

*Investigación*

## Estudio teórico de la reactividad química de 1,2,7-trimetil-6-(4-R-fenil)-1,6-dihidropirrolo[2,3-e]indoles frente a electrófilos

Guillermo Ramírez-Galicia, Manuel F. Rubio\* y Roberto Martínez

Instituto de Química, UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510  
Tel.: 56-224472, Fax: 56-162217, e-mail: mf@iris97.iquim.unam.mx

Recibido el 19 de enero del 2000; aceptado el 2 de marzo del 2000

*Dedicado a la memoria del Dr. Raúl Cetina Rosado*

**Resumen.** Se efectuaron cálculos AM1 con el fin de determinar la reactividad de una serie de dihidropirroloindoles en condiciones de sustitución electrofílica aromática. Se proponen dos modelos matemáticos para determinar la reactividad nucleofílica de acuerdo a las características de los orbitales moleculares ocupados (HOMO y HOMO-1) calculados. Utilizando estos modelos se cuantificó la probabilidad de sustitución electrofílica aromática en medio neutro y en medio ácido. Se propone que en condiciones de nitración, la sustitución electrofílica aromática se llevará a cabo principalmente en la posición 8 de las moléculas en estudio.

**Palabra clave:** Método semiempírico AM1, orbitales moleculares ocupados, sustitución electrofílica aromática, reactividad nucleofílica, nitración.

**Abstract.** Studies of AM1 calculations of a complete series of dihydropyrroloindols under electrophilic aromatic substitution conditions were determined to clarify their reactivity. Also in order to determine their nucleophilical reactivity two mathematical models, which involve the calculated occupied molecular orbitals (HOMO and HOMO-1) were proposed. The probability of electrophilic aromatic substitution under acid and neutral mediums the electrophilic aromatic substitution of these molecules will be the position number 8.

**Keywords:** AM1 semiempirical method, occupied molecular orbitals, electrophilic aromatic substitution, nucleophilic reactivity, nitration.

### Introducción

Los estudios experimentales para conocer la reactividad química de compuestos orgánicos se llevan a cabo normalmente a través de una serie de reacciones. Si bien los productos de reacción que se obtienen de estos experimentos se pueden predecir de acuerdo a los antecedentes que se tengan, siempre es deseable contar con más elementos de juicio.

La química computacional es una herramienta que también ayuda a predecir cuáles serán los posibles productos de una reacción. Los cálculos semiempíricos de orbitales moleculares son una herramienta importante en este tipo de estudios [1].

La sustitución electrofílica aromática ha sido estudiada de manera teórica y se han propuesto diferentes métodos para determinar la reactividad química de los substratos frente a electrófilos (principalmente en la nitración). El resultado de tales estudios indican que la energía de resonancia [2] es determinante en la proporción de productos que se obtienen [3]. Un ejemplo es la nitración de una serie de imidazo[1,2-a]pirazinas cuyos rendimientos han sido correlacionados con la energía del HOMO [4].

Sin embargo, en los diferentes métodos para determinar qué sitios son los más susceptibles de reaccionar, no se ha

generalizado el análisis de los orbitales moleculares internos como índice de reactividad [2-4]. En el presente trabajo proponemos una forma diferente para determinar los sitios reactivos de una serie de dihidropirroloindoles frente a posibles electrófilos.

### Resultados y Discusión

#### *Método de cálculo*

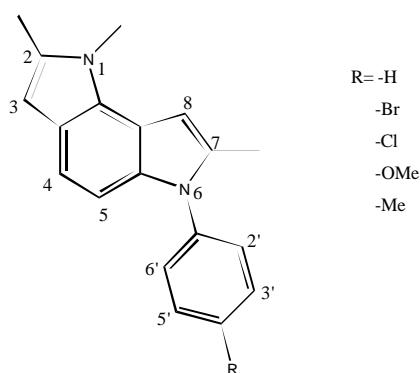
Las geometrías de cada uno de los 1,2,7-trimetil-6-(4-R-fenil)-1,6-dihidro pirrolo[2,3-e]indoles (PINDOs) fueron construidas mediante el paquete SPARTAN 4.0.2 [5], posteriormente se optimizaron utilizando el método semiempírico AM1 [6]. La visualización de los orbitales moleculares se obtuvieron con el paquete SPARTAN 4.0.2.

El análisis de poblaciones electrónicas y de las energías de los orbitales moleculares ocupados (HOMO) y algunos de sus vecinos (HOMO-n) permitió determinar los sitios reactivos con mayor probabilidad de sustitución electrofílica aromática, así como el cálculo de las contribuciones  $\pi$  en estos orbitales y el uso de la ley de distribución de Boltzmann en la sustitución electrofílica de las moléculas en estudio.

El estudio se realizó de acuerdo a las siguientes etapas:

1. El cálculo de las contribuciones  $\pi$  en los orbitales moleculares ocupados.
2. El cálculo de la distribución de Boltzmann, a 25°C, entre los diferentes niveles energéticos de los orbitales moleculares, para encontrar la probabilidad de participación de cada uno de ellos.
3. La combinación lineal de los parámetros anteriores.
4. El cálculo de las probabilidades de reactividad nucleofílica.

Considerando la deslocalización de los pares de electrones no compartidos de los átomos de nitrógeno, los sitios más probables para la sustitución electrofílica aromática en los PINDOs serían los carbonos C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>8</sub> del heterociclo y los carbonos del anillo aromático unido a N<sub>6</sub> (Fig. 1).



**Fig. 1.** Numeración para los 1,2,7-trimetil-6-(4-R-fenil)-1,6-dihidropirrolo[2,3-e]indoles (PINDOs).

El análisis de las poblaciones electrónicas de Mulliken sobre estos sitios reactivos indica que los carbonos C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>8</sub> son los más favorecidos para la sustitución electrofílica aromática (Tabla 1). Sin embargo no existe una diferenciación clara de reactividad entre estos tres centros, es decir los tres sitios presentan la misma probabilidad de sustitución por lo que la sustitución electrofílica aromática no está sujeta por control de carga.

**Tabla 1.** Población electrónica en los principales sitios reactivos para los PINDOs.

Nombre	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>
PINDO 1	-0.18	-0.07	-0.17	-0.19
PINDO 2	-0.18	-0.06	-0.17	-0.19
PINDO 3	-0.18	-0.06	-0.17	-0.19
PINDO 4	-0.18	-0.07	-0.17	-0.19
PINDO 5	-0.18	-0.07	-0.17	-0.19

La energía del HOMO para cada uno de los PINDOs se encuentran en el intervalo de -7.76017 a -7.90868 eV (Tabla 2). Al comparar estos valores de energías con los informados por O. Vitse en otro sistema heterocíclico [4], se esperarían rendimientos por arriba del 70% en la sustitución electrofílica para los PINDOs. Al analizar las energías de otros orbitales moleculares internos (en especial el HOMO-1) se encuentra que el intervalo de energía es de -7.77702 a -7.94343 eV (Tabla 2), que sugieren también rendimientos por arriba del 70% en la sustitución electrofílica para los PINDOs.

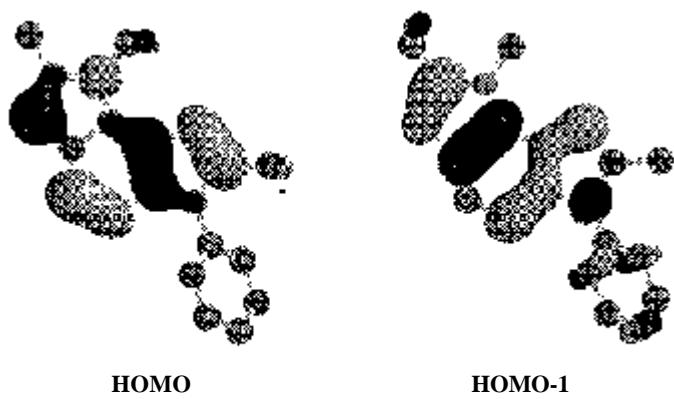
En publicaciones recientes, el análisis de los orbitales moleculares tanto internos como externos utilizando del método semiempírico AM1 han permitido entender de mejor manera la reactividad de diferentes sistemas químicos [7-11], por lo que el análisis del HOMO-1 debe considerarse de gran importancia.

La diferencia de energía entre HOMO y HOMO-1 propone la participación del HOMO-1 en los cinco PINDOs principalmente en el PINDO 4 (Tabla 2); es decir, los electrones de estos dos orbitales moleculares tienen probabilidad de ser donados en la reacción de sustitución electrofílica aromática.

Las principales contribuciones  $\pi$  en el HOMO y en el HOMO-1 se encuentran en la región dihidropirroloindol (Fig. 2). Sin embargo, en el carbono C<sub>4</sub> en el HOMO-1 no presenta una contribución importante, lo que sugiere que este carbono presenta una menor probabilidad de llevar a cabo la sustitución electrofílica aromática.

Tomando en cuenta exclusivamente al HOMO como el orbital molecular reactivo [12], la adición del electrófilo será en los carbonos C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>8</sub> (Tabla 3), siendo C<sub>4</sub> el carbono con mayor probabilidad de adición en los PINDOs (alrededor del 35%) con excepción del PINDO4 (R=OMe) la cual se presenta en C<sub>5</sub>.

Sin embargo, si consideramos al HOMO-1 como un orbital molecular que puede contribuir en la probabilidad de sustitución electrofílica, estos resultados estarían incompletos, por lo que proponemos la siguiente manera de calcular la



**Fig. 2.** Orbitales moleculares ocupados (HOMO y HOMO-1) para el PINDO 1.

**Tabla 2.** Energías del HOMO y HOMO-1 y la distribución de población calculada por la ley de distribución de Boltzmann.

Nombre	$\epsilon$ HOMO	$\epsilon$ HOMO-1	$\Delta\epsilon^a$ (eV)	$\Delta\epsilon^a$ (kcal/mol)	Distribución HOMO	Distribución HOMO-1
PINDO 1	-7.79317	-7.82448	0.03131	0.72207	0.7755	0.2245
PINDO 2	-7.90868	-7.94343	0.03475	0.80140	0.7984	0.2016
PINDO 3	-7.88729	-7.91712	0.02983	0.68793	0.7652	0.2348
PINDO 4	-7.76017	-7.77702	0.01685	0.38959	0.6613	0.3387
PINDO 5	-7.77097	-7.79431	0.02334	0.53826	0.7159	0.2841

<sup>a</sup> ( $\epsilon$  HOMO)-(  $\epsilon$  HOMO-1).

reactividad nucleofílica para los PINDOs incluyendo a los orbitales moleculares internos.  
en donde

$$RN_k = \sum_j^{OMO} n_j \sum_i^{OA} c_{ij}^2$$

$$\% RN_k = \frac{RN_k}{\sum_k^{sitios} RN_k} \times 100$$

$RN_k$  es la reactividad nucleofílica del sitio  $k$ -ésimo en la molécula en estudio.

$n_j$  es la población calculada para cada  $j$ -ésimo Orbital Molecular Ocupado (OMO) de acuerdo a su energía calculada de acuerdo con la Ley de Distribución de Boltzmann.

$c_{ij}^2$  es el cuadrado del coeficiente del orbital atómico (OA) en el OM  $j$ -ésimo en el sitio  $k$ -ésimo de interés.

$\%RN_k$  es el porcentaje de la reactividad nucleofílica.

En nuestro caso, sólo se toman en cuenta a los orbitales moleculares HOMO y HOMO-1, es decir el término  $RN_k$  está constituido por dos términos. Esta consideración se debe ya que la diferencia de energías entre el HOMO y cualquier otro orbital molecular interno (HOMO-n) es muy positiva y, en consecuencia, los términos  $n_j$  obtenidos a partir de la ley de distribución de Boltzmann para estas diferencias de energía tienden a cero.

El cálculo del porcentaje de reactividad nucleofílica (RN) de acuerdo a la propuesta anterior mantiene las tendencias a las adiciones en los 4 sitios (Tabla 3). Sin embargo se incrementan los porcentajes de RN en aquellos carbonos que presentaban porcentajes menores para cuando sólo se tomaba al HOMO como el orbital molecular reactivo. El caso más claro es  $C_3$  del PINDO 4 que aumenta de 8.96 a 19.29 % RN.

Considerando que la nitración es una de las principales reacciones de sustitución electrofílica aromática que se realizan y que existen diferentes condiciones de reacción para llevarla a cabo [13], siendo la más común la que se realiza en medio ácido [14], se propone (de acuerdo a estas condiciones de reacción) que la protonación de los dos nitrógenos ( $N_1$  y  $N_6$ ) es importante es el estudio de reactividad para los PINDOs.

El análisis de contribuciones en el HOMO indica que sólo  $N_1$  es el único nitrógeno que se protona en los tres primeros PINDOs, mientras que habría mezcla en la protonación de  $N_1$  y  $N_6$  en los dos restantes (Tabla 4). Resultados semejantes ocurren al analizar solo al HOMO-1, pero invirtiéndose el sitio de protonación (Tabla 4). El resultado del análisis de los orbitales moleculares ocupados es la protonación de los nitrógenos en proporciones alrededor del 50 % (Tabla 5).

Al utilizar la propuesta de %RN para la protonación de los nitrógenos, se encuentra una relación de 3:1 a la protonación del  $N_1$  sobre el  $N_6$  (Tabla 5) con excepción de los últimos dos PINDOs.

Otra manera de obtener la relación de estabilidad de la protonación de los nitrógenos, es a partir del cálculo la energía

**Tabla 3.** %RN para el HOMO y combinación de HOMO y HOMO-1 (HOMOs) en diferentes sitios.

Nombre	%RN en $C_3$		%RN en $C_4$		%RN en $C_5$		%RN en $C_8$	
	HOMO	HOMOs	HOMO	HOMOs	HOMO	HOMOs	HOMO	HOMOs
PINDO 1	27.51	26.90	35.37	30.68	18.96	21.92	18.25	20.49
PINDO 2	35.31	32.10	38.16	33.00	13.92	18.53	12.58	16.34
PINDO 3	33.25	30.98	37.26	32.23	15.33	18.52	14.13	18.35
PINDO 4	8.96	19.29	22.50	23.64	35.20	30.08	33.33	26.97
PINDO 5	21.39	23.64	32.09	27.26	23.72	25.36	22.78	23.72

**Tabla 4.**  $\sum c_{ij}^2 * 100$  para  $j = \text{HOMO}$  y  $\text{HOMO}-1$  en los átomos de nitrógeno.

Nombre	N1		N6	
	HOMO	HOMO-1	HOMO	HOMO-1
PINDO 1	9.69	0.00	0.00	9.27
PINDO 2	9.55	0.00	0.00	9.55
PINDO 3	9.72	0.00	0.00	9.55
PINDO 4	6.93	2.03	4.76	4.91
PINDO 5	8.82	0.00	1.58	7.90

de formación de los cationes. De ésta diferencia de energía, obteniéndose que la distribución de población para la protonación en los nitrógenos favorece más cuando se realiza en  $N_1$  que en  $N_6$ , manteniéndose las tendencias encontradas a partir de la propuesta de %RN (Tabla 5).

Los cambios en la estructura electrónica para los tres primeros PINDOs protonados son: a) cuando la protonación es en  $N_1$  se pierden las contribuciones  $\pi$  de los carbonos  $C_2$  y  $C_3$ , distribuyéndose principalmente en  $C_8$ ; y b) cuando la protonación es en  $N_6$ , se pierde la contribución  $\pi$  en  $C_8$  aumentando en  $C_3$  (Fig. 3).

El cálculo de las contribuciones  $\pi$  para los cationes se realiza exclusivamente en el HOMO ya que el HOMO-1 se encuentra muy alejado energéticamente del HOMO (Tabla 6). En este caso, la propuesta de RN se modifica a:

$$RN_k = \sum_j^{especies} n_j \sum_i^{OA} c_{i(HOMO-n)}^2$$

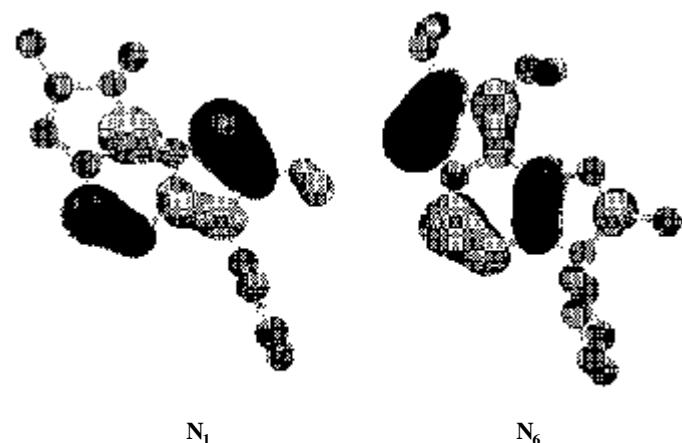
en donde

$n_j$  es la población calculada para la  $j$ -ésima especie (en este caso, los cationes).

$c_{i(HOMO-n)}^2$  es el cuadrado del coeficiente del orbital atómico (OA) en el HOMO- $n$  en el sitio  $k$ -ésimo de interés (en este caso, en el HOMO).

El %RN se calcula de la misma manera.

El %RN calculado con esta nueva variante predice al  $C_8$  como el sitio preferente para la sustitución electrofílica en me-



**Fig. 3.** HOMOs para el PINDO 1 protonado en  $N_1$  y  $N_6$ .

dio ácido en los tres primeros PINDOs (Tabla 7). Sin embargo para los restantes, la distribución electrónica en el HOMO es diferente: a) cuando se realiza la protonación en  $N_1$ , se pierden la mayoría de las contribuciones  $\pi$  en los anillos del dihydropyrrroloindol y aumentan en importancia las contribuciones en el fenilo; y b) cuando la protonación es en  $N_6$  la distribución  $\pi$  es la misma que en los casos anteriores.

Para el PINDO 4 el producto principal se predice en la posición  $C_3$  y  $C_5$ , mientras que en para el PINDO 5 es en el  $C_8$  pero en menor proporción que las obtenidas para los PINDOs 1, 2 y 3 (Tabla 7).

## Conclusiones

Se estableció la participación del HOMO-1 como responsable del carácter nucleofílico de las moléculas estudiadas a dos niveles: a) en la sustitución electrofílica aromática, y b) en la protonación de los nitrógenos. Este efecto se observa mejor en la protonación de los nitrógenos (condiciones de nitración).

La incorporación de los orbitales moleculares ocupados (HOMO- $n$ ), en este caso el HOMO-1, en el cálculo de la reactividad nucleofílica (RN) pone de manifiesto que es necesario tomar en cuenta no sólo al HOMO para este tipo de análisis.

**Tabla 5.** Protonación de los átomos de nitrógeno.

Nombre	Contribución $\pi$ parcial		%RN		Estabilidad de cationes	
	$N_1$	$N_6$	$N_1$	$N_6$	$N_1$	$N_6$
PINDO 1	51.10	48.90	78.23	21.77	83.48	16.52
PINDO 2	50.00	50.00	79.56	20.33	96.10	3.90
PINDO 3.	50.44	49.56	76.83	23.16	94.72	5.28
PINDO 4	58.53	41.46	51.75	48.24	62.40	37.60
PINDO 5	52.75	47.24	65.18	34.81	73.53	26.46

**Tabla 6.** Energías del HOMO y HOMO-1 para las especies protonadas en N<sub>1</sub> y N<sub>6</sub>.

Nombre	Protonación en N <sub>1</sub>			Protonación en N <sub>6</sub>		
	$\epsilon$ HOMO	$\epsilon$ HOMO-1	$\Delta\epsilon$ (eV)	$\epsilon$ HOMO	$\epsilon$ HOMO-1	$\Delta\epsilon$ (eV)
PINDO 1	-11.80012	-12.05016	0.25004	-11.49414	-12.09513	0.60099
PINDO 2	-11.89137	-12.02881	0.13744	-11.54952	-12.15397	0.60445
PINDO 3	-11.87483	-12.05292	0.17809	-11.53933	-12.14310	0.60377
PINDO 4	-11.39443	-11.79783	0.40340	-11.44320	-12.04055	0.59735
PINDO 5	-11.62039	-11.87694	0.25655	-11.45763	-12.05684	0.59921

**Tabla 7.** %RN calculado en medio ácido.

Nombre	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>2'</sub> + C <sub>6'</sub>	C <sub>3'</sub> + C <sub>5'</sub>
PINDO 1	10.23	25.08	9.81	54.82	0.00	0.00
PINDO 2	2.42	24.84	9.81	62.87	0.00	0.00
PINDO 3	3.62	24.98	9.88	62.01	0.00	0.00
PINDO 4	25.60	11.98	6.87	6.88	15.69	36.79
PINDO 5	17.13	22.52	25.84	29.56	13.87	13.83

Se establecieron dos formas para calcular la reactividad nucleofílica (RN): a) cuando se tiene una sola especie con la energía de los orbitales moleculares de interés muy cercana, y b) para cuando se tienen diferentes especies y un solo orbital molecular de interés, éstas dependen de las especies calculadas. Se cuantificó la sustitución electrofílica en medios neutros y ácidos por medio de los dos modelos anteriormente mencionados.

Se propone que la nitración de los dihidropirroloindol (en medio ácido) se realizará principalmente en la posición C<sub>8</sub> en la mayoría de los dihidropirroloindoles estudiados. Se espera comparar estos resultados con los resultados experimentales.

## Agradecimientos

Guillermo Ramírez-Galicia agradece a la DGEP-UNAM por el apoyo financiero otorgado durante la realización del presente trabajo.

## Referencias

- Dewar, M. J. S. *Int. J. Quantum Chem.* **1992**, *44*, 427-447.
- Dewar, M. J. S.; De Llano, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 789-795.
- Lai, Y. H.; Chen, P.; Dingle, T. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 916-924.
- Vitse, O.; Bonnet, P. A.; Bompart, J.; Viols, M.; Subra, G.; Chapat, J. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 701-707.
- SPARTAN versión 4.0.2, Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Ave. # 307 Irvine CA 92917, USA Wavefunction, Inc.
- Dewar, M. J. S.; Zoebish, E. G.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- Ramírez-Galicia, G.; Rubio, M. F. *Rev. Latinoam. Quím.* **1996**, *25*, 22-31.
- Ramírez-Galicia, G.; Rubio, M. F. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *428*, 131-141.
- Ramírez-Galicia, G.; Rubio, M.; Ponce, P.; Cetina, R. *Afinidad* **1998**, *55*, 143-150.
- Ramírez-Galicia, G.; García, J.; Rubio, M. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *458*, 239-248.
- Ramírez-Galicia, G.; Rubio Arroyo, M. F.; Martínez, R.; Angeles, E. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *489*, 7-17.
- Fleming, I., in: *Frontier Orbital and Organic Chemical Reaction*, John Wiley & Sons, London **1976**, 23-32.
- a) Schofield, K., in: *Aromatic nitration*, Cambridge University Press; Cambridge, 1980; b) Suzuki, H.; *Synthesis* **1977**, 217-238.
- March, J., in: *Advanced Organic Chemistry*, 4 Ed. Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Son, NY, pp 524.