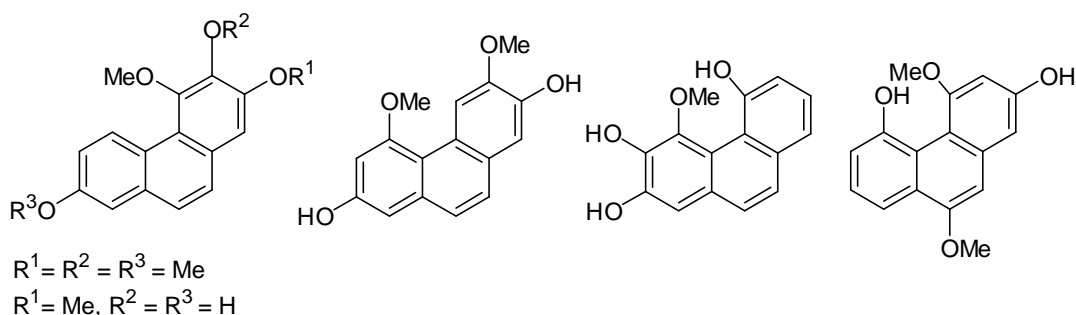


## 4. REACCIONES DE LOS ANIONES DERIVADOS DEL 9-FENANTROL Y DE LA 9-FENANTRILAMINA

### 4.1 INTRODUCCIÓN

Los sistemas fenantrénicos constituyen el esqueleto de una variada gama de derivados farmacológicos; encontrándose además numerosos productos naturales con actividad biológica, como los indicados en el Esquema 1.<sup>1</sup>

Esquema 1



Los compuestos amino aromáticos como el 2-aminoantraceno, 1-aminopireno, 2-aminofluoreno y la 9-fenantrilamina han sido utilizados como agentes genotóxicos para medir la actividad antimutagénica de extractos de plantas medicinales con propiedades antivirales.<sup>2</sup>

Además, los compuestos fenantrénicos presentan propiedades fotoconductoras, electroluminiscentes y óptico electrónicas que están siendo estudiadas por sus posibles aplicaciones.<sup>3</sup>

Como se mencionó en el capítulo II, diversos métodos sintéticos han sido estudiados para la preparación de biarilos y sus derivados,<sup>4</sup> entre ellos el acoplamiento cruzado catalizado por metales (Ni, Pd y otros metales).<sup>5</sup> Dentro de esta metodología el uso de ácidos arilborónicos (acoplamiento Suzuki-Miyaura)<sup>6</sup> y de arilestananos (reacción de Stille)<sup>7</sup> son los más empleados en este tipo de síntesis.

La  $S_{RN}1$  es un método alternativo para la síntesis de biarilos,<sup>8</sup> que fundamentalmente se distingue de los otros métodos mencionados por usar condiciones de reacción suaves y posibilitar el uso de sustratos con distintos grupos funcionales.<sup>9</sup>

Diferentes hidroxibiarilos se han sintetizado por reacciones de sustitución fotoestimuladas de haloarenos con arilalcóxidos.<sup>10</sup> También se ha informado la síntesis de

arilindoles y arilimidazoles utilizando esta metodología.<sup>11</sup> Sin embargo, al presente solo se ha informado un ejemplo de la síntesis de aminobiarilos.<sup>12</sup>

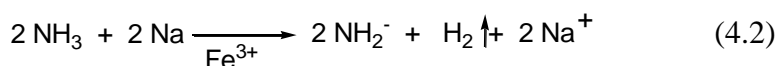
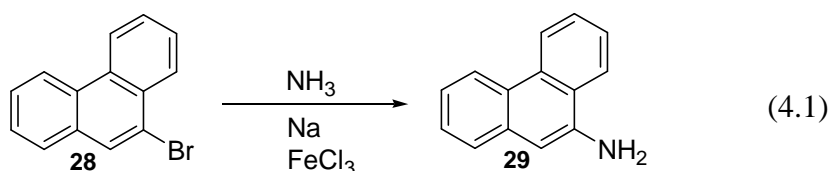
## 4.2 REACCIONES CON HALOAROMÁTICOS. REGIOSELECTIVIDAD DE LOS NUCLEOFILOS DE LA 9-FENANTRILAMINA Y DEL 9-FENANTROL

Los derivados naftalénicos 2-naftol y 2-naftilamina presentan características de aniones bidentados, obteniéndose en sus reacciones fotoestimuladas con sustratos aromáticos productos de sustitución sobre el heteroátomo o sobre C1 del anillo naftalénico dependiendo del heteroátomo (ver capítulo 1, Esquema 5).<sup>12</sup>

Continuando con el estudio de las reacciones de  $S_{RN}1$  como alternativa sintética de biarilos, analizamos las reacciones fotoestimuladas de los aniones del 9-fenantrol y de la 9-fenantrilamina con sustratos haloaromáticos con el fin de evaluar la regioquímica de dichas reacciones y generalizar esta vía sintética.

### 4.2.1 - Síntesis de 9-fenantrilamina

Se sintetizó la 9-fenantrilamina **29** a partir del 9-bromofenantreno **28** y el anión amiduro (ec. 4.1), generado previamente en amoníaco líquido con sodio metálico y tricloruro férrico (ec. 4.2).



Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de luz (mecanismo bencino)<sup>13</sup> se obtiene 81 % de 9-fenantrilamina **29** y un 2.5 % de fenantreno **30** (sustrato reducido) (Tabla 1, reac. 1). Sin embargo, si la reacción es fotoestimulada (mecanismo de  $S_{RN}1$ ) el porcentaje de **29** cae a 60 % y se forma el subproducto **31** (30 %), que proviene de la reacción del anión de **29** con el radical fenantrilo formado fotoquímicamente a partir del sustrato **28**, detectándose la presencia de un 3.5 % de **30** (Tabla 1, reac. 2) (Esquema 2).

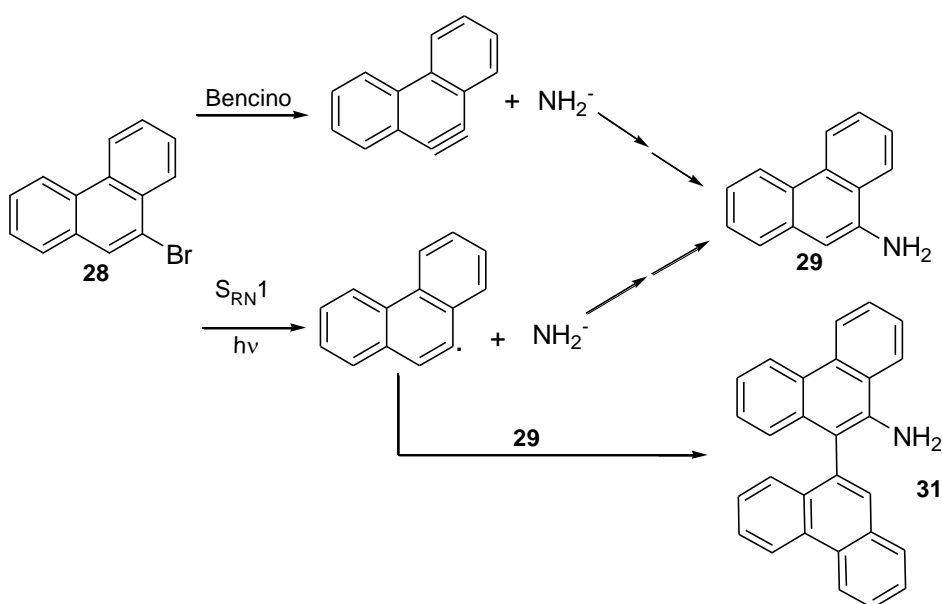
**Tabla 1.** Síntesis de 9-fenantrilamina

Reac.	9-Br-fenantreno Mx10 <sup>3</sup>	Sodio Mx10 <sup>3</sup>	NH <sub>3</sub> / FeCl <sub>3</sub> <sup>a</sup>	X(%) <sup>b</sup>	Productos(%) <sup>c</sup>		
					<b>29</b>	<b>30</b>	<b>31</b>
1 <sup>d</sup>	24	82	100 ml/2 mg	87	81	2.5	--
2 <sup>e</sup>	25	87	100 ml/2 mg	97	68	3.5	30

<sup>a</sup> Cantidad catalítica. <sup>b</sup> Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. <sup>c</sup> Determinados por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. <sup>d</sup> Reacción no irradiada, tiempo 180 min. <sup>e</sup> Reacción irradiada, tiempo 60 min.

Evidentemente, dependiendo del mecanismo que opera en cada caso se observa o no la formación del 10-(9-fenantril)-9-fenantrilamina **31** (Esquema 2).

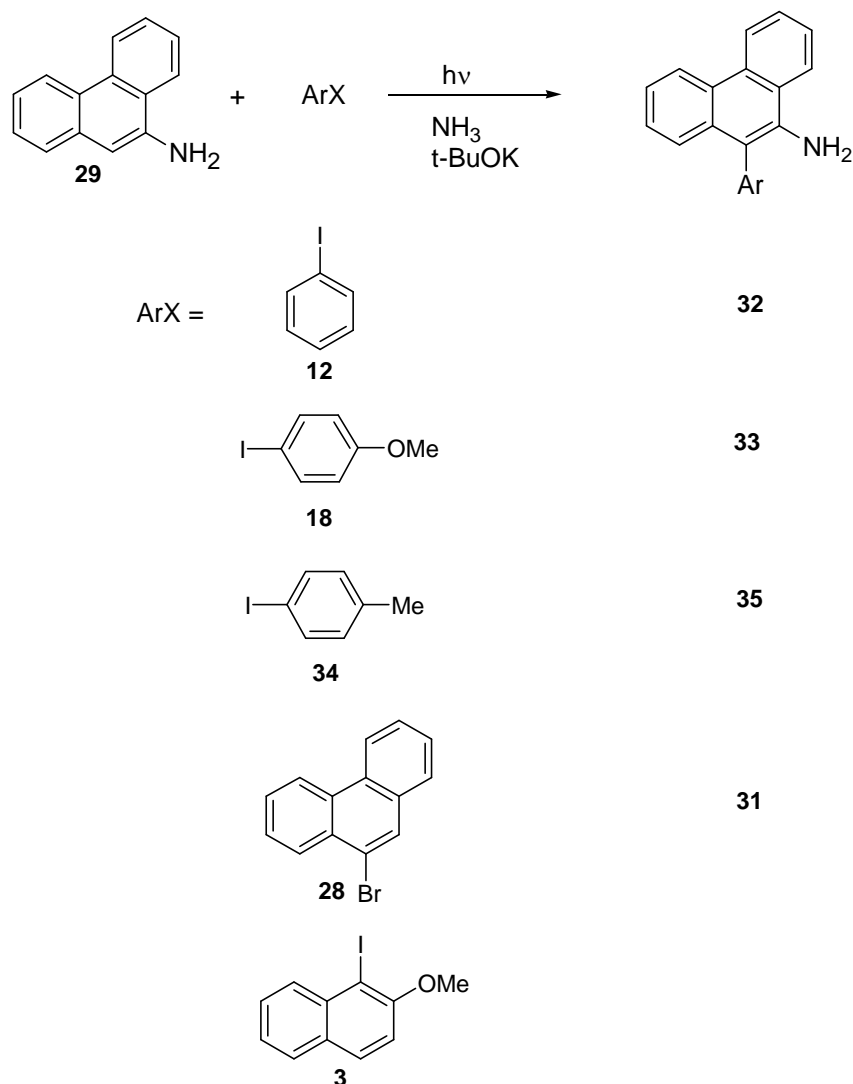
Esquema 2



#### 4.2.2 - Reacciones del anión de la 9-fenantrilamina

Las reacciones fotoestimuladas del anión de la 9-fenantrilamina **29** con diferentes sustratos haloaromáticos se realizaron en amoníaco líquido, utilizando *tert*-butóxido de potasio como base para generar el anión (Esquema 3).

Esquema 3



La reacción del anión de **29** con iodobenceno **12** dio 100 % del producto de sustitución 10-fenil-9-fenantrilamina **32** (Tabla 2, reac. 1).

En presencia de DTBN (atrapador de radicales) el porcentaje de producto **32** cae a 62 %, mientras que en presencia de *p*-DNB (atrapador de radicales aniones) el producto **32** cae a 76 % (Tabla 2, reac. 3, 2 respectivamente). Esto sugiere la presencia de radicales y radicales aniones en el mecanismo de reacción.

Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de luz, solo se observó 5 % de halogenuro (Tabla 2, reac. 4). Todas estas pruebas mecanísticas evidencian fuertemente que el mecanismo operante es la  $S_{RN}1$ .

Por otra parte, al utilizar el sustrato 4-iodoanisil **18** se obtuvo 81 % del producto de sustitución 10-(4-anisil)-9-fenantrilamina **33** y 17 % de sustrato reducido (anisil) (Tabla 2, reac. 5). Mientras que con 4-iodotolueno **34** se obtuvo 75 % del producto 10-(4-tolil)-9-fenantrilamina **35** y 12 % de sustrato reducido (tolueno) (Tabla 2, reac. 6).

**Tabla 2.** Reacciones fotoestimuladas del anión de la 9-fenantrilamina **29** con sustratos haloaromáticos.<sup>a</sup>

Reac.	NuH	Sustrato	Base	X <sup>-</sup> (%) <sup>b</sup>	Productos (%) <sup>c</sup>	
	Mx10 <sup>3</sup>	Mx10 <sup>3</sup>	Mx10 <sup>3</sup>		Sustitución	Reducido
1	6.1	<b>12</b> , 2.0	13.5	98	<b>32</b> , 100	--
2 <sup>d</sup>	4.4	<b>12</b> , 1.8	9.8	100	<b>32</b> , 62	--
3 <sup>e</sup>	4.8	<b>12</b> , 1.8	9.8	80	<b>32</b> , 76	--
4 <sup>f</sup>	3.8	<b>12</b> , 1.2	7.8	5	--	--
5	9.3	<b>18</b> , 3.2	21.8	98	<b>33</b> , 81	17
6	9.2	<b>34</b> , 3.8	22.2	94	<b>35</b> , 75	12
7	6.9	<b>28</b> , 2.2	14.3	95	<b>31</b> , 93	12
8 <sup>g</sup>	47.2	<b>3</b> , 10.8	108	97	--	60

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron llevadas a cabo en amoníaco líquido (-33 °C), bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 180 min. <sup>b</sup> Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. <sup>c</sup> Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. <sup>d</sup> DTBN (43 % mol respecto a sustrato). <sup>e</sup> *p*-DNB (42 % mol respecto a sustrato). <sup>f</sup> Reacción oscura. <sup>g</sup> Reacción en DMSO.

En la reacción con el sustrato 9-bromofenantreno **28** se obtuvo 93 % de producto de sustitución 10-(9-fenantril)-9-fenantrilamina **29** y 12 % de sustrato reducido **30** (fenantreno) (Tabla 2, reac. 7). El producto **31** corresponde al producto observado en la síntesis de la 9-fenantrilamina **29** cuando la reacción es fotoestimulada.

Finalmente, se realizó la reacción con 1-iodo-2-metoxinaftaleno **3** en DMSO, en la cual no se observó producto de sustitución y solo se obtuvo 60 % de producto reducido 2-metoxinaftaleno **4** (Tabla 2, reac. 8).

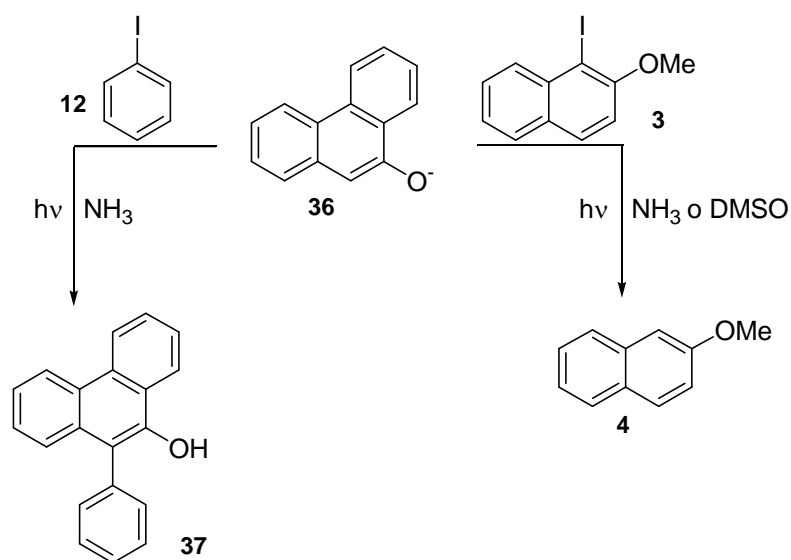
Con ninguno de los sustratos utilizados se observó el producto de sustitución sobre el heteroátomo del nucleófilo, mostrando ser regioespecífico para el acople sobre la posición 10 del anillo fenantrénico. Este comportamiento difiere del observado con otros aniones de aminas, como son el anión de la anilina y el anión de la 2-naftilamina, los que son regioselectivos en el acople con sustratos haloaromáticos. En sus reacciones, además del

producto de C-sustitución se obtiene sustitución sobre el heteroátomo en un 10 % para anilina<sup>9</sup> y en un 6 % para 2-naftilamina.<sup>12</sup>

#### 4.2.3 - Reacciones del anión del 9-fenantrol

Considerando los resultados obtenidos con el anión de **29** estudiamos el anión 9-fenantróxico **36** en reacciones fotoestimuladas (Esquema 4).

Esquema 4



Con iodobenceno **12** en amoníaco líquido, se obtuvo un 53 % de producto 10-fenil-9-fenantrol **37** (Tabla 3, reac. 1) y no se observó producto de sustitución sobre oxígeno, esta regioquímica es similar a la informada para el anión 2-naftóxico.<sup>12</sup>

**Tabla 3-** Reacciones del 9-fenantrol.<sup>a</sup>

Reac.	NuH Mx10 <sup>3</sup>	Sustrato Mx10 <sup>3</sup>	Base Mx10 <sup>3</sup>	X <sup>-</sup> (%) <sup>b</sup>	Productos (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	10	<b>12</b> , 5	23	100	<b>37</b> , 53
2 <sup>d</sup>	10	<b>3</b> , 5	20	95	<b>4</b> , 72
3 <sup>e</sup>	102	<b>3</b> , 10	210	96	<b>4</b> , 70

<sup>a</sup> Las reacciones fueron llevadas a cabo en atmósfera de nitrógeno con un tiempo total de reacción de 180 min. <sup>b</sup> Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. <sup>c</sup> Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. <sup>d</sup> En amoníaco líquido (-33 °C). <sup>e</sup> En DMSO.

Así mismo, en la reacción con 1-iodo-2-metoxinaftaleno **3** solo se obtuvo producto de reducción del sustrato **4** (2-metoxinaftaleno), en un 72 y 70 % respectivamente (Tabla 3, reac. 2, 3 ), tanto en amoníaco líquido como en DMSO. No fue posible obtener el producto de sustitución con el sustrato **3** ya que el mismo presenta un alto impedimento que no favorece el acople con el nucleófilo; favoreciendo la abstracción de hidrógeno del solvente, generando el producto de reducción del sustrato. En el capítulo 2, se informó que en la reacción del anión 2-naftóxido con el sustrato **3** si bien se forma el producto de sustitución en un 52 % en las mejores condiciones, siempre esta presente el producto de reducción 2-metoxinaftaleno **4**.

#### 4.2.4 - Análisis teórico de las reacciones de los aniones fenantrénicos

Con el fin de racionalizar los resultados experimentales, se realizaron los cálculos teóricos. La regioquímica de las reacciones se analizó a través de la teoría de los orbitales frontera con los valores obtenidos a partir de cálculos semiempíricos AM1 (ver capítulo I parte 1.3). En la Figura 1 se presentan el HOMO de los aniones y los correspondientes valores de perturbación.

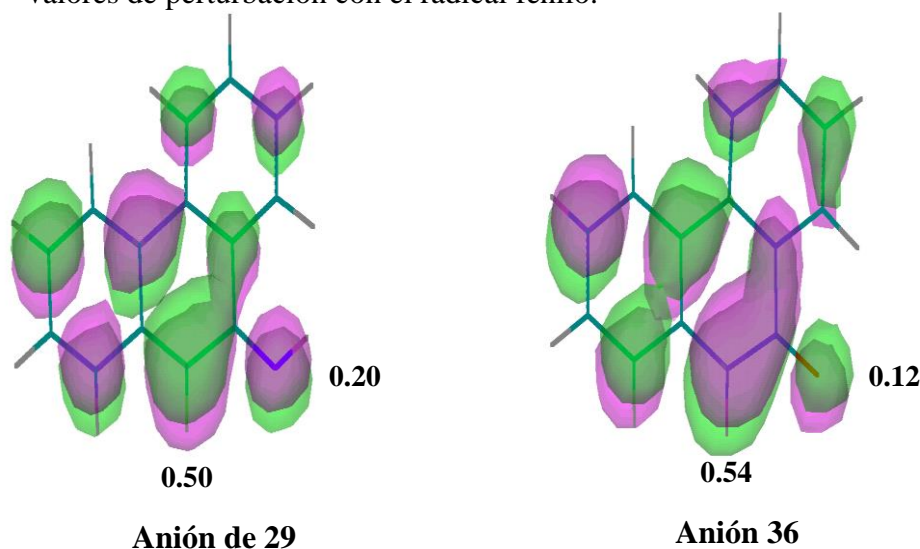
La perturbación (ver capítulo 1, ecuación 1.22) se calculó para las interacciones de los aniones de **29** y **36** con el radical fenilo, teniendo en cuenta los siguientes valores:

$$E_{\text{HOMO}} = -2.825 \text{ eV}; c_{\text{C10}} = 0.581; c_{\text{N}} = 0.422 \text{ para el anión de la 9-fenantrilamina.}$$

$$E_{\text{HOMO}} = -3.186 \text{ eV}; c_{\text{C10}} = 0.590; c_{\text{O}} = 0.362 \text{ para el anión del 9-fenantrol.}$$

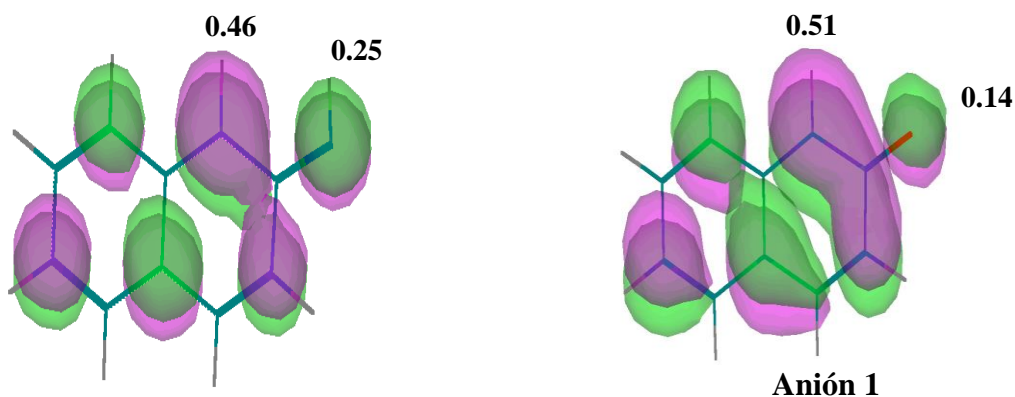
$$E_{\text{SOMO}} = -10.1588 \text{ eV}; c_{\text{C}} = 0.659; \text{ para el radical fenilo y los valores } \beta_{\text{C-C}} = 5 \text{ eV}, \\ \beta_{\text{C-N}} = 4.35 \text{ eV}, \beta_{\text{C-O}} = 3.77 \text{ eV.}$$

**Figura 1.** Representación del HOMO para los aniones de **29** y **36** y de sus respectivos valores de perturbación con el radical fenilo.



Como puede observarse, las perturbaciones sobre las distintas posiciones de acople de los aniones de la 9-fenantrolamina **29** y 9-fenantrolóxido (**36**), tienen un valor mayor sobre el C<sub>10</sub> del anillo fenantrolínico para ambos nucleófilos. Estos resultados indican la misma tendencia que encontramos experimentalmente, siendo la posición C<sub>10</sub> del anillo fenantrolínico más reactiva que el heteroátomo.

**Figura 2.** Representación del HOMO para los aniones de la 2-naftilamina y 2-naftóxido (**1**) y de sus respectivos valores de perturbación con el radical fenilo.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Anión **1** HOMO = -3.036 eV,  $c_O = 0.407$ ,  $c_{C1} = 0.579$  y para el anión de la 2-naftilamina HOMO = -2.605 eV,  $c_N = 0.477$ ,  $c_{C1} = 0.569$ .

De la comparación entre los aniones 9-fenantrolóxido y 2-naftóxido (Figuras 1 y 2); podemos decir que en ambos casos la perturbación sobre el carbono adyacente al grupo hidroxilo (C<sub>1</sub> del naftóxido y C<sub>10</sub> de **36**) es la mayor y muy diferente de la perturbación sobre oxígeno, lo cual indica que predomina la C-sustitución. Experimentalmente para estos dos nucleófilos solo se observa este producto.

Si analizamos ahora los derivados nitrogenados, se observa que el derivado naftalénico (anión de la 2-naftilamina) presenta un valor de perturbación mayor sobre el heteroátomo con respecto al observado para el anión de la 9-fenantrolamina. Así también, si consideramos la relación  $\epsilon''_N / \epsilon''_{C\text{-adyacente}}$  para cada anión vemos que ésta es mayor para el anión de la 2-naftilamina respecto del anión de **29**, lo cual implica una mayor probabilidad de observar heteroátomo sustitución; resultados que se confirman experimentalmente.<sup>12</sup>

Podemos así observar la eficiencia de la teoría de orbitales frontera para predecir la regioquímica de este tipo de reacciones.

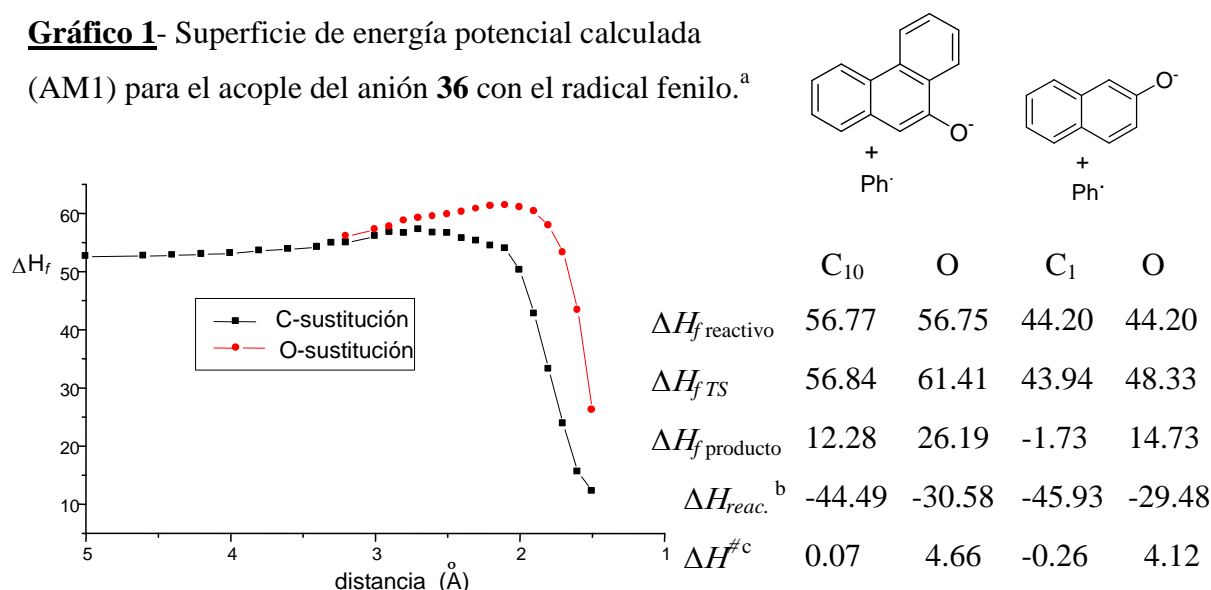
Cuando analizamos los caminos de reacción para el acople del radical fenilo en las distintas posiciones de los aniones, observamos que en todos los casos y para todas las posiciones el acoplamiento es un proceso exotérmico.



En el caso del anión de 9-fenantróxido (**36**) (Gráfico 1), el radical anión del producto mas estable es el de C<sub>10</sub>-sustitución, al cual también le corresponde una menor energía de activación respecto del acople sobre el oxígeno. Para este anión tanto el control cinético como el termodinámico van en el mismo sentido y estos concuerdan con los resultados experimentales. En el Gráfico 1 se presentan comparativamente resultados obtenidos para el anión 2-naftóxido **1**.

**Gráfico 1**- Superficie de energía potencial calculada

(AM1) para el acople del anión **36** con el radical fenilo.<sup>a</sup>

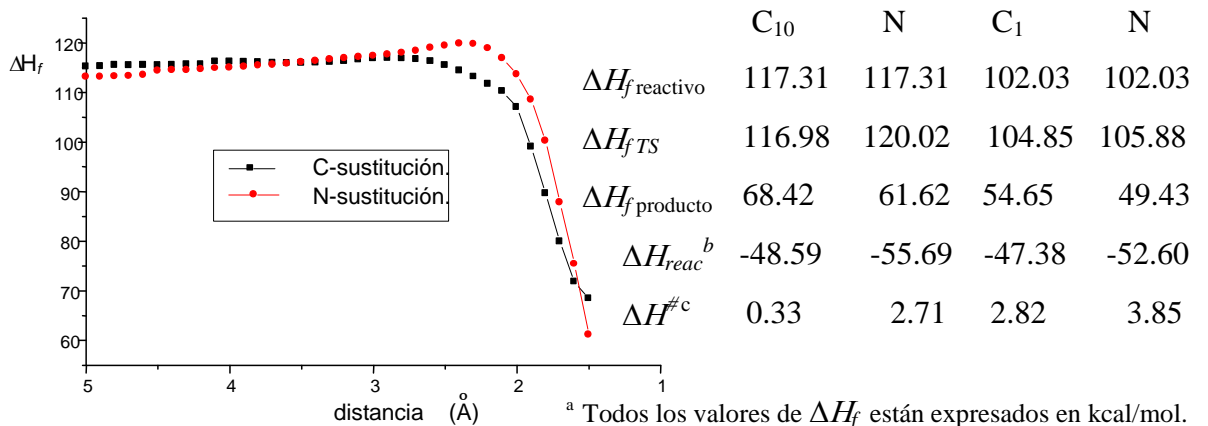


<sup>a</sup> Todos los valores de  $\Delta H_f$  están expresados en kcal/mol.

<sup>b</sup>  $\Delta H_{\text{reac}} = \Delta H_{f\text{ reactivo}} - \Delta H_{f\text{ producto}}$ . <sup>c</sup>  $\Delta H^\ddagger = \Delta H_{f\text{ reactivo}} - \Delta H_{f\text{ TS}}$

Sin embargo, para el anión de la 9-fenantrilamina **29** (Gráfico 2) el radical anión del producto mas estable es el de N-sustitución, aunque su formación presenta una mayor energía de activación. De acuerdo a estos resultados podemos decir que el control cinético es el responsable de la regioquímica de esta reacción, ya que los resultados experimentales muestran únicamente C<sub>10</sub>-sustitución.

**Gráfico 2-** Superficie de energía potencial calculada (AM1) para el acople del anión de **29** con el radical fenilo.<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Todos los valores de  $\Delta H_f$  están expresados en kcal/mol.

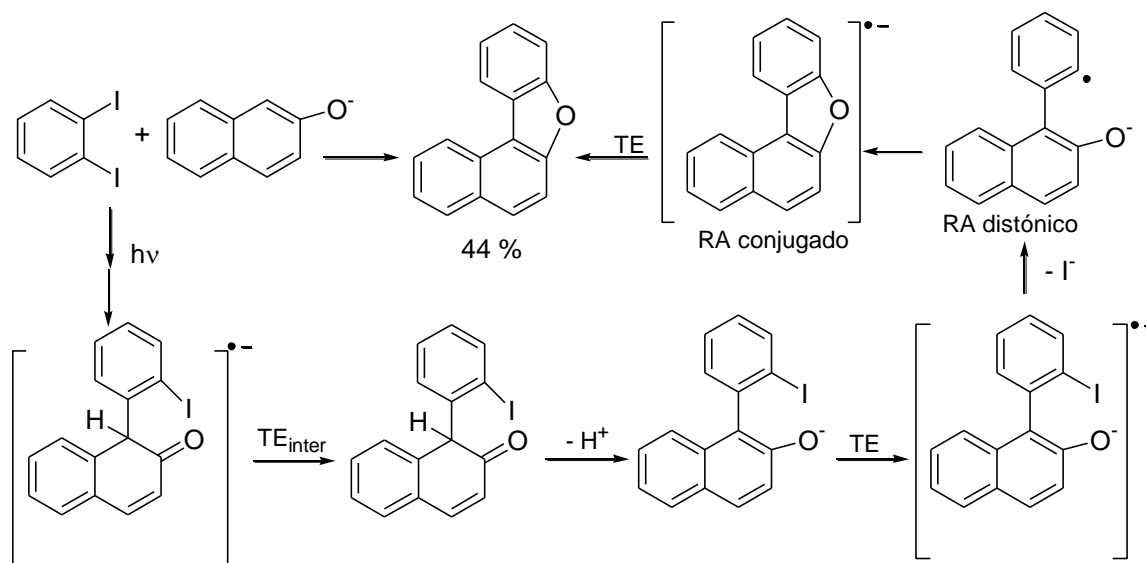
<sup>b</sup>  $\Delta H_{\text{reac}} = \Delta H_{f\text{ reactivo}} - \Delta H_{f\text{ producto}}$ . <sup>c</sup>  $\Delta H^\# = \Delta H_{f\text{ reactivo}} - \Delta H_{f\text{ TS}}$

De la comparación entre los nucleófilos nitrogenados con sistema naftalénico y fenantrénico, podemos afirmar que la C-sustitución es más favorable para el derivado fenantrénico pues vemos que la energía de activación es menor. Además de haber heteroátomo sustitución esta será posible para el derivado naftalénico, donde el  $\Delta H^\#_N$  es más parecido al  $\Delta H^\#_C$ , lo cual está de acuerdo con lo observado experimentalmente (ver parte 4.2.2).

### 4.3 REACCIONES DE CIERRE DE ANILLO

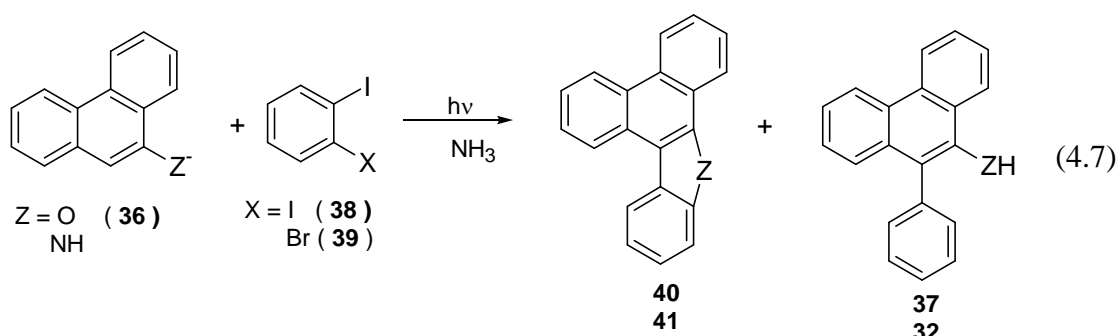
Como se menciona en el capítulo 1, una de las posibilidades sintéticas que nos ofrece la  $S_{RN}1$  es la obtención de compuestos cíclicos. Así, dentro de este tipo de reacciones encontramos las reacciones fotoestimuladas de sustratos *o*-dihaloaromáticos con aniones del 2-naftol y del 2-naftalenotiol (aniones bidentados). En particular, la reacción del 1,2-diiodobenceno con el anión 2-naftóxido (Esquema 5), involucra la formación de producto de mono sustitución con retención halógeno que por una transferencia de electrones intermolecular conduce a la formación de un dianión radical. Este intermediario, puede por eliminación de yoduro generar un radical anión distónico responsable de la formación del producto de cierre de anillo.<sup>15</sup>

Esquema 5



#### 4.3.1-Reacciones de los aniones del 9-fenantrol y de la 9-fenantrilamina con sustratos dihaloaromáticos

Teniendo en cuenta estos antecedentes decidimos investigar los alcances de la reacción de los aniones de la 9-fenantrilamina **29** y 9-fenantróxido (**36**) con sustratos dihaloaromáticos en la síntesis de compuestos cíclicos. Con este propósito se realizaron las reacciones fotoestimuladas de 1,2-diodobenceno **38** y de 1-bromo-2-iodobenceno **39** con los aniones de la 9-fenantrilamina **29** y 9-fenantróxido (**36**) en amoníaco líquido (ec. 4.7).



Para el anión **36** con **38** se observó un 35 % de producto ciclado 13-oxa-indeno[1,2-*f*]fenantreno **40** y 26 % de 10-fenil-9-fenantrol **37** (Tabla 4, reac. 1).

Por otra parte, la reacción del anión de **29** con el sustrato **39**, dio 36 % de producto ciclado 13*H*-13-aza-indeno[1,2-*f*]fenantreno **41** y 16 % de 10-fenil-9-fenantrilamina **32** (Tabla

4, reac. 2). Así mismo, cuando la misma reacción fue llevada a cabo a menor tiempo (60 minutos) se obtuvo 31 % de **41** y 16 % de **32** (Tabla 4, reac. 3).

**Tabla 4.** Reacciones con sustratos *o*-dihaloaromáticos.<sup>a</sup>

Reac	NuH Mx10 <sup>3</sup>	Sustrato Mx10 <sup>3</sup>	Base Mx10 <sup>3</sup>	X <sup>-</sup> (%) <sup>b</sup>	Productos (%) <sup>c</sup>	
1	<b>36</b> , 10	<b>38</b> , 3.1	22	100	<b>40</b> , 35	<b>37</b> , 26
2	<b>29</b> , 10.5	<b>39</b> , 3.7	20	77(I <sup>-</sup> ), 76(Br <sup>-</sup> )	<b>41</b> , 36	<b>32</b> , 16
3 <sup>d</sup>	<b>29</b> , 9.3	<b>39</b> , 2.6	20	<i>e</i>	<b>41</b> , 31	<b>32</b> , 16

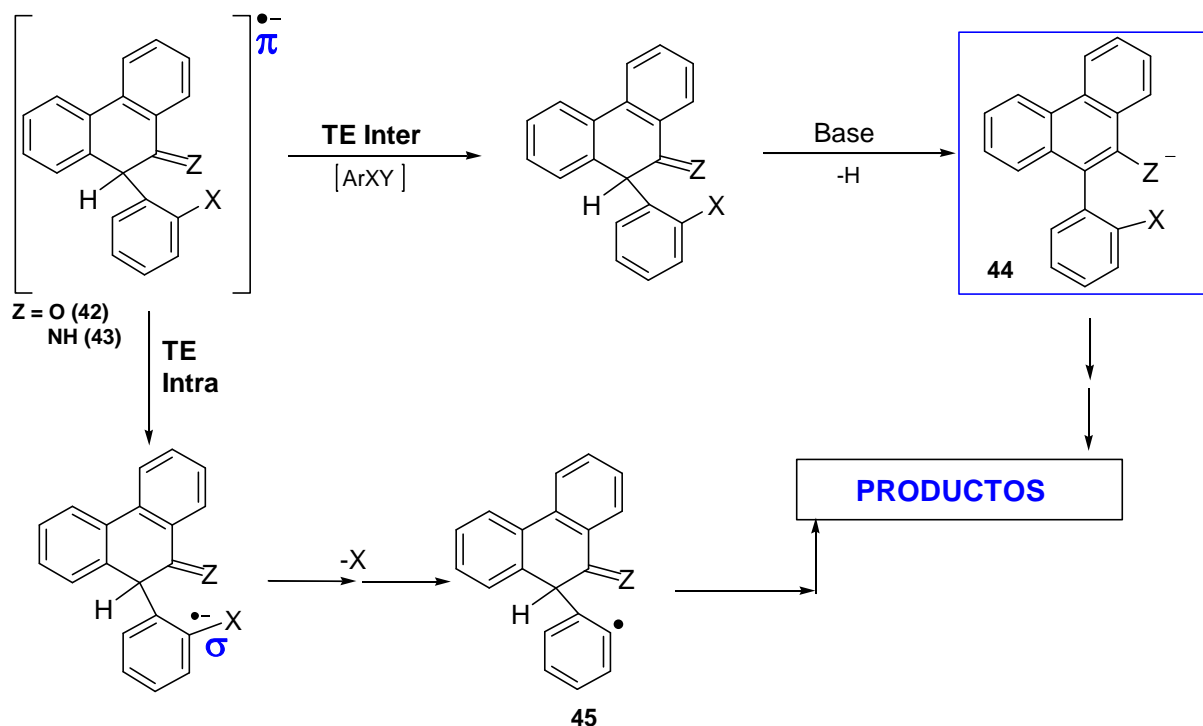
<sup>a</sup> Las reacciones fueron llevadas a cabo en amoníaco líquido y atmósfera de nitrógeno con un tiempo total de reacción de 180 min. <sup>b</sup> Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. <sup>c</sup> Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. <sup>d</sup> Tiempo de reacción 60min. <sup>e</sup> No cuantificado.

En relación con el mecanismo de esta reacción, proponemos que cuando el nucleófilo se acopla con el radical origina el radical anión **42** o **43** de naturaleza  $\pi$  (Esquema 6). Este intermediario puede, por una TE intermolecular a alguna especie aceptora como por ejemplo el sustrato, dar el producto de sustitución con retención de halógeno **44**. El compuesto **44** puede recibir nuevamente un electrón generando un dianión radical, que luego fragmenta a nivel del enlace C-X (ver Esquema 7).<sup>15</sup> De esta forma **44** tiene la posibilidad de ser intermediario en la formación de los productos observados.

Otra vía reactiva de los radicales aniones **42** y **43** es la TE intramolecular al enlace C-X (radical anión  $\sigma$ ), el cual al fragmentar origina el radical **45** capaz de generar los dos productos **40** y **41** por cierre de anillo intramolecular y **37** y **32** por abstracción de hidrógeno.

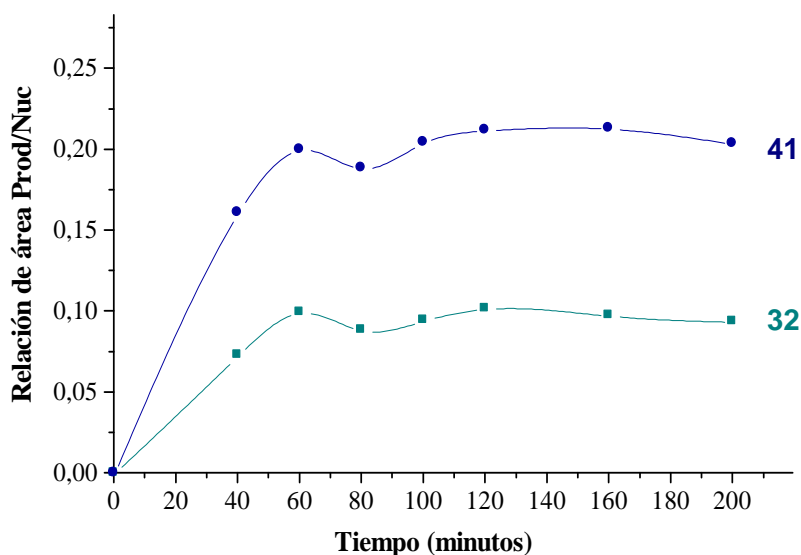
La diferencia fundamental entre estos dos posibles mecanismos (TE Intra vs. TE Inter) radica en la presencia del intermediario con retención de halógeno (**44**) que se genera por la vía de la TE intermolecular (Esquema 6).

Esquema 6



Con el fin de elucidar el mecanismo por el cual se generan los productos observados; se llevó a cabo la reacción del anión de **29** con 1-bromo-2-iodobenceno en amoníaco líquido y se tomaron alícuotas a diferentes tiempos de reacción (cada 20 minutos). Las mismas se analizaron por CG y CG-Masa, a fin de comprobar la presencia del producto con retención de halógeno (**44**); lo cual nos estaría indicando que los productos se forman a través del mecanismo que involucra la TE intermolecular.

**Gráfico 3** Formación de los productos **32** y **41** en función del tiempo.



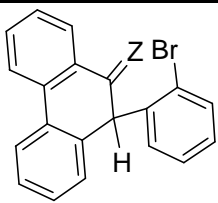
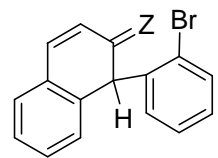
Del análisis de las fracciones resulta el Gráfico 3, donde puede apreciarse que tanto el producto ciclado **41** y el producto deshalogenado **32** se generan simultáneamente. No se detectó el producto con retención de halógeno (**44**). Estos resultados ponen claramente de manifiesto la existencia de un mecanismo de TE intramolecular en el paso de propagación, que nos conduce a ambos productos.

#### 4.3.2 - Estudio teórico

Con el fin de explicar los resultados observados en las reacciones de los aniones de **29** y **36** con los sustratos *o*-dihaloaromáticos, se calcularon los calores de formación y las propiedades electrónicas de los correspondientes radicales aniones intermediarios (**42** y **43**).

Estos cálculos nos permitieron establecer las diferencias en estabilidades para los isómeros  $\pi$  y  $\sigma$  de los diferentes radicales aniones y correlacionarlos con los datos conocidos de los aniones naftalénicos (Tabla 5).<sup>15</sup>

**Tabla 5.** Cálculos AM1 de los calores de formación y distancia de enlace C-Br para el radical anión monosustituido.

Radical Anión (RA)	Z	$r_{\text{C-Br}} (\text{Å})$		$\Delta H_f$ (kcal/mol)		$\Delta\Delta H_f_{\sigma-\pi}$ (kcal/mol)
		RA $_{\pi}$	RA $_{\sigma}$	RA $_{\pi}$	RA $_{\sigma}$	
	NH	1.8827	2.0766	72.38	84.52	12.14
	O	1.8766	2.0778	23.39	34.36	10.97
	NH	1.8829	2.0747	60.32	76.36	16.04
	O	1.8810	2.0745	4.35	22.37	18.02

De los valores obtenidos (Tabla 5) se observa que el radical anión más estable, ya sea Z = NH u O, es de naturaleza  $\pi$ . Este tiene la distribución del espín desapareado localizada sobre el sistema  $\pi$  del anillo fenantrénico y separado del sistema *o*-haloarilo por un carbono  $sp^3$  (Esquema 8).

Se localizó además sobre la SEP el isómero  $\sigma$ , se observa que este presenta una elongación del enlace C-X debido a la localización del electrón desapareado sobre dicho sistema.

A pesar de que el método AM1 presenta problemas en reproducir adecuadamente la energía de la SEP correspondiente al RA  $\sigma$ ,<sup>16</sup> se ha demostrado que la diferencia de energía entre las especies  $\pi$  y  $\sigma$  ( $\Delta\Delta H_{f\ \sigma-\pi}$ ) es un muy buen indicador de la posibilidad de la TE intramolecular entre ambos sistemas electrónicos.<sup>15, 17</sup> Esta transferencia de electrones es la responsable de la disociación del intermediario en un radical y el anión del halogenuro.

Finalmente, si comparamos los valores  $\Delta\Delta H_{f\ \sigma-\pi}$  de los radicales aniones de los sistemas fenantrénicos y naftalénicos, claramente se observa que la TE intramolecular se encuentra favorecida para el sistema con una unidad fenantrénica ( $\Delta\Delta H_{f\ \sigma-\pi}$  menos endotérmico que para los análogos 2-naftilo).

De los resultados observados podemos concluir que el camino de reacción preferido para los radicales aniones **42** y **43** es la transferencia intramolecular seguida de una disociación; a diferencia de su análogo el radical anión del producto de 2-naftóxido (Esquema 7) que presenta una transferencia intermolecular con un intermediario monosustituido tipo **44**, cabe aclarar que este RA es el que tiene mayor valor del  $\Delta\Delta H_{f\ \sigma-\pi}$ , lo cual indica que el proceso intermolecular está favorecido.

#### 4.4 CONCLUSIONES

Se sintetizaron una serie de 10-aril-9-Z-fenantrenos derivados (donde Z = NH<sub>2</sub>, OH), con rendimientos que van de buenos a excelentes, vía S<sub>RN</sub>1. La obtención de este nuevo tipo de biarilos, nos permite generalizar esta vía como una alternativa para la síntesis de biarilos funcionalizados (mono y disustituidos), presentando como única limitación el uso de sustratos con sustituyentes *orto* al centro radicalario.

Los resultados experimentales y teóricos demuestran que las reacciones de los aniones derivados del 9-fenantrol y de la 9-fenantrilamina (aniones bidentados) con los distintos sustratos haloaromáticos presentan una regioquímica de acople específica sobre el carbono 10 del anillo.

Cuando se trabajó con los sustratos *o*-dihaloaromáticos, se obtuvieron productos de cierre de anillo, pentaciclos, en rendimientos moderados y producto de monosustitución deshalogenado. La propuesta mecanística para estas reacciones involucra una transferencia de electrones intramolecular en el paso de propagación, la que fue corroborada experimentalmente y con cálculos teóricos.



## 4.5 REFERENCIAS

- 1 Leong, Y. W.; Kang, C. C.; Harrison, L. J.; Powell, A. D. *Phytochem.* **1997**, *44*, 157. Majumder, P. L.; Banerjee, S.; Sen, S. *Phytochem.* **1996**, *42*, 847. Adam, K. P.; Becker, H. *Phytochem.* **1994**, *35*, 139. Kende, A. S.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1857. Hudson, B. P.; Barton, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6877. Kumar, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8535. Banik, B. K.; Becker, F.; Banik, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2523. Schmidt, J. M.; Mercure, J.; Tremblay, G. B.; Page, M.; Kalbakji, A.; Feher, M.; Dunn-Dufault, R.; Peter, M. G.; Redden, P. R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1408.
- 2 Ferrer M.; Sánchez-Lamar A.; Fuentes J. L.; Barbé J.; Llagostera M. *Environmet Mutagenesis* **2001**, *498*, 1-2: 99.
- 3 Novak, B. H.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3998. Tanaka, F.; Mase, N.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3692.
- 4 Floyd, A. J.; Dyke, S. F.; Ward, S. E. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 509. Wassmundt, E W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 196. Roblot, E; Hocquemier, R.; Cave, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, *127*, 258. Gies, A. E.; Pfeffer, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3650. Olivera R.; SanMartin, R.; Tellitu, I; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3021. Raston, C. L.; salem, G. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Hartley, F. R.; Patai, S., Eds.; Wiley, New York, **1987**, Vol. 4, p. 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. Cem.* **1985**, *57*, 1771. Kalinin, V. N. *Synthesis* **1992**, 413.
- 5 Larock, R. C.; Doty, M. J.; Tian, Q.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7536. Campo, M. A.; Huang, Q.; Yao, T. I.; Tian, Q.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506. Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5616. Catellani, M.; Motti, E.; Baratta, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3611. Dyker, G.; Kellner, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7633.
- 6 Miyaura, N. *Advances in Metal - Organic Chemistry* Liebeskind, L. S., Ed; Jai Press Inc, Stamford, **1998**, *6*, 187. Suzuki, A. *J. Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 7 Stille, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 508. Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille Reaction. In Organic Reactions*, Paquette, L. A., Ed. Wiley, NY, **1997**, *50*, 1.

- 
- 8 Baumgartner, M. T.; Tempesti, T. C.; Pierini, A. B. *Arkivoc* **2003**, part (X) 420.
- 9 Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. N. *Aromatic Substitution by the  $S_{RN}1$  Reaction. In Organic Reactions*; Paquette, L. A.; Bittman, R., Eds.; Wiley: NY, **1999**, 54, 1. Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Peñeñory, A. B. *Chem Rev.*, **2003**, *103*, 71-167.
- 10 Beugelmans, R.; Bois-Choussy, M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2518. Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3451. Beugelmans, R.; Chastanet, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 7883. Combellas, C.; Suba, C.; Thiébault, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5217. Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.-M.; Thiébault, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1496-1504.
- 11 Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, 366. Chahma, M.; Combellas, C.; Thiébault, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8015. Medebielle, M.; Oturan, M. A.; Pinson, J.; Savéant, J.-M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1331.
- 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.
- 13 Rossi, R. A.; de Rossi, R. H. *Aromatic Substitution by the  $S_{RN}1$  Mechanism ACS Monograph 178*, Washington **1983**. Iwasaki, G.; Saeki, S.; Hamana, N. *Chem Lett.* **1986**, 31.
- 14 Rossi, R. A.; Baumgartner, M. T. *Synthesis of Heterocycles by  $S_{RN}1$  Mechanism en Targets in Heterocyclic Systems: chemistry and properties*; Attanasi, O. A.; Spenille, D. (Eds); Soc. Chimica Italiana: Italy. **1999**, *3*, 215.
- 15 Baumgartner, M. T.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2593.
- 16 Pierini, A. B.; Duca J. S.; Baumgartner, M. T. *Theochem.* **1994**, *311*, 343. Pierini, A. B.; Duca J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1995**, 1821. Pierini, A. B.; Duca J. S.; Vera, D. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1999**, 1003.
- 17 Baumgartner, M. T.; Jimenez, L. B.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **2002**, 1092.