

ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA DE REACCIONES DE APERTURA NUCLEOFÍLICA DE EPÓXIDOS ASIMÉTRICOS

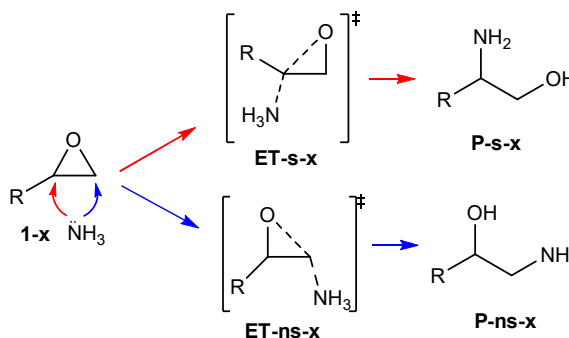
María Florencia Ferrini, Margarita M. Vallejos

Instituto de Química Básica y Aplicada del Nordeste Argentino (IQUIBA-NEA). Avda. Libertad 5460, Corrientes (3400). vallejos.marga@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de apertura de epóxidos (también llamados oxiranos) son de gran utilidad síntesis orgánica y juegan un rol importante en diversos procesos biológicos.^{1,2} Existen numerosos trabajos experimentales basados en el estudio de la regioselectividad de la reacción de apertura de epóxidos asimétricos, sin embargo son limitadas las investigaciones realizadas utilizando cálculos teóricos.

El mecanismo propuesto para la reacción de apertura nucleofílica de epóxidos asimétricos implica el ataque del nucleófilo (por ejemplo, NH₃) sobre ambos átomos de carbono (sustituídos (**s**) y el no sustituido (**ns**)) del epóxido, generando el correspondiente intermediario zwitteriónico a través de las estructuras de transición (ETs) **ET-s-x** y **ET-ns-x**, para finalmente obtener los productos **P-s-x** y **P-ns-x**, respectivamente (Esquema 1).³



R	Me	OMe	F	Cl	CF ₃	CN	NO ₂	Ph
x	a	b	c	d	e	f	g	h

Esquema 1

Con el objeto de lograr mayor entendimiento del efecto de la naturaleza del sustituyente sobre la regioselectividad de la reacción de apertura de epóxidos, realizamos un estudio centrado en la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM)⁴ de las reacciones de los epóxidos asimétricos **1a-f** con NH₃ como nucleófilo (Esquema 1).

METODOLOGÍA

Los reactivos, ETs y productos fueron optimizados a nivel M06-2X/6-311++G(d,p) en presencia de agua usando el modelo del continuo polarizable (PCM), y caracterizados mediante cálculos de frecuencias al mismo nivel de teoría. El camino de reacción intrínseca se trazó mediante el método de Coordenada de Reacción Intrínseca (IRC). Los cálculos de estructura electrónica se realizaron con el programa Gaussian 09.⁵ El análisis topológico de la densidad electrónica se realizó en el marco de la teoría QTAIM utilizando el programa AIMALL.⁶

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La regioselectividad de las reacciones bajo estudio (ver Esquema 1) está controlada cinéticamente,³ por lo cual en la Tabla 1 se informan las energías de activación. En la Figura 1 se representa los grafos moleculares de los reactivos y ETs con la densidad de carga electrónica (ρ_b) en los puntos críticos de enlace (pce) indicados.

Las energías calculadas indican que el ataque al C ns (C_2) es favorecido (**ET-ns-x**), excepto en el caso del ataque al epóxido **1-b** donde se observa una ligera preferencia por el ataque al C s (C_1), concordando con los datos reportados previamente,³

Tabla 1. Energías libres de activación (ΔG^\ddagger , kcal/mol) de las ETs bajo estudio.

x	R	ΔG^\ddagger (ET-s-x)	ΔG^\ddagger (ET-ns-x)	$\Delta(\Delta G^\ddagger)^a$
a	Me	35,3	32,5	2,8
b	OMe	28,4	28,6	-0,2
c	F	36,3	24,3	12,0
d	Cl	38,5	23,8	14,7
e	CF ₃	36,9	28,1	8,8
f	CN	34,0	29,0	5,0
g	NO ₂	36,5	23,7	12,8
h	Ph	34,2	25,8	8,3

^a $\Delta(\Delta G^\ddagger)$ diferencia de $\Delta G^\ddagger(\text{ET-s-x}) - \Delta G^\ddagger(\text{ET-ns-x})$.

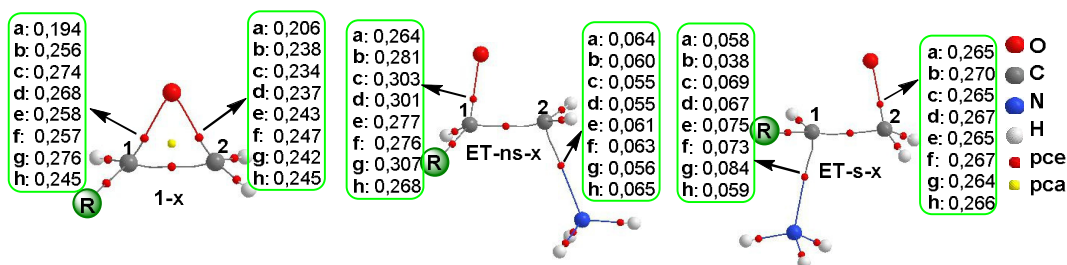


Figura 1. Representación de los grafos moleculares para reactivos y ETs implicados en las reacciones bajo estudio. Se informa ρ_b (en u.a.) para los pces indicados.

El análisis de topológico de la densidad electrónica (Figura 1) indica que en los epóxidos **1-(b-h)** el enlace C_1-O está más fortalecido que el enlace C_2-O , excepto en **1-a**.

En las **ET-ns-(a,b,h)**, los pces $C_2 \cdots N$ presentan valores más alto de ρ_b que en los pces $C_1 \cdots N$ de las **ET-s-(a,b,h)**, concordando con las menores ΔG^\ddagger de las **ET-ns-(a,h)**. En las **ET-ns-(c-g)**, ρ_b en los pces $C_2 \cdots N$ es menor que en los pces $C_1 \cdots N$ de las **ET-ns-(c-g)**, indicando que la interacción entre NH_3 y el C_2 es más débil. Estos resultados sugieren que la fortaleza de los enlace C-O en los reactivos y del enlace $C \cdots N$ en las ETs, no se relaciona directamente con la regioselectividad calculada de todas las reacciones bajo estudio.

En la Figura 2 se muestran los cambios de la población electrónica $N(\Omega)$ y de la energía $E(\Omega)$ de los átomos en las ETs respecto a los reactivos.⁴ Se definieron fragmentos moleculares: i) Epo, anillo epóxido C_1 , C_2 , O y los átomos de H unidos a los carbonos ii) el grupo sustituyente iii) en nucleófilo, NH_3 .

En las ETs se produce una disminución de $N(\Omega)$ en el grupo NH_3 y un incremento en el grupo Epo. La ganancia $N(\Omega)$ en Epo es menor en las **ET-ns-x** que en las **ET-s-x**, excepto en **ET-ns-b**, que muestra un mayor incremento de $N(\Omega)$, por lo cual se podría relacionar estos cambios de $N(\Omega)$ con la mayor estabilidad de las ETs y por lo tanto con la regioselectividad de la reacción.

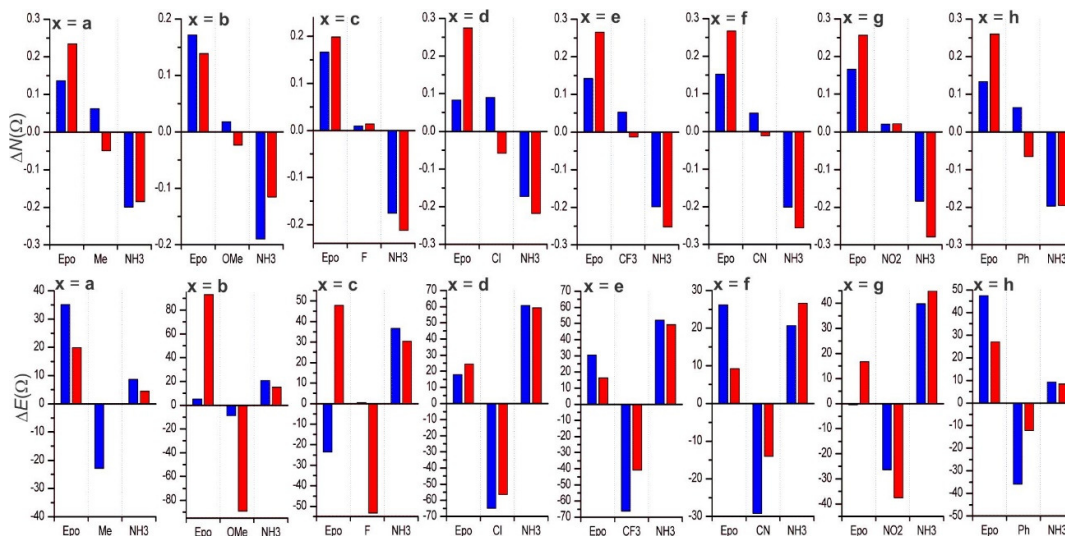


Figura 2. Variación de la población electrónica, $\Delta N(\Omega)$ en u.a. (arriba), y de la energía, $\Delta E(\Omega)$ en kcal/mol (abajo), de los fragmentos definidos (ver texto) en **TS-ns-x** (barras azules) y **TS-n-x** (barras rojas) respecto a los reactivos. $\Delta N(\Omega) < 0$ / $\Delta N(\Omega) > 0$ indica que los fragmentos pierden/ganan $N(\Omega)$, respectivamente. $\Delta E(\Omega) < 0$ / $\Delta E(\Omega) > 0$ indica que los fragmentos se estabilizan/desestabilizan, respectivamente.

El análisis de la variación de $E(\Omega)$ indica que la mayor estabilidad de las **ET-ns-(a,d,f,g)** se atribuye a la mayor estabilización de los grupos sustituyentes. En las **ET-ns-c**, $\Delta E(\Omega) < 0$ en Epo mientras que en la **ET-s-c** $\Delta E(\Omega) > 0$. En la **ET-s-c**, el átomo de F se estabiliza notablemente. En la **ET-s-g**, NO_2 se estabiliza más que en **ET-ns-g**. La mayor estabilidad de la **ET-ns-g** se produce como consecuencia de la menor desestabilización del fragmento Epo respecto a la **ET-s-g**. En **ET-ns-c** y **ET-s-c** se observa el mismo patrón de $\Delta E(\Omega)$, pero en la segunda los cambios son más importantes.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos basados en el análisis QTAIM sugieren que la interacción entre el epóxido y el nucleófilo (NH_3) provoca una particular redistribución de la densidad de carga electrónica en las ETs, que depende de la naturaleza del grupo sustituyente sobre el anillo epóxido y del sitio de ataque nucleofílico (carbono **ns** o **s**). El patrón de distribución de la densidad electrónica en las ETs, permite una mayor racionalización de regioquímica calculada para las reacciones bajo estudio.

REFERENCIAS

1. Carlier, P. R.; Deora, N.; Crawford, T. D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1592.
2. Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250.
3. Li, X.; Yang, Z.; Xu, J.. *Curr. Org. Chem.* **2013**, *10*, 169.
4. Bader, R. F. W., *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*. Oxford Science Publications, Clarendon Press: London 1990.
5. Gaussian 09, Rev.D.01, J. A. Pople et al, Gaussian Inc., Wallingford, CT, 2009.
6. AIMAll (Version 14.06.21), Keith T. A. TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2014.