

**ESTUDIO CINÉTICO DE CICLACIÓN 5-*exo* DEL CATION RADICAL
 α -AMONIO DISTÓNICO, α -[N-(3-METIL-3-BUTENIL),
N,N-(DIMETIL)] AMONIOMETILO**

**KINETIC STUDY OF THE 5-*exo* CYCLIZATION OF α -AMMONIUM
DISTONIC RADICAL CATION, α -[N-(3-METHYL-3-BUTENYL),
N,N-(DIMETHYL)] AMONIOMETHYL**

Luz Amalia Ríos V. *, Luz Marina Jaramillo G. ** y Jaime Martín F. ***

Recibido: 12/05/04 – Aceptado: 29/06/04

RESUMEN

La ciclación del catión radical α -amonio distónico análogo a un sistema 5-hexenilo hidrocarbonado con un sustituyente metilo en la posición 5 y generado a partir de yoduro de N-(3-metil-3-butenil), N,N-(dimetil)-N-yodometilamonio vía radicales, se estudió cinéticamente usando el método de competencia unimolecular *vs.* bimolecular. Así, bajo condiciones de pseudo primer orden con el agente reductor y propagador de cadena por radicales, tri-n-butil estaño (n-Bu₃SnH) e iniciación fotoquímica, se determinó la constante de ciclación como $k_c = 2,9 \times 10^7$, la cual siendo muy alta no deja dudas de la regioselectividad de esta ciclación en la formación de anillos pirrolidínicos sustituidos en la posición 3, con reconocido potencial sintético.

Palabras clave: catión radical distónico, ciclación 5-*exo*, estudio cinético.

ABSTRACT

Cyclization of the α -amonio distonic radical cation analogous to a 5-hexenyl system with methyl substituent at 5 position and generated from α -[N-(3-methyl-3-butenyl), N,N-(dimethyl)] amoniomethyl iodide *via* radical conditions, was studied by the unimolecular *vs* bimolecular competition experiment. Thus, under pseudo first order conditions, using nBu₃SnH as reducing agent and photolytic initiation, the cyclization constant was determined as $k_c = 2.9 \times 10^7$, which means that the rate is very fast and the cyclization highly regioselective for the formation of pyrrolidinic ring systems substituted at 3 position, with recognized synthetic potential.

* Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Caldas, Manizales. Correo electrónico: quimica@ucaldas.edu.co

** Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad del Valle, Cali. Correo electrónico: luzmaja@univalle.edu.co

*** Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad del Cauca, Popayán. Correo electrónico: jmartinf@unicauca.edu.co

Key words: Distonic radical cation, 5-*exo* cyclization, kinetic study.

INTRODUCCIÓN

Los cationes radicales distónicos, **2**, son especies con un centro positivo formalmente separado del centro radical (1, 2). En los estudios cinéticos realizados por Ríos y cols. (3, 4) se publicó la ciclación 5-*exo* de un radical análogo al 5-hexenilo, generado del precursor tetrafluoroborato de N-3-butenil-N,N-dimetil, N-yodometilamónio **1a**. En este estudio (Figura 1), se observó que la ciclación del catión radical distónico α -[N-(3-butenil),N,N-(dimetil)] amoniometilo **2a** fue demasiado rápida, siendo imposible observar el producto de la reducción competitiva. Igual comportamiento se observó con el radical análogo **2b**, el cual efectuó una ciclación demasiado rápida cuando se intentó medir su constante de ciclación usando la metodología de fotólisis por rayo láser (LFP), con precisión de nanosegundos. Con este resultado experimental se pudo estimar

una constante $k_c \geq 10^8 \text{ s}^{-1}$ a 25 °C para ambos sistemas, de lo que se deduce que el estudio cinético de las ciclaciones 5-*exo* mencionadas arriba no es posible aplicando la metodología de fotólisis por rayo láser ni por competencia.

Por otra parte, algunos valores de constantes de ciclación se estiman a partir de otros que han sido reportados en la literatura, es el caso del valor de la constante de ciclación del catión radical distónico **2a**, el cual se estimó en este estudio partiendo de la constante de ciclación 6-*exo* del sistema **2c**, cuyo valor es $1,5 (0,2) \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ (3). Teniendo en cuenta que las ciclaciones por radicales 5-*exo* son aproximadamente 100 veces más rápidas que las 6-*exo* (5), y que este efecto se podría considerar análogo para los cationes radicales distónicos, se estimó que el valor de la constante de la velocidad de ciclación del radical **2a** es de $1,5 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ (Tabla 1).

Estudios fisicoquímicos realizados por Beckwith y Newcomb (6-11) han revelado la relación reactividad-estructura

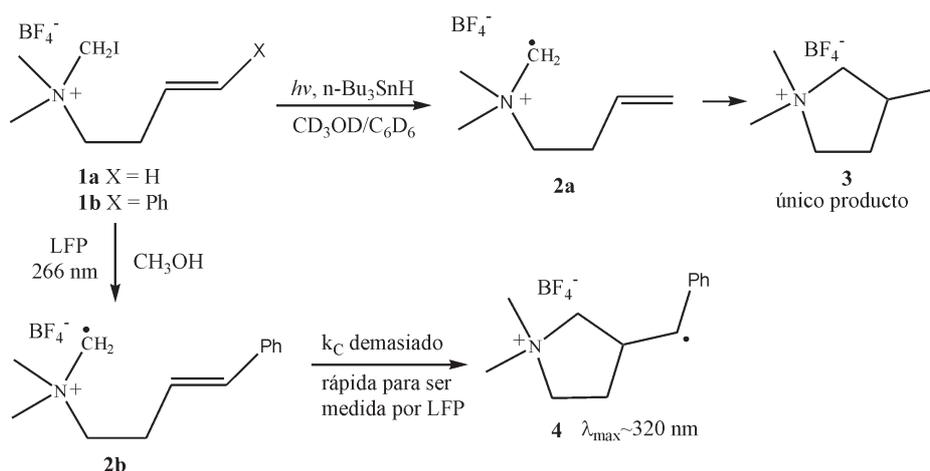
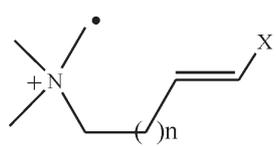


Figura 1. Estudio preliminar de las ciclaciones 5-*exo* de cationes radicales α -amónio distónicos.

Tabla 1. Constantes de velocidad de ciclaciones 6-*exo* y 5-*exo* (estimada) de cationes radicales α -amonio distónicos


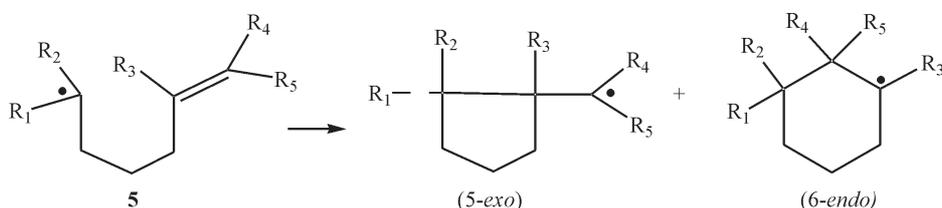
	n	X	K_c, s^{-1}	Modo de ciclación
2a	1	H	$1,5 \times 10^8$	5- <i>exo</i> (estimada)
2b	1	Ph	$K_c \geq 10^8$	5- <i>exo</i>
2c	2	H	$1,5 (0,2) \times 10^6$	6- <i>exo</i> (ref. 3)

de los radicales 5-hexenilos. Con base en esto, se han determinado los factores que gobiernan las ciclaciones, así: las velocidades de ciclación de estos radicales se definen por una combinación de factores estéricos, polares y termodinámicos, dependientes de la ubicación de los sustituyentes respecto al centro radicalario y al doble enlace del alqueno (12, 13).

Con base en lo anterior, las velocidades de ciclación de los radicales cuyo cierre es demasiado rápido se pueden disminuir utilizando sistemas que tengan sustituyentes en sitios estratégicos de la molécula. Beckwith (5) ha demostrado lo anterior en un estudio extenso sobre el efecto de los sustituyentes (R_4 y R_5) en la regioquímica de la ciclación de radicales

5-hexenilo, 5, hacia el cierre 5-*exo* o 6-*endo* (Figura 2).

El estudio anterior demostró que cuando está presente un grupo sustituyente grande (R_3) en la posición 5 respecto al radical, la velocidad de ciclación 5-*exo* se disminuye al punto donde la ciclación 6-*endo* podría ser el modo predominante. Esto también conlleva a la competencia con el producto de reducción, dependiendo de la metodología de la reacción. Así, Beckwith determinó el efecto cinético de la presencia de un grupo metilo en la posición 5, consistente en la disminución de la velocidad por un factor de aproximadamente 36 para las ciclaciones 5-*exo* de radicales hexenilos 6 a 80 °C (7) (Figura 3).

**Figura 2.** Diferentes sistemas estudiados para entender el efecto de los sustituyentes sobre la regioquímica de la ciclación de radicales 5-hexenilo.

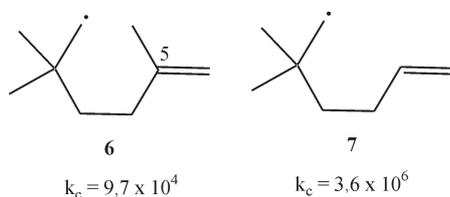


Figura 3. Efecto cinético del grupo metilo en la posición 5, en las ciclaciones 5-*exo* de sistemas hidrocarbonados.

En este trabajo se reporta el estudio del efecto cinético del sustituyente metilo en la posición 5 sobre la velocidad de ciclación del catión radical α -amónio distónico **2a**, por comparación con el valor estimado de su constante de ciclación de $1,5 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$.

MATERIALES Y MÉTODOS

Aspecto cinético

Estudio cinético de yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamónio 12

El estudio cinético se realizó usando el método del hidruro del estaño, el cual consistió en la generación del radical a partir de yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamónio **12** que se observa en la Figura 4, mediante la iniciación de la reacción en cadena por irradiación con luz ultravioleta. La cinética de la reacción se siguió a través de la evolución de algunas señales por espectroscopía de RMN ^1H .

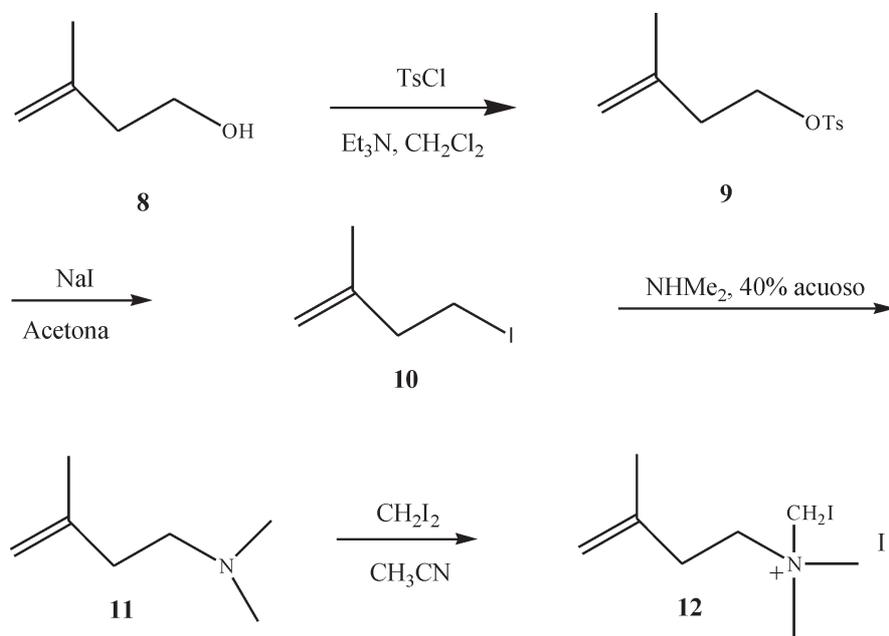


Figura 4. Síntesis de yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamónio 12.

Parte experimental del aspecto cinético

General. Las medidas cinéticas se llevaron a cabo a 500 MHz en un espectrómetro Varian VXR-500. Todos los solventes usados para las reacciones de las sales de amonio se deoxigenaron antes de usarse.

Determinación de la constante de ciclación 5-exo de yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamonio, 12 por el método de competencia

Se preparó una solución patrón adicionando 75,8 mg (0,199 mmol) de la sal **12** y 20 mg de anisol (estándar interno) dentro de un balón volumétrico de 5 mL, luego se adicionó una solución de solventes deuterados CD₃OD/C₆D₆ 1:1 hasta completar el volumen.

En 6 tubos Pirex, de los mismos en los que se corren las muestras de resonancia magnética nuclear, se adicionaron 0,5 mL de la solución patrón preparada anteriormente y en cada uno se adicionaron 60, 80, 100, 120, 140, 160 µL de n-Bu₃SnH y 140, 120, 100, 80, 60, 40 µL de la mezcla de solventes deuterados, con el fin de obtener 0,7 mL de volumen y la misma concentración de la sal en cada tubo. Las soluciones fueron degasificadas mediante varios ciclos de enfriamiento-descongelamiento y sellados con un tapón de caucho bajo atmósfera de argón. Luego los seis tubos fueron irradiados con una lámpara Rayonet de Ultravioleta (254 nm) a 25 °C durante 20 minutos.

Las muestras fueron analizadas cuantitativamente por RMN ¹H (500 MHz) para determinar las cantidades relativas del producto ciclado **13**, donde la señal del CH₂ (C-2) aparece a 3,32 ppm y para el

producto reducido **14** donde la señal del CH₂ (C-2) aparece a 2,51 ppm. El anisol se usó como estándar interno para determinar los rendimientos absolutos de la reacción y su señal aparece a 3,80 ppm para el OCH₃.

Trabajo sintético

Preparación de yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamonio, 12

La ruta sintética mostrada en la Figura 4 se inició con la reacción del alcohol **8** con cloruro de *p*-toluensulfonilo disuelto en diclorometano a temperatura ambiente (t. a.), para obtener el tosilato **9**, con un rendimiento del 77%. A continuación el tosilato **9** se hizo reaccionar con yoduro de sodio en acetona, t. a., durante 24 horas obteniéndose el yoduro **10** en un rendimiento del 82%. Este último se hizo reaccionar con dimetilamina acuosa, t.a. durante 24 horas, para obtener la amina terciaria **11** en un rendimiento del 48%. Finalmente, la amina terciaria se trató con diyodometano en acetonitrilo (**14**) durante 1 hora, obteniendo la sal cuaternaria de amonio **12** en 80% de rendimiento. A continuación se detalla cada etapa de la ruta sintética.

Parte experimental del aspecto sintético

General. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Thomas Hoover Capillary. Los espectros de RMN ¹H y ¹³C se tomaron a 300 MHz y 75 MHz, respectivamente en un espectrómetro Varian VXR-300. Los desplazamientos químicos de los protones se describen en δ (ppm) a partir de la señal de TMS y los

carbonos en δ (ppm) tomando como referencia el pico del solvente CDCl_3 (77,16 ppm) o CD_3OD (49 ppm). Los espectros de masas se obtuvieron en un Finnigan MAT95Q (Finnigan MAT, San José, CA) en un modo positivo y negativo, usando un líquido secundario de ionización (LSIMS) con un rayo iónico de Cs a 20 keV.

Tosilato de 3-metil-3-butenilo, 9. En un balón de 100 mL de fondo redondo se colocaron 4,0 g (0,046 mol) de 3-metil-3-buten-1-ol. Inmediatamente se le adicionaron 80 mL de CH_2Cl_2 (seco) y luego 12,4 g (0,064 mol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl). La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se le adicionó gota a gota la trietilamina (11,8 g, 0,106 mol). Después de 15 minutos se observó un precipitado y la mezcla de reacción se colocó en la nevera durante toda la noche. A la mezcla de la reacción se le adicionaron 15 mL de CH_2Cl_2 y se extrajo con NaHCO_3 5% (2 x 20 mL) y agua (20 mL). Luego se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se filtró sobre sílica gel. El solvente fue evaporado mediante vacío y la mezcla se purificó por cromatografía de columna 20/80 acetato de etilo/hexano. El rendimiento de la reacción fue de 77%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,79 (*d*, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,35 (*d*, 2H, $J = 8,4$ Hz), 4,79 (*s*, 1H), 4,68 (*s*, 1H), 4,12 (*t*, 2H, $J = 6,6$ Hz), 2,4 (*s*, 3H), 2,35 (*t*, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,66 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,2, 140,2, 133,1, 129,9, 127,9, 113,1, 68,6, 36,8, 22,3, 21,7.

2-metil-4-yodo-1-Buteno, 10. En un balón de 100 mL de fondo redondo se colocaron 8,5 g (0,035 moles) del compuesto **9** en 30 mL de acetona, luego se le adicionaron 9,4 g (0,063 mL) de yoduro de

sodio a la solución. La reacción se agitó durante 24 horas y se siguió por cromatografía de capa delgada, observándose la formación de un sólido amarillo. Se le adicionaron 10 mL de agua a la mezcla de reacción y luego se hizo la extracción con éter (2 x 10 mL), la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó el solvente usando vacío. El producto se destiló bajo presión reducida (64 °C a 0,5 mmHg). Se obtuvieron 5,6 g del producto puro, rendimiento 82%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,86 (*s*, 1H), 4,76 (*d*, 1H, 1,2 Hz), 3,26 (*t*, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (*t*, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,74 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,1, 112,5, 42,0, 21,9, 3,8.

Dimetil-(3-metil-3-butenil) amina, 11. El compuesto **10** (5,5 g, 0,028 moles) se adicionó lentamente a una solución de dimetilamina 40% acuosa (8,7 g, 0,28 mol) a temperatura ambiente bajo agitación vigorosa. La solución se tornó turbia debido a la insolubilidad del yoduro en agua pero a medida que empezó a reaccionar, la mezcla se tornó más clara. La reacción se dejó bajo agitación durante 10 horas. La mezcla de reacción se lavó con 20 mL de solución 50% de KOH. La fase orgánica se lavó con agua y se le adicionó éter para extraer la amina, luego se secó con MgSO_4 y la solución se destiló hasta obtener la amina deseada como un aceite incoloro (1,48 g, 48%) a 93 °C. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,76 (*s*, 1H), 4,71 (*d*, 1H, $J = 1,2$ Hz), 2,4 (*m*, 2H), 2,24 (*s*, 6H), 2,22 (*m*, 2H), 1,75 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 144,2, 111,0, 58,2, 45,6, 36,2, 22,6.

Yoduro de N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamonio, 12. En un balón de 10 mL de fondo redondo se adi-

cionaron 0,1 g (0,88 mmol) de la amina **11** y **4** equivalentes de CH_2I_2 , 50% w/w de CH_3CN y unos pocos cristales de hidroquinona. La reacción se dejó 15 horas con agitación a temperatura ambiente, y la sal precipitada se removió por filtración. La sal fue lavada varias veces con éter y recristalizada a partir de etanol obteniendo el compuesto **12** (0,28 g, 85%) como un sólido blanco, con punto de fusión 120 °C (descomposición). RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 5,30 (*s*, 2H), 4,93 (*t*, 1H, $J = 1,5$ Hz) 4,90 (*t*, 1H, $J = 0,9$ Hz), 3,61 (*m*, 2 H), 3,29 (*s*, 6H), 2,52 (*m*, 2H), 1,84 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 141,0, 114,7, 65,2, 52,8, 31,9. HRMS (LSIMS POS) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{IN}^+$, 240,0406, encontrado, 240,0406. Análisis elemental calculado para $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NI}_2$: N, 3,67; H, 4,46; C, 25,21; encontrado, N, 3,54; H, 4,64; C, 24,98. UV: λ_{max} (CH_3OH)/ nm 222; $\epsilon / \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$ 10375.

Bromuro de 1,1,3,3-tetrametilpirolidinio, 13a. En tubo Pyrex de 50 mL se adicionaron 0,2 g de bromuro N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-bromometilamonio (0,70 mmol), 10 mL de metanol, 12 mL de benceno y 0,37 mL de $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2 equivalentes). La solución se purgó con nitrógeno seco durante 20 minutos y luego se irradió durante 45 minutos a 25 °C. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y se formó un sólido el cual fue filtrado bajo atmósfera de nitrógeno y lavado con benceno para remover los componentes orgánicos, luego se lavó con éter y se pesó rápidamente, se obtuvieron 0,11 g (78%) de un sólido altamente higroscópico. Su punto de fusión fue tomado dentro de un tubo capilar sellado y se observó que era superior a 250

°C. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 3,74 (*t*, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,45 (*s*, 2H), 3,25 (*s*, 6H), 2,2 (*tt*, 2H, $J = 7,1$ Hz, $J = 2,2$ Hz), 1,30 (*s*, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 78,1, 53,9, 39,2, 38,2, 28,2. HRMS (LSIMS POS) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}^+$, 128,1439, encontrado, 128,1437.

Yoduro de N,N,N-trimetil- (3-metil)-3-butenil amonio 14. En un balón de fondo redondo de 10 mL fueron adicionados 0,1 g (0,88 mmol) de yoduro N-3-metil-3-butenil-N,N-dimetil-N-yodometilamonio, 0,5 mL de CH_3CN , y luego se adicionaron gota a gota 0,25 g (1,8 mmol) de CH_3I mientras se tenía el balón de reacción en un baño de agua-hielo, después de unos pocos minutos de la adición se formó un sólido blanco. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se lavó con acetato de etilo, obteniéndose 0,18 g (82%) del compuesto **14**, con punto de fusión 195-196 °C. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 4,94 (*m*, 1H), 4,91 (*m*, 1 H), 3,53 (*m*, 2H), 3,2 (*s*, 9H), 2,56 (*m*, 2H), 1,84 (*s*, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) δ 141,5, 114,4, 66,3, 54,0, 32,0, 23.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El experimento de competencia entre la reacción uni- vs. bi-molecular, como se muestra en la Figura 5, se realizó bajo condiciones de pseudo primer-orden diseñado de tal manera que se observó control cinético de la ciclación 5-*exo* del radical intermedio 2d (el producto 6-*endo* se observó en menos del 2%) y la reacción competitiva de reducción con la abstracción de hidrógeno a partir del $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$.

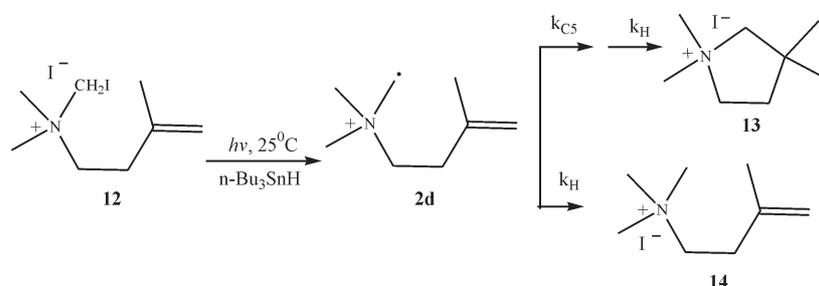


Figura 5. Estudio de competencia entre las reacciones de ciclación 5-exo y de reducción N-3-metil-3-butil-N,N-dimetil-N-yodometilamonio **12**.

La relación entre las concentraciones de los productos **[14]/[13]** se determinó por análisis espectroscópico mediante un experimento NOESY del crudo de la reacción en un equipo de 500 MHz (11), siguiendo las señales de los protones metílicos α al doble enlace en el precursor, y la aparición de dos singuletes correspondientes a los metilos α al carbono cuaternario del producto de ciclación, lo mismo que la desaparición de la señal del metileno α al yodo y la aparición de tres metilos α al nitrógeno en el producto de reducción. En la cuantificación se tuvo especial cuidado en la señal metilénica del producto reducido, $\delta = 2,51$ (m, CH_2) y la señal del metileno para el producto ciclado a $\delta = 3,32$ (s, CH_2). Estos productos fueron sintetizados independientemente, tal como se ilustra en la parte experimental, para comparar las señales seleccionadas para su cuantificación durante el estudio cinético usándose el compuesto anisol como estándar interno.

Los datos de las concentraciones de las especies que intervinieron en la reacción del precursor **12** con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ vía radicales se muestran en la Tabla 2. La relación de las concentraciones de los productos de reducción y de ciclación respectivamente **[14]/[13]**, combinada

con los datos de las concentraciones del $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, se muestran en la Gráfica 1. Mediante el análisis de la Gráfica 1, y con base en la ecuación 1, se determinó que la pendiente de la recta es igual a 0,1744 y que este valor corresponde a la relación k_H/k_C .

$$\frac{k_{C5}}{k_H} = \frac{[13]}{[14]} [n\text{-Bu}_3\text{SnH}] \quad (1)$$

A su vez, dado que k_H para la reducción de cationes radicales α -amónio distónicos con el $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ es $6,0 \times 10^6$ a 25 °C (3), con la utilización de la ecuación 1

Tabla 2. Datos de la reacción del precursor **12** con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ ^a

[Precursor]	[$n\text{-Bu}_3\text{SnH}$]	[14]/[13] ^b	% Rendimiento
0,039	0,319	0,152	98
0,039	0,425	0,156	100
0,039	0,531	0,179	98
0,039	0,637	0,196	99
0,039	0,744	0,222	100
0,039	0,850	0,238	98

^a Fotólisis durante 20 minutos con lámparas Rayonet.

^b Obtenido por análisis de RMN ^1H a 500 MHz para el producto reducido, $\delta = 2,51$ (m, CH_2); para el producto ciclado C_5 , producto 5-*exo*, $\delta = 3,32$ (s, CH_2). Usando anisol como estándar interno.

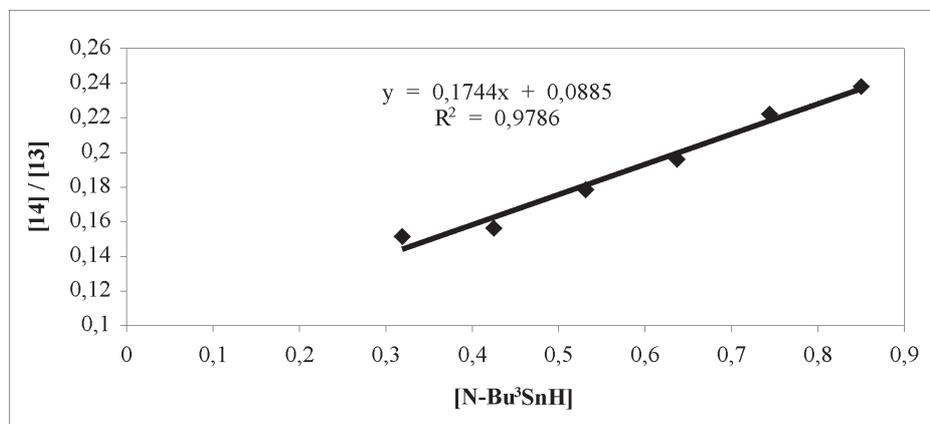


Gráfico 1. Determinación de la constante de velocidad k_C para el radical **2d**.

pudo determinarse la constante de la velocidad de ciclación, k_C equivalente a $(6,0 \times 10^6)/(0,1744) = 2,9 \times 10^7$ a 25 °C. Este valor se comparó con el estimado para el catión radical **2a** ($k_C = 1,5 \times 10^8$), observándose que el grupo metilo en la posición 5 retarda aproximadamente 5 veces la velocidad específica de ciclación; este pequeño efecto indica que la fuerza directriz de la reacción es la electrofilicidad del radical α -amonio distónico del sistema amoniometilo, es decir, es el efecto que predomina para el cierre *5-exo* y, por tanto, el efecto estérico del metilo en esa posición no es predominante para impactar el cierre del anillo.

De otro lado, también es importante mencionar el potencial sintético de las ciclaciones *5-exo* de cationes radicales α -amonio distónicos en la preparación de pirrolidinas. Particularmente su atractivo se fundamenta en el desarrollo de nuevas rutas para la síntesis de anillos de cinco miembros, y en la gran variedad de productos naturales que contiene esta unidad estructural, constituyendo así el anillo de pirrolidina en uno de los sistemas hetero-

cíclicos más estudiados, probablemente también como consecuencia de la interesante actividad biológica exhibida por varias pirrolidinas polisustituidas (15). En este contexto, se puede mencionar el procedimiento de Padwa y cols. (16-18) para preparar pirrolidinas por ciclación de radicales generados a partir de 2-bromoetilalil-sulfonamida y otros sistemas relacionados con el hidruro de tri *n*-butilestaño.

Newcomb (19, 20) también ha reportado la preparación de pirrolidinas, en este caso por ciclación de radicales 4-pentenaminilo y sus correspondientes cationes radicales aminio. En todas estas ciclaciones, el anillo de pirrolidina se forma con una sustitución en la posición 2, debido a que el radical está centrado en el átomo de nitrógeno y la ciclación ocurre en modo *5-exo*. Por otra parte, Della reportó (21) por primera vez la utilidad de radicales α -amonio metilo en la preparación de compuestos heterocíclicos, incluyendo pirrolidinas.

Con base en lo anterior, además de la utilidad de los resultados conseguidos en este estudio cinético, también se destaca

la conveniencia de la metodología empleada en la preparación de anillos de pirrolidina sustituidos con el grupo metilo y en extensión con otros sustituyentes en la posición 3. En este sentido, el conocimiento de las velocidades de ciclación de los compuestos orgánicos estudiados es muy importante en la predicción de su comportamiento cinético y en el diseño de rutas de reacción más eficientes.

CONCLUSIONES

Con este estudio se determinó la constante de ciclación del precursor **12**, bajo condiciones de reducción con luz ultravioleta, encontrando un valor de $k_c = 2,9 \times 10^7$ a 25 °C. El efecto de la presencia del grupo metilo en la posición 2 del doble enlace no es suficiente como para observar la formación de una cantidad cuantitativa del producto de ciclación 6-*endo* o del producto reducido, de tal manera que la metodología desarrollada en este trabajo, puede ser muy útil para la síntesis de pirrolidinas metiladas en la posición 3.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer muy especialmente al doctor William R. Dolbier Jr. por facilitar los reactivos y el espacio necesario durante la pasantía internacional con la University of Florida, para Luz Amalia Ríos V. Al doctor Ion Chiviriga del laboratorio de resonancia magnética nuclear de la University of Florida por el análisis del espectro de NOESY de la mezcla de productos. Por el apoyo financiero a las siguientes entidades: Colciencias, Universidad de Caldas, Universidad del Cauca y Universidad del Valle.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. (1984). Detection of the prototype phosphonium (CH_2PH_3), sulfonium (CH_2SH_2) and chloronium (CH_2ClH) ylides by neutralization-reionization mass spectrometry: a theoretical prediction. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 5805-5808.
2. Yates, B. F.; Bouma, W. J.; Radom, L. (1986). Distonic radical cations: Guidelines for the assessment of their stability. *Tetrahedron* **22**, 6225-6234.
3. Ríos, L. A.; Dolbier, W. R., Jr.; Paredes, R.; Luszyk, J.; Ingold, K.; Jonsson, M. (1996). Generation and Study of the Reactivity of α -Ammonium Distonic Radical Cations in Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 11313.
4. Ríos, L. A.; Dolbier, W. R., Jr.; Bartberger, M.; Paredes, R. (1997). The Reactive Nature of α -Ammonium Distonic Radical Cations. *Tetrahedron Lett.* **38** (40), 7041-7044.
5. Beckwith, A. L. J. (1981). Regio-selectivity and stereo-selectivity in radical reactions. *Tetrahedron* **37**, 3073-3100.
6. Beckwith, A. L. J.; Glover, S. A. (1987). Determination of the Rates of Ring Closure of Oxygen-Containing Analogues of Hex-5-enyl Radical by Kinetic E.S.R. Spectroscopy. *Aust. J. Chem.* **40** (1): 157-173.
7. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. (1985). A force-Field study of Alkenyl Radical Ring Closure. *Tetrahedron Lett.* **26** (3): 373-376.

8. Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. (1985). Regio- and Stereo- Selectivity of Alkenyl Radical Ring Closure: A Theoretical Study. *Tetrahedron* **41**, 3925.
9. Newcomb, M.; Horner, J. H.; Filipkowski, M. A.; Ha, C.; Park, S. U. (1995). Absolute Rate Constants for Reactions of alpha-Carboethoxy and alpha-Cyano Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **117**, 3674-3684.
10. Newcomb, M.; Filipkowski, M. A.; Johnson, C. C. (1995). α -Ethoxycarbonyl and α -methoxy substituted radical clocks. *Tetrahedron Lett.* **36** (21), 3643-3646.
11. Newcomb, M. (1993). Competition Methods and Scales for Alkyl Radical Reaction Kinetics. *Tetrahedron* **49** (6): 1151-1176.
12. Tedder, J. M. (1982). Which Factors Determine the Reactivity and Regioselectivity of Free Radical Substitution and Addition Reactions? *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21** (6): 401-410.
13. Giese, B. (1983). Formation of C-C Bonds by Addition of Free Radicals to Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **22** (10): 753-764.
14. Almarzoqi, B.; George, A. V.; Isaacs, N. S. (1986). The Quarternitisation of Tertiary Amines with Dihalomethane. *Tetrahedron* **42**, 601-607.
15. Pinder, A. R. (1982). The alkaloids, Grundon, M. F. London: Chemical society, vol. 12.
16. Padwa, A.; Nimmersgern, H.; Wong, G. S. K. (1985). Radical cyclization as an approach toward the synthesis of pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **26**, 957-960.
17. Padwa, A.; Nimmersgern, H.; Wong, G. S. K. (1985). Synthesis of the pyrrolidine ring system by radical cyclization. *J. Org. Chem.* **50**, 5620-5627.
18. Padwa, A.; Chen, Y. Y. (1983). Synthesis of pyrrolidines using an α -cyanoaminosilane as an azomethine ylide equivalent. *Tetrahedron Lett.* **24** (33): 3447-3450.
19. Newcomb, M.; Deeb, T. M.; Marquardt, D. J. (1990). *N*-hydroxypyridine-2-thione carbamates. IV. A comparison of 5-*exo* cyclizations of an aminyl radical and an aminium cation radical. *Tetrahedron* **46** (7): 2317-2328.
20. Newcomb, M.; Marquardt, D. J.; Deeb, T. M. (1990). *N*-hydroxypyridine-2-thione carbamates. V. syntheses of alkaloid skeletons by aminium cation radical cyclizations. *Tetrahedron* **46** (7): 2329-2344.
21. Della, E. W.; Knill, A. M.; Smith, P. A. (1996). Novel synthesis of bridgehead nitrogen heterocycles by ring-closure of α -ammonio radicals. *Chem. Commun.* **14**, 1637-1638.