

## 1. INTRODUCCIÓN

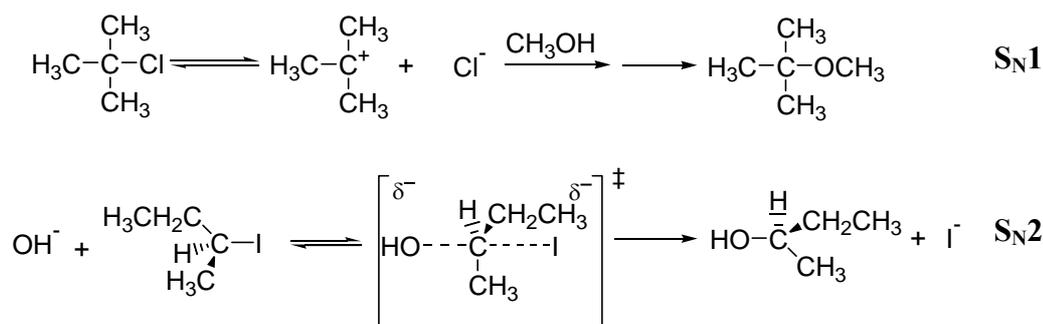
### 1.1 REACCIONES DE SUSTITUCIÓN

En Química Orgánica, las reacciones de sustitución permiten la generación de nuevos enlaces C-C o C-Heteroátomo, al reemplazar un grupo funcional o grupo saliente de la molécula, manteniéndose al finalizar el proceso la hibridación del átomo sobre el cual se produce la sustitución (ec. 1.1)



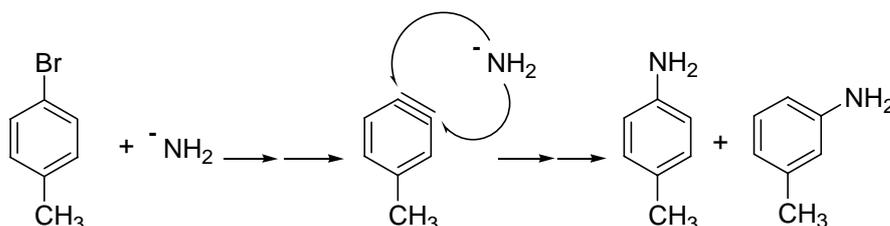
La sustitución nucleofílica presenta una gran diversidad de sustratos, alifáticos y aromáticos, que pueden reaccionar con una variada gama de nucleófilos. Entre las reacciones de sustitución para sustratos alifáticos las más difundidas son las que ocurren por mecanismos polares: Sustitución Nucleofílica Unimolecular ( $S_N1$ ) y Sustitución Nucleofílica Bimolecular ( $S_N2$ ) presentadas en el Esquema 1. En éstas, están involucradas cargas formales o se producen modificaciones en la distribución de la densidad de carga en la posición donde se efectúa la sustitución.<sup>1</sup>

Esquema 1



En sustratos aromáticos, la Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ ), el mecanismo bencino y la sustitución vía sales de diazonio son los mecanismos más conocidos.<sup>1</sup> En el siguiente Esquema se ejemplifica el mecanismo bencino para la reacción del 4-bromotolueno con el anión amiduro.

Esquema 2



En 1966, Kornblum<sup>2</sup> y Russell<sup>3</sup> propusieron para la sustitución nucleofílica de halogenuros de alquilo activados con grupos tomadores de electrones (halogenuros de *p*-nitrobencilo y  $\alpha$ -halonitroalcanos), un nuevo mecanismo que involucra procesos de transferencia de electrones (TE). Cuatro años más tarde Bunnett y Kim,<sup>4</sup> plantearon este mecanismo para la sustitución nucleofílica de halogenuros aromáticos no activados. En estas reacciones se obtiene producto de sustitución en la posición del grupo saliente ó *ipso*, son favorecidas por donores de electrones e inhibidas por atrapadores radicalarios, sugiriendo para el mismo, el nombre de Sustitución Radicalaria Nucleofílica Unimolecular ( $\text{S}_{\text{RN}}1$ ), por analogía con la etapa determinante del mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ .

Este mecanismo ha sido motivo de estudio, tanto en sus aspectos mecanísticos como en sus posibilidades sintéticas, con sustratos aromáticos y alifáticos.

## 1.2 SUSTITUCIÓN RADICALARIA NUCLEOFÍLICA UNIMOLECULAR ( $\text{S}_{\text{RN}}1$ )

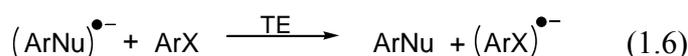
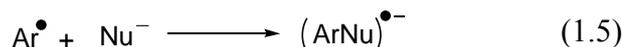
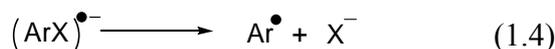
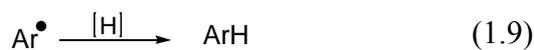
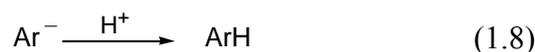
### 1.2.1- Mecanismo

Como cualquier reacción de sustitución, la  $\text{S}_{\text{RN}}1$  involucra el reemplazo de un grupo saliente o nucleóforo ( $\text{X}$ ) del sustrato ( $\text{ArX}$ ) por un grupo entrante o nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ), originando el producto de sustitución ( $\text{ArNu}$ ) y el anión del grupo saliente ( $\text{X}^-$ ) (ec. 1.2).



Sin embargo, lo que distingue a esta reacción es que transcurre mediante un proceso en etapas, con la participación de radicales y radicales aniones como intermediarios<sup>5</sup> (Esquema 3).

## Esquema 3

**Iniciación****Propagación****Terminación**

La etapa de iniciación involucra una TE al sustrato desde una fuente donora adecuada formándose el radical anión del sustrato ( $\text{ArX}^{\bullet-}$ ) (ec 1.3). Posteriormente en la primera etapa de propagación, el radical anión del sustrato fragmenta generando el radical  $\text{Ar}^\bullet$  y el anión del grupo saliente ( $\text{X}^-$ ) (ec. 1.4). Cuando el sustrato es alifático, la transferencia de un electrón a éste no produce el radical anión planteado en la ecuación 1.4, sino que esta es disociativa,<sup>6</sup> es decir, la TE es simultánea con la ruptura del enlace R-X, generando directamente el radical del sustrato y el anión del grupo saliente:



El radical formado reacciona con el nucleófilo ( $\text{Nu}^-$ ) dando origen al radical anión del producto de acople ( $\text{ArNu}^{\bullet-}$ ) (ec. 1.5), el cual finalmente por medio de una nueva TE al sustrato forma el producto de sustitución y el radical anión del sustrato, el que ingresa al ciclo de propagación (ec. 1.6).

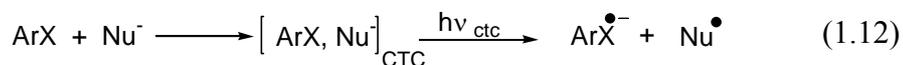
Si se suman las etapas del ciclo de propagación se obtiene la reacción global de sustitución nucleofílica (ec. 1.2).

Dentro de las posibles reacciones de terminación (ec. 1.7-10), se encuentran todas aquellas que consumen alguno de los intermediarios, interrumpiendo la etapa de propagación. Estas dependen del método de iniciación, del nucleófilo, del sustrato y del solvente empleado. Entre las etapas de terminación encontramos la transferencia electrónica desde cualquier radical anión al radical  $\text{Ar}^\bullet$  generando el anión  $\text{Ar}^-$ , el cual finalmente conduce al sustrato reducido ( $\text{ArH}$ ) (ec. 1.7 y 1.8). La abstracción de un átomo de hidrógeno del solvente, determinada por la reactividad del radical y la capacidad donora de hidrógeno del solvente (ec. 1.9), que también da como resultado el sustrato reducido. El acople entre radicales para dar producto de dimerización (ec. 1.10). Dependiendo de las condiciones de reacción ocurren una o varias de ellas.

### 1.2.2 - Iniciación

Son muy diversos los métodos de iniciación; así la TE al sustrato se puede realizar desde: agentes reductores como ioduro de samario ( $\text{SmI}_2$ )<sup>7</sup> y sales de Fe(II) ( $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeSO}_4$ ),<sup>8</sup> electrones solvatados procedentes de la disolución de metales alcalinos<sup>9</sup> o de amalgama de sodio,<sup>10</sup> electrones procedentes del cátodo de una celda electroquímica<sup>11</sup> o desde especies cargadas inducidas por efecto térmico<sup>12</sup> o fotoquímico.<sup>5</sup>

La TE desde el nucleófilo asistida por luz, es uno de los procesos más difundidos. A pesar de ser tan común, el proceso en sí es complejo y no muy bien conocido.<sup>5</sup> Se ha propuesto que inicialmente puede formarse un complejo de transferencia de carga (CTC) entre el nucleófilo y el sustrato, en el cual, por intervención de la luz, se produce la TE (ec. 1.12).<sup>13</sup>



Este complejo de transferencia de carga en algunos casos, puede observarse por espectrofotometría UV-Visible, debido a la presencia de nuevas bandas o corrimientos en las bandas de adsorción generalmente a longitudes de onda mayores que las correspondientes a los reactivos.

Otra posibilidad, es la TE desde el  $\text{Nu}^-$  en estado excitado, ya que éste es el que absorbe luz a las longitudes de ondas normalmente empleadas ( $\lambda > 350 \text{ nm}$ ).<sup>14</sup>

Por otra parte, se han informado muy pocos ejemplos de reacciones de  $\text{S}_{\text{RN}}1$  espontáneas (térmicas); estas ocurren entre nucleófilos que son buenos donores de electrones y un sustrato buen aceptor de electrones. En los sistemas en que se observa TE espontánea,

generalmente se encuentra una aceleración del proceso al realizar la reacción bajo irradiación.<sup>15</sup>

La TE depende fuertemente de la relación entre el potencial de ionización del nucleófilo (donor) y la afinidad electrónica del sustrato (aceptor). Cuanto mejor donador sea el nucleófilo (mejor reductor) y mejor aceptor sea el sustrato, la TE estará más favorecida. Un parámetro importante para saber si el nucleófilo es buen donador, es conocer su potencial de oxidación. Sin embargo, debido a la relación que se ha encontrado entre la basicidad y la habilidad de donar un electrón para los aniones enolatos,<sup>16</sup> el valor de pKa puede ser una medida aproximada de la reactividad del nucleófilo en la etapa de iniciación. Así, se encuentra mayor reactividad cuanto más básico es el ácido conjugado del anión.<sup>17</sup>

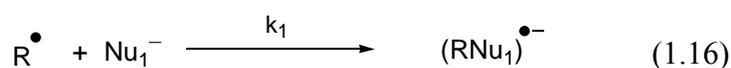
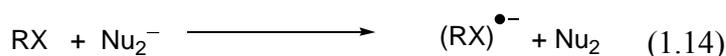
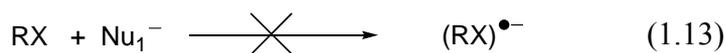
### 1.2.3 – Iniciación catalítica en cadena (entrainment)

Como la reacción de S<sub>RN</sub>1 es un proceso en cadena, la reactividad general depende de la eficiencia en la etapa de iniciación, de las velocidades en las etapas de propagación y de los eventos de terminación.

La falta de reactividad en la reacción de S<sub>RN</sub>1, ocasionalmente se debe a que la etapa de iniciación es muy poco eficiente. El entrainment ó iniciación catalítica en cadena es empleado como método de iniciación en este tipo de reacciones.<sup>5, 18, 19</sup>

Cuando el nucleófilo Nu<sub>1</sub> es poco eficiente como donador en la TE inicial, se emplea un segundo nucleófilo, Nu<sub>2</sub>, más efectivo en este proceso pero que reacciona lentamente en el acople con el radical ( $k_1 \gg k_2$ ) (Esquema 4). De este modo, la TE que inicia la reacción de S<sub>RN</sub>1 es debida al Nu<sub>2</sub>; mientras que los rendimientos de productos de sustitución dependerán de las reactividades relativas de los nucleófilos en el proceso de acoplamiento con el radical y de sus concentraciones relativas (ec. 1.16 y 1.17).

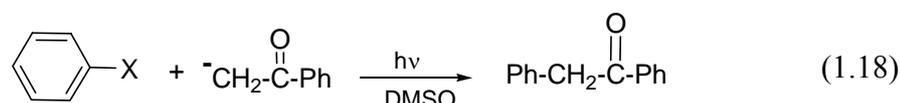
Esquema 4



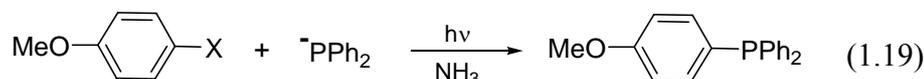
### 1.2.4 - Nucleófilos

Cabe destacar que una gran diversidad de nucleófilos reacciona por el mecanismo de  $S_{RN}1$ . Entre ellos derivados de aniones con elementos de los grupos 14 (C, Sn), 15 (N, P, As, Sb) y 16 (O, S, Se, Te)<sup>5</sup> lo cual permite una buena versatilidad a la hora de elegir un nucleófilo.

Dependiendo del tipo de unión a formar C-C o C-Heteroátomo se elige el nucleófilo. Así por ejemplo dentro de los mas utilizados para la formación de enlaces C-C se encuentran los carbaniones derivados de hidrocarburos, cetonas, mono y dianiones de compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos, nitrilos, ésteres y *N,N*-dialquilacetamidas. La ec. 1.18 muestra un ejemplo para la formación de un enlace C-C.



Los aniones derivados del estaño, fósforo, arsénico, antimonio, azufre, selenio y telurio presentan reacciones por el heteroátomo (C-Heteroátomo). Un ejemplo es la reacción del anión difenilfosfuro con *para*-haloanisol que se presenta en la ec.1.19 .



En aniones del tipo  $\text{Ph}_2\text{M}^-$  (M = As o Sb) o  $\text{PhM}^-$  (M = Se, Te) se observa productos mezclados (scrambling) (1.20).<sup>20</sup>

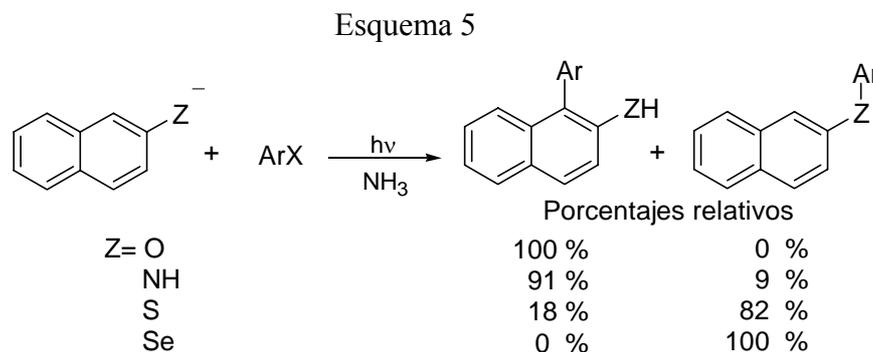


#### 1.2.4.1 Nucleófilos bidentados

La etapa de acople del nucleófilo con el radical para dar el radical anión del producto de sustitución (ec. 1.5) cobra mayor relevancia cuando el nucleófilo posee más de una posición para el acople (nucleófilos bidentados), ya que dependiendo del sustrato se pueden obtener diferentes productos.<sup>5</sup>

Así, resultados experimentales como teóricos han mostrado que en reacciones fotoestimuladas de nucleófilos derivados del sistema  $\beta$ -naftalénico con radicales arilos la

regioquímica de la reacción cambia dependiendo del sustituyente presente (O, N, S y Se) (Esquema 5).



A medida que el sustituyente en la posición 2 del anillo naftalénico se hace más electronegativo a lo largo de una fila de la tabla periódica ( $N \ll O$ ) aumenta el porcentaje de C1-sustitución; mientras que si descendemos en una columna ( $Se < S \ll O$ ) aumenta el acople sobre el sustituyente presente en el anillo naftalénico (heteroátomo sustitución).<sup>21</sup>

#### 1.2.5 - Sustratos o electrófilos

Se emplean sustratos aromáticos y alifáticos. Los sustratos aromáticos empleados son fenilos, derivados de fenilos sustituidos, policiclos aromáticos y heterociclos.<sup>5</sup> Dentro de los sustratos alifáticos se utilizan aquellos que por factores estéricos, de tensión ó electrónicos son poco reactivos por mecanismos polares.<sup>22</sup> Entre ellos el cloruro de *ter*-butilo, haloneopentilos, 1-halobicicloalcanos (halocabeza de puentes), halocicloalcanos, alquilméricuriales<sup>23</sup> y ioduros de perfluoroalquilos.<sup>24</sup> En *p*-nitrobencilos y  $\alpha$ -haloalquilos activados por grupos tomadores de electrones, este mecanismo prevalece sobre los mecanismos clásicos, cuando las condiciones de reacción favorecen la TE.<sup>18, 25, 26</sup>

Generalmente se requiere que los sustratos sean buenos aceptores de electrones, tanto para que sea eficiente la etapa de iniciación (ec. 1.3) como para facilitar la TE desde el radical anión del producto de sustitución al sustrato (ec. 1.6).

Los halógenos son los grupos salientes por excelencia, aunque también se ha informado el uso de otros grupos salientes como:  $(EtO)_2 P(O)O$ , RS,  $PhSO_2$ ,  $PhSe$ ,  $RSN_2$ ,  $N_2BF_4$  y  $Me_3N^+$ .<sup>5</sup> Así mismo hay una gran cantidad de grupos funcionales compatibles, que incluyen: OAr, SAR,  $NH_2$ ,  $NR_2$ , CN, COAr, COMe,  $SO_2R$ ,  $CF_3$ , etc.

### 1.2.6 - Evidencias del mecanismo

La inhibición por atrapamiento de radicales libres y radicales aniones es ampliamente usada como evidencia de existencia de estos intermediarios y del mecanismo de sustitución  $S_{RN}1$ .

Los radicales libres pueden ser capturados con donores de hidrógeno que por hidrogenólisis conducen a producto reducido o por reacción con otros radicales libres estables, tal como está representado en las ecuaciones 1.9 y 1.10 respectivamente. Existe una extensa lista de especies donoras de hidrógeno cuyas cinéticas están ampliamente estudiadas, entre las cuales dicitclohexilfosfina y 1,4-ciclohexadieno han sido empleadas para estudios mecanísticos.<sup>27, 28</sup>

Dentro de los radicales estables, es frecuente el empleo de radicales tales como oxígeno, radicales nitroxilo ó fenoxilos. Los nitroxilos, poco sensibles a efectos éstericos, se adicionan irreversiblemente a radicales de carbono para dar oximas éteres. El uso de *di-terbutilnitroxido* (DTBN) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinoxil (TEMPO) está muy difundido.<sup>28</sup> En cambio los radicales fenoxilo estables (como galvinoxilo) abstraen hidrógeno de los radicales alifáticos que desproporcionan. El oxígeno actúa tanto como fuerte aceptor electrónico formando superóxido, o como atrapador radicalario reaccionando más rápidamente que los nitroxilos para dar radicales peroxilo menos reactivos.<sup>29, 30</sup> En algunos casos no se ha observado inhibición por presencia de oxígeno, produciéndose incluso la aceleración de la reacción.<sup>19, 31</sup>

Otros atrapadores radicalarios menos empleados son sales de Cu(II), tetrafenilhidrazina y azufre elemental.<sup>19, 32</sup>

Los mono y dinitrobencenos (DNB) con bajos potenciales de reducción son fuertes aceptores electrónicos que interceptan irreversiblemente la TE. Sin embargo, en reacciones donde se propone el mecanismo  $S_{RN}1$ , la falta de inhibición por *p*-DNB se explica por una similar habilidad como aceptor electrónico del sustrato y el *p*-DNB. En algunos casos se han observado reacciones entre *p*-DNB y algunos aniones.<sup>6</sup>

La observación de reacciones radicalarias como reducción, dimerización, desproporción ó reordenamientos en el esqueleto del sustrato, sea por apertura o ciclización, son pruebas de la existencia de radicales intermediarios.<sup>33</sup>

El entrainment de nucleófilos, así como el scrambling son evidencias del mecanismo radicalario unimolecular.<sup>34</sup>

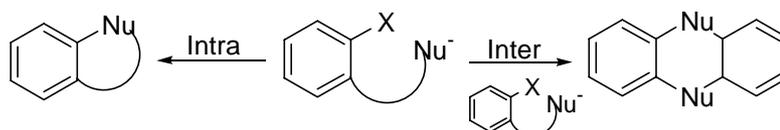
## 1.2.7 – Reacciones de cierre de anillo

Dentro de las posibilidades sintéticas que nos ofrece la  $S_{RN}1$ , la síntesis de compuestos heterocíclicos ha sido en los últimos tiempos uno de los sistemas de estudio de creciente importancia. Así, se han obtenido derivados indólicos, isoquinolonas, precursores de alcaloides, ciclofanos, etc..<sup>35, 36, 37</sup>

Dependiendo de la estrategia sintética, encontramos diferentes métodos para la obtención de heterocíclicos.

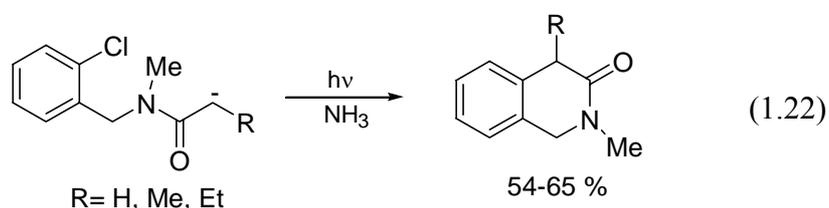
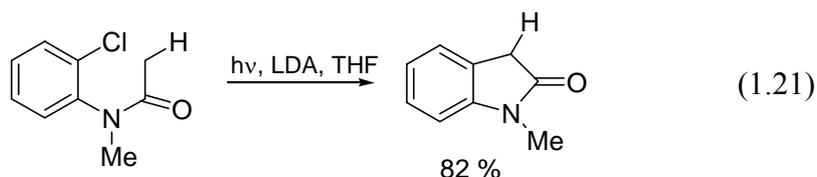
a) El sustrato posee tanto el grupo saliente como el nucleófilo (Esquema 6)

Esquema 6



La reacción se vera favorecida por una u otra vía (Intramolecular o Intermolecular) dependiendo fundamentalmente de la posición del grupo saliente y de la longitud de la cadena que une al nucleófilo con el sistema.

Como ejemplo de la vía intramolecular se han informado las síntesis de 2-indanonas (ec. 1.21) y de isoquinolonas (ec. 1.22).<sup>38, 39</sup>

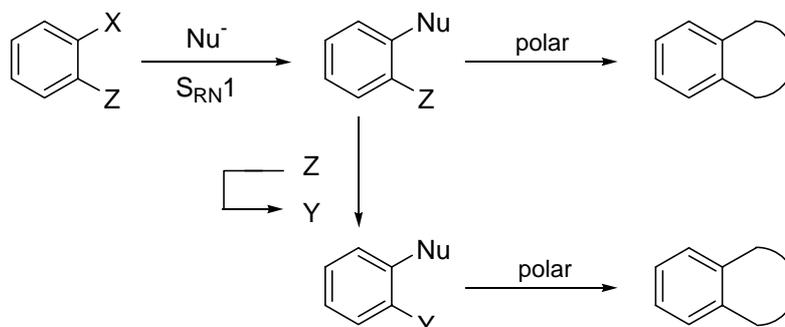


b) El cierre de anillo se produce vía una reacción polar que ocurre en el producto de sustitución de  $S_{RN}1$ .

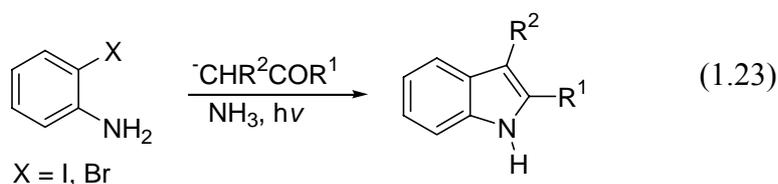
Es conocido que sustratos *orto*-funcionalizados reaccionan con diferentes nucleófilos dando sustitución sobre el átomo de carbono que tiene el grupo saliente (X). Cuando el nucleófilo puede reaccionar también con el grupo funcional (Z), se obtiene

producto de cierre de anillo espontáneo. Sin embargo, si el sustituyente es incapaz de reaccionar, este puede ser transformado en otra especie reactiva (Y) capaz de generar el cierre de anillo (Esquema 7).

Esquema 7

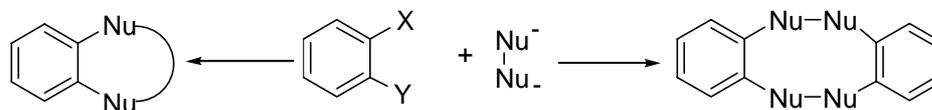


Un ejemplo importante de sustitución seguida de un cierre de anillo espontáneo, es la síntesis de indoles por reacción fotoestimulada de *o*-iodo u *o*-bromoanilinas con carbaniones de cetonas.<sup>40</sup> Esta reacción también puede ser iniciada electroquímicamente o por Fe<sup>2+</sup> (ec. 1.23).<sup>41</sup>

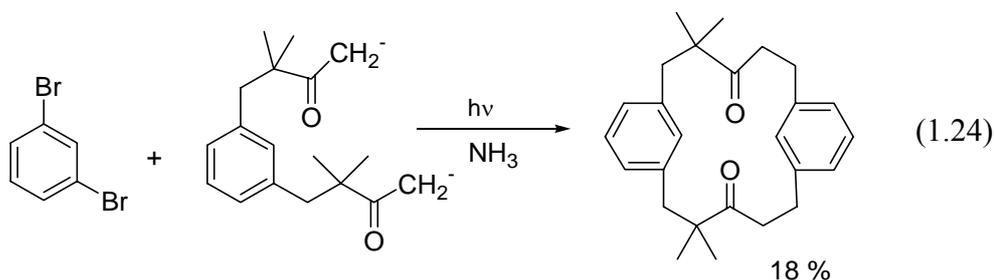


c) Otra posibilidad es tener un sustrato con dos grupos salientes y un nucleófilo dianiónico con un geometría apropiada (Esquema 8).

Esquema 8



Así por ejemplo se ha informado la síntesis de ciclofanos, con rendimientos moderados por esta vía (ec. 1.24).<sup>42</sup>



### 1.3 ASPECTOS TEÓRICOS

La Química Computacional (QC) constituye una herramienta muy valiosa para el estudio y la resolución de problemas de la química. Así, la QC esta presente en todos los campos, tales como la cinética, la espectroscopía, la ciencia de los materiales o el diseño de fármacos. Dentro de los métodos más importantes utilizadas por la QC podemos mencionar:<sup>43</sup>

Mecánica Molecular: Estos métodos tratan a los átomos como esferas rígidas con dimensiones de sus radios de Van der Waals y a los enlaces como resortes, regidos por la ley de Hooke. Estos métodos no pueden calcular propiedades electrónicas ya que no tienen en cuenta explícitamente a los electrones. Se utilizan para procesos en los que no se forman o rompen enlaces, en particular en el análisis de proteínas, polisacáridos, polímeros, dendrímeros, etc.

Dinámica Molecular: Estos métodos están basados en la física clásica, por lo general utilizan distintos campos de fuerza de la mecánica molecular para expresar la energía potencial de sistema, determinando su trayectoria en cortos períodos de tiempo (del orden de los nanosegundos).

Métodos Cuánticos: En esta categoría se encuentran los métodos basados, como su nombre lo indica, en la mecánica cuántica. Existen diferentes métodos, entre ellos los que resuelven la ecuación de Schödinger utilizando las aproximaciones de Hartree-Fock, los más importantes son los “*ab initio*” que no parametrizan ningún valor. A diferencia de estos, los métodos semiempíricos, no realizan todos los cálculos sino que colocan parámetros ajustables para correlacionarse con datos experimentales.

Así, dentro de las aproximaciones de los métodos semiempíricos, la primera es que se consideran solamente los electrones de valencia. Los electrones internos de cada átomo se integran dentro de un *core* juntamente con el núcleo. La segunda aproximación, denominada de solapamiento diferencial es la más importante ya que permite anular un importante número de integrales bielectrónicos de dos, tres y hasta cuatro centros (o átomos). A pesar de utilizar estas aproximaciones, los métodos semiempíricos han demostrado ser una opción para trabajar con bajos costos computacionales sobre sistemas de grandes dimensiones, dando buenos resultados en diversos sistemas estudiados.<sup>43</sup>

Por otra parte, encontramos la Teoría del Funcional de Densidad (DFT), basada en el teorema de Hohenberg y Kohn<sup>44</sup> que establece que la energía del estado electrónico fundamental queda completamente determinada por la densidad electrónica. Así, mientras en los métodos basados en las ecuaciones de Hartree-Fock se introduce la correlación electrónica

expandiendo la función de onda en una base de funciones de  $N$ -partículas que son los determinantes de Slater (métodos post-Hartree-Fock), los métodos de DFT permiten la incorporación de la correlación electrónica empleando para el cálculo una función de onda unideterminantal.

Por ende, dependiendo del sistema a estudiar se elige el método. En esta tesis se utilizaron métodos semiempíricos (AM1) y de DFT (el funcional híbrido B3LYP), por su bajo costo computacional comparado con otros métodos cuánticos (HF, MP4, etc.) y porque ha sido demostrado su buena performance para el trabajo con especies de capa abierta (radicales y radicales aniones).<sup>45</sup>

### 1.3.1 - Regioquímica y reactividad del acople

Cuando se trata de explicar la regioquímica de las reacciones, se puede abordar el problema desde diferentes tipos de aproximaciones. Una de estas aproximaciones considera que la regioquímica de una reacción de acople esta gobernada por el control termodinámico, siendo el producto mayoritario de la reacción el generado por el radical anión intermediario más estable.<sup>46</sup>

Los principios de simetría orbital, el método de perturbaciones de orbitales moleculares (PMO)<sup>47</sup> y la aproximación de los orbitales fronteras (OF) han sido de utilidad para predecir el camino de reacción más favorable (desde el punto de vista de la cinética de la reacción) y las reacciones que pueden ocurrir.<sup>48</sup>

Klopman y Salem desarrollaron, usando la teoría de perturbación de los orbitales moleculares, una expresión matemática para el cambio energético que se produce en el encuentro de dos moléculas (ec.1.25).<sup>47</sup> Cuando estas se aproximan, sus orbitales interactúan para dar lugar a la formación de dos nuevos orbitales moleculares: uno de carácter enlazante y otro antienlazante de menor y mayor energía que los orbitales interactuantes.

Las fuerzas que operan cuando dos moléculas se aproximan pueden ser descritas mediante la ecuación 1.25. Donde cada término corresponde a distintas interacciones: 1) el primer término describe a las interacciones de repulsión entre los orbitales doblemente ocupados de las dos moléculas (repulsión estérica), 2) el segundo término representa las interacciones coulombicas debidas a la polaridad o sus cargas eléctricas y 3) el tercer término es una interacción estabilizante debido a las fuerzas atractivas de los orbitales moleculares ocupados de una especie con los desocupados de la otra.

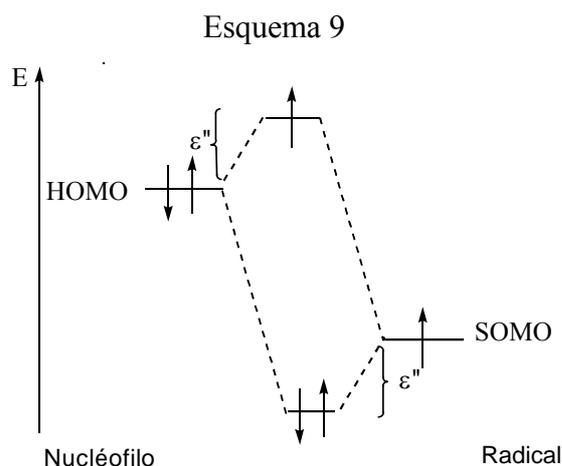
$$E = \underbrace{-\sum_{ab} (q_a + q_b) \beta_{ab} S_{ab}}_1 + \underbrace{\sum_{k<l} \frac{Q_k Q_l}{\epsilon R_{kl}}}_2 + \underbrace{\sum_{rs}^{od} - \sum_{sr}^{od} \frac{2 (\sum_{ab} c_{ra} c_{sb} \beta_{ab})^2}{E_r - E_s}}_3 \quad (1.25)$$

- $q_a$  y  $q_b$  son las densidades electrónicas en los orbitales atómicos a y b.
- $\beta_{ab}$  y  $S_{ab}$  son las integrales de resonancia ( $\beta = \langle x_a | V | x_b \rangle$ , donde el operador V contiene todos los operadores de energía potencial para ambas moléculas) y la integral de solapamiento ( $S = \langle x_a | x_b \rangle$ ).
- $Q_k$  y  $Q_l$  son las cargas totales sobre los átomos k y l.
- $\epsilon$  es la constante dieléctrica.
- $R_{kl}$  es la distancia entre k y l.
- $c_{ra}$ ,  $c_{sb}$  son los coeficientes del orbital atómico a/b en el orbital molecular r/s.
- $E_r$ ,  $E_s$  energía del orbital molecular r/s

Las interacciones de repulsión (primer término) son generalmente de valores similares para la aproximación de dos especies reactantes, cualesquiera sean éstas. El término coulombico (segundo término) en cambio puede tener carácter atractivo o repulsivo y adquiere importancia en reacciones con importantes interacciones entra cargas, mientras que el tercer término es importante cuando los reactantes son moléculas o especies neutras.

Los radicales son especies débilmente electrofílicas y sin carga eléctrica neta por lo que las fuerzas electrostáticas son el término energético menos significativo. Entonces el término dominante en las reacciones de acople entre radicales y nucleófilos es el regido por los orbitales moleculares de las especies reaccionantes. Siendo las interacciones entre orbitales doblemente ocupados repulsivas, la ganancia en energía resulta de las interacciones entre orbitales ocupados, semiocupados y desocupados.

La teoría perturbacional de los orbitales frontera (OF)<sup>48</sup> predice la energía relativa de dos o mas reactivos distintos basado en las propiedades de los reactantes. La aproximación de OF demuestra que la interacción más importante ocurre entre los orbitales frontera; es decir en nuestro caso el orbital molecular doblemente ocupado de mayor energía (HOMO) del nucleófilo y el orbital molecular uniocupado (SOMO) del radical (Esquema 9).



Simplificando la expresión del tercer término de la ec. 1.25, la interacción HOMO-SOMO corresponde a una perturbación de segundo orden (ec. 1.26).

$$\varepsilon'' = \frac{(c_{a(\text{HOMO})} c_{b(\text{SOMO})})^2 \beta_{ab}^2}{E_{(\text{HOMO})} - E_{(\text{SOMO})}} \quad (1.26)$$

donde:

$c_a$  = coeficiente sobre el átomo a en el orbital molecular HOMO del nucleófilo.

$c_b$  = coeficiente sobre el átomo b en el orbital molecular SOMO del radical.

$\beta_{ab}$  = integral de resonancia entre el átomo a y b.

Esta interacción de tres electrones, que se produce cuando las especies reactantes se aproximan a lo largo de la coordenada distinguida de reacción conducen a la formación de un orbital molecular (OM)  $\sigma$  y otro  $\sigma^*$ . El OM  $\sigma$  doblemente ocupado corresponde al nuevo enlace formado. El electrón extra del radical anión bajo estudio ocupará el orbital molecular antienlazante de menor energía del sistema, que será el SOMO del radical anión intermediario. Este puede no ser el nuevo orbital  $\sigma^*$  formado, sino un orbital  $\pi^*$  del nucleófilo o del radical; involucrados en el acople.

Esta interacción HOMO-SOMO es la que se tiene en cuenta para estimar la reactividad y regioselectividad química en la reacción entre un radical y un anión.

### 1.3.1.1 - Reactividad de los radicales

La reactividad de un radical con un nucleófilo en particular, está relacionada con la ganancia en estabilización del sistema ( $E_e$ ) al formarse el enlace  $\sigma$ . Cuando la energía del OM del nucleófilo es mayor que la energía del SOMO del radical (Esquema 9), es necesario añadir a la energía dada por la teoría de OF ( $\epsilon''$ ) un término extra igual a la diferencia de energía entre dichos orbitales (ec. 1.27).

$$E_e = \epsilon''_{ab} + (E_{\text{HOMO}} - E_{\text{SOMO}}) \quad (1.27)$$

Donde  $\epsilon''_{ab}$  es la expresión 1.26.

La energía de estabilización ( $E_e$ ) nos da una medida de las reactividades relativas de los distintos radicales entre sí, cuando se comparan con respecto a un dado nucleófilo, ya que está directamente relacionada a la electrofilicidad del radical ( $E_{\text{SOMO}}$ ).<sup>49</sup>

### 1.3.1.2 -Regioselectividad en las reacciones de acople

Conforme con la teoría de OF, el sitio preferido de acople para formar el enlace entre un nucleófilo y un radical está determinado por el valor de la perturbación de segundo orden, entre las distintas posiciones en el HOMO del nucleófilo y el SOMO del radical, ya que el término  $E_{\text{HOMO}} - E_{\text{SOMO}}$  es constante para un mismo par.

Así, el valor de los coeficientes  $c_a$  del HOMO del nucleófilo junto a la integral de resonancia  $\beta_{ab}$  aplicados en la perturbación de segundo orden según la ecuación 1.26, determinarán cual es la posición de acople favorecida en nucleófilos con dos sitios nucleofílicos ó bidentados.<sup>50</sup> En forma análoga, la regioquímica del acople de un nucleófilo con un radical cuya densidad de espin está deslocalizada en dos o más posiciones estará regida por los valores de  $c_b$  para los distintos átomos y  $\beta_{ab}$ .

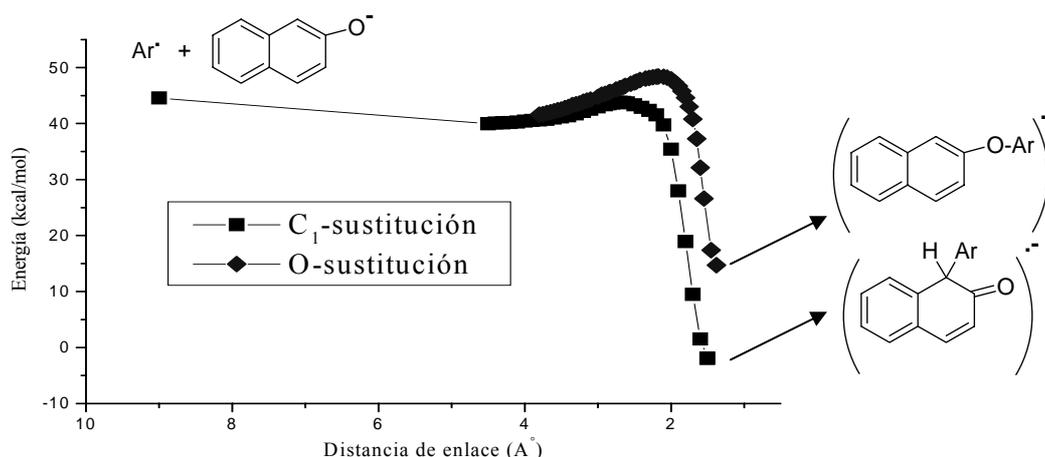
Sin embargo, cuando sitios distintos tienen igual coeficiente, el factor determinante para la regioselectividad del acople es la estabilidad de los radicales aniones que se formarán.

### 1.3.2 - Superficies de energía potencial (SEP)

Finalmente, otra forma de evaluar la reactividad química es evaluar todo el camino de reacción, es decir realizar el análisis de las superficies de energía potencial (SEP). De este análisis es posible, entre otras cosas encontrar los puntos de mínima energía, los de máxima energía (correspondientes a los estados de transición) y construir los caminos de reacción, a través de la variación de un parámetro tomado como coordenada de reacción.

En el Gráfico 1, se presenta un ejemplo del análisis del camino de reacción para la reacción de sustitución del anión 2-naftóxido, donde pueden observarse los dos posibles sitios de acople, C<sub>1</sub> o el heteroátomo.<sup>50</sup>

**Gráfico 1** – Caminos de reacción para la sustitución del anión 2-naftóxido, en la posición C<sub>1</sub> y del heteroátomo con el radical fenilo.



Con algoritmos matemáticos adecuados se buscan los puntos estacionarios (poseen una derivada de la energía nula con respecto a las coordenadas). Luego con el cálculo de las derivadas segundas de la energía con respecto a las coordenadas, se caracterizan los mínimos de energía, los que poseen todos auto valores positivos; y los puntos de ensilladura que poseen un solo auto valor negativo de derivadas segundas y los demás positivos. Estos últimos puntos corresponden a los estados de transición (ET), en los cuales el valor negativo corresponde a la coordenada distinguida de reacción.<sup>44</sup>

## 1.4 OBJETIVOS GENERALES

El objetivo general de este trabajo de tesis es la síntesis de biarilos funcionalizados a través de procesos que involucran transferencia de electrones (TE).

En particular se analizarán las reacciones fotoinducidas de los aniones bidentados derivados del 2-naftol, 9-fenantrol, 9-fenantrilamina y 2-naftilacetonitrilo con sustratos haloaromáticos convenientemente sustituidos, centrándonos en la reactividad y la regioquímica que presentan estos nucleófilos; la regioquímica debe permitirnos dirigir la sustitución para obtener biarilos.

Analizaremos los aspectos mecanísticos de las reacciones, para ello se evaluará cuantitativamente el efecto estérico que presentan estas al trabajar con sustratos aromáticos *orto*-sustituidos. Para tal fin se determinarán las constantes de acople para las reacciones del anión 2-naftol con los distintos sustratos.

Por otro lado y como consecuencia de la regioselectividad que presentan estos aniones se analizarán las reacciones de los aniones derivados del 9-fenantrol y de la 9-fenantrilamina con sustratos dihaloaromáticos para la obtención de heterociclos.

Finalmente se racionalizarán los resultados observados experimentalmente a través de cálculos teóricos.

**1.5 REFERENCIAS**

- 1 Smith, M. B.; March, J. *March's-Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*. Fifth Edition, Wiley & Sons, New York, **2001**.
- 2 Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5662.
- 3 Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5663.
- 4 Bunnett, J. F.; Kim, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7463.
- 5 Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. N. *Aromatic substitution by the S<sub>RN1</sub> reaction. In Organic Reactions*; Eds: Paquette, L. A.; Bittman, R.; Wiley & Sons: New York, **1999**, 1. Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñéñory, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 71.
- 6 Pierini, A. B.; Vera, D.M.A. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 894. Andrieux, C. P.; Savéant, J.M.; Tallec, A.; Tardivel, R.; Tardy, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2420.
- 7 Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5185. Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Tottleben, M. J. *Synlett* **1992**, 943.
- 8 Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1993**, 1135. Nazareno, M. A. and Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 645. Baumgartner, M. T.; Nazareno, M. A.; Murguia, M. C.; Pierini, A. B. and Rossi, R. A. *Synthesis-Stuttgart* **1999**, 2053.
- 9 Rossi, R. A.; Bunnett J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 683. Andrieux, C. P.; Savéant, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8044. Bard, R. R.; Bunnett, J. F.; Creary, X.; Tremelling, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 2852. Tremelling, M. J.; Bunnett J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7375.
- 10 Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4486. *Ibid J. Chem. Res.* **1990**, 190.
- 11 Savéant, J. M. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1990**, 26, 1; *Ibid Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 225; *Ibid Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 323. Andrieux, C. P.; Hapiot, P.; Savéant, J. M. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 723. Evans, D. H. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 739.
- 12 Scamehorn, R.G.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1449.
- 13 Fox, M. A.; Younathann, J.; Freyxell, G. E. *J. Org. Chem.* **1983**, 26, 3109.
- 14 Tolbert, L. M.; Siddiqui, S. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1744. Cheng, C.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 2, 436.
- 15 Bordwell, F. G.; Clemens, A. H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1035. Bordwell, F. G.; Baush, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2378. Bordwell, F. G.; Clemens, A. H.; Smith, D. E.; Begemann, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1152.
- 16 Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 456.

- 
- 17 Galli, C.; Gentili, P.; Guarnieri, A. *Gazz. Chim. Ital.* **1995**, *125*, 409. Scamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4881.
- 18 Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 1. Chanon, M. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 214.
- 19 Bowman, W. R. *Photoinduced Electron Transfer Reactions Organic Substrates, Part. C*, Eds. Fox, M. A. & Chanon, M.. Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- 20 Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. ; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 486.
- 21 Baumgartner, M. T.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 580.
- 22 Rossi, R. A.; Santiago, A. *Trends, Org. Chem.* **1993**, *3*, 193. Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B.; Baumgartner, M. T. *Electron Transfer Reactions in Organic Synthesis*, capítulo 3, Ed.:Vanelle, P., Research Signpost, India, **2002**.
- 23 Russell, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 1.
- 24 Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. Dolbier, L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557. Wakselman, C.; Lantz, A. *Organofluorine Chemistry* **1994**, 194. Wakselman, C. *J. Fluor. Chem.* **1992**, *59*, 367.
- 25 Kornblum, N. The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and Their Derivatives, Supplement F, Cap.10, Ed. Patai, S; Wiley, Chichester, **1982**.
- 26 Bowman, W. R. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 283. Prousek, J. *Chem. Listy* **1988**, *78*, 284. *Ibid., Advances in Chem.* **1984**, *19*, 132.
- 27 Newcomb, M.; Park, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4132. Ashby, E. C.; Deshpande, A. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7358. Smith, G. F.; Kuivila, H. G.; Simon, R.; Sultan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 833. Ashby, E. C.; Deshpande, A. K.; Mehdizadeh, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1322.
- 28 Newcomb, M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1151.
- 29 Denisov, E. T.; Khudyakov, I. V. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 1313.
- 30 Feuer, H.; Doty, J. K.; Kornblum, N. *J. Heterocycles Chem.* **1981**, *18*, 783. Feuer, H.; Doty, J. K.; Kornblum, N. *J. Heterocycles Chem.* **1975**, *15*, 1419.
- 31 Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 413. Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 2.
- 32 Kornblum, N. *Pure Appl. Chem.* **1971**, *4*, 81.
- 33 Ashby, E. C.; DePriest, R.; Wenderoth, B.; Goel, A. B.; Pham, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3545. Ashby, E. C.; Pham, T. N.; Amrollah-Madjdabadi, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1596. Ashby, E. C.; Pham, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3197.

- Beckwith, A. J. L.; Palacios, S. M. *J. Phys. Org. Chem.* **1991**, *4*, 404. Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 3197.
- 34 Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4485.
- 35 Beugelmans, R.; Roussi, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 393.
- 36 Beugelmans, R.; Roussi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 950.
- 37 Barolo, S. M.; Luckach, A. E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *43*, 2807.
- 38 Wolfe, J. F.; Sleevi, M. C.; Goehring, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3646.
- 39 Goehring, R. R.; Sachdeva, Y. P.; Pisipati, J. S.; Sleevi, M. C.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 435.
- 40 Beugelmans, R. Roussi, G. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 393. Beugelmans, R.; Roussi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 950.
- 41 Baumgartner, M. T.; Nazareno, M. A.; Murguia, M. C.; Pierini, A. B. and Rossi, R. A. *Synthesis-Stuttgart* **1999**, 2053
- 42 Fukuzawua, Y.; Usui, S.; Tanimoto, K.; Hirai, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8169.
- 43 Leach, A. R. “*Molecular Modelling. Principles and Applications*”, Addison Wesley Logman Limited, Essex, U. K. **1996**.
- 44 Bertran, R. J.; Gallo, V. B.; Ferrer, M. M.; Roure, M. S. “*Química Cuántica, Fundamentos y Aplicaciones*”. Editorial Síntesis, Madrid, **2000**.
- 45 Pierini, A. B.; Duca (h.), J. S.; Baumgartner, M. T. *Theochem.* **1994**, *311*, 343. Pierini, A. B.; Duca, J. S.; Vera, D.M.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 1003. Pierini, A. B.; Vera, D. M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9191.
- 46 Jensen, F. “*Introduction to Computational Chemistry*”. Eds: J. Wiley & Sons. N. York **1999**.
- 47 Dewar, M. J. S. “*The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*”, McGraw-Hill, N. York, **1969**, 62. Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. “*The PMO Theory of Organic Chemistry*”, Plenum Press, N. York, **1975**.
- 48 Fleming, I. *Frontier Orbitals and Org. Chem. Reactions*. Eds: J. Wiley and Sons, Londres, **1976**.
- 49 Baumgartner, M. T.; Foray, S. G. *Theochem* **2003**, *633*, 7.
- 50 Baumgartner, M. T., Blanco, G. A., Pierini, A. B.; *J. Phys. Org. Chem.* Enviado.