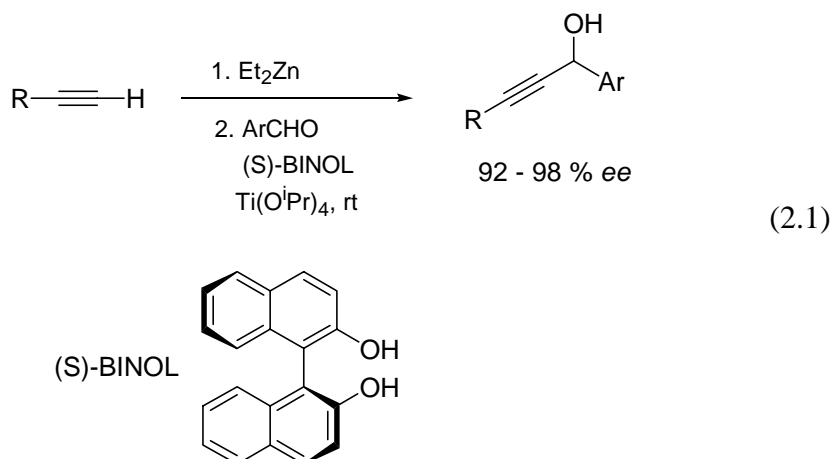


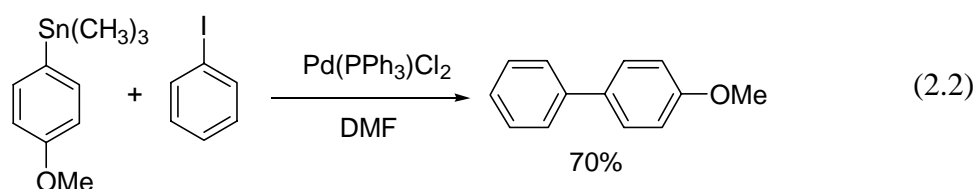
2. SÍNTESIS DE BIARILOS FUNCIONALIZADOS

2.1 INTRODUCCIÓN

Los biarilos quirales son unidades presentes en un amplio intervalo de compuestos naturales y sintéticos. Este tipo de compuestos son de gran interés en síntesis, debido a que presentan propiedades de potentes ligandos quirales,¹ pudiendo inducir una alta enantioselectividad en reacciones de síntesis asimétrica, como se ejemplifica en la reacción de adición de aldehídos aromáticos a alquinos terminales catalizada por binol (ec. 2.1). También se los utiliza como fases estacionarias quirales en cromatografía² y como agentes de resolución quiral para RMN.³

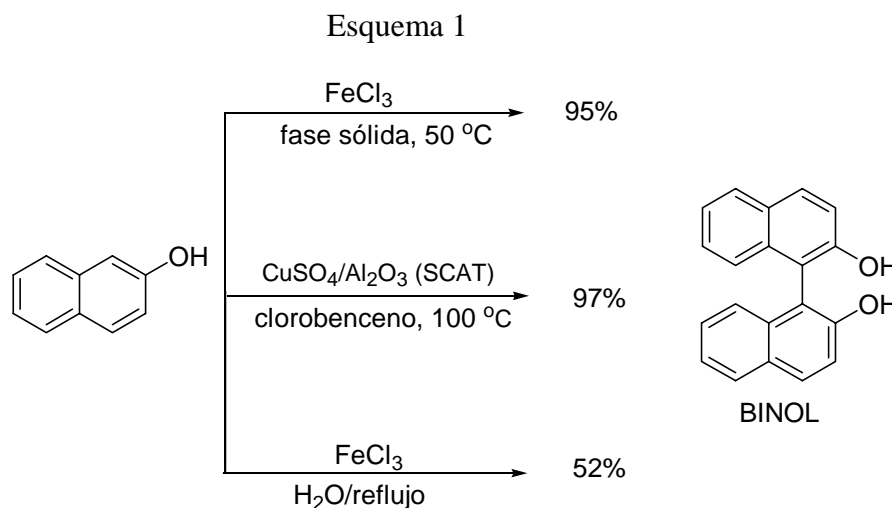


Dentro de los métodos utilizados para la síntesis de biarilos asimétricos podemos mencionar como uno de los más importantes, la catálisis con Ni, Pd y otros metales, en reacciones de acoplamiento cruzado (cross-coupling) a partir de halogenuros de arilo (ec. 2.2).⁴



Otra posibilidad, es la fenilación de fenoles y de diferentes indoles estabilizados con reactivos de bismuto; siendo este método de los más selectivos para la *orto* fenilación en medio básico.⁵

Asímismo, se ha informado para la síntesis de binaftilos, el uso de reacciones de acoplamiento oxidativo con diversos oxidantes,⁶ y en diferentes condiciones, entre ellas en estado sólido,⁷ en solución acuosa,⁸ o con solventes orgánicos⁹ (Esquema 1).

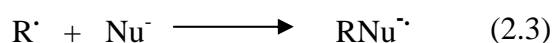


Sin embargo, existen pocos estudios en los que utilizando alguno de estos métodos se logre la síntesis de biarilos asimétricos con grupos tomadores de electrones en un anillo y dadores de electrones en el otro.

2.2 SÍNTESIS DE BIARILOS VÍA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA RADICALARIA ($S_{RN}1$)

Las reacciones de sustitución nucleofílica radicalaria, permiten realizar sustituciones sobre distintos tipos de sustratos, entre ellos halogenuros aromáticos no activados (sustituidos con diferentes grupos), heteroaromáticos o halogenuros alifáticos, por ejemplo halogenuros cabeza de puente, neopentílicos o vinílicos con diversos nucleófilos generando así nuevas uniones C-C o C-Heteroátomo.^{10, 11}

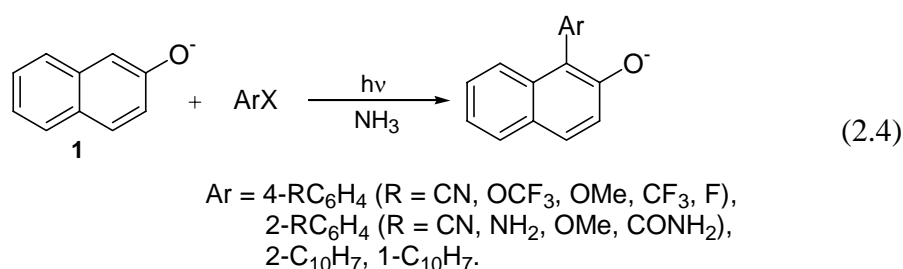
Una de las etapas más importantes de estas reacciones, es la formación del radical anión del producto de sustitución por acople del radical (alifático o aromático) con el nucleófilo (ec. 2.3).



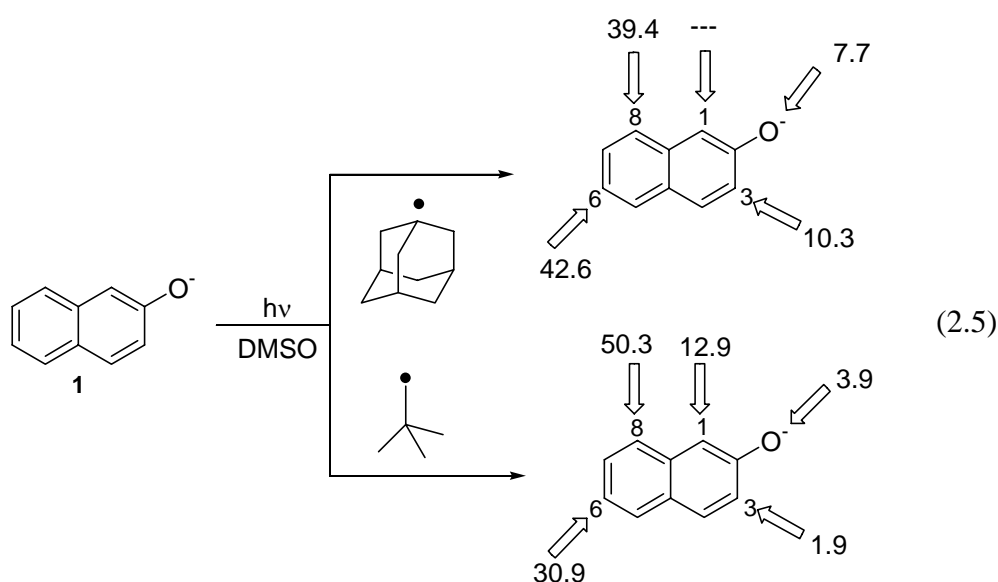
Esta reacción es particularmente interesante cuando ocurre con aniones bidentados, ya que se observa que pueden ser regioselectiva o regioespecífica.

Estudios teóricos-experimentales han permitido determinar la regioquímica de la reacción de un radical aromático con nucleófilos del sistema β -naftalénico.¹² Así, biarilos simétricos y asimétricos pueden ser obtenidos por el mecanismo de $S_{RN}1$ a través de la reacción de sustratos haloaromáticos con este tipo de nucleófilos.¹⁰

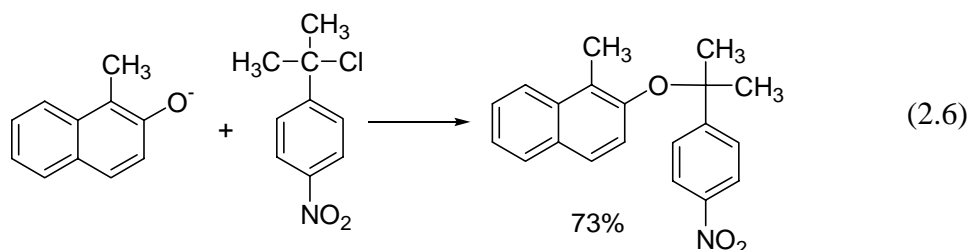
En estos sistemas, se ha determinado que la reacción del anión del 2-naftol (**1**) con radicales aromáticos conduce selectivamente al producto de acople sobre C_1 del anillo naftalénico (ec. 2.4).^{10, 12}



Sin embargo, el anión 2-naftóxido **1** reacciona con radicales alifáticos (1-adamantilo o neopentilo) con un patrón de sustitución diferente. En esta reacción se observa preferencia por la C-sustitución, pero en diferentes posiciones del anillo (ec. 2.5).¹³



Para radicales alifáticos activados, como derivados del *p*-nitrocumilo, se ha informado la formación de O-sustitución, comprobándose que la misma proviene de un mecanismo radicalario (ec. 2.6).¹⁴



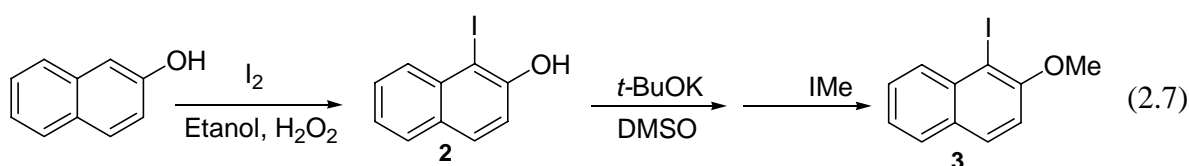
Es nuestro interés evaluar el alcance de este tipo de reacciones como una alternativa para la síntesis de 1,1'-binaftil-2,2'-derivados, a partir de 1-halonaftalenos sustituidos en posición 2.

2.2.1 - Reacciones fotoestimuladas del anión 2-naftóxido con 1-iodo-2-metoxinaftaleno

Con el fin de sintetizar el sustrato convenientemente funcionalizado en la posición dos, el 2-naftol es iodado en la posición 1 del anillo naftalénico (con un rendimiento del 95 %) y luego metilado sobre el oxígeno.¹⁵

El grupo hidroxilo del haloarilo **2** fue protegido como metil éter, ya que es conocido que los compuestos haloarilos sustituidos con grupos ionizables, por ejemplo OH, reaccionan pobremente bajo condiciones de $S_{RN}1$.¹⁰

Se obtuvo, 1-iodo-2-metoxinaftaleno **3** en un 90 % a partir de 2-naftol, de acuerdo a la siguiente secuencia (ec. 2.7):



Una vez sintetizado el sustrato adecuado, se realizó la reacción fotoestimulada de éste con el anión **1**, generado por deprotonación del 2-naftol utilizando *tert*-butóxido de potasio como base, en amoníaco líquido, con una relación nucleófilo/sustrato = 4 (ec. 2.8). Se observó un 91 % de halogenuro (producto de la deshalogenación del sustrato e indicador de la eficiencia de la iniciación en la reacción), un 56 % de 2-metoxinaftaleno **4** (sustrato reducido, ver ec. 1.9) y un 35 % de producto de acople; 2-metoxi-2'-ol-1,1'-binaftaleno **5** (Tabla 1, reac. 1).

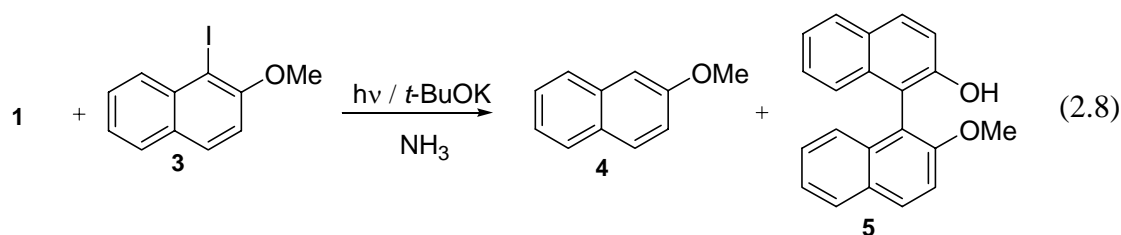


Tabla 1. Reacciones fotoestimuladas del anión **1** con **3** (1-iodo-2-metoxinaftaleno).
Búsqueda de condiciones.^a

| Reac. | NuH | Sustrato | <i>t</i> -BuOK | Solvente | X ⁻ (%) ^b | Productos (%) ^c | |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------|
| | Mx10 ³ | Mx10 ³ | Mx10 ³ | | | 4 | 5 |
| 1 | 9.6 | 2.2 | 17.8 | NH ₃ | 91 | 56 | 35 |
| 2 | 10.1 | 0.8 | 18.7 | NH ₃ | <i>D</i> | 57 | 42 |
| 3 | 90 | 8.6 | 163.8 | DMSO | <i>D</i> | 54 | 41 |
| 4 | 616 | 59.2 | 714 | DMSO | 100 | 39 | 52 |
| 5 | 549 | 54.8 | 527 | DMSO | 99 | 41 | 52 |
| 6 | 598 | 59.8 | 748 | DMSO/crown(185) | 100 | 66 | 33 |
| 7 | 99.9 | 9.7 | 187.5 | DMSO/65°C | 71 | <i>d</i> | 23 |
| 8 | 570 | 58.8 | 704 | DMSO/FeBr ₂ | <i>D</i> | 9 | 7 |
| 9 ^e | 94.4 | 9.2 | 176 | DMSO | 6 | | |
| 10 | -- | 9.8 | -- | DMSO | < 5 | | |
| 11 | -- | 9.2 | 105.7 | DMSO | 88 | 61 | -- |
| 12 ^f | 90.6 | 9 | 164 | DMSO | 99 | 52 | 42 |
| 13 ^g | 89.3 | 8.7 | 163 | DMSO | 90 | 54 | 17 |
| 14 | 93.9 | 10.3 | 176.6 | DMPU | 86 | <i>d</i> | 21 |
| 15 | 206 | 20 | 415.0 | CH ₃ CN | 70 | 38 | 10 |
| 16 ^h | 154.9 | 25.2 | 700 | Tetraglima | 100 | 97 | -- |
| 17 | 544 | 59.2 | 690 | HMPA | 86 | <i>i</i> | -- |

^a Tiempo de irradiación = 180 min. ^b Porcentaje de halogenuro cuantificado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. ^d No cuantificado. ^e Reacción oscura. ^f *p*-DNB (40% mol respecto a sustrato). ^g DTBN (50% mol respecto a sustrato). ^h Tiempo de irradiación = 300 min. ⁱ Único producto formado. No cuantificado

A fin de optimizar el rendimiento del producto **5** se realizó la reacción en diferentes condiciones experimentales; entre ellas variamos solvente, relación nucleófilo/sustrato, temperatura, etc. Los resultados obtenidos se detallan en la Tabla 1.

El porcentaje de **5** aumenta a 42 % cuando la relación nucleófilo/sustrato es 12 (Tabla 1, reac. 2).

Al cambiar el solvente, de NH₃ líquido (-33 °C) a DMSO (40 °C), con un incremento de 10 veces en la concentración de los reactantes, se observó un rendimiento del 41 % de **5**, el cual pudimos elevar al 52 % aumentando aún mas la concentración. Dicho rendimiento no cambia con la variación de la concentración relativa de base (base en exceso) (Tabla 1, reac. 3-5). En estas reacciones se observó también la formación de producto reducido **4**.

En DMSO, el aumento de temperatura no incrementa el porcentaje de sustitución (Tabla 1, reac. 7). Similares resultados se obtuvieron al agregar crown éter, con el fin de disminuir la interacción entre el anión **1** y el contraión K⁺, para dejar más libre el anión **1** y permitirle reaccionar con los radicales (Tabla 1, reac. 6).

DMSO o NH₃ líquido son solventes en los cuales el acoplamiento radical-nucleófilo compite con la reducción del radical. Esto hace que sea necesario aumentar la relación nucleófilo/sustrato para favorecer la formación de producto.

Así mismo, no se observa reacción en ausencia de luz o en presencia de sales de Fe (II) utilizadas como iniciador (Tabla 1, reac. 8, 9), lo cual indica que la reacción es fotoestimulada.

No se observa deshalogenación al irradiar **3** en ausencia de base y de nucleófilo, lo cual indica que no hay descomposición fotoquímica del sustrato. Sin embargo, cuando se irradia **3** con exceso de base (*tert*-butóxido de potasio) se observa un 88 % de iones yoduro y un 61 % de **4**. Esto nos indica que la TE en la etapa de iniciación puede provenir tanto de la base como del nucleófilo (cuando las reacciones se realizan en su presencia) (Tabla 1, reac. 10, 11).

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de *p*-DNB (*p*-dinitrobenceno), un atrapador de radicales aniones la misma no presenta inhibición alguna. Por el contrario, hay disminución en el porcentaje de producto de sustitución con agregado de DTBN (di-*tert*-butilnitroso), el cual funciona como atrapador de radicales (Tabla 1, reac. 12-13); lo que demuestra la presencia de radicales en este proceso.

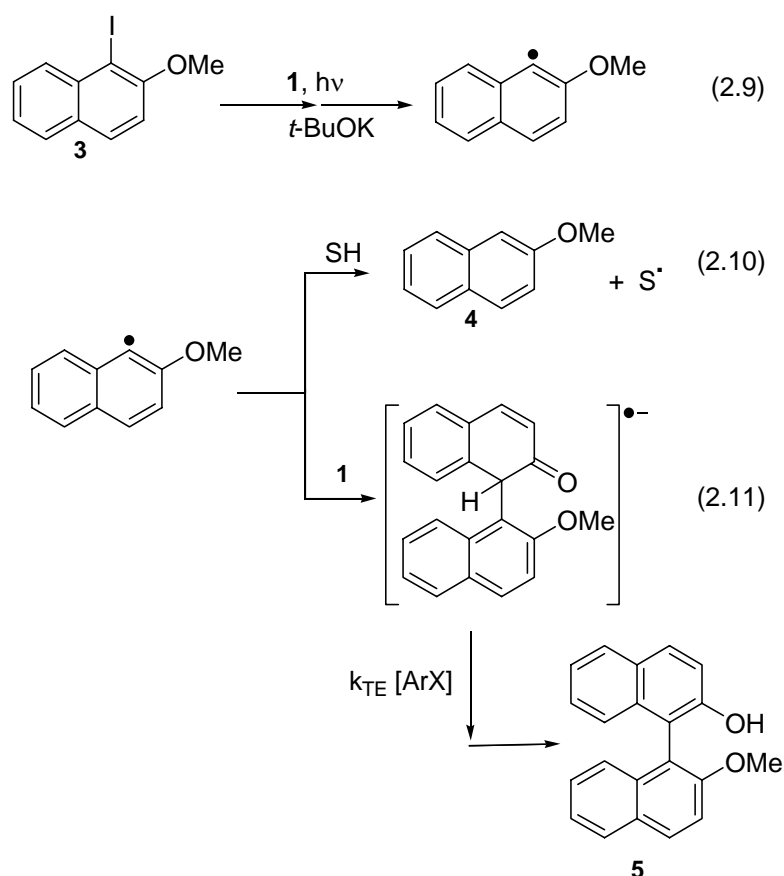
El cambio de solvente de DMSO a DMPU, CH₃CN, tetraglima o HMPA disminuye considerablemente el porcentaje de **5** mientras que aumenta **4**, evidenciando que estos solventes son mejores donores de hidrógeno que DMSO para este tipo de radicales (Tabla 1,

reac. 14-17). Conociendo que la constante de velocidad para la reducción del radical naftilo es de $6.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ en DMSO^{16} y para el radical fenilo es de $2.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ y de $6.7 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ en DMSO y CH_3CN respectivamente, nuestros resultados indican un comportamiento similar para el radical 2-metoxi-1-naftilo; con una transferencia de hidrógeno considerablemente mayor en CH_3CN que en DMSO .

Se realizaron reacciones en tolueno, agua y agua:DMSO (10:1) a fin de utilizar solventes menos tóxicos, las cuales no arrojaron resultados positivos, lo que atribuimos a la poca solubilidad del sustrato **3** en estos solventes.

De los resultados obtenidos, se concluye que las mejores condiciones para obtener el producto deseado son: DMSO , relación nucleófilo/sustrato = 10:1 y temperatura ambiente (temperatura del reactor fotoquímico $\cong 40 \text{ }^\circ\text{C}$).

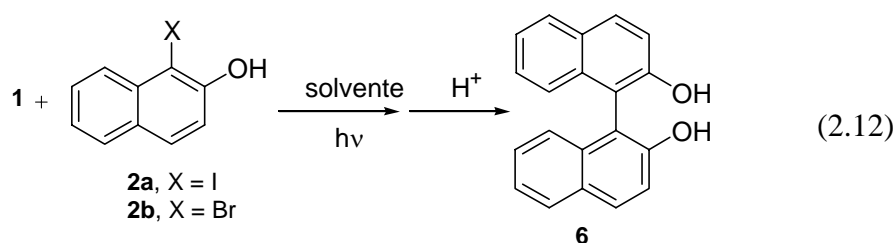
Además, de los datos experimentales pude inferirse el mecanismo de reacción: en el paso de iniciación el anión 2-naftóxido **1**, formado por la deprotonación del 2-naftol con $t\text{-BuOK}$, genera el radical 2-metoxi-1-naftilo, por medio de una TE a **3** y posterior fragmentación del enlace C-I (ec. 2.9). Este radical puede acoplarse con el nucleófilo dando el radical-anión del producto de sustitución (ec. 2.11) o bien puede abstraer hidrógeno del medio y reducirse generando el compuesto **4** (ec. 2.10).



2.2.2 - Reacciones del anión 2-naftóxido con 1-iodo-2-naftol y 1-bromo-2-naftol. Obtención de BINOL

Continuando con el estudio para la obtención de sistemas biarílicos, nos propusimos la síntesis de BINOL (2-2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo) **6** en un solvente alternativo como es el agua y de esta manera independizarnos de solventes difíciles de manipular y altamente contaminantes; como así también evitar condiciones drásticas de reacción (temperatura, catalizadores, etc.) ya que la vía de síntesis empleada habitualmente para su obtención es a través de un homoacoplamiento oxidativo en fase sólida⁷ (Esquema 1).

Se realizaron las reacciones fotoestimuladas de los sustratos **2a** y **2b** con el anión **1** en diferentes condiciones y solventes (ec. 2.12).



Considerando las mejores condiciones obtenidas en las reacciones de **1** con el sustrato **3**, se realizaron las reacciones en DMSO utilizando como sustratos **2a** y **2b**, donde si bien obtuvimos una buena deshalogenación (>85 %), el porcentaje de producto **6** es bajo (Tabla 2, reac. 1-3). Estos resultados comparados con los obtenidos para **3**, demuestran que este radical es mas lento en el acople con el nucleófilo, generando así una menor cantidad de producto de sustitución. Cabe aclarar que en este caso el sustrato reducido es 2-naftol, y por ende no se pudo cuantificar.

Utilizando agua como solvente se obtuvo 30 % de ión yoduro y 5 % del producto de sustitución **6** en la reacción fotoestimulada de **1** con **2a** durante 10 h, (Tabla 2, reac. 4), observándose una baja solubilidad de los reactivos en el medio de reacción. Cuando la misma reacción se realiza en ausencia de irradiación, solo se observa un 2 % de deshalogenación (Tabla 2, reac. 5). Ahora bien, si la mezcla de reacción es sonicada (ultrasonido, 20 min) previo a la irradiación, el porcentaje de deshalogenación incrementa al 71 % y el producto **6** aumenta al 40 % en 6 h de irradiación (Tabla 2, reac. 6).

Tabla 2. Reacciones fotoestimuladas del anión **1** con 1-halo-2-naftol **2** en diferentes solventes.

| Reac. | NuH Mx10 ³ | Sustrato Mx10 ³ | Base ^a Mx10 ³ | Solvente | Tiempo (h) | X ⁻ (%) ^b | 6 (%) ^c |
|----------------|--------------------------|-------------------------------|--|------------------|---------------|---------------------------------|---------------------------|
| 1 | 162 | 2a , 14.6 | 158 | DMSO | 3 | 91 | 13 |
| 2 | 148 | 2a , 32 | 312 | DMSO | 3 | 89 | Trazas |
| 3 | 138 | 2b , 23.5 | 146 | DMSO | 6 | 85 | 18 |
| 4 | 126 | 2a , 32 | 119 | H ₂ O | 10 | 30 | 5 |
| 5 ^d | 113 | 2a , 36 | 125 | H ₂ O | 10 | 2 | --- |
| 6 ^e | 139 | 2a , 36 | 147 | H ₂ O | 6 | 71 | 40 |
| 7 | 111 | 2b , 29.9 | 106 | H ₂ O | 10 | 77 | 34 |
| 8 | 262 | 2b , 30.2 | 281 | H ₂ O | 10 | 37 | 17 |
| 9 | 106 | 2b , 101 | 120 | H ₂ O | 10 | 7 | --- |

^a Base = *t*-BuOK para DMSO como solvente. Base = NaOH para agua como solvente. ^b Porcentaje de halogenuro cuantificado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. ^d Reacción oscura. ^e Sonicada 20 min previo a la irradiación.

Al utilizar el sustrato **2b**, se observó un 77 % de ión bromuro y 34 % del producto **6** (tiempo 10 h, relación nucleófilo/base/sustrato = 3.7/3.5/1) (Tabla 2, reac. 7). Este aumento en el porcentaje de deshalogenación (sin sonicación previa) se debe fundamentalmente a la mayor solubilidad en agua que presenta **2b** respecto a **2a**.

Se conoce que en reacciones térmicas similares, **2b** puede ser deprotonado dependiendo de la concentración de la base usada.¹⁷ Al cambiar a una relación nucleófilo/base/sustrato. = 8.7/9.3/1 observamos que la deshalogenación disminuye a un 37 % y el producto **6** al 17 % (Tabla 2, reac 8). En estas condiciones se deprotona todo el 2-naftol y también la mayor parte del sustrato **2b**, lo que origina una disminución en el porcentaje de iniciación debido a que el nucleófilo debe reaccionar con una especie cargada, el sustrato deprotonado.

Finalmente al trabajar con una relación nucleófilo/base/sustrato = 1:1:1, sólo se observó un 7 % de ión bromuro (Tabla 2, reac. 9), lo cual indica que necesariamente también en este sistema tenemos que trabajar en exceso de nucleófilo.

Observando estos resultados podemos decir que obtuvimos BINOL en porcentajes moderados utilizando condiciones suaves y reactivos comerciales, además de ser éste el primer ejemplo de reacciones de este tipo en agua como solvente.

2.3 SÍNTESIS DE BIARILOS VIA STILLE

Los compuestos organoestánicos tienen un importante rol en síntesis orgánica. Las aplicaciones más difundidas son las reacciones de reducción, que involucran enlaces Sn-H y las reacciones de formación de enlaces C-C, en las cuales están involucrados enlaces Sn-C.¹⁸ Estas últimas están basadas en la habilidad del estaño de transferir un sustituyente orgánico a un sustrato en condiciones suaves de reacción, al ser los enlaces Sn-C relativamente débiles.

La reacción de Stille¹⁹ es una de las vías más importantes para la obtención de biarilos (ec. 2.13)²⁰ y de heterobiarilos.²¹



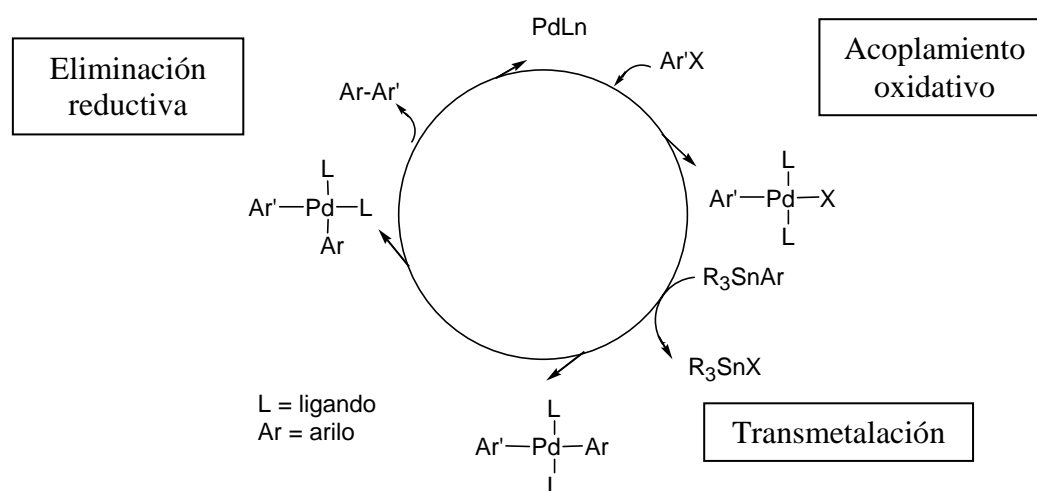
R = metil, butil.

R' = alilos, alquilos, arilos, heteroarilos, vinilos, alquénilos.

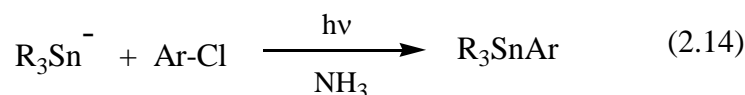
R'' = bencilos, alilos, arilos.

El mecanismo de estas reacciones involucra la catálisis con metales de transición. Un ciclo catalítico general para ellas se muestra en el Esquema 2:

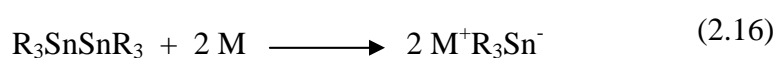
Esquema 2



Sin duda en este tipo de reacciones la síntesis del sustrato adecuado (R_3SnAr) constituye un paso importante. Una de las formas posibles para obtenerlo, es a través de la reacción fotoestimulada de un ArCl con el anión $^-\text{SnR}_3$, en amoníaco líquido (ec. 2.14).²²



A su vez, uno de los métodos más usados en la preparación de nucleófilos de estaño (R_3Sn^-), consiste en hacer reaccionar un halogenuro de triorganilestaño o un hexaorganildiastaño con dos equivalentes de un metal alcalino en un solvente con características de base de Lewis (ec. 2.15 y 2.16).²³



R = alquilo, arilo.

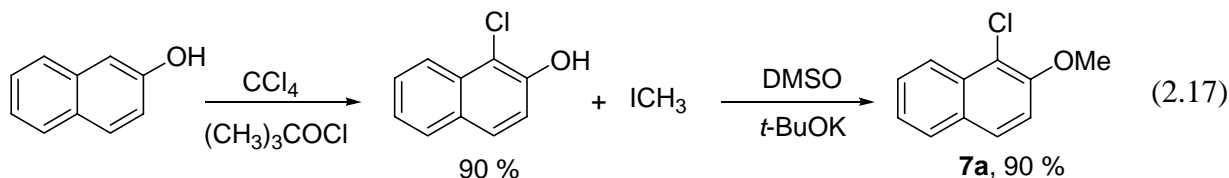
M = Li, Na, K, Cs.

X = Cl, Br, I, y también alquilo, arilo, H, OPh, OH, NH_2 .

Teniendo en cuenta lo expuesto, utilizamos este método como vía alternativa para la síntesis de biarilos.

2.3.1 - Obtención del 2-metoxi-1-trimetilestañilnaftaleno

Previo a la reacción de Stille debemos obtener el sustrato adecuado, para ello se realizó la síntesis de 1-cloro-2-metoxinaftaleno **7a**, de acuerdo a la siguiente secuencia (ec. 2.17):^{24, 25}



Una vez obtenido **7a**, se realizó la reacción fotoestimulada del mismo con el anión trimetilestaniuro **8** (ver parte experimental) a fin de obtener el producto de sustitución 2-metoxi-1-trimetilestañilnaftaleno **9**, el cual se obtuvo en un 93 % (Tabla 3, reac. 1) (ec. 2.18).

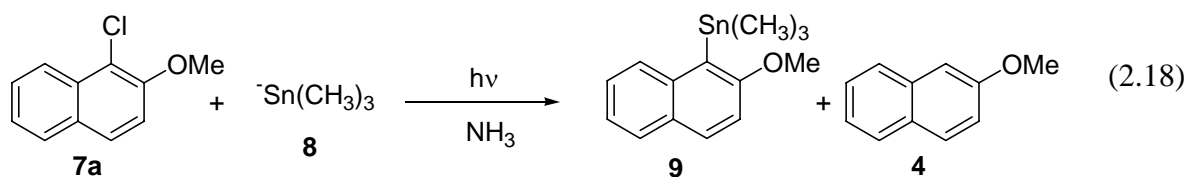


Tabla 3. Reacciones del anión trimetilestaniuro **8** con el sustrato **7**

| Reac. | NuH | Sustrato | Tiempo (Min) | Productos (%) ^a | |
|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------------|----------|
| | Mx10 ³ | Mx10 ³ | | 9 | 4 |
| 1 | 11.7 | 7a , 7.0 | 180 | 93 | 10 |
| 2 ^b | 11.0 | 7b , 9.8 | 60 | 10 | 80 |
| 3 | 70.0 | 7a , 7.0 | 180 | 9/4 = 11.4 | |

^a Cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. ^b Sustrato = 1-bromo-2-metoxinaftaleno (**7b**).

En estas reacciones, existe el inconveniente de la competencia entre la sustitución y la reacción de intercambio metal halógeno (HME). Esta competencia se hace más importante en el caso de usar como sustrato el bromo derivado (**7b**) donde observamos un 80 % de **4** y un 10 % de **9** (Tabla 3, reac. 2),²² mientras que disminuye con cloro dando un 10 % de **4** y 93 % de **9**. Al variar la relación nucleófilo/sustrato no se observa modificación en la distribución de los productos (Tabla 3, reac. 3); por ende, la mejor relación de trabajo para obtener el derivado estañado es 1.7 : 1.

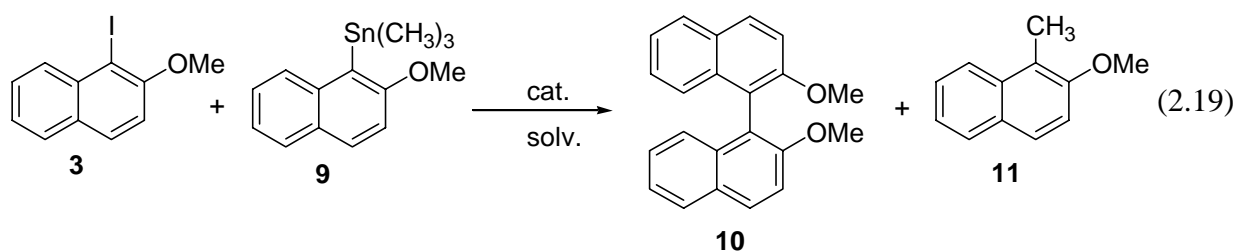
2.3.2 - Síntesis del 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno vía Stille

Se realizó la reacción de **9** con **3** y distintos catalizadores de Pd (ec. 2.19) a fin de obtener 2,2'-dimetoxi-1,1'-binaftaleno **10**. Utilizando algunas de las combinaciones de catalizadores y solventes mas comunes informadas en bibliografía,^{19, 26} así realizamos las reacciones usando:

I- Pd(PPh₃)₂Cl₂ al 8 o 10 % en DMF (80°C, 24 h),

II- Pd(dba)₃ al 3 % con (*o*-bifenil)P(*t*-Bu)₂ al 6 % en tolueno (70°C, 72 h),

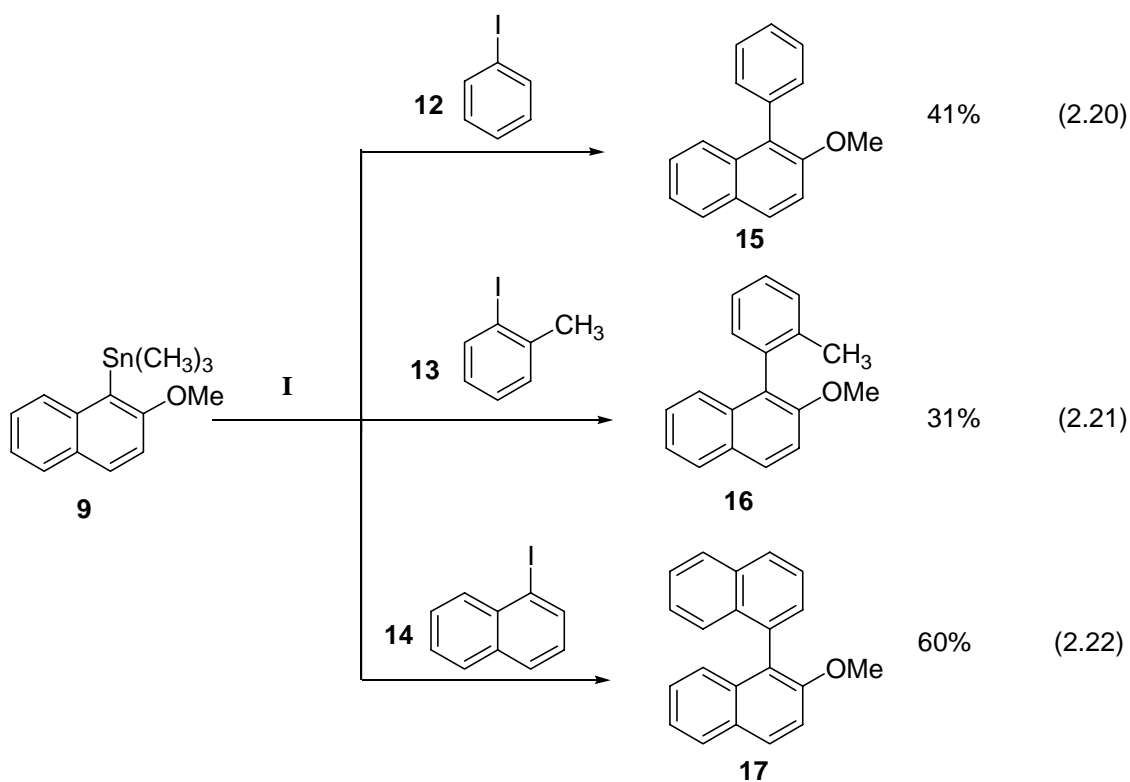
III- Pd(dba)₃ al 9 % con CuI-Tetrakis al 6 % en dioxano (80°C, 72 h).



En estas reacciones se observó un alto rendimiento del producto correspondiente a la transferencia de un grupo metilo **11** y se pudo obtener como un 11% de producto **10**. De los resultados observados se puede inferir una considerable ineficiencia en el paso de transferencia del grupo 2-metoxi-1-naftilo.

2.3.3 - Reacciones del 2-metoxi-1-trimetilestañilnaftaleno con haloarilos. Síntesis de biarilos.

Se realizaron las reacciones de **9** con diferentes haloarilos: iodobenceno **12**, 2-iodotolueno **13** y 1-iodonaftaleno **14**, en las mejores condiciones de reacción previamente determinadas para el sustrato **3** con **I** = [Pd(PPh₃)₂Cl₂, 8 % en DMF (80°C, 24 h)].

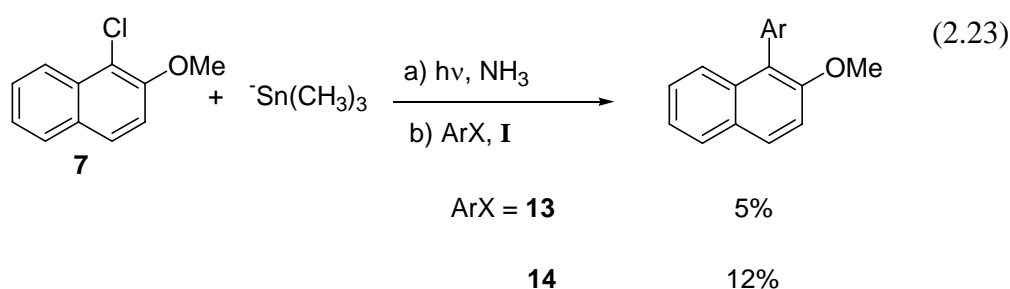


Los resultados muestran que la presencia de un sustituyente metilo en la posición *orto* respecto del halógeno en el halobenceno hace que la eficiencia de la transferencia decrezca a un 31 % (ec. 2.21), comparada con el 41 % del fenilo (ec. 2.20). Sin embargo la presencia de

un grupo *o*-metoxi en el sistema naftalénico hace que el porcentaje de transferencia decrezca aun más; de un 60 % (ec. 2.22) a un 11 % (ec. 2.19).

Teniendo en cuenta que se ha informado que la etapa de transmetalación (esquema 2) no se afectada por efectos electrónicos y que la incorporación de un grupo metilo en posición *orto* al arilestannano puede disminuir la velocidad de acople en un factor de 20,²⁷ nuestros resultados evidencian el efecto que produce la sustitución en *orto* del haloarilo que se transfiere.

Finalmente y con el fin de optimizar esta metodología se realizaron las reacciones en un solo paso (one-pot) (ec. 2.23).²⁸ Así, una vez formado el compuesto **9** por reacción del sustrato **7** con el anión $^-\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$ en amoníaco líquido, se evapora el amoníaco y luego se adicionan el solvente DMF, el catalizador y el halogenuro de arilo (**13** o **14**).



Utilizando esta metodología no se observaron buenos rendimientos de los productos correspondientes, en comparación con las reacciones en dos etapas.

De los resultados obtenidos podemos inferir que la síntesis de biarilos monofuncionalizados vía Stille, conduce a rendimientos moderados de productos, mientras que la obtención de biarilos bifuncionalizados es más difícil, sobre todo en sustratos con anillos más voluminosos.

2.4 CONCLUSIONES

En esta etapa del trabajo logramos establecer que las reacciones por transferencia de electrones constituyen una vía de síntesis alternativa para los 2,2'-disustituidos-1,1'-binaftalenos en amoníaco líquido y DMSO.

Así mismo, éste es el primer informe de reacciones de transferencia de electrones utilizando agua como solvente, en el que obtuvimos rendimientos moderados de BINOL, dejando abierta la posibilidad de futuros estudios con otros sustratos.

Los resultados observados constituyen una clara evidencia del efecto estérico que involucra incorporar un sustituyente *orto* al centro radicalario en reacciones de sustitución de radicales arilos con nucleófilos. Se observó una disminución desde 53 % (para radical 1-naftilo) al 35 % (para el radical 2-metoxi-1-naftilo) en los rendimientos de los correspondientes productos en amoníaco líquido, en iguales condiciones de reacción.

Un comportamiento similar evidenciaron las reacciones de Stille, donde la incorporación de un sustituyente *o*-CH₃ en el halobenceno hace que el rendimiento disminuya a un 10 %, mientras que si el haloarilo es 1-halo-2-metoxinaftaleno el porcentaje de producto cae un 50 %.

2.5 REFERENCIAS

- 1 Moore, D.; Pu, L. *Org. Letters* **2002**, *4*, 1855. Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A. *Synthesis* **1992**, 503. Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley & Sons, New York, **1994**.
- 2 Miles, F.; Boshart, G. *J. Chromatogr.* **1978**, *149*, 455.
- 3 Toda, F.; Mori, K.; Okada, J.; Node, M.; Itoh, A.; Oomini, K.; Fuji, K. *Chem. Lett.* **1988**, 131.
- 4 Raston, C. L.; Salem, G. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond* Hartley, F. R.; Patai, S., Eds.: Wiley & Sons, New York, **1987**, *4*, 159. Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books: Mill Valley, **1987**. Stille, J. K. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1771. Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. Kalinin, V. N. *Synthesis* **1992**, 413. Yammal, C. C.; Podesta, J. C.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5720.
- 5 Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3039.
- 6 Tong-Shuang, L.; Hui-Yun, D.; Bao-Zhi, L.; Brij, B. T.; Sheng-Hui, L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1999**, 291. Armengol, E.; Corma, A.; Garcia, H.; Primo, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1915. Nakajima, M.; Miyoshi, I.; Kanayama, K.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2264. Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Okamoto, Y.; Hatada, K.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1111. Doussot, J.; Guy, A.; Ferroud, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2545.
- 7 Nakajima, M.; Hashimoto, S.; Noji, M.; Koga, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1814. Toda, F.; Tanaka, K.; Iwata, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3007.
- 8 Ding, K.; Wang, Y.; Zhang, L.; Wu, Y.; Matsuuara, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1005. Vogel's: *Practical Organic chemistry*, 5th Ed., Eds.: Wiley & Sons, New York, **1989**, 638.
- 9 Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983. Sakamoto, T.; Yonehara, H. *Pac. C. J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3194.
- 10 Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. N. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; Bittman, R., Eds.; Wiley: New York, **1999**, 1. Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Penénory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 71.

-
- 11 Rossi, R. A.; Peñeñory, A. B.; Pierini, A. B. *The Chemistry of Functional Group*, Supl. D2, 24, 1395. Ed.: S. Patai, Z. Rappoport, Wiley, Chichester, **1995**. Norris, R. K. *Comprehensive Organic Synthesis*, 4, 451. Ed.: B. M. Trost, Pergamon, **1991**.
- 12 Baumgartner, M. T.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 580. Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4653. Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3451.
- 13 Arguello, J. E.; Peñeñory, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2362.
- 14 Kornblum, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 734.
- 15 Ver parte Experimental (Capítulo 4).
- 16 Branchi, B.; Galli, C.; Gentili, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2844.
- 17 Belohradský, M.; Holý, P.; Závada, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1995**, 1853.
- 18 Pereyre, M.; Quintard, J. P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis* Butterworths, London, **1987**.
- 19 Farina, V. *The Stille Reaction*, Organic Reactions **1997**, 50. Mitchel, T. N. *Synthesis* **1992**, 803.
- 20 Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem* **1983**, 250, 551.
- 21 Bailey, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4407.
- 22 Córscico, F. E.; Rossi, A. R. *Synlett* **2000**, 2, 227.
- 23 Chambers, R. F.; Scherer, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 1054.
- 24 Baumgarten, H. E., Wiley & Sons; *Organic Syntheses, U.S.A.*, **1973**, 5, 183.
- 25 William, D. W. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1160.
- 26 Córscico, F. E.; Rossi, A. R. *Synlett* **2000**, 230.
- 27 Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5434.
- 28 Córscico, F. E.; Rossi, A. R. *Molecules* **2000**, 5, 431.