

## PREDICCIÓN TEÓRICA DE LA CONSTANTE DE SUSTITUYENTE DE HAMMETT USANDO EL ÍNDICE DE ELECTROFILICIDAD

### THEORETICAL PREDICTION OF SUBSTITUENT CONSTANT HAMMETT USING ELECTROPHILICITY INDEX

CARLOS F. RIVAS<sup>1</sup>, JESÚS NÚÑEZ<sup>2</sup>, EDGAR MARQUEZ<sup>3</sup>

Universidad de Oriente, <sup>1</sup> Núcleo de Monagas, Departamento de Ciencias, Maturín, Venezuela,  
<sup>3</sup> Núcleo de Sucre, Escuela de Ciencias, Departamento de Química, Cumaná, Venezuela, <sup>2</sup> Universidad  
Politécnica Territorial del Oeste de Sucre, Departamento de Biología, Cumaná, Venezuela.  
E-mail: crivas@udo.edu.ve.com

#### RESUMEN

El índice de electrofilicidad ( $\omega$ ) es un descriptor global que permite estimar parámetros experimentales. Se utilizó como molécula modelo el alcohol  $\beta$ -fenilvinílico sustituido en *para* por 40 grupos funcionales. Los valores de  $\omega$  para los derivados fueron calculados utilizando la Teoría de la Densidad Funcional (DFT) con los métodos B3LYP/6-31G\*, B3LYP/6-311G\* y B3LYP/6-311G\*\* usando el programa Gaussian'03. La electrofilicidad se calculó utilizando los orbitales de frontera HOMO y LUMO. Al graficar  $\omega$  vs  $\sigma$  se observó una baja correlación lineal, con un coeficiente de regresión de  $R^2 = 0,54$ . Una mejor correlación se encontró con un ajuste polinómico de segundo grado, sin embargo el  $R^2$  fue de 0,82. La baja correlación es debida a que las constantes de sustituyentes de Hammett ( $\sigma$ ) se determinaron en un medio polar (por ejemplo  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ), la cual contiene el efecto electrónico y la polarización debido al medio. Cuando los sustituyentes se redujeron a 25, la correlación mejoró significativamente ( $R^2 = 0,99$ ) y permitió obtener la ecuación  $\sigma_\omega = -0,88\omega^2 + 3,52\omega - 3,07$ ; donde  $\sigma_\omega$  representa la contribución electrónica pura de la constante de sustituyente de Hammett.

**PALABRAS CLAVE:** Química computacional.

#### ABSTRACT

Electrophilicity index ( $\omega$ ) is a global descriptor to estimate experimental parameters. The model molecule used was  $\beta$ -phenylvinyl alcohol, substituted in *para* by 40 functional groups. The values of  $\omega$  for the derivatives were calculated by using a Density Functional Theory (DFT) method of B3LYP/6-31G\*, B3LYP/6-311G\* and B3LYP/6-311G\*\* with Gaussian'03 program. Electrophilicity was calculated using the frontier orbitals HOMO and LUMO. Plotting of  $\sigma$  vs.  $\omega$ , showed a low linear correlation with a regression coefficient of  $R^2 = 0.54$ . A better correlation was found with a second-degree polynomial fit, but the  $R^2$  was 0.82. The low correlation is due to the Hammett substituent constants ( $\sigma$ ) were determined in a polar medium (eg  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ), which contains the electronic effect and the polarization to the environment. When the substituents were reduced to 25, the correlation improved significantly ( $R^2 = 0.99$ ) and allows to obtain the equation  $\sigma_\omega = -0.88\omega^2 + 3.52\omega - 3.07$ ; where  $\sigma_\omega$  represents the pure electronic contribution of Hammett substituent constant.

**KEY WORDS:** Computational chemistry.

#### INTRODUCCIÓN

El índice de electrofilicidad ( $\omega$ ) es una medida de la estabilización energética que ocurre cuando el sistema adquiere una carga adicional del ambiente. Al combinar un descriptor global (electrofilicidad, potencial electrónico químico, entre otros) con alguna magnitud experimental (por ejemplo toxicidad,  $\text{pK}_a$ , entre otros) se puede lograr establecer modelos matemáticos que permitirán predecir el comportamiento de un compuesto no evaluado experimentalmente (Elango *et al.* 2005).

Parr *et al.* (1999), definieron la electrofilicidad global como un valor numérico intrínseco y surgieron el término "índice de electrofilicidad ( $\omega$ )" como un nuevo descriptor global de átomos y moléculas. Se calcula utilizando la ecuación 1:

$$\omega = \mu^2/2\eta \quad (1)$$

donde  $\mu$  es el potencial electrónico químico y  $\eta$  es la dureza química (Islam y Ghosh 2012).

En muchas aplicaciones numéricas,  $\mu$  y  $\eta$  son calculados a partir de las energías de los orbitales de frontera (HOMO y LUMO). Las ecuaciones 2 y 3 son versiones extensamente usadas, las aproximaciones están basadas en el teorema de Koopman.

$$\eta = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad (2)$$

$$\mu = (E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})/2 \quad (3)$$

Existen muchos modelos de correlación de energía libre, siendo el más utilizado el desarrollado por Hammett

(Hammett 1937), el cual relaciona la magnitud relativa de las constantes de equilibrio con la constante de sustituyente electrónico ( $\sigma$ ) y la constante de reacción ( $\rho$ ). Tal como se muestra en la ecuación 4:

$$\log (K_X/K_H) = \rho \sigma \quad (4)$$

donde  $K_H$  es la constante de ionización para el ácido benzoico en agua a 25°C y  $K_X$  es la constante correspondiente para el ácido benzoico sustituido en *para* (Hansch *et al.* 1991).

La constante de sustituyente ( $\sigma$ ) se refiere a los efectos electrónicos observados (inductivo y resonancia) que imparte un sustituyente particular a una molécula. Los sustituyentes electroattractores tendrán valores positivos de  $\sigma$  y los electrodonadores poseerán signos negativos. A medida que sea más alta la magnitud de  $\sigma$  mayor será su capacidad electrónica (Macchia 2008).

La presente investigación tuvo como objeto obtener una ecuación que permita estimar el efecto electrónico puro de las constantes de sustituyentes ( $\sigma$ ) de Hammett a partir de datos experimentales reportados (Hansch *et al.* 1991). Los valores de  $\sigma_\omega$  serán una herramienta útil para evaluar reacciones en fase gas o en solventes de baja polaridad.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La Figura 1 muestra la representación estructural del compuesto modelo considerado en este estudio.

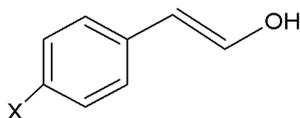


Figura 1. Estructura del alcohol  $\beta$ -fenilvinílico sustituido en *para*.

Las geometrías de las moléculas son optimizadas usando Gaussian'03 (Frisch *et al.* 2003) empleando el método DFT (B3LYP) con las bases 6-31G\*, 6-311G\* y 6-311G\*\*.

Se seleccionaron 40 tipos de grupos funcionales para calcular los índices de electrofilicidad. Se emplearon las ecuaciones 1, 2 y 3 para determinar los valores de  $\omega$ .

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Por medio de los cálculos mecánico-cuánticos se generó la información pertinente a las moléculas evaluadas, tal como energía, momento dipolar, distribución poblacional, energía de los orbitales moleculares, entre otros. Del

conocimiento de los valores descritos anteriormente se pueden determinar una gran variedad de descriptores globales como: índice de electrofilicidad, dureza química, electronegatividad, funciones de Fukui, entre otros.

Se utilizó la simulación computacional para estimar la energía de los orbitales de frontera HOMO y LUMO para el alcohol modelo y sus derivados sustituidos. Específicamente se usó el índice de electrofilicidad para predecir la constante de sustituyente de Hammett.

En la Tabla 1 se exhiben los índices de electrofilicidad utilizando diferentes bases para los 40 sustituyentes extraídos del trabajo de investigación publicado por Hansch *et al.* (1991). Los índices de electrofilicidad obtenidos teóricamente no mostraron cambios significativos con respecto al tamaño de las bases 6-31G\*, 6-311G\* y 6-311G\*\*.

Tabla 1. Índice de electrofilicidad (eV) para los derivados del alcohol  $\beta$ -fenilvinílico utilizando B3LYP con diferentes bases.

Grupo	$\omega$ , Base		
	6-31G*	6-311G*	6-311G**
NO	3,65	3,46	3,39
SMe <sub>2</sub> <sup>+</sup>	6,33	6,13	5,88
NMe <sub>2</sub> <sup>+</sup>	5,17	5,03	4,90
COCF <sub>3</sub>	2,25	2,23	2,23
NO <sub>2</sub>	3,54	3,35	3,28
PMe <sub>3</sub> <sup>+</sup>	5,51	5,33	5,11
CN	2,02	2,05	2,06
C(CF <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,90	1,93	1,96
CF <sub>3</sub>	1,90	1,95	1,96
COMe	2,10	2,12	2,13
COEt	2,10	2,12	2,12
COCHMe <sub>2</sub>	2,07	2,10	2,12
CCl <sub>3</sub>	2,15	2,15	2,15
CO <sub>2</sub> Et	1,88	1,91	1,92
CO <sub>2</sub> H	2,10	2,12	2,12
CO <sub>2</sub> Me	1,91	1,92	1,93
COPh	2,21	2,24	2,25
CHO	2,38	2,38	2,37
CONH <sub>2</sub>	1,76	1,85	1,88
CONHMe	1,62	1,69	1,71
OCOMe	1,51	1,57	1,60
CBr <sub>3</sub>	2,52	2,49	2,48
C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	2,12	2,14	2,16
Br	1,42	1,53	1,55
Cl	1,44	1,51	1,57
SH	1,28	1,37	1,41
SiH <sub>3</sub>	1,36	1,43	1,46
F	1,37	1,41	1,44
H	1,21	1,32	1,35
SMe	1,17	1,26	1,32
Ph	1,39	1,43	1,49
SiMe <sub>3</sub>	1,24	1,35	1,38
Pr	1,17	1,23	1,26
Et	1,17	1,28	1,32
Me	1,15	1,23	1,27
OMe	1,07	1,16	1,22
OSiMe <sub>3</sub>	0,98	1,05	1,10
OH	1,14	1,26	1,29
NH <sub>2</sub>	0,86	0,92	0,95
NMe <sub>2</sub>	0,81	0,89	0,94

Particularmente, se observó que los valores predichos para los sustituyentes catiónicos ( $\text{SMe}_2^+$ ,  $\text{NMe}_3^+$  y  $\text{PMe}_3^+$ ) son muy elevados. Este comportamiento se puede explicar porque son los grupos que poseen mayor carácter electroattractor; por lo tanto, tienen la tendencia de estabilizar con mayor grado un electrón adquirido desde su entorno.

En la Figura 2 se muestra la gráfica de  $\sigma$  vs  $\omega$ . Se realizó un ajuste lineal obteniendo un bajo coeficiente de correlación ( $R^2 = 0,54$ ). Sin embargo, al hacer un ajuste polinómico de segundo grado mejoró significativamente el coeficiente de correlación ( $R^2 = 0,82$ ).

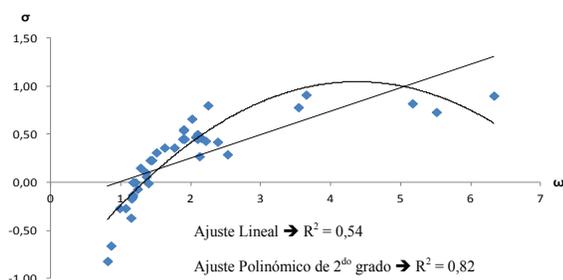


Figura 2. Gráfica de  $\sigma$  vs  $\omega$  para la serie del alcohol  $\beta$ -fenilvinílico sustituido en *para*.

La baja correlación es debida a que las constantes de sustituyentes de Hammett ( $\sigma$ ) se determinaron en un medio polar (por ejemplo  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ ), la cual contiene el efecto electrónico y la polarización del medio (Krygowski *et al.* 2005). De la Tabla 1 se seleccionaron 25 tipos de sustituyentes y se realizó la gráfica de  $\sigma$  vs  $\omega$  (Fig. 3).

Al realizar el ajuste polinómico la correlación mejoró significativamente, se obtuvo un  $R^2 = 0,99$ . El análisis de la gráfica permitió correlacionar el índice de electrofilicidad y la constante de sustituyente de Hammett.

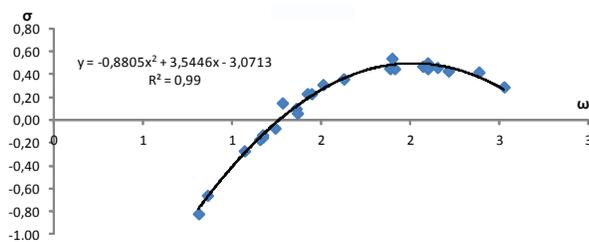


Figura 3. Gráfica de  $\sigma$  vs  $\omega$  para la sub-serie del alcohol  $\beta$ -fenilvinílico

La ecuación 5 estima la contribución electrónica pura de la constante de sustituyente de Hammett ( $\sigma_\omega$ ).

$$\sigma_\omega = -0,88\omega^2 + 3,52\omega - 3,07 \quad (5)$$

En la Tabla 2 se muestran los valores de las constantes de sustituyentes de Hammett estimados teóricamente por medio de la ecuación 5, utilizando el nivel de teoría B3LYP y la base 6-31G\*\*. La discrepancia entre los valores de  $\sigma$  y  $\sigma_\omega$  se debe, como se ha mencionado anteriormente, al efecto que ejerció el solvente sobre la magnitud experimental.

Los valores estimados de  $\sigma_\omega$  para los halógenos, indican que a mayor electronegatividad más alto será el carácter electrodonador; esto se debe a que este tipo de sustituyente opera fundamentalmente a través del efecto inductivo. Al comparar los grupos  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CCl}_3$  y  $\text{CBr}_3$  se observó que se rigen por el efecto inductivo, se conserva la tendencia que a mayor electronegatividad del halógeno más alto será el valor de  $\sigma_\omega$ .

La similitud de los valores calculados de  $\sigma_\omega$  para los grupos  $\text{COMe}$ ,  $\text{COEt}$ ,  $\text{COCHMe}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$  y  $\text{CO}_2\text{Et}$  se puede explicar a través de la transferencia electrónica por el efecto de resonancia.

Los valores de  $\sigma$  para los radicales alquílicos tienden a incrementar a medida que aumenta el tamaño del sustituyente. Sin embargo, al aplicar el modelo planteado en la ecuación 5, se obtienen magnitudes equivalentes (aproximadamente  $-0,13$ ); las constantes  $\sigma_\omega$  calculadas teóricamente resultaron poseer un carácter electrodonador más débil.

Tabla 2. Constantes de sustituyente de Hammett  $\sigma$  y  $\sigma_\omega$  para la serie del alcohol  $\beta$ -fenilvinílico utilizando B3LYP/631G\*\*.

Sustituyente	$\sigma$	$\sigma_\omega$
$\text{CF}_3$	0,54	0,48
$\text{COMe}$	0,50	0,49
$\text{COEt}$	0,48	0,49
$\text{COCHMe}_2$	0,47	0,49
$\text{CCl}_3$	0,46	0,48
$\text{CO}_2\text{Et}$	0,45	0,48
$\text{CO}_2\text{H}$	0,45	0,49
$\text{CO}_2\text{Me}$	0,45	0,49
$\text{COPh}$	0,43	0,46
$\text{CHO}$	0,42	0,38
$\text{CONHMe}$	0,36	0,36
$\text{OCOMe}$	0,31	0,27
$\text{CBr}_3$	0,29	0,27
$\text{Br}$	0,23	0,19
$\text{Cl}$	0,23	0,21
$\text{SH}$	0,15	0,02
$\text{SiH}_3$	0,10	0,12
$\text{F}_3$	0,06	0,13
$\text{SiMe}_3$	-0,07	-0,03
$\text{Pr}$	-0,13	-0,13
$\text{Et}$	-0,15	-0,13
$\text{Me}$	-0,17	-0,15
$\text{OMe}$	-0,27	-0,29
$\text{NH}_2$	-0,66	-0,67
$\text{NMe}_2$	-0,82	-0,78

La nueva escala  $\sigma_{\omega}$  permitirá evaluar las reacciones en fase gas o en solventes de baja polaridad.

### CONCLUSIONES

La constante de sustituyente pura de Hammett fue estimada por medio de un ajuste polinómico de segundo grado al graficar  $\sigma$  vs  $\omega$ . El índice de electrofilicidad resultó ser una herramienta útil para estimar la constante de sustituyente pura de Hammett. La nueva escala  $\sigma_{\omega}$  elimina las interferencias debidas a la polarización generada por el solvente polar cuando se estimaron experimentalmente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ELANGO M, PRATHASARATHI R, KARTHIK G, SABELLULLAH M, SUBRAMANIAN V, VENKATASUBRAMANIAN N, SAKAR U, CHATTARAJ P. 2005. Relationship between electrophilicity index, Hammett constant and nucleus-independent chemical shift. *J. Chem. Sci.* 117(1):61-65.
- FRISCH M, TRUCKS G, SCHLEGEL H, SCUSERIA G, ROBB M, CHEESEMAN J, ZAKRZEWSKI V, MONTGOMERY J, STRATMANN R, BURANT J, DAPPRICH S, MILLAM J, DANIELS A, KUDIN K, STRAIN M, FARKAS O, TOMASI J, BARONE V, COSSI M, CAMMI R, MENNUCCI B, POMELLI C, ADAMO C, CLIFFORD S, OCHTERSKI J, PETERSSON G, AYALA P, CUI Q, MOROKUMA K, MALICK D, FOX D, RABUCK A, RAGHAVACHARI K, FORESMAN J, CIOSLOWSKI J, ORTIZ J, STEFANOV B, LIU G, LIASHENKO A, PISKORZ P, KOMAROMI I, GOMPERTS R, MARTIN R, KEITH T, AL-LAHAM M, PENG C, NANAYAKKARA A, GONZALEZ C, CHALLACOMBE M, GILL P, JOHNSON B, CHEN W, WONG M, ANDRES J, GONZALEZ C, HEAD-GORDON M, REPLOGLE E, POPLE J. 2003. Gaussian 03, Revision A.6; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA.
- HAMMETT L. 1937. The effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* 59:96-103.
- HANSCH C, LEO A, TAFT W. 1991. A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters. *Chem. Rev.* 91(2):165-195.
- ISLAM N, GHOSH D. 2012. On the electrophilic character of molecules through its relation with electronegativity and chemical hardness. *Int. J. Mol. Sci.* 13:2160-2175.
- KRYGOWSKI T, STEPIEN B, CYRANSKI M. 2005. How the substituent effect influences p-electron deslocalisation in the ring of reactants in the reaction defining the Hammett substituent constants  $s_m$  and  $s_p$ . *Int. J. Mol. Sci.* 6:45-51.
- MACCHIA G. 2008. Theoretical prediction of linear free energy relationships using proton nucleomers. *J. Phys. Org. Chem.* 21:136-145.
- PARR R, VON SZENTPÁLY L, LIU S. 1999. Electrophilicity index. *J. Am. Chem. Soc.* 121:1922-1924.