos mediante el análisis sobre la SEP para el mecanismo de ciclación asociado al intermediario **Int-2a-trans** revelan que el canal *6-exo-trig* (**TS-2a**) es favorecido en 16,2 kcal/mol ($\Delta\Delta G^\ddagger$) respecto al correspondiente mecanismo electrocíclico (**TS-2b**). La preferencia por un mecanismo *6-exo-trig* enfatiza cómo los efectos locales debido a la interacción específica entre el estado de transición **TS-2a** y su entorno, favorecen fuertemente el ataque nucleofílico intramolecular. De hecho, el análisis sobre la coordenada IRC revela que el proceso de formación de enlaces entre los fragmentos dador (grupo NH) y aceptor (grupo imino) presentes en el intermediario **Int-2a-cis**, está acompañado de manera simultánea por un mecanismo de transferencia protónica desde el grupo amonio de la segunda molécula de nucleófilo hacia el fragmento imino. Estos resultados son consistentes con las condiciones experimentales reportadas por el grupo de Kurth para la reacción de Zincke en fase sólida, en el sentido que un mecanismo de transferencia protónica en presencia de trietilamonio es crucial para la formación del producto de reacción en fase sólida.

Las energías de activación (ΔG^\ddagger) obtenidas para cada canal de ciclación asociadas al intermediario de reacción **Int-2a-trans** son de 28,3 kcal/mol y 44,5 kcal/mol para **TS-2a** y **TS-2b** respectivamente. Las altas barreras predichas para el proceso de ciclación son atribuidas a los efectos torsionales impuestos por la cadena de unión en la región del estado de transición. Finalmente, el análisis sobre el canal de reacción que involucra el intermediario de reacción **Int-3b-trans** muestra la misma respuesta: el proceso *6-exo-trig* está favorecido en 15,1 kcal/mol respecto al mecanismo electrocíclico. En este contexto, estos resultados redefinen el mecanismo de Zincke al

demostrar que la etapa de cierre de anillo tiene lugar a través de un ataque nucleofílico intramolecular siguiendo una trayectoria *6-exo-trig* y no mediante un proceso electrocíclico. Además estos resultados muestran que el proceso de ciclación es energéticamente viable incluso en ausencia de la especie reactiva dianil glutacetaldehído, demostrando que tanto en fase condensada como en fase sólida, los mecanismos de transferencia protónica a lo largo del curso mecanístico son claves en la obtención del esperado producto de reacción. En la Figura 6.6 se ilustran las geometrías de transición de los respectivos canales de reacción propuestos en el Esquema 6.4.

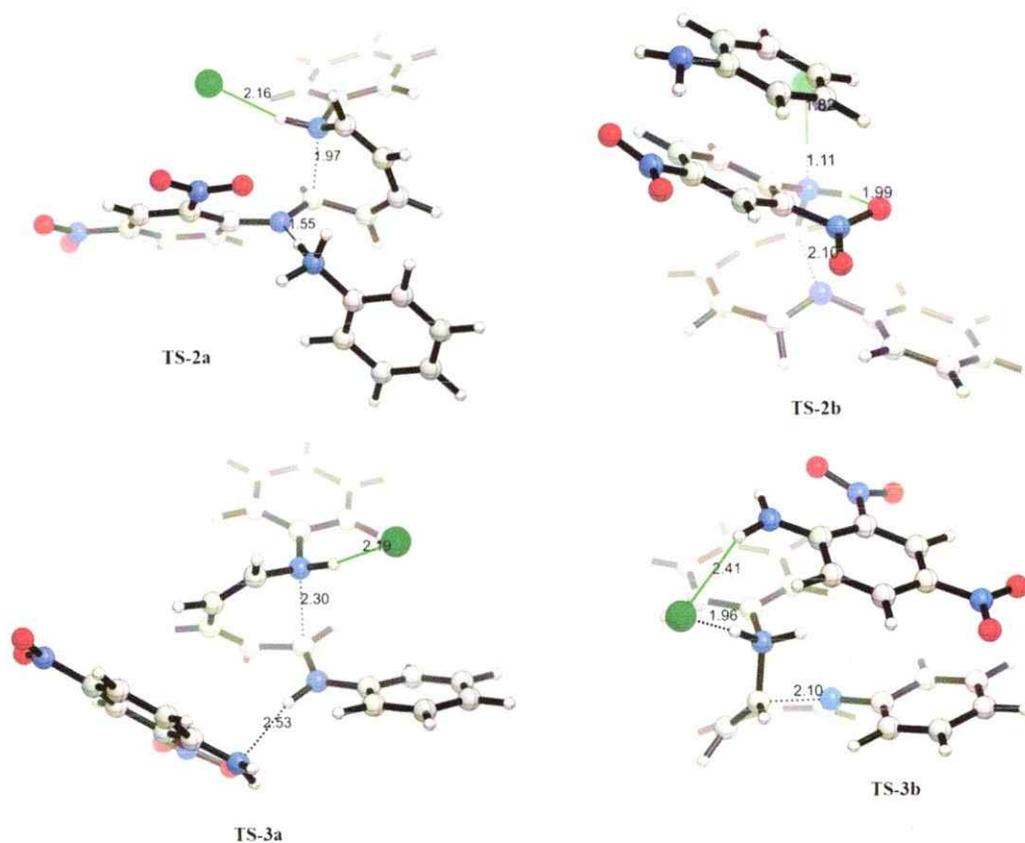


Figura 6.6: Estructuras de transición correspondientes al proceso de ciclación en el mecanismo de Zincke. Las longitudes de los enlaces en formación y puentes de hidrógeno intermoleculares están en Angstrom.

6.3. Conclusiones.

Los resultados obtenidos en este estudio enfatizan los siguientes aspectos: (i) la regioselectividad en la etapa de adición nucleofílica en el mecanismo de Zincke es controlada por la distorsión geométrica del sustrato más que por activación local, (ii) la etapa determinante del mecanismo corresponde al proceso de ciclación pasando a través de un estado de transición *6-exo-trig* y (iii) los mecanismos de transferencia protónica a lo largo del curso de reacción son relevantes favoreciendo la formación de especies reactivas claves en el mecanismo de reacción.

6.4. Referencias.

- (1) Zincke, T.: *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *330*, 361.
- (2) Pearson, R. G.: Hard and soft acids and bases, HSAB, part 1: Fundamental principles. *J. chem. Educ* **1968**, *45*, 581.
- (3) Pearson, R. G.: Hard and soft acids and bases, HSAB, part II: Underlying theories. *J. chem. Educ* **1968**, *45*, 643.
- (4) Klopman, G.: Chemical reactivity and the concept of charge-and frontier-controlled reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 223-234.
- (5) Cheng, W.-C.; Kurth, M. J.: The Zincke Reaction. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 585-608.
- (6) Zeghib, N.; Thelliere, P.; Rivard, M.; Martens, T.: Microwaves and Aqueous Solvents Promote the Reaction of Poorly Nucleophilic Anilines with a Zincke Salt. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3256-3262.
- (7) Kost, A.; Gromov, S.; Sagitullin, R.: Pyridine ring nucleophilic recyclizations. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3423-3454.
- (8) Fleming, I.: *Frontier orbitals and organic chemical reactions*; Wiley, 1977.
- (9) Michels, T. D.; Rhee, J. U.; Vanderwal, C. D.: Synthesis of δ -tributylstannyl- α , β , γ , δ -unsaturated aldehydes from pyridines. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4787-4790.
- (10) Carey, F. A.; Sundberg, R. J.: *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Springer Science & Business Media, 2007.
- (11) Loos, R.; Kobayashi, S.; Mayr, H.: Ambident reactivity of the thiocyanate anion revisited: Can the product ratio be explained by the hard soft acid base principle? *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14126-14132.

- (12) Mayr, H.; Breugst, M.; Ofial, A. R.: Farewell to the HSAB treatment of ambident reactivity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6470-6505.
- (13) Breugst, M.; Zipse, H.; Guthrie, J. P.; Mayr, H.: Marcus analysis of ambident reactivity. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5165-5169.
- (14) Ess, D. H.; Houk, K.: Distortion/interaction energy control of 1, 3-dipolar cycloaddition reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646-10647.
- (15) Cheong, P. H.-Y.; Paton, R. S.; Bronner, S. M.; Im, G.-Y. J.; Garg, N. K.; Houk, K.: Indolyne and aryne distortions and nucleophilic regioselectivities. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1267-1269.
- (16) Medina, J. M.; Mackey, J. L.; Garg, N. K.; Houk, K.: The role of aryne distortions, steric effects, and charges in regioselectivities of aryne reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15798-15805.
- (17) Hammond, G. S.: A Correlation of Reaction Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334-338.
- (18) Bulat, F. A.; Toro-Labbé, A.: An extension of the Hammond postulate. Structural effects on the classification of chemical reactions. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 3987-3994.
- (19) Eda, M.; Kurth, M. J.: Polymer site-site interactions: mechanistic implication in the solid-phase Zincke reaction. *Chem. Commun.* **2001**, 723-724.
- (20) Marvell, E. N.; Caple, G.; Shahidi, I.: Formation of phenylpyridinium chloride from 5-anilino-N-phenyl-2,4-pentadienyliidinium chloride. Kinetics in basic media. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5641-5645.
- (21) Marvell, E. N.; Shahidi, I.: Influence of para substituents on the rate of cyclization of 5-anilino-N-phenyl-2,4-pentadienyliidimine. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5646-5649.
- (22) Gilmore, K.; Mohamed, R. K.; Alabugin, I. V.: The Baldwin rules: revised and extended. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2016**.
- (23) Reichardt, C.; Welton, T.: *Solvents and solvent effects in organic chemistry*; John Wiley & Sons, 2011.
- (24) Ben-Naim, A.: *Molecular Theory of Solutions*; OUP Oxford, 2006.
- (25) Nguyen, T. M.; Sanchez-Salvadori, M. d. R.; Wypych, J.-C.; Marazano, C.: Aminopentadiene Imines from Zincke Salts of 3-Alkylpyridines. Application to a Synthesis of Pyridinium Salts from Amino Acids. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5916-5919.

Capítulo 7.

Conclusiones Generales.

7.1. Logros alcanzados.

A través de una completa descripción de la superficie de energía potencial de algunas reacciones ANRORC, se logró contribuir a la representación mecanística de estos procesos estableciendo los factores que controlan la reactividad ANRORC en sistemas heterocíclicos. En este sentido, se demostró que en el mecanismo de reacción ANRORC entre nucleófilos bidentados y heterociclos 1,3-bielectrofilicos, la adición regioselectiva del nucleófilo sobre el fragmento que minimiza la distorsión del sistema π , conecta con una ciclación *5-exo-trig* favorecida. Estos resultados no sólo son relevantes para la adecuada representación mecanística de estos procesos, si no que pueden ser una guía útil para dilucidar los patrones regioselectivos en reacciones nucleofílicas sobre sistemas heterocíclicos, donde la adición *ipso* no es el mecanismo dominante.

Del mismo modo, se enfatizó el rol clave de los efectos estereoelectrónicos sobre la reactividad ANRORC, un aspecto que no había sido discutido en la literatura. En particular, se demostró que la reactividad ANRORC en derivados de imidazol es controlada por los mecanismos de ciclación y no por efectos de activación local presentes en la etapa de ataque nucleofílico; destacando así el papel preponderante de las reglas de Baldwin como elemento de diseño.

Se dilucidó además el rol de los mecanismos de transferencia protónica y su incidencia en el curso de reacción. En este contexto, se logró establecer que la ocurrencia de mecanismos de tautomerización permite conectar regiones de mínima energía en el mecanismo ANRORC. La idea de este "bypass" en la SEP explica de manera satisfactoria los patrones de reactividad ANRORC en anillos imidazólicos y oxadiazólicos.

Finalmente, se re-investigó el mecanismo de la reacción de Zincke. Los resultados provenientes de este estudio descartan la ocurrencia de un proceso electrocíclico en la etapa de cierre de anillo, demostrándose la existencia de un canal de ataque nucleofílico intramolecular *6-exo-trig* como etapa determinante del mecanismo. En la misma línea, se logró resolver la aparente dicotomía en reactividad asociada a la ocurrencia de un proceso Zincke tanto en fase sólida como en fase condensada.

En síntesis, en esta tesis se logró dilucidar el origen de la reactividad ANRORC en una serie de sistemas heterocíclicos, enfatizando el rol clave de los procesos de transferencia protónica (equilibrios tautoméricos, catálisis básica general) y de los efectos estereoelectrónicos presentes en la etapa de ciclación (reglas de Baldwin, efectos torsionales); aspectos que no habían sido abordados en profundidad en la literatura.

7.2. Perspectivas.

Basados en los resultados obtenidos en el capítulo 3 de esta tesis, se espera extender el estudio de los patrones regioselectivos en heterociclos de 5 miembros, incorporando descriptores de reactividad que describan la evolución de la densidad electrónica sobre el sistema π en el proceso de formación/ruptura de enlaces. En este contexto, el análisis del proceso de formación de enlaces usando descriptores de reactividad a través de la coordenada IRC, puede ser una contribución importante para racionalizar y estudiar el problema de la regioselectividad en sistemas heterocíclicos.

Se espera además la incorporación de estudios sistemáticos teórico-experimentales orientados a definir de manera inequívoca la ocurrencia de mecanismos de transferencia protónica catalizados en reacciones ANRORC. Este aspecto es relevante en la búsqueda de nuevas transformaciones de tipo ANRORC órgano-catalizadas. En este contexto, se han realizado algunos avances significativos en esta línea a través de trabajos colaborativos con el grupo de cinética de la Prof. Dra Paola Campodónico (Universidad del Desarrollo) y del grupo de Síntesis del Prof. Dr. Ricardo Tapia (Pontificia Universidad Católica de Chile) demostrando la existencia de catálisis básica general en reacciones ANRORC en solventes apróticos.

Finalmente, el objetivo más ambicioso que se puede trazar a partir de estos resultados consiste en el desarrollo de procesos ANRORC sustentables (órgano-catalizados y/o en líquidos iónicos). En esta línea, en colaboración con el grupo del Prof. Dr. Ricardo Tapia se logró la reacción ANRORC entre *p*-metoxianilina y el sistema 1,4-dinitro-1*H*-imidazol utilizando líquidos iónicos como medio de reacción, con la ayuda

de modelos computacionales. Actualmente se está extendiendo este estudio considerando una variedad de líquidos iónicos.

Se espera que los resultados provenientes de este estudio sean una pieza clave de información para el diseño de reacciones ANRORC asimétricas en medios no convencionales. En este sentido, anticipamos que la utilización de alilaminas quirales o activadas con grupos electrodoadores en el fragmento etilénico pueden ser sustratos adecuados para la preparación de nuevas tetrahidro-isoxazol[3,4-*d*] pirimidinas a través de transformaciones ANRORC.

Publicaciones y Presentaciones.

- **Publicaciones derivadas de la Tesis**

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.: Mechanistic insights into the ANRORC-like rearrangement between methylhydrazine and 1,2, 4-oxadiazole derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9439-9444.

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.; Ormazábal-Toledo, R.: Origins of the ANRORC reactivity in nitroimidazole derivatives. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 25215-25221.

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.: On the Zincke reaction in imidazolium salts: A promising or futile approach to obtain new imidazolium-based ionic liquids? (En preparación).

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.: Unraveling the mechanism of the tandem reaction between allylamine and 1,2,4-oxadiazoles (En preparación)

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.: Site selectivity of pyridinium salts in the light of distortion/interaction models. (En preparación)

- **Trabajos en colaboración**

Gallardo-Fuentes, S.; Tapia, R. A.; Contreras, R.; Campodonico, P. R.: Site activation effects promoted by intramolecular hydrogen bond interactions in S_NAr reactions. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 30638-30643.

Gallardo-Fuentes, S.; Contreras, R.; Isaacs, M; Honores, J; Quezada, D; Landaeta, E; Ormazábal-Toledo, R.: On the mechanism of CO_2 electro-cycloaddition to propylene oxides. *Journal of CO_2 Utilization*, **2016**, *16*, 114–120.

Calfumán, K; Gallardo-Fuentes, S; Contreras, R; Tapia, R; and Campodónico, P, R; Experimental and theoretical study of atrazine degradation by bio-thiols. (Journal of Hazardous Materials, Enviado)

Gallardo-Fuentes, S.; Tapia, R. A.; Contreras, R.; Campodonico, P. R.: Origins of alpha-effect in S_NAr reactions: The key role of dual activation (En preparación)

Presentaciones a Congresos

Paola Campodónico, Renato Contreras, **Sebastián Gallardo Fuentes**, Experimental and Theoretical study on the reaction mechanism of substituted pyrimidine towards alpha nucleophiles, 11TH LATIN AMERICAN CONFERENCE ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (CLAFQO 2011), MEXICO, Riviera Maya, Quintana Roo, 2011. (Poster)

Sebastián Gallardo Fuentes, Marcela Gazitúa, Renato Contreras, Paola Campodónico, Experimental and Theoretical study on solvent effect towards substitution nucleophilic aromatic reactions based on N-nucleophiles, 12TH LATIN AMERICAN CONFERENCE ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (CLAFQO 2013), BRASIL, Foz de Iguazú, Paraná, 2013, 110. (Poster)

Sebastián Gallardo Fuentes, Renato Contreras, Rodrigo Ormazábal Toledo, Is the π -stacking the responsible of the cation effect in the Boulton-Katritzky reaction? 10th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC-2014), CHILE, Santiago, 2014, 648 (Poster)

Sebastián Gallardo Fuentes, Renato Contreras, Rodrigo Ormazábal Toledo, Mechanistic insights into the ANRORC reaction of 1,4-dinitroimidazoles with aniline, 10th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists (WATOC-2014), CHILE, Santiago, 2014, 497. (Poster)

Sebastián Gallardo Fuentes, Renato Contreras, Unraveling the mechanism of the ANRORC reaction between allylamines and 1,2,4-oxadiazoles, 13TH LATIN AMERICAN CONFERENCE ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (CLAFQO 2013), ARGENTINA, Cordoba, 2015, 81. (Poster)

Sebastián Gallardo Fuentes, Renato Contreras, Origins of reactivity and regioselectivity in the ANRORC reaction of 1,2,4-oxadiazoles with methylhydrazine, 13TH LATIN AMERICAN CONFERENCE ON PHYSICAL ORGANIC CHEMISTRY (CLAFQO 2013), ARGENTINA, Villa Carlos Paz, Cordoba, 2015, 82. (Poster)

Rodrigo Ormazábal-Toledo, **Sebastián Gallardo-Fuentes**, A QTAIM perspective of the Baldwin rules, European Symposium on Organic Reactivity (ESOR-2015), Kiel, Germany, 2015 (Poster)