

### 3. ESTUDIO DEL EFECTO ESTÉRICO. DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE VELOCIDAD DE ACOPL

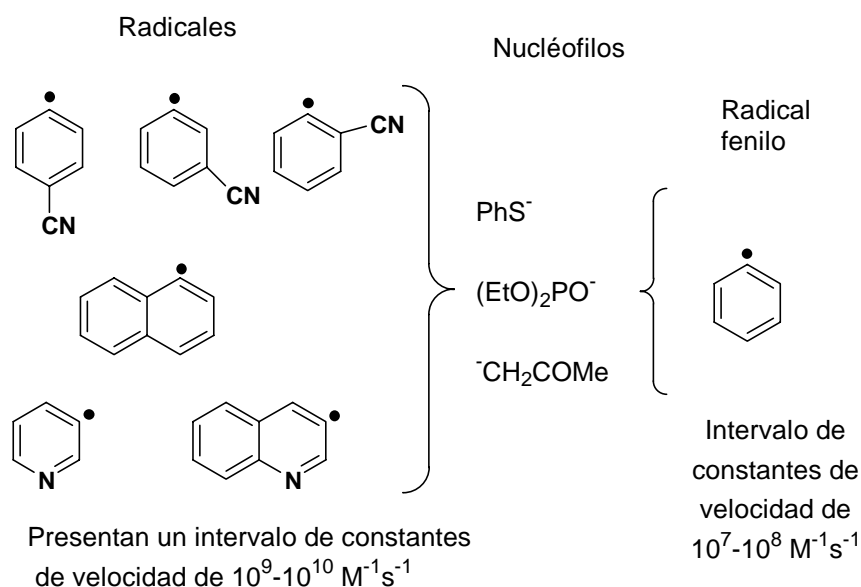
#### 3.1 INTRODUCCIÓN

El estudio de las reacciones químicas puede abordarse desde diferentes ángulos y con diferentes propósitos; así podríamos analizar la cinética, la estereoquímica o la regioquímica de las mismas o bien elucidar aspectos mecanísticos, etc. Todos estos tópicos involucran a su vez variadas y muchas veces complejas técnicas que nos permiten obtener los resultados deseados. Desde el análisis de los productos e intermediarios (determinando las estructuras o atrapando los posibles intermediarios) es posible obtener información para evaluar los resultados sintéticos.<sup>1</sup> Así por ejemplo, el efecto estérico en reacciones que van por mecanismos clásicos ( $S_N1$  y  $S_N2$ ) es condicionante tanto para la reactividad como para la distribución de los productos.<sup>2</sup>

La determinación de las constantes de velocidad de reacciones de radicales (intermediarios reactivos de gran importancia sintética) en solución ha permitido evaluar su reactividad y un mayor entendimiento de los procesos que ocurren.<sup>3</sup>

Sin embargo, hay pocos datos de velocidades de acople entre radicales y nucleófilos. En la determinación de las constantes de velocidad de acople se ha recurrido tanto a métodos directos como indirectos. Dentro de los métodos directos encontramos las determinaciones de constantes de velocidad absoluta por métodos electroquímicos (en amoníaco líquido); como las ejemplificadas en el Esquema 1.<sup>4</sup>

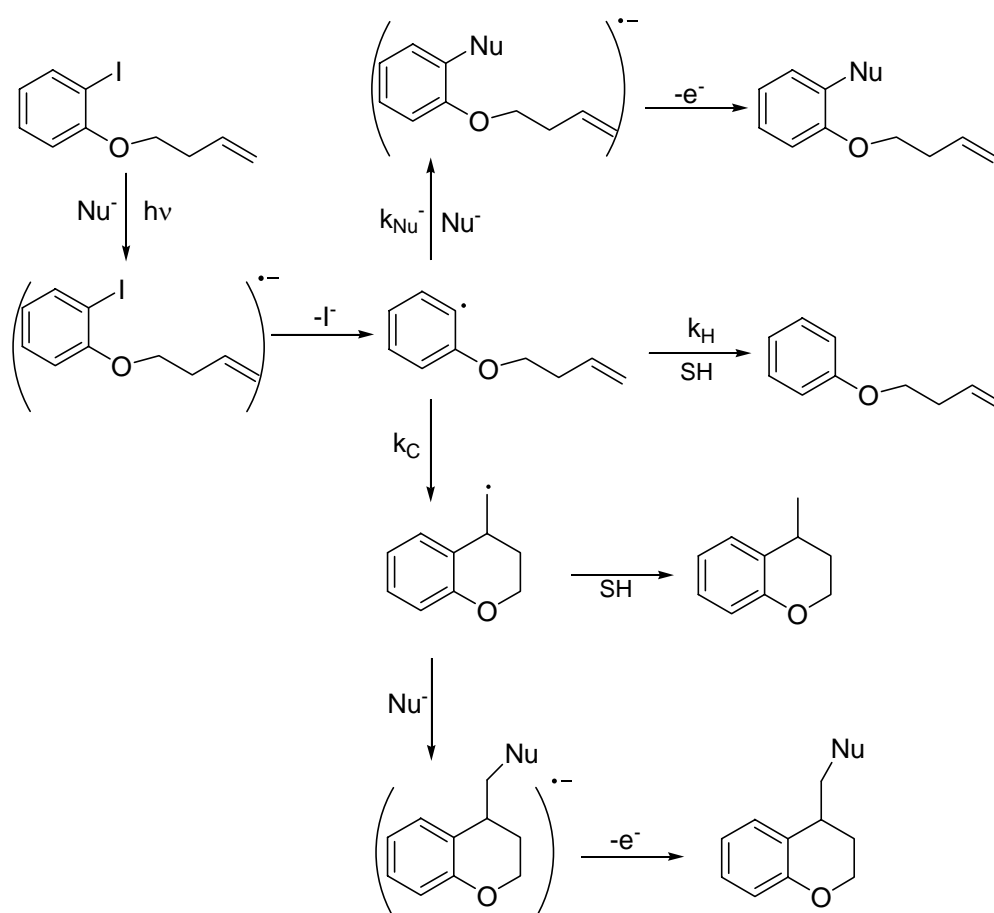
Esquema 1



Las determinaciones de constantes de velocidad en forma indirecta, se realizan utilizando reacciones de competencia (o paralelas) donde la velocidad de una de ellas es conocida. Una de las formas más utilizadas para determinar la velocidad de acople es utilizar radicales cuyos reordenamientos radicalarios están calibrados (radicales tipo clock).

Así por ejemplo, las reacciones de derivados *orto*-(alquenilo)fenol con diferentes nucleófilos ( $\text{PhS}^-$ ,  $(\text{EtO})_2\text{PO}^-$ ,  $\text{Me}_3\text{CCOCH}_2^-$ ), han permitido determinar indirectamente las velocidades de acople y han aportado evidencias adicionales del carácter radicalario de los intermediarios de reacción del mecanismo  $\text{S}_{\text{RN}}1$  (Esquema 2).<sup>5</sup>

Esquema 2



En el Esquema 2, se presenta un ejemplo de la determinación de la constante de acople radical-nucleófilo, donde conociendo las constantes de abstracción de hidrógeno ( $k_{\text{H}}$ ) y la constante de ciclización ( $k_{\text{C}}$ ) es posible conocer la de acople ( $k_{\text{Nu}^-}$ ).<sup>5</sup>

En los últimos años, Galli ha determinado distintas velocidades de acople de radicales usando reacciones de competencia: una de ellas, el acople y la otra, una reacción de abstracción de hidrógeno desde el solvente con velocidad conocida. Por ejemplo, obtuvo las

velocidades de acople para radicales naftilo ( $2.9 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) y antraceno ( $4.4 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) con pinacolona en DMSO.<sup>5</sup>

Los métodos cinéticos de competencia requieren que un radical intermediario se particione entre dos caminos de reacción competitivos, en una secuencia en cadena de alta conversión del radical precursor, e involucran un análisis posterior de los productos.

Las determinaciones de reactividades relativas son las más difundidas. En la mayoría de estos casos no se conoce ninguna de las constantes de velocidad de acople. Comprenden reacciones de competencia de dos nucleófilos por un sustrato; así por ejemplo se ha informado la reactividad relativa de los nucleófilos:  $\text{CH}_2\text{COBu-}t$  (1.00),  $\text{PhS}^-$  (0.08),  $(\text{EtO})_2\text{PO}^-$  (1.4),  $\text{Ph}_2\text{PO}^-$  (2.7),  $\text{Ph}_2\text{P}^-$  (5.9) frente al radical fenilo. O bien reacciones de competencia entre dos sustratos por un nucleófilo; así se determinó que el iodobenceno 7.3 veces más reactivo que el bromobenceno frente a pinacolona.<sup>6</sup>

Sin embargo, solo existen trabajos cualitativos donde se ha analizado el efecto estérico en la reactividad de radicales con nucleófilos, determinando que la reacción de acoplamiento nucleófilo-radical es poco sensible al impedimento estérico. En la reacción del anión enolato de acetona con el radical 2,4,6-trietilfenilo se obtiene 70 % de acoplamiento, mientras que el rendimiento decrece considerablemente, con aumento del producto de reducción, cuando los grupos etilo en 2 y 6 se reemplazan por grupos *iso*-propilo.<sup>7</sup>

### 3.2 REACCIONES FOTOESTIMULADAS DEL ANIÓN 2-NAFTÓXIDO CON SUSTRATOS HALOAROMÁTICOS SUSTITUIDOS

#### 3.2.1 - Acople vs. Reducción. Determinación indirecta de la constante de velocidad absoluta para el acople del anión 2-naftóxido con radicales arilo.

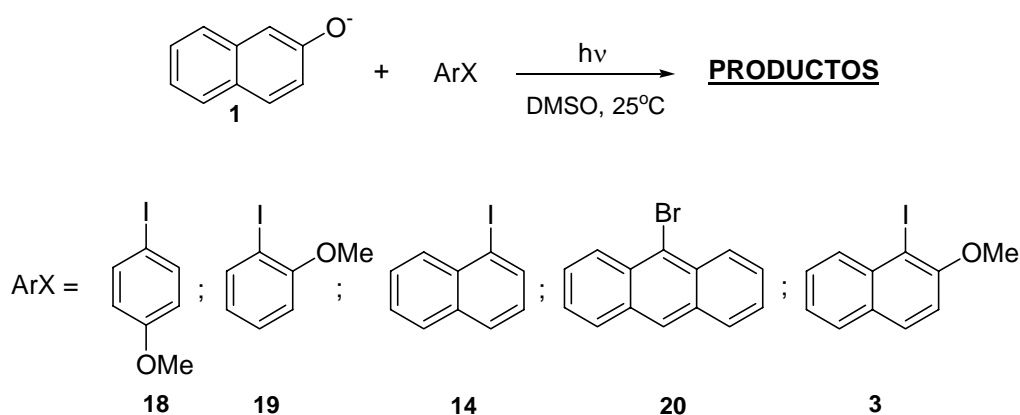
En el capítulo 2 se presentaron los resultados de las reacciones fotoestimuladas del anión 2-naftóxido (**1**) con el 1-iodo-2-metoxinaftaleno, donde se observó que las mismas conducen a la formación de producto de acople (binaftilos), con rendimientos moderados.<sup>8</sup> También se obtiene una considerable cantidad de sustrato reducido, producto de la abstracción de hidrógeno desde el solvente (ec. 2.8).

Este comportamiento es similar al observado en otras reacciones informadas previamente con sustratos haloaromáticos sustituidos en diferentes posiciones respecto al

centro radicalario, donde dependiendo del sustrato, la distribución de producto de acople vs. producto reducido cambia.<sup>9</sup>

Considerando estos resultados nos propusimos evaluar el efecto producido por los sustituyentes en la distribución de los productos, a través de la determinación indirecta de la constante de velocidad absoluta de la reacción de acople del anión 2-naftóxido con sustratos haloaromáticos sustituidos apropiadamente en DMSO. Los sustratos utilizados fueron: 4-iodoanisol (**18**), 2-iodoanisol (**19**), 1-iodonaftaleno (**14**), 9-bromoantraceno (**20**) y 1-iodo-2-metoxinaftaleno (**3**) (Esquema 3).

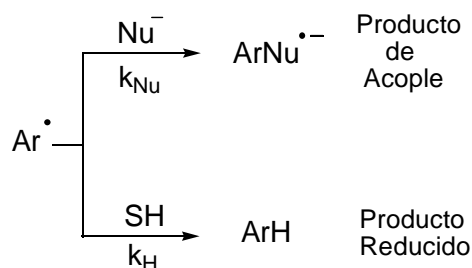
Esquema 3



Cabe aclarar que en todos los casos el sustituyente utilizado es OMe, a fin de minimizar los diferentes efectos electrónicos.

Del análisis del mecanismo de reacción se desprende que en la etapa de propagación el radical arilo tiene dos caminos posibles de reacción (Esquema 4), los cuales conducen al producto de acople con el nucleófilo o al producto reducido (por abstracción de hidrógeno desde el solvente).

Esquema 4



Si planteamos las correspondientes ecuaciones de velocidad para cada camino y posteriormente realizamos el tratamiento matemático apropiado, obtenemos la relación de las constantes de velocidades  $k_{\text{Nu}}/k_{\text{H}}$ . Esta relación queda expresada en función de la

concentración de producto de acople y de producto reducido (Esquema 5). Así, conociendo el valor de  $k_H$  es posible determinar el valor de  $k_{Nu}$  (ec. 3.1).

Esquema 5

$$\frac{d[ArNu^{\bullet-}]/dt}{d[ArH]/dt} = \frac{k_{Nu} [Ar^{\bullet-}] [Nu^-]}{k_H [Ar^{\bullet-}] [SH]} \xrightarrow{\text{integrando (t)}} \frac{k_{Nu}}{k_H} = \frac{\ln ([Nu^-]_0 / [Nu^-]_t)}{\ln ([SH]_0 / [SH]_t)}$$

Ahora bien :

$$[Nu^-]_t = [Nu^-]_0 - [ArNu]$$

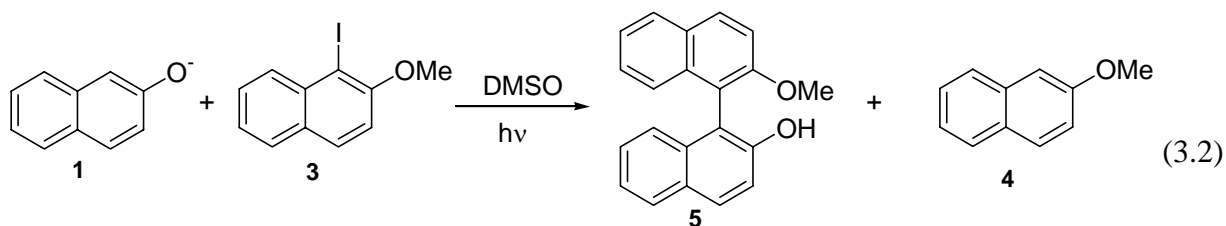
$$[SH]_t = [SH]_0 - [ArH]$$



$$\frac{k_{Nu}}{k_H} = \frac{\ln \frac{[Nu^-]_0}{[Nu^-]_0 - [ArNu]}}{\ln \frac{[SH]_0}{[SH]_0 - [ArH]}} \quad (3.1)$$

### 3.2.1.1 Determinación de las condiciones de reacción.

a- Tiempo de reacción: se realizaron las reacciones del anión **1** con el sustrato 1-iodo-2-metoxinaftaleno **3**, fotoestimuladas en DMSO (ec. 3.2), a diferentes tiempos (Tabla 1), con el fin de determinar el tiempo óptimo de reacción.



Así, a 1 hora de reacción se observó un 17 % del producto de acople (2-metoxi-2'-ol-1,1'-binaftaleno) **5** y un 83 % del sustrato reducido (2-metoxinaftaleno) **4** (Tabla 1, reac. 1). Al realizar la reacción en 2 horas, se obtuvo 30 % del producto de acople y 63 % del sustrato reducido (Tabla 1, reac. 2).

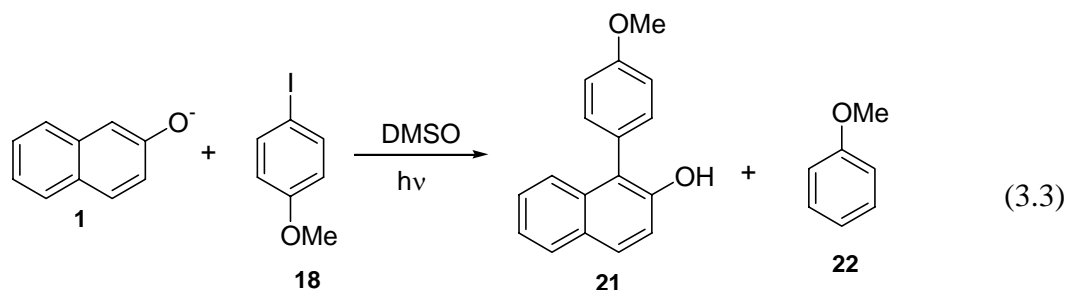
**Tabla 1.** Reacciones del anión **1** con los sustratos **3** y **18** a diferentes tiempos de reacción.<sup>a</sup>

Reac.	NuH	Sustrato	<i>t</i> -BuOK	Tiempo	Productos(%) <sup>b</sup>		$k_{\text{Nu}}/k_{\text{H}}$
	$\text{Mx}10^3$	$\text{Mx}10^3$	$\text{Mx}10^3$	h	ArNu	ArH	
1	147	48, <b>3</b>	330	1	<b>5</b> , 17	<b>4</b> , 83	19.96
2	159	48, <b>3</b>	300	2	<b>5</b> , 30	<b>4</b> , 63	43.17
3	150	50, <b>3</b>	310	3	<b>5</b> , 22	<b>4</b> , 50	36.68
4	474	55, <b>18</b>	52	½	<b>21</b> , 44	<b>22</b> , 7	185.68
5	509	52, <b>18</b>	790	1	<b>21</b> , 54	<b>22</b> , 9	178.76
6	490	47, <b>18</b>	699	2	<b>21</b> , 50	<b>22</b> , 9	156.68

<sup>a</sup> Nucleófilo/sustrato = 3/1 para el sustrato **3** y de 10/1 para **18**. <sup>b</sup> Cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

En la reacción a 3 horas se observó 22 % de producto de acople y 50 % del sustrato reducido (Tabla 1, reac. 3). En todas las reacciones se obtuvo 100 % de deshalogenación. En la reacción a tiempos cortos algo del producto reducido puede provenir del frenado de la reacción, mientras que a tiempos largos observamos que disminuye el porcentaje de ambos productos. Así para los sustratos **3** y **20** el tiempo de reacción utilizado fue de 2 horas, ya que a este tiempo obtuvimos los resultados más reproducibles.

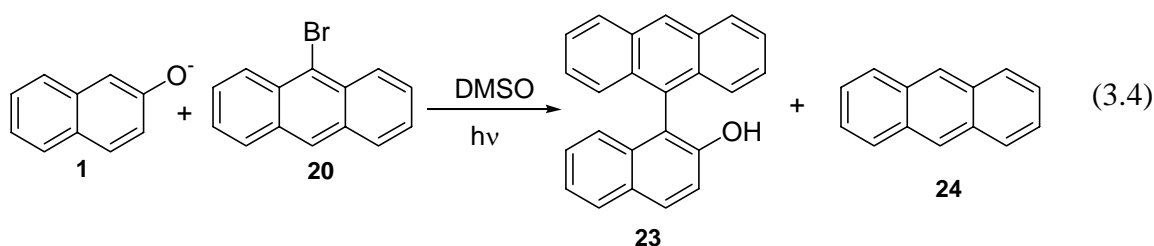
Similares experiencias se realizaron con el 4-iodoanisol **18** (ec. 3.3), observándose que en estos casos, tiempos de reacción más cortos son suficientes para llegar a condiciones de constantes reproducibles (Tabla 1, reac. 4 y 5). Mientras que a tiempos más largos observamos cambios en dicha relación (Tabla 1, reac. 6). Así para los sustratos **18** y **19** el tiempo de reacción fue de 1 hora.



Para el sustrato **14** se observaron rendimientos similares de productos a 1 h y 2h de reacción.

b- Determinación de la relación nucleófilo/sustrato: con el fin de determinar la relación nucleófilo/sustrato que nos permita trabajar en condiciones donde  $k_{Nu}/k_H$  sea constante, se llevaron a cabo las reacciones del anión **1** con los sustratos 9-bromoantraceno **20** (ec. 3.4) y 1-iodonaftaleno **14** (ec. 3.5) con diferentes relaciones nucleófilo/sustrato.

Así, para el sustrato **20** con una relación nucleófilo/sustrato = 3:1, se observó un 31 % del producto de acople 1-(9-antracencil)-2-naftol **23** y un 57 % del sustrato reducido antraceno **24** (Tabla 2, reac. 1). Ahora bien, cuando la relación nucleófilo/sustrato se incremento a 5/1 se observó un 37 % del producto de acople y un 51 % del sustrato reducido (Tabla 2, reac. 2). Mientras que si la relación es 7:1 se obtiene 47 % y 48 % de productos (Tabla 2, reac. 3). Finalmente con una relación nucleófilo/sustrato = 10:1 se obtuvo 57 % del producto de acople y 39 % del sustrato reducido (Tabla 2, reac. 4).



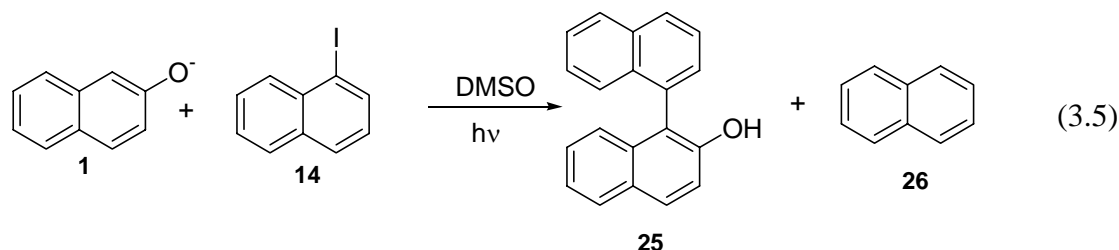
**Tabla 2.** Reacciones del anión **1** con los sustratos **20** y **14** utilizando diferentes relaciones nucleófilo/sustrato.<sup>a</sup>

Reac.	NuH	Sustrato	<i>t</i> -BuOK	Relación Nu <sup>-</sup> /sust.	Productos(%) <sup>b</sup>		$k_{Nu}/k_H$
	Mx10 <sup>3</sup>	Mx10 <sup>3</sup>	Mx10 <sup>3</sup>		ArNu	ArH	
1	150	54, <b>20</b>	300	3/1	<b>23</b> , 31	<b>24</b> , 57	53.83
2	244	49, <b>20</b>	500	5/1	<b>23</b> , 37	<b>24</b> , 51	43.73
3	352	54, <b>20</b>	714	7/1	<b>23</b> , 47	<b>24</b> , 48	40.02
4	500	50, <b>20</b>	660	10/1	<b>23</b> , 57	<b>24</b> , 39	41.62
5	152	48, <b>14</b>	325	3/1	<b>25</b> , 52	<b>26</b> , 21	240.6
6	250	50, <b>14</b>	507	5/1	<b>25</b> , 57	<b>26</b> , 15	226.1
7	505	48, <b>14</b>	688	10/1	<b>25</b> , 64	<b>26</b> , 12	157.6

<sup>a</sup> Tiempo de reacción 2 h. <sup>b</sup> Cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

Para el sustrato **14** con una relación nucleófilo/sustrato = 3:1, se observó un 52 % del producto de acople (1-naftil-2-naftol) **25** y un 21 % del sustrato reducido (naftaleno) **26**

(Tabla 2, reac. 5), cuando la relación nucleófilo/sustrato se incrementa a 5:1 se observó, un 57 % del producto de acople y un 15 % del sustrato reducido (Tabla 2, reac. 6).



Mientras que con una relación nucleófilo/sustrato = 10:1 se obtuvo 64 % del producto de acople y 12 % del sustrato reducido (Tabla 2, reac. 7).

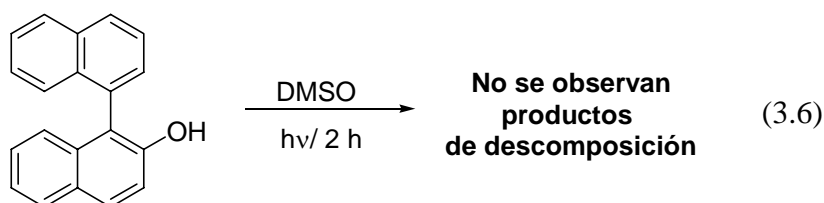
Teniendo en cuenta estos resultados, se decidió trabajar con una relación nucleófilo/sustrato = 10:1, condición de pseudo primer orden con respecto a nucleófilo, de manera de asegurarnos que la concentración de nucleófilo permanece aproximadamente constante y poder así independizarnos del que se consume en la etapa de iniciación, lo cual nos origina una relación de constantes más reproducible. En todos los casos se utilizó la ec. 3.1 para el cálculo de las constantes.

c- Temperatura de reacción: todas las reacciones fueron llevadas a cabo a 25 °C, controlada con un baño térmico.

d- Estabilidad y recuperación de productos

Se realizaron pruebas de estabilidad de los productos de acople y ensayos de recuperación con los sustratos reducidos mas volátiles (anisol y naftaleno), para determinar si teníamos algún tipo de pérdida en las cuantificaciones de los correspondientes productos y por ende una mala evaluación de la constante de acople  $k_{Nu}$ .

La reacción de fotólisis en DMSO (ec. 3.6) del 1-naftil-2-naftol **25**, con y sin base, por un tiempo de 2 horas no mostró productos de descomposición, presentando este producto una estabilidad muy buena en el medio de reacción.



Los ensayos de recuperación de anisol **22** y naftaleno **26**, arrojaron un 100 % de recuperación, respectivamente.



## 3.2.1.2 Determinación de las constantes de velocidad de acople

Una vez realizado el análisis de las condiciones de reacción, se realizaron las determinaciones cinéticas en DMSO utilizando una relación nucleófilo/sustrato  $\cong 10$ , con un tiempo final de 2 horas para los sustratos **14**, **20** y **3** y de 1 hora para los sustratos **18** y **19**, a una temperatura controlada de 25 °C.

Se determinaron los valores de producto de acople [ArNu] y sustrato reducido [ArH] por CGL. Un resumen de ellos se muestra en la Tabla 3, donde se observa cómo afectan los sustituyentes la distribución de los productos de acople y de sustrato reducido, evidenciando que a medida que aumenta el impedimento estérico en torno al centro radicalario se hace más importante el producto de sustrato reducido (**18** < **19** < **14** < **20** < **3**) (ver Esquema 3).

**Tabla 3** - Reacciones fotoestimuladas del anión **1** con los distintos sustratos haloaromáticos sustituidos.<sup>a</sup>

Sust	[NuH] <sub>0</sub>	[ArX] <sub>0</sub>	<i>t</i> -BuOK	% ArH <sup>b</sup>	% ArNu <sup>b</sup>
	M	M	M		
<b>18</b> <sup>c</sup>	0.509	0.0520	0.792	<b>22</b> , 9	<b>21</b> , 54
<b>19</b> <sup>c</sup>	0.519	0.0676	0.769	<b>22</b> , 15	<b>27</b> , 41
<b>14</b>	0.491	0.0476	0.714	<b>26</b> , 12	<b>25</b> , 64
<b>20</b>	0.510	0.0526	0.727	<b>24</b> , 36	<b>23</b> , 55
<b>3</b>	0.505	0.0544	0.711	<b>4</b> , 46	<b>5</b> , 35

<sup>a</sup> Tiempo de reacción 2 h. <sup>b</sup> Productos cuantificado por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. <sup>c</sup> Tiempo de reacción 1h.

A partir de los valores cuantificados de los productos, las concentraciones iniciales de reactivos y teniendo en cuenta que la [DMSO] = 14.0912 M, se evaluó la ecuación 3.1. En la Tabla 4, se muestra un resumen de los mejores  $k_{Nu}/k_H$  obtenidos para cada sistema.

Observamos que el radical 4-anisilo presenta un valor  $k_{Nu}/k_H$  dos veces mayor que el radical 2-anisilo, mientras que si comparamos los valores de los radicales 1-naftilo, 9-antracenoilo y 2-metoxi-1-naftilo observamos que a medida que aumenta el impedimento estérico sobre el centro radicalario la relación  $k_{Nu}/k_H$  disminuye.

**Tabla 4** – Relaciones  $k_{\text{Nu}}/k_{\text{H}}$  para las reacciones del anión **1** con distintos sustratos.<sup>a</sup>

Sust	[NuH] <sub>0</sub>	[ArX] <sub>0</sub>	[ArH]	[ArNu]	[SH]-[ArH]	[NuH] <sub>0</sub> – [ArNu]	Relación
	M	M	M	M	M	M	$k_{\text{Nu}}/k_{\text{H}}$
<b>18</b>	0.509	0.0520	0.0045	0.028	14.0867	0.481	177.1
	0.474	0.0551	0.0039	0.024	14.0873	0.450	187.7
<b>19</b>	0.519	0.0676	0.0101	0.027	14.0811	0.492	74.5
	0.346	0.0564	0.0147	0.021	14.0765	0.325	60.0
<b>14</b>	0.491	0.0476	0.0057	0.031	14.0855	0.460	161.2
	0.510	0.0462	0.0051	0.028	14.0861	0.482	156.0
<b>20</b>	0.510	0.0526	0.0210	0.029	14.0702	0.481	39.2
	0.503	0.0510	0.0201	0.029	14.0711	0.474	41.6
<b>3</b>	0.505	0.0544	0.0250	0.019	14.0662	0.486	21.6
	0.489	0.0488	0.0241	0.019	14.0671	0.470	23.1

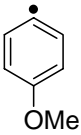
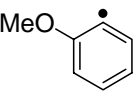
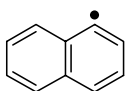
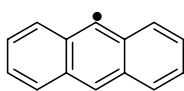
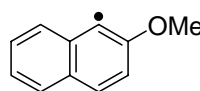
<sup>a</sup> Las concentraciones están expresadas con el número de cifras significativas determinadas a partir del error de la medición experimental.

Valiéndonos de constantes de abstracción de hidrógeno determinadas previamente en DMSO para radicales tipo fenilo y naftilo,<sup>5</sup>  $k_{\text{H}} = 2.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $6.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  respectivamente y para el radical antraceno (determinación electroquímica)  $6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,<sup>4</sup> fue posible determinar indirectamente el valor de la constante de acople  $k_{\text{Nu}}$  para cada radical.

Las  $k_{\text{H}}$  utilizadas son, para los radicales 2 y 4-anisilo (**18** y **19**)  $k_{\text{H}}$  es de  $2.8 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  y  $6.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  para los radicales 1-naftilo y 2-metoxi-1-naftilo (**14** y **3**). En ambos casos se supone que no hay diferencias en las velocidades de abstracción de hidrógeno en función de la posición y del tipo de sustituyente. Esta aproximación se realiza teniendo en cuenta que los radicales tipo clock utilizados para determinar las  $k_{\text{H}}$  son compuestos *orto* sustituidos (ver Esquema 2).

En el Esquema 6 se observan las  $k_{\text{Nu}}$  obtenidas, tomando los valores  $k_{\text{Nu}}/k_{\text{H}}$  promedio de la Tabla 4.

Esquema 6

					
$k_{Nu}/k_H$	182.4	69.6	158.6	40.4	22.0
$k_H(M^{-1} s^{-1})$	$2.8 \times 10^6$	$2.8 \times 10^6$	$6.4 \times 10^6$	$6.0 \times 10^5$	$6.4 \times 10^6$
$k_{Nu}(M^{-1} s^{-1})$	$5.1 \times 10^8$	$1.9 \times 10^8$	$1.0 \times 10^9$	$2.4 \times 10^7$	$1.4 \times 10^8$

Al comparar los valores obtenidos, observamos el efecto del sustituyente *orto* al centro radicalario, así  $k_{Nu}$  para el radical 4-anisilo es de  $5.1 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ , mientras que para el radical 2-anisilo disminuye a  $2.0 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$ .

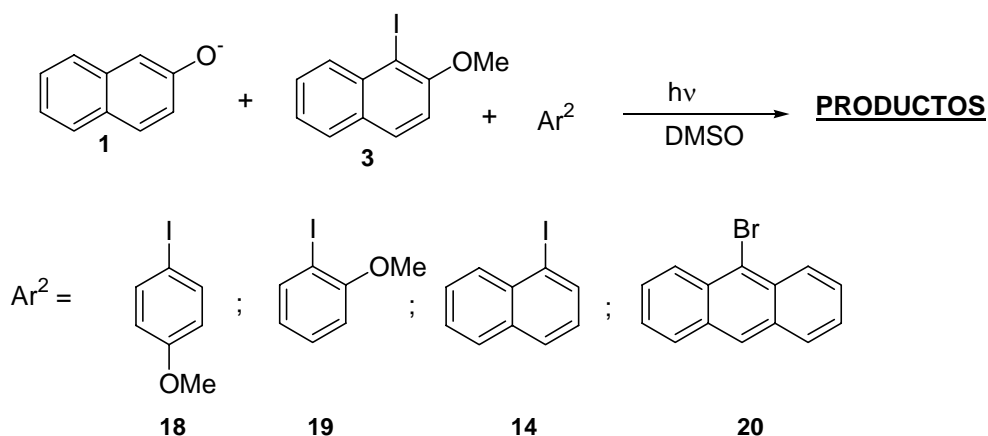
Si comparamos los valores de  $k_{Nu}$  para los radiales 1-naftilo y 2-metoxi-1-naftilo,  $1.0 \times 10^9 M^{-1} s^{-1}$  y  $1.4 \times 10^8 M^{-1} s^{-1}$  respectivamente, se observa una disminución considerable para el radical 2-metoxi-1-naftilo con respecto al radical 1-naftilo, lo cual es lógico ya que aumenta la sustitución *orto* al centro radicalario.

Sin embargo, cuando comparamos el valor obtenido para el radical 9-antraceno, este cae un orden con respecto al radical 2-metoxi-1-naftilo y dos órdenes con respecto al radical 1-naftilo. Nosotros esperábamos que el radical 9-antraceno presentara un valor menor o similar al 2-metoxi-1-naftilo ya que ambos presentan una sustitución similar. En este caso la  $k_H$  informada en literatura es bastante diferente a las otras dos. Las  $k_H$  de los radicales fenilo y naftilo han sido reevaluadas recientemente, dando valores similares por distintos métodos, no así la  $k_H$  de antraceno.

### 3.2.2 - Reacciones de competencia. Reacciones del anión **1** con el sustrato **3** vs. sustratos **14**, **18**, **19** y **20**.

Se realizaron las reacciones de competencia del anión **1** con el 1-iodo-2-metoxinaftaleno **3** (al cual denominaremos  $Ar_1$ ), frente a los restantes sustratos **14**, **18**, **19**, **20** (los cuales denominaremos  $Ar_2$ ) (Esquema 7). Las reacciones se llevaron a cabo en DMSO a 25°C y fueron fotoestimuladas por 1 hora, con una relación  $Nu^-/Ar_1/Ar_2 = 20:1:1$ . En todos los casos  $[Ar_1]_0 \cong [Ar_2]_0$ .

Esquema 7



En la Tabla 5 se presentan los resultados obtenidos. De estos valores se obtuvieron las correspondientes relaciones  $Ar^1Nu/Ar^1H$  y  $Ar^2Nu/Ar^2H$  (Esquema 8) donde puede observarse que no hay un cambio apreciable en la relación  $Ar^1Nu/Ar^1H \cong 1$  en las distintas reacciones.

**Tabla 5** - Reacciones fotoestimuladas de competencia<sup>a</sup>

Ar <sup>2</sup>	%Ar <sup>1</sup> H	%Ar <sup>2</sup> H	%Ar <sup>1</sup> Nu	%Ar <sup>2</sup> Nu	[Ar <sup>1</sup> H]	[Ar <sup>2</sup> H]	[Ar <sup>1</sup> Nu]	[Ar <sup>2</sup> Nu]
					M	M	M	M
<b>18</b>	38	9	33	61	0.0188	0.0047	0.0171	0.0302
<b>19</b>	39	15	39	47	0.0160	0.0073	0.0212	0.0231
<b>14</b>	38	8	37	63	0.0155	0.0035	0.0148	0.0235
<b>20</b>	44	30	38	59	0.0224	0.0148	0.0193	0.0293

<sup>a</sup> Productos cuantificados por CGL usando el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. Tiempo de reacción 60 min.

La relación  $Ar^2Nu/Ar^2H$  va cambiando dependiendo del sustrato, esto refleja como la incorporación de sustituyentes *orto* al centro radicalario influye directamente en la velocidad de acople y por ende en la distribución de productos.

Esquema 8

$Ar^2Nu/Ar^2H$	<b>6.44</b>	<b>3.10</b>	<b>7.46</b>	<b>1.96</b>
$Ar^1Nu/Ar^1H$	0.91	1.02	0.95	0.86

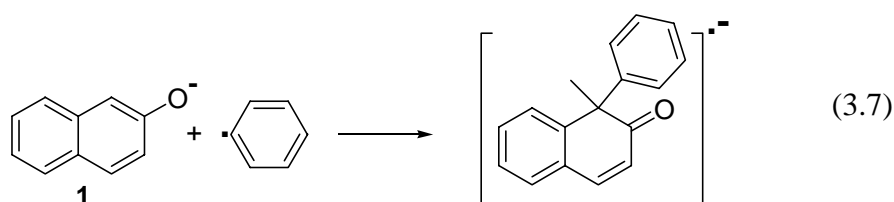
Con estos resultados verificamos que efectivamente existe un efecto de impedimento estérico en este tipo de reacciones de TE, donde a medida que se incrementa el impedimento en el centro radicalario se hace más importante la abstracción de hidrógeno, frente al producto de acople.

Por otro lado el valor de la relación  $Ar^2Nu/Ar^2H = 1.96$  para el radical antraceno, confirma que el mismo presentaría una  $k_{Nu}$  similar o mayor a la del radical 2-metoxi-1-naftilo.

De acuerdo a estos valores se puede establecer el siguiente orden de reactividad relativa 1-naftilo > 4-anisol > 2-anisilo > 9-antraceno > 2-metoxi-1-naftilo.

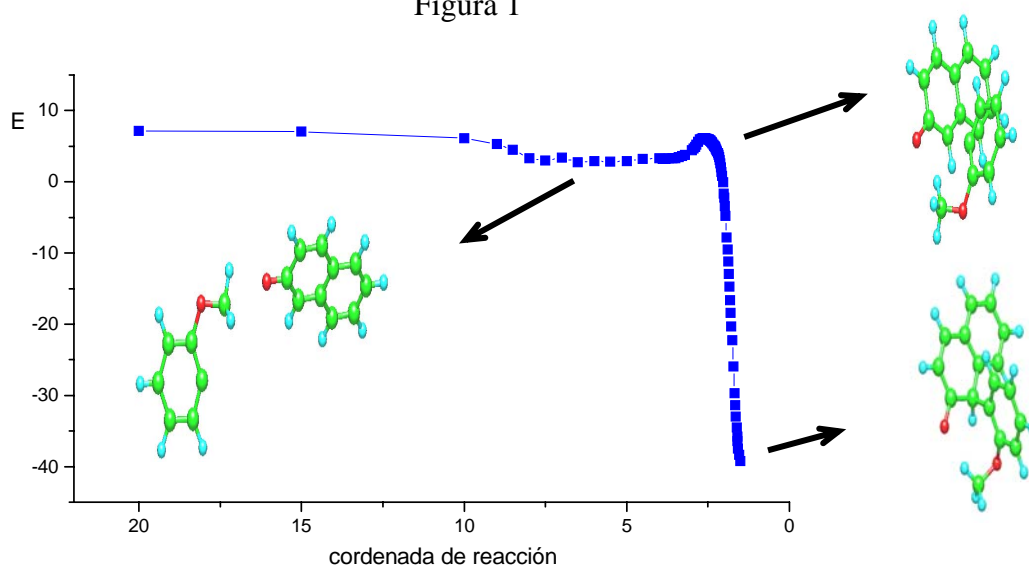
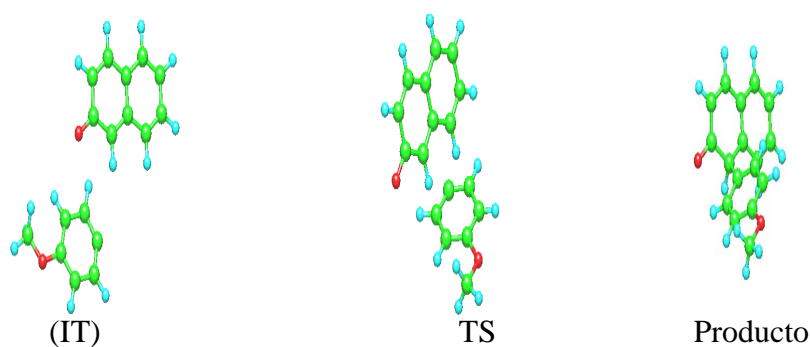
### 3.3 REGIOQUÍMICA Y REACTIVIDAD – CÁLCULOS TEÓRICOS

Con el fin de interpretar los resultados experimentales observados en las reacciones del anión **1** con los sustratos estudiados, se analizaron las superficies de energía potencial (SEP) para la reacción de este anión con los radicales fenilo, 4-anisilo, 2-anisilo, 1-naftilo, 9-antraceno y 2-metoxi-1-naftilo (ec. 3.7).



Para todos los radicales estudiados el cálculo de la superficie de energía potencial en el paso de acoplamiento con el método AM1<sup>10, 11</sup> muestra la misma forma. Esto se observa en la Figura 1 donde se presentan las SEP correspondientes a los radicales 4-anisilo y 2-anisilo como representativos. Se observa la formación de un complejo de encuentro electrostático (intermediario = IT), previo al estado de transición (TS), entre los átomos de hidrógeno del radical con el oxígeno del nucleófilo (Figura 1).

Figura 1

SEP correspondiente al acople del anión **1** con **19**Estructuras correspondientes al acople del anión **1** con **18**

El cambio en la hibridización del C<sub>1</sub> del anión ( $sp^2$  a  $sp^3$ ) y la formación del enlace C-C son los puntos más relevantes de la coordenada de reacción para la formación del radical anión del producto de sustitución (ec. 3.7).

En la Tabla 6 se presentan los calores de formación calculados para los distintos puntos estacionarios.

**Tabla 6.** Calores de formación (kcal/mol) AM1 de los estados estacionarios, energías de reacción y energías de activación.<sup>a</sup>

Radical	$\Delta H_f$ (kcal/mol)					$\Delta\Delta H_f^b$	$\Delta\Delta H^\#^c$
	Ar <sup>•</sup>	Reactivos (Nu <sup>-a</sup> + Ar <sup>•</sup> )	IT	TS	Producto	Producto - reactivo	TS- IT
Fenilo	73.08	44.02	39.92	43.76	-1.92	-45.94	3.84
4-anisilo	35.36	6.29	1.23	5.42	-40.22	-46.51	4.36
2-anisilo	37.99	8.93	2.43	5.87	-39.68	-48.61	3.44
1-naftilo	88.67	59.60	57.12	58.14	15.84	-43.77	1.02
2-metoxi-1-naftilo	53.86	24.79	17.34	21.65	-21.21	-46.00	4.31
9-antraceno	114.78	85.72	71.79	76.54	43.60	-42.12	4.75

<sup>a</sup>  $\Delta H_f$  anión **1** = -29.06 kcal/mol, <sup>b</sup>  $\Delta\Delta H_f = \Delta H_{f\text{ producto}} - \Delta H_{f\text{ reactivos}}$ , <sup>c</sup>  $\Delta\Delta H^\# = \Delta H_{f\text{ TS}} - \Delta H_{f\text{ IT}}$

Los cálculos de la reacción de **1** con todos los radicales muestran que éste se combina exotérmicamente, para dar los correspondientes radicales aniones con valores de -45.94 kcal/mol (radical fenilo), -43.77 kcal/mol (radical 1-naftilo) y de -42.12 kcal/mol (radical 9-antraceno). Además, si consideramos un mismo anillo (fenilo o naftilo) con y sin sustituyente, la exotermicidad de la reacción de este último es menor. Comparemos fenilo (-45.94 kcal/mol) con 4- o 2-anisilo (-46.51 y -48.61 kcal/mol) o naftilo (-43.77 kcal/mol) con 2-metoxi-1-naftilo (-46.00 kcal/mol).

Al analizar sólo estos resultados vemos que no correlacionan con los resultados experimentales, en los cuales se observa el siguiente orden de reactividad relativa 1-naftilo > 4-anisil > 2-anisilo > 9-antraceno > 2-metoxi-1-naftilo, indicando que evidentemente el control de la reacción no es termodinámico.

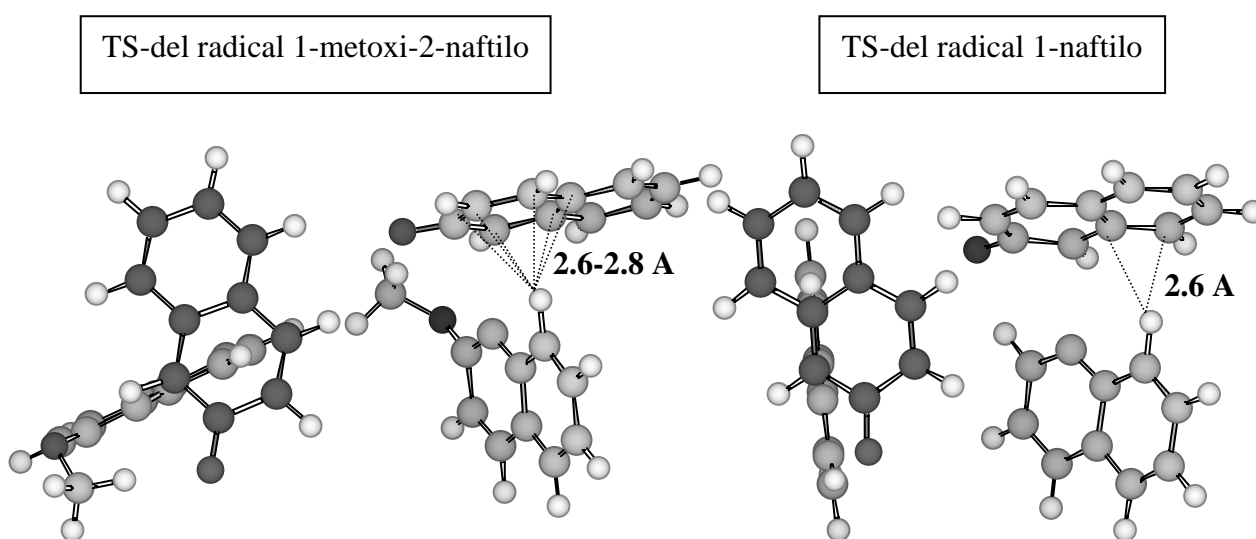
Al analizar los factores cinéticos a través de las entalpías de activación, observamos que para los cálculos AM1 la diferencia de energías entre los TS y reactivos son todos valores negativos. Sin embargo, en los valores de  $\Delta\Delta H^\#$  calculados como la diferencia entre el  $\Delta H_{f\text{ TS}} - \Delta H_{f\text{ IT}}$  (calor de formación del intermediario) observamos que 1-naftilo tiene la menor energía de activación mientras que 9-antraceno presenta la mayor energía de activación, el

orden obtenido es 1-naftilo (1.02) < 2-anisilo (3.44) < fenilo (3.87) < 2-metoxi-1-naftilo (4.31) < 9-antraceno (4.75).

En el radical 4-anisilo, el intermediario (IT) que se forma presenta un mayor número de interacciones, del oxígeno del nucleófilo con hidrógenos del radical, comparado con los demás TS, lo cual hace que se establezca más y por ende conduzca a un valor de  $\Delta\Delta H^\ddagger$  elevado.

Así el alto porcentaje de reducción vs. acoplamiento obtenido en la reacción de **1** con el radical 2-metoxi-1-naftilo, a pesar de generar el radical anión mas estable, puede explicarse en términos de factores cinéticos. De estos resultados puede señalarse que el alto valor en la energía de activación para el acoplamiento del radical naftilo *orto*-sustituido se debe a la interacción estérica en el correspondiente TS que se muestra en la Figura 2, en donde también se presenta el TS del acoplamiento con el radical 1-naftilo para su comparación.

Figura 2



Se realizaron además los cálculos B3LYP (6-31G\*) para los estados estacionarios y se localizaron los TS utilizando el cálculo de la coordenada de reacción para los sistemas más simples. Los resultados se muestran en la Tabla 7. Utilizando este método, el camino de reacción no presenta intermediarios previos al TS.



**Tabla 7.** Calculo B3LYP/6-31G\* de la energía total para la reacción de **1** con los diferentes radicales.

	E (Hartree)				$\Delta E$ kcal/mol	
	Ar ·	Reactivos (Nu <sup>a</sup> + Ar)	TS	Producto	$\Delta E_{\text{reac.}}$	$\Delta E^{\#}$
Fenilo	-231.5612808	-692.1018464	-692.1136077	-692.1651118	-39.70	-7.38
4-anisilo	-346.0822644	-806.62283	-806.6347352	-806.6865077	-39.96	-7.47
2-anisilo	-346.0805856	-806.6211512		-806.6877749	-41.81	
1-naftilo	-385.2050725	-845.7456381	-845.7598222	-845.8057056	-37.69	-8.9
2-metoxi- 1-naftilo	-499.7228501	-960.2634157		-960.3288457	-41.06	
9- antraceno	-538.8425862	-999.3831518		-999.4420984	-36.99	

<sup>a</sup>  $E_{\text{Nu}} = -460.5405656$  Hartree

Los resultados obtenidos (Tabla 7) muestran órdenes de estabilidad termodinámicos relativos similares al encontrados con AM1. Así la estabilidad relativa de los radicales aniones formados con los anillos sin sustituir es fenilo > 1-naftilo > 9-antraceno. Nuevamente los radicales aniones sustituidos son más estables que los correspondientes a los anillos sin sustituir 2-anisilo > 4-anisilo > fenilo y 2-metoxi-1-naftilo > 1-naftilo.

Utilizando B3LYP todas las energías de activación ( $\Delta E^{\#}$ ) de la reacción presentan valores negativos. Se ha demostrado que al pasar a solución éstas toman valores positivos y que además el orden relativo se conserva.<sup>12</sup> Teniendo en cuenta esto observamos que fenilo (-7.38 kcal/mol)  $\cong$  4-anisilo (-7.47 kcal/mol) y que naftilo es el de menor energía de activación (-8.9 kcal/mol). Esto nos indica que la reactividad relativa debería ser 1-naftilo > fenilo  $\cong$  4-anisilo, que es lo que se observó experimentalmente.

Podemos decir que con los dos métodos utilizados (AM1 Y B3LYP) los cálculos indican que el control es cinético y que está de acuerdo con el efecto estérico en la reacción de acople.

### 3.4 CONCLUSIONES

Se han podido determinar las constantes de velocidad de acople de los radicales 4-anisilo, 2-anisilo, 1-naftilo, 9-antraceno y 2-metoxi-1-naftilo en reacciones fotoestimuladas con el anión 2-naftóxido, las cuales correlacionan con el grado de impedimento que presenta cada uno de los sustratos.

Las reacciones de competencia de sustratos evidencian un comportamiento similar al obtenido en las reacciones de determinación de las constantes de acople. Además, se comprobó que el radical 9-antraceno se encuentra en un orden de impedimento similar al radical 2-metoxi-1-naftilo.

Los resultados teóricos obtenidos con los distintos métodos muestran una buena correlación con los resultados experimentales, evidenciando que el control cinético es el determinante en esta reacción. Si bien los TS son tempranos y más similares a reactivos que a productos, las  $E_a$  calculadas para una misma familia de radicales se correlacionan con el efecto estérico encontrado.

Finalmente, el presente trabajo constituye el primer estudio cuantitativo del efecto estérico en reacciones de radicales aromáticos con nucleófilos.

**3.5 REFERENCIAS**

- 1 Ruff, F.; Csizmadia, I. G. *Organic Reactions-Equilibria, Kinetics and mechanism*, Elsevier, New York, **1994**. Espenson, J. H. *Chemical Kinetics and Reaction Mechanisms*. Second Edition, McGraw-Hill, Inc., USA, **1995**.
- 2 Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure*. Fifth Edition, Wiley & Sons, New York, **2001**.
- 3 Ingol, K. U. *Free Radical*. Ed: Kochi, J. K., Wiley, New York, **1973**, 1. Griller, D.; Lorand, J. P. *Radical Reaction Rates in Liquids*. Eds.: Fischer, H.; Beckwith, A. L. J., Springer Verlag, Berlin, **1984**, 13<sup>a</sup>. Griller, D.; Ingol, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317.
- 4 Savéant, J. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, *26*, 1. Amarote, C.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem.* **1985**, *107*, 3451. Amarote, C.; Combellas, C.; Robvielle, S.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Am. Chem.* **1986**, *108*, 4754. Amarote, C.; Combellas, C.; Robvielle, S.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Electroanal. Chem.* **1985**, *184*, 25. Amarote, C.; Savéant, J. M.; Thiébault, A. *J. Electroanal. Chem.* **1979**, *103*, 303.
- 5 Annunziata, A.; Galli, C.; Marinelli, M.; Pau, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1323. Beckwith, A. L. J.; Palacios, S. M. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 404. Branchi, B.; Galli, C.; Gentili, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2844.
- 6 Bornancini, E. R. N.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2166. Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881. Borosky, G. L.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 247. Yammal, C. C.; Podestá, J. C., Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5720. Alonso, R. A., Bordon, A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3584.
- 7 Bunnett, J. F.; Sundberg, J. E. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2620. Branchi, B.; Galli, C.; Gentili, P.; Marinelli, M.; Mencarelli, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2663.
- 8 Baumgartner, M. T.; Tempesti, T. C.; Pierini, A. B. *Arkivoc* **2003**, part (X) 420.
- 9 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.
- 10 Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
- 11 Los cálculos AM1 y B3LYP han sido realizados con el paquete de programas AMPAC5.0 y Gaussian98, respectivamente. Todos los cálculos fueron realizados con

---

optimización completa de geometría. Los intermediarios y estados de transición fueron localizados por el método de coordenada de reacción y luego refinados con el procedimiento apropiado implementado en cada paquete computacional. Los puntos estacionarios se localizaron por cálculos de la matriz del Hessiano correspondiente: todos los valores propios positivos para un mínimo y una frecuencia imaginaria para estados de transición.

- 12 Baumgartner, M. T., Blanco, G. A., Pierini, A. B.; *J. Phys. Org. Chem.* Enviado.