

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE CATIONES RADICALES α -AMONIO DISTÓNICOS EN SOLUCIÓN

por

Luz Amalia Ríos V.,^{a,b} Rodrigo Paredes & ^a William R. Dolbier, Jr.,^b

Resumen

Ríos V. L. A., R. Paredes & W. R. Dolbier, Jr.: Estudio de la reactividad de cationes radicales α -Amonio distónicos en solución. Rev. Acad. Colomb. Cienc. **23**(89): 595-602, 1999. ISSN 0370-3908.

Se estudiaron las reacciones de abstracción de hidrógeno, adición bimolecular y ciclación de varios cationes radicales distónicos (**1a-11a**). Se midieron las constantes de velocidad absolutas para la ciclación de **6a** y **7a** y la constante de velocidad de abstracción de hidrógeno de **6a**. Además, se realizó un estudio de Hammett, para lo cual se desarrollaron varios experimentos de competencia de una serie de radicales *p*-sustituídos (**8a-11a**) obteniéndose los valores de las constantes de velocidad de los procesos de ciclación de cada sistema. También se presenta una posible explicación de la inesperada baja reactividad de los sistemas **1a** y **2a** hacia la adición bimolecular a olefinas, basados sobre estudios en fase gaseosa sobre la interacción *p*-catión.

Palabras clave: catión radical distónico, interacción π -catión.

Abstract

The general reactivity of several distonic radical cations (**1a-11a**) has been studied in solution. Hydrogen abstraction, bimolecular alkene addition and cyclization reactions of these radicals have been studied. Absolute rate constants for cyclization of the systems **6a** and **7a** have been measured by LFP and the rate of H-atom transfer from *n*-Bu₃SnH has been measured by a competition study of **6a**. To explore the reactive nature of these radicals Hammett and computational studies were performed. A series of *p*-substituted radicals **8a** to **11a** was involved in a competition experiment and the value for the rate constants of the cyclization process for each system was obtained. On the other hand, we present here a possible explanation of the unexpected reactivity of the systems **1a** and **2a** to undergo bimolecular addition to olefins, based on gas phase studies of cation *p*- interaction.

Key Words: distonic radical cation, cation π - interaction.

^a Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

^b Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, FL. U.S.A.

* En el presente Directora del Departamento de Química, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia

Introducción

El término catión radical "distónico" (derivado del griego *diestvs* (diestos) y del latín *distans* que significa separado) fue introducido por Yates, Bouma y Radom en 1984^{1,2} para describir una clase general de cationes radicales en los cuales la carga y el radical están sobre centros separados. En recientes estudios teóricos y experimentales,¹⁻³ se ha demostrado que esos iones muestran ser termodinámica y cinéticamente más estables que sus contrapartes convencionales. El término *ilidón* o *adistónico* se usa para describir una subclase de cationes radicales en los cuales la carga y el radical están en centros adyacentes (ejemplo $^{\bullet}\text{CH}_2\text{O}^+\text{H}_2$). Los términos *b-* y *g-* se usan cuando uno o más átomos separan el sitio del radical del centro de la carga, respectivamente.

Los cationes radicales distónicos juegan un papel muy importante como productos e intermediarios centrales en reacciones de disociación de muchas moléculas orgánicas ionizadas. Además, ciertos aminoácidos irradiados con rayos C- o γ - producen iones en matrices congeladas.⁴ De tal manera que se cree que la investigación de iones distónicos podría llevar a un mejor entendimiento de las consecuencias biológicas de la irradiación ionizante.

Aunque los cationes radicales han sido aceptados como intermediarios estables y comunes en fase gaseosa, aún se conoce muy poco acerca de ellos. La reactividad en general de varios cationes radicales distónicos del tipo $\text{R}_m\text{X}^+\text{CH}_2^{\bullet}$ ($\text{X} = \text{N}, \text{S}, \text{o P}$) ha sido estudiada en fase gaseosa, sus investigadores consideran que tales iones "podrían ofrecer un medio para examinar la química de los radicales libres en fase gaseosa usando espectrometría de masas."⁵ De estos estudios se ha encontrado que cationes radicales distónicos tales como metilen dimetilsulfonio, $(\text{CH}_3)_2\text{S}^+\text{CH}_2^{\bullet}$, exhibe reactividad en fase gaseosa incluyendo abstracción de hidrógeno y adición de alquenos;^{6,7} dicho comportamiento es consistente con el comportamiento de un radical típico centrado en carbono.

Hasta el momento de la realización de este trabajo no se había reportado ningún estudio cinético de cationes radicales *a-amonió* distónicos en la literatura. Así que en esta investigación se llevó a cabo un estudio sistemático y cuantitativo de la reactividad de estas especies en solución.

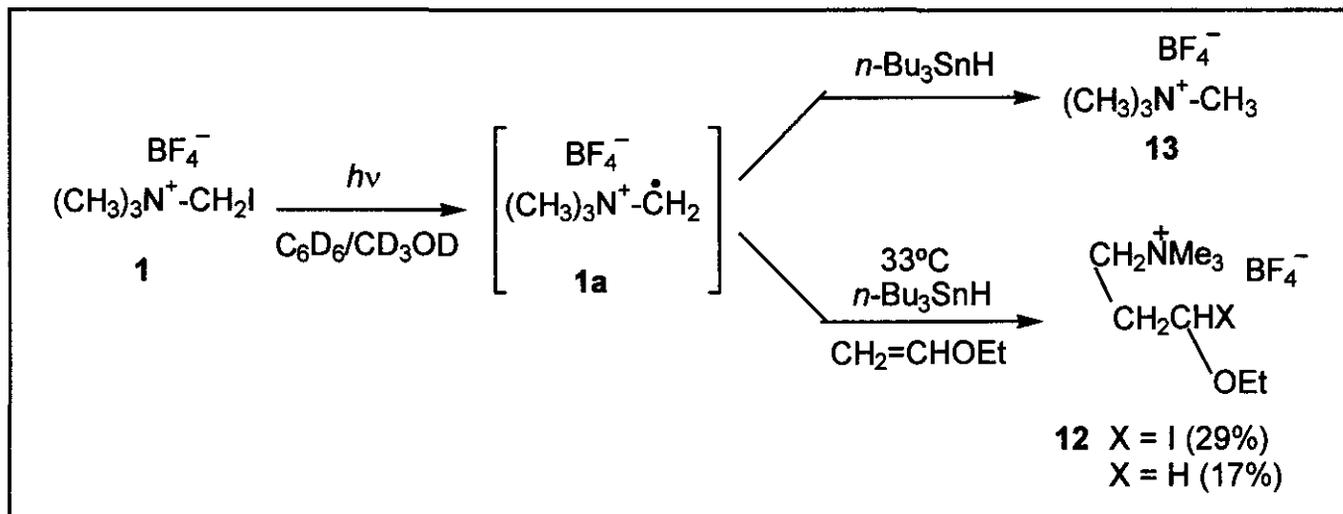
En este estudio se examinaron los sistemas radicales *a-amonió*metil coordinadamente saturados $\text{R}(\text{CH}_3)_2\text{N}^+\text{CH}_2^{\bullet}$ y $\text{R}(\text{CH}_3)(\text{H})\text{N}^+\text{CH}_2^{\bullet}$. Tales radicales se generan a partir de los precursores que poseían los grupos

yodometil y metil fenil sulfuro, por medio de rompimiento homolítico usando radiación ultravioleta de los enlaces C-I o C-SPh. Se estudiaron las reacciones de abstracción de hidrógeno, adición bimolecular a alquenos y de ciclación de dichos radicales. También se llevaron a cabo estudios de Hammett y computacionales y se consideró importante calcular la energía del orbital SOMO del radical **1a** y compararla con otros sistemas tales como radicales hidrocarbonados y fluorados. De otro lado se presenta una posible explicación de la inesperada baja reactividad de los sistemas **1a** y **2a** para sufrir adición bimolecular a olefinas, basados sobre estudios de fase gaseosa de la interacción π -catión.⁷

Resultados y Discusión

El precursor **1** se sintetizó a partir de yoduro de yodometil trimetilamonio (**20**) el cual se preparó por reacción a temperatura ambiente de la respectiva amina terciaria con un exceso de 4 veces de yoduro de metilo en acetonitrilo.^{8,9} Cuando el precursor yodometil **1** (**esquema 1**) se irradió en la presencia de hidruro de tributil estaño, se observó la conversión a **13**, lo cual es la reacción esperada para un proceso en cadena de radicales libres involucrando el radical **1a**. Cuando se hicieron ensayos para observar la adición bimolecular competitiva de **1a** a varios olefinas, incluyendo 1-hexeno, estireno, pentafluoroestireno y *a*-metilestireno, curiosamente no se observó dicha adición, llevando sólo a la formación del tetrafluoroborato de trimetilamonio (**13**); sin embargo, sí se observó su adición al etil vinil éter. También se llevaron a cabo experimentos de adición de **1a** a los estirenos mencionados arriba seguidos por fotólisis por rayo láser, sin observar adición alguna.

El radical $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\text{CH}_2^{\bullet}$ debe exhibir una electrofiliidad un poco mayor que el radical fluorado del tipo $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n\text{CH}_2^{\bullet}$ (valores de s_p de 0.82 vs. 0.52 para $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ y $n\text{-C}_4\text{F}_9$, respectivamente)¹⁰ Así, debido a que en el grupo de investigación del Dr. Dolbier se obtuvo una constante de velocidad de segundo orden para la adición del radical 2,2-difluoropentil a un trio de estirenos por fotólisis por rayo láser,¹¹ la observación de la no adición del radical **1a** presumiblemente más reactivo, produjo preguntas interesantes con respecto a la posibilidad de que estuvieran interviniendo problemas estéricos en la adición bimolecular de **1a**. Para probar que eran tal vez razones estéricas las causantes de esta baja reactividad, se preparó el precursor metil-fenil-sulfuro **2** siguiendo el método señalado en la literatura¹² y éste se irradió en presencia de hidruro de tributil estaño observándose la conversión a **14**, **esquema 2**. Cuando se ensayó la reacción de adición del radical **2a**



a etil vinil éter, se observó la formación del producto de reducción (~74%) y del producto de adición (~26%), sin embargo, la adición al α -metilestireno en presencia de hidruro de tributilestaño curiosamente no ocurrió y sólo conllevó a la formación de 14.

Estos resultados no son consistentes con el comportamiento esperado para radicales electrofílicos, así que recientemente encontramos una posible explicación para ésto.⁷ Se han reportado que hay interacciones entre el NMe_4^+ con los orbitales π del anillo de benceno en estudios en fase gaseosa, con una energía de enlazamiento de 9 Kcal/mol.¹³ Esos estudios sugieren que las mismas interacciones podrían existir en solución como también en moléculas biológicas.

Con ésto en mente, puede ser posible que los cationes radicales distónicos generen algún complejo estable entre la parte del catión amonio de 1a o 2a, con el anillo aromático del estireno y del α -metilestireno de tal manera que la parte del radical $\cdot\text{CH}_2$ no queda con la geometría apropiada para adicionarse al alqueno terminal. Con esta hipótesis se podría explicar también, por qué la adición bimolecular competitiva de 1a y 2a fue efectiva con el etil-vinileter, pero no se podría explicar la no ocurrencia en el caso del 1-hexeno. Es muy importante resaltar, que todas las reacciones se llevaron a cabo en benceno y que la interacción π puede ser también con el solvente y explicarse así baja reactividad en las adiciones bimoleculares.

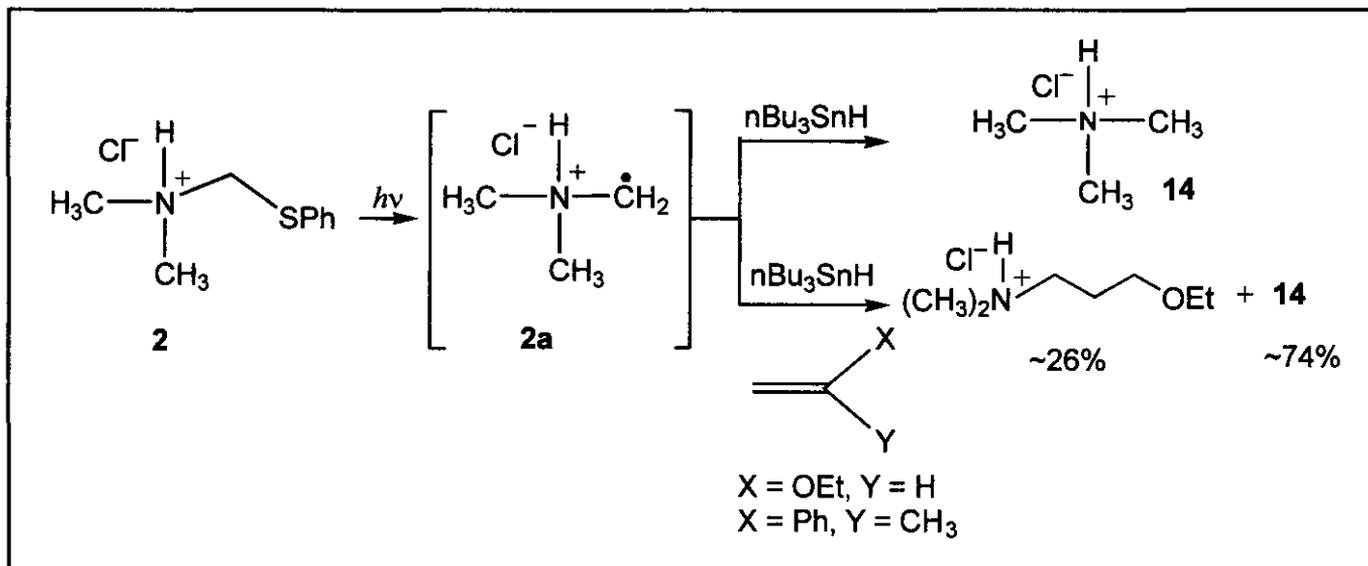
Mientras la adición intermolecular a alquenos dió un mínimo éxito, las adiciones intramoleculares a alquenos

fueron mucho más exitosas. Así, se llevaron a cabo las reacciones de ciclación 5-*exo* y 6-*exo* empezando obviamente con la preparación adecuada de los precursores. Cuando el sistema 3 (esquema 3) se irradió, el resultado indicó que el proceso de ciclación fue demasiado rápido de tal manera que no se pudo observar reducción competitiva aún a la máxima concentración posible de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (0.18M) en 1:1 $\text{CD}_3\text{OD}/\text{C}_6\text{D}_6$. Este resultado, acoplado con la observación de que el radical 6-fenil sustituido 4a sufrió ciclación demasiado rápida para que se pudiera medir en nanosegundos por fotólisis por rayo láser* (k_c^3 10^8 s⁻¹ at 25°C), indicó que la valoración cinética de tales ciclaciones 5-*exo* no podría ser posible ni por fotólisis por rayo láser ni por estudios de competencia.

Las ciclaciones 5-*exo* de estos radicales pueden usarse con propósitos sintéticos, muy efectivamente, tal como lo demostró un reporte corto que apareció recientemente, respecto a la síntesis de heterocíclicos con cabeza de puente de nitrógeno, por cierre de radicales α -amoniometil tales como 3a.¹³

Debido a que hay una disminución de aproximadamente 100 veces en la velocidad de las ciclaciones 6-*exo* vs. 5-*exo* de radicales, se sintetizó y se estudió el análogo 7-heptenil. Así, se generó el catión radical distónico 5a por fotólisis a 266 nm del correspondiente yoduro 5

* Todos los estudios de fotólisis por rayo láser fueron realizados en el "Steacie Institute for Molecular Science, National Research Council of Canadá" por los doctores: Janusz Lusztyk, K. U. Ingold y Mats Jonsson, quienes amablemente nos brindaron su colaboración con estos análisis.



Esquema 2

en metanol. El sistema de detección UV-vis controlado por computador se ha descrito previamente.¹⁴ La cinética de la reacción del cierre del anillo de **5a** se estudió a 335 nm (formación de productos) y el espectro de absorción observado se muestra en la figura 1.

La temperatura se hizo variar desde -60 a +20°C. Estos datos cinéticos se usaron para obtener los parámetros de Arrhenius dados en el **esquema 4**¹⁵. La constante de velocidad para esta ciclación fue de $3.0 (0.4) \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ a 25°C, siendo 60 veces más rápida que la del radical 7,7 difenil-6-heptenil ($5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$)¹⁶ a 25°C. La comparación

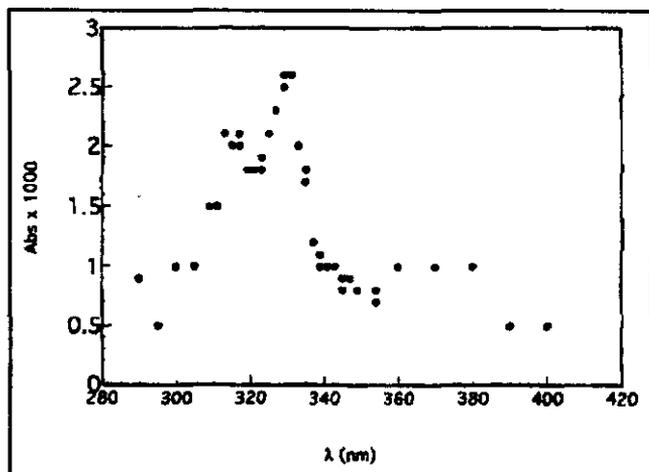


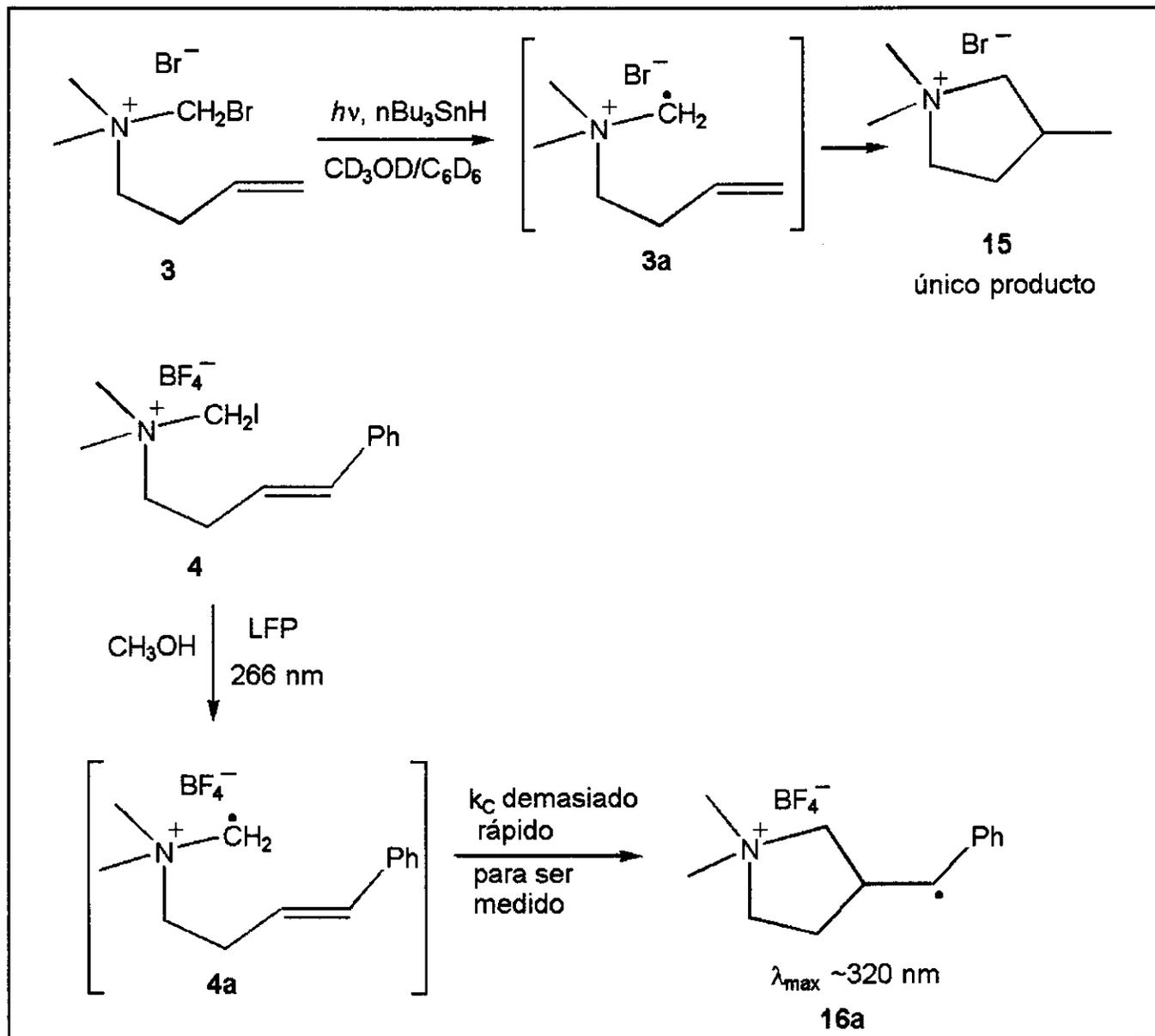
Figure 1. Espectro de absorción observado a 266 nm por fotólisis por rayo láser del compuesto **5** en una solución de metanol

de la ciclación de **5** con el radical nucleofílico N-metil-6,6-difenil-5-hexenaminil mostró que **5a** cicla ~4300 veces más rápido que el sistema aminil.¹⁷ En contraste, la ciclación del catión radical N-metil-6,6-difenil-5-hexenamino es ~1.3 veces más rápida que la del catión radical distónico **5a**, probablemente debido a su naturaleza electrofílica.¹⁷

También se determinaron dos constantes de velocidad, usando fotólisis por rayo láser de la ciclación del derivado monofenil **6** (**esquema 4**) a 320 nm, siguiendo la formación del producto, los valores obtenidos fueron 1.7 and $0.21 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ a 25 y 61°C, respectivamente. Tal como se esperaba, la constante de velocidad de ciclación del sistema monofenil resulta ser aproximadamente la mitad de la del sistema difenil.

Usando el sistema **5a** como un radical reloj, fue posible obtener la constante de velocidad para la reacción de abstracción de hidrógeno a partir del *n*-Bu₃SnH mediante una serie de experimentos de competencia (**esquema 5**). La constante de velocidad observada ($7.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 33°C) es un poco más grande en comparación con el valor de $2.9 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ para la transferencia de hidrógeno a partir de *n*-Bu₃SnH a un radical primario alquílico¹⁸. La constante de velocidad para la abstracción de hidrógeno del sistema **5a** es ~12.2 veces más rápida que la del radical N-metil-5,5-difenil-4-hexenamino.¹⁷

Con el valor de la constante de velocidad para la transferencia de hidrógeno disponible, se llevaron a cabo las reacciones de ciclación y de reducción competitivas entre



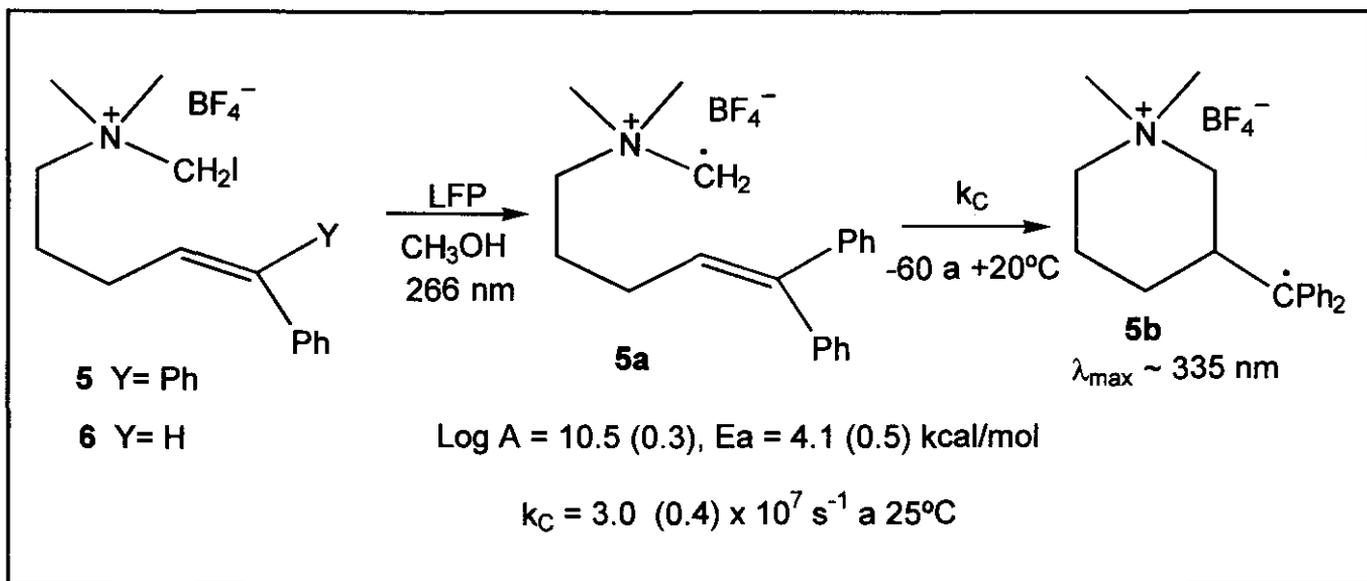
Esquema 3

sí, del sistema no sustituido 6-heptenil **7**. Comparando la constante de velocidad observada ($1.5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$) para la ciclación 6-exo de **7a** con el valor de la ciclación del radical análogo 6-heptenil ($7.6 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$),¹⁹ indica un aumento significativo (~ 200 -veces) para el sistema **7a** más que el observado para el sistema **5a** 7,7-difenil (60-veces).

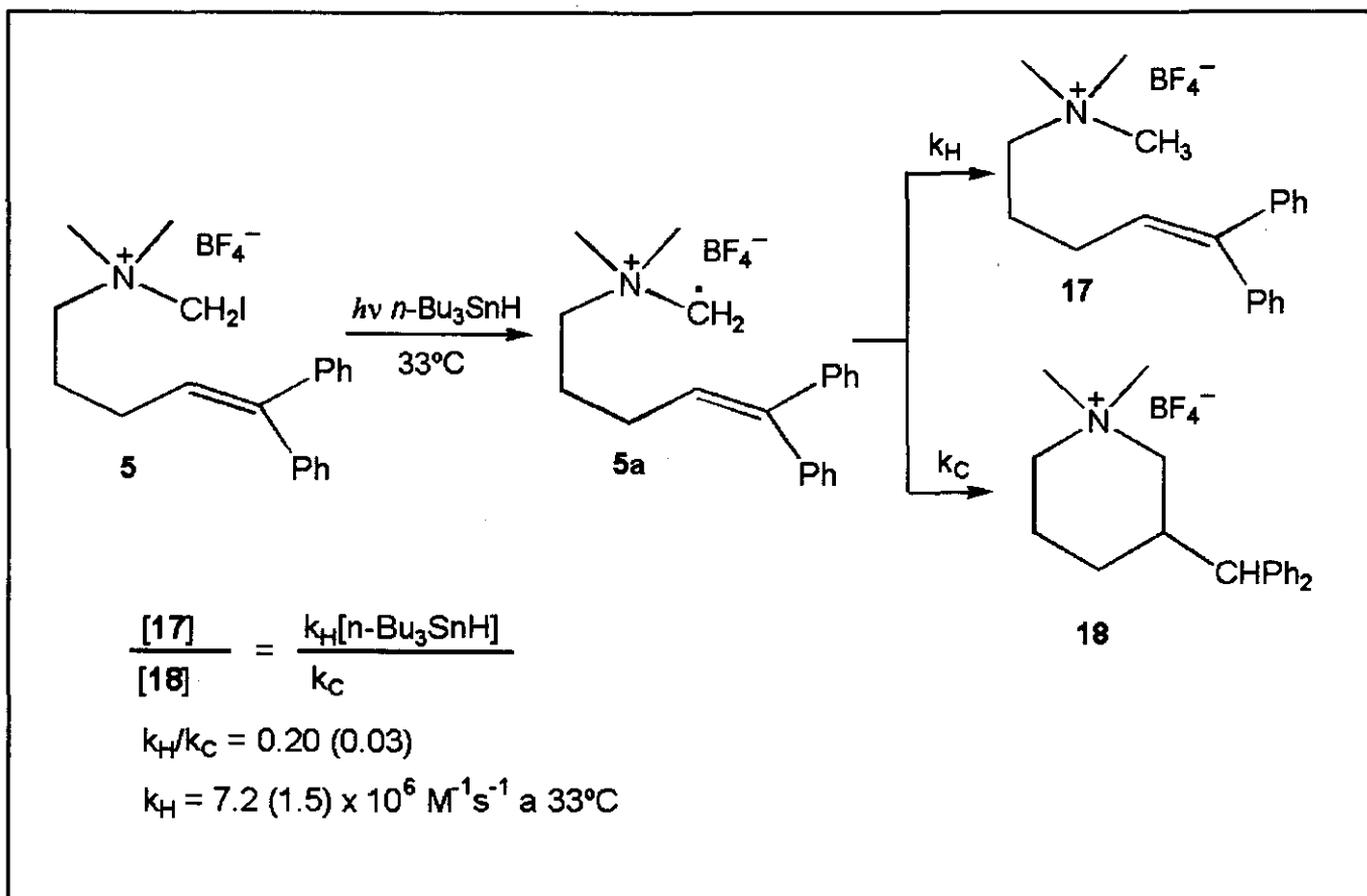
Los estudios computacionales* se enfocaron hacia: (a) determinación del impacto del sustituyente $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ sobre la estabilidad del radical alquílico y (b) determinación de la estabilidad termodinámica relativa del catión

radical distónico $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+\dot{\text{C}}\text{H}_2$ con respecto a su contraparte convencional, $[(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_3]^{\bullet}$. Los cálculos realizados previamente por Pasto sobre los efectos del sustituyente amonio (NH_3^+) indicaron que este desestabiliza a un radical metílico significativamente

* El Dr. Michael Bartberger realizó los cálculos computacionales, siendo estudiante del doctorado de Química de la University of Florida e integrante del grupo de investigación del Dr. William R. Dolbier, Jr.



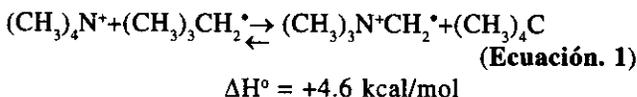
Esquema 4



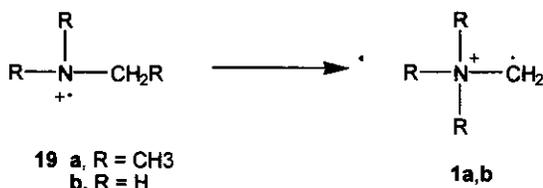
Esquema 5

(RSE ~ -4 kcal/mol),²⁰ mientras que los cálculos de Radom indicaron que el catión radical distónico ($\text{NH}_3^+\text{CH}_2^*$) es ligeramente más estable (~ -1 kcal/mol) que su isómero convencional $[\text{NH}_2\text{CH}_3]^{\bullet+}$.²¹

Los resultados de Pasto para el sustituyente NH_3^+ , combinados con la estimación experimental de Bordwell, de la desestabilización del radical metílico de ~ -5 kcal/mol para el sustituyente $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$,²² indicaron una influencia similar de esos sustituyentes sobre la estabilidad del radical. Los estudios computacionales llevados a cabo por Bartberger sobre la ecuación 1 son consistentes con las estimaciones de los investigadores anteriores:



En contraste con el efecto similar de los sustituyentes NH_3^+ y $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ sobre la estabilidad del radical, se observó que la presencia de grupos metilo tenían un gran impacto sobre la estabilidad del radical distónico vs. el radical convencional. Consistente con los cálculos de Radom sobre el sistema patrón, Bartberger encontró que el catión radical distónico patrón, **1b**, es ligeramente más estable que su isómero convencional **19b**. Sin embargo, se encontró que el análogo **1a**, sustituido por metilo, está desfavorecido por más de 12 kcal/mol, con respecto a su isómero convencional **19a**.



De otro lado, en el estudio de Hammett, se utilizaron una serie de sales de amonio *p*-sustituidas N,N-dimetil-N-yodometil-5-aryl-4-pentenamonio **7-11** (X = OCH₃, CF₃, CH₃, Cl) en experimentos de competencia usando el reactivo *n*-Bu₃SnH como agente reductor. Los datos obtenidos en este estudio se muestran en la Tabla 1.

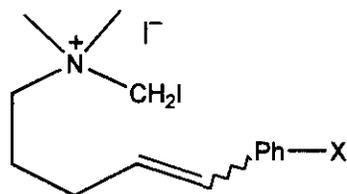
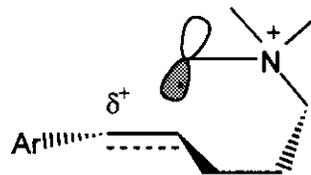
**7-11**

Tabla 1. Constante de velocidad para las ciclaciones de radicales *p*-sustituidos N,N-dimetil-N-(5-aryl-4-pentenil)metanamonio-1-il, **7**, **8**, **9**, **10** y **11**.

Precursor	Sustituyente X	$k_c \times 10^7 \text{ s}^{-1}$	$\log k_{rel}$	σ^+
7	H	2.6 ± 0.3	0	0
8	OCH ₃	5.5 ± 0.9	0.32	-0.78
9	CF ₃	2.1 ± 0.3	-0.09	0.61
10	CH ₃	3.2 ± 0.5	0.09	-0.31
11	Cl	2.5 ± 0.3	-0.02	0.11

^a Todos los errores están propagados; ^b los rendimientos en todos los casos fueron $>90\%$.

La gráfica de Hammett derivada a partir del $\log k_{rel}$ vs. los valores σ^+ de Hammett de los sustituyentes dió una buena correlación ($\rho^+ = -0.29$, $\langle r \rangle = 0.954$), mientras que ni los valores de σ ni de σ^* se encontraron que correlacionaran bien con los datos. Se conoce que una buena correlación con σ^+ generalmente indica una interacción conjugativa del sustituyente en la posición *para*, con el sitio de reacción, y el valor $-\rho$ indica deslocalización a un sitio electrodeficiente. Así, el estado de transición para la ciclación de este radical altamente reactivo y electrofílico, debe ser por lo tanto temprano con una polarización significativa pero con un pequeño carácter radical desarrollado en el sitio bencílico.



La alta reactividad observada para las reacciones de ciclación de **5a**, **6a** y **7a** y la reacción de transferencia de hidrógeno de **5a**, puede derivarse de alguna combinación de los siguientes factores: el carácter electrofílico (como se demostró por el estudio de Hammett), la inestabilidad termodinámica (como se demostró por estudios computacionales) y el efecto del *gem*-dimetilo. Los dos grupos metilo enlazados al nitrógeno del sistema radical alquénico amoniometil **5a**, **6a** y **7a** tendrán un impacto significativo sobre su constante de velocidad de ciclación, debido al efecto Thorpe-Ingold (*gem*-dimetil). Beckwith encontró que los sustituyentes *gem*-dimetilo en la posición 2 conllevan a un aumento de ~ 16 veces para las ciclaciones 5-*exo*-hexenil.¹⁹ Asumiendo que un aumento similar pueda ser esperado para las ciclaciones 6-*exo*-heptenil, el aumento neto debido al sustituyente amonio en las ciclaciones de **5a** y **6a** se reducirá a los factores de ~ 4 y ~ 12 , respectivamente.

Conclusiones

En conclusión, los cationes radicales α -amonio distónicos se han generado a propósito y estudiado mecanísticamente en solución. Se cree que la interacción π sobre el catión podría estar afectando la baja reactividad bimolecular de **1a** hacia la adición a alquenos, ya que este tipo de interacción fue observado en estudios de fase gaseosa. A partir de los estudios cinéticos se puede concluir que los radicales sustituidos con un sustituyente α -amonio exhiben un comportamiento el cual es típico de otro radical basado en carbono, pero que éstos son algo más reactivos que los radicales análogos hidrocarbonados en ambos procesos, abstracción de hidrógeno y sus ciclaciones. Así, se sugirió que esta mayor reactividad se deriva, al menos en parte, del carácter electrofílico esperado de los radicales α -amonio metil y su inestabilidad termodinámica.

Referencias

1. Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5805.
2. Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6225-6234.
3. Hammerum, S. *Mass Spectrom. Rev.* **1988**, *7*, 123.
4. Hammerum, S. *Mass Spectrom. Rev.* **1988**, *7*, 123.
5. Stirk, K. M.; Kiminkinen, L. K. M.; Kenttämää, H. I. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1649-1664.
6. Chyall, L. J.; Byrd, M. H. C.; Kenttämää, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10767-10772.
7. Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303-1324.
8. Almarzoqi, B.; George, A. V.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 601-607.
9. Laird, T.; William, H. *J. Chem. Soc. C.* **1971**, 3471-3474.
10. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195
11. Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszytk, J.; Dolbier, W. R., Jr.; Pan, H. Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2027-2030.
12. Grillot, G. F.; Thompson, H. G. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 706.
13. Della, E. W.; Knill, A. M.; Smith, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1637-1638.
14. Kazanis, S.; Azarani, A.; Johnston, L. J. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 4430-4435.
15. All stated errors correspond to 2σ . They include both random and propagated errors, as appropriate.
16. Newcomb, M.; Horner, J. H.; Filipkowsky, M. A.; Ha, C.; Park, S. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3674-3684.
17. Musa, O. M.; Horner, J. H.; Shanin, H. E.; Newcomb, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3862-3868.
18. Chatgililoglu, C.; Ingold, K. U.; Luszytk, J.; Dolbier, W. R., Jr.; Pan, H. Q.; Muir, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 99-104.
19. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3925-3941.
20. Pasto, D. J.; Krasnansky, R.; Zercher, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3062-3072.
21. Gauld, J. W.; Radom, L. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 777-784.
22. a) Bordwell, F. G.; Cheng, J. -P.; Seyedrezai, S. E.; Wilson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8178-8183;
b) Bordwell, F. G.; Lynch, T.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7558-7562. All stated errors correspond to $2s$. They include both random and propagated errors, as appropriate.