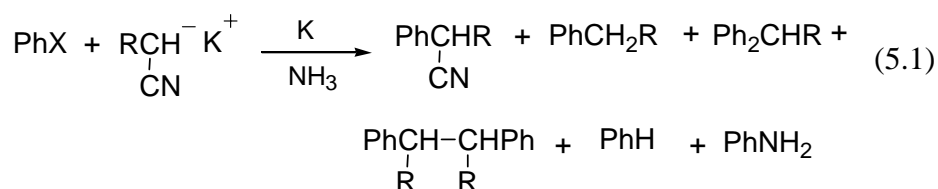


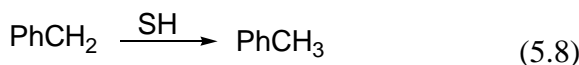
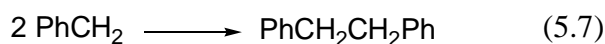
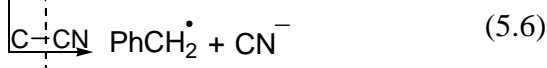
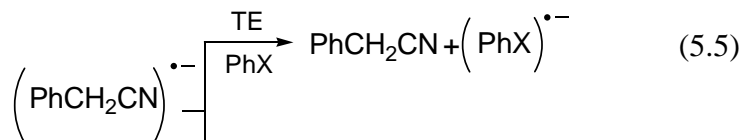
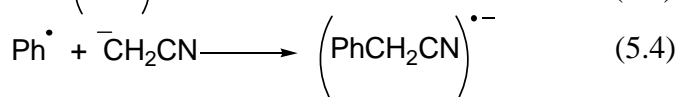
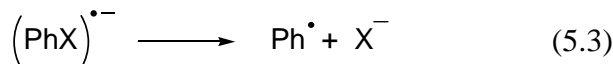
5. REGIOSELECTIVIDAD DE LAS REACCIONES FOTOESTIMULADAS DEL ANIÓN DEL 2-NAFTILACETONITRILO CON RADICALES

5.1 INTRODUCCIÓN

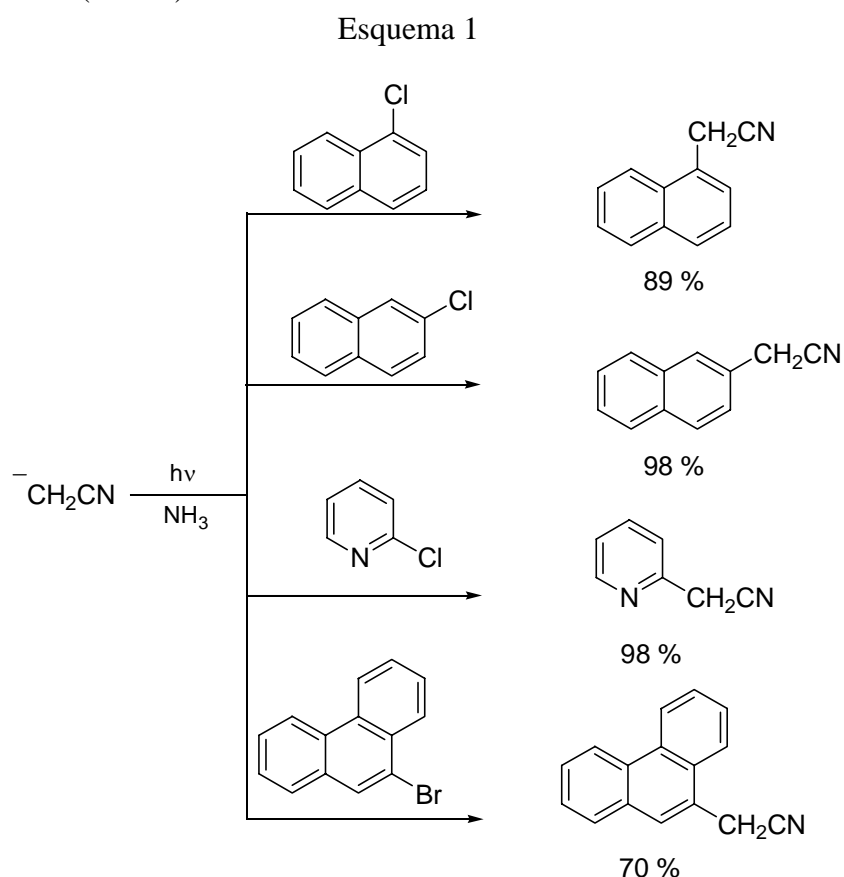
Las reacciones de nucleófilos carbaniónicos derivados de nitrilos con sustratos haloaromáticos, presentan una distribución de productos que dependen del sustrato utilizado (ec. 5.1).¹ Así, por ejemplo en la reacción del anión del acetónitrilo (R = H) con radicales fenilos, llevada a cabo en amoníaco líquido y utilizando potasio como iniciador, se observa producto de sustitución y productos provenientes de la ruptura del enlace C-CN del radical anión intermediario.



La propuesta mecanística para esta reacción, se presenta en las ecuaciones 5.5 - 5.8.

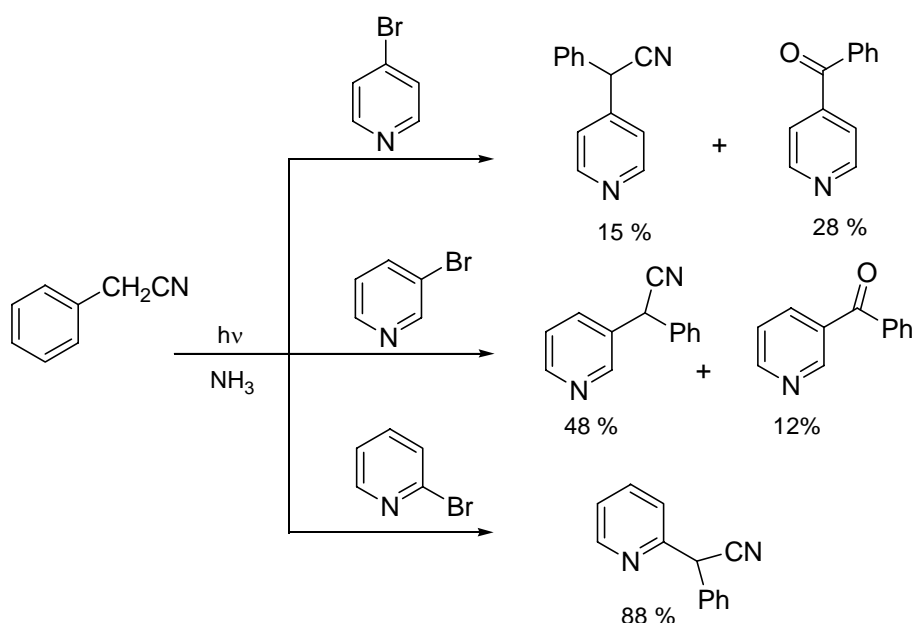


Sin embargo, cuando se trabaja con 1-cloronaftaleno, 2-cloronaftaleno, 9-bromofenantreno o 2-cloropiridina, en reacciones fotoestimuladas en amoníaco líquido, no se observaron los productos provenientes de la ruptura C-CN (Esquema 1).² Esto se debe fundamentalmente a la estabilidad del radical anión del producto de la sustitución en el cual el electrón desapareado se localiza sobre el sistema conjugado. En este intermediario está favorecida la TE intermolecular (ec. 5.5) y no la TE intramolecular π - σ responsable de la ruptura C-CN (ec. 5.6).³



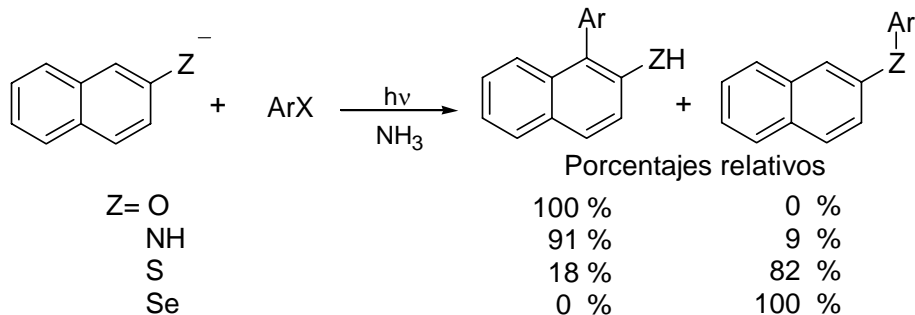
Por otra parte, se han informado reacciones de aniones derivados de nitrilos; entre ellos el anión fenilacetnitrilo con sustratos aromáticos, donde se observan productos de sustitución y en algunos casos productos de decianación (Esquema 2).^{4, 5} Los mismos provienen únicamente de la sustitución sobre el carbono del nitrilo, no observándose productos sobre el anillo del nucleófilo.

Esquema 2

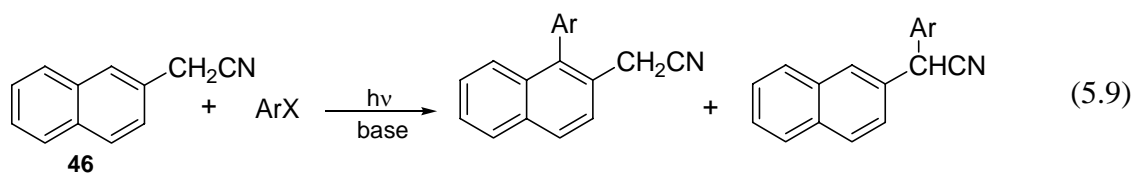


Como se mencionó en el capítulo 1, en las reacciones de nucleófilos derivados del sistema naftalénico con radicales arilos, la regioquímica de la reacción cambia dependiendo del sustituyente presente $Z = \text{O}, \text{N}, \text{S}$ y Se (Esquema 3).

Esquema 3

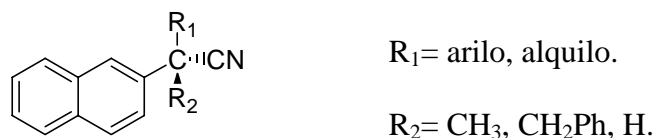


Teniendo en cuenta estos antecedentes nos propusimos estudiar las reacciones del anión del 2-naftilacetonitrilo (**46**) con radicales arilos (ec. 5.9). Este nucleófilo con características de anión bidentado, presenta la particularidad de poseer todos los posibles sitios de acople sobre átomos de carbono, a diferencia de los nucleófilos β -naftalénicos previamente informados (Esquema 3).



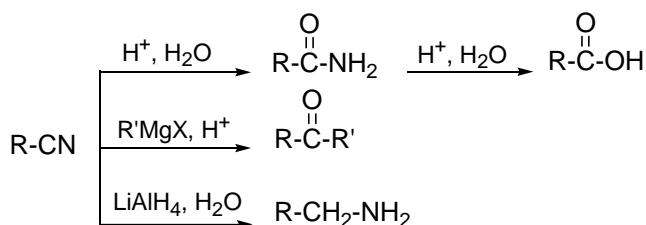
De esta manera el acople sobre el carbono 1 del anillo naftalénico originará biarilos funcionalizados en la posición 2. Mientras que la sustitución sobre el carbono alifático del sustituyente, podrá generar un nuevo centro quiral con diferentes sustituyentes R_1 y R_2 (Esquema 4).

Esquema 4



Finalmente, cabe destacar que ambos productos poseen un grupo CN, el cual es potencialmente transformable (Esquema 5).⁸

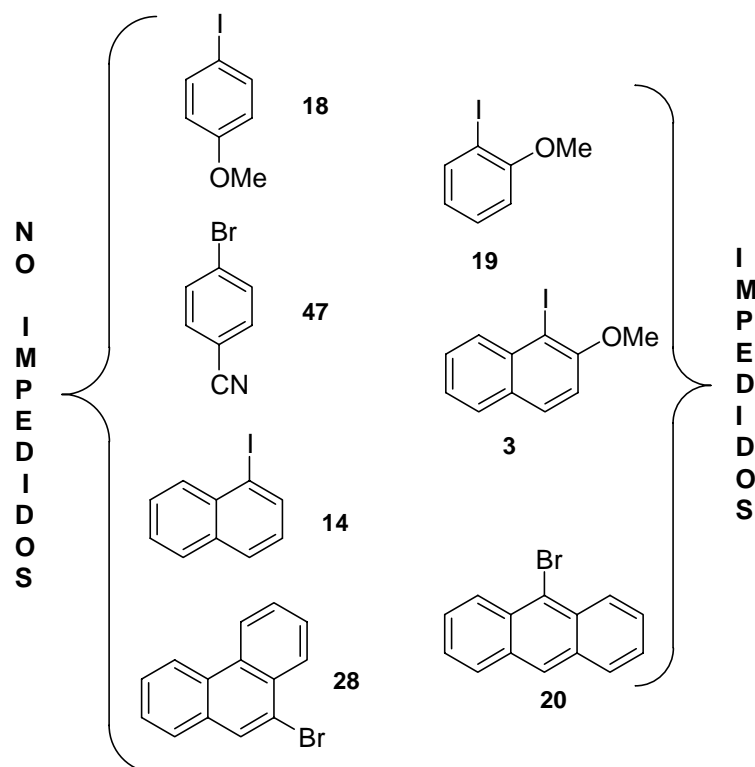
Esquema 5



5.2 REACCIONES DEL 2-NAFTILACETONITRILO CON SUSTRATOS HALOAROMÁTICOS

Se realizaron las reacciones fotoestimuladas del anión del 2-naftilacetonitrilo (**46**), con los siguientes sustratos: 4-iodoanisol (**18**), 4-bromobenzonitrilo (**47**), 1-iodonaftaleno (**14**), 9-bromofenantreno (**28**), 2-iodoanisol (**19**), 1-iodo-2-metoxinaftaleno (**3**) y 9-bromoantraceno (**20**). Estos sustratos fueron divididos en dos grupos, impedidos y no impedidos para el tratamiento de los resultados encontrados (Esquema 6).

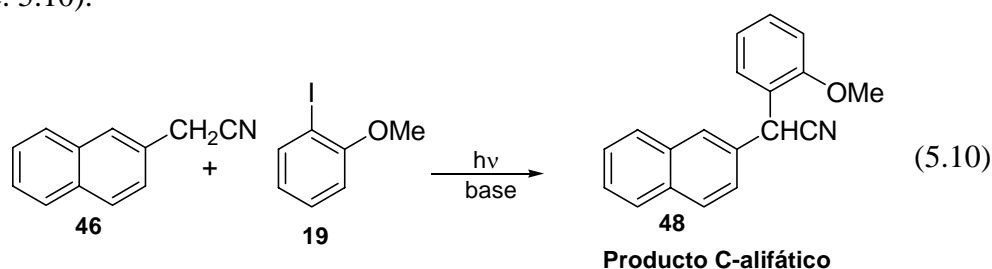
Esquema 6



5.2.1 Reacciones con sustratos impedidos

2-iodoanisol

Las reacciones fotoestimuladas del sustrato **19** se llevaron a cabo en amoníaco líquido y DMSO (ec. 5.10).



Cuando la reacción se realizó en amoníaco líquido, se observó 100 % de deshalogenación y 96 % de producto de sustitución sobre el carbono alifático α -(2-metoxifenil)-2-naftilacetona (**48**) (Tabla 1, reac. 1). Cuando la misma fue realizada en DMSO con una relación nucleófilo/sustrato = 3:1 (similar a la anterior), se observó 6 % de sustrato reducido y 76 % de producto de sustitución sobre el carbono alifático con un 85 % de deshalogenación (Tabla 1, reac. 2). Sin embargo cuando las relaciones de nucleófilo/sustrato

cambiaron a 2:1 y 1:1 el porcentaje de sustrato reducido se incremento a 8 % y 10 % respectivamente, con un 65 % y 53 % de producto de acople **48** (Tabla 1, reac. 3 y 4). Esto se debe a que se hace más importante la abstracción de hidrógeno del solvente.

Tabla 1. Reacciones del anión de **46** con el sustrato **19**.^a

Reac.	NuH	Sustrato	Base	Condición	X ⁻ (%) ^b	Productos (%) ^c	
	Mx10 ³	Mx10 ³	Mx10 ³			Reducido	C-alifático
1	21	7	42	NH ₃	100	--	48 , 96
2	75	24	142	DMSO	85	6	48 , 76
3	65	32	148	DMSO	81	8	48 , 65
4	74	72	140	DMSO	76	10	48 , 53
5	68	32	130	DMSO/oscura	5	--	--
6	70	31	151	DMSO/FeBr ₂	--		
7	74	21	145	DMSO/inhibida 49% DTBN	95	8	48 , 80
8	70	34	133	DMSO/inhibida 44% DTBN	90	--	48 , 65
9	75	73	150	DMSO/inhibida 64% DTBN	46	6	48 , 25
10	74	26	146	DMSO/inhibida 36% <i>p</i> -DNB	42	4	48 , 27

^a Todas las reacciones se realizaron bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 120 min., base = *tert*-BuOK. ^b Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

Además, se realizaron las pruebas mecanísticas correspondientes. En la reacción no fotoestimulada solo se observó 5 % de deshalogenación (Tabla 1, reac.5). La reacción con FeBr₂ (iniciador alternativo a la fotoestimulación) no mostró deshalogenación, indicándonos que no hay iniciación con el mismo (Tabla 1, reac. 6).

La reacción inhibida con DTBN (atrapador de radicales) en 49 % con respecto a sustrato con una relación nucleófilo/sustrato = 3:1, mostró un 95 % de deshalogenación con 80 % del producto de sustitución sobre el carbono alifático y 8 % del producto de sustrato reducido (Tabla 1, reac. 7). Posteriormente se realizó la misma reacción variando la relación nucleófilo/sustrato = 2:1; la misma dio 90 % de deshalogenación y 65 % del producto de

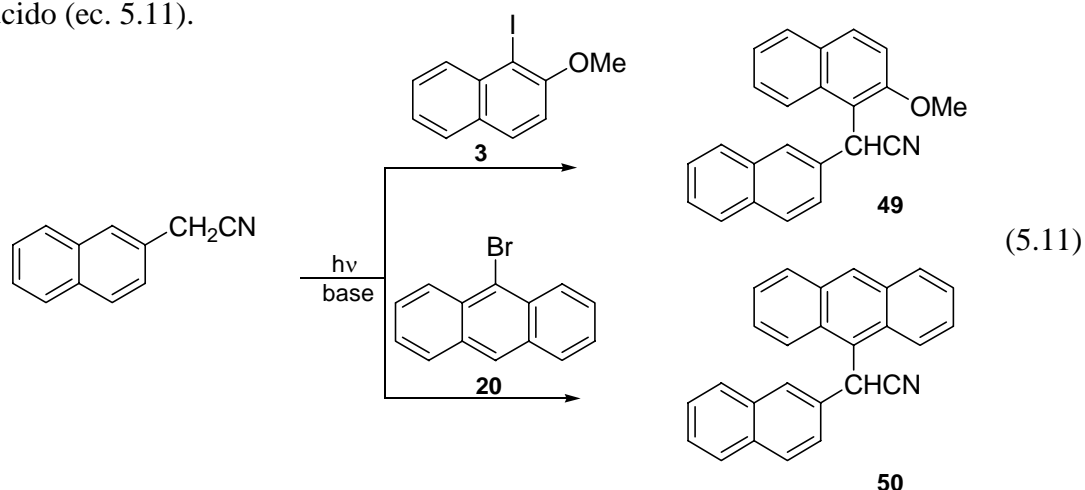
sustitución (Tabla 1, reac. 8). En estas reacciones se observaron además del producto **48** productos que corresponden a la reacción del DTBN (inhibidor) con el nucleófilo. Esto nos estaría indicando que al tener un exceso de nucleófilo, el inhibidor reacciona tanto con el anión como con los radicales del sustrato, por ende es de esperar que al bajar la concentración de nucleófilo sea mas evidente el comportamiento del inhibidor.

Se realizó entonces la reacción inhibida con 65 % de DTBN con respecto a sustrato con una relación nucleófilo/sustrato = 1:1, en esta se observó un 46 % de deshalogenación y una disminución al 25 % del producto de sustitución (Tabla 1, reac. 9, para comparar ver reac. 4) confirmando que la misma es inhibida por el DTBN.

Otra de las pruebas mecánicas, fue la reacción con *p*-DNB (36 % con respecto a sustrato, atrapador de radicales aniones) en la que se observó 46 % de deshalogenación, con un 25 % de producto de sustitución C-alifático y 6 % de sustrato reducido (Tabla 1, reac. 10) indicando la presencia de radicales aniones en el mecanismo de reacción.

1-iodo-2-metoxinaftaleno y 9-bromoantraceno

Con el sustrato **3** se realizaron reacciones en amoníaco líquido y en DMSO, las cuales dieron resultados similares (Tabla 2). En la reacción en amoníaco líquido se observó solo producto de sustitución sobre el carbono alifático α -(2-metoxinaftil)-2-naftilacetoneitrilo (**49**) en un 90 %, con un 100 % de deshalogenación (Tabla 2, reac. 1) y no se detecto sustrato reducido (ec. 5.11).



Cuando la reacción se llevó a cabo en DMSO se obtuvo 95 % de deshalogenación y nuevamente se observó solo el producto de sustitución sobre el carbono alifático **49** en un 84 % y un 10 % de sustrato reducido.

Tabla 2. Reacciones del anión de **46** con los sustratos **3** y **20**^a

Reac.	NuH	Sustrato	Base	Solvente	X ⁻ (%) ^b	Productos (%) ^c	
	Mx10 ³	Mx10 ³	Mx10 ³			Reducido	C-alifático
1	20	3 , 6	43	NH ₃	100	--	49 , 90
2	77	3 , 26	142	DMSO	95	10	49 , 84
3	75	20 , 25	143	DMSO	95	19	50 , 80

^a Todas las reacciones se realizaron bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 120 min., base = *tert*-BuOK. ^b Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

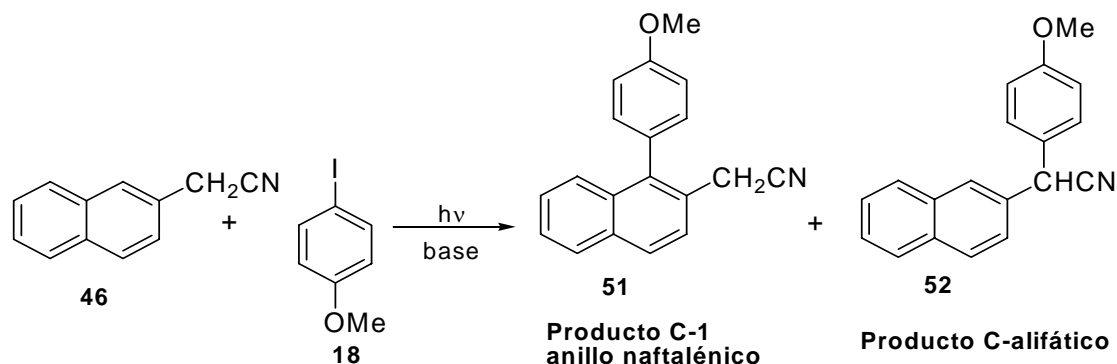
La reacción en DMSO con el sustrato **20** mostró un 95 % de deshalogenación y un 80 % de producto de sustitución α -(9-antracencil)-2-naftilacetonitrilo **50**, con un 19 % de sustrato reducido (ec. 5.11).

Así, los sustratos sustituidos en posición *orto* respecto al centro radicalario (denominados impedidos) conducen selectivamente a productos de acople sobre el C-alifático del sustituyente del anillo naftalénico, generando regioselectivamente un nuevo centro quiral.

5.2.2 Reacciones con sustratos no impedidos

4-iodoanisol

En las reacciones fotoestimuladas utilizando el sustrato **18**, tanto en amoníaco líquido como en DMSO se observaron resultados similares. Se obtuvo producto de acople sobre la posición 1 del anillo naftalénico **51** y producto de acople sobre el carbono alifático del sustituyente **52** (ec. 5.12), predominando este último. Los resultados se presentan en la Tabla 3.



En la reacción en NH₃ se observó 47 % de producto de sustitución sobre carbono alifático **52**, un 22 % sobre el carbono 1 del anillo naftalénico **51** y un 4 % de sustrato reducido con 100 % de deshalogenación (Tabla 3, reac. 1).

Tabla 3. Reacciones del anión de **46** con el sustrato **18**.^a

Reac.	NuH	Sustrato	Base	Solvente	X ⁻ (%) ^b	Productos (%) ^c		
	Mx10 ³	Mx10 ³	Mx10 ³			Reducido	Sustitución	
1	10	18 , 3	25.3	NH ₃	100	4	51 , 22	52 , 47
2	75	18 , 28	146	DMSO	93	11	51 , 21	52 , 47
3	120	18 , 26	243	DMSO	90	nc	51 , 23	52 , 53
4	73	18 , 74	143	DMSO	66	9	51 , 7	52 , 20
5	83	18 , 32	194	DMSO/ oscura	1	--	--	--

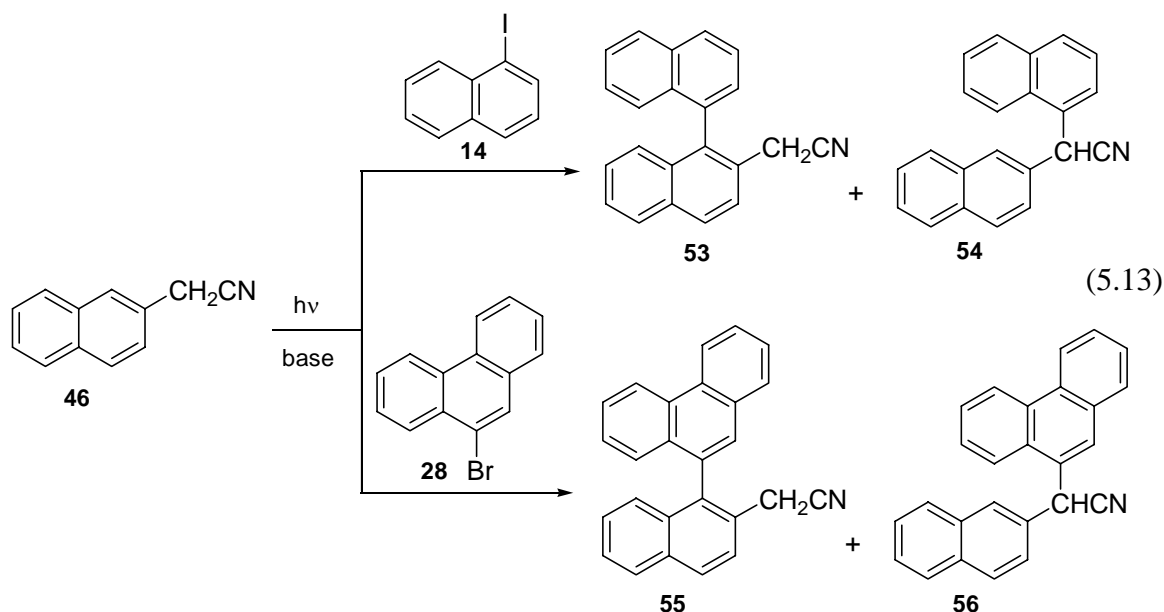
^a Todas las reacciones se realizaron bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 120 min., base = *tert*-BuOK. ^b Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

Cuando se trabajó en DMSO con una relación nucleófilo/sustrato 3:1; se obtuvo 47 % del producto **52**, 21 % del producto **51** y 11 % de sustrato reducido, con un 93 % de halogenuros. Mientras que al cambiar a una relación nucleófilo/sustrato 1:1 se observó nuevamente como en el caso del sustrato **19**, un descenso en el porcentaje de deshalogenación a 66 %.

Además, se realizó la correspondiente reacción sin fotoestimulación (Tabla 3, reac. 5), la cual no mostró deshalogenación alguna, indicando que la misma es fotoinducida.

1-iodonaftaleno y 9-bromofenantreno

En las reacciones realizadas con los sustratos **14** y **28** se obtuvieron también dos productos de sustitución, tanto en amoníaco líquido como en DMSO. En ambos solventes se observó mayoritariamente el producto de sustitución sobre carbono alifático **54** y **56** respectivamente (ec. 5.13). En la Tabla 4 se presentan los resultados.



La reacción del sustrato **14** en NH_3 (Tabla 4, reac.1) dio 88 % de producto de sustitución sobre carbono alifático, 14 % de producto de sustitución sobre carbono 1 del anillo naftalénico **53** y 2 % de sustrato reducido. Cuando la reacción se llevó a cabo en DMSO (Tabla 4, reac. 2) se observó un 68 % de producto **54**, con un 16 % de producto **53** y un incremento en el sustrato reducido (esto ocurre ya que el DMSO es mejor donador de hidrógeno que el NH_3). En ambos solventes la deshalogenación fue más del 90 %.

Tabla 4. Reacciones del anión de **46** con los sustratos **14** y **28**.^a

Reac.	NuH	Sustrato	Base	Solvente	X^- (%) ^b	Productos (%) ^c	
	$\text{Mx}10^3$	$\text{Mx}10^3$	$\text{Mx}10^3$			Reducido	Sustitución
1	15	14 , 5	30	NH_3	95	2	53 , 14 54 , 88
2	78	14 , 28	153	DMSO	90	6	53 , 16 54 , 68
3	15	28 , 5	32	NH_3	98	--	(56/55) = 4.5
4	73	28 , 24	146	DMSO	100	15	(56/55) = 3.5

^a Todas las reacciones fueron realizadas bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 120 min., base = *tert*-BuOK. ^b Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato.

De las reacciones con el sustrato **28** no fue posible aislar los productos puros, por lo tanto no se pudo contar con un estándar para sus cuantificaciones. Se informa la relación **56/55** = 4.5 en NH_3 y 3.5 en DMSO (Tabla 4, reac. 3 y 4 respectivamente) donde se evidencia la misma tendencia observada con los sustratos **18** y **14** (C-alifático > C1-sustitución).

Puede observarse que la sustitución sobre C-alifático aumenta respecto de C1-sustitución para los sustratos **14** y **28** en comparación con **18**, demostrando que estos sustratos más voluminosos presentan una mayor regioselectividad.

4-bromobenzonitrilo

Se realizó la reacción fotoestimulada del sustrato **47** en NH₃ (Tabla 5, reac. 1), donde se observó un 62 % del producto **58** y un 36 % de producto **57** con un 98 % de deshalogenación. Al realizar la misma reacción pero en ausencia de luz solo se observó un 5 % de halogenuros (Tabla 5, reac. 2), lo cual estaba acorde con los resultados obtenidos para los sustratos denominados no impedidos (ec. 5.14).

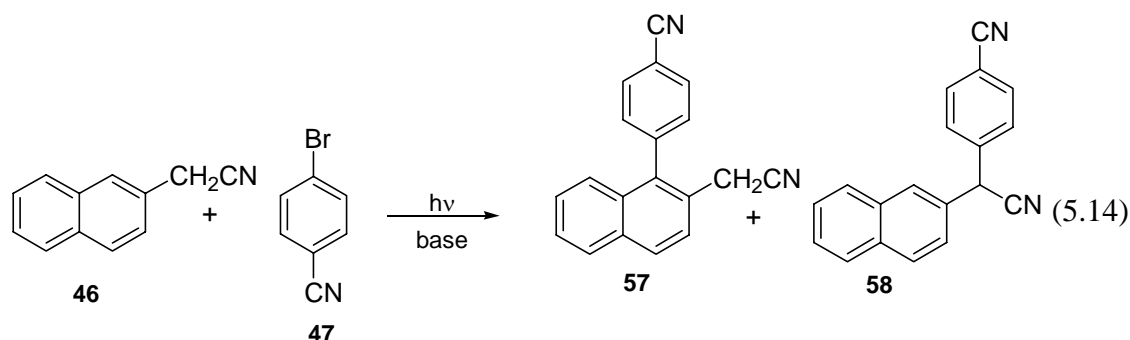


Tabla 5. Reacciones del anión de **46** con el sustrato **47**.^a

Reac.	NuH	Sustrato	Base	Condición	X ⁻ (%) ^b	Productos (%) ^c	
	Mx10 ³	Mx10 ³	Mx10 ³			57	58
1 ^d	15	5	31	NH ₃	98	36	62
2 ^d	15	5	30	NH ₃ /oscura	5	--	--
3 ^d	78	28	165	DMSO	100	9	93
4	75	26	153	DMSO	97	Trazas	95
5	75	27	152	DMSO/osc	83	--	74
6 ^e	76	28	153	DMSO/osc	82	--	76
7 ^e	53	26	125	DMSO/osc	56	--	29
8 ^f	74	28	156	DMSO/osc	66	--	51
9 ^g	201	101	408	DMSO/osc	60	--	50 ^h

^a Todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo corriente de nitrógeno, con un tiempo total de reacción de 30 min., base = *tert*-BuOK. ^b Determinado potenciométricamente en base a la concentración de sustrato. ^c Determinado por CGL y el método de estándar interno en base a la concentración de sustrato. ^d Tiempo total de reacción 120 min. ^e Inhibida con DTBN: 46 % mol respecto de sustrato. ^f Inhibida con *p*-DNB: 44 % mol respecto de sustrato. ^g Tiempo total de reacción 60 min. ^h Producto aislado.

Sin embargo cuando utilizamos DMSO, la tendencia regioquímica determinada en NH₃ se acentuó dando **58** en un 93 % y un 9 % de **57** (Tabla 5, reac. 3), con una deshalogenación del 100 %. En la misma reacción realizada a 30 min., sólo se observó producto de sustitución **58** en un 95 % y trazas de producto **57** (Tabla 5, reac. 4). Ante estos resultados se llevó a cabo la reacción en ausencia de luz por 30 min., la cual dio **58** en un 74 % con una deshalogenación del 83 % (Tabla 5, reac. 5). En todos los casos se utilizó una relación nucleófilo/sustrato = 3:1.

La reacción oscura utilizando una relación nucleófilo/sustrato = 3:1 fue inhibida con DTBN (46 % respecto al sustrato); observando 76 % del producto de sustitución **58** y 82 % de deshalogenación (Tabla 5, reac. 6). Cuando la relación nucleófilo/sustrato se bajo a 2:1 se observó un 29 % de producto **58** y un 56 % de halogenuros (Tabla 5, reac. 7).

Finalmente en la reacción inhibida con *p*-DNB sin fotoestimulación, se observó 66 % de deshalogenación y un 51% de producto de sustitución **58** (Tabla 5, reac. 8).

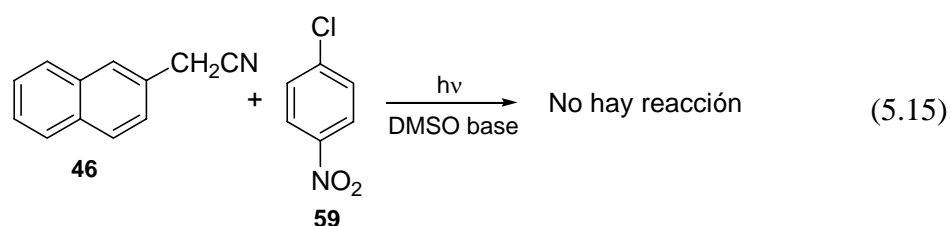
Estos resultados evidencian la presencia de radicales y radicales aniones, en la reacción oscura de anión de **46** con el sustrato **47** en DMSO, lo cual nos indica que en este caso la iniciación es espontánea, obteniendo selectivamente el producto **58** sin necesidad de fotoestimulación.

A fin de probar las condiciones mas simples de síntesis del producto **58**, realizamos la reacción con una relación nucleófilo/sustrato = 2:1 a 1h, donde obtuvimos un 50 % aislado de producto **58** (Tabla 5, reac. 9).

En conclusión, podemos decir que con los sustratos denominados no impedidos **18**, **14** y **28** se observa sustitución sobre C1 del anillo naftalénico y sobre C-alifático, mostrando una marcada selectividad por este último. Para el sustrato **47** observamos que si bien en amoníaco presenta el mismo comportamiento del resto de los sustratos no impedidos, en DMSO se acopla selectivamente sobre el C-alifático.

5.2.3 Reacción del anión del 2-naftilacetonitrilo con 1-cloro-4-nitrobenceno

La reacción fotoestimulada del 1-cloro-4-nitrobenceno **59** con el anión de **46** se realizó en DMSO (ec. 5.15) con una relación nucleófilo/sustrato 3:1 y un tiempo de reacción de 2 horas. Si bien se obtuvo un 60 % de deshalogenación, no se detectaron productos de acople (sobre carbono alifático o sobre C-1 del anillo naftalénico). Por cromatografía gaseosa acoplada a masa se observaron productos del nucleófilo con el solvente.

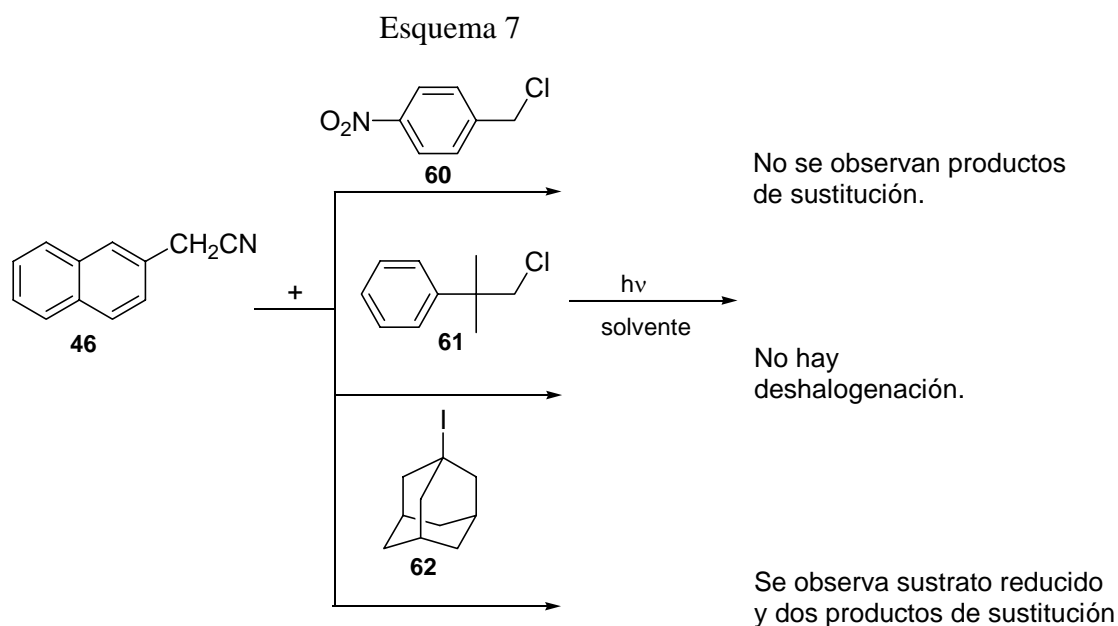


5.3 REACCIONES DEL ANIÓN DEL 2-NAFTILACETONITRILO CON SUSTRATOS ALIFÁTICOS

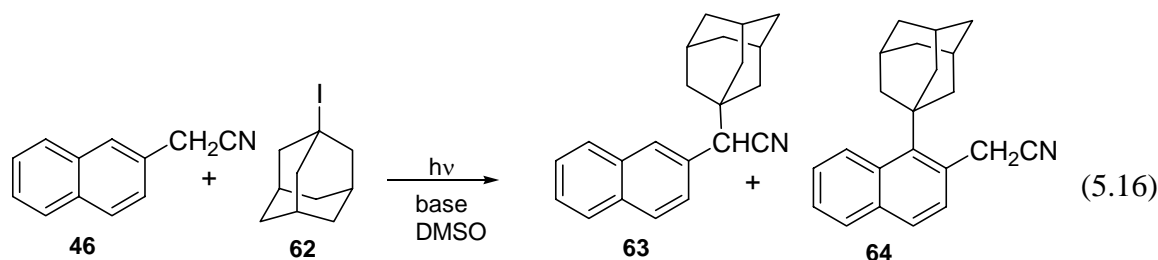
Se realizaron las reacciones fotoestimuladas del anión de **46** con los sustratos alifáticos cloruro de 4-nitrobencilo **60**, cloroneofilo **61** y 1-iodoadamantano **62** con el fin de evaluar la regioquímica y reactividad de los mismos. Para luego compararlos con los resultados obtenidos para los sustratos aromáticos, ya que se conoce que en las reacciones fotoestimuladas de aniones bidentados β -naftalénicos la distribución de productos de sustitución es diferente dependiendo del tipo de sustrato (aromático o alifático) interviniente (ver capítulo II, ec. 2.5).⁹

Para el sustrato **60** se llevaron a cabo reacciones fotoestimuladas en NH_3 y en DMSO, en las cuales si bien hubo mas del 90 % de deshalogenación no se detectaron productos de sustitución (Esquema 7).

Para el sustrato **61** también se realizaron reacciones en NH_3 y en DMSO, pero en este caso no se observó deshalogenación, solo se detectó sustrato sin reaccionar.



Finalmente para el 1-iodoadamantano **62**, en la reacción en NH_3 no se observó deshalogenación, esto debido fundamentalmente a la baja solubilidad del 1-iodoadamantano en este solvente. Sin embargo, cuando la reacción se realizó en DMSO (ec. 5.16), se observó 99 % de deshalogenación y se detectó sustrato reducido (adamantano) y dos productos de sustitución.



Se determinó que los productos de acople de dicho sustrato con el anión de **46** corresponden al producto **63** (sustitución sobre C-alifático), siendo el que se encuentra en mayor cantidad y el producto **64** (sustitución sobre C1-del anillo naftalénico). Por los antecedentes se conoce que el 1-iodoadamantano se acopla en diferentes posiciones del anillo naftalénico del anión 2-naftóxido,⁹ mientras que para este anión conserva el patrón de sustitución observado con sustratos aromáticos.

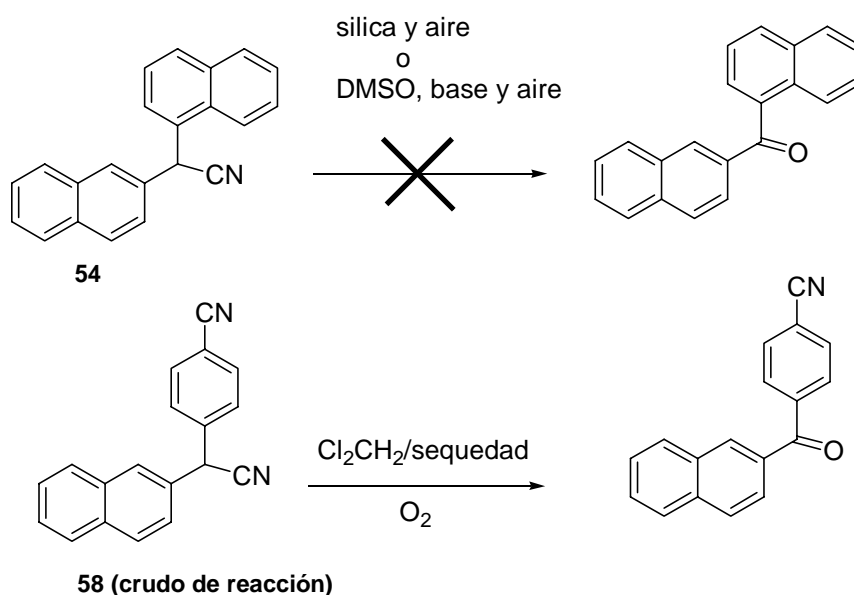
5.4 REACCIÓN DE DECIANACIÓN

De acuerdo a los antecedentes bibliográficos,¹⁰ se realizaron reacciones de decianación, las cuales nos permitieron verificar la estabilidad de los productos obtenidos. Se llevaron a cabo utilizando el producto **54**, (Esquema 8) en dos condiciones:

- Se absorbe el producto solubilizado con Cl_2CH_2 sobre silica y se deja en esa condición expuesto al aire durante 24 hs
- Se solubiza el producto en DMSO, al cual previamente se le agregó *tert*-BuOK (base) y se deja expuesto al aire durante 48 hs.

En ambos casos no se observaron cambios en el producto de partida.

Esquema 8

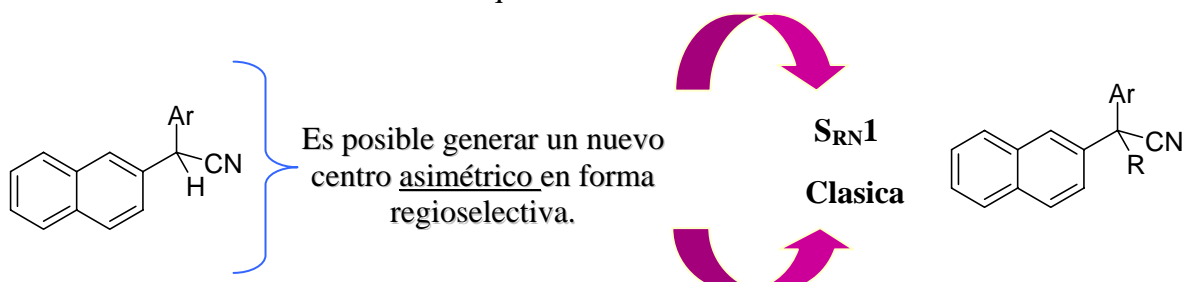


Sin embargo, en las reacciones llevadas a cabo en DMSO con el sustrato **47** se observaron trazas de producto de decianación del producto **58**. Este último se obtuvo cuantitativamente al llevar a sequedad el crudo de reacción en Cl_2CH_2 , en presencia de O_2 (Esquema 8).

5.5 DISUSTITUCIÓN

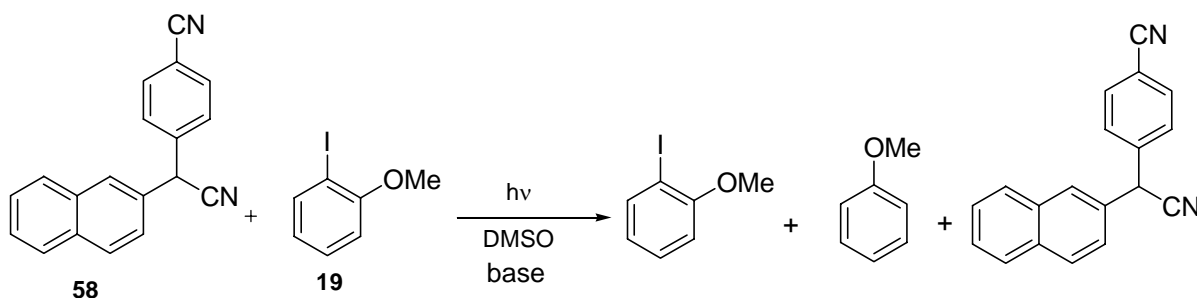
Continuando con el estudio del sistema del 2-naftilacetónitrilo, se realizaron las reacciones tratando de incorporar un cuarto sustituyente distinto a hidrógeno sobre el carbono alifático. Esto se puede realizar de dos formas, mediante una segunda sustitución vía $\text{S}_{\text{RN}}1$ o bien por una sustitución clásica en la etapa del frenado de la reacción (Esquema 9).

Esquema 9



5.5.1 Reacción de $S_{RN}1$

En primera instancia, se realizó la reacción fotoestimulada en DMSO, utilizando como nucleófilo el producto **58** y como sustrato el 2-iodoanisol. En la misma se verificó que la reacción se inicia detectando producto reducido (anisol = 20 %) y sustrato sin reaccionar (80 %), pero no así el producto de acople (ec. 5.17).



5.5.2 Sustitución clásica

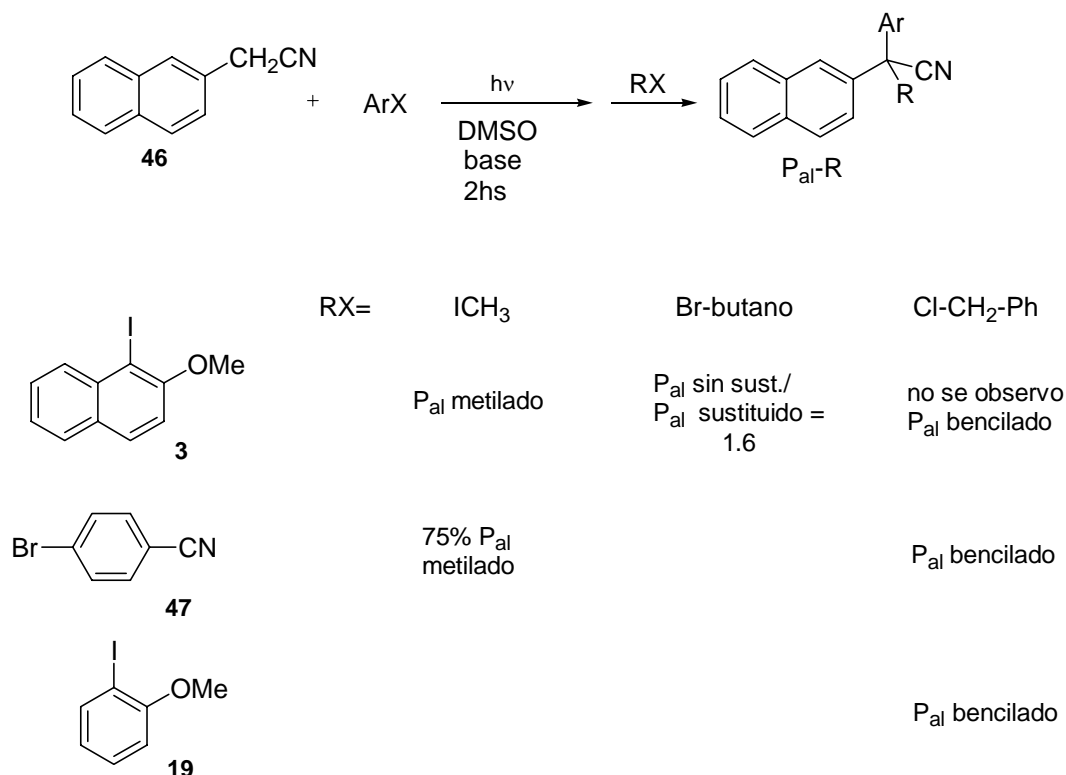
Se realizaron las reacciones fotoestimuladas en DMSO del anión de **46** con los sustratos **3**, **19** y **47**, al finalizar la irradiación la reacción se frenó mediante el agregado de yoduro de metilo (ICH_3), n-bromobutano ($\text{Br-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) o cloruro de bencilo (ClCH_2Ph) (Esquema 10). (5.17)

Con el sustrato **3**, se observó incorporación del grupo metilo al utilizar ICH_3 . Cuando se frenó con n-bromobutano se obtuvo una relación de producto de C-alifático sin sustituir/C-alifático sustituido = 1.6. Mientras que al utilizar cloruro de bencilo no se observó incorporación del grupo bencílico, se obtuvo solo el producto **49**.

De estos resultados podemos observar que cuanto mas voluminoso es R más difícil es su incorporación ($\text{ClCH}_2\text{Ph} < \text{n-bromobutano} < \text{ICH}_3$). A fin de determinar el límite de este impedimento se realizaron las reacciones con sustratos menos impedidos que **3**.

Con el sustrato **47** (el menos impedido), se realizaron dos reacciones, una frenada con ICH_3 y la otra con ClCH_2Ph obteniendo en el primer caso un 75 % del producto C-alifático metilado, mientras que en el segundo se observó la formación de producto C-alifático sustituido con bencilo. En ningún caso se observó producto sin incorporación del grupo R.

Esquema 10



Al utilizar el sustrato **19** (mayor impedimento que **47**) y frenar con ClCH₂Ph solo se observó producto C-alifático con la incorporación del sustituyente bencilo.

Evidentemente la incorporación de un cuarto sustituyente distinto a hidrógeno se hace más difícil a medida que hay mayor impedimento estérico del primer sustituyente en el carbono quiral (**3**>>**19**>**47**) en estos casos solo es posible la incorporación de grupos pequeños.

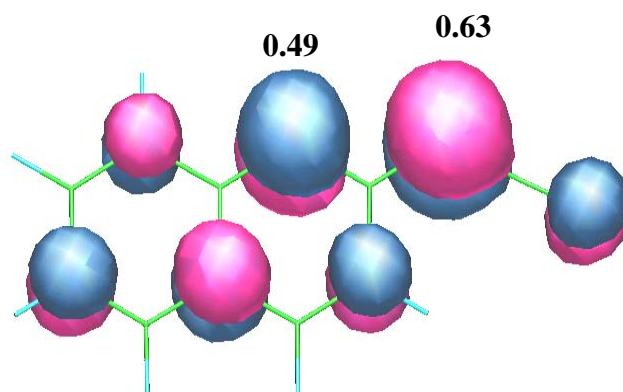
5.6 ESTUDIO TEÓRICO

Considerando los resultados teóricos obtenidos para sistemas Z-naftalénico y Z-fenantrénico (Z= OH o NH₂),¹¹ se realizaron los cálculos semiempíricos con el método AM1,¹² usando el formalismo UHF para tener en cuenta la naturaleza electrónica de las especies en estudio. Los compuestos calculados fueron el anión del 2-naftilacetnitrilo, los radicales 1-naftilo, 2-metoxi-1-naftilo, 9-fenantrilo, 2-anisilo, 9-antraceno y 4-benzonitrilo y los RA de los productos de acople correspondientes.

En la Figura 1 se presenta la distribución del HOMO del anión del 2-naftilacetnitrilo, teniendo en cuenta que en este caso todos los términos para el cálculo de la perturbación (ver capítulo 1, ec. 1.22) son iguales, incluido el β_{ab} (β_{cc}) para todas las posiciones. El único

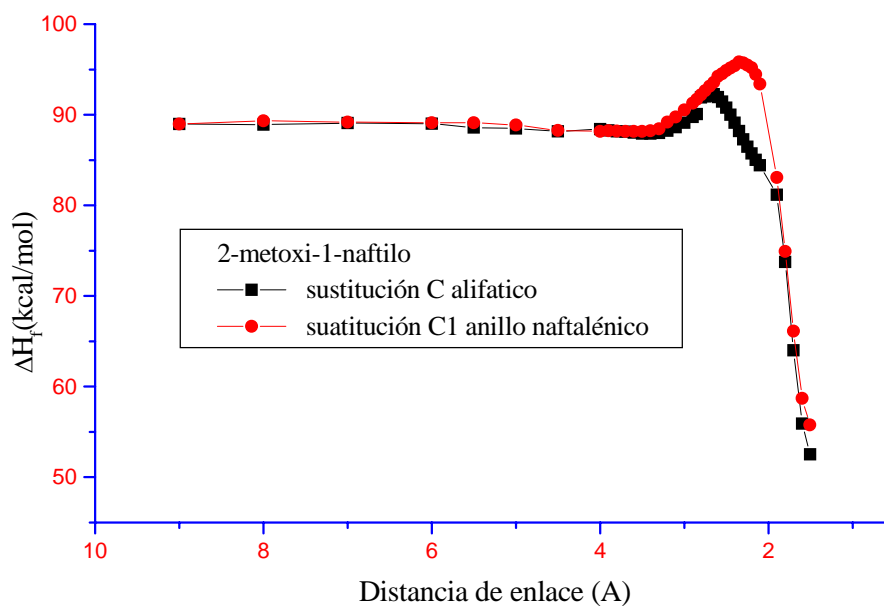
término que varia es el $c_{a(\text{HOMO})}$, por lo tanto la perturbación es proporcional a éste. Puede observarse entonces que las posiciones preferidas para el acople están ubicadas sobre el carbono alifático del sustituyente del anillo (0.63) y sobre la posición 1 del anillo naftalénico (0.49), siendo C-alifático > C1 del anillo naftalénico.

Figura 1 Representación del orbital HOMO para el anión de **46**.



Se calcularon las correspondientes superficies potenciales para las dos posiciones favorecidas, a modo de ejemplo, en el Gráfico 1, se presenta la superficie potencial para la sustitución sobre C-alifático y sobre la posición 1 del anillo naftalénico para el radical 2-metoxi-1-naftilo. Si bien las dos vías de acople conducen a productos más estables (ΔH_{reac} exotérmicos), se observa que tanto la barrera de energía de activación (ΔH^\ddagger) como el ΔH_{reac} favorecen la formación del producto de sustitución sobre el carbono alifático.

Gráfico 1 Camino de reacción para el acople del anión de **46** con el radical 2-metoxi-1-naftilo.



Finalmente en las Tablas 6 y 7, se presentan los resultados obtenidos para cada radical en las dos posiciones con mayor coeficiente. Los valores de ΔH_{reac} y $\Delta H^{\#}$ nos indican la estabilidad de los productos (control termodinámico) y las diferentes barreras de activación (control cinético).

Para los radicales 2-metoxi-1-naftilo y 9-antraceno se observa una buena correlación de los valores de ΔH_{reac} y $\Delta H^{\#}$ con los resultados experimentales; así el control cinético y el termodinámico conducen al producto de acople sobre el C-alifático. Para el radical 2-anisilo, la energía de activación favorece la sustitución sobre C-alifático y el $\Delta H_{\text{reac}} = -45.59$ kcal/mol favorece la sustitución sobre C1 del anillo naftalénico. Los resultados experimentales correlacionan con un control cinético, obteniendo selectivamente C-alifático sustitución.

Tabla 6 Cálculos AM1 para el acople del anión de **46** con radicales impedidos.^a

Radical	Posición	$\Delta H_{f\text{reactivos}}$	$\Delta H_{f\text{TS}}$	$\Delta H_{f\text{producto}}$	ΔH_{reac}	$\Delta H^{\#}$
2-metoxi-1-naftilo	C1	91.96	96.47	55.64	-36.32	4.51
	C-alifático	91.96	92.06	52.67	-39.39	0.1
9-antraceno	C1	145.06	145.44	106.31	-38.67	0.38
	C-alifático	145.06	143.65	99.16	-45.90	-1.41
2-anisilo	C1	76.38	76.51	31.79	-44.59	0.13
	C-alifático	76.38	76.30	32.25	-42.13	0.08

^a Todos los valores están expresados en kcal/mol. $\Delta H_{\text{reac}} = \Delta H_{f\text{producto}} - \Delta H_{f\text{reactivos}}$,
 $\Delta H^{\#} = \Delta H_{f\text{TS}} - \Delta H_{f\text{reactivos}}$

Para los radicales menos impedidos 1-naftilo y 9-fenantrilo, si bien no se observa una diferencia notable en los valores de ΔH_{reac} (control termodinámico) de una posición respecto de la otra, al comparar los valores de $\Delta H^{\#}$ (control cinético) se observa una marcada preferencia por la sustitución sobre el C-alifático.

Tabla 7 Cálculos AM1 para el acople del anión de **46** con radicales no impedidos.^a

Radical	Posición	$\Delta H_{f\text{reactivos}}$	$\Delta H_{f\text{TS}}$	$\Delta H_{f\text{producto}}$	ΔH_{reac}	$\Delta H^{\#}$
1-naftilo	C1	129.04	129.07	86.25	-42.79	0.03
	C-alifático	129.04	128.23	87.14	-41.93	-0.84
9-fenantrilo	C1	144.08	143.60	101.40	-42.68	-048
	C-alifático	144.08	142.76	102.51	-41.57	-1.32
4-benzonitrilo	C1	145.15	141.05	94.92	-50.23	-4.11
	C-alifático	145.15	141.18	93.44	-51.59	-3.97

^a Todos los valores están expresados en kcal/mol. $\Delta H_{\text{reac}} = \Delta H_{f\text{producto}} - \Delta H_{f\text{reactivos}}$,
 $\Delta H^{\#} = \Delta H_{f\text{TS}} - \Delta H_{f\text{reactivos}}$

Para el radical 4-benzonitrilo los dos productos, C1 y C-alifático sustitución poseen similares energías de activación, sin embargo el control termodinámico ($\Delta H_{\text{reac}} = -51.59$ kcal/mol) favorece la sustitución sobre el carbono alifático.

5.7 CONCLUSIONES

En las reacciones fotoestimuladas en amoníaco líquido y DMSO con los sustratos **19**, **3** y **20** denominados sustratos impedidos, se observó solo el producto de acople sobre el carbono alifático generando así un nuevo centro quiral. Confirmando nuevamente que el efecto estérico es condicionante para la regioquímica de la reacción.

De las reacciones fotoestimuladas, llevadas a cabo con los sustratos: **18**, **14** y **28** denominados no impedidos, tanto en amoníaco líquido como en DMSO, se observaron dos productos de sustitución uno sobre el carbono alifático del sustituyente del anillo naftalénico y el otro sobre la posición 1 del anillo naftalénico, con una regioquímica favorecida para el producto de sustitución sobre C-alifático.

Para el sustrato **47** el cual también pertenece a los denominados no impedidos, se observó un comportamiento similar al realizar las reacciones en amoníaco líquido, sin embargo al cambiar a DMSO la regioquímica de los productos de acople cambian dando exclusivamente producto de sustitución sobre C-alifático, tanto en las reacciones fotoestimuladas como en las reacciones oscuras.

Analizando la regioquímica de la reacción mediante cálculos AM1 se encuentran que los resultados teóricos son consecuentes con los resultados observados experimentalmente.

Como conclusión podemos decir que generamos regioselectivamente un nuevo centro quiral, el cual pudo incluso ser sustituido nuevamente obteniendo un carbono con cuatro sustituyentes diferentes.

5.8 REFERENCIAS

- 1 Bunnet, J. F.; Gloor, B. F. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4156.
- 2 Rossi, R. A.; H. de Rossi, R. ; Lopéz, A. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3367.
- 3 Alonso, R. A.; Austin, E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6065.
- 4 Hermann, C. K. F.; Sachdeva, Y. P.; Wolfe, J. F. *J. Heterocyclic. Chem.* **1987**, *24*, 1061.
- 5 Carver, D. R.; Greenwood, T. D.; Hubbard, J. S.; Komin, A. P.; Sachdeva, Y. P.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1180. Moon, M. P.; Komin, A. P.; Wolfe, J. F. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2392.
- 6 Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Santiago, A. N. In *Organic Reactions*; Paquette, L. A.; Bittman, R., Eds.; Wiley: New York, **1999**, pp 1-271. Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Penéñory, A. B. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 71.
- 7 Baumgartner, M. T.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 580.
- 8 Smith, M. B.; March J. *March's-Advanced Organic Chemistry-Reactions, Mechanisms, and Structure-Fifth Edition*, Wiley & Sons, New York, **2001**.
- 9 Donetti, A.; Bonardi, O.; Ezhaya, A. *Synthesis* **1980**, 1009. Jonczyk, A.; Banko, K.; Makosza, M. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 267
- 10 Arguello, J. E.; Peñéñory, B. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2362. Arguello, J. E.; Peñéñory, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7175.
- 11 Tempesti, T.C.; Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6508.
- 12 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 intermedios 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.