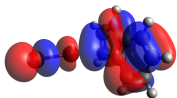


# Análisis Computacional de la Reacción de Sustitución Electrofílica Aromática entre el $\text{Br}_2$ y el 5X-Indol, $\text{X} = \text{GED}$ o $\text{GEA}$

Anderson Exlonk Gil Peláez

**Asesor:** Prof. Cacier Zilahy Hadad

**Co-asesor:** Prof. Albeiro Restrepo



Universidad de Antioquia  
Faculta de Ciencias Exactas y Naturales  
Instituto de Química



# Introducción

# Generalidades

El indol se puede presentar en dos formas interconvertibles por tautomerismo que son el 1H-indol y el 3H-indol también llamado Indolenina.



Figura 1: Tautómeros del Indol

# Generalidades

El indol se puede presentar en dos formas interconvertibles por tautomerismo que son el 1H-indol y el 3H-indol también llamado Indolenina.

El indol existe principalmente en forma de 1H-indol en solución acuosa, ya que el 3H-indol se presenta aproximadamente a una concentración entre 1 y 2 ppm en dicha solución.<sup>1</sup>



Figura 1: Tautómeros del Indol

# Generalidades

Es un compuesto orgánico de gran importancia en síntesis, ya que sus derivados son de interés industrial y medicinal, como por ejemplo: insecticidas, antifúngicos, antivirales, antitumorales, etc. <sup>2,3,4,5,6,7</sup>

# Generalidades

Es un compuesto orgánico de gran importancia en síntesis, ya que sus derivados son de interés industrial y medicinal, como por ejemplo: insecticidas, antifúngicos, antivirales, antitumorales, etc.<sup>2,3,4,5,6,7</sup>

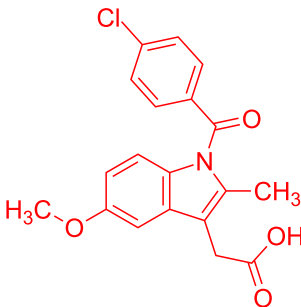
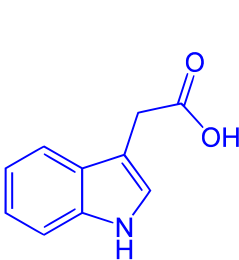


Figura 2: a) Ácido indol-3-acético (3-AIA), b) Indometacina

# Generalidades

Una de las reacciones características del Indol es la sustitución electrofílica aromática.<sup>8</sup>

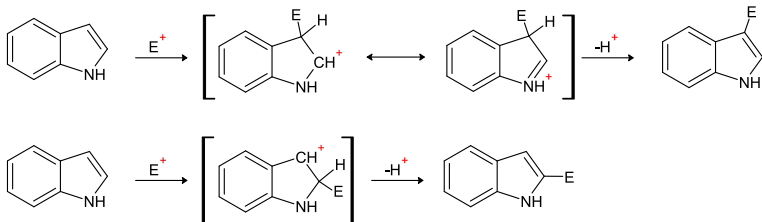


Figura 3: Sustitución electrofílica aromática para el indol en C- $\beta$  y C- $\alpha$

# Generalidades

Una de las reacciones características del Indol es la sustitución electrofílica aromática.<sup>8</sup>

La adición del electrófilo se da principalmente en el C- $\beta$ , lo que también se ve reflejado cuando se calculan los índices de fukui condensados  $f_{k-}$ , cuyos valores para N, C- $\alpha$ , C- $\beta$  son 0.08, 0.05, 0.18 respectivamente.<sup>9</sup>

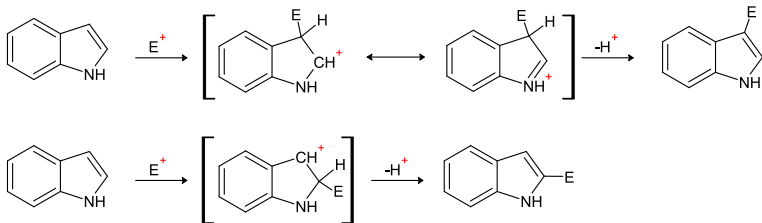


Figura 3: Sustitución electrofílica aromática para el indol en C- $\beta$  y C- $\alpha$



# Reacciones Generales del Indol con Agentes Electrofílicos

## Halogenación

La halogenación del indol en la posición  $\beta$  puede llevarse a cabo utilizando bromo y yodo en dimetilformamida.<sup>10</sup>

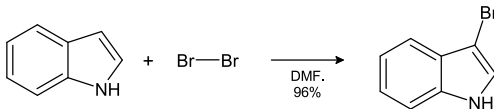


Figura 4: Halogenación con Bromo

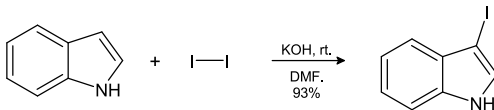


Figura 5: Halogenación con Yodo



# Objetivo General

En este trabajo se realiza un análisis computacional de la reacción de sustitución electrofílica aromática entre el carbono  $\beta$  de diferentes derivados del indol y el  $\text{Br}_2$ , específicamente indoles con grupos electrón donadores (GED) y grupos electrón atractores (GEA), empleando Dimetilformamida (DMF) como solvente implícito.

# Objetivos Específicos

- 1 Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.

# Objetivos Específicos

- 1 Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.
- 2 Encontrar las estructuras de transición para los pasos de la reacción de sustitución.

# Objetivos Específicos

- 1 Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.
- 2 Encontrar las estructuras de transición para los pasos de la reacción de sustitución.
- 3 Calcular las energías libres de Gibbs para cada paso de la reacción.

# Objetivos Específicos

- 1 Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.
- 2 Encontrar las estructuras de transición para los pasos de la reacción de sustitución.
- 3 Calcular las energías libres de Gibbs para cada paso de la reacción.
- 4 Calcular el índice de reactividad dual condensado para los diferentes derivados del indol.

# Objetivos Específicos

- 1 Hallar las estructuras conformacionales de menor energía para diferentes derivados del indol.
- 2 Encontrar las estructuras de transición para los pasos de la reacción de sustitución.
- 3 Calcular las energías libres de Gibbs para cada paso de la reacción.
- 4 Calcular el índice de reactividad dual condensado para los diferentes derivados del indol.
- 5 Determinar el efecto de los sustituyentes sobre las energías de activación.



# Metodología

# Teoría de los Funcionales de la Densidad

En la teoría de los funcionales de la densidad se busca calcular todas las propiedades de un sistema a partir de la **densidad electrónica**.

# Teoría de los Funcionales de la Densidad

En la teoría de los funcionales de la densidad se busca calcular todas las propiedades de un sistema a partir de la **densidad electrónica**.

A diferencia de la función de onda la densidad electrónica es **medible** (v.gr. por difracción de rayos-x o por difracción de electrones) y solo depende de tres variables de posición ( $x,y,z$ ).

# Teoría de los Funcionales de la Densidad

En la teoría de los funcionales de la densidad se busca calcular todas las propiedades de un sistema a partir de la **densidad electrónica**.

A diferencia de la función de onda la densidad electrónica es **medible** (v.gr. por difracción de rayos-x o por difracción de electrones) y solo depende de tres variables de posición (x,y,z).

## La Energía de Kohn-Sham

$$E_0 = \langle T[\rho_0] \rangle_{ref} + \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{XC}[\rho_0]$$

# Nivel de Teoría

## M06-2X/6-311++G(d,p)/PCM

Este funcional fue diseñado teniendo presente las siguientes áreas de aplicación: 1) Termoquímica del grupo representativo, 2) **Barreras de estados de transición**, etc.<sup>11</sup>

# Nivel de Teoría

## M06-2X/6-311++G(d,p)/PCM

Este funcional fue diseñado teniendo presente las siguientes áreas de aplicación: 1) Termoquímica del grupo representativo, 2) **Barreras de estados de transición**, etc.<sup>11</sup>

Se usa la base **6-311++G(d,p)**, es decir, una base con funciones difusas y de polarización sobre los átomos pesados y los átomos de hidrógeno.

# Nivel de Teoría

## M06-2X/6-311++G(d,p)/PCM

Este funcional fue diseñado teniendo presente las siguientes áreas de aplicación: 1) Termoquímica del grupo representativo, 2) **Barreras de estados de transición**, etc.<sup>11</sup>

Se usa la base **6-311++G(d,p)**, es decir, una base con funciones difusas y de polarización sobre los átomos pesados y los átomos de hidrógeno.

Se realiza un modelado del solvente utilizando el método del continuo polarizable **PCM**.<sup>12,13</sup>

# Nivel de Teoría

## M06-2X/6-311++G(d,p)/PCM

Este funcional fue diseñado teniendo presente las siguientes áreas de aplicación: 1) Termoquímica del grupo representativo, 2) **Barreras de estados de transición**, etc.<sup>11</sup>

Se usa la base **6-311++G(d,p)**, es decir, una base con funciones difusas y de polarización sobre los átomos pesados y los átomos de hidrógeno.

Se realiza un modelado del solvente utilizando el método del continuo polarizable **PCM**.<sup>12,13</sup>



Todos los cálculos se realizan en el paquete para Química Computacional Gaussian09 con una termoquímica a una temperatura de 298.15 K y una presión de 1 atm.

# Descriptor Dual Condensado

El descriptor dual condensado<sup>14</sup> se define como

$$f^{(2)}(r) = \left[ \frac{\partial \eta}{\partial v(r)} \right]_N = \left[ \frac{\partial f(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}$$

donde  $\eta$  es la dureza del sistema,  $v(r)$  es un potencial externo para un electrón,  $N$  el número de electrones en el sistema y  $f(r) = (\partial \mu / \partial v(r))_N$ , con  $\mu$  siendo el potencial químico.

# Descriptor Dual Condensado

El descriptor dual condensado<sup>14</sup> se define como

$$f^{(2)}(r) = \left[ \frac{\partial \eta}{\partial v(r)} \right]_N = \left[ \frac{\partial f(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}$$

donde  $\eta$  es la dureza del sistema,  $v(r)$  es un potencial externo para un electrón,  $N$  el número de electrones en el sistema y  $f(r) = (\partial \mu / \partial v(r))_N$ , con  $\mu$  siendo el potencial químico.

Este descriptor se puede aproximar utilizando la densidad electrónica del **HOMO** y del **LUMO** como:

$$f^{(2)}(r) = f^+(r) - f^-(r) \approx \rho^{LUMO}(r) - \rho^{HOMO}(r)$$

Si se integran dichas funciones para centros individuales en las moléculas obtenemos el Descriptor Dual Condensado (DDC):

$$f_i^{(2)}(r) = f_i^+(r) - f_i^-(r) = 2q_N^i - q_{N+1}^i - q_{N-1}^i$$

donde  $q_N^i$ ,  $q_{N+1}^i$ ,  $q_{N-1}^i$  son la **carga** del centro  $i$  con  $N$ ,  $N + 1$ , y  $N - 1$  electrones respectivamente.

Si se integran dichas funciones para centros individuales en las moléculas obtenemos el Descriptor Dual Condensado (DDC):

$$f_i^{(2)}(r) = f_i^+(r) - f_i^-(r) = 2q_N^i - q_{N+1}^i - q_{N-1}^i$$

donde  $q_N^i$ ,  $q_{N+1}^i$ ,  $q_{N-1}^i$  son la **carga** del centro  $i$  con  $N$ ,  $N + 1$ , y  $N - 1$  electrones respectivamente.

Se utilizan las cargas de Hirshfeld CM5<sup>15</sup> para calcular este descriptor.

# Potencial Electrostático Molecular (PESM)

*Suresh et al.* han demostrado una correlación entre el PESM el efecto **inductivo**, **resonante**, **estérico** y de **proximidad**.<sup>16, 17, 18</sup>

También se ha encontrado una alta correlación entre este descriptor y la **constante de Hammett** para los sustituyentes.<sup>19</sup>

# Potencial Electrostático Molecular (PESM)

*Suresh et al.* han demostrado una correlación entre el PESM el efecto **inductivo**, **resonante**, **estérico** y de **proximidad**.<sup>16, 17, 18</sup>

También se ha encontrado una alta correlación entre este descriptor y la **constante de Hammett** para los sustituyentes.<sup>19</sup>

El PESM se calcula utilizando la expresión:

$$V(\mathbf{r}) = \sum_A^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} - \int \frac{\rho(\mathbf{r}') d^3\mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}$$

Donde  $Z_A$  es la carga nuclear situada en  $\mathbf{R}_A$  y  $\rho(\mathbf{r}')$  es la densidad electrónica. El cálculo de este parámetro se realiza utilizando el software Multiwfn<sup>20</sup>.

# Elección de Grupos Electrón Donadores (GED) y Grupos Electrón Atractores (GEA)

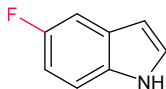
Para este análisis se tomaron algunos de los GED y GEA reportados para el **benceno** en el artículo de *Remya G. S. & Suresh C. H.*<sup>1</sup>, en específico:

---

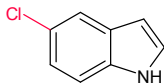
<sup>1</sup> Remya G. S., Suresh C. H. (2016). Quantification and classification of substituent effects in organic chemistry: a theoretical molecular electrostatic potential study. In *Physical Chemistry Chemical Physics* (Vol. 18, Issue 30, pp. 20615–20626)



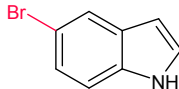
Tabla 1: Grupos Electrón Atractores Seleccionados



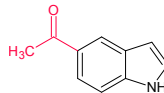
Flúor



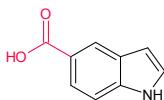
Cloro



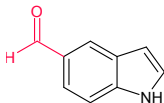
Bromo



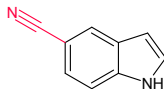
COCH<sub>3</sub>



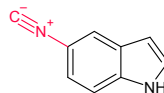
COOH



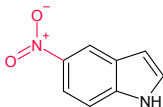
COH



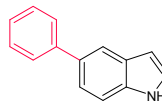
CN



NC



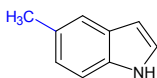
NO<sub>2</sub>



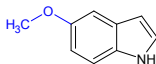
Fenil

# Elección de Grupos Electrón Donadores (GED) y Grupos Electrón Atractores (GEA)

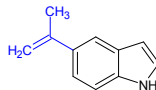
Tabla 2: Grupos Electrón Donadores Seleccionados



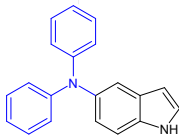
Me



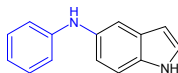
MeO



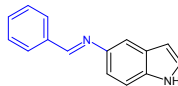
CMeCH<sub>2</sub>



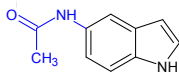
N(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>



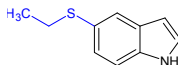
NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



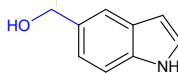
NCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)



NHCOMe



SEt

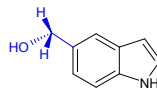
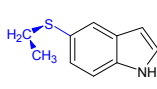
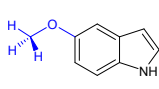
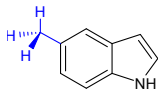
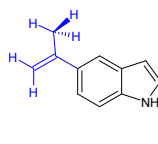
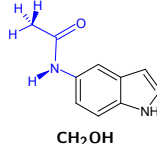
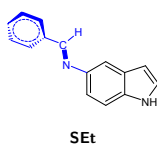
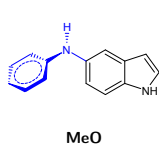
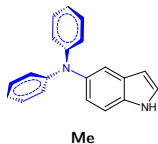
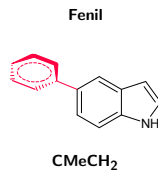
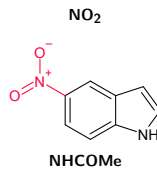
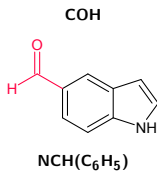
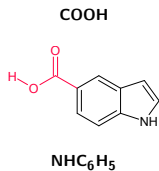
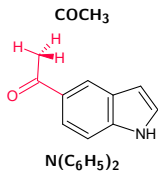


CH<sub>2</sub>OH



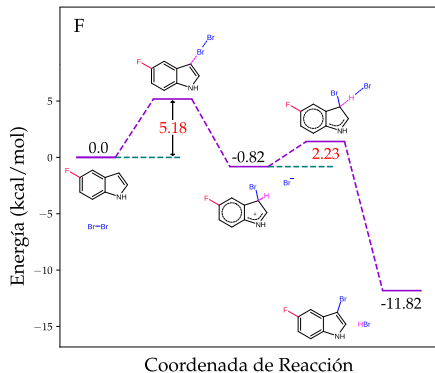
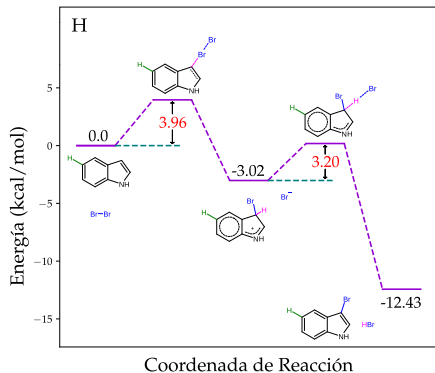
# Scan Rotacional

Tabla 3: Motivos Seleccionados de las Rotaciones



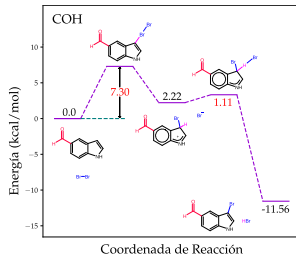
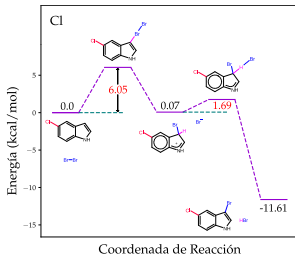
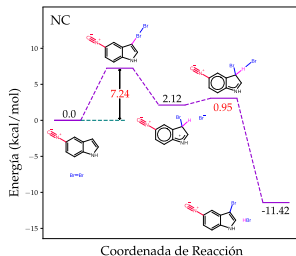
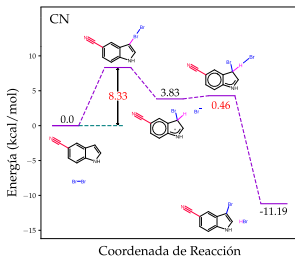
# Perfil Energético en DMF

Tabla 4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA, GED



\*Energía = Energía Libre de Gibbs

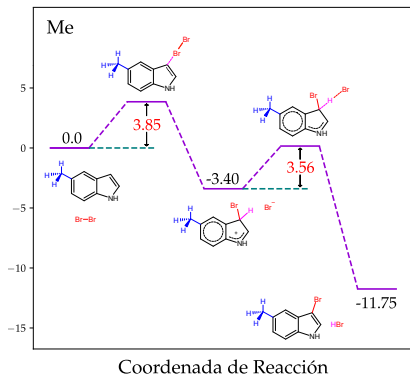
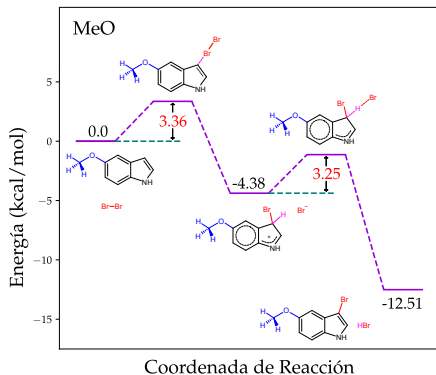
Tabla 4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA, GED



\*Energía = Energía Libre de Gibbs

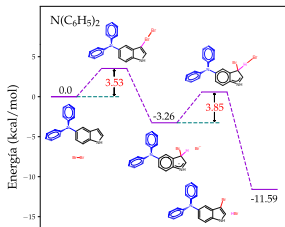
# Perfil Energético en DMF

Tabla 4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA, GED

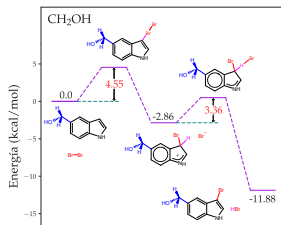


\*Energía = Energía Libre de Gibbs

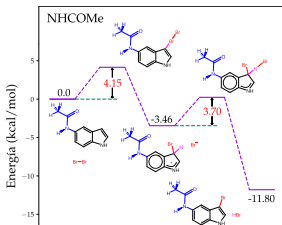
Tabla 4: Sustitución Electrofílica Aromática con X=GEA, GED



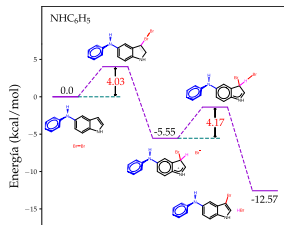
Coordenada de Reacción



Coordenada de Reacción



Coordenada de Reacción



Coordenada de Reacción

\*Energía = Energía Libre de Gibbs



# Cuantificación de los Sustituyentes y Correlación con TS

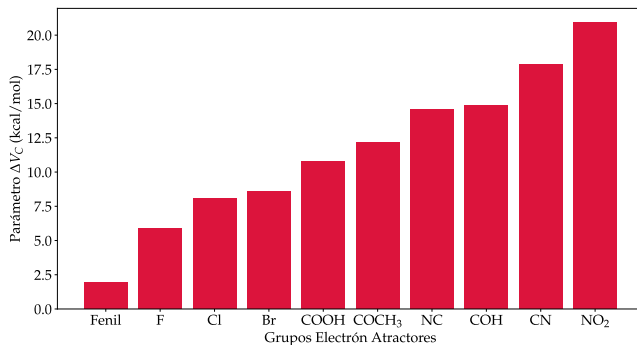


Figura 6: Delta del Potencial Electrostático de los GEA seleccionados



Figura 7: Delta del Potencial Electrostático de los GED seleccionados

# Cuantificación de los Sustituyentes y Correlación con TS

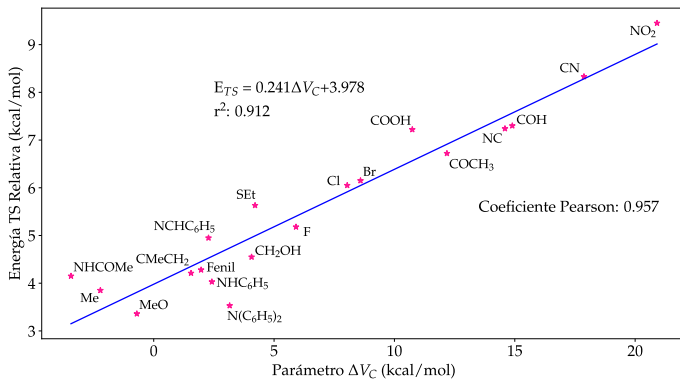
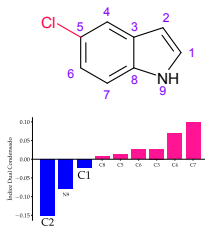
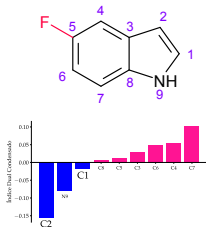
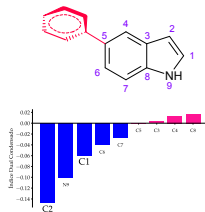
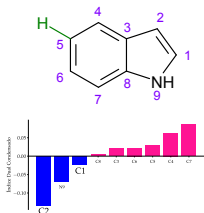


Figura 8: Correlación y Regresión Lineal GED y GEA vs TS1

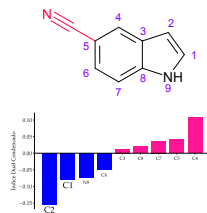
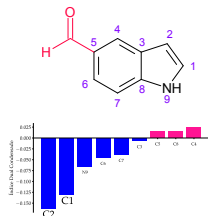
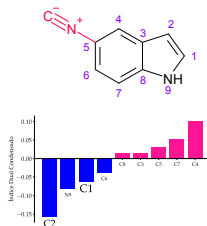
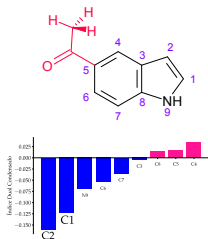
# Nucleofilia/Electrofília de los Diferentes Derivados del Indol

Tabla 5: Descriptor Dual Condensado



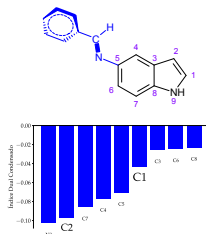
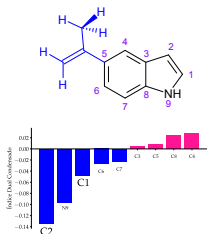
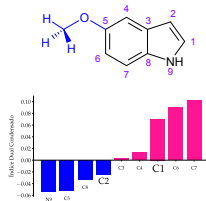
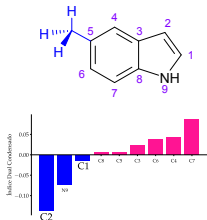
# Nucleofilia/Electrofilia de los Diferentes Derivados del Indol

Tabla 5: Descriptor Dual Condensado

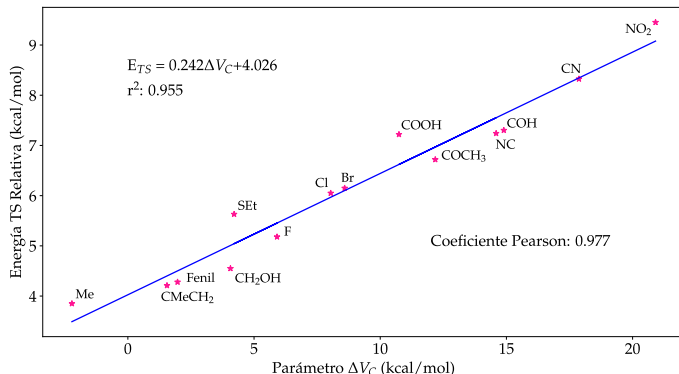


# Nucleofilia/Electrofília de los Diferentes Derivados del Indol

Tabla 5: Descriptor Dual Condensado



# Correlación/Regresión Nucleofílica



**Figura 9:** Correlación y Regresión Teniendo Presente Criterios Nucleofílicos,  $\Delta V_C$  vs TS1

# Correlación/Regresión Nucleofílica

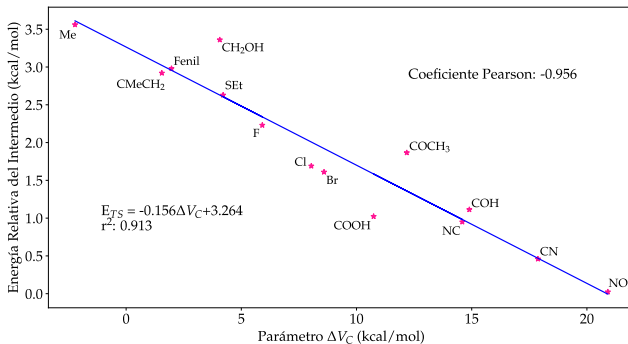


Figura 10: Correlación y Regresión Teniendo Presente Criterios Nucleofílicos,  $\Delta V_C$  vs Intermedio



# Correlación/Regresión Nucleofílica

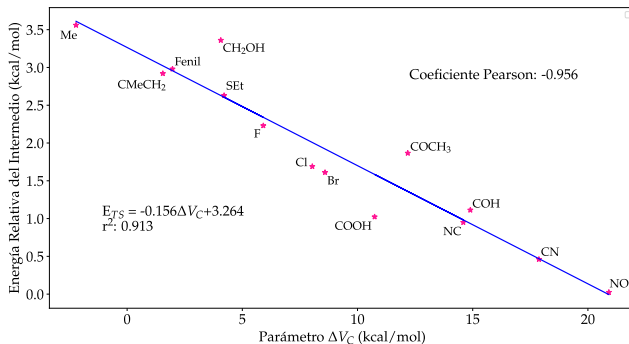


Figura 11: Correlación y Regresión Teniendo Presente Criterios Nucleofílicos,  $\Delta V_C$  vs TS2

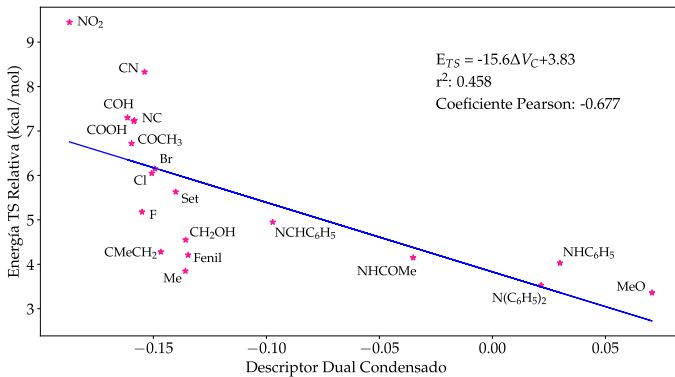


Figura 12: Correlación y Regresión: Nucleofilia en C2 vs TS1

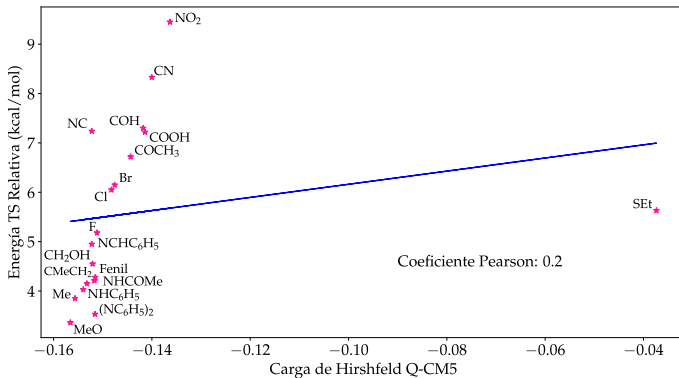


Figura 13: Correlación y Regresión: Carga en C2 vs TS1

# Conclusiones

1. Teniendo presente el patrón nucleofílico en los sistemas seleccionados, es posible relacionar linealmente el parámetro  $\Delta V_C$  con la barrera energética de las estructuras de transición del paso determinante de la reacción para diferentes derivados del indol.

1. Teniendo presente el patrón nucleofílico en los sistemas seleccionados, es posible relacionar linealmente el parámetro  $\Delta V_C$  con la barrera energética de las estructuras de transición del paso determinante de la reacción para diferentes derivados del indol.
2. Bajo el criterio de selección nucleofílico propuesto, en general, a medida que se da un aumento en la capacidad electrón atractor del sustituyente, el intermedio de reacción aumenta su energía relativa, lo cual implica que el primer paso de reacción puede pasar de ser exergónico a ser endergónico.

1. Teniendo presente el patrón nucleofílico en los sistemas seleccionados, es posible relacionar linealmente el parámetro  $\Delta V_C$  con la barrera energética de las estructuras de transición del paso determinante de la reacción para diferentes derivados del indol.
2. Bajo el criterio de selección nucleofílico propuesto, en general, a medida que se da un aumento en la capacidad electrón atractor del sustituyente, el intermedio de reacción aumenta su energía relativa, lo cual implica que el primer paso de reacción puede pasar de ser exergónico a ser endergónico.
3. Independiente del sustituyente que se asocie al núcleo del indol la reacción global es exergónica.

# Bibliografía I

- [1] I. G. Gut and J. Wirz, “3h-indole,” *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 33, pp. 1153–1156, jun 1994.
- [2] R. S. Bandurski, J. D. Cohen, J. P. Slovin, and D. M. Reinecke, *Auxin Biosynthesis and Metabolism*.  
Dordrecht: Springer Netherlands, 1995.
- [3] Y. Jia, X. Wen, Y. Gong, and X. Wang, “Current scenario of indole derivatives with potential anti-drug-resistant cancer activity,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 200, p. 112359, Aug. 2020.
- [4] S. Nalamachu and R. Wortmann, “Role of indomethacin in acute pain and inflammation management: A review of the literature,” *Postgraduate Medicine*, vol. 126, pp. 92–97, July 2014.



## Bibliografía II

- [5] M. Giampieri, A. Balbi, M. Mazzei, P. L. Colla, C. Ibba, and R. Loddo, “Antiviral activity of indole derivatives,” *Antiviral Research*, vol. 83, pp. 179–185, Aug. 2009.
- [6] H. Xu, Q. Wang, and W.-B. Yang, “Antifungal activities of some indole derivatives,” *Zeitschrift für Naturforschung C*, vol. 65, pp. 437–439, Aug. 2010.
- [7] Â. C. F. Costa, S. C. H. Cavalcanti, A. S. Santana, A. P. S. Lima, T. B. Brito, R. R. B. Oliveira, N. A. Macêdo, P. F. Cristaldo, A. P. A. Araújo, and L. Bacci, “Insecticidal activity of indole derivatives against *plutella xylostella* and selectivity to four non-target organisms,” *Ecotoxicology*, vol. 28, pp. 973–982, Aug. 2019.

## Bibliografía III

- [8] J. Barluenga and C. Valdés, “Five-Membered Heterocycles: Indole and Related Systems,” *Modern Heterocyclic Chemistry*, vol. 1, pp. 377–531, 2011.
- [9] A. Martínez, M. V. Vázquez, J. L. Carreón-Macedo, L. E. Sansores, and R. Salcedo, “Benzene fused five-membered heterocycles. A theoretical approach,” *Tetrahedron*, vol. 59, no. 34, pp. 6415–6422, 2003.
- [10] V. Bocchi and G. Palla, “High Yield Selective Bromination and Iodination of Indoles in N,N -Dimethylformamide,” *Synthesis*, vol. 1982, no. 12, pp. 1096–1097, 1982.

## Bibliografía IV

- [11] Y. Zhao and D. G. Truhlar, “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 function,” *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 120, no. 1-3, pp. 215–241, 2008.
- [12] A. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, “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,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 113, no. 18, pp. 6378–6396, 2009.

# Bibliografía V

- [13] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, “Quantum mechanical continuum solvation models,” *Chemical Reviews*, vol. 105, no. 8, pp. 2999–3093, 2005.
- [14] C. Morell, A. Grand, and A. Toro-Labbé, “New dual descriptor for chemical reactivity,” *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 1, pp. 205–212, 2005.
- [15] A. V. Marenich, S. V. Jerome, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, “Charge model 5: An extension of hirshfeld population analysis for the accurate description of molecular interactions in gaseous and condensed phases,” *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 8, no. 2, pp. 527–541, 2012.

# Bibliografía VI

- [16] C. H. Suresh, “Molecular electrostatic potential approach to determining the steric effect of phosphine ligands in organometallic chemistry,” *Inorganic Chemistry*, vol. 45, no. 13, pp. 4982–4986, 2006.
- [17] F. B. Sayyed and C. H. Suresh, “An electrostatic scale of substituent resonance effect,” *Tetrahedron Letters*, vol. 50, no. 52, pp. 7351–7354, 2009.
- [18] F. Bhasha and S. Cherumuttathu, “Quantification of substituent effects using molecular electrostatic potentials: Additive nature and proximity effects,” *New Journal of Chemistry*, vol. 33, no. 12, pp. 2465–2471, 2009.

## Bibliografía VII

- [19] V. V. Divya, F. B. Sayyed, and C. H. Suresh, “Substituent Effect Transmission Power of Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, Thiophenyl, and Polyacene Spacers,” *ChemPhysChem*, vol. 20, no. 13, pp. 1752–1758, 2019.
- [20] T. Lu and F. Chen, “Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer,” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 33, pp. 580–592, 2012.

*A mi padre, familia y amigos.  
Al grupo de Química-Física Teórica  
A la Universidad de Antioquia*