

Estudio Teórico de Reacciones Alder-eno

F. Sánchez, P. Carrillo, M. Espín, S. Cuesta, F Pilaquina, L. Meneses
Escuela de Ciencias Químicas,
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
Av. 12 de Octubre 1076 y Roca, Casilla 17-01-2184 Quito, Ecuador.
lmenezes@puce.edu.ec

Resumen

En el presente trabajo se estudiaron los aspectos teóricos relacionados con la reactividad y selectividad de los reactivos presentes en reacciones Alder-eno. Se analizaron los patrones de reactividad por medio de los índices globales de electrofilia de una serie de los enófilos (metanal, heptanal y hexanal) y de nucleofilia de una serie de compuestos eno (1-hexeno, ácido 9-decenoico, etanoato de 5-hexenilo y 1-tetradeceno). Para determinar los patrones de selectividad se emplearon los índices locales de dureza local y electrofilia local en las dos series descritas. El metanal es el enófilo que presenta el mayor valor de electrofilia global ω , mientras que el 1-tetradeceno presenta la máxima nucleofia global ω en reacción con los distintos enófilos. En el estudio de selectividad, el valor máximo de electrofilia local ω_k , se presenta en el carbono carbonílico de los enófilos. El mayor valor de nucleofilia local N_k , se presenta en el carbono 1 del doble enlace de los compuestos eno. Este estudio de reactividad y selectividad proporciona un mejor conocimiento, no solo de las reacciones Alder-eno, sino también de la dinámica fundamental de reacciones entre compuestos que poseen enlaces múltiples.

Palabras clave: Reacciones Alder-eno, reactividad, selectividad, electrofilia, nucleofilia.

Abstract

In this work, we present the aspects related with reactivity and selectivity of reactants in Alder-ene reactions. The reactivity pattern was analyzed by the global electrophilicity and nucleophilicity index of a series of eno compounds (1-hexene, 9-decenoic acid, 5-hexenyl ethanoate, 1-tetradecene) and enophiles (methanal, heptanal and hexanal). To determinate the selectivity pattern the local hardness and local electrophilicity index were applied. The methanal is the enophile that showed the highest global electrophilicity value ω and the 1-tetradecene show the maximum global nucleophilicity index ω in reaction with the enophiles. In the selectivity study, the maximum value of the local electrophilicity index ω_k was found on the carbonyl carbon of the enophiles, while the highest value of local nucleophilicity N_k on the carbon 1 of double bond in eno compound. This study provides a better understanding not only of the Alder-ene reactions, but also of the reaction's fundamental dynamics between compounds with multiple bonds.

Key words: Alder-ene reactions, reactivity, selectivity, electrophilicity, nucleophilicity.

1. Introducción

La activación del enlace C-H y la formación del enlace C-C son claves en los procesos de síntesis orgánica. La reacción Alder-eno convierte fácilmente alquenos con un hidrógeno alilo C-H, en

productos más funcionales mediante la activación del enlace alilo y la transposición alílica del enlace C=C como se observa en la Figura 1.

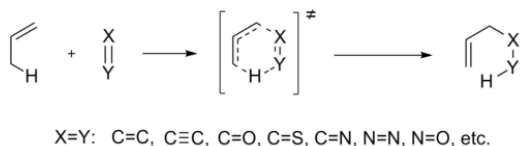


Figura 1. Esquema general de la reacción Alder-eno

Esta reacción se define como un proceso pericíclico de seis electrones entre un alqueno con hidrógeno alilo (*eno*) y un enlace múltiple deficiente de electrones (*enófilo*), para formar dos enlaces σ con la migración del enlace π [1].

Por la movilidad del sistema en la región del átomo de hidrógeno del grupo alilo, es posible un estado de transición suprafacial en forma de bote, en la que participan seis electrones: los dos pares de electrones π y el par de electrones σ del enlace C-H. Designando esta reacción con la notación general de Woodward-Hoffman, como un proceso $[\sigma 2 s + \pi 2 s + \pi 2 s]$ [2].

La reacción Alder-eno es análoga a una reacción nucleófilo-electrófilo. El *eno* es rico en electrones (como un nucleófilo), mientras que el *enófilo* es pobre en electrones (como un electrófilo). Es decir, un buen *enófilo* tiene generalmente uno o más grupos que atraen electrones y por lo tanto disminuyen la densidad electrónica del enlace π . Por su parte, la presencia de grupos que liberan electrones como los grupos alquilo o alcoxi (-OR) pueden aumentar aún más la reactividad del *eno* [3].

Para la representación cuantitativa de reactividad y selectividad de los reactivos presentes en reacciones Alder-eno se han analizado los patrones de reactividad de una serie de aldehídos (*enófilos*) y alquenos (*enos*) empleando índices globales de electrofilia [4] y nucleofilia [5], incluyendo patrones de selectividad por medio de los índices locales de dureza local [6] y electrofilia local [7].

Tanto la electrofilia como la nucleofilia son conceptos de gran importancia y utilidad en la racionalización de aspectos electrónicos de reactividad y selectividad. Algunos esfuerzos teóricos han tenido como objetivo obtener información cualitativa y cuantitativa a partir de estos conceptos. Así, dentro de esta perspectiva se ha enfatizado la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), el cual provee un gran marco para el desarrollo y exploración de la teoría de reactividad y selectividad [8].

El presente, es un trabajo de Química Teórica y Computacional, área que contribuye al mejoramiento y aprovechamiento de recursos en múltiples procesos industriales. Este tipo de estudios permiten conocer de antemano las moléculas y los sitios de reacción más probables en distintas reacciones específicas.

2. Metodología

2.1. Aspectos Teóricos

Dentro del formalismo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) [8], la electrofilia global ha sido definida como [4]:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (1)$$

en términos del potencial químico electrónico μ [$\mu = \frac{1}{2}(\epsilon_L + \epsilon_H)$] y de la dureza química η [$\eta = \epsilon_L - \epsilon_H$]. La electrofilia global da cuenta de escalas absolutas de poder electrofílico de las moléculas.

Por otro lado, la nucleofilia global ha sido definida como [5]:

$$\omega^- = \frac{1}{2} \frac{(\mu_A - \mu_B)^2}{(\eta_A + \eta_B)^2} \eta_A \quad (2)$$

en términos de los potenciales químicos electrónicos μ_A y μ_B del nucleófilo y del electrófilo, respectivamente, y de las respectivas durezas químicas η_A y η_B . El índice ω^- establece una escala relativa de nucleofilia en el sentido de que la jerarquía de la nucleofilia es construida a partir de la estructura electrónica de las moléculas, dependiente de la contraparte electrofílica, por lo que no es una escala única, y puede variar de un electrófilo a otro.

La electrofilia local, se ha definido en términos de la función de Fukui para un ataque nucleofílico f_k^+ como [7]:

$$\omega_k = f_k^+ \omega \quad (3)$$

El máximo poder de electrofilia estará asociado al sitio que posea el valor más alto de electrofilia local.

Por otro lado, la nucleofilia local, se ha definido en términos de la dureza local como [6]:

$$\eta_k = \varepsilon_L f_k^+ - \varepsilon_H f_k^- \quad (4)$$

donde ε_H y ε_L son las energías de los orbitales moleculares de frontera HOMO y LUMO respectivamente, y f_k^+ y f_k^- son las funciones de Fukui para un ataque nucleofílico y para un ataque electrofílico respectivamente. El valor del índice de nucleofilia local demuestra que el máximo poder de nucleofilia en una molécula estará desarrollado en el sitio donde presente su máximo valor, es decir, el sitio activo del nucleófilo.

2.2. Aspectos Computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Química Teórica y Computacional de la Escuela de Ciencias Químicas de la Pontificia Universidad

Católica del Ecuador, Quito. Se realizaron en el estado fundamental optimizado de las moléculas al nivel de teoría B3LYP/6-311G** implementado en el paquete GAUSSIAN 09 [9]. Para la obtención de las funciones de Fukui así como los índices electrónicos μ y η se trabajó con el método Hartree-Fock (HF) y el conjunto de bases 6-31G* [10]. Todos los valores de función de Fukui incluidos en este estudio fueron calculados a partir del procedimiento descrito en la literatura [11]. Los valores de electrofilia global y local se obtuvieron mediante las ecuaciones (1) y (3), respectivamente, mientras que los valores de nucleofilia global y local fueron obtenidos mediante las ecuaciones (2) y (4), respectivamente.

3. Resultados y Discusión

En la Figura 2 se presentan las estructuras de los aldehídos estudiados, que actúan como enófilos en las reacciones Alder-eno, con la numeración de cada uno de sus átomos:

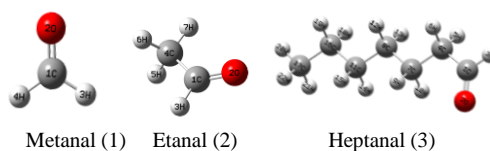
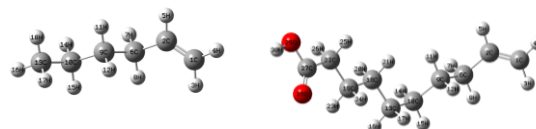


Figura 1. Estructura de los aldehídos estudiados con la numeración de sus átomos

En la Figura 3 se presentan las estructuras de los alquenos estudiados, que actúan como enos en las reacciones Alder-ene, con la numeración de cada uno de sus átomos:



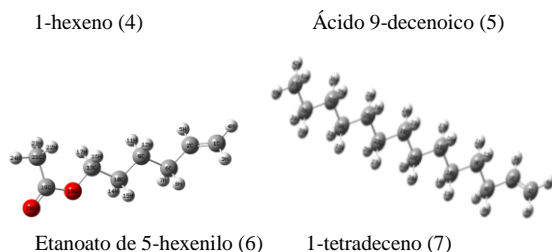


Figura 2. Estructura de los alquenos estudiados con la numeración de sus átomos

3.1 Estudio de Reactividad

En la Tabla 1 se indican los valores de electrofiliya global ω calculada de los aldehídos presentes en este estudio.

Tabla 1. Valores de electrofiliya global ω en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Moléculas	Electrofiliya ω (eV)
Metanal	0,516
Etanal	0,409
Heptanal	0,373

En esta tabla se puede apreciar que el metanal presenta un mayor valor de electrofiliya que las otras dos moléculas, lo que se debe al tamaño pequeño de la molécula, que facilita su participación en reacciones como enófilo. Los grupos funcionales que atraen electrones como el carbono del carbonilo son grupos que

Tabla 2. Valores de nucleofiliya global ω^- en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G*

Molécula	Nucleofiliya ω^- (eV) metanal	Nucleofiliya ω^- (eV) etanal	Nucleofiliya ω^- (eV) heptanal
1-tetradeceno	0.0254	0.0145	0.0110
1-hexeno	0.0251	0.0142	0.0108
Ácido 9-decenoico	0.0237	0.0132	0.0099
Etanoato de 5-hexenilo	0.0184	0.0094	0.0066

favorecen una reacción de estas moléculas como enófilos, lo cual está en total concordancia con los resultados experimentales.

En la Tabla 2 se presentan los valores de nucleofiliya global calculados para los alquenos estudiados, obtenidos mediante la ecuación (2). De acuerdo a los resultados, se puede mencionar que los alquenos que no poseen grupos funcionales adicionales presentan mayores valores de nucleofiliya. Por otro lado, grupos que ceden electrones como el carboxilo y el éster estabilizan la cadena y el doble enlace del alqueno y lo hacen menos reactivo como grupo eno. Se debe también mencionar que los valores de nucleofiliya varían de un enófilo a otro, siendo mayores los valores de nucleofiliya con el metanal, ya que es un enófilo más reactivo que los otros dos aldehídos, por lo que su reacción con cualquiera de los enos está más favorecida. Debe además notarse que la tendencia de reactividad de los alquenos estudiados es la misma, sin importar el compuesto eno utilizado.

3.2 Estudio de Selectividad

En las Tablas 3, 4 y 5 se muestran las propiedades locales calculadas para los

aldehídos estudiados en este proyecto, y que participan como enófilos en las reacciones Alder-eno.

Tabla 3. Valores de Electrofilia local ω_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el metanal

Átomo	ω_k (eV)
1 C	0,3570
2 O	0,1592
3 H	0,0000
4 H	0,0000

Para el caso del metanal, se puede apreciar claramente que el máximo poder de electrofilia está ubicado en el carbono carbonílico de la molécula, en total concordancia con el conocimiento teórico de que el ataque nucleofílico se da en ese carbono.

Tabla 4. Valores de Electrofilia local ω_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el etanal

Átomo	ω_k (eV)
1 C	0,2575
2 O	0,1167
3 H	0,0000
4 C	0,0086
5 H	0,0133
6 H	0,0134
7 H	0,0000

Para el etanal, también se puede apreciar que el máximo valor de electrofilia local está ubicado sobre el carbono carbonílico, por lo que la reacción se dará prioritariamente en ese sitio de la molécula.

En la Tabla 5, los resultados correspondientes al heptanal muestran que el carbono carbonílico presenta también el máximo poder de electrofilia, y se puede observar que los demás átomos de carbono, así como también los hidrógenos tienen una electrofilia cero, por lo que no son sitios posibles de reacción.

Tabla 5. Valores de Electrofilia local ω_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el heptanal

Átomo	ω_k (eV)	Átomo	ω_k (eV)
1 C	0,2349	12 H	0,0007
2 O	0,1046	13 H	0,0007
3 H	0,0000	14 H	0,0001
4 C	0,0080	15 H	0,0001
5 H	0,0120	16 C	0,0000
6 H	0,0118	17 C	0,0000
7 C	0,0003	18 H	0,0000
8 C	-0,0001	19 H	0,0000
9 H	0,0001	20 H	0,0000
10 H	0,0001	21 H	0,0000
11 C	0,0000	22 H	0,0000

En las Tablas 6 a 9 se muestran las propiedades locales calculadas para los alquenos estudiados en este proyecto, y que participan como enos en las reacciones Alder-eno.

Tabla 6. Valores de Nucleofilia local N_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el 1-hexeno

Átomo	ω_k (eV)	Átomo	ω_k (eV)
1 C	7,0921	10 C	0,1521
2 C	6,1769	11 H	0,0283
3 H	0,0000	12 H	0,0583
4 H	0,0000	13 C	0,0381
5 H	0,0026	14 H	0,0230
6 C	0,3013	15 H	0,0035
7 H	0,3918	16 H	0,0276
8 H	0,0046	17 H	0,0005
9 C	0,4021	18 H	0,0005

Se puede apreciar en la Tabla 6 que el máximo poder de nucleofilia está ubicado en el carbono 1 del doble enlace de la molécula de 1-hexeno, en total concordancia con el conocimiento teórico de que el ataque electrofílico se da en ese carbono, de acuerdo a la regla empírica de Markovnikov, de reacciones de adición a dobles enlaces [12].

Tabla 7. Valores de Nucleofilia local N_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el 1-tetradeceno

Átomo	ω_k (eV)	Átomo	ω_k (eV)
1 C	7,0594	22 C	0,0067

2 C	6,1434	23 H	0,0005
3 H	0,0000	24 H	0,0000
4 H	0,0000	25 C	0,0029
5 H	0,0026	26 H	0,0000
6 C	0,3028	27 H	0,0000
7 H	0,3907	28 H	0,0000
8 H	0,0041	29 H	0,0000
9 C	0,4109	30 C	0,0019
10 C	0,1633	31 C	0,0010
11 H	0,0268	32 H	0,0000
12 H	0,0578	33 H	0,0000
13 C	0,0472	34 C	0,0000
14 H	0,0199	35 H	0,0000
15 H	0,0030	36 H	0,0000
16 H	0,0015	37 C	0,0000
17 H	0,0000	38 H	0,0000
18 C	0,0299	39 H	0,0000
19 C	0,0135	40 H	0,0000
20 H	0,0005	41 H	0,0000
21 H	0,0005	42 H	0,0000

En el caso del 1-tetradeceno, también se puede apreciar que el máximo valor de nucleofilia local está ubicado sobre el carbono 1 del doble enlace, por lo que la reacción se dará prioritariamente en ese sitio de la molécula.

En la Tabla 8 se puede observar que el sitio reactivo de la molécula de etanoato de 5-hexenilo es el carbono 1 del doble enlace, en total concordancia con la regla de Markovnikov. Se debe indicar que ésta es una molécula polifuncional, por lo que localizar el sitio reactivo es más complejo que el caso de los alquenos sin grupos funcionales adicionales. A pesar de esto, el índice de nucleofilia local describe muy bien el sitio de reacción de la molécula.

Tabla 8. Valores de Nucleofilia local N_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el etanoato de 5-hexenilo

Átomo	ω_k (eV)	Átomo	ω_k (eV)
-------	-----------------	-------	-----------------

1 C	7,0817	13 C	0,0483
2 C	6,1930	14 H	0,0247
3 H	0,0000	15 H	0,0049
4 H	0,0000	16 H	0,0015
5 H	0,0024	17 H	0,0015
6 C	0,2974	18 O	0,0084
7 H	0,3870	19 C	0,0068
8 H	0,0058	20 O	0,0089
9 C	0,3704	21 C	0,0005
10 C	0,1464	22 H	0,0019
11 H	0,0369	23 H	0,0010
12 H	0,0679	24 H	0,0024

En la Tabla 9, se puede apreciar que el mayor valor de nucleofilia local está ubicado en el carbono 1 del doble enlace, a pesar de ser una molécula polifuncional, pues además del doble enlace presenta el grupo carboxilo, sin embargo, el índice de nucleofilia tal como está descrito, localiza bien el sitio reactivo de las moléculas estudiadas.

Tabla 9. Valores de Nucleofilia local N_k en eV calculados al nivel de teoría HF/6-31G* para el ácido 9-decenoico

Átomo	ω_k (eV)	Átomo	ω_k (eV)
1 C	6,8269	16 H	0,0296
2 C	5,9158	17 H	0,0025
3 H	0,0000	18 C	-0,0016
4 H	0,0000	19 C	0,0034
5 H	0,0020	20 H	0,0081
6 C	0,3005	21 H	0,0015
7 H	0,3735	22 C	0,0282
8 H	0,0040	23 H	0,0005
9 C	0,3936	24 H	0,0005
10 C	0,1445	25 H	0,0389
11 H	0,0296	26 H	0,0439
12 H	0,0536	27 C	0,2929
13 C	0,0422	28 O	0,1126
14 H	0,0197	29 O	0,0232
15 H	0,0050	30 H	0,0000

4. Conclusiones

Se han definido escalas teóricas de nucleofilia y electrofilia por medio de índices electrónicos dentro del marco de

la Teoría del Funcional de la Densidad y se han clasificado los reactivos presentes en reacciones Alder-eno.

Se han analizado los patrones de reactividad y selectividad de los aldehídos y alquenos que participan en reacciones Alder-eno.

El índice de nucleofilia local definido ha sido validado como un buen descriptor de selectividad en reacciones de Alder-eno, demostrando su utilidad en reacciones duras.

Se sugiere hacer un estudio detallado del mecanismo de la reacción Alder-ene, para confirmar los sitios reactivos de las moléculas, de acuerdo al análisis de selectividad presentado. El conocimiento del mecanismo de reacción, también permitirá tener un estudio cinético, que junto con el estudio termodinámico y de reactividad, caracterizará de manera completa las reacciones de alquenos poco funcionalizados, para formar alquenos funcionalizados con un grupo alcohol, lo que aumenta su valor como reactivo de síntesis orgánica.

5.- Agradecimientos

El presente trabajo fue financiado por la DGA-PUCE mediante proyecto H13178.

5. Bibliografía

- [1] Mikami, K. y M. Shimizu, M. *Asymmetric Ene Reactions in Organic Synthesis*, **Chemical Reviews** 1992, 92, 1021.
- [2] Beyer, H., J. Barluenga, y W. Wolfgang. *Manual de Química Orgánica*. Editorial Reverté S.A., España, 1987.
- [3] Wade, J. G. y J. R. Wade. *Química Orgánica*, 2a edición, Prentice-Hall Hispanoamericana S.A., México, 1993.
- [4] Parr, R. G.; Szentpály, L. v.; Liu, S. *Electrophilicity Index*. **J. Am. Chem. Soc.** 1999, 121 (9) 1922.
- [5] Jaramillo, P., P. Pérez, R. Contreras, W. Tiznado, y P. Fuentealba. *Definition of a Nucleophilicity Scale*, **J. Phys. Chem. A**. 2006110, 8181.
- [6] Meneses, L., Tiznado, W., Contreras, R., Fuentealba, P. *A Proposal of a New Local Hardness as Selectivity Index*. **Chem. Phys. Lett.** 2004, 383, 181.
- [7] Domingo, L.; Aurell, 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 (29), 6871.
- [8] Parr, R.G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, 1989.
- [9] Frisch, M. J. *et.al.* Gaussian 03, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- [10] Vargas, R.; Garza, J.; Cedillo, A. *Koopmans-like Approximation in the Kohn-Sham Method and the Impact of the Frozen Core Approximation on the Computation of the Reactivity Parameters of the Density Functional Theory*. **J. Phys. Chem. A**. 2005, 109 (39), 8880.
- [11] Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *On the Condensed Fukui Function*. **J. Chem Phys.** 2000, 113, 2544.
- [12] March, J. *Advanced Organic Chemistry*, fourth ed., Wiley, New York, 1992.