



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**REVISIÓN DE MÉTODOS DESARROLLADOS PARA EVALUAR
AROMATICIDAD EN LOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS.**

LEON MANUEL NAVARRO ARCHBOLD

FACULTAD DE CIENCIAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS-QUÍMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
Bogotá, D.C., Colombia

2014

**REVISIÓN DE MÉTODOS DESARROLLADOS PARA EVALUAR
AROMATICIDAD EN LOS COMPUESTOS HETEROCÍCLICOS.**

LEON MANUEL NAVARRO ARCHBOLD

Trabajo Final presentado como requisito parcial para optar al título de:

MAGISTER EN CIENCIAS -QUÍMICA

AUGUSTO RIVERA UMAÑA, Dr. Sc

DIRECTOR

FACULTAD DE CIENCIAS

MAESTRÍA EN CIENCIAS-QUÍMICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Bogotá, D.C., Colombia

2014

DEDICATORIA

A mi madre razón de mi fortaleza.

A mi padre toda mi gratitud y aprecio para esa maravillosa persona.

A mis hermanos pilares en este camino de la vida.

AGRADECIMIENTOS

A mi director, el Dr. Augusto Rivera Umaña, por su dedicación y total entrega para la culminación satisfactoria de todo nuestro esfuerzo.

A los Dres. Jesús Valencia y Jaime Ríos, por la cantidad de conocimientos compartidos que serán de gran aprovechamiento académico.

A mis compañeros de maestría por todo el apoyo brindado.

CONTENIDO

Resumen	Pág. 8
Objetivos	Pág. 10
Introducción	Pág. 11
1. Aromaticidad: concepto y definiciones	Pág. 13
1.1. Variación del grado de aromaticidad con el ambiente molecular	Pág. 17
1.2. Variación de la aromaticidad con la planaridad	Pág. 18
1.3. Dificultades para establecer una escala cuantitativa de Aromaticidad	Pág. 20
2. Índices de aromaticidad	Pág. 21
2.1. Criterio energético	Pág. 22
2.2. Criterio magnético	Pág. 24
2.3. Criterio geométrico	Pág. 26
2.4. Carácter aromático desde el punto de vista de reactividad química	Pág. 28
3. Heteroaromaticidad	Pág. 30
3.1. Métodos desarrollados para la evaluación cuantitativa de la Aromaticidad	Pág. 33
Conclusiones	Pág. 37
Bibliografía	Pág. 38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura de Kekulé	Pág. 13
Figura 2. Centrosimetría en benceno	Pág. 18
Figura 3. Esquema de 5-metaciclofano indicando el plegamiento del anillo	Pág. 18
Figura 4. Calores de hidrogenación (en kcal·mol ⁻¹) para calcular la ER del benceno.	Pág. 23
Figura 5. Reacción isodésmica y reacción homodesmótica.	Pág. 24
Figura 6. Campo magnético externo (B_0) induciendo una corriente de anillo diamagnética (a) y paramagnética (b).	Pág. 24
Figura 7. Posibilidades de sustituciones del esqueleto en el anillo de benceno	Pág. 32
Figura 8. Sustituyentes X e Y para los posibles bencenos mono y disustituidos	Pág. 32

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de aromaticidad y anti aromaticidad.

Pág. 22

Resumen

La aromaticidad ha sido uno de los paradigmas más importantes en química. Aunque la aromaticidad es difícil de definir y cuantificar; existe un consenso sobre su significado, que está relacionado con la estabilidad, la estructura, las propiedades magnéticas y la reactividad de muchos compuestos orgánicos e inorgánicos. Sin embargo, su cuantificación es más complicada, pues no existe una “unidad de aromaticidad” y, además, esta propiedad se manifiesta de diversas maneras, dando lugar a diferentes escalas basadas en criterios energéticos, estructurales o magnéticos.

El concepto de heteroaromaticidad ha sido formulado como un conjunto de hipótesis teóricas relacionadas con el efecto del heteroátomo en las propiedades aromáticas de heterociclos. Los criterios más importantes de heteroaromaticidad se discuten en esta revisión sobre la base de este concepto.

Palabras claves: Aromaticidad, paradigma, energía de estabilización aromática, energía de resonancia, modelo del oscilador armónico, diatrópica, susceptibilidad diamagnética, desplazamiento químico de protón RMN.

Abstract

Aromaticity has been one of the most important paradigms in Chemistry. Although aromaticity is difficult to define and quantify; it is generally accepted that it refers to stability, structure, magnetic properties and reactivity of many organic and inorganic compounds. However, its quantification is more problematic since there is not any "aromaticity unit" and this property is manifested in several ways; resulting in a variety of scales based on energetic, structural or magnetic criteria.

The concept of heteroaromaticity has been formulated as a set of theoretical hypotheses related to the effect of the heteroatom on the aromatic properties of heterocycles. The most important criteria for heteroaromaticity are discussed in this review on the basis of this concept.

Keywords: Aromaticity, paradigms, Aromatic Energy Stabilization, Resonance energy , Harmonic Oscillator Model of Aromaticity, diatropic, diamagnetic susceptibility, proton NMR chemical shifts.

OBJETIVO GENERAL

Describir cada uno de los métodos desarrollados para evaluar aromaticidad en compuestos heterocíclicos analizando cómo puede cambiar muchas de las propiedades típicas de la aromaticidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar los conceptos de heteroaromaticidad.
- Identificar las limitaciones al concepto de heteroaromaticidad.
- Categorizar los métodos desarrollados para cuantificar la aromaticidad en compuestos heterocíclicos.
- Comparar las variables que inciden en la aromaticidad de los compuestos heterocíclicos más comunes.

INTRODUCCIÓN

El término 'aromaticidad' es un concepto importante y habitual en química orgánica. Sin embargo, la definición de aromaticidad no es clara y varios criterios, incluyendo el energético, el geométrico y los parámetros magnéticos, se han utilizado para explicar este concepto. La aromaticidad en general se ha definido como la diferencia entre las energías de resonancia de electrones π de un compuesto cíclico no conjugado π y un compuesto cíclico conjugado π . Esto se presentó como la regla $(4n + 2) \pi$ de la teoría del orbital molecular de Hückel (HMO). Aunque la definición de aromaticidad en la Teoría HMO es comprensible, en compuestos complejos, tales como moléculas no planares, el tratamiento sigue siendo difícil. Schleyer *et al.* propuso el desplazamiento químico independiente del núcleo (NICS) como índice de aromaticidad basándose en propiedades magnéticas y este índice se ha utilizado en muchos estudios. Los valores de NICS pueden ser adecuados para la clasificación de aromaticidad y antiaromaticidad, pero sus valores actuales son inadecuados para poner algunas sustancias químicas en un orden apropiado. Bultinck *et al.* manifestaron que los valores de NICS no indicaron las naturalezas individuales de los anillos aromáticos específicos en los hidrocarburos aromáticos policíclicos y Stanger mostró que las aromaticidades relativas de cada anillo en un sistema policíclico (es decir, las aromaticidades locales) no podrían ser estimadas usando NICS. Krygowski *et al.* propuso el modelo del oscilador armónico (HOMA) como un índice de aromaticidad y esta se calcula a partir de datos de alargamientos y alternancias en la longitud de enlace. Sin embargo, el índice HOMA es difícil de usar en compuestos complejos tales como moléculas no planares y/o los no hidrocarburos [1].

De acuerdo con la regla de Hückel, sistemas conjugados monocíclicos planares que contiene $(4n + 2)$ electrones π ($n = 0, 1, 2, 3, \dots$) se consideran aromáticos. Este concepto sigue siendo válido para sistemas condensados polinucleares si el número Hückel de electrones π se encuentran en orbitales atómicos periféricos. En principio, puede ocurrir la formación de un conjunto de electrones π aromáticos debido a los orbitales π no sólo de átomos de carbono sino también de otros átomos. Así, además de compuestos carbocíclicos tales como benceno y naftaleno, existe una extensa clase de estructuras heteroaromáticas.

Durante muchas décadas, el concepto de aromaticidad ha permanecido como uno de los problemas teóricos centrales en la química orgánica. El desarrollo de este concepto se ha dado en función del progreso de la química teórica y los avances en la síntesis orgánica. En los últimos años ha habido un progreso considerable en la síntesis de nuevos tipos de estructuras heteroaromáticas incluyendo heteroanulenos, análogos de pirrol y piridina que contienen elementos pesados de los grupos V y VI como heteroátomos, heterociclos con múltiples heteroátomos e incluso análogos completamente inorgánicos del benceno, el análisis de las propiedades de estos compuestos indica el gran efecto del heteroátomo en sus propiedades físico-químicas y en su reactividad. En este contexto, existe una

completa justificación en el marco del concepto general de la aromaticidad para delimitar el problema de la heteroaromaticidad. El aspecto clave de este problema es el efecto de la naturaleza del heteroátomo que incluye su hibridación, electronegatividad y la estereoquímica en la aromaticidad [2]. Este es el enfoque empleado en la presente revisión mientras que los criterios más importantes de heteroaromaticidad son tratados en el segundo capítulo, finalizamos en el tercer capítulo con una breve descripción de los métodos desarrollados para la evaluación cuantitativa de la aromaticidad en los compuestos heterociclos. Esta revisión no pretende ser un resumen exhaustivo de la información acumulada sobre este tema.

1. Aromaticidad: Conceptos y definiciones

El concepto de aromaticidad es la piedra angular para entender y racionalizar la estructura y por consiguiente el comportamiento químico de los compuestos heterocíclicos aromáticos. Los compuestos cíclicos se dividen rutinariamente en aromáticos, no aromáticos y antiaromáticos y esta clasificación es -cualitativamente hablando- bastante clara. Sin embargo, está bien establecido que aromaticidad es también un concepto cuantitativo pero no es medible experimentalmente de forma directa. Se han aplicado un buen número de técnicas químicas tratando de cuantificar la aromaticidad, pero, expresar cuantitativamente la aromaticidad en términos de reactividad química es difícil y especialmente complicado debido a los factores cinéticos y termodinámicos que están involucrados. Por ello, son los métodos físicos los que se emplean regularmente [3].

Podría decirse que la historia de la aromaticidad, comenzó con el aislamiento de benceno por Michael Faraday en 1825, ya que antes de ese hecho, se usaba el término aromático para denotar que la molécula poseía un olor agradable y llamaba la atención que había moléculas estables a pesar de tener alto grado de insaturación. Los derivados del benceno presentaron un enigma para los químicos estructurales en que, si bien los anillos de benceno tenían tres dobles enlaces, se sometieron a sustitución en lugar de adición al ser tratados con reactivos tales como bromo y ácido nítrico. Ninguna explicación adecuada de su comportamiento fue presentada antes del desarrollo de la mecánica cuántica [4]. Desde el aislamiento del benceno, han aparecido muchas definiciones o criterios para establecer la aromaticidad en las moléculas orgánicas. Algunos momentos trascendentales son:

1865 Kekulé propuso la fórmula actualmente aceptada para el benceno (figura 1) e introdujo el término "aromaticidad" para denotar la deficiencia de hidrógeno en estos compuestos al ser comparados con los alifáticos del mismo número de átomos de carbono.

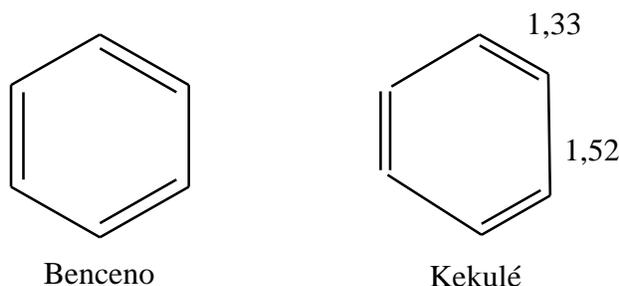
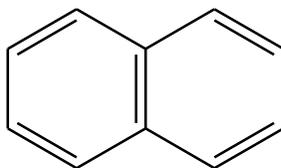


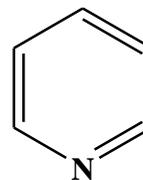
Figura 1. Estructura de Kekulé

1866 Erlenmeyer definió aromaticidad con base en la reactividad química, precisando que en las moléculas aromáticas, la sustitución es más favorable que la

adición y propuso la fórmula del naftaleno 1 tal y como la conocemos hoy. Un poco después, Körner y Dewar propusieron la fórmula de la piridina 2.



1.



2.

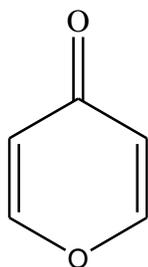
1910 Pascal encontró que la susceptibilidad molecular de una sustancia diamagnética es una propiedad aditiva de sus componentes atómicos y sus enlaces.

1924 Arndt planteó estructuras mesoméricas para explicar las reacciones de protonación y metilación de la 4-pirona 3, por lo que puede también incluirse entre los pioneros de la teoría del sexteto aromático

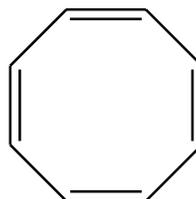
1925 Armit y Robinson explicaron la aromaticidad de los heterociclos de cinco miembros, con base en el sexteto de electrones π presente en el anillo gracias a los pares no compartidos del heteroátomo.

1931 Hückel justificó y generalizó la teoría del sexteto como condición para la aromaticidad y postuló su regla de que un compuesto cíclico, conjugado y plano es aromático si tiene $(4n+2)$ electrones π .

1936 En años anteriores, Thiele postuló que la conjugación cíclica es una condición suficiente y necesaria de aromaticidad, lo que fue prontamente rebatido por Willstatter quien demostró experimentalmente que el ciclooctatetraeno 4 no es aromático así como tampoco lo es el ciclobutadieno 5, que por el contrario es antiaromático. Todas estas ideas fueron refinadas por Pauling, cuya teoría del enlace valencia condujo a resultados similares a la teoría del orbital molecular de Hückel.



3.



4.



5.

1937 London desarrolló una descripción sencilla. La contribución de la corriente del anillo a la susceptibilidad magnética se llama el diamagnetismo de London. Es fuertemente anisotrópico, siendo grande en la dirección normal al plano del anillo y pequeño o cero en el plano.

1956 Pople estableció que la aromaticidad se puede definir como la habilidad de inducir y mantener una corriente electrónica anular y la manera más fácil de determinarla es con los desplazamientos químicos en el respectivo espectro de RMN ^1H .

1969 Dauben realizó un estudio moderno de exaltación de la susceptibilidad diamagnética

1970 anisotropía de susceptibilidad magnética (Flygare)

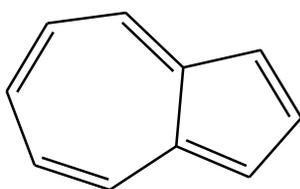
1980 Cálculos IGLO, química cuántica de propiedades magnéticas: los desplazamientos químicos, susceptibilidades magnéticas y anisotropías de susceptibilidad magnética (Kutzelnigg) [5].

Existen tres aproximaciones para cuantificar la aromaticidad: **a)** El aumento en la estabilidad termodinámica con base en la escala de energía; **b)** La geometría del anillo, que fue propuesta como criterio del grado de aromaticidad ya que actualmente, las longitudes de enlace tanto inter- como intramoleculares se miden fácilmente mediante experimentos rutinarios de rayos X. Con base en estas medidas, ha sido empleado exitosamente el concepto de modelo de oscilador armónico de aromaticidad (HOMA por su sigla en inglés) como evidencia del carácter aromático en muchos sistemas de electrones π . Este modelo, relaciona la disminución de la aromaticidad con dos factores: el uno, geométrico (GEO), describe la alternancia en la longitud de los enlaces, y el otro, energético (EN), describe el alcance de la longitud del enlace principal; y, **c)** Las medidas de las propiedades magnéticas que conducen a una buena aproximación cuantitativa de aromaticidad [3].

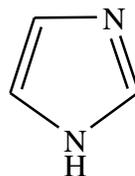
La aromaticidad está asociada ahora con arreglos cíclicos de electrones móviles con simetrías favorables. En contraste, las propiedades de simetría desfavorables de los sistemas antiaromáticos conducen a estructuras electrónicas localizadas, en lugar de estructuras electrónicas deslocalizadas. Los arreglos de "electrones móviles" no están restringidos a π , pueden ser σ o una mezcla de caracteres. Esto último se ilustra por los estados de transición de reacciones electrocíclicas permitidas, que M.G. Evans en 1938 describe como aromáticos. La exaltación de la susceptibilidad diamagnética es la única propiedad medible que está asociada exclusivamente con la aromaticidad [5].

1.1 Variación del grado de aromaticidad con el ambiente molecular

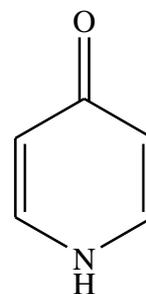
A pesar de todas estas complicaciones y dificultades para definir y medir cuantitativamente la aromaticidad, recientemente se ha demostrado que la aromaticidad clásica de la mayoría de heterociclos y de algunos carbociclos aumenta con la polaridad del medio. Mientras que el benceno centrosimétrico no tiene momento dipolar (figura 2), los momentos dipolares de por ejemplo azuleno **6**, imidazol **7** y 4-piridona **8**, aumentará significativamente desde la fase gaseosa a la disolución de dioxano, al igual que sus aromaticidades, ambos medidos por varios criterios experimentales y según lo evaluado por el cálculo.



6.



7.



8.

Las aromaticidades medida por HOMA de los anillos de benceno del *p*-nitrosfenolato de sodio trihidratado (0.460) y de *p*-nitrosfenolato de magnesio hexahidratado (0.630) dependerán en gran medida de la capa de hidratación del anión *p*-nitrosfenolato. En el caso del trihidrato de sodio, la hidratación ocurre principalmente en el oxígeno del grupo NO y la transferencia de carga intramolecular del oxígeno fenolato al grupo nitroso aumenta la estructura canónica quinoide que conduce a la desaromatización. El hexahidrato de magnesio está casi igualmente hidratado en ambos grupos funcionales, la transferencia de carga desde el grupo oxo al nitroso es más pequeña y el compuesto es menos quinoide y más aromático [6].

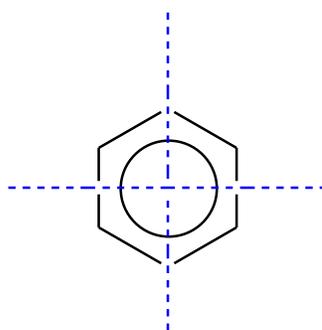


Figura 2. Centrosimetría en benceno

1.2 Variación de la aromaticidad con la planaridad

Se ha asumido que la planaridad es una condición importante para la aromaticidad. Índices de aromaticidad permiten una estimación cuantitativa de hasta donde disminuye su carácter aromático rompiendo la planaridad de sistemas de electrones π . Bickelhaupt mostró que [5] metaciclofano existe en una conformación de barco con una fuerte flexión como se muestra en la figura 3, sin embargo en el anillo de benceno las señales RMN ^1H son todavía esencialmente aromáticas (δ está en el intervalo 6,75 a 7,85) y el HOMA es tan alto como 0.985. Otro ejemplo es que la geometría molecular y HOMA de tensión $[n]$ (2,7) pireneofano muestra sólo una ligera disminución del carácter aromático en comparación con el pireno sin distorsión. El carácter aromático en naftalenos octasustituidos depende significativamente del tamaño del sustituyente: el HOMA del naftaleno es 0.810.

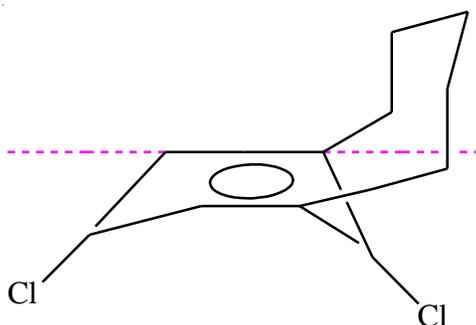


Figura 3. Esquema de 5-metaciclofano indicando el plegamiento del anillo $\alpha_1 = 26.8^\circ$, $\alpha_2 = 12^\circ$.

Para naftalenos octasustituidos con X= metilo, S-fenilo, flúor y cloro, el HOMA está en el intervalo de 0.71-0.74 y está levemente doblado, con una desviación máxima de átomos de carbono alejados del plano de 0.29 Å. Para octabromonaftalenos, el HOMA cae a 0,43 y las desviaciones máximas aumentan a 0.43 Å. Aparentemente

pequeñas desviaciones de planaridad tienen poco efecto, pero mayores desviaciones disminuyen significativamente aromaticidad [6].

1.3 Dificultades para establecer una escala cuantitativa de Aromaticidad

(I) las medidas experimentales de cualquier parámetro con frecuencia no están disponibles para una amplia gama de compuestos.

(II) Los errores en las mediciones experimentales surgen de la necesidad de utilizar los datos obtenidos por diferentes investigadores en distintos lugares, o del hecho de que con frecuencia constituyen pequeñas diferencias entre amplios valores medidos.

(III) La mayoría de los métodos teóricos requieren el supuesto de parámetros para los heteroátomos y no existe un acuerdo general sobre los valores que deben tomarse para estos parámetros.

(IV) Una incertidumbre en particular, afectando métodos teóricos y experimentales por igual, es la necesidad de comparación de los compuestos aromáticos actuales con modelos no aromáticos; la definición precisa de estos modelos no es fácil [7].

2. ÍNDICES DE AROMATICIDAD

Se definen diversas medidas cuantitativas de aromaticidad conocidas como 'índices de aromaticidad'. La formulación de cualquier definición cuantitativa de la aromaticidad debe cubrir dos perspectivas distintas: en primer lugar la de la molécula en su estado electrónico fundamental y en segundo lugar de la reactividad, que depende en la diferencia de energía entre el estado fundamental y un estado de transición hacia un intermedio. Se considera totalmente aromáticos aquellos sistemas cíclicos de electrones π que cumplan con todas las características de carácter aromático, mientras que los que siguen algunas, pero no todas son parcialmente aromáticos [6].

En los últimos años se han propuesto numerosos índices de aromaticidad basados en las características energéticas, estructurales, magnéticas y electrónicas, pero debido a sus múltiples manifestaciones, no existe ninguna escala universal que sea aplicable a cualquier tipo de compuestos. Su evaluación se hace principalmente a partir de medidas energéticas, magnéticas y estructurales [8].

Tabla 1. Criterios de aromaticidad y antiaromaticidad

Propiedad	Aromático	Olefínico	Antiaromático
(i) <i>Naturaleza electrónica</i>	(4n+2) electrones π conjugación cíclica	No hay conjugación cíclica	4n electrones π conjugación cíclica
(ii) <i>Energía</i>			
Conjugación cíclica	Estabilización	Estándar	Desestabilización
Deslocalización	Aumento	Estándar	Disminución
Brecha HOMO-LUMO	Grandes	Estándar	Pequeñas
(iii) <i>Geometría</i>			
Longitudes de enlaces	Igualdad	Alternancia	Alternancia
(iv) <i>Propiedades magnéticas</i>			
Anisotropía	Aumentada		Reducida
Exaltación	Grandes		Mínimas
Desplazamientos en espectroscopía RMN ^1H	Diatrópico (desplazamiento a campo bajo)		Paratrópico (desplazamiento a campo alto)
Calculos ab initio de NICS	Negativamente grande		Positivamente grande
(v) <i>Reactividad</i>			
Estructura química	Benceno p.ej.	Ciclohexadieno p.ej.	Ciclooctatetraeno p.ej.
Retención de la estructura	Sustitución electrofílica	Adición electrofílica	Adición
(vi) <i>Espectroscopía</i>			
Especros en UV	De alta energía	Estándar	De baja energía
Espectros en IR y Raman	Altas simetrías		Bajas simetrías

2.1 Criterio Energético

Las descripciones cuantitativas de aromaticidad usualmente parten de consideraciones de estabilidad termodinámica de compuestos aromáticos. El criterio energético de aromaticidad y antiaromaticidad se basa en las evaluaciones de energías relativas a sistemas de referencia, tales como olefinas o polienos conjugados. Esta estabilidad adicional es conocida con el nombre de energía de resonancia (ER) y constituye la primera medida cuantitativa de la aromaticidad. Su valor se puede estimar experimentalmente mediante la comparación de los calores de combustión o de hidrogenación, como se muestra en la figura 4 para el caso del benceno.

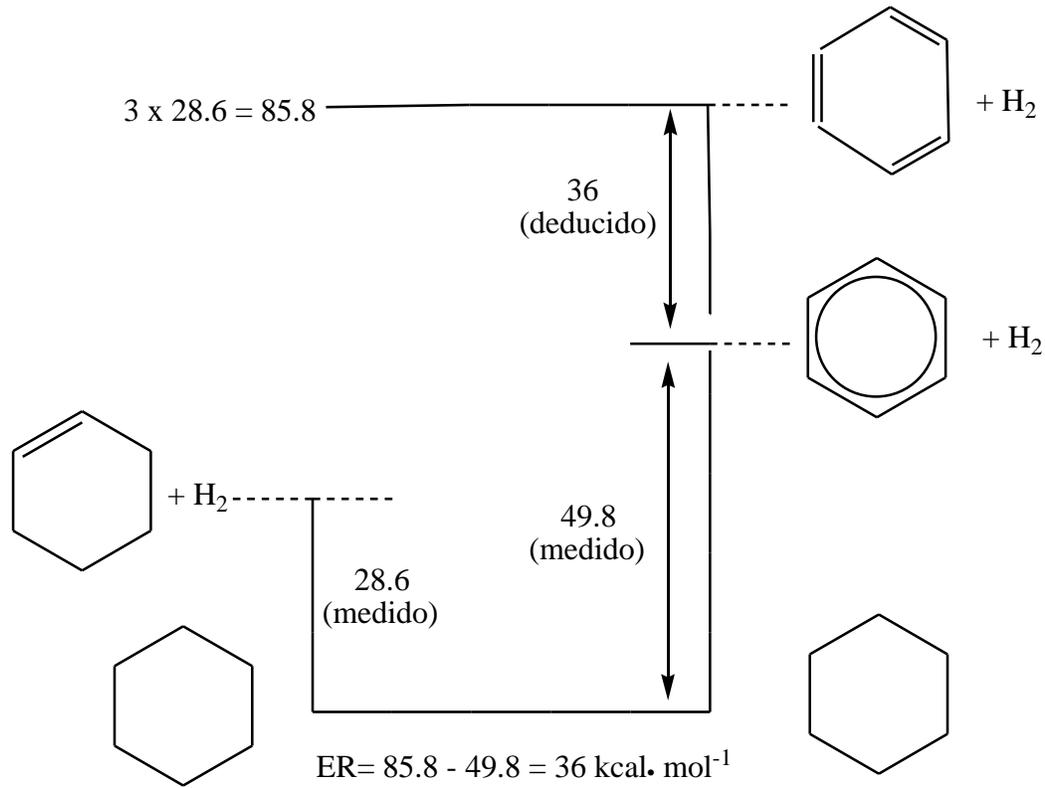


Figura 4. Calores de hidrogenación (en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) para calcular la ER del benceno.

Actualmente se emplean las llamadas reacciones isodésmicas y homodesmóticas para obtener la energía de estabilización aromática (ASE, *Aromatic Energy Stabilization*) mediante cálculos teóricos (Figura 5). Una reacción isodésmica es aquella en la que se conserva el mismo número y tipo de enlaces formales (sencillos, dobles o triples) en ambos lados de la reacción. En una reacción homodesmótica se debe cumplir además que el número de cada tipo de enlaces C – C ($C_{\text{sp}3} - C_{\text{sp}3}$, $C_{\text{sp}2} - C_{\text{sp}3}$, $C_{\text{sp}2} - C_{\text{sp}2}$, $C_{\text{sp}2} = C_{\text{sp}2}$, etc.) y el número de hidrógenos unidos a cada tipo de átomos de carbono ($C_{\text{sp}3}$, $C_{\text{sp}2}$, etc.) sea el mismo en reactivos y en productos [8].

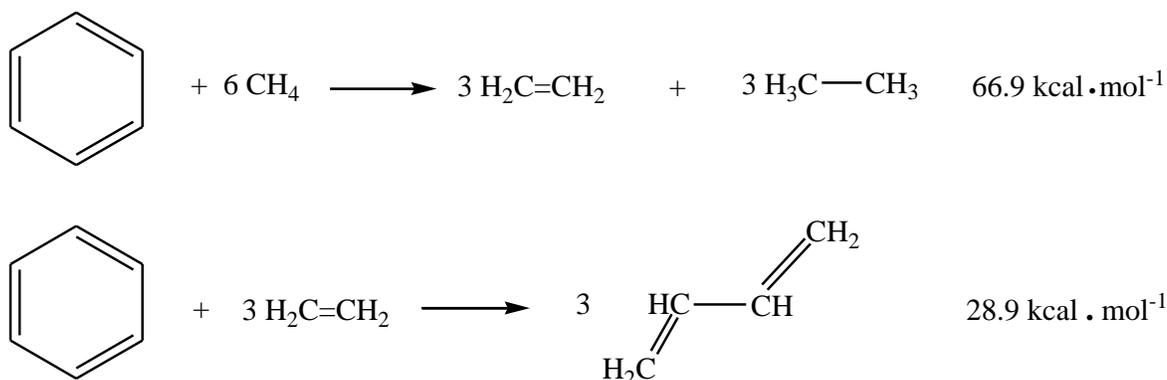


Figura 5. Reacción isodésmica (arriba) y reacción homodesmótica (abajo).

2.2 Criterio Magnético

Las propiedades magnéticas de las moléculas pueden ser determinadas con cierta facilidad. El criterio magnético se basa en la corriente de anillo diamagnética (opuesta al campo) que se genera cuando un compuesto aromático es expuesto a un campo magnético externo (figura 6). En los compuestos antiaromáticos la corriente inducida es paramagnética (que refuerza el efecto del campo). Históricamente, dos propiedades magnéticas se han empleado para la cuantificación del carácter aromático: la susceptibilidad diamagnética y los desplazamientos químicos de protón en RMN [8].

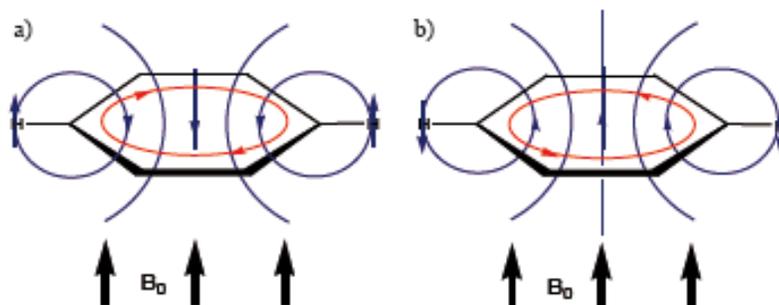
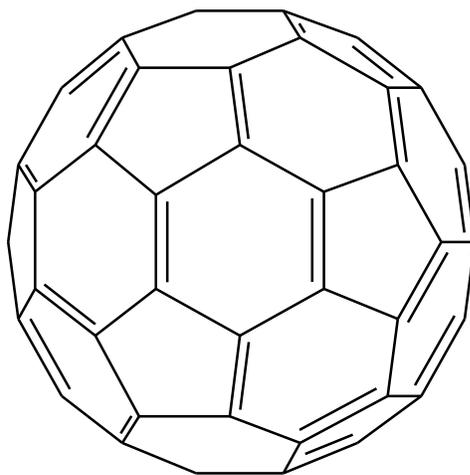


Figura 6. Campo magnético externo (B_0) induciendo una corriente de anillo diamagnética (a) y paramagnética (b).

Desplazamientos químicos RMN ^1H son quizás los criterios más utilizados para la caracterización de aromaticidad y antiaromaticidad. Pople sugirió que una mayor desprotección de los protones de benceno (7,26) con relación a los de etileno (5,28) puede ser una manifestación de la corriente de anillo molecular inducida por un campo magnético externo. Los efectos dentro de los anillos son mucho mayores que los de fuera.

Los protones exocíclicos exhiben características de campo bajo (diatrópica) desplazamientos químicos debido a la inducción de una corriente de anillo diamagnética en un sistema cíclico π . En anulenos superiores $[4n+2]$, los protones endocíclicos muestran en consecuencia desplazamientos a campo alto (paratropica) si se mide a una baja temperatura, mientras que para $[4n]$ anulenos estos efectos se revierten [6].

La diferencia entre la aromaticidad y antiaromaticidad es dramática. Sin embargo, este criterio no es general, los desplazamientos químicos de los protones aromáticos no se deben exclusivamente a la corriente de anillo diamagnética, sino que dependen de muchas otras contribuciones locales. De hecho, los protones de algunas poliolefinas no aromáticas poseen desplazamientos químicos similares. Por lo tanto, los desplazamientos químicos anormales no están asociados de forma única con aromaticidad. Además, hay compuestos aromáticos como el fullereno **9** que no tienen hidrógenos.



9.

Respecto a la susceptibilidad diamagnética, dos factores son importantes cuando se mide la aromaticidad de un compuesto: la anisotropía y la exaltación. La anisotropía es la diferencia entre la componente de la susceptibilidad diamagnética perpendicular al plano del anillo χ_{zz} y el valor promedio de las componentes de la susceptibilidad en el plano χ_{xx} y χ_{yy} :

$$\Delta\chi = \chi_{zz} - \frac{1}{2} (\chi_{xx} + \chi_{yy})$$

Por otro lado, la exaltación Λ se define como la diferencia entre la susceptibilidad diamagnética medida χ_M y la predicha para un sistema de referencia análogo sin deslocalización electrónica $\chi_{\text{cl}} - \chi_M$ se puede calcular mediante un esquema

aditivo empleando incrementos tabulados para los átomos y los enlaces de la molécula o utilizando una ecuación homodesmótica.

$$\Delta = \chi_{M-} - \chi_{M'}$$

Los compuestos aromáticos exhiben valores absolutos grandes de anisotropía diamagnética y de exaltación. Un valor significativamente negativo de exaltación o de anisotropía denota aromaticidad, mientras que un valor significativamente positivo de ambas propiedades indica antiaromaticidad. Estas propiedades se pueden obtener experimentalmente o computacionalmente. El problema fundamental de utilizar estas magnitudes como criterio de aromaticidad es que dependen fuertemente del tamaño del anillo. Por otro lado, la anisotropía magnética sólo puede aplicarse a moléculas planas o casi planas, ya que en sistemas esféricos la anisotropía desaparece.

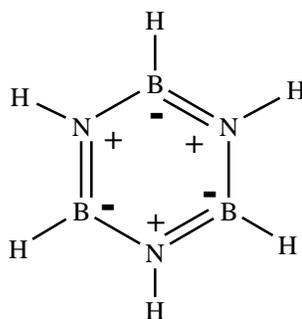
Schleyer y colaboradores introdujeron en 1996 un nuevo índice de aromaticidad denominado desplazamiento químico independiente del núcleo (NICS, *Nucleus-Independent Chemical Shift*). El NICS se define como el valor del desplazamiento magnético absoluto cambiado de signo, calculado en el centro del anillo o en cualquier otro punto de interés del sistema. Cuanto más negativo sea el valor NICS, más aromático el sistema. De manera similar a otros índices magnéticos, NICS sufre de tamaño-dependencia.

Estos autores opinan que el índice NICS puede ser útil para estimar la aromaticidad local, pero no debe ser utilizado para las moléculas en su conjunto [8].

La ventaja principal de este índice es que no requiere ninguna molécula de referencia ni esquema de reacción para su estimación y, además, se calcula fácilmente con cualquier programa de cálculo mecano-cuántico.

2.3 Criterio Geométrico

La igualdad en la longitud de los enlaces debido a la deslocalización cíclica es el criterio geométrico de aromaticidad que se pueden medir por métodos cristalográficos. En los hidrocarburos aromáticos, las longitudes de enlace C-C se comparan entre sí y con el valor de benceno (1,40 Å). La determinación directa de las longitudes de enlace proporciona información valiosa sobre el grado de deslocalización electrónica en las moléculas. Sin embargo, el criterio geométrico no es de aplicación general. Por ejemplo, la boracina **10**, isoelectrónica con el benceno, tiene seis electrones π e igualdad en longitudes de enlace. Pero la exaltación de la susceptibilidad magnética es sólo -1.7 (el valor benceno es -13.4); por lo tanto, la boracina no es aromática [5].



10.

La alternancia de enlaces se supone que está asociada con una disminución del carácter aromático. La alternancia en la longitud de enlace se describe mejor por una función estadística de la varianza de las longitudes de enlace. Una de tales funciones se postuló por Julg *et al.* como un índice de aromaticidad. Una obvia limitación es que este índice no podría aplicarse a heterociclos (longitudes de diferentes tipos de enlaces no pueden ser promediado). Para superar esta dificultad, Bird sustituye las longitudes de enlace por orden de enlace de Gordy y aplica el mismo procedimiento técnico.

El concepto de una distancia óptima interatómica de referencia de una molécula aromática con plena deslocalización de electrones π se realizó con éxito en la forma del modelo HOMA (Modelo del Oscilador Armónico de Aromaticidad) propuesto por Krygowski. Este método se basa en el hecho de que se pueden producir cambios notables en la energía de un anillo aromático al cambiar la longitud de los enlaces C-C.

Este índice ha dado excelentes resultados para muchos tipos de sistemas electrónicos π , inclusive sistemas heterocíclicos e hidrocarburos policíclicos, pero es muy dependiente del tipo de enlace. Además, está demostrado que el HOMA falla en algunos casos en los que la geometría está determinada por la estructura de los electrones σ , como el ciclooctatetraeno **4**. Su principal ventaja es que se puede emplear para medir tanto la aromaticidad local como la aromaticidad global de los sistemas polianulares.

El cálculo directo de los calores de formación moleculares a partir de las medidas en las longitudes de enlace ha recibido una atención espasmódica que se ha limitado principalmente a los hidrocarburos. Mientras que las predicciones razonablemente exactas de calores de formación de la mayoría de las moléculas saturadas pueden obtenerse utilizando esquemas de energía de enlace estándar este no es el caso con los sistemas conjugados para los que también se requiere un conocimiento de la energía de la conjugación. Esta información normalmente se obtiene ya sea restando el calor de formación predicho del valor determinado experimentalmente o desde el calor de hidrogenación.

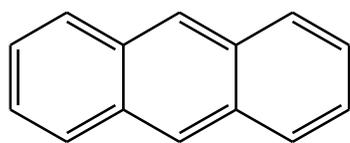
Estos métodos son, por supuesto, difícilmente accesible a la mayoría de químicos orgánicos y los valores obtenidos también pueden contener contribuciones de energías de deformaciones moleculares, etc. En contraste las dimensiones moleculares están ahora disponibles a un gran y en rápido crecimiento, rango de moléculas, debido en gran parte a los avances modernos en cristalografía de rayos X. Además, como los cálculos recientes han demostrado, las moléculas pueden someterse a cambios en las dimensiones y energías cuando se someten a entornos diferentes. Fue presentado un método sencillo para el cálculo de la energía de resonancia de una molécula a partir de sus dimensiones moleculares.

Krygowski y sus colegas introdujeron lo que denominaron HOSE (Oscilador armónico de Estabilización de Energía) se define como el valor negativo de la energía necesaria para deformar la molécula real de su estructura Kekulé o la resonancia [9].

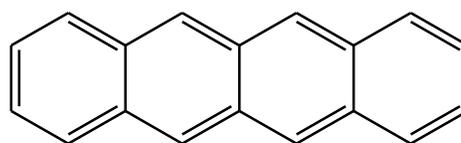
Un estudio cuantitativo en aromaticidad local basado en índices de deslocalización de electrones n -centros, siendo n el número de átomos en el anillo, se realizó en una serie de heterociclos que contienen N, O ó S. Los resultados indicaron que el orden de estabilidad dentro de una serie de isómeros de posición no está controlado por la aromaticidad sino por otros factores estructurales. Por lo tanto, para una determinada serie de isómeros de posición monocíclicos (diazoles, triazoles, tetrazoles, diazinas, triazinas, y tetrazinas) el compuesto más estable es el menos aromático y viceversa. Sin embargo, la aromaticidad controla la estabilidad en serie de isómeros donde estos factores estructurales son similares. Para el caso de isocompuestos como isobenzopirrol, isobenzofurano o isobenzotiofeno, la gran disminución de la aromaticidad del anillo de benceno con respecto a sus isómeros las hace menos estable [10].

2.4 Carácter aromático desde el punto de vista de reactividad química

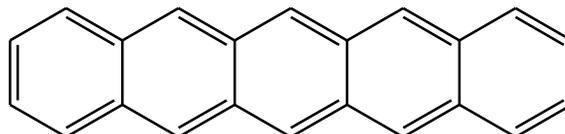
En sus reacciones, los compuestos aromáticos tienden a retener el sistema de electrones π . La reactividad principal de los compuestos aromáticos es la sustitución electrofílica. Tampoco existe ningún índice general basado en la reactividad que permita cuantificar la aromaticidad. Esto se debe principalmente a que la reactividad es una propiedad que está dominada por el estado de transición, mientras que la aromaticidad es una propiedad del estado inicial de una reacción. Las reacciones de sustitución electrofílica son más típicas de los compuestos aromáticos que las reacciones de adición. Hay, sin embargo, varias excepciones a esta regla, así la tendencia creciente de la adición dentro de la serie naftaleno **1**, antraceno **11**, tetraceno **12**, etc. es familiar. A partir del antraceno, el proceso de adición 1,4 se hace más importante y en pentaceno **13** es dominante.



11.

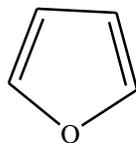


12.

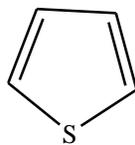


13.

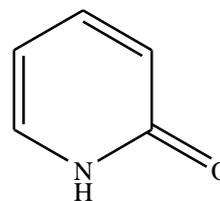
Existe una dicotomía similar incluso en sistemas heterocíclicos simples de 6 electrones π : la diferencia en la reactividad de furano **14** y tiofeno **15** en cicloadiciones Diels-Alder y también se ha mencionado una variedad de adiciones a derivados de piridina, tales como 2-piridonas **16** [6].



14.



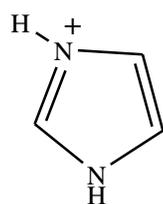
15.



16.

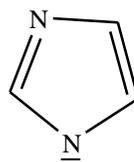
3. HETEROAROMATICIDAD

Muchos artículos y algunos libros se han dedicado a la discusión de la aromaticidad de los heterociclos. Sin embargo, un problema sencillo tal como saber cuándo el catión imidazolio **17** y el anión imidazolato **18** son más o menos aromáticos que el mismo imidazol **19** no se resuelve y probablemente nunca lo será, porque depende de los criterios elegidos de aromaticidad. Los valores de NICS se muestra a continuación (benceno = -10,23 ppm). La aromaticidad de los azoles y benzazoles ha sido discutida por varios autores, entre ellos Krygowski *et al.* y Karolak-Wojciechowska *et al.*



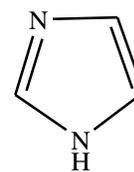
17.

-10.13 ppm



18.

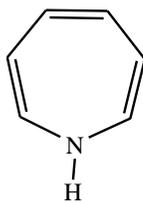
- 10.97 ppm



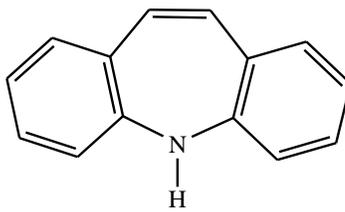
19.

- 10.57 ppm

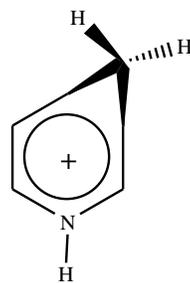
Se introdujo el concepto de homoheteroaromaticidad (el equivalente a homoaromaticidad para heterociclos) para describir la estructura de algunos cationes obtenidos por la protonación de *1H*-azepina **20** y *5H*-dibenzo [b, f] azepina **21**. NICS junto con algunos experimentos de RMN nos llevan a la conclusión de que las moléculas neutras son antiarómicas y que los cationes **22** y **23** son homoaromáticos.



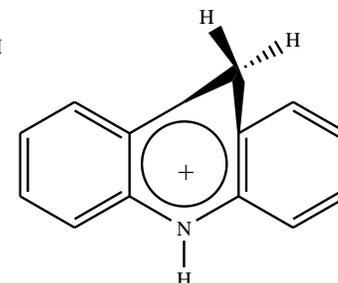
20.



21.



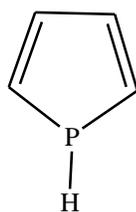
22.



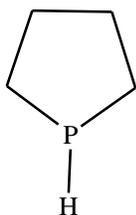
23.

Se ha utilizado un enfoque diferente para comparar las aromaticidades del fosfol **24** y el pirrol **26**. A partir de datos bibliográficos sobre los derivados de **24** y **25** es sabido que la barrera de inversión del fosfol es aproximadamente 67 kJ mol⁻¹, mientras que la del tetrahidrofosfol equivale a 163 kJ mol⁻¹. Esto se explica por el hecho de que el estado de transición plano de **24** es altamente aromático. Pirrol **26** es plano y la

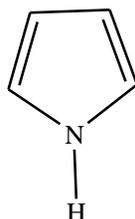
pirrolidina **27** tiene una barrera de inversión calculada de 15-17 kJ mol⁻¹. Varios índices de aromaticidad se utilizaron en este estudio, en base a diferentes criterios de aromaticidad: energético (energía de estabilización aromática, ASE), geométricas (modelo del oscilador armónico de aromaticidad, HOMA y I_5) y magnético (NICS).



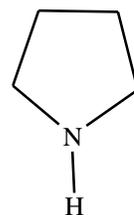
24.



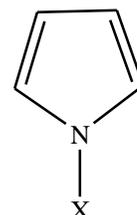
25.



26.



27.

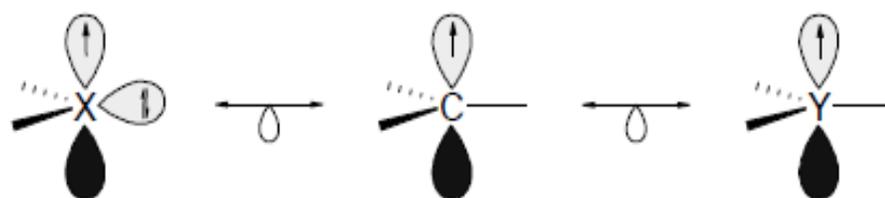


28.

Se estudió teóricamente los efectos de sustitución en X sobre la aromaticidad del fenilo y derivados de *N*-pirrol **28** a lo largo de la tabla periódica [X = H, Li, BeH, BH₂, CH₃, NH₂, OH, F, Na, MgH, AlH₂, SiH₃, PH₂, SH, Cl]. El análisis se efectuó a través de los átomos en las moléculas, utilizando la densidad electrónica obtenida a través de cálculos. Los resultados se han racionalizado, basados en la electronegatividad de los sustituyentes. Además, los diferentes parámetros obtenidos se han correlacionado con diferentes índices de aromaticidad (HOMA, NICS, y ASE). Los resultados obtenidos muestran una buena relación de los sustituyentes con la electronegatividad de Pauling's [11].

Los heteroanalogos de benceno en donde uno o más grupos metinos están sustituidos por átomos isovalentes / iones / grupos, son de mucho interés para los químicos experimentales y los teóricos. La figura 7 muestra las tres posibilidades de sustituciones del esqueleto en el anillo de benceno. Se consideran los diversos bencenos posibles mono y disustituidos que implican sustituyentes X e Y (figura 8) [12].

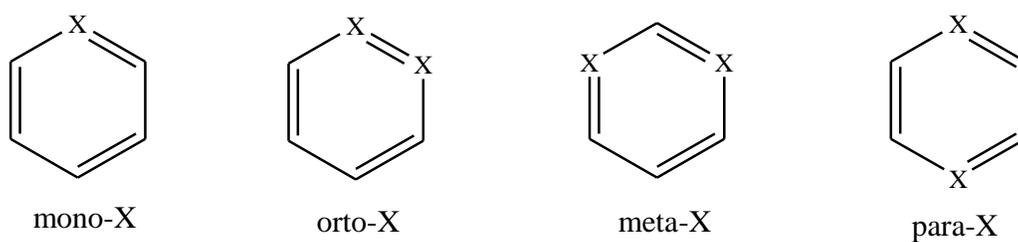
La estructura y la aromaticidad de heterocíclicos análogos del benceno han sido ampliamente investigadas tanto experimental como teóricamente. Se encontró que, aunque sólo algunos de ellos son estables y muestran propiedades del benceno como: casi todas las moléculas son planas en el estado fundamental, aromáticas y tienen propiedades fotoquímicas típicas para sistemas aromáticos. Heterociclos de seis miembros que contiene nitrógeno son los más estables, los más aromático y el más estudiado entre ellos [13].



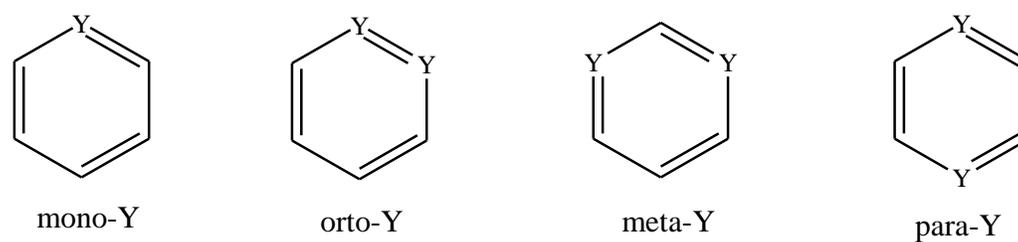
$X = \text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{C}^-, \text{Si}^-, \text{Ge}^-, \text{B}^{2-}, \text{Al}^{2-}, \text{Ga}^{2-}, \text{O}^+, \text{S}^+, \text{Se}^+$

$Y = \text{Si}, \text{Ge}, \text{N}^+, \text{P}^+, \text{As}^+, \text{B}^-, \text{Al}^-, \text{Ga}^-$

Figura 7. Posibilidades de sustituciones del esqueleto en el anillo de benceno



$X = \text{C}^-, \text{Si}^-, \text{Ge}^-, \text{N}, \text{P}, \text{As}, \text{O}^+, \text{S}^+, \text{Se}^+$

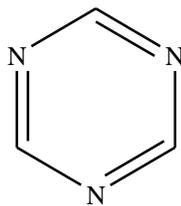


$Y = \text{BH}^-, \text{AlH}^-, \text{GaH}^-, \text{SiH}, \text{GeH}, \text{NH}^+, \text{PH}^+, \text{AsH}^+$

Figura 8. Sustituyentes X e Y para los posibles bencenos mono y disustituídos

3.1 Métodos desarrollados para la evaluación cuantitativa de la aromaticidad

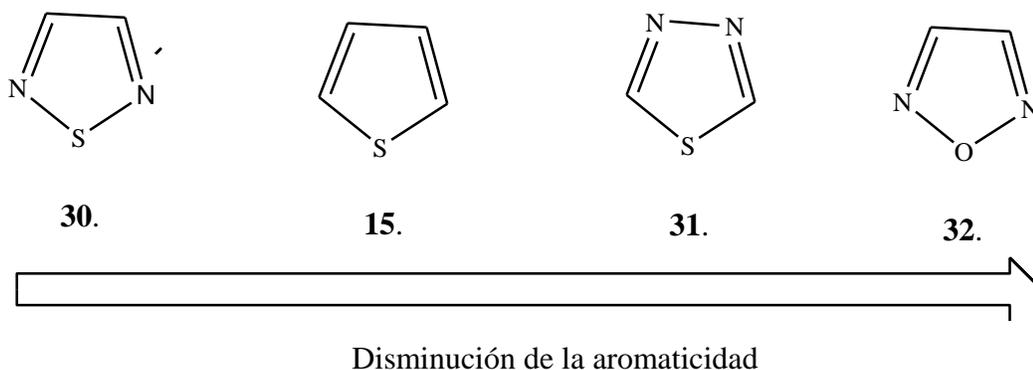
Surgen dificultades cuando se intenta que el concepto de aromaticidad sea más cuantitativo. Estas dificultades llegan a ser particularmente serias cuando hay heteroátomos presentes en el anillo. No se puede negar que furano **14**, tiofeno **15** y pirrol **26** sean sistemas aromáticos. Sin embargo, son más o menos aromático que el benceno? Algunos autores consideran que estos compuestos son "superaromáticos," ya que se someten fácilmente a reacciones de sustitución electrofílica tan características del benceno. Sin embargo, un número de investigadores consideran que estos compuestos (furano al menos) son "semiaromáticos", porque ellos también se someten a reacciones de adición (por ejemplo, la reacción de Diels-Alder), que en cierta medida es evidencia de su carácter dieno. Se puede citar otro ejemplo: sustitución de un grupo CH del anillo de benceno por nitrógeno produce piridina **2**. ¿Esta sustitución conduce a un aumento o disminución en la aromaticidad? Por supuesto, la piridina reacciona con agentes electrófilos con mayor dificultad que el benceno, pero sus reacciones con nucleófilos proceden con mayor facilidad que en benceno. Esto se manifiesta aún más claramente en un compuesto tal como triazina *sim* **29**, que reacciona muy fácilmente con nucleófilos, pero es absolutamente inerte en reacciones de sustitución electrofílica que implican los átomos de carbono del anillo [14].



29.

Se han desarrollado un número de métodos para la evaluación cuantitativa de la aromaticidad. Algunos de ellos se examinarán aquí brevemente.

a) Varios grupos de autores han comparado las aromaticidades de heterociclos a partir de datos precisos sobre longitudes de enlace obtenidos por espectroscopia de microondas. Este método establece que, por ejemplo, el orden de disminución de la aromaticidad es **30** > **15** > **31** > **32**.



b) Julg y Francois han definido el llamado "índice de aromaticidad" **A** por medio de la siguiente ecuación:

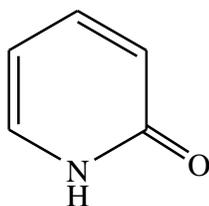
$$A = 1 - \frac{225}{n} \sum_{(rs)} \left(1 - \frac{drs}{d} \right)^2$$

donde n es el número de electrones π , drs es la distancia entre los átomos de r y s y d es la longitud de enlace promedio calculada a partir de la fórmula

$$d = \frac{1}{n} \sum_{(rs)} drs$$

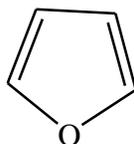
Tomando el benceno como estándar (**A** = 1), los autores encontraron que los índices de aromaticidad de tiofeno, pirrol y furano son respectivamente 0.93, 0.91 y 0.87.

c) Elvidge y Jackman han utilizado las magnitudes de los desplazamientos químicos inducidos por la corriente de anillo como una medida de la aromaticidad. Mediante la medición de los desplazamientos químicos de los protones unidos directamente al heterociclo o de los protones de los grupos metilo unidos al heterociclo y la comparación de estos cambios con los cambios en compuestos modelos, estimaron el grado de la aromaticidad de los compuestos **14**, **15**, **16**, y **26** en comparación con el benceno, la aromaticidad del cual se tomó como el 100%.



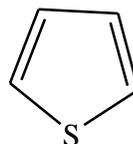
35 %

16.



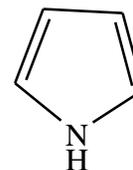
46 %

14.



75 %

15.



59 %

26.

Sin embargo, la selección precisa de compuestos modelo es difícil en este método. Así Abraham ha calculado que las corrientes de anillo en furano **14** y tiofeno **15** son iguales que en el benceno; siente que la corriente de anillo es inadecuada como un carácter cuantitativo de aromaticidad. Sobre la base de otras mediciones de corriente de anillo, Wynberg calculó que las aromaticidades de furano **14** y tiofeno **15** son respectivamente el 61 y 75% de la aromaticidad del benceno. El problema, evidentemente, sigue siendo un tema controvertido, pero el uso de corrientes de anillo como una medida de heteroaromaticidad no es actualmente una aceptación general del método.

d) Una aproximación diferente fue utilizado por Balaban. Él introdujo la "constante de aromaticidad" **K** que se define como $K = \sum k$. Los valores de k en esta expresión caracterizan la tendencia de los átomos del anillo individuales para atraer o repeler a los electrones π de la nube aromática deslocalizada y se definen por la ecuación

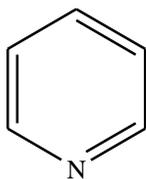
$$k = \left(0.478 \frac{Z^*}{r} - 1.01 - m_{\pi} \right) 100$$

donde m_{π} es el número de electrones π , r es el radio covalente en angstroms y Z^* es la carga efectiva calculada a partir de la fórmula

$$Z^* = Z_m - 0.85 m_K - 0.525 m_{L,m} - 0.175 m_{L,b}$$

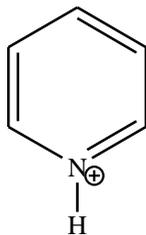
donde Z_m es la carga nuclear, m_K es el número de electrones en la capa K, $m_{L,m}$ es el número de electrones no enlazantes L y $m_{L,b}$ es el número de electrones de enlace L.

Tomando el benceno como estándar con $K = 0$, obtenemos constantes de aromaticidad de +23 para la piridina **2**, +97 para el ion piridinio **33**, -1 para el tiofeno **15**, -7 para el fenol **34** y -100 para el anión ciclopentadienilo **35**.



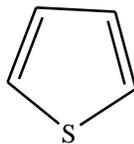
+23

2.



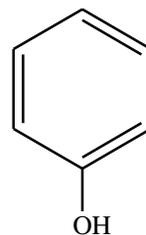
+97

33.



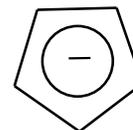
-1

15.



-7

34.



-100

35.

Todos estos métodos son útiles y dan información interesante, pero ninguno de ellos asocia la aromaticidad directamente con características energéticas fácilmente accesibles que se pueden obtener mediante la investigación de equilibrios químicos.

Conclusiones

Se discutieron varios de los criterios más utilizados de la aromaticidad. Si bien la reactividad química, las propiedades geométricas y energéticas, los desplazamientos químicos RMN ^1H , así como las anisotropías, son útiles para la caracterización de la aromaticidad, la exaltación es la única propiedad medible que está asociada exclusivamente con la aromaticidad. La definición propuesta para la aromaticidad es: los compuestos que exhiben una exaltación significativa son aromáticos. La deslocalización cíclica de los electrones puede resultar en igualdad en la longitud de enlace, los desplazamientos químicos anormales y las anisotropías, así como las propiedades químicas y físicas que reflejan la estabilización energética. Aquellos compuestos con la susceptibilidad paramagnética exaltada pueden ser antiaromáticos.

El uso extendido del término aromaticidad en química orgánica (y su extensión ocasional a compuestos inorgánicos), impide la interpretación estricta con un enfoque en una única dimensión ya que otras dimensiones son igualmente accesibles. Sin duda, las distintas dimensiones de la aromaticidad pueden mostrar valores diferentes o variaciones cuantitativas o cualitativas para un compuesto dado o conjunto de compuestos. El concepto de aromaticidad o carácter aromático es por lo tanto multidimensional y dependiente de la escala.

En esta revisión, se intentó resumir la contribución a la heteroaromaticidad, que se basa esencialmente en la utilización de métodos teóricos. A futuro se espera que los métodos cada vez más elaborados arrojen luz sobre las propiedades de heterociclos aromáticos, permitiendo la creación de un panorama racional de los mismos. Se puede pronosticar un día donde la enseñanza de esta parte de la química estará basada en las propiedades calculadas.

Bibliografía

- [1] Sakai, S. and Kita, Y. *Chem. Phys. Lett.* **(2013)**, 578, 49–53.
- [2] Pozharskii, A. *Heteroaromaticity (review)*, Plenum Publishing Corporation, **(1986)**.
- [3] Rivera, A. *Lecciones de química heterocíclica*, Unibiblos, U.N., 1st Edn., Bogotá D.C., **(2008)**.
- [4] Wiberg, K. *Pauling's Legacy: Modern Modelling of the Chemical Bond., Theoretical and Computational Chemistry*, **(1999)**, 6, 519-536.
- [5] Rague-Schleyer, P. and Jiao, H. *Pure & Appl. Chem.*, **(1996)**, 68, 209-218.
- [6] Krygowski, T.M., Cyrański, M.K., Czarnocki, Z., Hafelinger, G. and Katritzky, A. *Tetrahedron*, **(2000)**, 56, 1783–1796.
- [7] Katritzky, A. *Heterocyclic chemistry: an academic subject of immense industrial importance*, Plenum Publishing Corporation. **(1992)**.
- [8] Alonso, M. and Herradón, B. *An. Quím.* **(2010)**, 106, 173–182.
- [9] Bird, C. *Tetrahedron*. **(1997)**, 53, 13111-13118.
- [10] Mandado, M., Otero, N. and Mosquera, R. *Local aromaticity study of heterocycles using n-center delocalization indices: the role of aromaticity on the relative stability of position isomers.*, *Tetrahedron*. **(2006)**, 62, 12204–12210.
- [11] Alkorta, I. and Elguero, J. *How aromaticity affects the chemical and physicochemical properties of heterocycles: A computational approach*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. **(2008)**.
- [12] Deva-Priyakumar, U. and Narahari-Sastry, G. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, **(2003)**, 115, 49–66.
- [13] Omelchenko, I., Shishkin, O., Gorb, L., Hill, F. and Leszczynski, J. *Substituent effects and aromaticity of six-membered heterocycles.*, *Struct Chem.* **(2013)**, 24,725–733.
- [14] Katritzky, A. R. *Aromaticity and the tautomeric equilibria of heterocycles*, Paper presented at the Third International Congress on the Chemistry of Heterocyclic Compounds in Sendai, Japan, **(1971)**.