

ESTUDIO TEÓRICO DE LA REGIOSELECTIVIDAD DE LA BOLDINA EN REACCIONES DE SUSTITUCIÓN AROMÁTICA

EDUARDO SOBARZO-SÁNCHEZ *¹ Y JUAN S. GÓMEZ-JERIA ²

- 1.- Departamento de Química Orgánica y Unidad Asociada del C.S.I.C., Universidad de Santiago de Compostela, E-15706 Santiago de Compostela (Spain) y Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago 1, Chile. E-mail: esobarzo@usc.es
- 2.- Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Chile, Casilla 653, Santiago 1, Chile.

(Recibido: Marzo 28, 2002 - Aceptado: Mayo 10, 2002)

RESUMEN

La regioselectividad de la boldina frente a reacciones de nitrosación y halogenación con bromo molecular y *N*-halosuccinimidas (halo = Cl, Br, I) en ácido acético ha sido estudiada. En este sentido, se encontró experimentalmente que la boldina reacciona con bromo molecular y *N*-halo-succinimida obteniéndose mono-productos de reacción en la posición C-3. Dicha sustitución sería atribuible a un mecanismo de transferencia de electrones (ET) provocado por la formación de un radical catiónico persistente en la molécula. Por otro lado, la reacción de nitrosación genera en la boldina un producto sustituido en la posición C-8, siendo atribuible a la formación de un complejo electrón donador-aceptor (EDA) entre la boldina y el catión nitrosonio. La regioquímica en la sustitución aromática es explicada a través de los complejos de Wheland y usando descriptores de reactividad tales como la superdeslocalizabilidad electrofílica y radicalaria.

PALABRAS CLAVES: boldina, nitrosación, halogenación, complejo donador-aceptor (EDA), mecanismo de transferencia de electrones (ET).

ABSTRACT

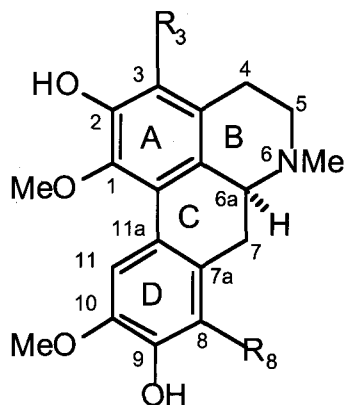
The nitrosation of boldine with nitrous acid in acetic acid and its halogenation with molecular bromine or *N*-halosuccinimides (halo = Cl, Br, I) in acetic or trifluoroacetic acid exhibit different regioselectivities. Thus, we found that experimentally boldine proceed with Br₂ and *N*-halosuccinimide affording mono-substituted products in C-3 being attributable to the formation of an electron transfer mechanism (ET) while its nitrosation reaction should proceed by electron transfer within an electron donor-acceptor (EDA) complex that precedes the aromatic substitution step. The regiochemistry of the aromatic substitution is explained by Wheland complex and using reactivity descriptors such as electrophilic and free radical superdelocalizabilites.

KEY WORDS: boldine, nitrosation, halogenation, aromatic substitution, donor-acceptor (EDA) complex, electron transfer mechanism (ET).

INTRODUCCIÓN

La boldina [(*S*)-(+)-5,6,6a,7-tetrahidro-1,10-dimetoxi-2,9-dihidroxi-6-metil-4*H*-dibenzo[de,g]quinolina] (Figura 1a) presente en las hojas y corteza del árbol chileno boldo (*Peumus boldus* Mol.), reacciona con un mol de nitrito de sodio en medio de ácido acético para generar un solo producto nitrosado (Figura 1b) en la posición 8¹). Por otro lado, la reacción con *N*-halosuccinimida o

bromo molecular en medio de ácido acético o trifluoroacético genera, en cambio, 3-haloboldina (Figura 1c) como único producto^{2,3}. Dicha regioquímica observada en este alcaloide no había sido mencionada anteriormente, sin embargo, ejemplos de este tipo de reacciones habían sido informados previamente en otros sistemas aporfínicos⁴.



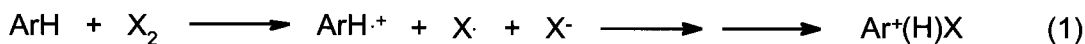
- 1a) $R_3 = R_8 = H$
 1b) $R_3 = H; R_8 = NO$
 1c) $R_3 = Cl, Br, I; R_8 = H$

Fig. 1 Estructura química de la boldina y de sus derivados halogenados y nitrosado.

De acuerdo con la literatura, la reacción de nitrosación aromática está restringida a compuestos aromáticos ricos en electrones^{5,6}. También se sabe que la nitrosación de variados compuestos aromáticos y heteroaromáticos donores (ArH) muestran sustanciales efectos isotópicos de deuterio^{7,8}, lo cual sugiere la deprotonación del intermediario de Wheland o complejo sigma (σ) $Ar^+(H)NO$, siendo ésta la etapa limitante en presencia de ácidos acuosos⁹. De acuerdo con esto, se ha reportado la formación de un complejo electrón donador-aceptor (EDA)^{10,11}, a través de un mecanismo denominado sustitución aromática oxidativa¹² que precedería a la formación del compuesto nitrosado. En variados estudios cinéticos de nitrosación en compuestos activados como anisoles y xilenos se ha observado regioselectividad en la sustitución^{13,14}. Por lo tanto, la selectividad en la nitrosación aromática en compuestos activados está definida por factores de impedimento estérico y electrónicos basados en los sustituyentes incorporados en el núcleo aromático¹⁵.

Por otro lado, el bromo molecular y la *N*-bromo-succinimida (NBS) son agentes brominantes versátiles en diversos tipos de substratos. Esta última en particular ha sido usada extensamente en bromaciones iónicas¹⁶ y radicalarias¹⁷. Dependiendo de la naturaleza del reactante y de las condiciones de reacción, la NBS reacciona en solución en forma diversa con muchos reactivos aromáticos. En reacciones sobre cadena lateral sigue una vía radicalaria, mientras que la brominación nuclear es probablemente una reacción electrofílica¹⁸, con la NBS actuando como un donador de Br^+ , mientras que el anión succinimida actúa como una base abstractora de protones. Ejemplo de ésta diversidad existe en los metil-anisoles sustituidos¹⁹.

En base a esta reactividad, existen algunos mecanismos de sustitución aromática polar que han sido comentados sobre la base del concepto de transferencia de electrón (ET)²⁰ el que ha sido comunicado previamente²¹. En dicho mecanismo, los halógenos pueden actuar como oxidantes a un electrón hacia ArH generando radicales catiónicos persistentes en solución o en estado sólido²², los que generarán posteriormente el intermediario de Wheland [ecn. (1)].



Para explicar esta inusual regioselectividad de la boldina frente a reacciones de halogenación y nitrosación presentamos cálculos teóricos describiendo los intermediarios de Wheland para cada tipo de sustitución y como medida predictiva frente a este tipo de regioselectividad química descriptores de reactividad, superdeslocalizabilidades nucleofílica, electrofílica y radicalaria.

PROCEDIMIENTO COMPUTACIONAL

Todos los cálculos fueron llevados a cabo con el programa computacional PC Spartan Pro®⁽²³⁾. Las geometrías tanto de la estructura protonada de la boldina como de sus respectivos complejos σ así como de sus energías y del potencial electrostático molecular (PEM), fueron optimizadas y calculadas por DFT con las funciones de intercambio y correlación del modelo Becke-Perdew usando la base numérica DN** desarrollada por Wavefunction, Inc. A pesar de que las condiciones experimentales sugieren fuertemente que la boldina está principalmente en su forma protonada, el conformero neutro fue incluido también.

La reactividad estática para analizar la reactividad atómica local fue calculada usando los orbitales de Kohn-Sham para utilizar el concepto de superdeslocalizabilidad introducido por Fukui⁽²⁴⁾. Si bien es cierto que es difícil extraer información cuantitativa de estos orbitales, algunos autores como Baerends⁽²⁵⁾ y Parr⁽²⁶⁻²⁸⁾ proveen de algunos ejemplos interesantes de tal modo que argumentan la conveniencia de utilizar estos orbitales para aplicaciones químicas como es este caso. En base a ello se calculó la superdeslocalizabilidad electrofílica atómica total (SDE), definida para el i -ésimo átomo por

$S_i^E = 2 \sum_m \sum_r C_{mr}^2 / E_m$, donde la sumatoria en m es sobre los orbitales ocupados y en r es sobre los coeficientes de los orbitales atómicos del átomo i que contribuyen a un orbital dado. Dentro de una molécula, este índice representa la capacidad relativa para transferir electrones a un centro deficitario de ellos. Si la sumatoria sobre m es ahora sobre los orbitales virtuales, se obtiene la superdeslocalizabilidad nucleofílica (SDN) la cual da una idea de la capacidad relativa para aceptar electrones. La reactividad relativa hacia radicales (SDR) es medida simplemente por la suma de las dos superdeslocalizabilidades anteriores. Estos índices de reactividad han mostrado su utilidad en estudios de relación estructura-reactividad^(29a,b).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La optimización de energía del conformero protonado muestra que tanto la base libre como su estado protonado poseen el grupo N -metilo en posición pseudoecuatorial, el grupo O -1-Me en posición perpendicular al plano del anillo A de la aporfina, el grupo O -10-Me orientado hacia el carbono C-11 en el plano del anillo D y los átomos de hidrógeno hidroxílicos interaccionando con los oxígenos de los grupos metoxi en los planos de los anillos bencénicos. Nótese que el conformero protonado más estable concuerda con la estructura cristalina del clorhidrato de (*S*)-boldina⁽³⁰⁾ y en estudios de relación estructura-actividad del alcaloide⁽³¹⁾.

La Figura 2 muestra la representación esquemática del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) de la boldina en su forma neutra. En ella se puede observar que las fases del HOMO se ubican principalmente en la región del N -Me, no estando presente en los anillos bencénicos A y D.

La Figura 3 presenta al HOMO de la especie protonada junto con una isosuperficie del potencial electrostático molecular (PEM). Hay cambios significativos en la distribución del HOMO entre los cuales se destaca la naturaleza π del HOMO el cual se distribuye solo parcialmente sobre el anillo A con un cierto recubrimiento importante sobre C-3. Sin embargo, en el anillo D del esqueleto aporfínico las fases del HOMO se ubican ampliamente sobre el anillo D con una participación importante del sistema π de los

sustituyentes oxigenados en C-9 y C-10. Con un valor de isosuperficie de 254.611 Kcal/mol, se aprecia que el PEM recubre las fases del HOMO en C-3 mientras que en el C-8 dicha situación no existe.

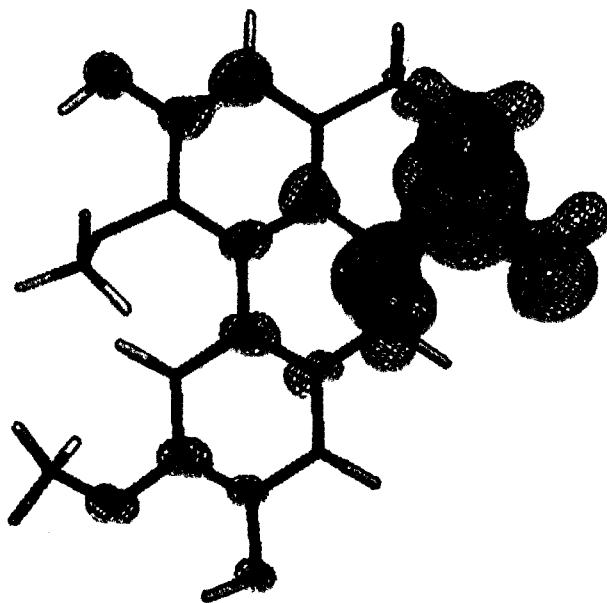


Fig. 2 Representación del HOMO de la base libre de la boldina. Valor del contorno de la densidad electrónica = $0.032 \text{ e}/\text{Å}^3$.

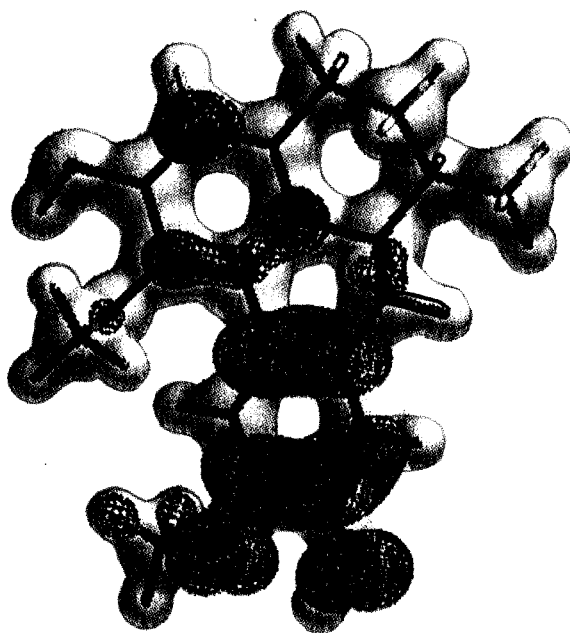


Fig. 3 Representación del HOMO y del mapa de potencial electrostático molecular para el conformero 1 en su estado protonado. Valor del contorno de la densidad electrónica = $0.032 \text{ e}/\text{Å}^3$. Valor de la isosuperficie = 254.611 Kcal/mol.

No obstante, si consideramos que tanto el posible catión nitrosonio como el halógeno pudieran tener la misma posibilidad de reacción iónica en el anillo D, calculando las energías de los complejos de Wheland tanto en C-3 como en C-8 podríamos previamente predecir dicha factibilidad analizando la estabilidad de dichos complejos tanto en la boldina neutra como protonada (Figura 4). Así, de acuerdo a la Tabla I podemos apreciar que la sustitución del ión nitrosonio tanto en C-3B como en C-8B no varían

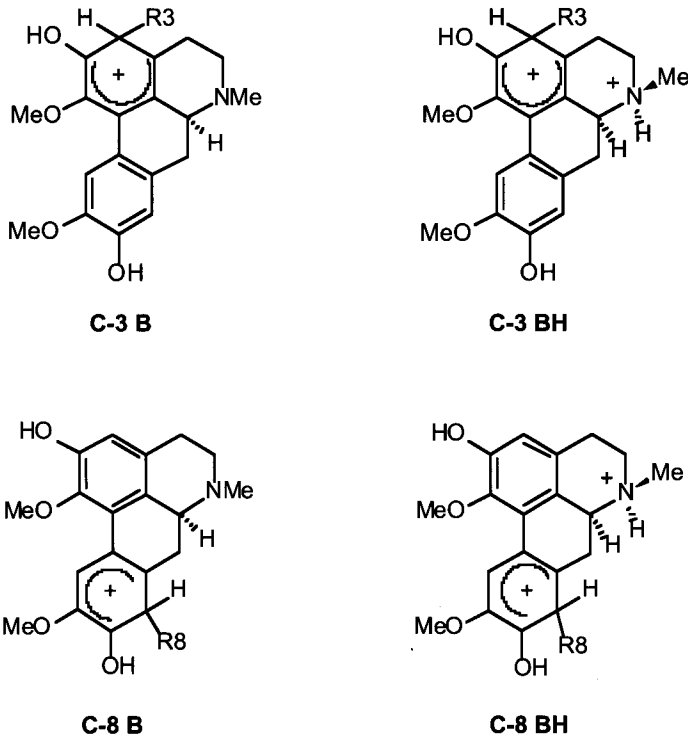


Fig. 4 Complejos de Wheland para la sustitución aromática en C-3 y C-8 sobre la boldina.

Tabla I. Energías calculadas (E_n) de los complejos s optimizados para la boldina como base libre (B) y protonada (BH).

Sustitución	Complejo $\sigma\text{-NO}$	Complejo $\sigma\text{-Br}$
C-3 B	-1222.43814	-3666.87699
C-3 BH	-1222.70265	-3667.15881
C-8 B	-1222.42023	-3666.81357
C-8 BH	-1222.70199	-3667.16368

significativamente la energía del complejo σ , sin embargo, vemos que existe una mayor estabilidad de formación del complejo en la estructura protonada indicándonos que el catión nitrosonio se sustituiría con mayor facilidad en el anillo D como vimos anteriormente en la Figura 3 lo que está en acuerdo con los resultados experimentales. Para la sustitución del catión bromonio vemos que también existe una mayor probabilidad de formación del complejo de Wheland en la especie protonada que en la base libre aunque se observa una mayor estabilidad de formación del complejo σ en C-8BH que en C-3BH. Aunque esta estabilidad esta en contra de los datos experimentales de sustitución en C-3 para la bromación, en la Figura 5 se observa la representación esquemática del HOMO de la boldina en su estado protonado del cual se abstrae un electrón para generar la especie radicalaria suponiendo que la reacción de bromación es a través de una bromo radical. En ella podemos destacar la casi uniformidad de la distribución de la densidad electrónica en ambos anillos aromáticos. Sin embargo, podemos ver que dicha distribución en el anillo A abarca una gran zona alrededor de C-3 y regiones interiores del anillo no observándose dicho fenómeno en el anillo D el cual presenta un nodo en C-8.

Considerando que los índices de reactividad local de Fukui como son las superdeslocalizabilidades electrofílica (SDE) y radicalaria (SDR) nos pueden decir algo más de la factibilidad de sustitución, se calcularon dichos índices a partir siempre de la especie protonada indicando para la SDE en C-3 y C-8 de $-0.43 s$ y $-0.26 s$ ($s = e/\text{mol}/\text{Å}^3 \text{ Kcal}$) respectivamente lo que contradice el resultado experimental. Por lo tanto, hay que tomar precauciones antes de emplear estos índices en reacciones complejas. Sin embargo, la SDR para C-3 y C-8 son $-3.6630 s$ y $-0.3454 s$ respectivamente lo que está en acuerdo con los datos experimentales y la representación esquemática del HOMO en la especie radicalaria. Con estos valores se establece más claramente una reacción radicalaria y explicando de mejor forma la regioselectividad en la halogenación de la boldina.

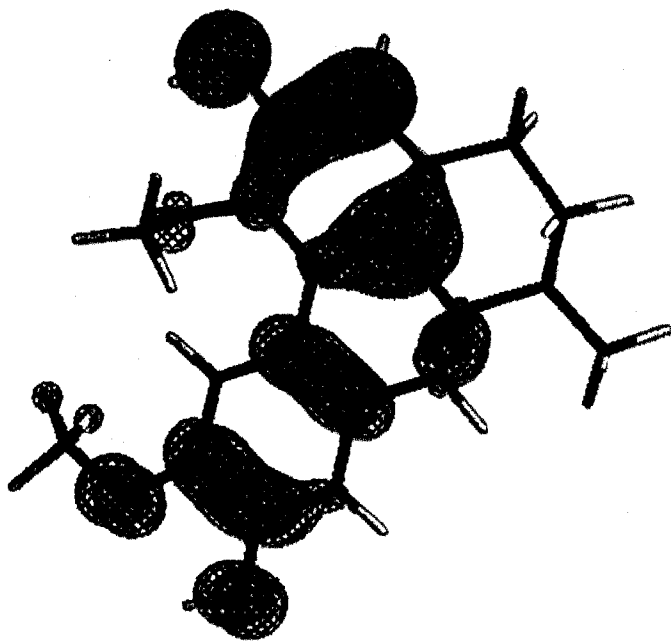


Fig. 5 Representación del HOMO de la boldina protonada como especie radical. Valor del contorno de la densidad electrónica = $0.032 e/\text{Å}^3$.

Por lo tanto, proponemos que la nitrosación se efectúa en el C-8 del anillo D por la previa formación del complejo electrón donador-aceptor (EDA) entre las fases positiva y negativa del ion nitrosonio y las fases del anillo D ubicadas entre los carbonos C-9 y C-10 y C-7a y C-11a, siendo ésta la etapa preliminar a la sustitución electrofílica aromática.

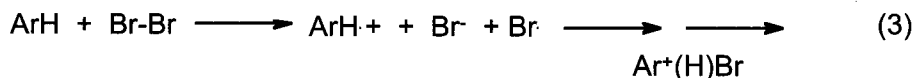
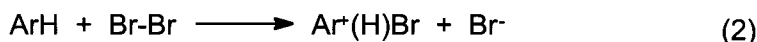
Sobre la base de nuestros cálculos para la especie radicalaria, podemos proponer un mecanismo de mono-halogenación de la boldina explicando al mismo tiempo su regioselectividad.

- 1) Dado que la boldina es un alcaloide que ha sido caracterizado como un excelente antioxidante por la presencia de grupos hidroxilos en ambos sistemas aromáticos³²⁾, la capacidad de generar radicales dentro de la molécula coincide con nuestros cálculos de distribución electrónica del HOMO de la especie radical en ambos anillos aromáticos.
- 2) Así, la presencia del HOMO en el C-3 que en el C-8 nos da cuenta que existiría una mayor probabilidad de que el halógeno radical se aproxime y se adicione al C-3 produciendo un intermediario reactivo ciclohexadienílico que se encuentra estabilizado dentro del anillo A. Posteriormente la abstracción de un átomo de hidrógeno por parte de un radical bromo conduciría a la sustitución aromática.
- 3) Por lo tanto, la aproximación para la mono-halogenación se basaría en la generación de un catión radical persistente en la boldina protonada por la transferencia de un electrón a un agente halogenante (ET) ya sea bromo molecular o *N*-halo-succinimida. Así, la formación del intermediario de Wheland y posterior formación de la 3-haloboldina está determinada por la presencia del HOMO en el C-3 que en el C-8 de la especie radicalaria.

CONCLUSIONES

La regioselectividad en la nitrosación de la boldina podría ser explicada a través de un complejo de transferencia de carga EDA previo a la sustitución electrofílica aromática. La observación del HOMO y el mapa de potencial electrostático PEM en la especie protonada da validez a esta aseveración aunque la utilización de los valores de SDE queda restringida a sistemas menos complejos que el estudiado.

En los mecanismos de halogenación aromática existe la clásica etapa polar, sin embargo, el mecanismo de transferencia de electrón ET en la boldina no se puede descartar como probable vía de sustitución aromática [como se ejemplifica para la brominación en ecns. (2) y (3)].



Nuestros resultados nos hacen considerar que las halogenaciones tanto con bromo molecular o *N*-halo-succinimidas podrían realizarse a través del mecanismo de ET el cual se ve apoyado por el alto valor de la superdeslocalizabilidad radicalaria en el carbono C-3. Probablemente la observación de la ET por medio de técnicas EPR y espectroscopia UV no sea posible debido quizás a la rapidez con que ellas ocurren, sin embargo, el cálculo utilizando los orbitales de K-S nos predice de buena manera dicho comportamiento aplicándose a éste tipo de reacciones las mismas precauciones que en el caso anterior tal cual como algunos autores habían racionalizado.

AGRADECIMIENTOS

E.S-S agradece a Fundación Andes por la beca de doctorado, a Vanessa Franchini B. por su paciencia y apoyo incondicional y al Prof. Juan S. Gómez-Jeria por sus pertinentes comentarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. E. Sobarzo-Sánchez, C. Jullian, B.K. Cassels and C. Saitz, *Synth. Commun.* (2002), in press.
2. E. M. Sobarzo-Sánchez, J. Arbaoui, P. Protais y B. K. Cassels, *J. Nat. Prod.*, **63**, 480 (2000).
3. D. S. Bhakuni, S. Tewari y R. S. Kapil, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 706 (1977).
4. J. M. Schaus, R. D. Titus, M. M. Foreman, N. R. Mason y L. L. Truex, *J. Med. Chem.*, **33**, 600 (1990).
5. D. L. H. Williams; *Nitrosation*, Cambridge Univ. Press: Cambridge (1988).
6. R. Taylor; *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley: New York (1990).
7. B. C. Challis y R. J. Higgins, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1597 (1973).
8. B. C. Challis, R. J. Higgins y A. J. Lawson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1831 (1972).
9. B. C. Challis, R. J. Higgins y A. J. Lawson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1223 (1970).
10. E. Bosch y J. K. Kochi, *J. Org. Chem.*, **59**, 5573 (1994).
11. J. H. Atherton, R. B. Moodie y D. R. Noble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 699 (1999).
12. S. Skokov y R. A. Wheeler, *J. Phys. Chem. A*, **103**, 4261 (1999).
13. J. H. Atherton, R. B. Moodie, D. R. Noble y B. O'Sullivan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 663 (1997).
14. J. H. Atherton, R. B. Moodie y D. R. Noble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 229 (2000).
15. S. González-Mancebo, M. P. García-Santos, J. Hernández-Benito, E. Calle y J. Casado, *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 2235 (1999).
16. R. S. Coleman y E. B. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 8795 (1994).
17. J. S. Pizey; *Synthetic Reagents*, John Wiley & Sons: New York, 1974; Vol. II, pp 1-63.
18. C. Walling, A. L. Rieger y D. D. Tanner, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3129 (1963).
19. G-J. M. Gruter, O. S. Akkerman y F. Bickelhaupt, *J. Org. Chem.*, **59**, 4473 (1994).
20. (a) L. Ebersson, M. P. Hartshorn y F. Radner; *Advances in Carbocation Chemistry*, Vol. 2, Ed. J. M. Coxon, JAI Press, London, 1995, p. 207; (b) J.K. Kochi, *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1994, **29**, 185.
21. L. Ebersson, M. P. Hartshorn, F. Radner y O. Persson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 59 (1998).
22. (a) F. M. Dean, S. N. France y U. Oyman, *Tetrahedron*, **44**, 4857 (1988); (b) F. M. Dean y U. Oyman, *Tetrahedron Lett.*, 3721 (1988).
23. Wavefunction, Inc. 18401 Von Karman Avenue, Suite 370 Irvine, CA 92612 U.S.A.
24. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, R.G. Parr and W. Yang, New York, Oxford University Press (1989).
25. E.J. Baerends, O.V. Gritsenko; *J. Phys. Chem.*, **101**, 5383 (1997).
26. W. Kohn, A.D. Becke, R.G. Parr; *J. Phys. Chem.*, **100**, 12974 (1996).
27. Q. Zhao, R.G. Parr; *Phys. Rev.*, **46A**, 2337 (1992).
28. Q. Zhao, R.G. Parr; *J. Chem. Phys.*, **98**, 543 (1993).
29. (a) J.S. Gómez-Jeria y L. Lagos-Arancibia; *Int. J. Quant. Chem.*, **71**, 505 (1999); (b) J.S. Gómez-Jeria y M. Ojeda-Vergara; *Int. J. Quant. Chem.*, **61**, 997 (1997).
30. M. Asencio, B. K. Cassels, V. Manríquez y D. Boys, *Acta Cryst.*, **C52**, 1581 (1996).
31. J. Boustie, J-L. Stigliani, J. Montanha, M. Amoros, M. Payard y L. Girre, *J. Nat. Prod.*, **61**, 480 (1998).
32. H. Speisky y B. K. Cassels, *Pharmacol. Res.*, **29**, 1 (1994).