



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL
FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA

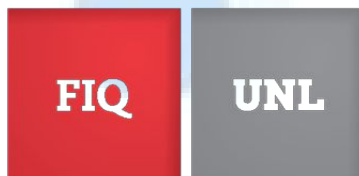
TESIS DOCTORAL

Presentada como parte de los requisitos de la Universidad Nacional del Litoral para la obtención del Grado Académico de Doctor en Química en el campo de la Química Orgánica

Derivados indólicos y piridínicos en reacciones Diels-Alder polares. Un estudio teórico-experimental.

Lic. Carla M. Ormachea

Universidad Nacional del Litoral.
Laboratorio G. A. Fester de Investigación en Química Orgánica,
Facultad de Ingeniería Química.
Departamento de Química – IQAL-CONICET



Director: MANCINI, Pedro Máximo Emilio

Co-Director: KNEETEMAN, María Nélida

MIEMBROS DEL JURADO

Titulares

Pedro Miguel CARDA USÓ (Universidad de Castellón, España)

Ariel Marcelo SAROTTI (Universidad Nacional de Rosario-CONICET)

Silvina Carla PELLEGRINET (Universidad Nacional de Rosario-CONICET)

Suplentes

María Rosa GENNERO (Universidad Nacional del Litoral-CONICET)

Paola QUAINO (Universidad Nacional del Litoral-CONICET)

"La química orgánica actual es suficiente para volverlo a uno loco. Me produce la impresión de una selva tropical primitiva, llena de las cosas más extraordinarias, una espesura monstruosa e infinita, sin ningún camino de escape, en la que uno puede sentir muy bien, temor a entrar, porque parece que allí no hay escapatoria "

Wöhler, 1835

Estos años como doctorando estuvieron cargados de experiencias, de encuentros, de esfuerzos, de crecimiento y aprendizaje.

Hacer ciencia implica siempre un trabajo en equipo, por eso hoy quiero agradecer a todas las personas e instituciones que permitieron la realización de este trabajo.

En primer lugar a mis directores María y Pedro, por ser guía en cada paso, por confiar en mí, por su constante predisposición, paciencia, y apoyo, por siempre darme lugar a proponer ideas y escuchar mis opiniones, por dejarme crear, y permitirme equivocarme, estando siempre cerca ante cualquier inconveniente.

A Luis R. Domingo, por su ayuda constante en el área del cálculo teórico.

Al CONICET y a la Universidad Nacional del Litoral por brindarme el espacio, el tiempo y el financiamiento para realizar este trabajo y mi formación académica.

A mis compañeros del Laboratorio Fester, por generar un hermoso ambiente de trabajo, por su solidaridad y entrega, por tener siempre un mate listo para discutir resultados.

A Mauro y Leyla, por animarse a ser mis primeros becarios y trabajar siempre a la par, por sus ideas y opiniones, por escucharme tantas veces.

A mis amigos de la FIQ por compartir las incontables horas de estudio, mates y charlas, por hacer que haya disfrutado cada momento de estos 5 años.

A mi familia, Papá, Mamá y Cande, por apoyar cada una de mis decisiones, por entenderme, acompañarme y alentarme en cada paso.

A Fran, por compartir la vida y estar incondicionalmente, por la comprensión, la paciencia y por siempre animarme a más.

"Si quieres llegar lejos, ve acompañado."

GRACIAS!

ÍNDICE

Glosario	11
Resumen	13
Capítulo 1: Introducción	15
Capítulo 2: Objetivos	21
Capítulo 3: Principios Teóricos	
– Compuestos nitrogenados. Estructura y reactividad	
○ Nitrógeno como elemento	29
○ Aminas	30
○ Pirrol	32
○ Indol	34
○ Piridina	35
– La reacción de Diels-Alder	
○ Generalidades	37
○ Dieno y Dienófilo	40
○ Demanda electrónica y mecanismo de reacción	43
○ Regioquímica	48
○ Estereoquímica	50
○ Compuestos aromáticos como dienófilos	55
○ Líquidos iónicos como solventes en reacciones D-A polares	61
– Microondas	
○ Aspectos generales	65
○ Calentamiento de sustancias por microondas	66
○ Mecanismo de Rotación dipolar	68
○ Mecanismo de Conducción Iónica	68
○ Incremento en la velocidad de reacción	69
○ Naturaleza del efecto microondas	71

○ Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (SOAM)	73
○ Presurización en reacciones de Diels-Alder	75
– Química Computacional	
○ Química Cuántica	78
○ Índices de reactividad	81
Capítulo 4: Métodos	
– Metodología general	89
– Métodos de cálculo teórico	
○ Programas utilizados	91
○ Nivel de teoría	93
○ Optimización de las geometrías	93
○ Cálculos de frecuencias de vibración	94
○ Superficies de energía potencial	98
○ Efectos de solvente	100
– Metodología experimental	
○ Selección de dienos	104
○ Selección de dienófilos	105
○ Funcionalización de dienófilos	106
○ Reacciones de DA	111
○ Equipo microondas	112
○ Equipamiento empleado en caracterización de productos	113
Capítulo 5: Resultados	
○ 5.1 Dienófilos	121
○ Análisis estructural y energético de dienófilos	123
○ Índices de reactividad local. Selectividad	127
○ Efecto de solvente	129

○ 5.2 Reacciones DA con ISOPRENO	131
○ 5.3 Reacciones DA con 1-tms-1,3-butadieno	147
○ 5.4 Reacciones DA con dieno de Danishefsky	161
○ 5.5 Reactividad de <i>N</i> -tosil-5-nitroindol	175
○ 5.6 Estudios de mecanismos de reacción	185
○ Pirroles	188
○ Indoles	192
○ Efecto de la irradiación microondas	196
○ Acilpirroles como dienófilos	199
○ Piridinas en reacciones DA	205
○ Predicción teórica	210
○ Efecto de solvente	214
○ Mecanismos de reacción	216
○ Resultados experimentales	223
Capítulo 6: Conclusiones	229
Capítulo 7: Proyecciones	233
Anexo: Caracterización de productos	237
Compromiso ético y medioambiental	245
Bibliografía general	249
Publicaciones	255

Glosario

ACM - Modelo de conexión adiabática

CA -Cicloaducto

DA - Diels-Alder

DFT - Teoría del funcional de la densidad

DNE - Demanda normal de electrones

DIE - Demanda inversa de electrones

EI - Estado intermediario

ET - Estado de transición

HF - Hartree-Fock

HOMO - Orbital ocupado de mayor energía

IRC - Coordenadas intrínsecas de reacción

LUMO - Orbital desocupado de menor energía

LIs - Líquidos iónicos

LIPs - Líquidos iónicos próticos

MW - Microondas

MHP - Principio de máxima dureza

MEP - Principio de mínima electrofilicidad

NBO - Método orbital natural de enlace

OMF - Orbitales moleculares de frontera

P-DA - Diels-Alder polar

PCM - Modelo del polarizable continuo

SOAM - Síntesis orgánica asistida por microondas

SEP - Superficie de energía potencial

ω - Índice de electrofilia global

ω_k - Índice de electrofilia local

N - Índice de nucleofilia global

N_k - Índice de nucleofilia local

En esta tesis se ha estudiado computacionalmente la conducta reactiva de una serie de compuestos azaheterocíclicos (piridinas, pirroles, e índoles) debidamente sustituidos, para que las mismas puedan actuar como dienófilos en procesos de cicloadición Diels-Alder. En primer lugar fueron analizados los antecedentes experimentales relativos al carácter electrofílico de pirroles e indoles sustituidos. Ello tuvo como objetivo explicar conductas reactivas mediante un análisis mecanístico y de regioselectividad en estos procesos, y además asegurar que el método de cálculo utilizado resulte compatible con este tipo de sistemas. Luego se discute la conducta reactiva de nitropiridinas, realizando un análisis predictivo de sus reactividades mediante el uso de las herramientas que suministra el cálculo teórico. En base a este conocimiento se establecen nuevas condiciones experimentales y se desarrollan las reacciones propuestas.

Se pretende compatibilizar distintos aspectos de la química experimental con los principios de la química teórica. En esta dirección, se sintetizaron una serie de estructuras heteroaromáticas polinucleares vía reacciones de cicloadición, en base a un análisis teórico sobre la factibilidad reactiva. Por su parte el estudio de la influencia de las variables de reacción, en particular el solvente, el catalizador y la irradiación microondas, contribuyen al progreso del conocimiento sobre estas reacciones, logrando cambios favorables - menores tiempos de reacción, temperaturas más aceptables y mejores rendimientos-.

Los estudios teóricos permitieron desarrollar aproximaciones predictivas, las cuales fueron luego corroboradas de manera experimental. Dichos estudios hicieron posible acceder a suposiciones razonables relacionadas a los mecanismos de reacción, lo cual permitió -vía el análisis de los correspondientes estados de transición- concebir a este tipo de reacciones en el límite entre los procesos pericíclico y polar. Desde la certeza que brinda el trabajo experimental se discuten dos modelos de electrófilos

nitroheteroaromáticos en función del tipo de heteroanillos -pentaheterociclos vs hexaheterociclos- y las consecuencias del tipo de estructura sobre la reactividad y la regioselectividad, así como el patrón relativo a la ruta seguida por los reaccionantes de cada proceso. Además, se logra conocer la influencia de las variables de reacción, en particular la forma de calentamiento y la influencia del tipo de solvente, cuestión esta última que permitió establecer el modelo reactivo con carácter asincrónico y consecuente separación de cargas.

Probablemente, el principal aporte que se ha producido está focalizado en la detección en forma teórica de un tipo de reacción Diels-Alder polar que presenta un intermediario de reacción, lo cual es significativo para este tipo de procesos.

INTRODUCCIÓN

Los esfuerzos realizados a lo largo de los años, y en especial en las últimas décadas, hicieron progresar significativamente a la disciplina química orgánica, como consecuencia de entender y explicar los fenómenos experimentales observados. Los principales avances fueron observados a través de los conceptos de isomería, estereoquímica, química de grupos funcionales y sobre mecanismos, termodinámica y cinética de las reacciones. Todo ello se ha visto complementado por los desarrollos que se vienen realizando en química teórica, lo cual proporciona un interesante grado de avance y comprensión a partir del cual los científicos continúan produciendo para mejorar la calidad de vida del hombre. Este propósito, incluye para los químicos el desafío de asegurar la protección del medioambiente.

En cualquier investigación científica, reproducir a la naturaleza, es decir observar sus patrones estructurales, constituye un propósito fundamental. Al estar presente en dichos patrones anillos carbo y heterociclos, en su mayoría de 5, 6 y 7 átomos, la síntesis de estos compuestos resulta de suma importancia, así como la reducción de las etapas, simplicidad y elevados rendimientos de los procesos.

Todo proceso químico es primariamente interesante si incluye métodos que brinden un ensamble rápido de anillos -topología-, que permitan trabajar con un amplio rango de grupos funcionales y que sea "económico en átomos". Dicha economía está especialmente condicionada por la selección del tipo de la etapa clave del proceso global, y en general, está favorecida por el uso de transformaciones químicas que simplifiquen la o las etapas de mayor complejidad.

En este escenario, la reacción de Diels-Alder (DA) resulta una de las más importantes en cualquier estrategia sintética que requiera la formación de anillos de seis miembros. La misma tiene lugar entre un compuesto con dos dobles enlaces conjugados (dieno) y una olefina simple ó alternativamente un triple enlace carbono-carbono (dienófilo). El primer ejemplo descrito lo constituye la reacción entre el 1,3-

butadieno y el etileno, aunque en la actualidad la variedad de situaciones en las que esta reacción se desarrolla involucra diferentes patrones de sustitución tanto en el dieno como en el dienófilo. A partir del momento en que R. Woodward aplicara la reacción DA a la síntesis elegante de moléculas complejas, son numerosos los ejemplos de su empleo para acceder a productos naturales de estructura compleja.

Se debe hacer referencia a las numerosas experiencias relativas a las reacciones de cicloadición en las cuales participan sustancias heteroaromáticas. En tal sentido se ha podido demostrar que estos compuestos cuando se encuentran apropiadamente sustituidos con grupos aceptores de electrones pueden actuar como dienófilos en este tipo de procesos en los que se verifica su reacción con dienos de apropiada nucleofilia. En términos de mecanismo, estas reacciones se enmarcan como procesos concertados asincrónicos, por lo cual pueden manifestar un cierto carácter polar. En consecuencia, se está en presencia de reacciones DA polares (P-DA), lo cual las transforma en reacciones susceptibles de sufrir efectos de solvente.

Un aspecto importante a tener en cuenta en las reacciones con carácter polar es la posibilidad de emplear líquidos iónicos (LIs) como solventes de desarrollo -en particular aquellos próticos (LIPs)- considerando que los mismos poseen la propiedad de acelerar y controlar una serie de reacciones orgánicas, inorgánicas y enzimáticas, contribuyendo así a la protección del medioambiente.

Recientemente se ha estudiado el efecto de estos solventes en reacciones de cicloadición observando en general, una reducción drástica del tiempo y un aumento de los rendimientos. Esta aceleración no puede ser explicada en base a una única teoría, sin embargo, las interacciones hidrofóbicas y la catálisis por ácidos de Lewis pueden resultar conceptos útiles para la comprensión del efecto de estos solventes sobre la reacción DA.

Por otra parte, en la búsqueda de condiciones menos enérgicas y mejores

rendimientos, la metodología basada en el calentamiento controlado por microondas se ha convertido en un procedimiento aplicado en síntesis orgánica para acelerar los procesos químicos y aumentar sus rendimientos. Además, este tipo de proceso ha posibilitado un análisis sobre la influencia de la radiación del tipo infrarrojo sobre las reacciones en estudio.

Considerando los múltiples factores citados, entender la reactividad de dienos y dienófilos en reacciones DA no representa una tarea sencilla. En este escenario, el estudio teórico a través de los métodos que ofrece la teoría del Funcional de la Densidad (DFT) proporciona marcos de referencia que aportan a un mejor conocimiento de estas reacciones. De esta forma el estudio teórico-computacional se ha transformado en una herramienta complementaria al desarrollo experimental, lo cual posibilita comprender la reactividad de este tipo de reacciones de cicloadición.

En particular, el desarrollo de esta tesis pretende estudiar la conducta reactiva de una serie de sustancias azaheterocíclicas (pirrol, indol, piridina) debidamente sustituidas, que actúan como dienófilos en procesos DA.

En una primera etapa se analizan los antecedentes experimentales relativos al carácter electrofílico de pirroles e indoles sustituidos en estas cicloadiciones. Esta parte del análisis procura explicar conductas reactivas y además asegurar que el método de cálculo utilizado resulte compatible con este tipo de sistemas.¹ En una segunda etapa se discute la conducta reactiva de piridinas adecuadamente sustituidas, realizando un análisis predictivo de sus reactividades mediante el uso de las herramientas que suministra el cálculo teórico. En base a este conocimiento se deciden las condiciones experimentales a explorar y se desarrollan las reacciones propuestas.

¹ C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini. *Tetrahedron Lett.* 48, 1435-1438 -2007-; C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini. *Tetrahedron Lett.* 46, 8711-8714 -2005-; B. Biolatto, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini; *Tetrahedron Lett.* 40, 3343-3346 -1999-, B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P.M.E. Mancini; *J. Org. Chem.* 66, 3906-3912 -2001-.

En este sentido, en la pasada década, L. Domingo y col. han demostrado que la clasificación del par dieno/dienófilo en una única escala de electrofilicidad es una excelente herramienta para predecir el mecanismo y la regioselectividad de las reacciones de cicloadición. Además, la escala se extendió al índice global de electrofilicidad² para obtener los valores locales o regionales de esta propiedad. Por su parte Noorizadeh y Maihami también han usado descriptores de reactividad basados en la Teoría DFT.

En definitiva, se busca compatibilizar los distintos aspectos de la química experimental con los principios de la química teórica. En ello se basa el valor científico-técnico de la propuesta. En esta dirección, se procura sintetizar una serie de estructuras heteroaromáticas polinucleares vía reacciones de cicloadición, realizando previamente un análisis teórico sobre la factibilidad reactiva.

En consecuencia, la hipótesis de trabajo está focalizada en el empleo de reacciones DA en las que participan pirroles, índoles y piridinas sustituidos para acceder en forma simple -economía de etapas- a estructuras heterocíclicas con las características precisadas. Por su parte el estudio de la influencia de las variables de reacción, en particular el solvente y la irradiación microondas, contribuirán al progreso del conocimiento sobre estas reacciones. En este sentido se intenta lograr cambios favorables - menores tiempos de reacción, temperaturas más aceptables y mejores rendimientos-. Todo ello será complementado con los respectivos estudios teóricos, los cuales deberían orientar las transformaciones a llevar a cabo, así como permitir el análisis y la correspondiente discusión sobre los modelos que sustentan las diferentes variables que influyen sobre la reactividad.

² R. G. Parr, V. Szentpaly, S. Liu; *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 1922-1924, -1999-; A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, D. G. Covell; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 11578-11583, -1998-.

OBJETIVOS

En los últimos años se han estudiado a los sistemas estructurales pirrólicos e indólicos, con sustitución adecuada en los respectivos anillos, actuando como contraparte dienofílica en reacciones del tipo P-DA, teniendo en cuenta diferentes variables (temperatura, presión, tipo de solvente, tipo de energía calentamiento, etc.). Como complemento a este estudio experimental, en este trabajo, se procura evaluar la capacidad predictiva del análisis teórico utilizando la teoría DFT. Ubicar la concordancia entre las mejores condiciones experimentales y los parámetros teóricos permitirá extender el análisis a otros sistemas heteroaromáticos estructuralmente distintos, como los derivados piridínicos y evaluar la capacidad predictiva de la simulación computacional

Objetivo General

El objetivo general se enmarca en un proyecto global relacionado a la síntesis de sistemas bi- y triciclos heterocíclicos con potencial aplicabilidad en distintos campos, empleando como etapa principal las reacciones de cicloadición DA, con demanda normal de electrones. En este trabajo se utilizan anillos pirrólicos, indólicos y piridínicos, convenientemente sustituidos como contraparte electrofílica y dienos de distinta nucleofilia, y en base en la Teoría del Funcional de la Densidad, se llevará a cabo un análisis teórico relativo a estas reacciones discutiendo el mecanismo por el cual se producirían las mismas, poniendo énfasis particular en el análisis de las variables de reacción, en especial los efectos del solvente y el tipo de energía de calentamiento utilizada. posteriormente, se trasladaran los saberes derivados de la comparación teórica experimental de dienófilos pirrólicos e indólicos a la evaluación experimental de las piridinas.

Específicos

1. Empleando la teoría DFT, evaluar la tendencia reactiva de un conjunto de dienófilos con base pirrónica e indólica, de reactividad conocida, capaces de participar en reacciones de cicloadición polares, realizando un análisis teórico de sus propiedades estructurales y electrónicas.
2. Seleccionar una serie dienos de nucleofilia variable, para ser introducidos en el análisis teórico como contraparte en los procesos DA estudiados, posibilitando de esta forma satisfacer en forma adecuada la demanda electrónica de las reacciones propuestas.
3. Discutir con relación al curso de las reacciones y en el caso de los sistemas indólicos, la influencia de la sustitución en las mitades bencénica y pirrónica, respectivamente,
4. Evaluar la influencia sobre la reactividad de un conjunto de variables, por ejemplo, la irradiación microondas como fuente de calentamiento, el tipo de solvente empleado -solventes orgánicos convencionales vs solventes neotéricos (LIs)-, así como la combinación de estos factores.
5. Explicar a través del empleo de cálculos teóricos basados en la teoría DFT, la reactividad y regioquímica observadas experimentalmente y discutir los mecanismos de reacción.
6. Estudiados los modelos computacionales aplicados a este tipo de reacciones con derivados pirrónicos e indólicos actuando como electrófilos, realizar un análisis teórico predictivo de derivados piridínicos actuando dienofílicamente en reacciones de cicloadición similares.
7. Comprobar dichas predicciones teóricas realizando en forma experimental las reacciones que se consideren favorables.

8. Discutir la reactividad de las piridinas sustituidas en reacciones de cicloadición y la utilidad del análisis computacional previo.

PRINCIPIOS TEÓRICOS

COMPUESTOS NITROGENADOS. ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD.

Nitrógeno como elemento

Antiguamente, se creía que en el aire debía existir un compuesto, además del oxígeno, que no servía para la respiración y hacía que la llama se apagase. Ya en el siglo XVIII, se tenía claro que el aire estaba formado por dos sustancias, una irrespirable, que quedaba absorbida o fijada por la cal y la magnesia, y por eso recibió el nombre de “aire fijo”, y otra que mantenía la llama, respirable, a la cual se asignaron múltiples nombres. Los dos tipos de sustancias fueron estudiadas por Stefan Hales, exponiendo que el aire fijo no se podía respirar por la falta de elasticidad de sus partículas. La tesis de Joseph Black se basó en el estudio de la fijación del aire o gas silvestre. Joseph Black fue profesor de medicina en Edimburgo y maestro de Daniel Rutherford, al que se le reconoce como el "descubridor" del nitrógeno en 1772, como consecuencia de su trabajo sobre el aire residual no absorbido por la magnesia.

En la historia, el nitrógeno, ha recibido muchos nombres. En 1701, Lavoisier lo denominó “azote” que significa “sin vida”. Priestley lo llamó “aire quemado” y “aire flogisticado”. Más tarde, Scheele lo llamó “aire sucio” en 1775. Finalmente, Chaptal lo llamó por el nombre que se lo conoce hoy, es decir Nitrógeno.

En la actualidad, se sabe que el aire de la atmósfera terrestre está compuesto por Nitrógeno en una proporción de un 78%. Sin embargo, el nitrógeno del aire es inerte y en gran parte inútil, pero cuando se convierte en una forma más reactiva como lo es el amoníaco, se vuelve un fertilizante vital. En la naturaleza, sólo algunas plantas leguminosas, ayudadas por ciertos microorganismos que habitan en las raíces, pueden extraer directamente del aire el nitrógeno que necesitan.

Con anterioridad a la primera guerra mundial, Firtz Haber trabajó en las condiciones experimentales para convertir el nitrógeno del aire en amoníaco, uno de los descubrimientos más importantes de la historia de la humanidad.

Debe tenerse en cuenta que hoy los abonos amoniacales dan alimento a la tercera parte del mundo. Además, como las plantas cuando crecen absorben dióxido de carbono de la atmósfera, los abonos nitrogenados ayudan incluso a disminuir el efecto del calentamiento global.

Aminas

Se pueden considerar a las aminas como compuestos nitrogenados derivados del amoniaco (:NH_3) en el que uno o más grupos alquilo o arilo están unidos al nitrógeno. El átomo de nitrógeno de la molécula de amoniaco contiene un par electrónico libre, de manera que la forma de esta molécula, considerando en ella al par de electrones no enlazantes, es tetraédrica ligeramente distorsionada. El par aislado de electrones no enlazantes ocupa una de las posiciones tetraédricas. El ángulo del enlace H-N-H del amoniaco es de 107° , y tanto la forma de la molécula como el valor anterior se pueden explicar admitiendo una hibridación sp^3 en el átomo de nitrógeno. El par electrónico libre provoca una compresión del ángulo que forman entre sí los orbitales híbridos sp^3 , reduciéndolo de 109° a 107° grados. En las aminas, como la trimetilamina, el ángulo del enlace C-N-C no está tan comprimido como en el amoniaco porque los grupos alquilo, más voluminosos que los átomos de hidrógeno, abren ligeramente el ángulo (*Figura 1*).

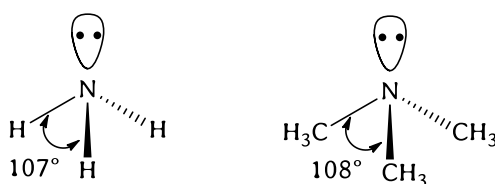


Figura 1. Ángulo de enlace C-N-C en amoníaco vs. trietilamina

Las aminas son muy polares porque el momento dipolar del par aislado de electrones se suma a los momentos dipolares de los enlaces C-N y H-N (Figura 2).

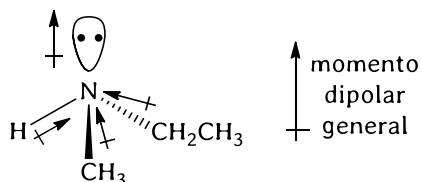


Figura 2. Momentos dipolares en aminas

Además, las aminas primarias y secundarias tienen enlaces N-H que les permiten formar enlaces de hidrógeno. Las aminas terciarias, como no tienen enlace N-H, no son dadores de enlace hidrógeno. Sin embargo, pueden aceptar este tipo de enlaces con moléculas que tengan enlaces O-H o N-H (Figura 3).

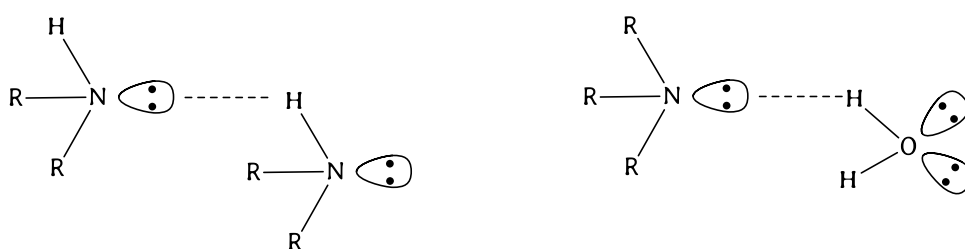


Figura 3. Enlace hidrógeno en aminas

Como el nitrógeno es menos electronegativo que el oxígeno, el enlace N-H está menos polarizado que el enlace O-H. Por lo que las aminas forman enlaces hidrógeno más débiles que los alcoholes de pesos moleculares semejantes y en consecuencia tienen puntos de ebullición menores que los de los alcoholes análogos. Las aminas terciarias, que no pueden formar enlaces hidrógeno, tienen puntos de ebullición más bajos que los de las aminas primarias o secundarias de pesos moleculares semejantes.

Las aminas comprenden algunos de los compuestos biológicos más importantes que se conocen. Funcionan en los organismos vivos como biorreguladores, neurotransmisores, en mecanismos de defensa y en muchas otras funciones más. Debido a su alto grado de actividad biológica muchas aminas se emplean como medicamentos.

Aminas como nucleófilos

Las aminas reaccionan con los halogenuros de alquilo primarios para formar halogenuros de amonio alquilados. La reacción transcurre mediante el mecanismo S_N2 y por tanto los halogenuros terciarios, estéricamente impedidos, no reaccionan y los secundarios pueden dar lugar a reacciones de eliminación.

Aminas heterocíclicas aromáticas.³

Dentro de los compuestos herocíclicos aromáticos, los azaheterociclos son una rama muy importante dentro de la síntesis orgánica: el pirrol (anillo de 5 miembros), el indol (anillo de 5 miembros benzofusionado) y la piridina (anillo de 6 miembros).

PIRROL

Para el estudio de este compuesto, es importante conocer la estructura del anión ciclopentadienilo, un sistema electrónico π producido por la eliminación de un protón del ciclopentadieno. Este ión sirve para ilustrar la diferencia entre la estabilización aromática y la reactividad, ya que es una entidad muy reactiva, cargada negativamente en su totalidad, y aun así se encuentra estabilizada por resonancia. El ciclopentadieno, que posee un pKa de aproximadamente 14, es mucho más ácido que

³ John A. Joule, Keith Mills.; *Heterocyclic chemistry– 5th ed. p. cm.-2009-*

un dieno simple, esto como consecuencia que el anión resultante está estabilizado por deslocalización electrónica.

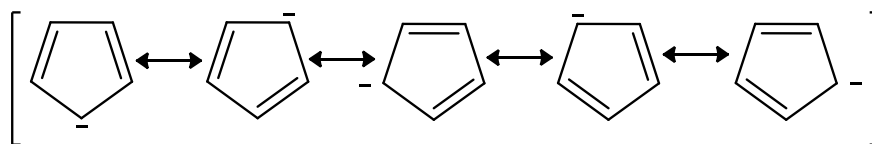


Figura 4. Estructuras resonantes del ciclopentadienilo

El pirrol y el anión ciclopentadienilo son isoelectrónicos, pero el primero es eléctricamente neutro. Otra consecuencia de la presencia de nitrógeno en el anillo es la pérdida de simetría radial, por lo tanto, el pirrol no tiene cinco formas equivalentes en su descripción por la teoría de la resonancia: tiene sólo una sin carga.

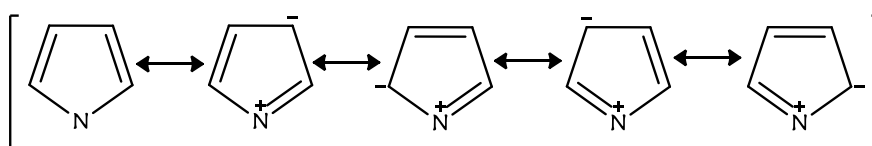


Figura 5. Estructuras resonantes del pirrol

El efecto inductivo producido por el nitrógeno es hacia el heteroátomo y lejos del carbono, por lo tanto la distribución electrónica en el pirrol es el resultado de un equilibrio entre dos efectos opuestos, de los cuales el efecto conjugativo es el más significativo, y esto origina un momento dipolar dirigido lejos del nitrógeno. Por ejemplo, las longitudes de enlace en el pirrol responden a esta interpretación, es decir el enlace 3-4 es mucho más largo que los enlaces 2-3/4-5, pero sensiblemente más corto que un enlace simple entre dos carbonos hibridados sp^2 . Los heterociclos del tipo pirrol se denominan "ricos en electrones", ó " π excesivos". Es importante

destacar que el par electrones libres en el nitrógeno, a diferencia de en la piridina, forma parte del anillo aromático.

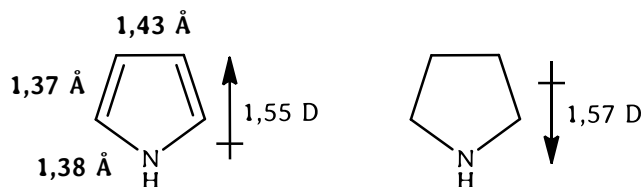


Figura 6. Momentos dipolares de pirrol y pirrolidina

INDOL

Conocidas las características estructurales del pirrol, es sencillo extrapolarlas al indol.

Las estructuras de resonancia deben tener en cuenta el patrón establecido para el benceno y los pentaheterociclos. Las estructuras en los que ambos anillos aromáticos se interrumpen hacen una contribución mucho menor.

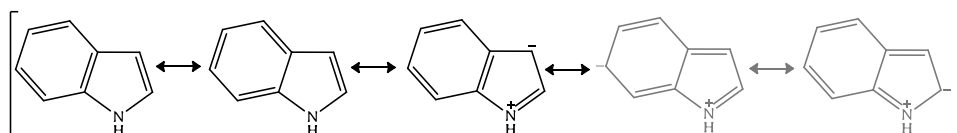


Figura 7. Estructuras resonantes del indol

Sustitución electrofílica

El estudio de la reactividad de las sustancias heterocíclicas con carácter aromático comenzó con los procesos de sustitución electrofílica. La misma se ha ido desplazando hacia la introducción de sustituyentes mediante métodos basados en la formación de nucleófilos organometálicos o procesos catalizados por paladio. No obstante, la reacción de sustitución electrofílica aromática sigue siendo en muchos casos útil, particularmente para los compuestos heteroaromáticos de cinco miembros.

La sustitución electrofílica en moléculas aromáticas (y heteroaromáticas) procede, en forma simplificada, a través de una secuencia de dos pasos, la adición inicial del electrófilo, dando un intermedio positivamente cargado (un complejo σ , o intermedio Wheland), seguida de la eliminación (normalmente de protón), de los cuales en general, el primero es el paso más lento y por lo tanto el que determina la velocidad de la reacción.

En la mayoría de las circunstancias, tales sustituciones son irreversibles y la relación del producto se determina por control cinético.

PIRIDINA

La estructura de la piridina (*Figura 8*) es completamente análoga a la del benceno, reemplazando un átomo de carbono por uno de nitrógeno. Sin embargo, se observan tres diferencias principales, en primer lugar la pérdida de la geometría hexagonal perfectamente regular en el caso del benceno, causada por la presencia del heteroátomo -en particular los enlaces carbono-nitrógeno más cortos- en segundo lugar, la sustitución de un hidrógeno en el plano del anillo por un par de electrones no compartidos -localizado en el plano del anillo- situado en un orbital híbrido sp^2 y no involucrado en el sexteto electrónico π aromático -este par de electrones es el responsable de las propiedades básicas de las piridinas-; y por último, se observa un dipolo permanente, debido a la mayor electronegatividad del nitrógeno en comparación con el carbono.

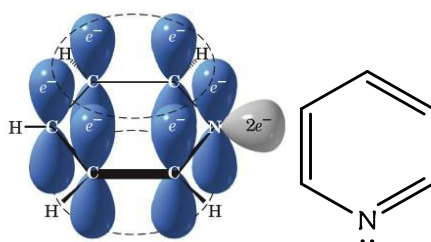


Figura 8. Estructuras de la piridina

El nitrógeno electronegativo, causa una polarización inductiva, principalmente en el enlace σ , y estabiliza adicionalmente a aquellas estructuras mesoméricas contribuyentes polarizadas en las que el nitrógeno presenta carga negativa. Estas estructuras también implican una polarización del sistema electrónico π .

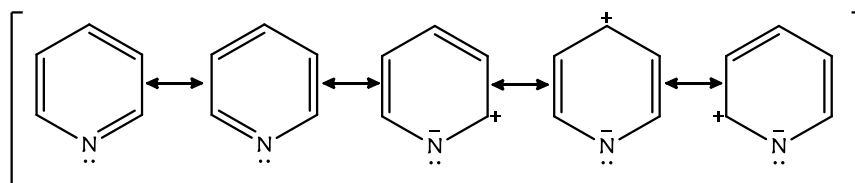


Figura 9. Estructuras resonantes de la piridina

Las polarizaciones resultantes de los efectos estereoelectrónicos, se encuentran reforzados en la piridina, dando como resultado un dipolo permanente dirigido hacia el átomo de nitrógeno. Ello significa que hay densidad de carga positiva sobre los carbonos del anillo que se encuentran situados principalmente en las posiciones α - y γ - (ver las estructuras canónicas de la Figura 9). Es por esta deficiencia de electrones en el carbono que la piridina y heterociclos similares se denominan "electrón deficientes", o ' π - deficientes'.

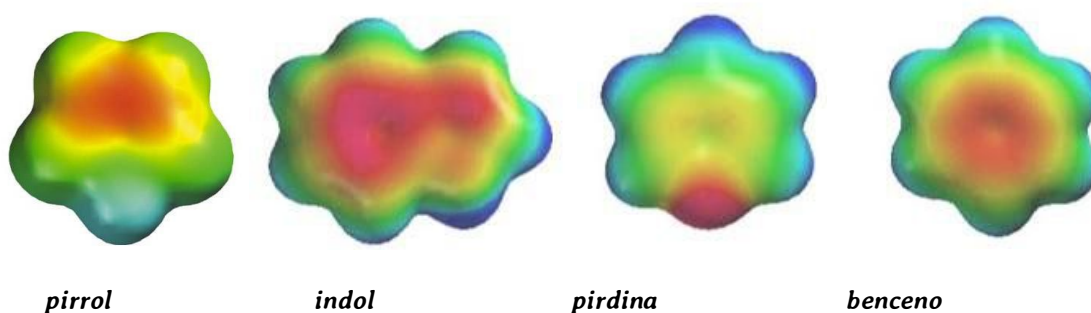


Figura 10. Distribución de densidad electrónica en compuestos aromáticos

Una comparación con el momento dipolar de la piperidina, la cual se debe a la inducción por la polarización del esqueleto σ , da una idea de la polarización adicional asociada con la distorsión del sistema electrónico π .

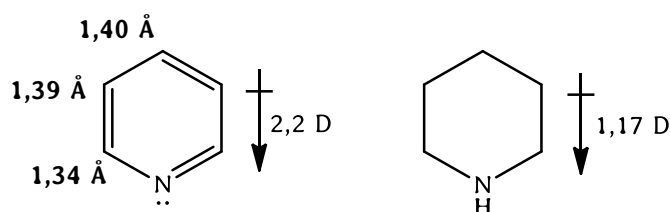


Figura 11. Momento dipolar piridina vs. piperidina

LA REACCIÓN DIELS-ALDER

Generalidades

Desde que Diels y Alder, en 1928, observaron la formación de un aducto 1:1 en las reacciones entre una serie de dienos y determinados alquenos -entre ellos ciclopentadieno y *p*-benzoquinona⁴, este proceso se ha convertido en una de las metodologías sintéticas más útiles para la formación de enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomo y heteroátomo-heteroátomo, contenidos en productos cíclicos.

La reacción de DA posee un gran interés en síntesis, no sólo como consecuencia de su versatilidad, sino por su alta regioselectividad, *endo*-estereoselectividad y *cis*-estereoespecificidad, observándose normalmente retención de configuración en el dieno y en el dienófilo, y siendo frecuente la formación exclusiva, o al menos preponderante, de un isómero entre varios posibles.

Esta cicloadición permite construir un anillo de seis miembros (aducto) controlando su regio- y estereoquímica. En el proceso se generan a partir de dos enlaces π preexistentes dos nuevos enlaces σ .

⁴ Diels, O.; Alder, K.; "Synthesen in der hydroaromatischen Reihe". *Justus Liebig's Annalen der Chemie* 460: 98-122 -1928-.

La reacción se clasifica como una cicloadición $[4\pi+2\pi]$, de acuerdo con el número de electrones π involucrados. La misma se produce entre una molécula que contiene un doble o triple enlace -dienófilo- que actúa como componente 2π y un dieno que posee dos dobles enlaces conjugados, componente 4π (Figura 12).

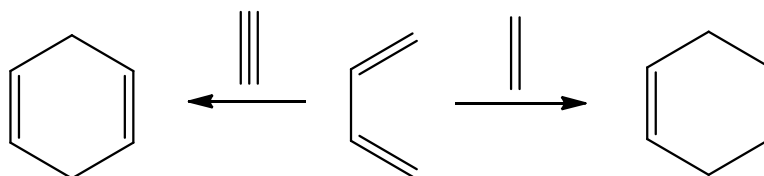
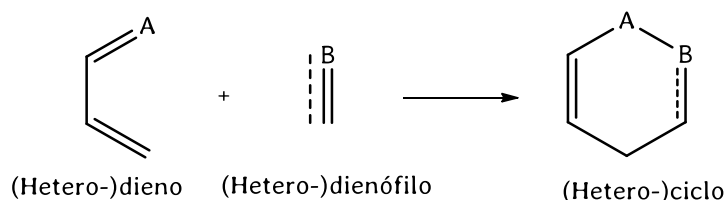


Figura 12. Reacción de Diels-Alder

Cuando uno o más heteroátomos están presentes en la estructura del dieno o del dienófilo y participan en los enlaces modificados la cicloadición se conoce como reacción hetero DA⁵ (Figura 13) y pueden obtenerse anillos heterocíclicos como productos⁶.



A,B,C: átomos de C / heteroátomos

Figura 13. Reacción hetero DA

⁵ Fringuelli, F.; Taticchi, A.; *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; Wiley, New York, -2002-.

⁶ P-H. Lu, C-S. Yang, B. Devendar, C-C. Liao; *Org. Lett.*, 12 (11), 2642-2645 -2010-; B. S. Lucas, L. M. Luther, S. D. Burke; *J. Org. Chem.*, 70, 3757-3760, -2005-; K. C. Nicolau; S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis; *Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1668, -2002-; E. Corey; *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, 41, 1650 - 2002-; H. Amii, T. Kobayashi, H. Terasawa, K. Uneyama; *Organic Lett.*, 3, 3103 -2001-; J. S. Johnson, D. A. Evans; *Acc. Chem. Res.*, 33, 325 -2000-; K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 39, 3558 -2000-; O. Cherkaoui, P. Nebois, H. Fillion; *Tetrahedron*, 52, 9499, -1996-.

Por otra parte, por deshidrogenación u oxidación de los aductos iniciales, o por eliminación de grupos funcionales inicialmente ubicados en el dieno o dienófilo, es posible acceder a compuestos aromáticos (Figura 14).⁷

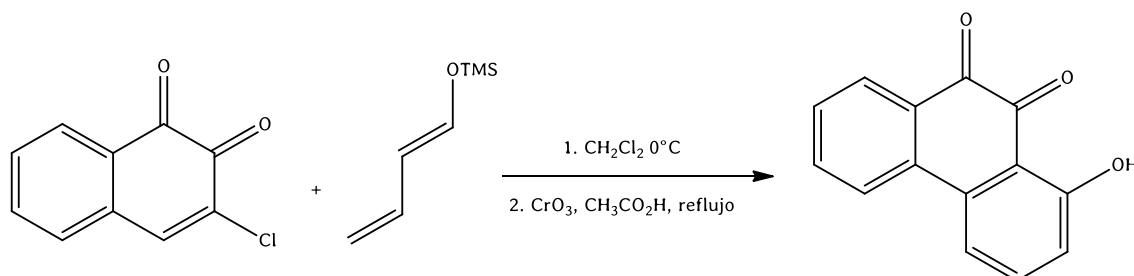


Figura 14. Reacción DA con producto aromatizado

Si bien en determinados casos, la reacción DA tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente o levemente superiores, la mayoría de los pares dieno-dienófilo necesitan altas temperaturas para reaccionar (reacciones térmicas). Aquellas reacciones que involucran componentes de baja reactividad, que sean inestables térmicamente, o con posibilidades de sufrir polimerización, pueden acelerarse mediante varios métodos, por ejemplo, el uso de catalizadores del tipo ácidos de Lewis, el empleo de altas presiones, radiación microondas, el uso de líquidos iónicos como solvente, o por la combinación de algunos de estos procesos.

El grado de comprensión alcanzado con relación a los efectos estéricos y electrónicos que gobiernan esta reacción ha conducido al empleo de una gran variedad de dienos y dienófilos, permitiendo la construcción de anillos con patrones de sustitución difíciles de obtener por otras rutas sintéticas. Además, como no todos los átomos involucrados en el proceso necesitan ser átomos de carbono, pueden obtenerse anillos carbocíclicos y heterocíclicos.

⁷ B. J. D. Wright, J. Hartung, F. Peng, R. Van de Water, H. Liu, Q-H. Tan, T-C. Chou, S. J. Danishefsky; *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 16786, -2008-; C. Della Rosa, P. M. E. Mancini, M. Kneeteman; *12th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-12)*. 1-30 Noviembre. -2008-; E. M. Beccalli; F. Clerici; M. L. Gelmi, *Tetrahedron*, 59, 4615, -2003-; J. Paquet, P. Brassard; *Canadian journal of chemistry*, 67, 1354, -1989-.

Dieno y Dienófilo

Una gran variedad de dienos conjugados, se han usado en la reacción DA. Los dienos cíclicos suelen ser más reactivos que los de cadena abierta. Los dienos más utilizados incluyen derivados del butadieno, ciclopentadieno, antraceno, etc. Actualmente, la variedad de dienos se ha extendido, llegando a utilizarse heterodienos conteniendo átomos de O, N, P, Se.⁸

Los dienos son compuestos que presentan, al menos, dos insaturaciones conjugadas, dentro de los cuales se incluyen los alquenos, las cetonas α,β insaturadas, iminas conjugadas (azadienos), etc⁹. Los mismos participan en la reacción adoptando la geometría *s-cis*, debido a que la *s-trans* no permite el solapamiento efectivo de los orbitales (los carbonos 1- y 4- están demasiado alejados), lo que se traduce en un proceso desfavorable energéticamente. A pesar de que la conformación *s-trans* es más estable debido a la menor tensión estérica, la diferencia de energía entre ambas es pequeña lo cual posibilita su interconversión al conformero *s-cis* en una proporción que permite que la reacción se lleve a cabo a una velocidad razonable (Figura 15).

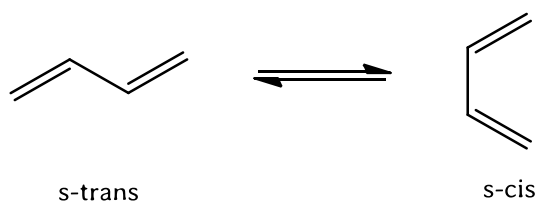


Figura 15. Isomerización *trans-cis*

Los dienófilos son moléculas que poseen un doble o un triple enlace y son mucho más numerosos y variados que los dienos. Uno o ambos átomos del enlace múltiple

⁸ F. Fringuelli, A. Taticchi; *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; Wiley, New York, -2002-; F. Fringuelli, A. Taticchi; *Dienes in the Diels-Alder Reactions*; Wiley: New York - 1990-; A. I. Konovalov, V. D. Kiselev; *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 52, 293, -2003-.

⁹ F. Fringuelli,; A. Taticchi, "*Dienes in the Diels-Alder Reactions*". Wiley, New York, -1990-.

pueden ser distintos de carbono, por ejemplo, funciones del tipo C=O, C=N, N=N, N=O, etc.

Los compuestos heterocíclicos aromáticos pueden participar en reacciones D-A a pesar de exhibir tal carácter. Por su constitución rica en electrones y su capacidad electrodonora, han sido usados en estos procesos generalmente como componentes 4π . A fines de los años '80 comenzaron a estudiarse heterociclos aromáticos con carácter de dienófilos y se informó la potencialidad del empleo de acilpirroles, acilindoles y acilbenzofuranos en reacciones D-A, siendo decisiva la posición del sustituyente aceptor de electrones en el anillo.¹⁰

En el caso de pirroles e indoles se demostró que es necesaria la presencia de dos grupos atraedores de electrones para lograr una razonable electrofilicidad, uno ubicado en el núcleo pirrólico y otro como sustituyente en el nitrógeno.¹¹

Considerando que el dieno y el dienófilo se aproximan uno a otro en planos paralelos e interaccionan en el estado de transición (ET) de manera suprafacial, se puede notar que el primero de los componentes solo puede reaccionar en este proceso cuando adopta la conformación *s-cis* (Figura 16).

De acuerdo al mecanismo concertado, el dienófilo y el dieno se aproximan uno al otro en planos paralelos e interaccionan en el estado de transición de manera suprafacial, es decir formando los dos nuevos enlaces σ sobre la misma cara de ambos componentes.

¹⁰ E. Wenkert, S. R. Piettre; *J. Org. Chem.*, 53, 5850, -1988-; E. Wenkert, P. Moeller, S. R. Piettre; *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7188, -1988-.

¹¹ C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini; *Tetrahedron Lett.* 48, 1435-1438, -2007-; C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini; *Tetrahedron Lett.* 46, 8711-8714 -2005-; B. Biolatto, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini; *Tetrahedron Lett.* 40, 3343-3346 -1999-, B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P.M.E. Mancini, *J. Org. Chem.* 66, 3906-3912, -2001-

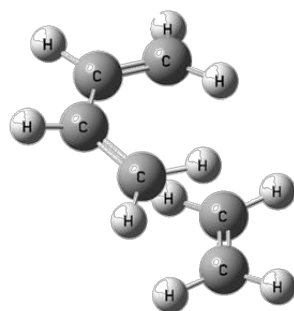


Figura 16. Aproximación dieno-dienófilo para formar el ET.

Cualquier factor que produzca un desplazamiento en el equilibrio entre las formas *s-cis* y *s-trans* afectará a la reactividad. Los dienos que presenten un desplazamiento del equilibrio hacia la conformación *s-cis* resultarán más reactivos.¹² Como es de esperar, los sustituyentes voluminosos en posiciones 2- y 3- en los dienos disustituidos impiden a la molécula adquirir dicha conformación o posibilitan moléculas más rígidas.

Un dieno en la conformación *s-trans* generaría un anillo cíclico de seis miembros con un doble enlace en posición *trans*, energéticamente desfavorable. Por ello, los dienos cíclicos forzados estructuralmente a adoptar la configuración *s-trans* no reaccionan en este proceso (*Figura 17*).

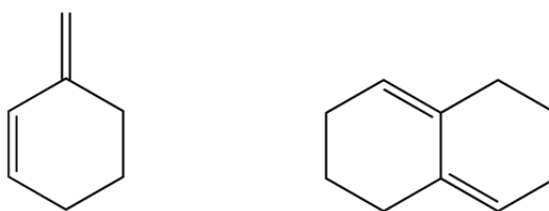


Figura 17. Dienos no reactivos por tener una disposición inapropiada de los dobles enlaces.

¹² T. H. Lowry, K. S. Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd edition; Harper Collins Publishers: New York, USA, -1987-.

Demanda Electrónica y Mecanismo de Reacción

Las reacciones DA que se producen entre un dieno con sustituyentes dadores de electrones (-CH₃, -NHCOR, -OR, -SR, -OSiR₃) y un dienófilo con sustituyentes atraedores (-NO₂, -CO₂R, -CN, etc.) se clasifican como “reacciones con demanda normal de electrones (DNE)”. La “demanda electrónica inversa (DIE)” se observa cuando el dieno posee sustituyentes atraedores y el dienófilo dadores de electrones.

Los grupos aceptores y los dadores de electrones activan al doble enlace en reacciones con demanda normal e inversa, respectivamente, observándose una aceleración en la reacción. En aquellas reacciones con demanda neutra de electrones el efecto del sustituyente no se observa (*Figura 18*).

Desde los primeros estudios relativos al proceso D-A han sido efectuadas muchas reacciones con butadienos alquil- y aril-sustituídos. Más recientemente se han utilizado con bastante éxito dienos conteniendo átomos distintos al carbono.

Por su parte, el mecanismo de estos procesos ha sido y es un tema en constante discusión, ya que no todas las reacciones DA pueden encasillarse en un mecanismo determinado.¹³ Primariamente, Woodward y Hoffman fundamentaron su propuesta en que se mantiene la simetría orbital en el estado ET durante el proceso de transformación de los reactivos, el cuál evoluciona hacia el cicloaducto.¹⁴

Posteriormente, Fukui y col. introdujeron el concepto de energía de estabilización resultante de la interacción de los orbitales moleculares de frontera (OMF).¹⁵ La aproximación de los OMF considera las interacciones entre dichos orbitales de las

¹³ J. Saüer, R. Sustmann, *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)*, 9, 779, -1980-; G. Desimoni, G. Tacón, A. Barco, G. P. Pollini, “*Natural Products Synthesis through Pericyclic Reactions*” ACS Monograph, 180, American Chemical Society, Washington D.C. -1983-; R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron* 5, 70, -1959-; K. N. Houk, Y. T. Lin, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 554 -1986-; M. J. S. Dewar, A. B. Pierini, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 203, -1984-; M. J. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 5771, -1986-; F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb, M. J. Field, I. H. Hillier, M. F. Guest; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1051 -1985-; M. T. H. Liu, C. Schmidt, *Tetrahedron* 27, 5289, -1971-; E. Ciganek, *Org. React.* 32, 1, -1984-.

¹⁴ R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797, -1969-.

¹⁵ A. Konovalov, V. Kiselev, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* 52, 293, -2003-.

especies reactivas (dieno y dienófilo). De acuerdo con la misma, la reactividad, regioquímica y estereoquímica de la reacción de DA son controladas por las interacciones suprafaciales “en fase” del orbital ocupado de mayor energía (HOMO) de un componente y el orbital desocupado de menor energía (LUMO) del otro. Estos orbitales son los más cercanos en energía y son considerados de frontera.

De acuerdo con esta teoría la interacción HOMO-LUMO será mayor entre orbitales que se encuentren más próximos en energía ya que las barreras energéticas para las reacciones DA serán menores al presentar una mayor estabilidad del ET.¹⁶

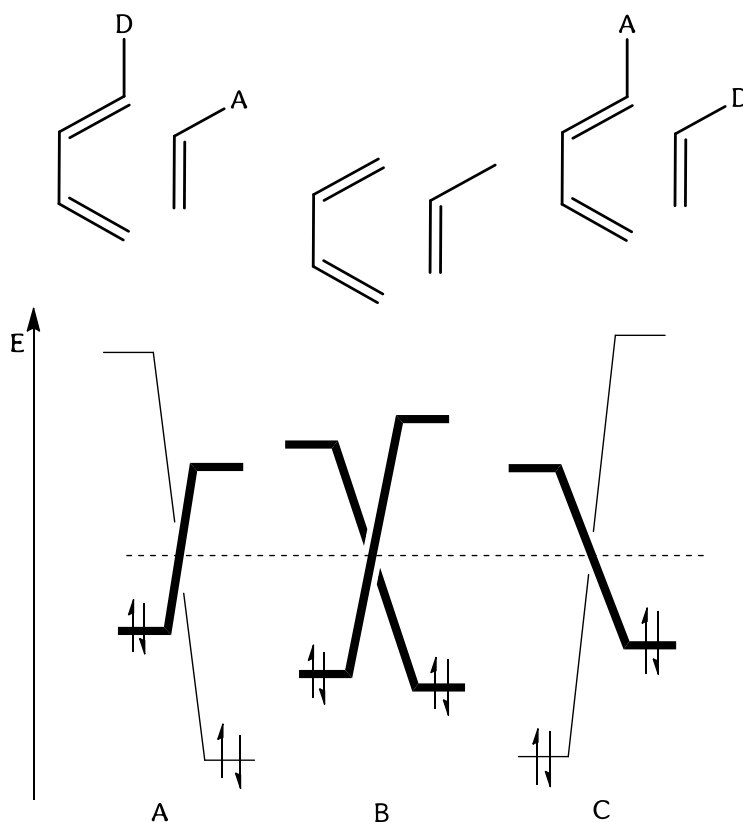


Figura 18. Energía de los OMF para reacciones DA con demanda normal, neutra e inversa de electrones.

Es decir, la reactividad de una reacción D-A depende de la energía relativa HOMO-LUMO de los distintos componentes, y a menor diferencia de energía menor es la

¹⁶ R. Bruckner, *Advanced Organic Chemistry. Reaction Mechanisms*; Harcourt Academic Press: USA, -2002-.

energía del estado de transición. Los sustituyentes atraedores de electrones disminuyen la energía de ambos, mientras que los dadores las aumentan (Figura 19).

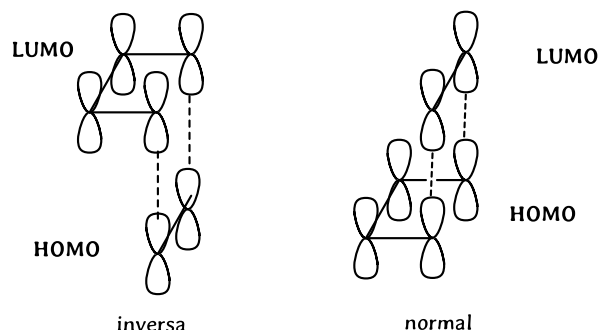


Figura 19. Disposición geométrica (suprafacial) de los orbitales HOMO-LUMO en reacciones DA.

Algunas reacciones DA pueden describirse a través de un mecanismo concertado y sincrónico (Figura 20).

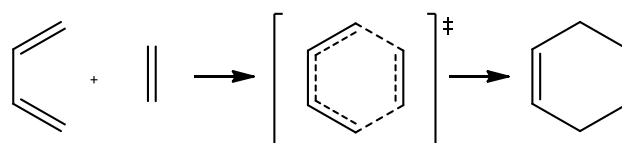


Figura 20. Reacción DA. Estado de transición cíclico.

En general las cicloadiciones que se producen a altas temperaturas y las que involucran dienos y dienófilos no polares se describen mediante este tipo de mecanismo.¹⁷ En este caso, el dienófilo y el dieno se aproximan uno al otro en planos paralelos e interaccionan en el estado de transición de manera suprafacial, es decir formando los dos nuevos enlaces σ sobre la misma cara de ambos componentes. En consecuencia, el estado de transición debe tener una geometría cíclica que permita el solapamiento de los orbitales del dieno y del dienófilo.¹⁸

¹⁷ K. N. Houk, Y. T. Lin, F. K. Brown; *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 554, -1986-; R. Roa; K. O'Shea, *E. Tetrahedron*, 62, 10700, -2006-.

¹⁸ A. Rauk, *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. -2001-.

Por su parte, aquellas cicloadiciones en las que participan especies radicalarias, aniónicas o catiónicas, se inscriben en un mecanismo en etapas que involucra un intermediario birradical o zwitteriónico (Figuras 21 y 22)¹⁹

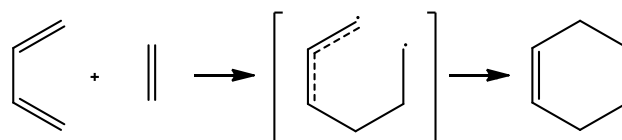


Figura 21. Reacción DA. Estado intermedio birradical.

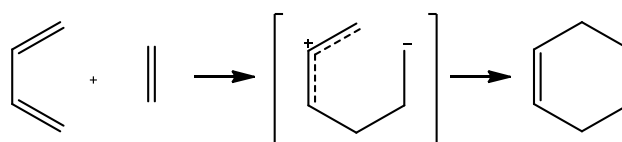


Figura 22. Reacción DA. Estado intermedio zwitteriónico.

Como resultado de una serie de estudios isotópico-cinéticos se concluyó que un dieno asimétrico no puede reaccionar en forma completamente sincrónica dando lugar al concepto de reacciones DA polares.²⁰

La naturaleza sincrónica o asincrónica del estado de transición también ha sido motivo de debate en los últimos años.²¹ Un mecanismo sincrónico es un mecanismo concertado en el cual la ruptura y formación de enlaces se producen en forma simultánea, con un desarrollo similar en el estado de transición.²² Por ejemplo, para la reacción D-A entre 1,3-butadieno y etileno existe evidencia experimental sobre la

¹⁹ D.B. Gorman, P. G. J. Gassman, *J. Org. Chem.* 60,977, -1995-; B. de Pascual-Teresa, T. L. Houk, *Tetrahedron Lett.* 37,1795, -1996-

²⁰ B. R. Beno, K. N. Houk, D. A. Singleton; *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 9984, -1996-; D. A. Singleton, A. A. Thomas; *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 9357, -1995-; J. W. Storer; L. Raimondi, K. N. Houk; *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 9675, -1994-.

²¹ J. Säuer, R. Sustmann, *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)*, 19, 779, -1980-.

²² M.J. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart; *J. Am. Chem. Soc.* 108, 5771, -1986-

presencia de un mecanismo concertado sincrónico, por lo cual dicha reacción es considerada prototipo de este mecanismo.²³ (Figura 23)

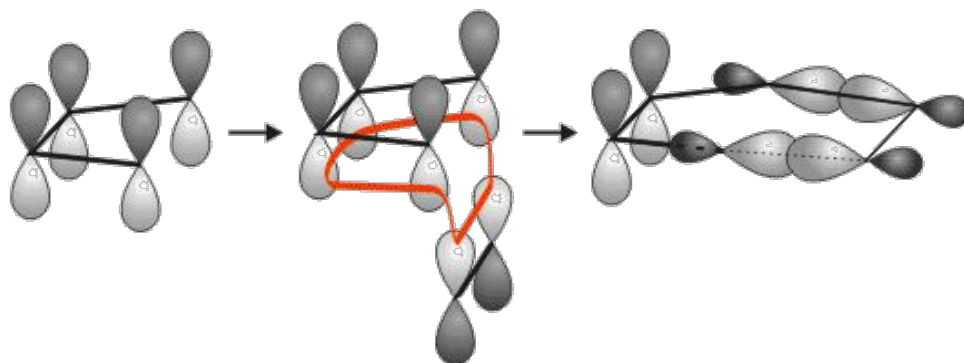


Figura 23. Solapamiento suprafacial de orbitales en una reacción DA.

En el caso de las reacciones en las cuales en el estado de transición la formación de un enlace σ precede total o parcialmente a la de un segundo enlace σ ²⁴ el mecanismo se denomina asincrónico o no simétrico. Cualquier factor que desfavorezca el proceso sincrónico, por ejemplo, el impedimento estérico entre las especies reactivas, los efectos estereo electrónicos, etc., puede favorecer la distorsión asimétrica del estado de transición.

En consecuencia, el mecanismo de reacción dependerá en gran medida de la naturaleza estereo electrónica de los sustituyentes presentes tanto en el dieno como en el dienófilo, como así también de las condiciones de reacción (presión, solvente, catálisis, etc.).

²³ K. N. Houk, Y. T. Lin, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 554, -1986-

²⁴ M. T. H. Liu, C. Schmidt, *Tetrahedron* 27, 5289, -1971-

Regioquímica

La gran utilidad de la reacción DA en síntesis se debe en gran parte a su elevada regio y estereoselectividad, las cuales dependen del número y la naturaleza de los sustituyentes del dieno y del dienófilo y de las condiciones de reacción.

Cuando un dieno asimétrico reacciona con un dienófilo asimétrico se pueden formar dos aductos regioisoméricos, lo cual depende de la orientación de los sustituyentes. Los regioisómeros formados generalmente son nombrados utilizando la nomenclatura clásica de los bencenos disustituídos: *orto*, *meta*, *para* (Figura 24).

La regla *orto-para* es explicada por la teoría OMF en base a los coeficientes de los orbitales de los átomos que forman los enlaces sigma.

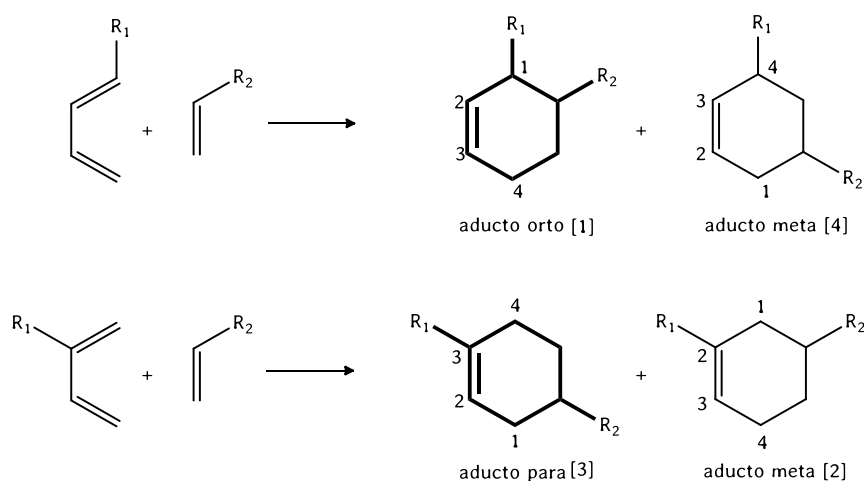


Figura 24. Regla *orto-para*: el sustituyente más electrodonor de un reactivo y el sustituyente más electroatraedor del otro se encuentran en posición 1,2 (*orto*) o 1,4 (*para*) entre sí.

La regioquímica se determina por el solapamiento de orbitales moleculares que tienen los mayores coeficientes. Cuanto mayor sea la diferencia entre los coeficientes orbitales de los 2 átomos terminales del dieno y los dos del dienófilo que forman los enlaces sigma, mayor regioselectividad se observará en la cicloadición.

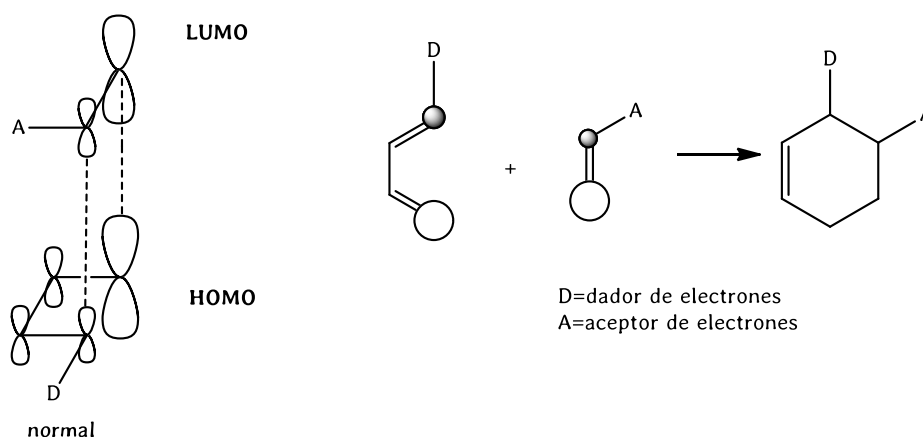


Figura 25. Cicloadición asincrónica.

La interacción orbital que se observa en la *Figura 25* muestra que los dos enlaces sigma se forman en una única etapa, pero no en la misma extensión. En este caso la cicloadición DA es entonces concertada y asincrónica. Una reacción de DA concertada y sincrónica solo ocurre con reactivos simétricos no polares.

En general, los butadienos sustituidos en las posiciones 1 y 2 reaccionan con dienófilos monosustituidos para dar aductos orto y para. De todas maneras, se han observado muchas excepciones a esta regla, por lo cual predecir la regioselectividad sigue siendo un buen desafío.

No todos los sustituyentes tienen el mismo poder director. Esta propiedad puede ser utilizada para obtener aductos con una orientación inusual empleando dienos o dienófilos que contengan grupos sustituyentes que controlan la orientación de la adición y que luego pueden ser eliminados con relativa facilidad una vez formados los aductos. En particular los grupos nitro son útiles en este sentido, y puede observarse en la reacción de la 3-nitrociclohexenona con 1,3-pentadieno, la cual rinde un aducto con orientación diferente al obtenido en la reacción de la ciclohexanona con el mismo dieno (*Figura 26*).²⁵

²⁵ H. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 33, -1982-.

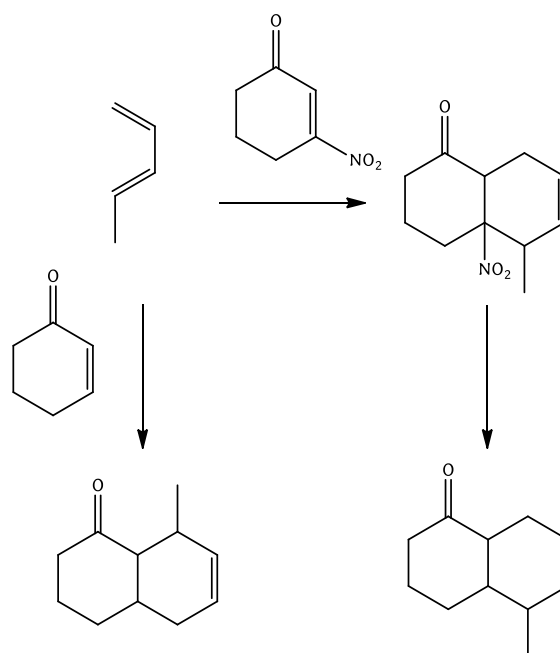


Figura 26. Influencia del grupo nitro en la regioselectividad de las reacciones DA.

La regioselectividad de las reacciones DA simples ha sido explicada en base a los efectos estereo electrónicos de los sustituyentes, los cuales orientan el ataque en las especies reaccionantes generando cargas parciales -positivas y negativas- en el dieno y el dienófilo. Cuanto mayor es el efecto electrónico de los sustituyentes, mayor regioselectividad será observada.

Estereoquímica

Las reacciones pericíclicas son reacciones suprafaciales y esta manera de formar enlaces preserva en el cicloaducto la estereoquímica relativa de los sustituyentes en el nuevo centro estereogénico, el cual se encuentra restringido a dos posibilidades de unión suprafacial, la forma *exo* y la forma *endo*.

La teoría OMF explica cómo se favorece cinéticamente la unión *endo* considerando las interacciones adicionales no enlazantes. Esta interacción secundaria no es suficiente para formar un enlace, pero contribuye a disminuir la energía del estado de transición

endo respecto al *exo*. Cuanto mejor es el solapamiento de los orbitales mayor es la interacción y entonces se beneficia la formación del aducto *endo* (Figura 27).

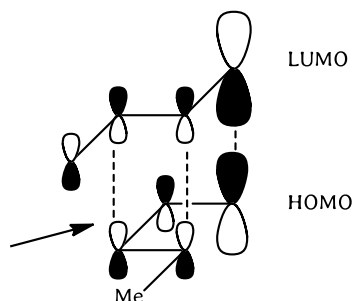


Figura 27. Interacciones orbitales secundarias

El modo de ataque *endo* es un arreglo espacial donde los sustituyentes más grandes del dieno y del dienófilo están uno arriba del otro mientras que en el modo *exo*, el lado más voluminoso de uno se une con el más chico del otro.

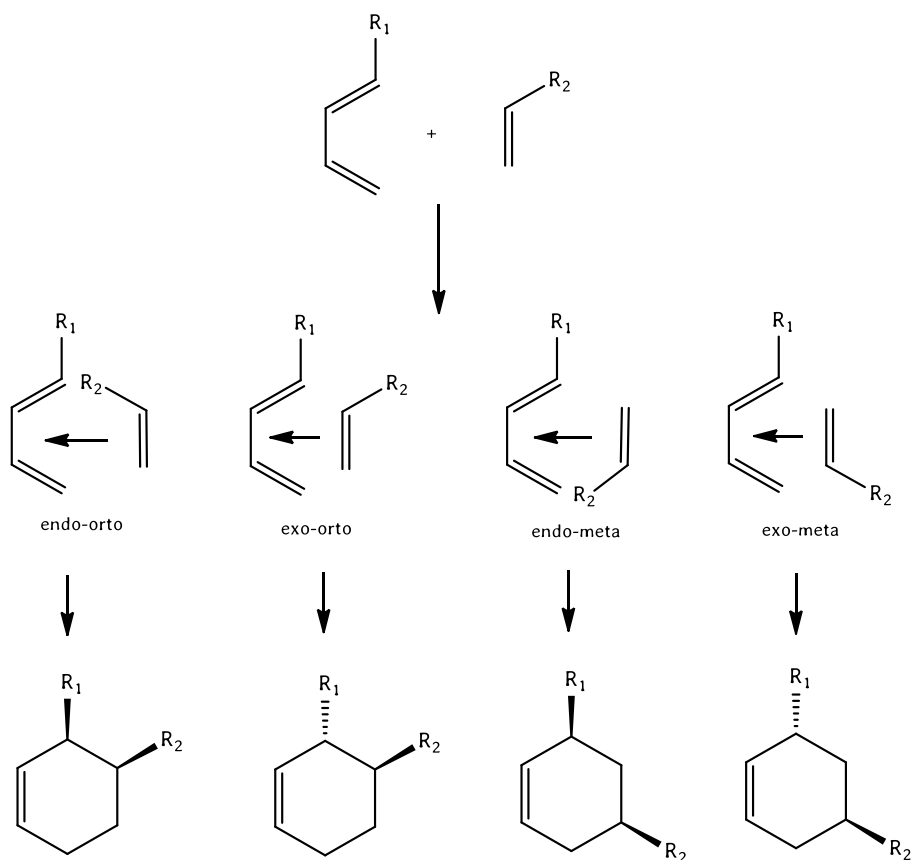


Figura 28. Aductos *endo* y *exo*

La cicloadición de D-A es conocida por ser altamente selectiva y a pesar de haber muchísimos isómeros posibles se obtiene sólo uno o alternativamente un número muy reducido de ellos. La adición *exo* es la que *a priori* resultaría favorecida por tener menos impedimento estérico. Sin embargo, el aducto *endo* es el que se obtiene mayoritariamente. Esto se debe a las interacciones orbitales secundarias, las cuales le confieren una mayor estabilidad al estado de transición -Regla de Alder- (Figura 28).

La estereoquímica se encuentra también regulada por la regla *cis* de Stein-Alder²⁶. Esta regla establece que la configuración relativa de los grupos sustituyentes en el dieno y el dienófilo se mantiene en el producto de la cicloadición. Es decir, los grupos que originalmente son *cis* en el dienófilo seguirán siéndolo en el anillo ciclohexénico y los que son *trans* también lo serán en el aducto final (Figura 29). Asimismo, la adición procede de igual manera respecto del dieno (Figura 30).

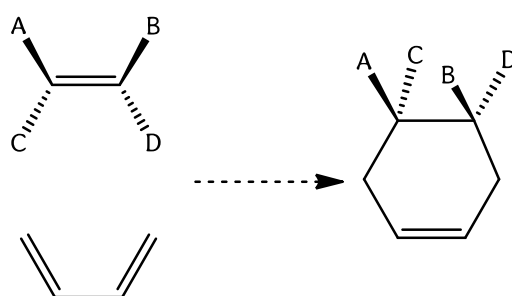


Figura 29. Simetría del aducto DA

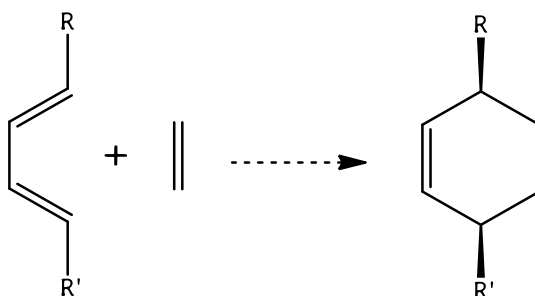


Figura 30. Simetría del aducto DA

²⁶ K. Alder, G. Stein, *Angew. Chem.* 50, 510, -1937-.

Las reacciones de 1,3-butadienos con maleato de dimetilo y fumarato de dimetilo rinden los aductos *cis*- y *trans*-ciclohexen-4,5-dicarboxilato de dimetilo, respectivamente (Figura 31). Asimismo la reacción de (*E,E*)-hexadieno con anhídrido maleico produce un aducto con los grupos metilos en configuración *cis*.

La retención de la configuración relativa de los sustituyentes en el aducto se puede explicar en base a que la cicloadición ocurre en forma suprafacial para cada componente. Teniendo en cuenta que una adición suprafacial es una adición *syn*, la reacción de DA es una adición *syn* (o *cis*) estereoespecífica del dieno con respecto al dienófilo y del dienófilo con respecto al dieno.

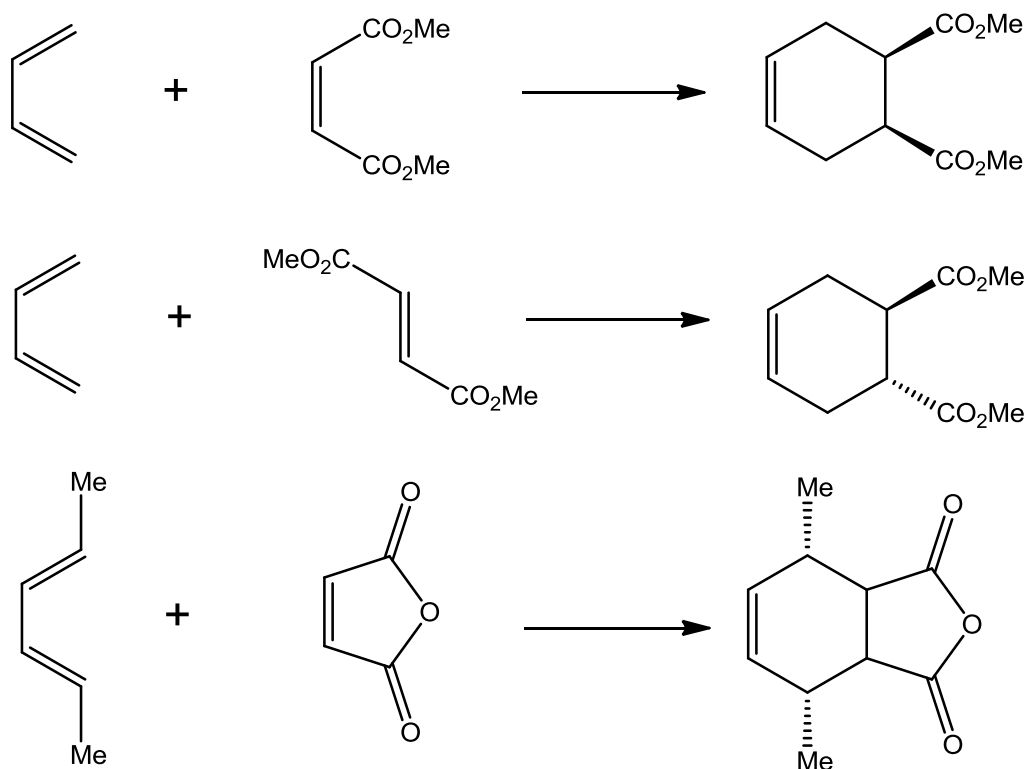


Figura 31. Estereoquímica en reacciones DA

La regioquímica de la reacción puede ser controlada por medio del empleo de ácidos de Lewis.

Por otro lado, la teoría de los orbitales moleculares de frontera es capaz de explicar el efecto que causan los ácidos de Lewis y las interacciones del tipo puente de hidrógeno sobre la reactividad²⁷. Cuando un ácido de Lewis interacciona con un heteroátomo –por ejemplo, oxígeno carbonílico– se produce un incremento en la endo selectividad, en la regioselectividad y en la velocidad de la reacción²⁸. Este efecto puede explicarse considerando los cambios producidos en el LUMO del dienófilo que forma un complejo con el ácido de Lewis. En general, la magnitud del coeficiente orbital correspondiente al LUMO en el carbono carbonílico se incrementa, modificándose la distribución espacial del LUMO y consecuentemente, la regio- y estereoselectividad de la reacción catalizada se ve alterada respecto de la reacción no catalizada. El incremento en la velocidad de reacción puede ser atribuido a una disminución en la energía del LUMO del dienófilo, debido a que es mejor electrófilo al estar acomplejado con el ácido de Lewis (*Figura 32*).

Considerando estas generalizaciones, la reactividad química y la regioselectividad observada en la mayoría de las reacciones de DA han sido satisfactoriamente explicadas²⁹. No obstante, este modelo ha mostrado ciertas limitaciones al analizar la regioselectividad de ciertas reacciones, especialmente cuando transcurren con demanda inversa de electrones³⁰.

²⁷ S. Yamabe, T. Minato; *J. Org. Chem.*; 65, 1830, -2000-; S.Yamabe, J. T. Dai, T. Minato; *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 10994, -1995-; I. Fleming; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions: Wiley: New York. -1976-*.

²⁸ J. Soto-Delgado, L- R. Domingo, R. Contreras; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 902, 103–108, -2009-; J.S. Tou, W. Reusch, *J. Org. Chem.*, 45, 5012, -1980-.

²⁹ S. M. Mekelleche, R. Benhabib; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 709, 31, -2004-; V. Nair, P. M. Treasa, C. N. Jayan, N. P. Rath, M. Vairamani, S. Prabhakar; *Tetrahedron* 57, 7711, -2001-; W. Fathalla, M. Cajan, J. Marek, P. Pazdera; *Molecules* 6, 557, -2001-; W. Ritzberger-Baumgartner, J. G. Schantl; *Molecules* 1, 119, -1996-; B. S. Jursic, *Can. J. Chem.*; 74, 114, -1996-.

³⁰ G. Gayatri, G. Narahari Sastry, *J. Chem. Sci.*; 117, 573, -2005-; C. Spino, H. Rezaei, Y. L. Dory, *J. Org. Chem.*; 69, 757, -2004-; R. Herrera, A. Nagarajan, M. A. Morales, F. Méndez, H. A. Jiménez-Vázquez, L. G. Zepeda, J. Tamariz; *J. Org. Chem.* 66, 1252, -2001-; G. Krajsovsky, A. Gaál, N. Haider, P. Mátyus; *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 528, 13, -2000-; G. W. Gribble, E. T. Pelkey, W. M. Simon, H. A. Trujillo, *Tetrahedron*, 56, 10133, -2000-.

De todos modos, este modelo sigue siendo una buena guía cualitativa para estudiar de un modo sencillo reactividad y selectividad en reacciones de DA³¹.

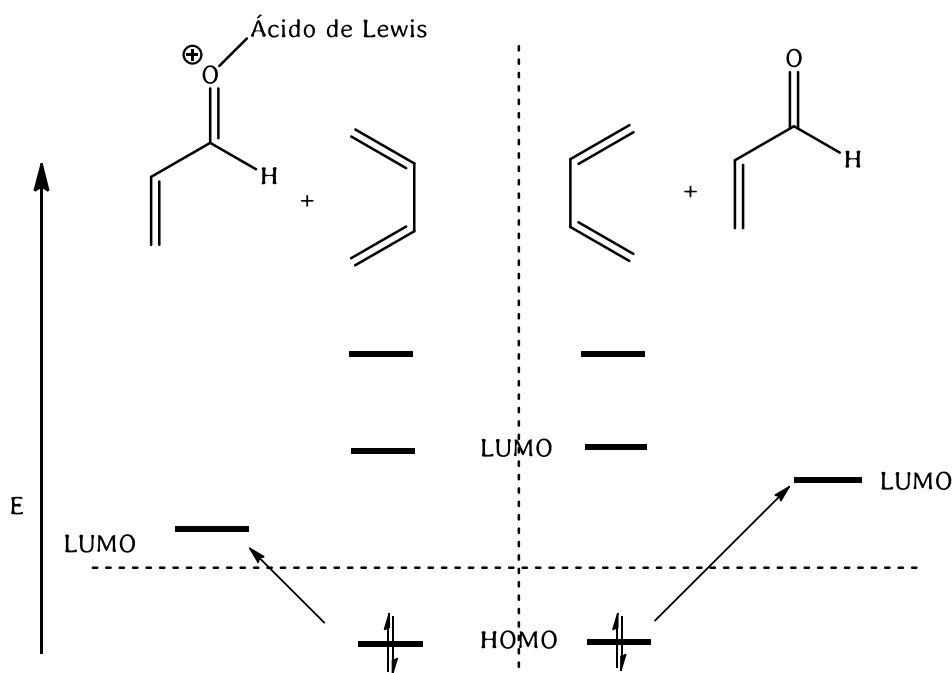


Figura 32. Efecto de los ácidos de Lewis

Compuestos aromáticos como dienófilos

A pesar de existir numerosos estudios sobre la reactividad DA de hidrocarburos aromáticos que revelan su conducta como dienos, se ha considerado poco probable el empleo de los mismos como dienófilos. Esto puede deberse a las interpretaciones derivadas de la teoría mecano-cuántica sobre las estructuras aromáticas que desestima la naturaleza olefínica de los dobles enlaces aromáticos, o alternativamente al hecho que las reacciones ensayadas con estos sistemas hayan fracasado debido a la tendencia de los aductos a seguir la reacción retro DA.

En 1954 se reportó uno de los primeros ejemplos, donde el naftaleno reacciona con hexaclorociclopentadieno (dieno termoestable) con carácter de dienófilo.³² Esta reacción rindió los aductos que se muestran en la Figura 33.

³¹ D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk; *Adv. Synth. Catal.*, 348, 2337, -2006-.

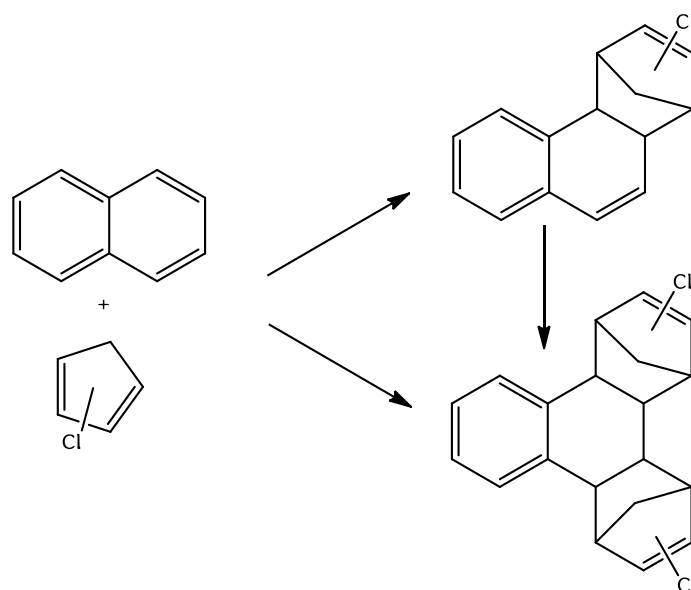


Figura 33. Naftaleno como dienófilo

El primer estudio utilizando sistemas carbocíclicos aromáticos sustituidos fue el del 1-nitronaftaleno como dienófilo y el antraceno como dieno (Figura 33).³³ En este caso el producto obtenido se forma por cicloadición al enlace C1-C2 del nitronaftaleno y posterior pérdida del grupo nitro como ácido nitroso desde la posición angular para ofrecer el cicloaducto aromatizado.

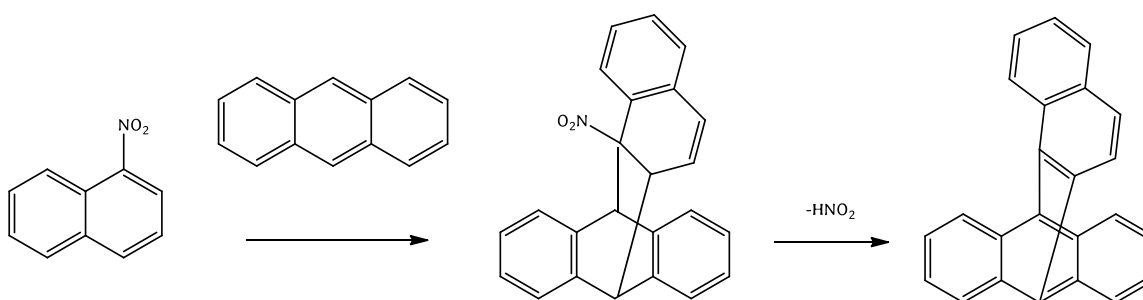


Figura 34. Naftaleno sustituido actuando como dienófilo

³² A. A. Danish, M. Silverman, Y. A. Tajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6144, -1954-.

³³ C. D. Hurd, L. H. Juel, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 601 -1955-.

Más recientemente, se estudió el carácter electrofílico de los nitronaftalenos, mono y disustituídos. En esta dirección se estudiaron las reacciones de 1-nitronaftaleno, 1,3-dinitronaftaleno, 1,4-dinitronaftaleno, 1-acetil-4-nitronaftaleno, 1-cloro-4-nitronaftaleno, 1-ciano-4-nitronaftaleno, 1,5-dinitronaftaleno, y 1,8-dinitronaftaleno, con dienos de nucleofilia variable (isopreno, 1-metoxi-1,3-butadieno, 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno, y los dienos de Rawal y de Danishefsky). En la gran mayoría de las reacciones se observó como producto el aducto normal aromatizado (Figura 35), excepto en la reacción de 1-nitronaftaleno con isopreno en la cual el producto principal fue el naftilpirrol (canal hetero D-A). Este resultado fue justificado a partir del carácter aromático del dienófilo y a la baja nucleofilia del dieno.³⁴ Por su parte, el 1-nitrobenzeno, compuesto con alto grado de aromaticidad, reacciona con isopreno para ofrecer fenilpirrol (canal hetero DA), mientras que no reacciona con los dienos más nucleofílicos³⁵.

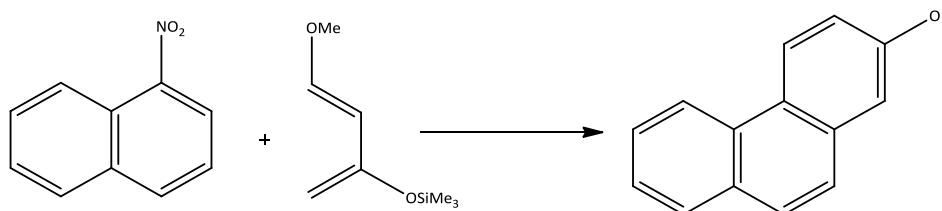


Figura 35. Reacción de 1-nitronaftaleno con el dieno de Danishefsky

Los heterocíclicos aromáticos de 5 miembros, así como sus análogos benzofusionados también han sido estudiados tradicionalmente como dienos, sin embargo, en los últimos años se ha potenciado el interés de los mismos como dienófilos. En la década del ochenta del siglo pasado, E. Wenkert³⁶ estudió el comportamiento del furano α y β -acilsustituido en reacciones Diels-Alder térmicas con demanda normal de

³⁴ E. Paredes, M. Kneeteman, M. González-Sierra, P.M.E. Mancini. *Tetrahedron Lett.* 44 2943-2945, -2003-.

³⁵ E. Paredes, R. Brasca, M. N. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *Tetrahedron*, 63, 3790, -2007-.

³⁶ E. Wenkert, P. D. Moeller, S. R. Piettre, *J. Am. Chem. Soc.* 110, 7188, -1988-.

electrones, mostrando la posibilidad que un sistema aromático sustituido por un grupo atraedor de electrones actúe como dienófilo en una reacción de este tipo. Sin embargo, con el furano α acilsustituído los rendimientos obtenidos resultaron muy bajos. Los rendimientos reportados, el exceso de dieno involucrado y la diversidad de productos obtenidos en la reacción con el furano sustituido en posición α , sugieren que el sustituyente acilo en dicha posición no otorgaría al anillo furánico la dienofilicidad adecuada para participar satisfactoriamente en reacciones D-A.

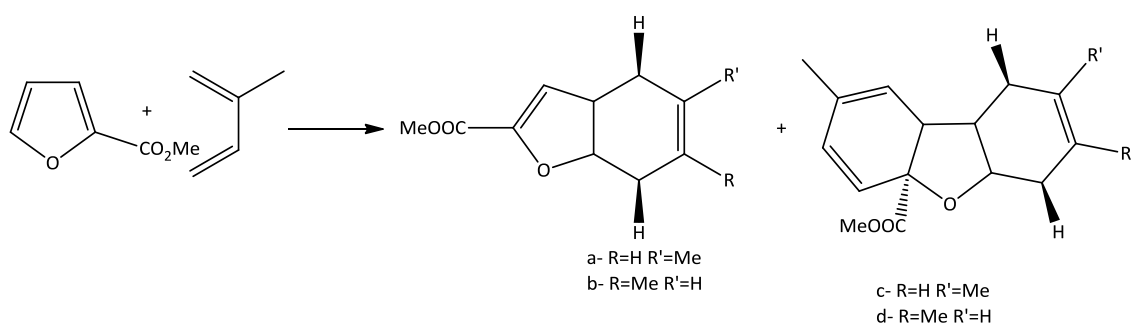


Figura 36. Reacción de 2-acilfuran con isopreno

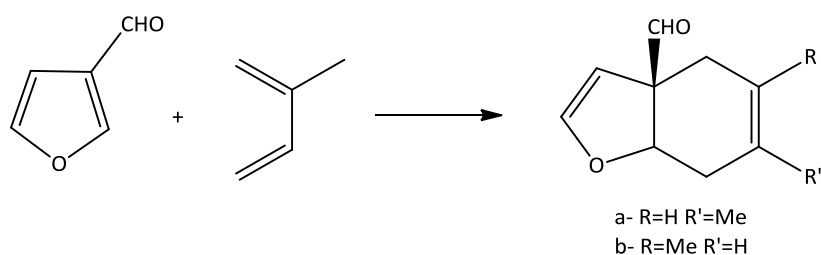


Figura 37. Reacción de 3-acilfuran con isopreno

En contraste, cuando el anillo furánico presenta β -acilsustitución participa satisfactoriamente en reacciones D-A con demanda normal de electrones, resultando un excelente dienófilo con buenos rendimientos.

Por su parte los nitropirroles tosilados³⁷ reaccionan eficientemente con una variedad de dienos, siendo el grupo nitro el inductor de la cicloadición.³⁸ En estos sustratos la sustitución nitro en las posiciones 2- y 3-, permite observar una reactividad similar.

³⁷ C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini. *Tetrahedron Lett.* 48, 1435-1438, -2007-.

³⁸ L. R. Domingo, M. Aurell, M. N. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *THEOCHEM*, 853, 68, -2008-.

La extrusión térmica de ácido nitroso y posterior aromatización a partir del aducto inicial, convierten a esta reacción en una metodología simple para la obtención de los derivados benzofusionados correspondientes.

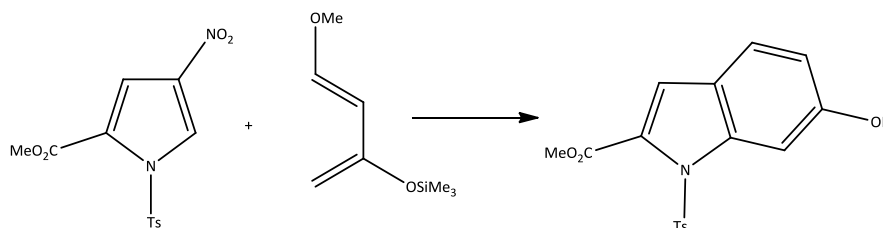
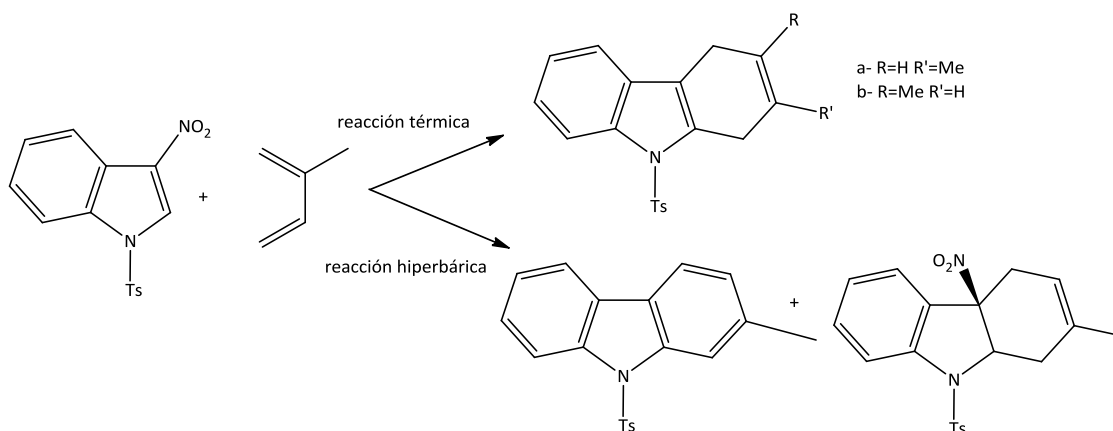


Figura 38. Reacción de *N*-tosil-2-acil-4-nitropirrol con el dieno de Danishefsky

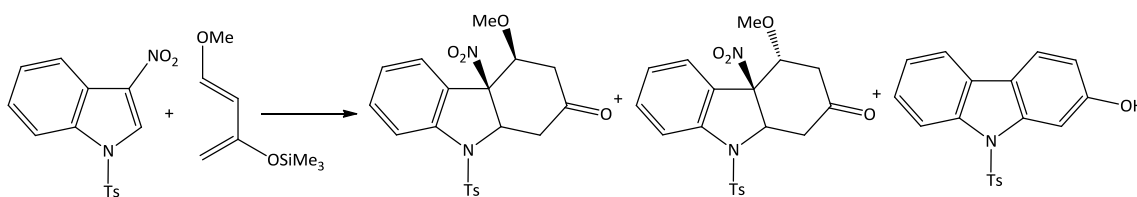
A su turno, los indoles merecen especial atención por su potencial propiedad dienofílica. El *N*-tosil-3-nitroindol, por ejemplo, resultó un excelente dienófilo³⁹ en reacciones térmicas. Sus reacciones con isopreno y 1-(*N*-acetil-*N*-propil)-1,3-butadieno, respectivamente, condujeron a los correspondientes dihidrocarbazoles y carbazoles con altos rendimientos. En ambos casos, una mayor temperatura, implicó mayores rendimientos, aunque también una mayor proporción del carbazol formado. El empleo de alta presión y temperatura permitió la obtención del aducto nitrado con regioselectividad total (isómero *para*, en el caso de la reacción con isopreno), pero este aducto resultó inestable.



³⁹B. Biolatto, M. Kneeteman, P. M.E.Mancini, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3343-3346, -1999-; B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P.M.E. Mancini; *J. Org. Chem.* 66, 3906-3912, -2001-

Figura 39. Reacción de *N*-tosil-3-nitroindol con isopreno

Los estudios empleando *N*-tosil-3-nitroindol y utilizando el dieno de Danishefsky a temperaturas superiores a 100°C condujeron al hidroxicarbazol, mientras que las reacciones a menores temperaturas permitieron privilegiar la producción de los aductos nitrados diastereoisómeros, preferencialmente el isómero *cis* (grupo nitro con respecto al metoxilo). Estos resultados evidencian que la reacción de este dienófilo con un dieno de elevada reactividad posibilita emplear menores temperaturas y obtener el aducto primario. La aplicación de alta presión conduce a una conversión cuantitativa en los aductos nitrados (proporción 1:1).⁴⁰

Figura 40. Reacción de *N*-tosil-3-nitroindol con el dieno de Danishefsky

Líquidos Iónicos como solventes en reacciones D-A polares

Muchos trabajos se han referido a la cicloadición de D-A como un típico ejemplo de la reacción que es indiferente al tipo de solvente utilizado, lo cual es estrictamente cierto cuando los reactivos involucrados son hidrocarbonados, por ejemplo la dimerización del ciclopentadieno. Por su parte, la presencia de un heteroátomo permite la posibilidad de que se produzca interacción con el solvente por interacciones moleculares del tipo enlace hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, dipolo-dipolo.

⁴⁰ B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P.M.E. Mancini, *J. Org. Chem.* 66, 3906-3912, -2001-.

Los líquidos iónicos próticos, con sus propiedades específicas, alta polarizabilidad y capacidad de formar enlace hidrógeno, producen en primera instancia una reducción drástica del tiempo y un aumento en el rendimiento en una serie de reacciones orgánicas. Esta aceleración no puede ser explicada en base a una única teoría, sin embargo, las interacciones hidrofóbicas y la catálisis por ácidos de Lewis pueden resultar conceptos útiles para la comprensión del efecto de estas sales sobre la reacción D-A.⁴¹

En esta dirección, la influencia de los LIPs -nitrato de etilamonio (NEA) y 1-metilimidazolio tetrafluorborato ([HMIM][BF₄)]- como medio de reacción, se analizó a través de reacciones que involucraron a compuestos heterocíclicos aromáticos, sustituidos con grupos atraedores de electrones, junto a distintos dienos (isopreno, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y el dieno de Danishesfky).

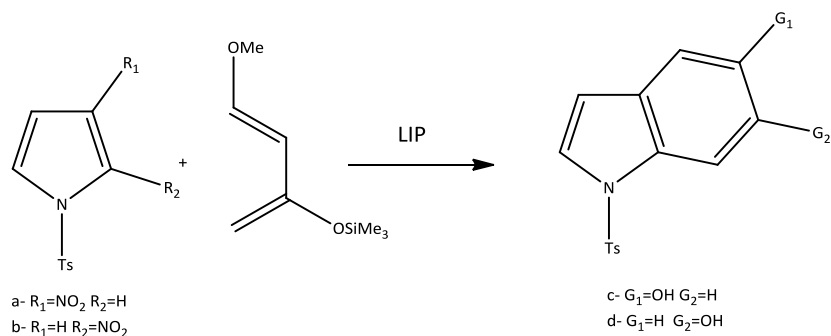


Figura 41. Reacciones de *N*-tosilnitroindoles con el dieno de Danishesfky

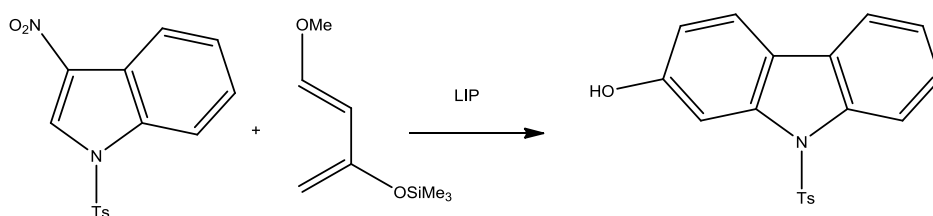


Figura 42. Reacción de *N*-tosil-3-nitroindol con el dieno de Danishesfky

⁴¹ H. Irving, J.P. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, 3192-3210, -1953-; S. Otto,; G. Boccaletti, J.B.F.N. Engberts, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4238-4239, -1998-.

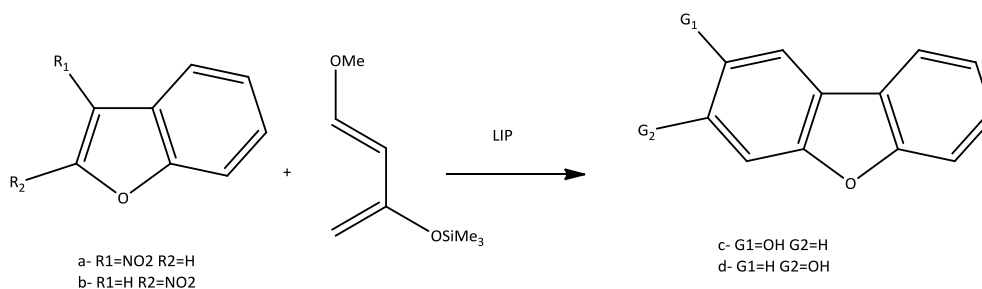


Figura 43. Reacción de 2- y 3-nitrofurano con el dieno de Danishefsky

En la mayoría de las reacciones desarrolladas (Figuras 39-41) utilizando como solvente LIPs, se observó un incremento en los rendimientos, junto a efectos específicos sobre la estereoselectividad, en condiciones experimentales más suaves con relación al empleo de solventes moleculares.⁴²

RADIACIÓN MICROONDAS EN REACCIONES DE DA

Desde hace un largo tiempo se conoce que el aumento de temperatura que sufren los alimentos que son sometidos a la irradiación microondas, se debe al alto contenido de agua de los mismos. La eficiencia en la conversión de energía MW en energía térmica se da por la interacción de las moléculas de agua con la frecuencia de las microondas. El desarrollo de los hornos microondas para el calentamiento de comida tiene más de 60 años de historia. En la década del '70, la construcción del generador de microondas (magnetron), mejoró y simplificó la fabricación en masa de los hornos microondas domésticos, pero no fue hasta finales de los años '80 donde se hizo decisivo el progreso en el conocimiento de las características del calentamiento con el diseño de hornos de cámara o cavidad. No obstante, la aplicación de esta tecnología a los procesos de síntesis ha sido relativamente lenta, y atribuida a la falta

⁴² I. López, G. Silvero, M. J. Arévalo, R. Babiano, J. C. Palacios, J. L. Bravo; *Tetrahedron*, 63, 2901-2906, -2007-; J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. S. S. Reddy, R. Srinivasa Rao; *Tetrahedron*, 59, 1599-1604, -2003-; T. Fischer, A. Sethi, T. Welton, W. Woolf, *Tetrahedron Lett.*, 40, 793-796, -1999-.

de control y reproducibilidad, además de otros aspectos como la seguridad y el bajo grado de comprensión de los conceptos básicos sobre el calentamiento dieléctrico por medio de irradiación microondas.

Gedye y Raymon J. Giguere en 1986, reportaron por primera vez el uso de irradiación microondas como forma de calefacción para acelerar las reacciones orgánicas (Figura 44). A partir de ese momento se observan más de 16000 publicaciones en este campo. Las principales razones de este incremento se deben a la disponibilidad comercial de equipos de MW destinados a la síntesis y al desarrollo de técnicas libres de solvente, las cuales mejoraron los aspectos de seguridad. Además, se debe tener en cuenta que este exitoso incremento también está relacionado a los tiempos cortos de reacción reportados con el uso de esta tecnología. En la actualidad a este tipo de transformaciones se les denomina síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM).

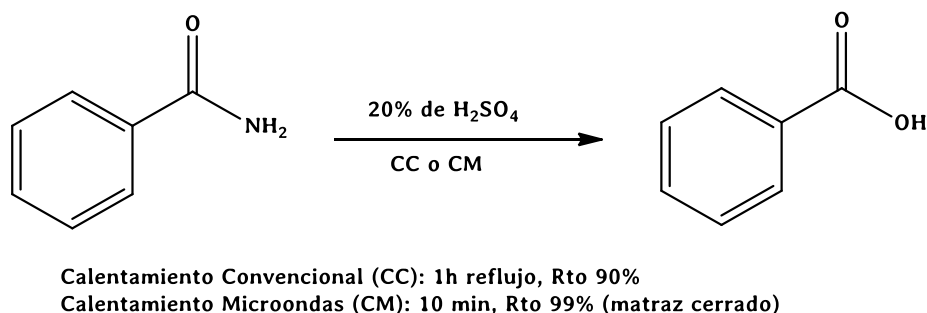


Figura 44. Hidrólisis de Benzamida. Primera reacción reportada e 1986

En muchos de los ejemplos publicados, se evidenció que el calentamiento utilizando microondas reduce dramáticamente los tiempos de reacción, incrementa el rendimiento y mejora la pureza de los productos. Esta última cualidad es atribuida a la reducción de reacciones secundarias no deseadas en comparación a las reacciones realizadas con métodos que involucran calentamiento convencional. Las ventajas del calentamiento asistido con microondas, ha permitido que esta metodología sea

explotada en varias ramas de la investigación tales como: la síntesis total multietapas, el descubrimiento de medicamentos en química medicinal, y adicionalmente se ha incorporado en campos como síntesis de polímeros, nanotecnología, ciencia de los materiales, y procesos bioquímicos.

En cuanto a la parte experimental, en sus inicios la síntesis por medio de irradiación microondas fue llevada a cabo en viales de teflón o vidrio sellados utilizando hornos microondas domésticos los cuales no poseían ningún tipo de medidor de temperatura o presión. Estos hornos microondas domésticos no han sido diseñados para el riguroso uso del laboratorio, generalmente se corroen rápidamente por la acción de los ácidos y por los solventes, y además, no es posible tener ningún control de seguridad frente al sobrecalentamiento de los solventes orgánicos en los viales cerrados, los cuales pueden producir explosiones durante el proceso. Consecuentemente, a finales de la década del '90, diferentes grupos de investigación empiezan a experimentar con la química de microondas libre de solvente, con el fin de eliminar los peligros de explosiones. Sin embargo, aún persistían las dificultades técnicas relacionadas con el calentamiento no uniforme, con la agitación y con la determinación precisa de la temperatura durante la reacción. En consecuencia, se hizo necesario innovar en la tecnología de los reactores de microondas de forma de controlar automáticamente las variables del proceso.

En la actualidad existe una gran variedad de equipos para el uso en transformaciones sintéticas, todos ellos ofrecen sensores de temperatura y presión, agitadores magnéticos, control de potencia, softwares sofisticados y controles de seguridad. Estos nuevos sistemas representan un gran avance para la síntesis por irradiación microondas y son un factor clave en la rápida expansión de este campo de la ciencia.

Aspectos Generales

El espectro electromagnético es el conjunto de todas las radiaciones posibles, este se extiende desde la radiación de menor longitud de onda, como son los rayos gamma hasta las ondas de mayor longitud, por ejemplo las de radio. La región de la radiación microonda (MW) se encuentra localizada entre la región del infrarrojo y la región de las ondas de radio. Las microondas tienen longitudes de onda de 1mm - 1m, correspondiendo a frecuencias entre 300 y 300.000 MHz (Figura 45), en esta región de energía electromagnética se afecta la rotación molecular, no estando involucrada en cambios la estructura molecular.

Debido a que los equipos de telecomunicaciones y radares de microondas ocupan muchas de las frecuencias de la banda de esta región, con el fin de evitar la interferencia, usualmente la longitud de onda para aparatos de microondas industrial y doméstico que están destinados a operaciones de calentamiento se regulan a 12,2 cm correspondiente a la frecuencia 2450 (± 0.050) MHz indicando este valor el número de oscilaciones por segundo.

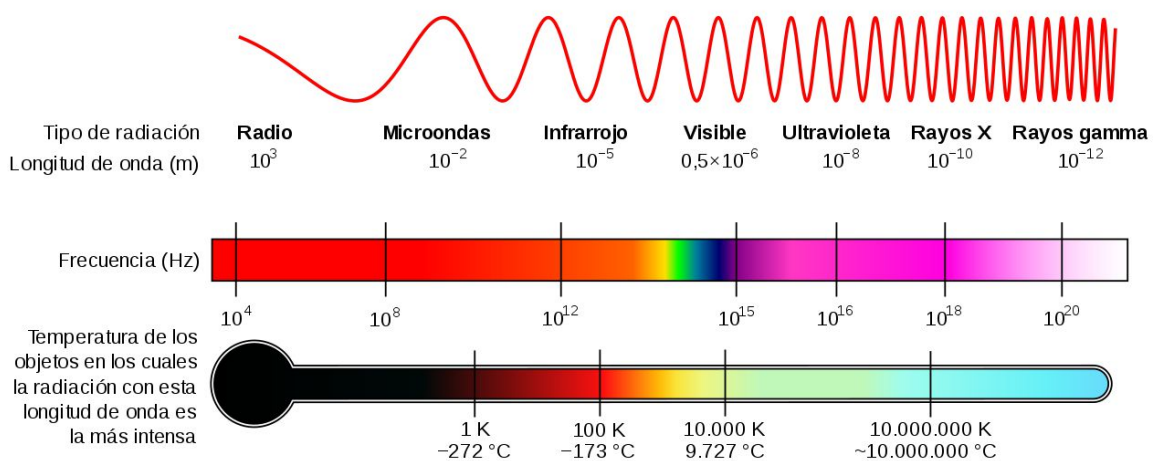


Figura 45. Espectro electromagnético

La energía microonda está compuesta por un campo eléctrico y un campo magnético (Figura 46). Para el caso del desarrollo de síntesis orgánica por irradiación microondas, la energía se transfiere sólo a través del campo eléctrico, aunque en algunos casos se debería considerar apreciable la componente magnética, por ejemplo, cuando se trabaja con óxidos de metales de transición.

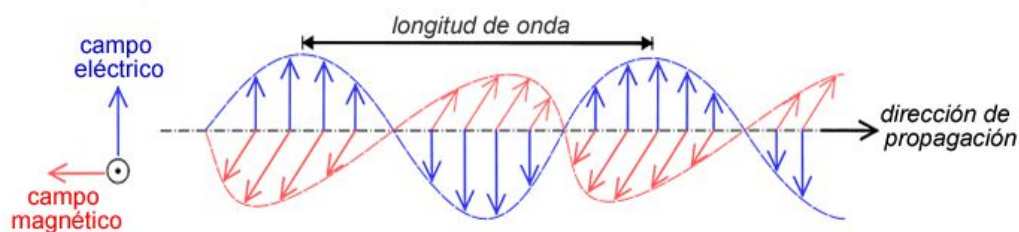


Figura 46. Campo eléctrico y magnético de energía microonda

La energía de los fotones de MW es 0,037 Kcal/mol, la cual es muy baja con relación a la energía necesaria para escindir los enlaces moleculares (80-120 Kcal/mol) y por lo tanto, las MW no afectarán a la estructura de una molécula orgánica. En la excitación de las moléculas, el efecto de absorción de microondas es puramente cinético.

Calentamiento de sustancias por irradiación microondas

La síntesis química tradicional fue llevada a cabo a través del calentamiento convencional por medio de una fuente de calor externa (por ejemplo, a través de un baño de silicona). El calor producido por la fuente debe dirigirse hacia el interior de la muestra pasando primero por las paredes del recipiente. Este método de calentamiento es lento e ineficiente en la transferencia de energía al interior del sistema porque depende de la conductividad térmica de los diferentes materiales que debe penetrar. Como resultado, la temperatura del recipiente será mayor que la de la mezcla de reacción y deberá transcurrir un tiempo suficiente hasta que el envase y el

contenido alcancen el equilibrio térmico. Este proceso puede tardar horas, y este calentamiento por conducción podría dificultar el control de la reacción.

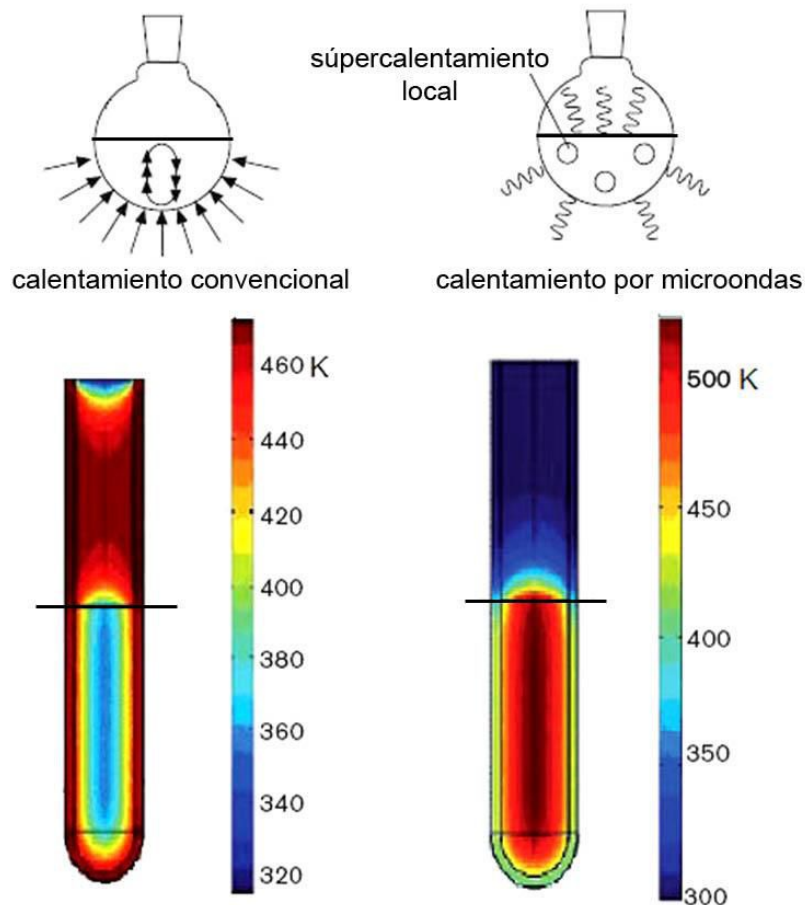


Figura 47. Calentamiento convencional vs. calentamiento microondas

Por otra parte, el calentamiento por irradiación MW es un proceso diferente. Las microondas se acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, lo cual conduce a un rápido incremento de la temperatura. Por consiguiente, el proceso no depende de la conductividad térmica del material del envase y el resultado es un supercalentamiento localizado instantáneo en la mezcla reaccionante (Figura 47). Este tipo de calentamiento eficiente producido por las microondas es denominado "calentamiento dieléctrico", el cual dependerá

directamente de la capacidad del material, sustancia o mezcla reactiva de absorber energía microondas y convertirla en calor.

Existen dos mecanismos fundamentales para la transferencia de energía desde las MW hasta los reactivos para lograr el calentamiento: *la rotación dipolar o la conducción iónica.*

- **Mecanismo de rotación dipolar:** para generar calor al irradiar con microondas un material o una sustancia debe existir un momento dipolar. Esta irradiación genera que las moléculas polares traten de alinearse según el campo eléctrico aplicado. Como el campo aplicado es oscilante, los dipolos intentan alinearse con éste y durante este proceso la energía se pierde en forma de calor mediante la fricción o colisión molecular y las pérdidas dieléctricas. La capacidad de acoplamiento de este mecanismo está relacionado con la polaridad de la molécula y su habilidad de alinearse con el campo eléctrico. La eficiencia en el acoplamiento de la rotación dipolo está determinada por una serie de factores. Sin embargo, cualquier especie polar, ya sea el disolvente y/o sustrato, asumirá este mecanismo de transferencia de energía. Asimismo, la cantidad de calor generado es directamente proporcional a la habilidad de la alineación de los dipolos con el campo aplicado. Si los dipolos no tienen suficiente tiempo para alinearse o se reorientan demasiado rápido con el campo, la muestra no se calienta. Es preciso remarcar que la interacción entre la irradiación microondas y los líquidos polares ocurre cuando la frecuencia de la radiación es similar a la frecuencia del proceso de relajación rotacional y por lo tanto, no es un fenómeno de resonancia de mecánica cuántica (*Figura 48*).

- **Mecanismo de conducción iónica:** la segunda forma de transferencia de energía es por conducción iónica resultante de la presencia de iones libres o especies iónicas en la sustancia que se va a calentar. El campo eléctrico genera movimiento de las partículas cargadas cuando tratan de orientarse con el cambio del campo,

provocando colisiones con los átomos o moléculas vecinas. Estas colisiones son las responsables del sobrecalentamiento instantáneo previamente descrito.

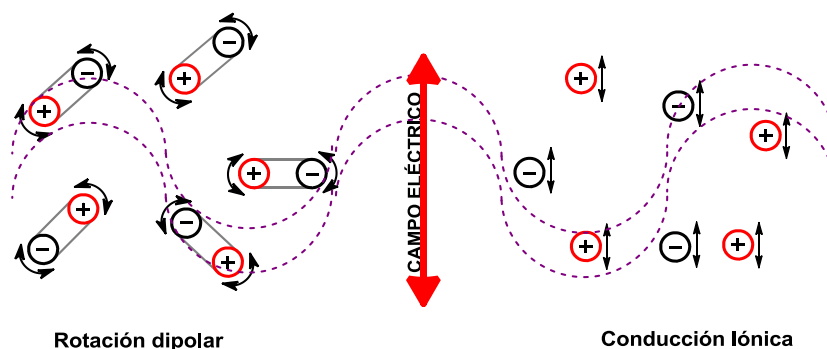


Figura 48. *Mecanismos de transferencia de energía*

Particularmente, resultan de gran importancia los efectos de la conducción iónica por irradiación microondas cuando se está trabajando con líquidos iónicos como solventes, ya que este mecanismo es más importante que el mecanismo de rotación dipolar en cuanto a la generación de calor se refiere (*Figura 48*).

Incremento en la velocidad de reacción

Cuando las moléculas de los reactivos se aproximan, experimentan una deformación y dan lugar a un estado intermedio transitorio, denominado Estado de Transición. Dicho Estado de Transición es de muy alta energía y muy corta duración, y en el mismo se forma una estructura transitoria de máxima energía que se denomina Complejo Activado (formado por todos los átomos implicados en la reacción).

Para que se forme el Complejo Activado, es necesaria una cierta cantidad de energía, denominada Energía de Activación. Es decir, se puede decir que: la Energía de Activación es la energía necesaria para que se forme el complejo activado.

Para el estudio energético del Estado de Transición y de la Energía de Activación es muy útil el uso de diagramas energéticos (Figura 49).

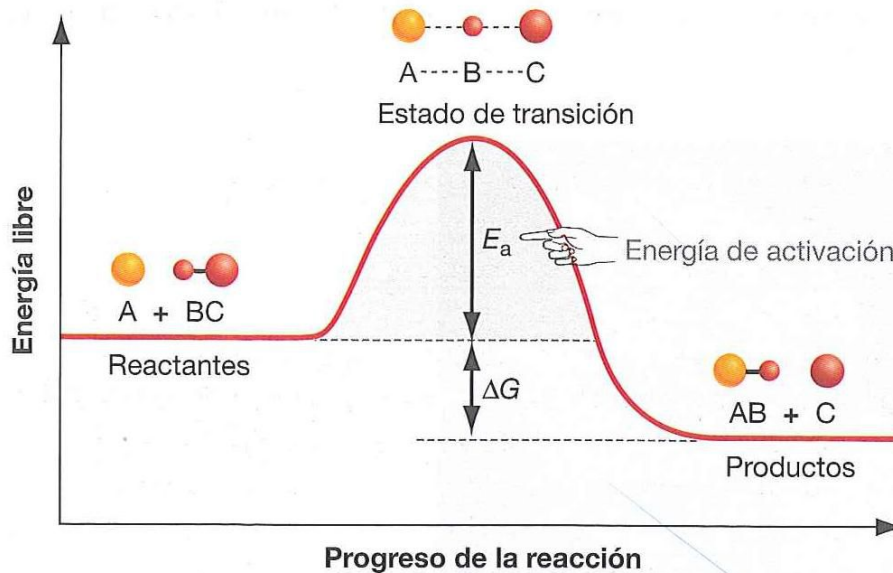


Figura 49. Diagrama de energía de activación

Esta *Energía de Activación* se relaciona directamente con la velocidad de una reacción química. Cuanto más pequeña sea la energía de activación, más rápida será la reacción química (mayor velocidad de reacción) porque más fácilmente alcanzarán los reactivos al chocar la energía del Estado de Transición y formarán el Complejo Activado. Es decir, el Estado de Transición será más fácil de alcanzar.

La irradiación con MW no afecta la energía de activación, pero proporciona el impulso para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente que utilizando los métodos de calentamiento convencional.

Los microondas comerciales para síntesis pueden entregar 300 W o incluso más potencia durante un proceso reactivo. Estos 300 W de potencia traducidos a calorías indican 72 cal/seg de energía. Si un sistema reactivo necesita 5 calorías para llevar a cabo una transformación completa, los 300 W de potencia de un equipo microondas serán suficientes para asumir un 100% de calentamiento eficiente. Claramente, la

cantidad de energía microonda introducida al sistema, es relativamente grande comparada con la energía necesaria para lograr la energía de activación requerida. Este fenómeno es el que contribuye a incrementar las velocidades de reacción y los altos rendimientos que se observan en la química de MW.

Uno de los aspectos importantes de la energía MW es la rapidez con la que genera el calentamiento, ya que transfiere energía en 10^{-9} segundos con cada ciclo de energía electromagnética. La cinética de relajación molecular de esta energía es de 10^{-5} segundos, lo cual significa que la transferencia de energía es más rápida que lo necesario para la relajación de la molécula. El resultado es una rápida transferencia de energía en una condición de no equilibrio y temperaturas instantáneas altas, lo cual afecta la cinética del sistema reactivo, mejorando las velocidades de reacción y los rendimientos. En adición, los tiempos de vida de los complejos activados resultan de 10^{-13} segundos, por lo tanto, son de más corta duración que la velocidad a la cual la energía se transfiere por irradiación microondas. Los complejos activados no tienen el tiempo suficiente para absorber energía MW. Sin embargo, hay un número de intermediarios estabilizados por resonancia que tienen un tiempo de vida más largo (10^{-9} segundos), existiendo la oportunidad en ciertas reacciones químicas que estos intermediarios acoplen directamente con las microondas y se observen aún mejores resultados. Las especies intermediarios altamente polares o con carácter iónico son excelentes candidatos para la transferencia de energía por irradiación microondas.

Naturaleza del efecto microonda

El *efecto microonda* o *efecto específico*, son términos utilizados por algunos autores para describir el efecto que producen las microondas, aparte del efecto térmico. El efecto térmico es el responsable de la alta temperatura de reacción que se alcanza rápidamente cuando se irradian materiales polares con microondas, y por

consiguiente, el incremento de la velocidad de reacción. No obstante, el efecto microonda es el término utilizado cuando el uso de irradiación MW lleva a un resultado diferente al obtenido por el calentamiento convencional, ya sean diferentes selectividades o rendimientos mayores. Este efecto generalmente no tiene que ver con la temperatura de reacción, pero si por la interacción directa material-onda influenciada por el campo eléctrico. Una forma de entender la posible existencia de este efecto y su influencia en la cinética de una reacción es analizando la importancia de la irradiación microondas en la constante de velocidad. Basados en la ecuación de velocidad de reacción de Arrhenius, se tiene la expresión:

$$k = Ae^{\frac{-Ea}{RT}}$$

Esta ecuación depende de tres componentes:

El primer componente es (A) que representa la frecuencia de colisión entre las moléculas. Claramente, la eficacia de la colisión puede estar influenciada por la orientación mutua de las moléculas polares involucradas en la reacción. Por lo tanto, es lógico pensar que las microondas afectan este componente, debido a que influye en la frecuencia de vibración de los átomos en la reacción. Incluso se han realizado investigaciones sobre cómo afecta la irradiación microondas la orientación en la colisión de las moléculas y la energía de activación. Sin embargo, estos estudios no han sido concluyentes.

El segundo componente es la temperatura (T). Parece claro que el perfil de temperatura resulta afectado por la energía microonda. Esta irradiación provoca un incremento instantáneo de la temperatura y este fenómeno causa movimientos más rápidos en las moléculas, provocando un mayor acercamiento de los reaccionantes y

en consecuencia un mayor número de colisiones, al igual que mayores velocidades de reacción.

Por último, el tercer componente es la disminución en la energía de activación (E_a) la cual favorece la reacción. Hay dos contribuciones a la energía de activación: la entalpía y la entropía.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

La magnitud del término $-T\Delta S^\ddagger$ decrece en una reacción bajo irradiación microondas respecto a la reacción con calentamiento convencional. Esto se debe al mayor grado de ordenamiento como consecuencia de la polarización dipolar. Este comportamiento se evidenció en el estudio de las constantes de velocidad para la formación de imidas llevado a cabo por Lewis.

Síntesis orgánica asistida por irradiación microondas

En la actualidad, existen numerosos estudios de nuevas tecnologías y métodos para el desarrollo de una química sostenible. Es por ello que el calentamiento por irradiación microondas en síntesis orgánica es considerada una metodología versátil, interesante y económico-ecológica, ya que tiene lugar un mecanismo de transferencia de energía en lugar de transferencia de calor que proporciona un calentamiento selectivo y orientado del material. Esta ventaja se suma a aquellas mencionadas anteriormente, por ejemplo, los cortos tiempos de reacción y los mayores rendimientos. Dada la gran cantidad de transformaciones que se pueden llevar a cabo con microondas y las ventajas como metodología amigable con el medio ambiente, ha ido aumentando el interés en el uso combinado de la irradiación microondas con líquidos iónicos, así como la síntesis en ausencia de solventes orgánicos.

La mayoría de los líquidos iónicos son disolventes estables para una amplia variedad de compuestos orgánicos, no presentan presión de vapor, exhiben un inmenso rango de temperatura como líquidos y son fácilmente reciclables. Además, tienen carácter iónico y polar que absorbe la radiación MW eficientemente y transfieren energía rápidamente por conducción iónica. Un amplio número de investigaciones han demostrado con claridad el potencial de los líquidos iónicos en SOAM, empleados como disolvente, co-disolvente, aditivos y/o catalizador, siendo evidentes las ventajas de la combinación MW y LIs.²¹ Un ejemplo lo constituye la sustitución nucleofílica realizada por Guo y Yuan cuando utilizaron anilina, tiofenol y fenol como reactivos nucleofílicos para reaccionar con 5-(ethoximetilen)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-dione para obtener el producto esperado con buenos rendimientos. Las sustituciones nucleofílicas muestran que el orden de nucleofilicidad es $\text{ArNH}_2 > \text{ARS}^- > \text{ArO}^-$. (Figura 50).

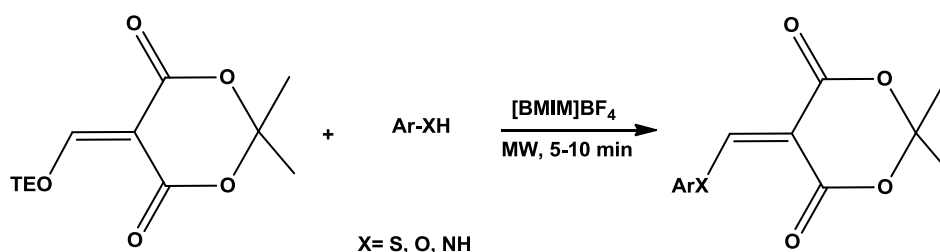


Figura 50. Sustitución nucleofílica con LI como medio de reacción

Asimismo, el desarrollo de procedimientos sintéticos en ausencia de disolvente y con irradiación MW ha sido una metodología utilizada extensamente en los últimos años. Las reacciones sin medio de reacción se asocian a procesos más limpios, con menor riesgo de explosión si se trabaja en recipientes cerrados, bajos costos y facilidades en el procesamiento de la reacción. Además, las microondas interactúan directamente

con los reactivos haciendo más eficientes las reacciones químicas, sin que estén moderadas o impedidas por los disolventes.

Presurización en reacciones de Diels-Alder

En los casos en que la reacción de D-A térmica o catalizada no se produzca debido a la baja reactividad de los reaccionantes y/o inestabilidad de ambas especies reactivas y de los cicloaductos⁴³, con el empleo de altas presiones se logran mejoras considerables⁴⁴. En general, el término “alta presión” hace mención al rango 1-20 Kbar.

Un ejemplo significativo donde se ilustra el uso de ésta técnica son las reacciones de cicloadición de las 3-metil-2-ciclopentenonas y 3-metil-2-ciclohexenonas con dienos de cadena abierta (Figura 51). Estas cicloalquenonas β -sustituidas son conocidas por ser dienófilos no reactivos debido a los efectos estereoelectrónicos del grupo metilo.⁴⁵ En estos casos, las cicloadiciones térmicas y catalizadas no ocurren a presión atmosférica, en cambio la aplicación de alta presión (12-15 kbar) en combinación con un catalizador ácido de Lewis acelera la reacción brindando una ruta directa hacia compuestos bicíclicos metilados –intermediarios útiles en la síntesis de productos naturales– (Figura 51).

⁴³ D. L. Boger, S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, -1987-. ; A. Wassermann, *Diels-Alder reactions*, Elsevier, New York, -1965-; A. S. Onishenko *Diene Synthesis*, Israel Program for Scientific Translations, Jerusalem, -1964-.

⁴⁴ N. S. Isaacs, *Tetrahedron Report* N. 299, **47**, 8463, -1991-; K. Matsumoto, R. M. Achenson, *Organic Synthesis at High Pressures*, Wiley, New York, -1991-; K. Matsumoto, A. Sera, T. Uchida, *Synthesis* **1**, -1985-; K. Matsumoto, A. Será, *Synthesis*, 999, -1985-; T. Asano, W. J. le Noble, *Chem. Rev.* **78**, 407, -1978-; W. J. le Noble, H. Kelm, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19**, 841, -1980-; L. Minuti, A. Taticchi, L. Costantini, *Recent Research Developments In Organic Chemistry* **3**, 105, -1999-.

⁴⁵ F. Fringuelli, A. Pizzo, A. Taticchi, E. Wenkert; *J. Org. Chem.* **48**, 2802, -1983-; D. Liotta, M. Saindane, C. Barnum, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 3224, -1981-.

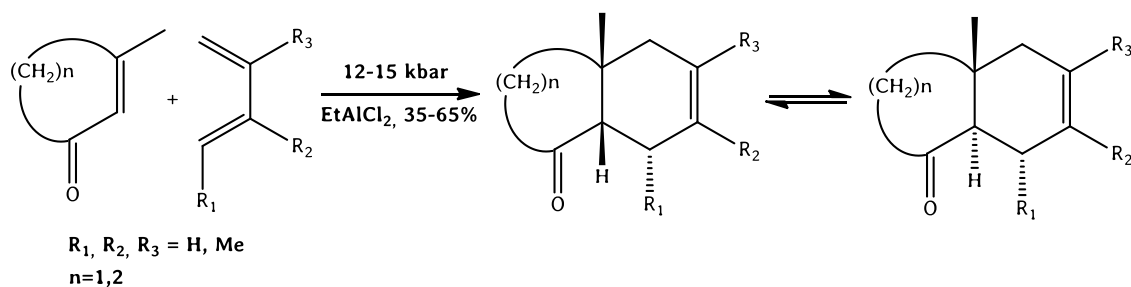


Figura 51. Cicloadición de las 3-metil-2-ciclopentenonas y 3-metil-2-ciclohexenonas con dienos de cadena abierta^{46c}

Otro ejemplo interesante referido al uso de altas presiones en reacciones de cicloadición se representa en la *Figura 52* donde se muestra una lactona poca reactiva y un dieno de cadena abierta. En este caso, el uso de altas temperaturas y/o catálisis con ácidos de Lewis queda descartado debido a la sensibilidad del dieno a estas condiciones de reacción. Por otro lado, el empleo de altas presiones permite que la reacción sea realizada en condiciones más suaves con alto rendimiento (85-90%).

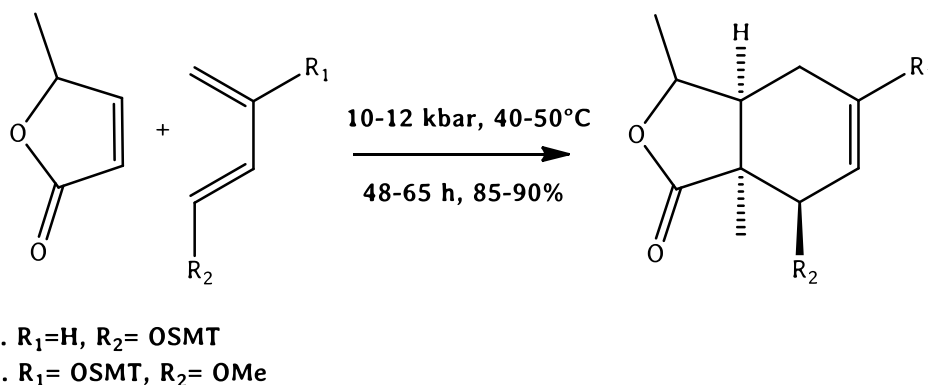


Figura 52. Cicloadición de una lactona poca reactiva y un dieno de cadena abierta⁴⁷

⁴⁶ L. Minuti, H. W. Scheeren, R. Selvaggi, A. Taticchi, *Synth. Commun.* 22, 2965, -1992-; R. W. Aben, L. Minuti, H. W. Scheeren, A. Taticchi, *Tetrahedron Lett.* 32, 6445, -1991-.

⁴⁷ V. Branchadell, M. Sodupe, R. M. Ortuño, A. Oliva, D. Gómez-Pardo, A. Guingant, J. d'Angelo; *J. Org. Chem.*, 56, 4135-4141, -1991-.

QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química es una ciencia que trabaja en la construcción, transformación y propiedades de las moléculas. En esta dirección, la química teórica se puede definir como una descripción matemática de la química. El término química computacional se usa cuando un método matemático está desarrollado lo suficientemente como para ser automatizado e implementado dentro de un software. Los aspectos químicos en general no pueden resolverse matemáticamente de manera exacta, o tienen un costo en tiempo demasiado alto, pero existen aproximaciones cuali- y cuantitativas que conducen a sistemas lo suficientemente representativos como para poder realizar un buen estudio de la conducta química si se es cuidadoso con la lectura de los resultados y se es capaz de entender las limitaciones prácticas.

Los estudios teóricos relativos a las cicloadiciones se han popularizado en los últimos años, conduciendo a importantes resultados sobre la factibilidad y confirmación de las reacciones propuestas. En general, los químicos tenemos la necesidad de visualizar sistemas a través de algún modelo para explicar hechos experimentales y predecir reactividades.

Este tipo de estudios puede ser puramente empírico o bien estar fundados en principios básicos de la química y/o la física.

Los cálculos teóricos comenzaron a ser utilizados como auxiliares para extender (ó entender) los conceptos relativos a estereoquímica. Con los avances de la tecnología y la ciencia de la computación los modelos evolucionaron de tal manera que, haciendo uso de la matemática y de la física, permiten realizar una mejor interpretación química de una dada situación a resolver.

De esta forma se procura contribuir al mejor conocimiento sobre la viabilidad de las reacciones DA a través del análisis del par dieno/dienófilo, definiendo el proceso sobre una base cuantitativa y usando los índices de reactividad. En base a este tipo

de análisis se ha introducido el concepto de “reacciones de cicloadición polares”, lo cual ha permitido que la discusión relativa al mecanismo acceda a otras fronteras.

Química Cuántica

La mecánica cuántica se basa en un conjunto de postulados que permiten describir el estado de un sistema, entre ellos, es importante destacar que *para todo sistema aislado existe una función matemática, tal que dicha función contiene toda la información significativa del sistema*. Se la suele denominar *función de estado* (ó *función de onda*) del sistema (Ψ). Esta es una función de las coordenadas de las partículas que componen el sistema y del tiempo: (q, t) .⁴⁸ Estos cálculos matemáticos se sustentan en fundamentos teóricos. En la actualidad la única teoría capaz de interpretar a las ecuaciones de movimiento de sistemas del tamaño de las moléculas es la Mecánica Cuántica, lo cual no impide que en ciertos modelos se utilicen cálculos basados en Mecánica Clásica. Aparecen así dos grandes líneas para los cálculos de estructuras moleculares, los métodos con una concepción cuántica y los que lo hacen desde los modelos clásicos.

La ecuación de onda Schrödinger solo se puede resolver en forma exacta para aquellos sistemas de dos partículas, por lo tanto, para sistemas conteniendo un número mayor de partículas es necesario el uso de aproximaciones.

La primera de ellas es considerar la gran diferencia entre las masas de los núcleos y la de los electrones (para el H unas 1836 veces) con lo cual es de prever un movimiento mucho más lento para los núcleos que para los electrones. Esto es lo que considera la aproximación de Born-Oppenheimer, según la cual podemos considerar los núcleos fijos en unas posiciones determinadas y resolver el problema para los

⁴⁸ *Cálculos Computacionales (Teóricos) de Estructuras Moleculares - Emilio San Fabián Maroto, Juan Ferrer Casanova- Alicante, Curso 2007/2008*

electrones. De esta forma, el movimiento electrónico se reduce al campo creado por la geometría nuclear determinada.

A pesar de esta útil aproximación, la ecuación de Schrödinger electrónica continúa siendo irresoluble en forma exacta para sistemas multielectrónicos debido a los diversos términos de repulsión inter-electrónica. Es por ello que resulta esencial contar en la química cuántica con aproximaciones y métodos numéricos que permitan obtener un modelo cercano al comportamiento real del sistema.

Existen diversos métodos de cálculo, caracterizados por el nivel de complejidad matemática para la resolución de la ecuación de Schrödinger. En base a las capacidades, necesidades y limitaciones dadas por los distintos modelos es necesario elegir uno que posea las aproximaciones adecuadas de modo que no nos conduzcan a conclusiones erróneas.

Hartree fue el primero en introducir un método muy original, que posteriormente modificarían Fock y Slater para introducir los términos de intercambio dando lugar al método Hartree-Fock (HF). En este caso, la interacción de un único electrón con el resto de los electrones del sistema se aproxima promediándolo como una interacción de dos cuerpos (Born-Oppenheimer). De esta forma se puede obtener una aproximación a la energía total de la molécula. Si bien esta forma de resolución de la ecuación de Schrödinger permite describir de forma exacta el comportamiento de sistemas pequeños, su capacidad de predicción se ve limitada por la complejidad de sus ecuaciones.

La Teoría del Funcional de la Densidad es un procedimiento alternativo a la ecuación de Schrödinger en el que el parámetro a optimizar es el funcional que relaciona la distribución de densidad electrónica con la energía del sistema. La DFT, entonces, reformula el problema de HF y es capaz de obtener la energía y la distribución

electrónica trabajando con el funcional de la densidad electrónica en lugar de hacerlo con la función de onda.

La DFT desarrollada por Hohenberg y Kohn⁴⁹ es, en primera instancia, una teoría acerca de la estructura electrónica del estado fundamental basada en la distribución de la densidad electrónica. Existen métodos DFT híbridos, que son los que se utilizan en este trabajo, los cuales se basan en mezclar un estado hipotético no interactuante y otro real con todas las interacciones. Dentro de esta categoría, el método más ampliamente utilizado es el B3LYP debido a que su rendimiento y exactitud son suficientemente buenos en la mayoría de los cálculos.

Los métodos cuánticos requieren, además del algoritmo y el modelo,⁵⁰ un conjunto de funciones base que sirva para ajustar la función de onda. Ante la imposibilidad de utilizar un conjunto infinito de funciones de base (lo que permitiría obtener un resultado exacto de la función de onda) en la práctica se utilizan conjuntos finitos de funciones de base normalizadas. Existen diversos tipos, como ser las funciones de Slater o Gaussianas que son las más simples. Se utilizan en este caso conjuntos funciones base de valencia desdoblada (split valence) siendo la más común la 6-31G(d)⁵¹ ó con la inclusión de funciones polarizadas y funciones difusas, la 6-311+G(d,p)⁵²

Índices de reactividad

Dentro de la teoría DFT existen algunos índices o parámetros que juegan un rol central en el estudio de la reactividad de una molécula y la regioselectividad que

⁴⁹ P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* 136, B864, -1964-.

⁵⁰ *Introduction to Computational Chemistry, Second Edition.* Frank Jensen. © 2007 John Wiley & Sons, Ltd.

⁵¹ W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople; *J. Chem. Phys.*, 56, 2257, -1972-.

⁵² R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 72, 650, -1980-.

presentaría una dada reacción. En el contexto de un estudio DFT conceptual⁵³ existen algunos de ellos de uso extendido, como son la dureza química global (η) y el potencial químico electrónico (μ), los cuales están definidos analíticamente según:

$$\mu = -\chi = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\frac{1}{2}(I + A)$$

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_v = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_v = I - A$$

donde E es la energía total del sistema, N el número de electrones, v es el potencial externo, siendo I y A el primer potencial de ionización y la afinidad electrónica respectivamente. Aquí el primer potencial de ionización I se puede obtener mediante $I = E_{N-1} - E_N$ y la afinidad electrónica A por $A = E_{N+1} - E_N$ con E_{N+1} , E_{N-1} y E_N representando las energías para el sistema con $N+1$, $N-1$ y N electrones respectivamente.

Siguiendo el teorema de Janak⁵⁴ el primer potencial de ionización I y la afinidad electrónica A pueden ser reemplazadas por las energías de los orbitales moleculares de frontera HOMO (ϵ_H) y LUMO (ϵ_L) respectivamente. Por consiguiente, el potencial químico, μ , y la dureza global, η , pueden ser expresadas a partir de estas energías:

⁵³ R. G. Parr, W. Yang, *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: Oxford, U.K., -1989-; P. Geerlings; F. De Proft; W. Langenaeker; *Chem. Rev.* 103, 1793, -2003-.

⁵⁴ J. F. Janak, *Phys. Rev. B* 18, 7165, -1978-.

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_L + \varepsilon_H}{2}$$

$$\eta \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H$$

El potencial químico electrónico μ esta usualmente asociado con la capacidad de transferencia de carga de un sistema en su estado basal, mientras que la dureza química η describe la resistencia a modificar el potencial químico electrónico al cambiar el número de electrones del sistema respecto al basal.

Parr *et al.*⁵⁵ han introducido el índice de electrofilicidad ω , en términos de μ y η para evaluar cuál es el máximo número de electrones que puede aceptar un electrófilo sumergido en un hipotético mar de electrones:

$$\omega = \frac{\mu^2}{\eta}$$

Recientemente, L. Domingo *et al* han realizado estudios teóricos aplicando la teoría DFT con el objeto de relacionar el índice de electrofilicidad y el mecanismo de reacción de los procesos DA.⁵⁶ Por ello, el índice de electrofilicidad global ω se ha usado para determinar la electrofilicidad de una serie de dienos y dienófilos, los cuales participan frecuentemente en reacciones DA.⁵⁷

En estos estudios se encontró una buena correlación entre la diferencia de electrofilicidad de los reactivos, $\Delta\omega$, y la transferencia de carga en la estructura del estado de transición correspondiente (propuesto como estructura zwitteriónica). Estos resultados marcan la relación entre el carácter polar del proceso y la diferencia de

⁵⁵ R. G. Parr, L. V. Szentpály, S. B. Liu; *J. Am. Chem. Soc.* 121, 1922, -1999-.

⁵⁶ L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58, 4417 (2002);
L.R.Domingo, J.A.Saez - *Org. Biomol. Chem.* 7,3576-3583 (2009).

⁵⁷ L. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron* 58, 4417, (2002).

electrofilicidad de los reactivos. En base a una escala de electrofilicidad global que describe los efectos activantes y desactivantes promovidos por los sustituyentes en el par dieno/dienófilo, las series de dienos y dienófilos que participan en reacciones DA se pueden clasificar arbitrariamente en tres grupos generales, el grupo I (“electrófilos fuertes”) incluye compuestos con valores de electrofilicidad mayores a 1,50 eV; un segundo grupo II (“electrófilos moderados”) está formado por compuestos con valores de electrofilicidad comprendidos en un rango de 1,49 eV – 0,90 eV; y un tercer grupo, formado por sustancias cuyos valores de electrofilicidad son menores a 0,90 eV. La relación entre la diferencia de electrofilicidad de este par y la polaridad estática puede considerarse una herramienta útil para describir el patrón electrónico esperado para las estructuras propuestas correspondientes al estado de transición en un proceso DA. Esta diferencia posibilita describir mecanismos “no polares” cuando $\Delta\omega$ es pequeño y mecanismos “polares” para $\Delta\omega$ grandes.

Adicionalmente para describir la regioselectividad es necesario emplear los índices locales, que pueden ser obtenidos a partir de la denominada función Fukui⁵⁸ que se define como:

$$f(r) = \left(\frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N$$

Existen diversas formas de calcular la función Fukui, pero para que los resultados puedan ser interpretados químicamente se calcula la función Fukui condensada a un sitio, es decir a un átomo y para todos aquellos átomos de estudio. Existen diversas propuestas para dicho cálculo⁵⁹ siendo una de las más utilizadas, debido a sus

⁵⁸ R. G. Parr, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* 106, 4049, -1984-.

⁵⁹ Flores-Moreno; Melin; Ortiz; Merino, *J. Chem. Phys.*, 129, 224105, -2008-, R. K. Roy, K. Hirao, S. Krishnamurty, S. Pal, *J. Chem. Phys.* 115, 2901, -2001-.

resultados, la planteada por Contreras et al.⁶⁰ que define la función Fukui condensada a un sitio k basándose en la relación con los orbitales moleculares de frontera:

$$f_k^\alpha = \sum_{\mu \in k} f_\mu^\alpha$$

$$f_\mu^\alpha = |c_{\mu\alpha}|^2 + c_{\mu\alpha} \sum_{v \neq \mu} c_{v\alpha} S_{\mu v}$$

donde f_μ^α es el componente orbital de la función Fukui en el sitio k y para un ataque α ($\alpha = -$ para un $\Delta N < 0$, es decir un ataque electrofílico y $\alpha = +$ para un $\Delta N > 0$, es decir un ataque nucleofílico), C son los coeficientes OMF y S los elementos de matriz de la matriz de solapamiento. Esta aproximación ha sido corroborada satisfactoriamente al ser cotejada con datos experimentales.⁶¹

El coeficiente de electrofilicidad local ω_k se puede expresar como:

$$\omega_k = \omega f_k^+$$

Y el cálculo del mismo permite analizar la regioselectividad preferente que tendrá un dado dienófilo (electrófilo en una reacción DA con demanda normal de electrones).

Además, también se han hecho avances en la descripción de la nucleofilicidad, que puede ser visualizada como la contraparte de la escala de electrofilicidad, por lo cual a valores bajos de electrofilicidad corresponderían valores altos de nucleofilia. Dicho índice y sus análogos locales se pueden evaluar mediante:

⁶⁰ R. R. Contreras, P. Fuentealba, M. Galván, P. Pérez, *Chem.Phys. Lett.* 304, 405, -1999-.

⁶¹ P. Fuentealba, R. R. Contreras, *Reviews of Modern Quantum Chemistry*, World Scientific, -2002-.

$$N_k = Nf_k^-$$

$$N = (\epsilon_{HOMO,Nu} - \epsilon_{HOMO,TCE})$$

Donde $\epsilon_{HOMO,TCE}$ es la energía del HOMO del tetracianoetileno (TCE) tomado como referencia, al presentar el valor más bajo de HOMO en una larga serie de moléculas previamente estudiadas en cicloadiciones D-A polares⁶², permite que la nucleofilicidad tenga siempre valores positivos. Se define N como la nucleofilicidad global y N_k la nucleofilicidad local al sitio k .

Estos índices de nucleofilicidad, global y local, son útiles para explicar la reactividad y regioselectividad de un amplio espectro de reacciones de cicloadición.⁶³

En paralelo con los índices de electrofilicidad y nucleofilicidad también se conocen un par de principios que pretenden generalizar la tendencia regioquímica de una cicloadición, algunos de estos son el principio de máxima dureza (Maximum Hardness principle, MHP) y el principio de mínima electrofilicidad (Minimum Electrophilicity Principle, MEP). Para evaluarlos se calcula la variación de estos parámetros entre reactivos y productos:

$$Y = \eta, \omega$$

$$\Delta Y = \sum_i v_i Y_i$$

Donde v_i es el coeficiente estequiométrico del componente i en la reacción (negativo para productos y positivo para reactivos). Un principio de máxima nos dice que el producto más favorecido debe ser el de mayor ΔY y uno de mínima un menor ΔY .

⁶² L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* 73, 4615, -2008-. P. Jaramillo, L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, 865, 68, -2008-.

⁶³ P. Jaramillo, P. Pérez, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A*, 113 (24), 6812–6817, -2009-; L. R. Domingo, J. A. Saéz, R. J. Zaragozá, M. Arnó, *J. Org. Chem.* 73, 8791, -2008-.

Para evaluar el poder acelerador en la reacción de DA de los líquidos iónicos usando FMOs se define ΔE_a . Una reacción de DA con demanda normal de electrones está controlada por el gap entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo. Si se agrega un líquido iónico se induce a una disminución en la energía del LUMO del dienófilo, lo cual reduce significativa la energía de activación de la reacción. Se produce una mejor interacción entre $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ y $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$, dando como resultado una reducción del gap entre estos dos, por lo tanto, la barrera de activación de la reacción puede ser estimada por el gap:

$$\Delta E_a = \epsilon_{\text{LUMO-dienófilo}} - \epsilon_{\text{HOMO-dieno}}$$

En acuerdo con el modelo estático, la distribución de cargas del estado de transición de una dada reacción DA puede ser obtenida por la diferencia entre los índices de electrofilicidad (ω) del par dieno/dienófilo

MÉTODOS

METODOLOGÍA GENERAL EMPLEADA

Para llevar a cabo el presente trabajo se realizaron las actividades abajo mencionadas. Con relación a ellas, se detalla luego la metodología empleada en cada una.

a- Selección de dienófilos: de un conjunto de reacciones de cicloadición previamente estudiadas, se seleccionaron los dienófilos necesarios (derivados de pirroles e indoles) para realizar el estudio teórico correspondiente y poder analizar variables de reacción, estructuras moleculares y mecanismos.

b- Selección de dienos: dentro de los dienos utilizados en reacciones de DA, junto con los dienófilos previamente seleccionados, se eligieron los más representativos para un análisis global de las reacciones de cicloadición.

c- Cálculos complementarios en el marco de la teoría DFT para pirroles e indoles: se analizó la influencia de la posición de los sustituyentes presentes en cada par reactivo. Para justificar la regioselectividad se empleó la Teoría de Orbitales Moleculares de Frontera (OMF) y ciertos índices de reactividad local (basados en la teoría DFT). Además, fueron estudiados los mecanismos de reacción correspondientes a aquellas cicloadiciones más representativas.

Finalmente, se procuró demostrar la aplicabilidad de las reacciones a desarrollar como forma de acceso a precursores sintéticos compatibles con una serie de estructuras heteroaromáticas de interés biológico y de otras que pudiesen ser aplicadas a la química supramolecular en carácter de sensores selectivos de diferentes especies.

Desde un punto de vista teórico fueron analizadas las propiedades electrónicas globales de una serie de dienos - los mismos utilizados en las reacciones de pirrol e

indol- y dienófilos -fueron considerados en particular los derivados de piridinas convenientemente sustituidas-. Además, se determinaron los pares reactivos más favorables para las cicloadiciones DA en estudio.

d- Reacciones Diels-Alder:

Para completar los esquemas reactivos en el caso de pirroles e indoles sustituidos, y para estudiar la reactividad de piridinas, se realizaron reacciones de cicloadición de DA empleando diferentes técnicas.

Reacciones térmicas empleando solventes moleculares: se llevaron a cabo en ampollas cerradas. Fueron empleados distintos rangos de temperatura y tiempos de reacción variables. Estas reacciones fueron consideradas como referencia. Se utilizaron tolueno y cloroformo como solvente.

Reacciones térmicas empleando líquidos iónicos: con el objeto de mejorar las condiciones experimentales verificadas en condiciones térmicas, se emplearon como medio de reacción distintos tipos de líquidos iónicos (nitrato de etilamonio, tetrafluorborato de 1-metilimidazolio, hexafluorofosfato de 1-metilimidazolio, tetrafluorborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazolio, y hexafluorofosfato de 1-*n*-butil-3-metilimidazolio)

Reacciones aplicando la técnica de irradiación microondas: las mismas se desarrollaron en un reactor microondas -*Monowave-300*- utilizando distintos rangos de temperatura (o potencia) y tiempos de reacción. Se trabajó en presencia de solventes orgánicos clásicos, empleando líquidos iónicos próticos, y finalmente en ausencia de solvente. De esta forma se pudo evaluar la influencia del uso de microondas en este tipo de reacciones y el grado de respuesta a los diferentes solventes.

MÉTODOS DE CÁLCULO TEÓRICO

Los cálculos teóricos fueron realizados en dos etapas de este trabajo. En primer lugar, como complemento de la información obtenida por el estudio experimental de las reacciones de Diels-Alder, para justificar resultados observados y comprender la reactividad encontrada.

En una segunda etapa, conociendo los métodos apropiados para este tipo de reacciones, como una herramienta predictiva de reactividad, utilizando en este caso, derivados de la piridina.

Para realizar la primera selección de dienófilos, de reactividad conocida, se desarrolló en una primera etapa, el análisis teórico para poder predecir la reactividad observada y poder desarrollar en una próxima etapa el plano experimental en base a los reactivos más adecuados.

Programas utilizados

Los estudios teóricos se llevaron a cabo mediante programas informáticos elegido entre una amplia gama de programas de cálculo y visualización en química cuántica existentes, fueron empleados los siguientes:

- **Gaussian 09 revisión A.01:**⁶⁴ conjunto de programas de análisis de estructura electrónica molecular capaz de predecir energías, geometrías y espectros vibracionales de sistemas moleculares, así como otras magnitudes derivadas de éstas.

⁶⁴ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian, Inc., Wallingford CT, -2009-*.

Incluye algunos métodos semiempíricos, todos los métodos *ab initio* comunes y diversos funcionales DFT híbridos. Con este programa se pueden localizar geometrías de especies estables y los estados de transición sobre la *Superficie de Energía Potencial* y además su uso permite realizar cálculos de frecuencias vibracionales, termoquímicos, de orbitales moleculares, de cargas atómicas y de momentos multipolares, entre otros. La capacidad del programa se extiende tanto a cálculos sobre sistemas en fase gas como en disolución, y en los estados fundamentales y excitados.

- **GaussView 5.0:** programa de visualización de los ficheros de entrada y salida de Gaussian. Permite un análisis gráfico de los resultados obtenidos con dicho programa. Es capaz de visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares, superficies de densidad electrónica, superficies de potencial electrostático y animaciones de los modos normales de vibración. Incorpora un modelizador molecular tridimensional.

- **Molden 5.0 OpenGL:** interfaz gráfico capaz de leer y escribir ficheros formateados para distintos programas de cálculo mecano-cuántico. Permite visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares, densidad electrónica y molecular (excepto la densidad atómica), así como animar vías de reacción y vibraciones moleculares. Su editor incorporado de Matriz-Z permite un control total sobre la geometría de trabajo.

- **Gabedit 2.4.8:** interfaz gráfico capaz de crear y leer archivos de entrada y salida de distintos programas de química computacional, entre ellos Gaussian. A través del mismo se pudieron observar distintos resultados de cálculo, por ejemplo, orbitales moleculares, superficies de densidad electrónica y potencial electrostático, animación

de las frecuencias de vibración, espectros UV-Vis, IR y Raman, etc. Su constructor de moléculas avanzado permite un modelado rápido y el examen de estructuras en 3D. Posibilita guardar archivos gráficos en varios formatos.

- **Scilab:** Programa de análisis numérico para cálculo científico. Permite visualizar en 2D- 3D, optimizar, analizar en forma estadística, estudiar sistemas dinámicos, y procesar señales.

Nivel de Teoría

Seleccionar el nivel de teoría adecuado para estudiar un determinado problema y ser capaz de evaluar la calidad de los resultados obtenidos constituye las dos cuestiones de mayor complejidad en química teórica. A ellas se suma optimizar el tiempo de trabajo computacional. En general se busca elegir un nivel de teoría adecuado, con resultados confiables, y con el menor costo computacional posible.

Previo al desarrollo de cualquier estudio, se deben tener muy presentes tanto las posibilidades como las limitaciones de los modelos y métodos a utilizar, ya que una aplicación inapropiada de los mismos puede conducir a resultados carentes de sentido. En cualquier caso, los métodos teóricos constituyen una herramienta muy valiosa en el análisis, la interpretación y la predicción de los resultados experimentales, e incluso en la determinación de propiedades moleculares para las cuales no se dispone de valores empíricos.⁶⁵

Optimización de las geometrías

Considerando a las moléculas aisladas como unidades fundamentales, la mínima información requerida es su fórmula configuracional. En términos generales, se

⁶⁵ Milián Medina, B.; *Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, 2004*

pretende conocer las posiciones relativas de todos los átomos en el espacio, y su conectividad. Uno de los puntos principales a considerar en química computacional consiste en determinar una estructura que sea químicamente razonable. En este caso, la “*mejor*” estructura química se define como aquella que presente la menor energía.

Cálculo de frecuencias de vibración

En la optimización de las geometrías moleculares resulta de suma importancia conocer si realmente se está en presencia de un mínimo de energía y no de un punto silla (correspondiente a un estado de transición entre dos estados conformacionales). Es por ello que una vez optimizada la estructura mediante un método adecuado, se hace necesario verificar que se trate de un mínimo auténtico.

Para asegurar que la estructura optimizada sea correcta, se realiza el cálculo de los modos normales de vibración con sus correspondientes frecuencias, considerando que la presencia de una frecuencia negativa muestra que se trata de un punto silla en la superficie de energía, lo cual es útil si se busca identificar los correspondientes estados de transición. Si no se detecta ninguna frecuencia negativa la posibilidad de estar en presencia de un mínimo en la superficie de energía potencial aumenta. Por otra parte, el cálculo de las frecuencias también permite realizar cálculos termodinámicos a diferentes temperaturas y no sólo a 0 °K.

El análisis vibracional utilizado sólo es válido para los puntos estacionarios localizados sobre la superficie de energía potencial. Ello obliga a que la geometría de dichos puntos esté totalmente optimizada y que el cálculo de la frecuencia tenga lugar al mismo nivel de teoría y con el mismo conjunto de base que en el caso de la optimización.

Durante el proceso de cálculo de las frecuencias, se obtiene una matriz en la que los vectores columna representan los modos normales, en coordenadas cartesianas. A

partir de ellos se pueden calcular algunas propiedades espectroscópicas, tales como las intensidades IR e IR Raman, así como obtener información acerca del tipo de movimiento nuclear asociado a cada señal del espectro.

El desarrollo de métodos analíticos en la teoría DFT para la resolución de las derivadas primera y segunda de energía -a partir de las cuales se obtienen las frecuencias de vibración- es bastante reciente. Los primeros estudios sobre la exactitud de las frecuencias armónicas DFT en los distintos grupos de moléculas fueron muy alentadores. Investigaciones posteriores han confirmado el éxito general de la teoría DFT en la predicción de las constantes de fuerza, frecuencias vibracionales e intensidades. Actualmente se considera que, para moléculas orgánicas, la teoría DFT proporciona frecuencias vibracionales más aproximadas a los datos experimentales que las formas HF, y con una exactitud comparable al método MP2 (teoría de Perturbación de Møller-Plesset).⁶⁶

El funcional de cambio más adecuado para este tipo de optimizaciones, ha sido el desarrollado por Becke en 1988.⁶⁷ Usualmente se lo abrevia "B". Este funcional ha corregido el comportamiento asintótico de la densidad de energía a gran distancia e incorpora un único parámetro empírico cuyo valor fue optimizado para corresponder exactamente a la energía de cambio de seis átomos de gas noble (desde el Helio hasta Radón).

Un funcional de correlación muy empleado, LYP ⁶⁸ -Lee, Yang y Parr, desarrollado en 1988-, no corrige la expresión de la aproximación LDA (*Local Density Aproximation*), sino que tiene en cuenta la energía de correlación total empleando cuatro parámetros empíricos que corresponden al átomo de helio. Éste es el único funcional de

⁶⁶ J. A. Sáez Cases; *Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, -2007-*.

⁶⁷ A. D. Becke; *Phys. Rev.*, 38, 3098, -1988-.

⁶⁸ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 37, 785, -1988-.

correlación en comparación con otros, por ejemplo, PW91, P86, B85, B95,⁶⁹ que proporciona una cancelación exacta del error de auto-interacción en sistemas monoelectrónicos. En la literatura, la especificación completa de un funcional de cambio y correlación se hace uniendo los dos acrónimos en dicho orden. En este sentido, por ejemplo, un cálculo *BLYP* combina el funcional de cambio “B” con el funcional de correlación LYP.

En cualquier caso, antes de elegir el funcional DFT adecuado para un sistema, se debe seguir la misma indicación que en otros métodos computacionales. La cuestión es si existe un funcional que se ajuste correctamente a los datos experimentales conocidos para el sistema en estudio o alguno de sus derivados.

Los *métodos DFT híbridos* provienen de la *conexión adiabática* (*ACM, Adiabatic Connection Model*). En ella, se trata de controlar la cantidad de interacciones electrón-electrón en el sistema molecular, realizando una combinación entre el sistema hipotético que no interacciona y el sistema real con todas las interacciones posibles.

Los métodos híbridos tienen como error sistemático la tendencia a subestimar las barreras energéticas de las reacciones químicas, aunque, comparados con otros métodos computacionalmente más costosos, para un determinado nivel de precisión, resultan mucho más eficientes al mostrar errores medios muy similares. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los errores absolutos de los métodos DFT híbridos resultan mucho mayores que los correspondientes a los métodos *ab initio post-HF*⁷⁰, lo cual indica que su carácter general es mucho menor. El empleo de métodos DFT híbridos resulta mucho más ventajoso que el empleo de los métodos DFT puros.

⁶⁹ A. D. Becke; *J. Chem. Phys.*, 98, 1372, -1993-; A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, 5648, -1993-; A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 104, 1040, -1996-; J. P. Perdew, *Phys. Rev. B*, 33, 8822, -1986-; J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 33, 8800, -1986-; J. P. Perdew, Y. Wang, *Phys. Rev. B*, 45, 13244, - 1992-; J. P. Perdew, K. Burke, M. Enzerhof; *Phys. Rev. Lett.*, 77, 3865, -1996-; J. P. Perdew, K. Burke, M. Enzerhof, *Phys. Rev. Lett.*, 78, 1396, - 1997-.

⁷⁰ *Métodos post-Hartree-Fock*

Atendiendo a la complejidad del conjunto de funciones que describen los orbitales atómicos, se puede realizar la siguiente clasificación:

Un conjunto de funciones de base mínimo⁷¹ que contiene el mínimo número de funciones necesarias para cada átomo, es decir, una función para cada orbital atómico que pertenezca a las capas ocupadas en el estado fundamental del átomo correspondiente, por ejemplo: STO-3G⁷². El empleo de bases mínimas da lugar a resultados poco satisfactorios. Para solucionar este problema, se emplean bases con un número mayor de funciones que se pueden construir aumentando el número de aquellas que se utilizan para representar los orbitales de las capas ocupadas o haciendo uso de funciones con número cuántico “*l*” superior al de los orbitales de valencia del átomo.

Por su parte, en los conjuntos de base de valencia desdoblada (*split valence*)⁷³, cada orbital atómico de valencia está descrito por *N* funciones de base (DZ, TZ, ...) y cada orbital interno por la única función de base. Por ejemplo, en la base 6-31G, cada orbital interno está descrito por una función gaussiana contraída que es combinación lineal de 6 gaussianas primitivas y cada orbital atómico de valencia está formado por dos gaussianas contraídas -3 primitivas y 1 primitiva-, respectivamente. En general, los conjuntos de base de valencia desdoblada ofrecen una mejor descripción de las propiedades moleculares que los conjuntos de funciones de base mínimos y siguen siendo suficientemente pequeñas como para ser aplicadas satisfactoriamente. A pesar de esto, los conjuntos de base de valencia desdoblada no ofrecen una descripción exacta de las energías moleculares relativas y tampoco resulta adecuado su empleo

⁷¹ W. J. Hehre, R. F. Stewart, J. A. Pople; *J. Chem. Phys.*, 51, 2657, -1969-; W. J. Hehre, R. Ditchfield, R. F. Stewart, J. A. Pople; *J. Chem. Phys.*, 52, 2769, -1970-; W. J. Pietro, B. A. Levi, W. J. Hehre, R. F. Stewart, *Inorg. Chem.*, 19, 2225, -1980-.

⁷² *Set de bases*

⁷³ J. S. Binkley, J. A. Pople, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 939, -1980-; A. D. McLean, G. S. Chandler, *J. Chem. Phys.*, 72, 5639, -1980-; M. M. Franci, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.*, 77, 3654, -1982-.

en métodos multiconfiguracionales. La inclusión de funciones adicionales de polarización en estos conjuntos de base da lugar a una mejora en el cálculo de las propiedades moleculares, debido a la inclusión de un conjunto de gaussianas de segundo orden equivalentes a un conjunto de cinco funciones *d* puras. Por tanto, se puede decir que el conjunto de base 6-31G* ofrece una representación adecuada de compuestos con elementos pertenecientes al primer y segundo período de la Tabla Periódica.⁷⁴

Los conjuntos con funciones de base polarizadas⁷⁵ contienen funciones con un momento angular mayor del requerido para la descripción de cada átomo, permitiendo así cambiar la forma del orbital. Por ejemplo, la base 6-31G** añade funciones de tipo *d* sobre los átomos pesados (Li-Cl) y de tipo *p* sobre el hidrógeno.⁷⁶

Hay conjuntos de base que incluyen funciones difusas.⁷⁷ Estas son funciones de tipo *s* y *p* cuya extensión espacial es mucho mayor que las que participan mayoritariamente en la descripción de los orbitales de valencia. Por ejemplo, la base 6-31+G** añade funciones difusas sobre los átomos pesados. Un segundo "+" indica la adición de funciones difusas también sobre los átomos de hidrógeno.

Superficie de energía potencial

La superficie de energía potencial (SEP) es una superficie de tres dimensiones definida por la energía potencial de una colección de átomos a lo largo de varios arreglos interatómicos (en particular se analizan dos distancias interatómicas, en este caso los dos nuevos enlaces σ que se forman en la cicloadición de DA). Contar con la SEP posibilita que se puedan encontrar puntos de energía mínima y puntos silla.

⁷⁴ J. A. Sáez Cases; Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, -2007-.

⁷⁵ M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. DeFrees, J.A. Pople; *J. Chem. Phys.*, 77, 3654, -1982-.

⁷⁶ J. A. Sáez Cases, Tesis Doctoral, Universitat de Valencia, -2007-.

⁷⁷ M. J. Frisch, J. A. Pople, J. S. Binkley, *J. Chem. Phys.*, 809, 3265, -1984-.

A través de delicadas técnicas espectroscópicas se pueden conocer algunos detalles sobre el tiempo de formación y ruptura de los enlaces químicos en los estados de transición y en los intermedios de reacción. El incremento en la resolución y la precisión de los experimentos químico-físicos ha hecho posible el desarrollo de métodos ultrarrápidos capaces de observar compuestos extremadamente reactivos como los birradicales orgánicos e incluso los propios estados de transición. Sin embargo y a pesar de estos avances, la interpretación de estos experimentos recae en gran parte sobre cálculos mecano-cuánticos, debido a que el único dato disponible acerca de la especie química observada es, en la mayoría de casos, su masa o una señal de absorción.

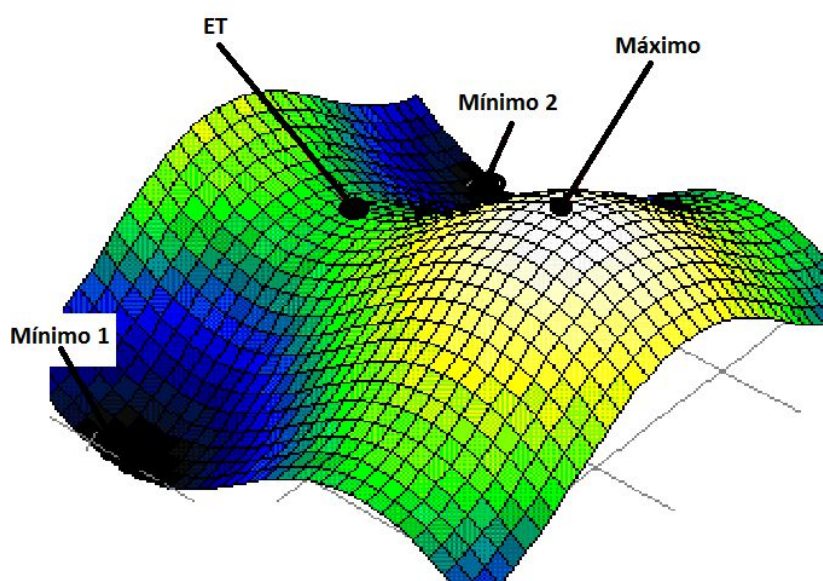


Figura 53. Superficie de energía potencial

El uso de ecuaciones mecano-cuánticas para obtener una visión detallada de las geometrías de los estados de transición y, por tanto, entender y predecir mecanismos compatibles para las reacciones orgánicas, requiere de la realización de numerosas aproximaciones. Estas aproximaciones, junto con la falta de exactitud de los cálculos,

han dado lugar a intensos debates acerca de la validez de los distintos modelos relativos a mecanismos de reacción que han sido deducidos en base a los resultados obtenidos. El desarrollo de los métodos computacionales, junto con el rápido incremento de la capacidad de cálculo de los ordenadores en las últimas cuatro décadas ha contribuido al aumento de la fiabilidad de las herramientas mecano-cuánticas empleadas en el estudio de los mecanismos de las reacciones orgánicas.

En conclusión, una vez delimitado el objeto de estudio, se realiza una propuesta relativa al mecanismo, en la cual se debe establecer un modelo. Para construir este modelo en un ordenador se emplean las interfaces gráficas y los editores de matrices (cartesianas o Z) de los programas Gabedit, Molden y GaussView.

Una vez obtenida la geometría potencial de un determinado ET o estado intermedio (EI) de reacción, se procede a trazar la coordenada de reacción intrínseca⁷⁸ (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*) para poder verificar los perfiles energéticos que los conectan con los dos mínimos asociados según el mecanismo propuesto.

Efectos de Solvente

Una disolución puede ser considerada, a primera vista, como un gran conjunto de moléculas agrupadas por interacciones no covalentes. En consecuencia, una investigación de dichas interacciones en sistemas físicos de complejidad creciente debe comenzar con el análisis de dímeros, continuar con clústers y finalizar con disoluciones.

Hasta el momento, se ha abordado el estudio molecular desde el punto de vista de la molécula aislada. Las propiedades calculadas de este modo pueden ser comparadas con los valores obtenidos en fase gaseosa, sin embargo, la mayor parte de la química orgánica tiene lugar en disolución, y el efecto del solvente desempeña un papel

⁷⁸ C. González, H. B. Schlegel, *J. Chem. Phys.*, 90, 2154, -1989-. C. González, H. B. Schlegel; *J. Phys. Chem.*, 94, 5523, -1990-.

importante en las propiedades moleculares y hasta puede modificar el mecanismo de reacción.

El hecho de introducir una molécula de soluto polar en un solvente polar produce una serie de efectos de orientación e inducción de momentos dipolares sobre ambos, llamadas interacciones soluto-solvente, las que pueden ser a su vez afectadas por interacciones solvente-solvente. El resultado de dichos efectos es que el solvente adquiere una polarización global en la región que rodea a cada molécula de soluto, generando un campo eléctrico para cada una de estas moléculas. Este campo eléctrico distorsiona la función de onda electrónica de la molécula de soluto con respecto a la función de onda de la molécula aislada, produciendo, por tanto, un momento dipolar inducido que se suma al momento dipolar permanente de la molécula aislada. En consecuencia, la función de onda electrónica molecular y todas las propiedades moleculares en disolución diferirán en mayor o en menor extensión, respecto a las obtenidas en fase gaseosa.

Para tratar de evaluar los efectos del solvente sobre las propiedades moleculares, se han desarrollado numerosos modelos. De este modo, existen distintas aproximaciones al estudio de sistemas líquidos, entre los más utilizados se encuentran los *métodos basados en el modelo del medio electrostático continuo*. Este grupo tiene su origen en consideraciones físicas sencillas, ya que la atención se centra en la descripción microscópica de un componente del sistema: el soluto, quedando el medio representado como un dieléctrico continuo. La descripción del soluto evolucionó desde las sencillas expresiones de Born y Bell⁷⁹ a la definición cuántica del soluto de Kirkwood,⁸⁰ aunque la contribución definitiva a este modelo la produjo Onsager.⁸¹

⁷⁹ R. P. Bell, M. R. Trans, *Faraday Soc.*, 27, 797, - 1931-.

⁸⁰ J. G. Kirkwood, *J. Chem. Phys.*, 2, 351, - 1934-.

⁸¹ L. Onsager, *J. Am. Chem. Soc.*, 58, 1486, -1936-.

El empleo de una descripción del solvente que se basa en un medio continuo polarizable aparece especialmente atractivo al centrarse únicamente en el efecto del medio sobre el comportamiento mecánico-cuántico del soluto. Además, un número reducido de moléculas del solvente, cuyo comportamiento puede alterar en gran medida y de forma específica el progreso de la transformación química, pueden incluirse explícitamente en la descripción del soluto, lo cual conduce a un modelo equivalente a una supramolécula inmersa en un continuo polarizable.

El método PCM (*Polarizable Continuum Model*)⁸² pertenece a la clase de los modelos de solvatación del modelo polarizable continuo. En este método, la molécula del soluto, suplementada o no por algunas moléculas específicas del solvente, se sitúa en una cavidad rodeada de un dieléctrico polarizable infinito cuya estructura queda ignorada.

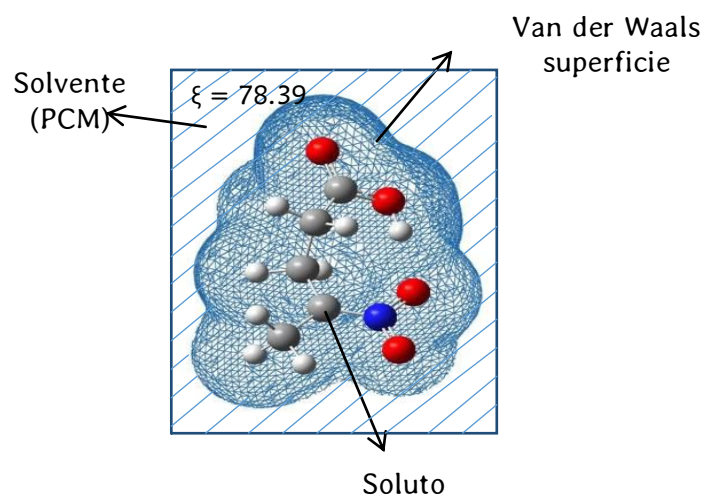


Figura 54. Modelo PCM

Al trabajar con LIs, resulta importante conocer las interacciones específicas soluto-solvente que se presentan en las reacciones a analizar. En efecto, el modelo PCM

⁸²J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.*, 94, 2027, -1994-; V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi; *J. Comp. Chem.*, 19, 404, -1998-; E. Cancés, B. Mennucci, J. Tomasi; *J. Chem. Phys.*, 107, 8, 3032, -1997-; S. Miertus, E. Scrocco, J. Tomasi; *J. Chem. Phys.*, 55, 117, -1981-.

puede resultar insuficiente para este análisis ya que no considera la estructura molecular de solvente, sino su constante dieléctrica. Entonces deben considerarse los métodos cuánticos, dentro de los cuales se encuentra el método de supermoléculas (Figura 55), el cual comprende al soluto y a un número reducido de moléculas de solvente que, se supone, ejercen mayor influencia sobre las propiedades del primero. El método es apropiado para el estudio de sistemas tipo *clusters* ya que no tiene en cuenta la variedad de configuraciones del sistema en solución.

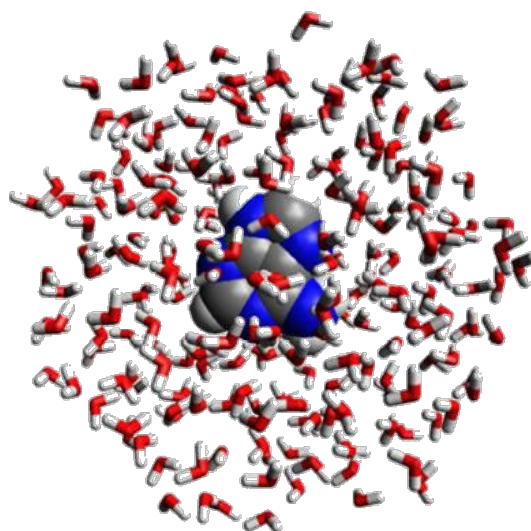


Figura 55. Modelo de supermoléculas

METODOLOGÍA EXPERIMENTAL EMPLEADA**a. Selección de Dienos**

La selección de los dienos fue realizada teniendo en cuenta su patrón de sustitución, su disponibilidad comercial, su estabilidad química y térmica, así como su capacidad regio y estereo directora en reacciones D-A. Estos factores posibilitarán generar moléculas útiles en para las secuencias de preparación de aquellos productos con intereses varios.

La incorporación de sustituyentes dadores de electrones en la estructura del dieno confiere a estos la posibilidad de elevar la reactividad en las reacciones de cicloadición con demanda normal de electrones. De esta manera los dienos actúan como nucleófilos y los dienófilos, como electrófilos -sustituidos con grupos electrón-atraedores, conducen a mejores rendimientos- .

Debido a su tendencia a la polimerización y al bajo punto de ebullición del 1,3-butadieno, se eligió el isopreno (2-metil-1,3-butadieno) como dieno de menor reactividad (*Figura 56*). Además, el sustituyente en posición 2- permite analizar la regioselectividad de la reacción. En general, este dieno al reaccionar con dienófilos heterocíclicos aromáticos proporciona mezcla de regioisómeros como productos.¹

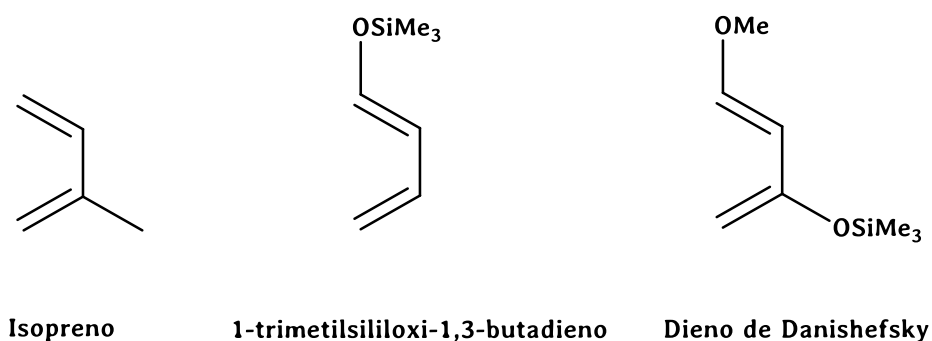


Figura 56- *Dienos.*

Por otra parte, como dienos de mayor reactividad, fueron empleados dienos heterosustituídos, los cuales con una especial distribución electrónica, ofrecen la posibilidad de evaluar la regio- y estéreo-selectividad de la cicloadición. En este desarrollo se trabajó con un dieno monosustituído en posición 1- por un grupo electrón donador (1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno) y un dieno 1,3-disustituído (trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno o dieno de Danishefsky). Debe tenerse en cuenta que la sustitución en posición 1- por grupos donores de electrones es determinante para el curso de la reacción ya que incrementa la densidad electrónica en la posición 4- del dieno, la cual interactúa inicialmente con el centro más electrofílico del dienófilo.

b. Selección de dienófilos

En primer lugar debe tenerse presente que en este trabajo se decidió emplear sustancias heterocíclicas aromáticas y nitrogenadas. Como ya fue mencionado, tanto la selección de los dienos como la de los dienófilos, estuvieron condicionadas a la necesidad de generar la apropiada funcionalización de los productos de reacción.

Considerando el especial interés en compuestos azaheterocíclicos, se aplicó el análisis retrosintético a la reacción de DA como transformador base. Del resultado de esta metodología se eligieron como electrófilos una serie de derivados de la piridina, del pirrol, y del indol. (Figura 57)

La incorporación de los sustituyentes en los compuestos heterocíclicos base se realizó mediante secuencias reactivas convencionales, por ejemplo, nitración y *N*-tosilación.

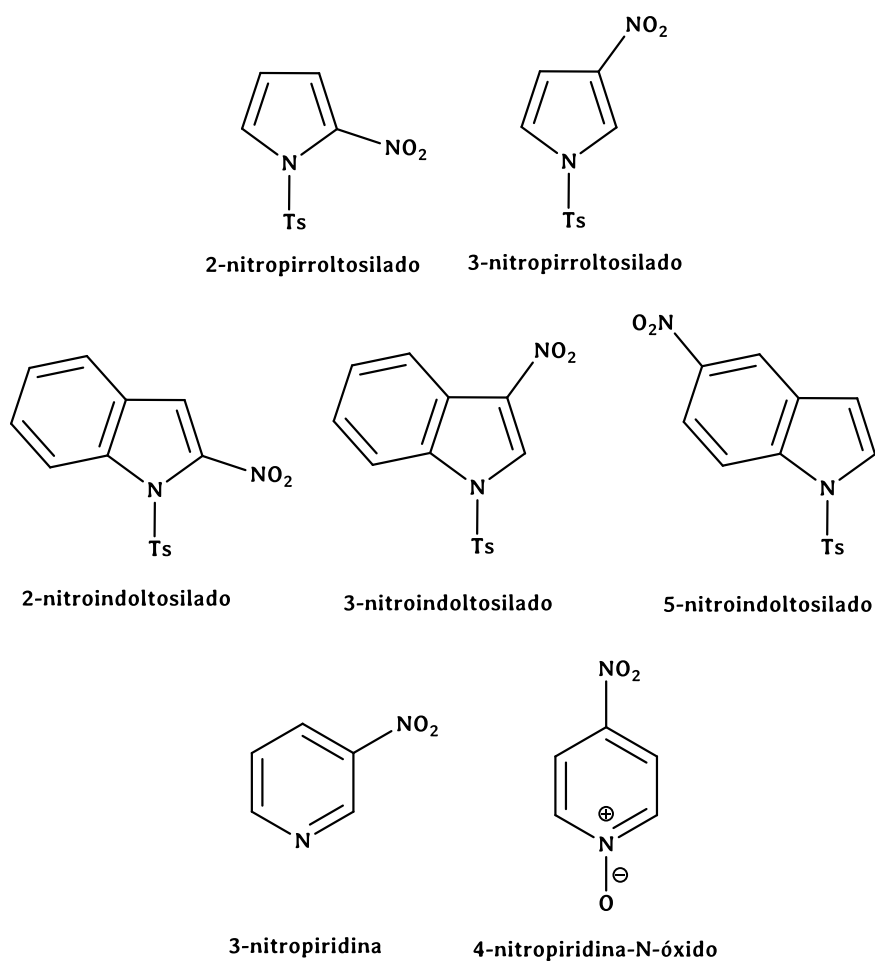


Figura 57- Dienófilos

c. Funcionalización de los dienófilos

Preparación de 2-nitropirrol y 3-nitropirrol²: En un balón provisto de agitación se colocaron 3 ml (-45 mmoles-) de pirrol en 60 ml de anhídrido acético, la mezcla se enfrió a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo y sal. A continuación, se adicionó gota a gota una solución de 2,3 ml ácido nítrico fumante, disuelto en 48 ml de anhídrido acético, durante un período de 20 minutos. Luego de 30 minutos adicionales, la mezcla reaccionante fue colocada en agua helada, neutralizada con solución acuosa de hidróxido de potasio (50 %) y extraída con éter etílico. La fase orgánica fue filtrada en filtro de vidrio sinterizado con lecho de celite para eliminar el sólido generado en la reacción de nitración. El residuo de la evaporación fue separado por cromatografía

empleando silicagel como fase estacionaria y mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente, obteniendo en primer lugar el 2-nitropirrol (rendimiento 50%) y luego su isómero, el 3-nitropirrol (rendimiento 16%).

Procedimiento general para la *N*-tosilación de pirroles³ e indoles⁴ : En un balón de tres bocas provisto de refrigerante a reflujo se mezclaron 30 mmoles del azaheterociclo correspondiente, 3 mmoles de bromuro de tetrabutilamonio, 24 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% y 20 ml de diclorometano. A la mezcla fría y provista de agitación se le adicionaron 46 mmoles de cloruro de tosilo disuelto en 5 ml de diclorometano a una velocidad de agregado tal que se produzca un reflujo suave. Finalizada la adición se mantuvo la agitación a 0 °C durante 4 horas. Luego la mezcla de reacción, se filtró a través de un filtro de vidrio sinterizado con lecho de celite para eliminar el precipitado inorgánico formado en la reacción. Del filtrado se separó la fase acuosa y la fase orgánica, ésta última fue lavada con agua (cinco veces) y secada con sulfato de sodio para obtener el producto final tosilado.

El residuo obtenido luego de evaporar el solvente fue purificado por cromatografía en columna empleando silicagel como fase estacionaria y la mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente, resultado el *N*-tosil-azaheterociclo en forma de cristales (90% de rendimiento promedio).

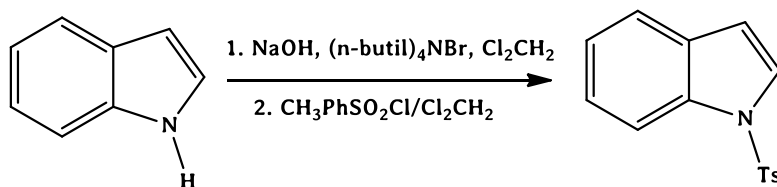


Figura 58. *N*-tosilación de indoles

N-tosil-2-nitropirrol: Se efectuó la tosilación del 2-nitropirrol en condiciones de catálisis por transferencia de fase siguiendo el procedimiento indicado. Se obtuvieron cristales blancos, los cuales fueron recrystalizados en hexano. El rendimiento obtenido fue cuantitativo (Figura 59).

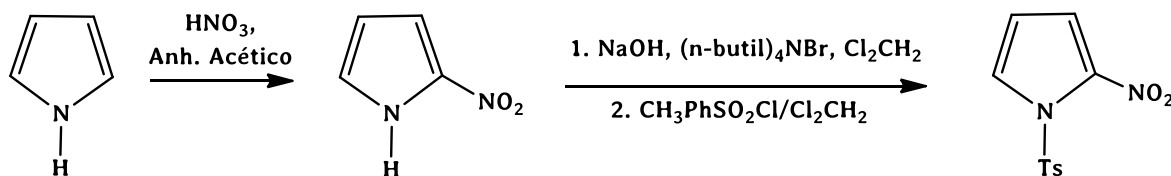


Figura 59. N-tosilación de nitropirroles

N-tosil-3-nitropirrol: la N-tosilación del pirrol se realizó en las condiciones generales descritas, se obtuvo un aceite viscoso el cual fue cristalizado a partir de una mezcla de diclorometano-hexano, resultando de este procedimiento cristales blancos opacos. Se recrystalizó en metanol obteniéndose cristales transparentes tipo aguja. Este sólido fue sometido a nitración. Se disolvieron 19,9 grs (90 mmoles) de 1-tosilpirrol en 5,5 ml (58 mmoles) de anhídrido acético y se enfrió a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Luego se agregó gota a gota la solución nitrante fría compuesta por 0,6 ml (15 mmoles) de ácido nítrico fumante en 6 ml (64 mmoles) de anhídrido acético, en un período aproximado de 20 minutos. La mezcla de reacción se colocó luego sobre hielo molido y se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, luego tratados con cloruro de calcio. El crudo obtenido luego de evaporar el solvente fue purificado por cromatografía en columna clásica empleando sílicagel como fase estacionaria y mezclas de hexano-éter etílico como eluyente, resultando el 1-tosil-3-nitropirrol como cristales amarillos (40 % de rendimiento).

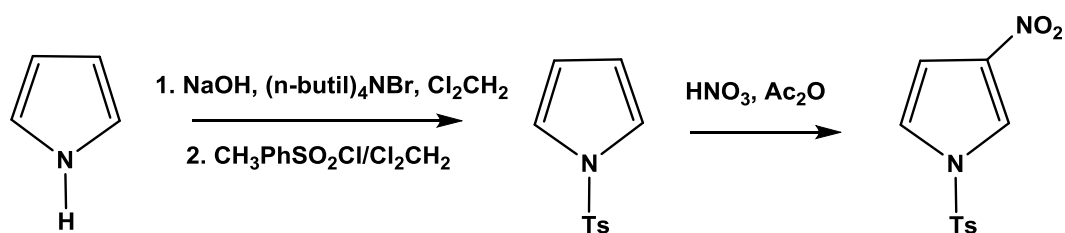


Figura 60. Tosilación y nitración de pirrol

N-tosil-2-nitroindol⁵: A una solución de diisopropilamiduro de litio (12.1 mmol) en THF anhidro (25 ml) bajo atmósfera de nitrógeno fue agregado gota a gota una solución de *N*-tosil-indol (11.7 mmol) en THF anhidro (30 ml). La mezcla fue agitada durante 1.5 horas a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego fue tratada con I_2 en THF anhidro a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 14 horas. El rendimiento obtenido fue de 62 %. A una solución de *N*-tosil-2-iodoindol (1 mmol) en acetona-agua en relación 4:1 se agregó nitrito de plata (6 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas a $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agregó luego éter etílico, se filtró para remover el material insoluble y el filtrado se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el residuo obtenido luego de la evaporación fue purificado mediante columna cromatográfica empleando silicagel como fase estacionaria y mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente. Rendimiento: 50 %. (Figura 61)

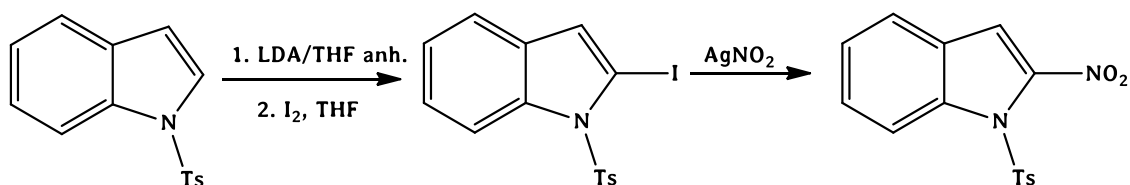


Figura 61. Síntesis de *N*-tosil-2-nitroindol

***N*-tosil-3-nitroindol**⁶: Una mezcla de ácido nítrico al 70% (4,15 ml) y anhídrido acético (6 ml) se enfrió a -10 °C y se agregó gota a gota en un período de 30 minutos a una mezcla agitada de *N*-tosil-indol (19,56 mmol) en anhídrido acético (60 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas adicionales a -10 °C. Se dejó luego alcanzar temperatura ambiente y la mezcla se colocó sobre hielo molido. Se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas reunidas fueron lavadas con agua y anhidrizadas con sulfato de sodio. El solvente fue evaporado y el residuo fue recristalizado dos veces desde etanol absoluto para obtener cristales amarillo pálido (40 % rendimiento). (Figura 62)

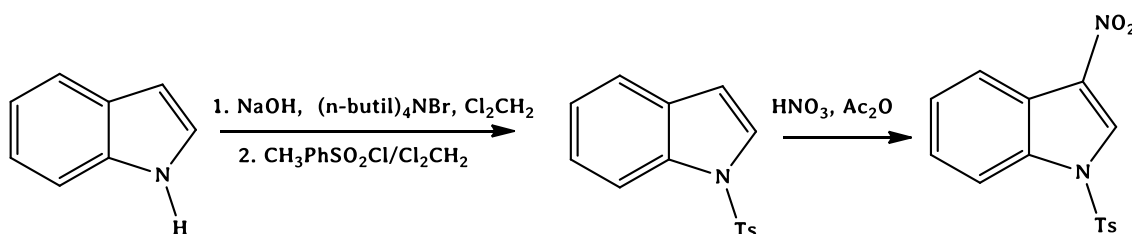


Figura 62. Síntesis de *N*-tosil-3-nitroindol

***N*-tosil-5-nitroindol**: El dienófilo 5-nitroindol, disponible comercialmente, fue sometido a posterior tosilación con la técnica experimental citada anteriormente para los compuestos indólicos (Figura 63).

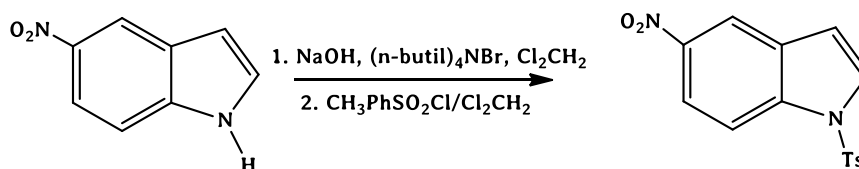


Figura 63. Tosilación 5-nitroindol

3-nitropiridina: obtenida en forma comercial de Sigma-Aldrich, producto número 736090.

4-nitropiridina-*N*-óxido: se obtuvo a través de la nitración de *N*-óxido de piridina (comercial). Esta reacción se realizó empleando mezcla sulfonítrica ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) trabajando a reflujo y con agitación durante 3,5 horas. El crudo de reacción se trató con una solución saturada de K_2CO_3 , se neutralizó y extrajo el producto con diclorometano. Se evaporó el solvente y el producto fue purificado por recristalización en acetona.

d. Reacciones de DA

Las experiencias en el laboratorio se realizaron utilizando dos metodologías:

Metodología 1: Las reacciones se realizaron en ampollas de vidrio de 5 ml provistas de tapón de teflón de modo tal que desarrollen una presión autógena levemente superiores a la atmosférica. La ampolla contenía una solución de 1 mmol de dienófilo y un exceso de dieno respecto al dienófilo, empleando 1 ml de tolueno como solvente de referencia ó alternativamente el LIP correspondiente. Seguidamente se sumergió la misma en un baño de aceite y se llevó a la temperatura de reacción seleccionada para la experiencia. Completado el tiempo de reacción preestablecido, se enfrió a temperatura ambiente para proceder a su apertura. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, empleando alúmina neutra como fase estacionaria y mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente. Previo a su purificación, los crudos de reacción fueron tratados. Para el caso de las cicloadiciones llevadas a cabo en tolueno, el solvente se retiró utilizando un evaporador rotatorio, y en el caso del crudo de reacción correspondiente a los líquidos iónicos se realizó una extracción con un solvente molecular (en ningún caso se intentó recuperar al LI debido a que la cantidad empleada es muy baja).

Metodología 2: Las reacciones se desarrollan en un reactor microondas tipo monomodo en viales de vidrio de 10 mL, adicionando 1 mmol del dienófilo y diferentes cantidades de dieno, empleando como solvente 1ml de tolueno, ó alternativamente el correspondiente LIP en igual cantidad. En este caso se desarrollaron experiencias en condiciones libres de solvente. El calentamiento se realizó a la temperatura y tiempo de reacción preestablecido para la experiencia. Finalizado el tiempo de reacción el crudo de reacción fue separado y purificado por cromatografía en columna de igual forma que la citada en la metodología 1.

La relación dieno/dienófilo, la temperatura y el tiempo utilizado en cada caso, fueron modificados en forma sistemática con el objeto de encontrar las condiciones óptimas que permitieran obtener los mejores rendimientos.

EQUIPAMIENTO UTILIZADO

Equipo microondas

El Monowave 300 (Anton Paar) es un reactor de microondas tipo monomodo que puede emplearse para el desarrollo y la optimización de métodos en los laboratorios de investigación y desarrollo en condiciones de vasos sellados a pequeña escala. Está especialmente dedicado a la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS). Un solo magnetrón libera una potencia de microondas instalada de hasta 850 W en un modo impulsado a través del rango de potencia plena. El software sofisticado evita el sobrecalentamiento térmico y el diseño del aplicador de microondas proporciona la densidad de campo máxima, que permite un calentamiento eficaz, incluso de los solventes de baja absorción a cualquier escala. Un sensor IR ajustado con precisión refleja la temperatura de reacción interna hasta los 300 °C. El control de presión de hasta 30 bar es proporcionado por un pistón hidráulico no invasivo incorporado en la

tapa giratoria. Para la refrigeración, la cavidad de reacción se vacía con aire comprimido automáticamente una vez que se procesó el experimento programado.

Equipamiento empleado para la caracterización de productos

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear fueron realizados a 300 MHz en espectrómetros Bruker empleando cloroformo deuterado como solvente.

Los datos de IR fueron adquiridos en un espectrómetro FTIR-8000 Shimadzu, se empleó tetracloruro de carbono para muestras líquidas y pastillas de bromuro de potasio para muestras sólidas.

Los puntos de fusión fueron determinados utilizando un microscopio Winkle-Zeiss Gottingen.

Los análisis de Masa (IE, 70 eV) fueron realizados en un equipo Varian Saturno 2000 CG/MS, con columna capilar de fase 5% fenilmetilsilicona (diámetro 0,25 mm, largo 30 m) y detector de trampa iónica 220 °C, siendo el gradiente de temperatura utilizado (horno) de 70 a 250 °C (10 °C/min) en un período de 30 minutos.

RESULTADOS

En una primera etapa, se realizaron una serie de cálculos teóricos utilizando el programa *Gaussian 09* para estudiar la estructura y conducta reactiva de una serie de dienófilos - derivados de pirrol e indol- de reactividad conocida y dienos de distinta nucleofilicidad.

Evaluadas las variables de reacción, se trabajó en el análisis teórico-computacional de estos procesos. Se realizaron cálculos de optimización de geometrías, obtención de frecuencias de vibración y de las energías correspondientes a los orbitales moleculares. Una vez optimizadas las estructuras de reactivos y productos, se llevó a cabo una discusión sobre los mecanismos de reacción para así poder describir la estructura de los posibles estados de transición y eventualmente de los estados intermediarios, si los hubiera. Además, fue analizada la estereoquímica de reacción.

Para realizar el análisis comparativo, se desarrollaron las reacciones Diels-Alder experimentales necesarias para completar el esquema reactivo. En las mismas se utilizaron distintos solventes neotéricos (líquidos iónicos), y distintas fuentes de calentamiento.

Finalmente, se realizaron una serie de análisis predictivos sobre la reactividad de las nitro-piridinas. Con los cuales, una vez conocidos los resultados teóricos, se llevaron a cabo las reacciones correspondientes para comprobar su compatibilidad.

Las reacciones consideradas en este trabajo fueron clasificadas como reacciones de cicloadición Diels-Alder polares. En ellas se estudió la reactividad de dienófilos aromáticos sustituidos con grupos electrón-atraedores y se analizó la influencia de las diferentes condiciones de reacción sobre el rendimiento, la regioquímica y la estereoquímica de los aductos. Se consideraron dos tipos de reacciones: térmicas, llevadas a cabo en forma convencional (metodología 1) y las desarrolladas bajo irradiación microondas (metodología 2). En general, los sistemas reaccionantes fueron colocados en ampollas selladas, es decir, a presiones levemente superiores a la

atmosférica, en presencia de tolueno o de líquidos iónicos práticos (LIPs) como solventes. Además, empleando la metodología 2 se realizaron experiencias con los diferentes pares dieno/dienófilo en ausencia de solvente.

En el caso de los derivados indólicos sustituidos se trabajó con estructuras que poseen el grupo nitro tanto en el anillo pentaheterocíclico como en la mitad bencénica.

Se realizó un estudio teórico empleando la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) sobre las cicloadiciones DA en las que participan como dienófilos los distintos derivados pirrólicos e indólicos, aplicando métodos DFT híbridos con las bases 6-31G(d) y 6-311+G(d,p)⁸³ los cuales fueron elegidos en base a estudios previos en este tipo de reacciones.⁸⁴

El objetivo de este modelado aplicable a las reacciones radicó en analizar la reactividad, la regioselectividad, el efecto de solvente y dilucidar el mecanismo de estos procesos. Al contar con datos previos experimentales se pudieron comprobar los mismos, los cuales son cotejados en el desarrollo del capítulo, buscando poder utilizar dichos modelos con carácter predictivo de estos estudios.

En una primera instancia, se analizó la reactividad y la regioselectividad, empleando para ello los índices globales de reactividad - electrofilia (ω) y nucleofilia (N) - y los índices de reactividad local - electrofilia local (ω_k) y nucleofilia local (N_k) - para cada uno de los pares dieno/dienófilo en fase gas, descritos en el marco de la teoría DFT. A continuación, fue evaluada la forma en que se modifica la reactividad de los dienófilos debido a la presencia de los diferentes solventes empleados. Los solventes utilizados involucraron tanto aquellos orgánicos clásicos, como también líquidos

⁸³ X. Yue, Y. Dulin, R. Chunying, X. Qiong, Y. Donghong, L. Shubin; *J. Phys. Chem.*, 112, 9970, -2008-.

⁸⁴ G. Gaddamanugu, *Indian J. Chem.*, Vol. 50A, 1579-1586, -2004-; E. Goldstein, B. Beno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (25), 6036-6043, -1996-; B. Jursic, Z. Zdravkovski, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1223-1226, -1995-.

iónicos (LIs). En estos casos, para analizar las modificaciones en la reactividad se utilizaron los métodos de modelado del continuo polarizable (PCM) y el de las supermoléculas.

Todas las moléculas estudiadas fueron optimizadas estructuralmente y además se efectuó el cálculo de frecuencias para asegurar que se trata de una estructura de mínima energía. Para ello se buscó la presencia de frecuencias negativas, ya que si estas se diesen no se estaría en presencia de un mínimo compatible con la conformación de la menor energía predecible según los aspectos químicos. Si esto último ocurre se corrige la estructura aplicando pequeños cambios conformacionales preferentemente en la porción de la molécula donde se encuentra dicha vibración, y a partir de la nueva situación se procede a realizar otra optimización y el posterior cálculo de frecuencias.

Como se observa en los resultados experimentales la mayoría de las reacciones estudiadas se realizaron en presencia de un solvente, ya sea orgánico convencional ó un líquido iónico (LI). Por lo tanto, cualquier modelado que pretenda representar la realidad debe incluir algún modelo de solvatación.

Las simulaciones computacionales se realizaron en primer lugar con la aproximación del modelo en fase gas. Complementariamente, se trabajó con modelos que incluyen a los solventes empleados, ya sea agregando una o más moléculas de solvente que interaccionen en forma específica con el dienófilo (modelo simple de primera generación que incluye interacciones del tipo enlace hidrógeno), o alternativamente utilizando el método de solvente continuo -PCM-. Los cálculos correspondientes a los dienos fueron realizados utilizando el mismo modelo, sin considerar el efecto de solvente debido a que se entiende que dicha interacción se produce con el grupo nitro presente solo en los dienófilos (tener en cuenta que al utilizar el modelo de solvente continuo no se observaron modificaciones sustanciales).

Las estructuras electrónicas de los puntos críticos se analizaron por el método orbital natural de enlace (NBO). los efectos del solvente fueron considerados al mismo nivel de la teoría de la optimización de la geometría de las estructuras del sistema basado en el enfoque supramolecular.

DIENOFILOS

Análisis estructural y energético de dienófilos

Para comenzar el análisis teórico de las cicloadiciones, se optimizaron las geometrías de los dienófilos seleccionados para el estudio: nitropirroles y nitroindoles tosilados. En primer lugar se estudió la geometría de pirrol e indol tosilados, sin nitrar. De lo cual se obtuvo que ambos anillos aromáticos (azaheterocíclico y bencénico) se ubican en distintos planos, formando una "V", con ángulos cercanos a los 105° (Figura 64).

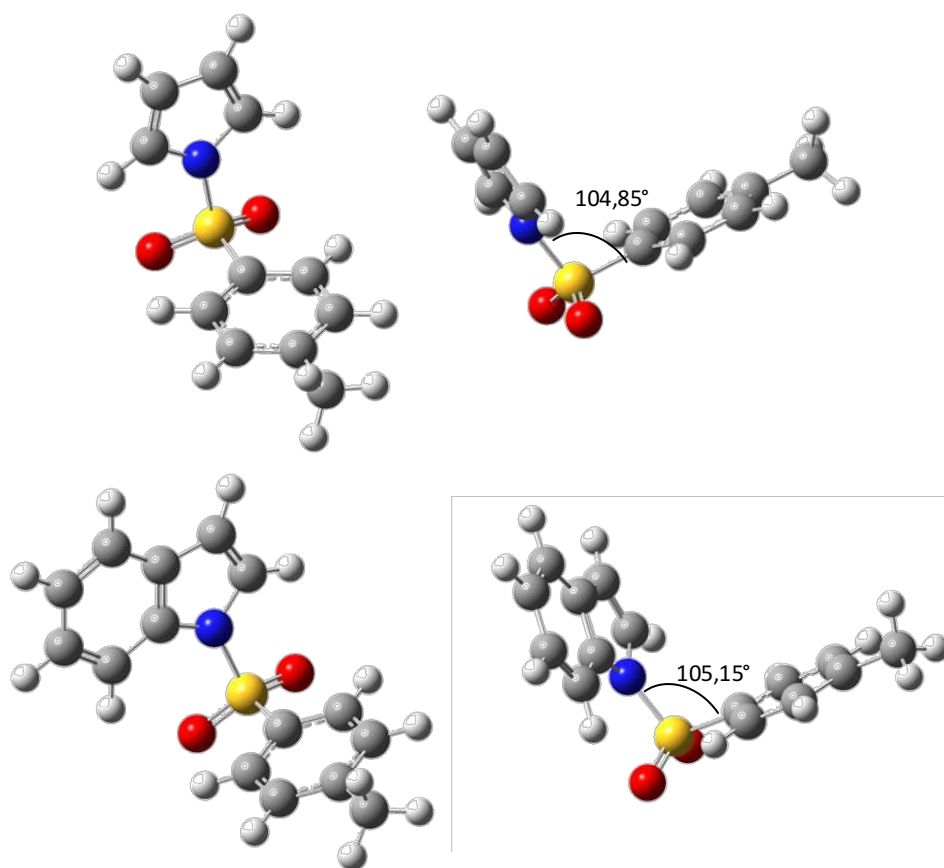


Figura 64. Estructuras optimizadas de pirrol e indol tosilados

En las estructuras optimizadas del pirrol tosilado nitro sustituido en posición 3 y el indol tosilado nitro sustituido en posiciones 3- y 5- (Figura 65) se puede observar coplanaridad entre el anillo y el grupo nitro, mientras que el ángulo N-S-C (grupo tosilato respecto al anillo pirrónico/indólico) resultó de aproximadamente de 105° (Tabla 1).

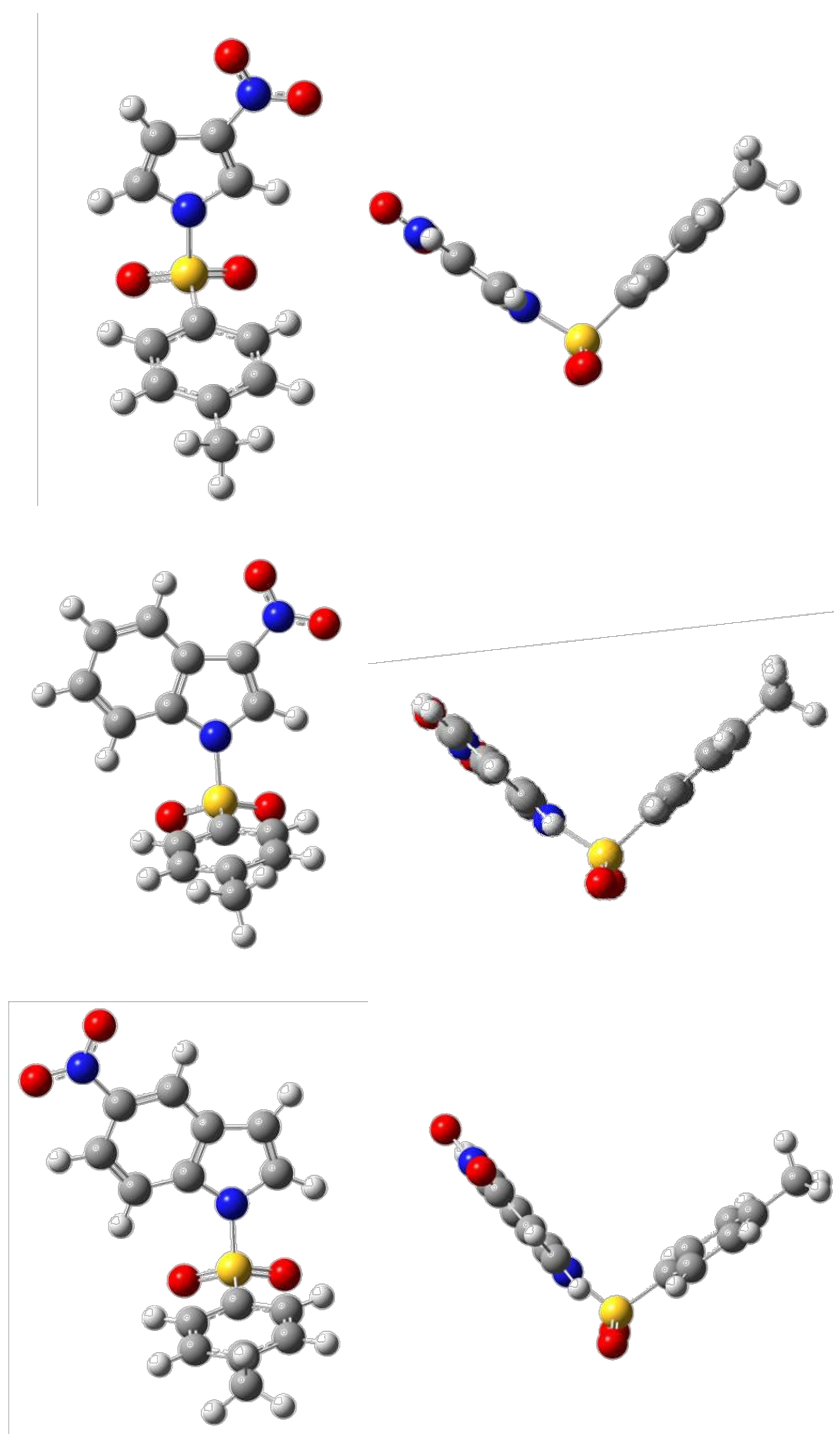


Figura 65. Estructuras optimizadas de pirrol tosilado nitro sustituido en posición 3 y el indol tosilado nitro sustituido en posiciones 3- y 5-

En el caso de los azaheterociclos sustituidos en posición 2-, el grupo nitro rota ligeramente, saliendo de la coplanaridad con el anillo aromático por un ángulo diedro

de 6°, mientras que el grupo tosilo rota respecto al grupo pirrólico, ambas rotaciones se explican por la cercanía de los grupos $-\text{NO}_2$ y $-\text{SO}_2\text{R}$.

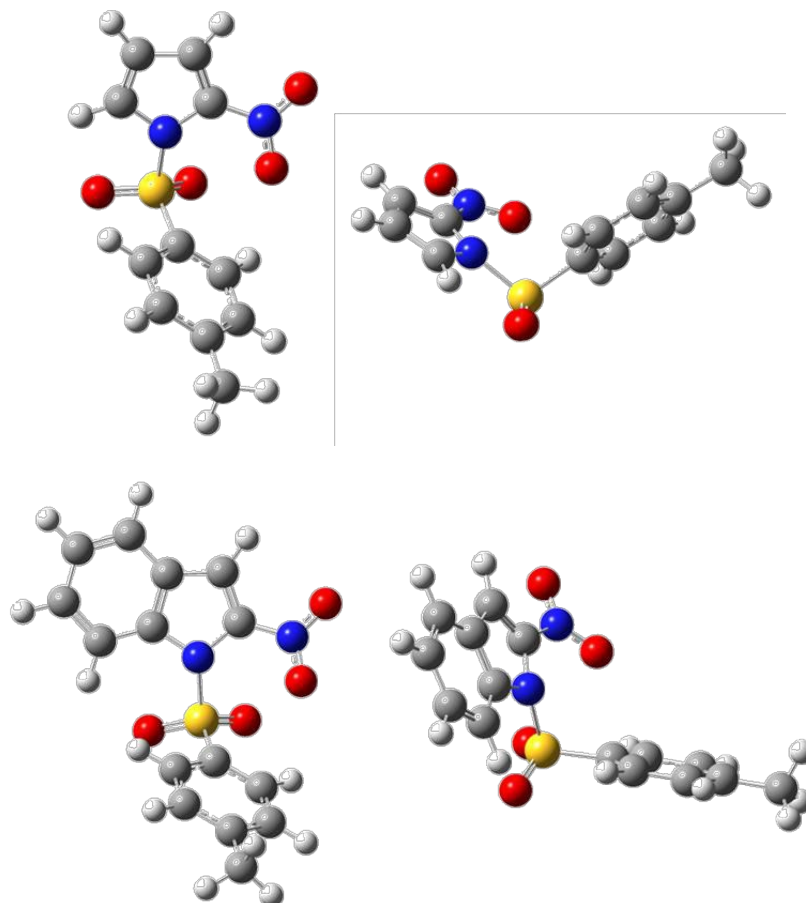


Figura 66. Estructuras optimizadas de pirrol e indol tosilados nitrosustituídos en posición 2

Tabla 1. Valor del ángulo del grupo tosilo respecto al anillo heterocíclico

Dienófilo	Ángulo NSC
N-tosilpirrol	104.85°
N-tosil-2-nitropirrol	105.43°
N-tosil-3-nitropirrol	104.15°
N-tosilindol	105.15°
N-tosil-2-nitroindol	105.51°
N-tosil-3-nitroindol	104.20°
N-tosil-5-nitroindol	104,39°

Para el estudio de reactividad se realizó el cálculo de los valores de electrofilicidad global ω , en términos del potencial químico electrónico μ y la dureza química η (Tabla 2). De esta manera se puede evaluar si los dienófilos propuestos se comportan como electrófilos y cuál es el máximo número de electrones que puede aceptar.

Tabla 2. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV. Fase Gas

DIENÓFILOS	Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N
N-tosilpirrol	6-31G(d)	-6,44	-1,71	-4,07	4,73	1,75	2,68
	6-311+G(d,p)	-6,63	-1,96	-4,30	4,68	1,97	2,49
N-tosil-2-nitropirrol	6-31G(d)	-6,91	-2,31	-4,61	4,59	2,31	2,21
	6-311+G(d,p)	-7,27	-2,81	-5,04	4,47	2,84	2,22
N-tosil-3-nitropirrol	6-31G(d)	-6,94	-2,14	-4,54	4,80	2,14	2,18
	6-311+G(d,p)	-7,32	-2,66	-4,99	4,66	2,68	2,17
N-tosilindol	6-31G(d)	-5,96	-1,56	-3,76	4,40	1,61	3,16
	6-311+G(d,p)	-6,08	-1,79	-3,93	4,28	1,81	3,05
N-tosil-2-nitroindol	6-31G(d)	-6,49	-2,53	-4,51	3,96	2,57	2,63
	6-311+G(d,p)	-6,74	-2,69	-4,71	4,05	2,74	2,39
N-tosil-3-nitroindol	6-31G(d)	-6,50	-2,25	-4,37	4,25	2,25	2,63
	6-311+G(d,p)	-6,67	-2,52	-4,81	4,12	2,81	2,26
N-tosil-5-nitroindol	6-31G(d)	-6,48	-2,21	-4,34	4,28	2,21	2,64
	6-311+G(d,p)	-6,74	-2,49	-4,61	4,25	2,50	2,38

El potencial químico (μ) presenta menores valores para los dienófilos que para los dienos (capítulos siguientes), lo cual indica que la transferencia de carga se hará desde los últimos hacia los heterociclos aromáticos. Es consecuencia, el dieno se comportará como especie nucleofílica y el dienófilo como una electrofílica, lo cual

clasifica a estas reacciones de cicloadición como reacciones con demanda normal de electrones.

Como se puede observar, tanto pirrol como indol tosilados, sin sustitución, presentan una electrofilia muy baja y cercana a la de los dienos, lo cual explica el efecto del grupo nitro como aceptor de electrones, para que estos compuestos aromáticos actúen como electrófilos en las cicloadiciones.

Índices de reactividad local. Selectividad.

Los índices locales fueron determinados a través de la función Fukui y esta fue calculada por intermedio de un programa adecuado para Scilab⁸⁵. Para que el mismo encuentre la información necesaria (integrales de un electrón) en el *output* del cálculo se realizó un *single point* agregando al *input* las palabras claves "(IOP(3/33=1)". Debe tenerse en cuenta que los valores de los índices locales son comparables numéricamente para los distintos átomos dentro de una misma molécula ya que son relativos a cada sistema.

En cuanto a las propiedades locales, el grupo nitro además de brindarle a la molécula el carácter electrofílico necesario, se convierte en el responsable de la regioquímica de la reacción.

Se calcularon los índices locales de electrofilicidad (ω_k) a través de la función de Fukui, para realizar las correspondientes identificaciones de los sitios con privilegio de reactividad para las moléculas de los dienófilos, de modo de poder explicar la regioquímica observada empleando una aproximación más apropiada que la brindada por la Teoría de Orbitales Moleculares de Frontera.

⁸⁵ Contribución de Bergallo, M. y Bonazza, J. (Departamento de Matemática de la Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional del Litoral)

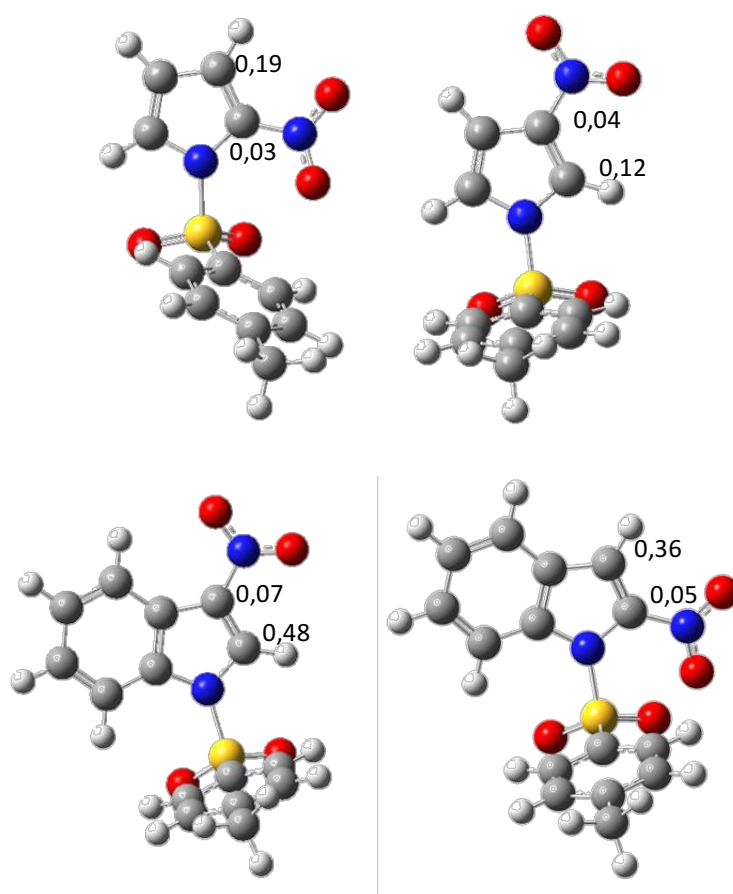


Figura 67. Valores de electrofilicidad locales (ω_k) para los dienófilos en C_1 y C_2 -B3LYP/6-31G(d)

Tabla 3. Propiedades locales calculadas utilizando el método B3LYP/6-31G(d) y la función de Fukui. Valores expresados en eV.

Dienófilo		ω_k (eV)
2-nitropirrol tosilado	C2	0,03
	C3	0,19
3-nitropirrol tosilado	C2	0,12
	C3	0,04
2-nitroindol tosilado	C2	0,05
	C3	0,36
3-nitroindol tosilado	C2	0,48
	C3	0,07
5-nitroindol tosilado	C4	0,10
	C5	0,65

El carbono beta al grupo nitro resulta ser en todos los casos el más electrofílico, y será el que reaccione con el centro más nucleofílico del dieno (C_1 en ambos casos).

Efecto de solvente

Al considerar en el cálculo el efecto de un solvente como tolueno aplicando el método del continuo (PCM), no se observan diferencias significativas respecto a los resultados que se obtienen en fase gaseosa.

Además, tampoco se observa diferencia significativa al emplear el set de bases 6-31+G(d,p) respecto del 6-31G(d) debido a que nuevamente se observa un aumento proporcional de la electrofilia en toda la serie.

Por otro lado, para el análisis del efecto de LI se empleó el método de supermoléculas, usando la base 6-31G(d), ya que se considera la importancia de la interacción del mismo con el grupo nitro del dienófilo, especialmente en presencia de LIs próticos.

Los LIs utilizados fueron aquellos de base catiónica imidazólica tetrafluoroborato de 1-metilimidazolio $[\text{HMIM}][\text{BF}_4]^-$; el hexafluorofosfato de 1-metilimidazolio $[\text{HMIM}][\text{PF}_6]^-$, además se consideró el nitrato de etilamonio $[\text{NEA}]^+$ en el caso de los derivados pirrólicos.

Se observa que la electrofilicidad global de los dienófilos aumenta cuando se utilizan LIs. Por otro lado, los derivados que poseen el grupo nitro en C_2 tienen un mayor índice de electrofilicidad global que aquellos en los que el grupo nitro se encuentra unido al C_3 . Ello puede ser el resultado de la diferencia en la distribución electrónica producida por el grupo aceptor de electrones.

Tabla 4. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría y en distintos solventes. Valores expresados en eV.

DIENÓFILOS		Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N
2-Nitropirrol Tosilado	Tolueno	6-31G(d)	-6,95	-2,43	-4,69	4,52	2,43	2,17
		6-311+G(d,p)	-7,30	-2,92	-5,11	4,38	2,98	2,19
	HMIM	6-31G(d)	-9,97	-5,91	-7,94	4,06	7,77	-0,48
		6-311+G(d,p)	-10,13	-6,14	-8,13	3,99	8,28	-0,64
	NEA	6-31G(d)	-10,12	-6,04	-8,08	4,09	7,99	-1,00
		6-311+G(d,p)	-10,46	-6,52	-8,49	3,94	9,15	-0,97
3-Nitropirrol Tosilado	Tolueno	6-31G(d)	-6,94	-2,26	-4,60	4,68	2,26	2,18
		6-311+G(d,p)	-7,30	-2,80	-5,05	4,50	2,83	2,19
	HMIM	6-31G(d)	-9,39	-5,28	-7,34	4,11	6,54	-0,27
		6-311+G(d,p)	-9,70	-5,76	-7,73	3,94	7,57	-0,21
	NEA	6-31G(d)	-9,86	-5,80	-7,83	4,05	7,56	-0,73
		6-311+G(d,p)	-10,18	-6,31	-8,25	3,88	8,77	-0,70
2-Nitroindol tosilado	Tolueno	6-31G(d)	-6,50	-2,25	-4,37	4,25	2,25	2,63
		6-311+G(d,p)	-6,87	-2,75	-4,81	4,12	2,71	2,18
	HMIM	6-31G(d)	-8,79	-5,24	-7,01	3,55	6,98	0,27
		6-311+G(d,p)	-9,09	-5,65	-7,37	3,44	7,91	0,05
3-Nitroindol tosilado	Tolueno	6-31G(d)	-6,51	-2,35	-4,43	4,16	2,36	2,61
		6-311+G(d,p)	-6,87	-2,86	-4,86	4,00	2,95	2,26
	HMIM	6-31G(d)	-8,79	-5,24	-7,01	3,55	6,93	0,33
		6-311+G(d,p)	-9,09	-5,65	-7,37	3,44	7,89	0,03

**Reacciones DA de dienófilos
pirrólicos e indólicos con
ISOPRENO**

Los cálculos realizados sobre el isopreno muestran que la conformación más estable para es la *s-trans*. Sin embargo, como la geometría *s-cis* es necesaria para que se produzca la cicloadición, los cálculos se llevaron a cabo en base a dicha conformación. Al partir de la geometría *s-cis*, se llega al mínimo energético cuando el ángulo diedro C₁-C₂-C₃-C₄ es de 34°, conformación que se conoce como geometría *gauche*.

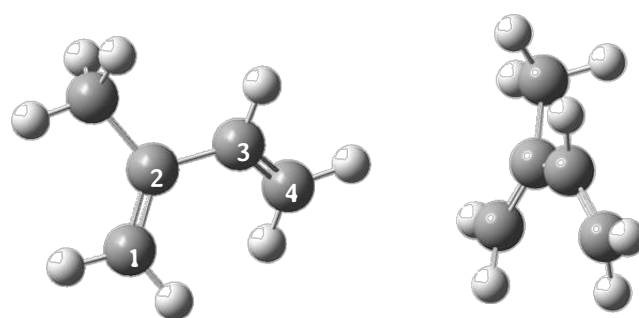


Figura 68. Conformación de mínima energía para el isopreno *s-cis*

Para conocer la reactividad del isopreno, se calcularon sus índices de reactividad globales, basados en las energías de los orbitales moleculares de frontera (Tabla 5).

Tabla 5. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV.

DIENO	Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N	
Isopreno	Fase Gas	6-31G(d)	-6,18	-0,41	-3,30	5,77	0,94	2,93
		6-311+G(d,p)	-6,57	-0,98	-3,77	5,59	1,27	2,92
	Tolueno	6-31G(d)	-6,21	-0,47	-3,34	5,74	0,97	2,91
		6-311+G(d,p)	-6,55	-1,09	-3,82	5,47	1,33	2,93

Comparando con el potencial químico de los dienófilos, el isopreno presenta un valor más grande, por lo cual la transferencia de carga se dará del dieno al dienófilo.

Teniendo en cuenta la clasificación propuesta por L. Domingo⁸⁶, el isopreno se ubica como electrófilo moderado, mientras que los dienófilos presentan valores de electrofilia elevada, por lo cual se comportarán como aceptores de electrones durante su interacción con el dieno. Estas reacciones, controladas por los orbitales HOMO del dieno y LUMO del dienófilo se ubican dentro de aquellas denominadas “con demanda normal de electrones”.

Indices de reactividad local. Selectividad.

Al considerar que la transferencia de carga ocurre del dieno al dienófilo y considerar al dieno como contraparte nucleofílica, se calcularon para el mismo, los índices de nucleofilicidad local para el dieno de menor nucleofilia.

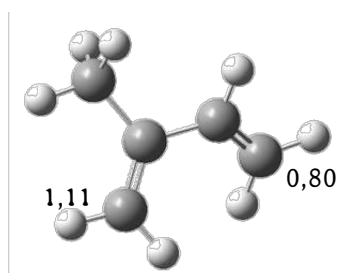


Figura 69- valores de nucleofilicidad locales (N_k) para el isopreno – B3LYP/6-31G(d)

Así como el carbono beta al grupo nitro resulta ser en todos los casos el más electrofílico, para el isopreno, el centro más nucleofílico corresponde al C₁. Sin embargo, los valores de la nucleofilia de los carbonos 1 y 4 no presentan una diferencia significativa, lo cual explica que en el trabajo experimental se obtengan isómeros en proporciones comparables.

Al considerar en el cálculo el efecto de un solvente como tolueno aplicando el método del continuo (PCM), no se observan diferencias significativas respecto a los resultados que se obtienen en fase gaseosa.

⁸⁶ L. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, 58, 4417, -2002-.

Reacciones utilizando Isopreno como dieno

A continuación, se indican los modelos reactivos explorados correspondientes a isopreno y electrófilos que contienen un anillo pentaheterociclo aromático sustituido.

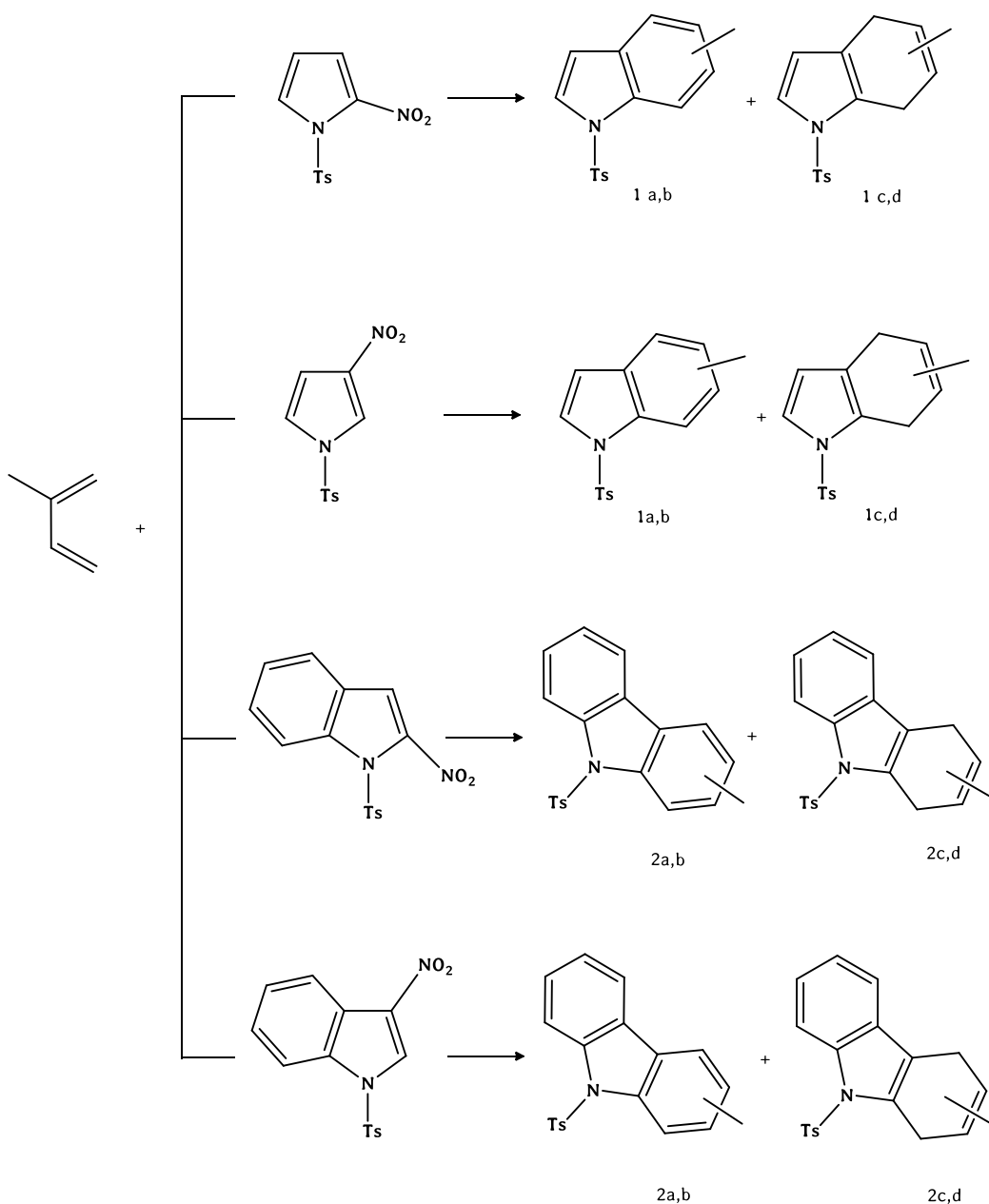


Figura 70. Isopreno en reacciones de DA. Esquema general

Para el estudio teórico se consideraron los resultados experimentales de isopreno con cada uno de los dienófilos planteados, se compara la reactividad pirrol vs. indol y 2- vs 3- nitrosustitución.

Isopreno + N-tosil-2-nitropirrol

En todas las experiencias realizadas utilizando la metodología 1, se observó la formación de la mezcla isomérica de 5- y 6-metil indoles (**1a,b**) y 5- y 6-metil dihidroindoles (**1c,d**). Bajo estas condiciones, el aducto primario no pudo ser aislado ya que se produce la eliminación térmica de ácido nitroso con la consecuente aromatización.

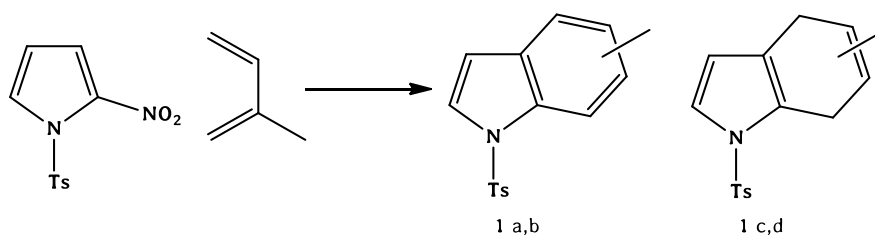


Figura 71. Par reactivo 2-nitropirrol e isopreno y sus posibles productos de cicloadición.

Siendo la electrofilia para el N-tosil-2-nitropirrol 2,31 eV y para el dieno 0,94 eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,37 eV. Esta diferencia es considerable para que la reacción ocurra con un buen rendimiento.

Como podemos observar, en este caso, se forman ambos isómeros del producto de cicloadición. Esto se debe a que si bien en el dienófilo hay una reactividad local con marcada diferencia entre el C2 (sustituido por el grupo nitro) y el C2 (beta), los índices locales del isopreno resultan muy cercanos y ambos son capaces de reaccionar con el sitio más electrofílico del dienófilo.

Los productos se formaron a partir de la cicloadición entre el doble enlace nitrado del dienófilo y el dieno, lo cual permitió acceder a los cicloaductos citados con alta tendencia a la formación del compuesto aromático. Cabe hacer notar que al utilizar LIPs como solvente los resultados alcanzados resultaron similares estructuralmente a aquellos obtenidos al utilizar tolueno como medio de reacción, sin embargo, es clara la ventaja que presentan los líquidos iónicos ya que las reacciones se desarrollan en menores tiempos y temperaturas de reacción (12 y 24h, 60°C).

Esto se puede explicar considerando los valores de electrofilicidad con y sin considerar el LI como solvente. Al tener la capacidad de formar el enlace hidrógeno con el oxígeno del grupo nitro, la cicloadición ve aún más polarizada que en solventes moleculares. El valor del orbital de frontera LUMO del dienófilo, se acerca más al HOMO del dieno y hace que la reacción sea aún más favorable, por lo cual se pueden obtener rendimientos similares en condiciones más suaves.

Complementariamente se evaluó el comportamiento de este par dienófilo y dieno al participar en reacciones libres de solvente, empleando irradiación microondas como forma de calentamiento (metodología 2).

En el caso del uso de irradiación microondas, las reacciones rindieron como únicos productos la correspondiente mezcla isomérica de los indoles **1a** y **1b**.

Cabe destacar, que el calentamiento con irradiación microonda induce la aromatización de los cicloaductos y en general a mejorar los rendimientos en un muy corto tiempo de reacción (*Tabla 6*). De igual manera se observó que la adición del dieno se produce en el enlace C=C nitrado del compuesto pirrólico y en ningún caso fue posible aislar el aducto primario nitrosustituido.

Tabla 6. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 2-nitropirrol e isopreno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	200°C/72h	1a, b	50	180°C/1h	1a, b	30
		1c, d	10			
	150°C/72h	1a, b	45			
		1c, d	9			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	1a, b	40	180°C/0,5h	1a, b	55
		1c, d	10			
	60°C/24h	1a, b	55			
		1c, d	Trazas			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	1a, b	52	180°C/0,5h	1a, b	58
		1c, d	10			
	60°C/24h	1a, b	50			
		1c, d	10			
NEA	60°C/12h	1a, b	40	180°C/0,5h	1a, b	55
		1c, d	10			
	60°C/24h	1a, b	55			
		1c, d	Trazas			
Libre de solvente				180°C/0,5h	1a, b	60
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 12:1						

Estos resultados se discuten en los estudios mecanísticos realizados más adelante en este trabajo.

También fue posible observar que las reacciones que se desarrollaron en líquidos iónicos al ser irradiadas con microondas a una temperatura de 180°C durante 30 minutos, exhibieron mejores rendimientos en tiempos cortos de reacción. Sin embargo, cuando se trabajó en ausencia de solvente a 180°C durante 30 minutos, los rendimientos fueron similares.

Isopreno + *N*-tosil-3-nitropirrol

Las reacciones muestran que los productos de adición resultaron, en forma similar a su isómero, la mezcla de los 5- y 6- metil indoles (**1a,b**) y de los 5- y 6- dihidroindoles (**1c,d**). En ninguna experiencia fueron aislados los aductos primarios.

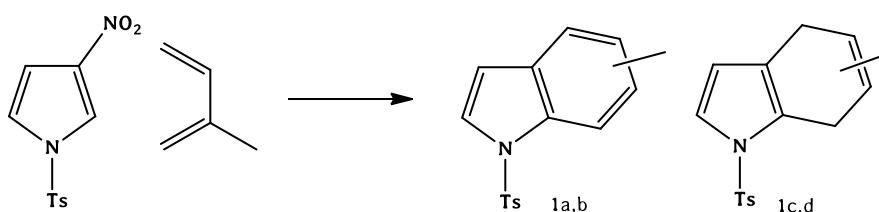


Figura 72. Par reactivo 3-nitropirrol e isopreno y sus posibles productos de cicloadición

En este caso la electrofilia para el *N*-tosil-3-nitropirrol 2,14 eV y para el dieno 0,94 eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,20 eV. Si bien esta diferencia es algo menor que en el caso de su análogo sustituido en 2-, sigue siendo considerable para que la reacción ocurra con un buen rendimiento. Esta pequeña disminución de la reactividad se observa también en los rendimientos experimentales, siendo estos levemente menores (Tabla 7).

De los valores de la *Tabla 7* se puede inferir que en todas las adiciones desarrolladas en tiempos prolongados de reacción se promueve la aromatización del aducto dihidroindólico. De la misma manera que en los sistemas reactivos anteriores, los mejores resultados en cuanto a rendimiento y condiciones de reacción más favorables (12 o 24h, 60°C), se consiguieron cuando se emplearon LIPs.

De la misma manera, los valores de electrofilicidad considerando el LI como solvente aumentan en el caso del *N*-tosil-3-nitropirrol. El valor del orbital de frontera LUMO del dienófilo, se acerca más al HOMO del dieno y favorece aún más la cicloadición, por lo cual se pueden obtener rendimientos similares en condiciones más suaves.

Tabla 7. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitropirrol e isopreno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	200°C/72h	1a, b	50	180°C/1h	1a, b	24
		1c, d	10			
	150°C/72h	1a, b	44			
		1c, d	8			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	1a, b	40	180°C/0,5h	1a, b	51
		1c, d	10			
	60°C/24h	1a, b	50			
		1c, d	Trazas			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	1a, b	48	180°C/0,5h	1a, b	56
		1c, d	9			
	60°C/24h	1a, b	50			
		1c, d	10			
NEA	60°C/12h	1a, b	40	180°C/0,5h	1a, b	55
		1c, d	10			
	60°C/24h	1a, b	55			
		1c, d	Trazas			
Libre de solvente				180°C/0,5h	1a, b	59

^aRendimiento basado en el consumo del dienófilo
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Por su parte, para estas transformaciones se analizó la influencia de la irradiación microondas (ver estudios mecanísticos). Como se esperaba, los productos de reacción fueron la mezcla de los cicloaductos aromáticos.

Se alcanzaron rendimientos similares usando irradiación microonda en ausencia de solvente que trabajando con líquidos iónicos y tiempos de reacción cortos (30 minutos). La experiencia llevada a cabo en tolueno durante 60 minutos rindió solo 24% de la mezcla isomérica de los indoles **1a** y **1b**.

Los resultados anteriores evidencian que estas condiciones reactivas conducen a mejores rendimientos e induce la aromatización de los cicloadductos. Sin embargo, se observa que con ambas metodologías la conducta reactiva es la misma, es decir la cicloadición del dieno ocurre en el enlace del pirrol que contiene el sustituyente nitro.

Isopreno + N-tosil-2-nitroindol

Siguiendo la metodología 1 se realizaron experiencias con el N-tosil-2-nitroindol e isopreno en las condiciones que se muestran en la *Tabla 3*. Los resultados muestran como todas las reacciones rindieron la mezcla isomérica de carbazoles como producto principal y la mezcla de dihidrocarbazoles como productos secundarios.

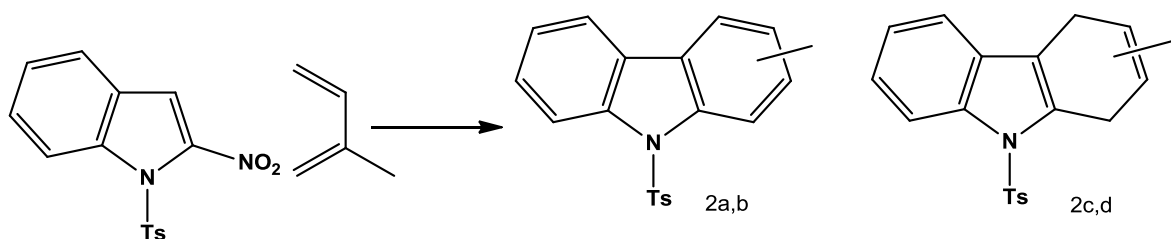


Figura 73. Par reactivo 2-nitroindol e isopreno y sus posibles productos de cicloadición.

La electrofilia para el N-tosil-2-nitroindol resultó ser de 2,57 eV y para el dieno 0,94eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,63 eV. Esta diferencia es mayor que la obtenida para el caso del N-tosil-2-nitroindol, lo que se traduciría en un leve mayor rendimiento del anillo indólico respecto al pirrólico.

Cabe destacar, que al utilizar LIPs como solventes (NEA, [HMIM][BF₄], [HMIM][PF₆]), -24 h, 60°C-, se observaron los mayores rendimientos de los productos aromáticos y solo trazas de la mezcla de dihidrocarbazoles.

Como en los casos anteriores, la mayor electrofilia del dienófilo en el medio de reacción polar (LI) debido a la capacidad de formar el enlace hidrógeno con el grupo sustituyente, polariza la reacción más que en solventes moleculares. La mayor cercanía de los OMF favorece la reacción, necesitando condiciones más suaves para obtener rendimientos comparables.

Además, los valores de la *Tabla 8* indican que la disminución de la temperatura de reacción, solo posibilita la obtención de los productos dihidroindólicos. Nuevamente, en ninguna de las experiencias se observaron los aductos primarios nitrosustituidos.

Los resultados evidenciaron que el empleo de isopreno es suficiente para inducir la dienofilicidad del doble enlace nitrosustituido del indol. Durante la adición, el grupo nitro del aducto es extruido como ácido nitroso para conducir al producto aromático más estable.

Además, se desarrollaron reacciones P-DA utilizando *N*-tosil-2-nitroindol e isopreno bajo irradiación microondas variando los tiempos y temperatura, y trabajando en condiciones libres de solvente, o empleando como solventes tolueno, NEA, [HMIM][PF₆] y [HMIM][BF₄].

En la *Tabla 8* se puede observar que en las adiciones que emplean irradiación microondas solo se produjeron los carbazoles isoméros, incluso con mayores rendimientos a los obtenidos cuando estas transformaciones fueron realizadas aplicando la metodología 1.

Una vez más fue posible demostrar que la irradiación microondas favorece la formación de los isómeros aromáticos y aumenta los rendimientos en tiempos de reacción menores (30 minutos, 180°C). Estos resultados se deben a las características estructurales y electrónicas de los ET de estos procesos reactivos.

Tabla 8. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 2-nitroindol e isopreno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	2a, b	36	180°C/1h	2a, b	50
		2c, d	8			
	90°C/96h	2a, b	30			
		2c, d	0			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	2a, b	37	180°C/0,5h	2a, b	60
		2c, d	7			
	60°C/24h	2a, b	52			
		2c, d	Trazas			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	2a, b	36	180°C/0,5h	2a, b	58
		2c, d	8			
	60°C/24h	2a, b	50			
		2c, d	Trazas			
NEA	60°C/12h	2a, b	42	180°C/0,5h	2a, b	63
		2c, d	6			
	60°C/24h	2a, b	54			
		2c, d	Trazas			
Libre de solvente				180°C/0,5h	2a, b	62
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 12:1						

La extrusión del grupo nitro como ácido nitroso y su posterior aromatización conduce a los productos citados. Para estas reacciones se evidenció que los mejores resultados se observan para las cicloadiciones en presencia de LIPs ó en ausencia de solvente.

Isopreno + *N*-tosil-3-nitroindol

Con el objeto de explorar la conducta reactiva del 3-nitro-*N*-tosilindol se desarrollaron reacciones en presencia de isopreno, utilizando como solvente LIPs y tolueno.

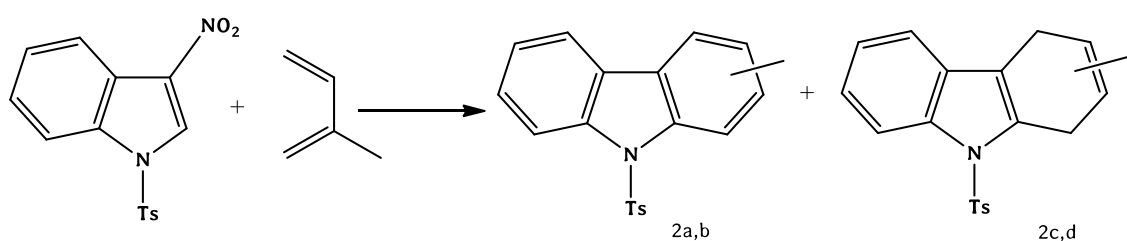


Figura 74. Par reactivo 3-nitroindol e isopreno y sus posibles productos de cicloadición.

En una primera instancia se trabajó con calentamiento convencional a diferentes temperaturas y tiempos de reacción (Tabla 9). En este caso, se obtuvieron los carbazoles correspondientes (2a,b), junto a los dihidrocarbazoles (2c,d). Los resultados precedentes demostraron una vez más que el *N*-tosil-3-nitroindol reaccionó a través del enlace que contiene al grupo nitro.

Siendo la electrofilia para el *N*-tosil-3-nitroindol 2,25eV y para el dieno 0,94eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,31 eV, diferencia es considerable para que la reacción ocurra con un buen rendimiento.

En la Tabla 9 se observan los mejores rendimientos y una disminución de la temperatura y los tiempos de reacción cuando las cicloadiciones fueron desarrolladas en presencia de LIPs (12 o 24h, 60°C). En este caso se favorece la formación del producto aromático.

Tabla 9. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitroindol e isopreno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	2a, b	32	180°C/1h	2a, b	53
		2c, d	8			
	90°C/96h	2a, b	27			
		2c, d	0			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	2a, b	38	180°C/0,5h	2a, b	60
		2c, d	6			
	60°C/24h	2a, b	51			
		2c, d	Trazas			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	2a, b	36	180°C/0,5h	2a, b	60
		2c, d	7			
	60°C/24h	2a, b	48			
		2c, d	Trazas			
NEA	60°C/12h	2a, b	40	180°C/0,5h	2a, b	62
		2c, d	6			
	60°C/24h	2a, b	50			
		2c, d	Trazas			
Libre de solvente				180°C/0,5h	2a, b	63
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 12:1						

Al considerar el LI como solvente, la electrofilia aumenta proporcionalmente a sus análogos pirrólicos e indólicos 2-sustituídos.

Cuando la reacción en estudio fue desarrollada empleando calentamiento por irradiación microondas (metodología 2), en presencia de LIPs y tolueno como

solventes, así como en condiciones libres de solvente, el producto resultante fue la mezcla de los carbazoles isómeros (**2a,b**) obtenidos con buenos rendimientos.

En estos procesos la irradiación microonda favoreció la formación exclusiva de los isómeros aromáticos. Por su parte, se obtuvieron similares rendimientos de los cicloadductos aromáticos citados cuando se trabajó tanto en presencia de LIPs -30 minutos, 180°C- como en ausencia de solvente -30 minutos, 180°C-. Por su parte, la reacción desarrollada en tolueno mostró un rendimiento moderado -60 minutos, 180°C-.

**Reacciones DA de dienófilos
pirrólicos e indólicos con
1-TRIMETILSILILOXI-1,3-BUTADIENO**

Como sucede con el isopreno, la conformación más estable para el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno es la *s-trans*, pero teniendo en cuenta la condición de la cicloadición, se calculó la geometría más estable con la conformación *s-cis*, necesaria para que se produzca la reacción. Al partir de la geometría *s-cis*, se llega al mínimo energético cuando el ángulo diedro C₁-C₂-C₃-C₄ es de 31,6°, conformación que se conoce como geometría *gauche*.

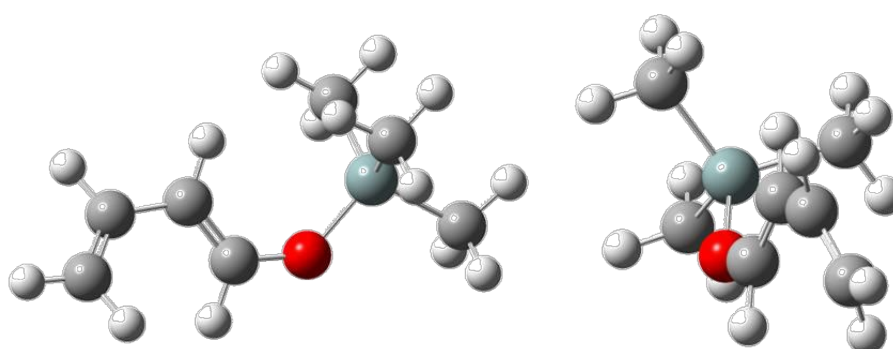


Figura 75. Geometría *s-cis* optimizada del 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Los índices de reactividad globales, basados en las energías de los orbitales moleculares de frontera fueron calculados y sus resultados se observan en la Tabla 10.

Tabla 10. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV.

DIENOS	Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N	
1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	Fase Gas	6-31G(d)	-5,53	-0,15	-2,84	5,38	0,75	3,59
		6-311+G(d,p)	-5,90	-0,72	-3,31	5,18	1,06	3,58
	Tolueno	6-31G(d)	-5,48	-0,15	-2,68	5,40	0,76	3,57
		6-311+G(d,p)	-5,88	-0,73	-3,21	5,19	1,08	3,41

Este dieno de nucleofilicidad intermedia, posee un potencial químico de los mayor al de los dienófilos, por lo que la transeferencia de carga también será de dieno a dienófilo, lo que nos ubica en un proceso DA con demanda normal de electrones.

Indices de reactividad local. Selectividad.

Siendo el dieno la contraparte nucleofílica del proceso, se calculan para el mismo los índices de nucleofilicidad local en C1 y C4, los átomos involucrados en el nuevo cicloaducto.

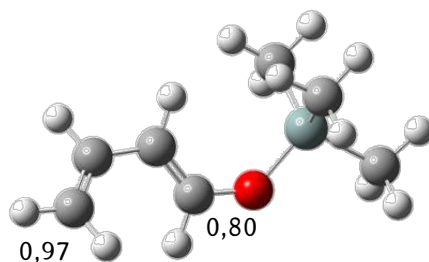


Figura 76- valores de nucleofilicidad locales (N_k) para el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno – B3LYP/6-31G(d)

Si bien la diferencia de índices locales es más marcada que en el caso del isopreno, en las reacciones que se detallan a continuación, se observa que solo se tiene un producto, esto es debido a que el sustituyente en posición 1 tiene tendencia a eliminarse en el proceso de aromatización, por lo cual no es posible determinar si se forman en una primera etapa, ambos isómeros o sólo uno de ellos, ni en que proporción.

Al considerar en el cálculo el efecto de un solvente como tolueno aplicando el método del continuo (PCM), no se observan diferencias significativas respecto a los resultados que se obtienen en fase gaseosa.

Reacciones utilizando 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno como dieno

En la Figura 77 son indicados los pares reactivos correspondientes a 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y una serie electrófilos que contienen en su estructura un anillo pentaheterociclo aromático sustituido.

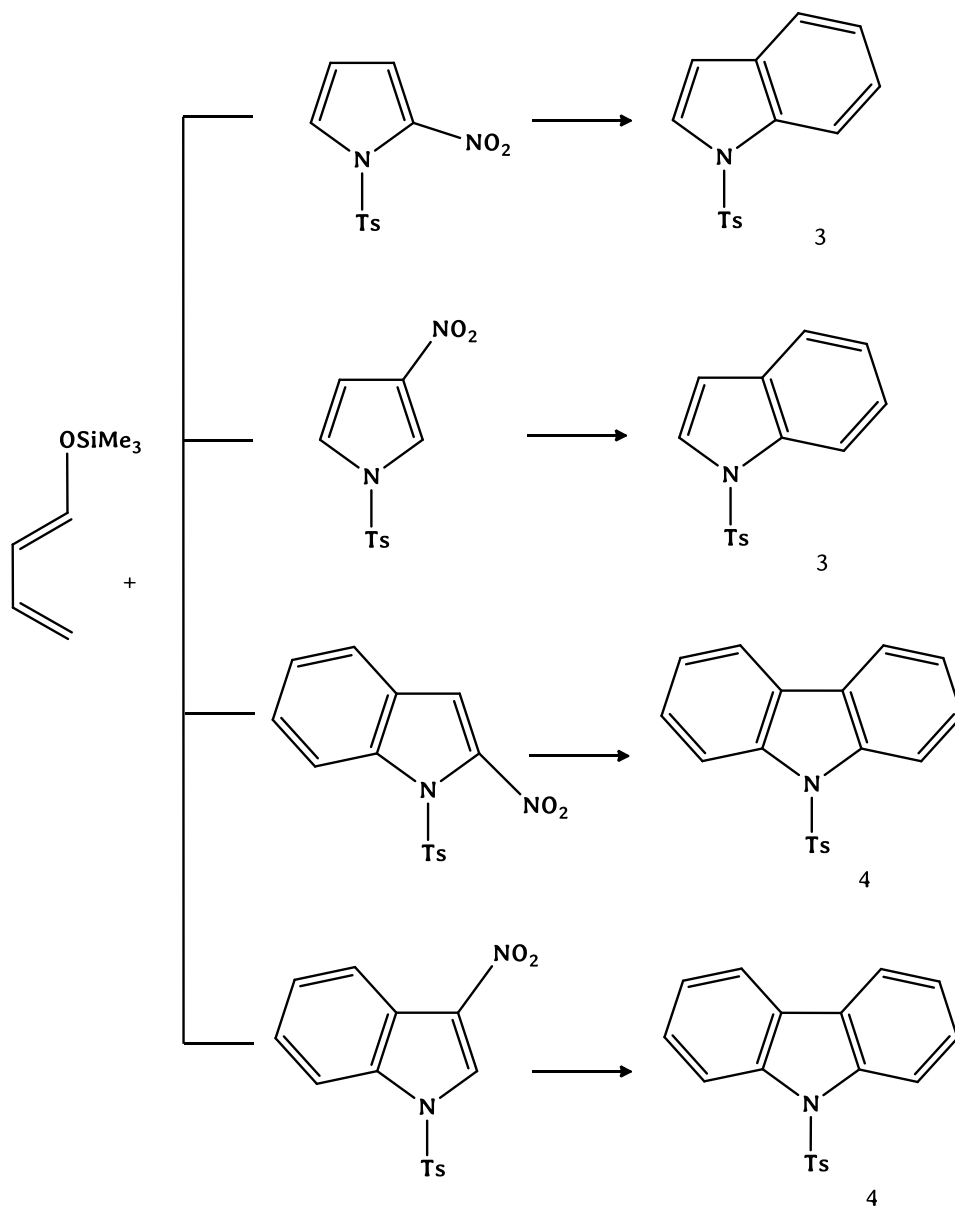


Figura 77. 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno en reacciones de DA. Esquema general

1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno + N-tosil-2-nitropirrol

Las cicloadiciones entre N-tosil-2-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno se desarrollaron empleando la metodología 1 (calentamiento convencional), en las condiciones experimentales descritas en la *Tabla 11*.

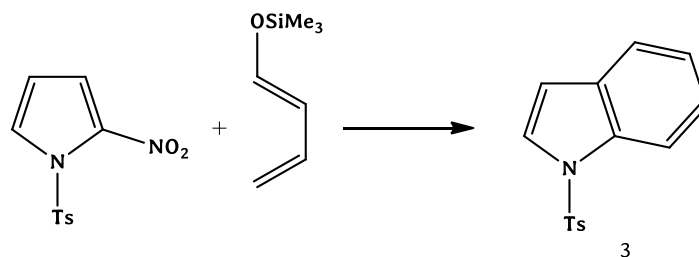


Figura 78. Par reactivo 2-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y sus posibles productos de cicloadición.

Siendo la electrofilia para el N-tosil-2-nitropirrol 2,31 eV y para el dieno 0,75 eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,56 eV. Esta diferencia es ligeramente mayor que para el caso del isopreno debido a que el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno posee una electrofilicidad menor (mayor nucleofilia), lo que favorece aún más la cicloadición.

En todos los casos explorados se observó la formación del indol tosilado como producto final. No obstante, las reacciones desarrolladas en presencia de LIPs lo fueron en condiciones de reacción más suaves (12 o 24h, 60°C) y ofrecieron los mejores rendimientos. Estos resultados también evidenciaron que el NEA es ligeramente más adecuado que [HMIM][BF₄] y [HMIM][PF₆].

Durante estas transformaciones el aducto formado sufre extrusión del grupo nitro como ácido nitroso y posterior aromatización térmica con la pérdida del sustituyente -OSiMe₃.

Tabla 11. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 2-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	3	40	180°C/1h	3	51
	140°C/72h	3	45			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	3	52	180°C/0,5h	3	67
	60°C/24h	3	55			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	3	52	180°C/0,5h	3	65
	60°C/24h	3	55			
NEA	60°C/12h	3	50	180°C/0,5h	3	69
	60°C/24h	3	60			
Libre de solvente				180°C/0,5h	3	68
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Por su parte, cuando fue empleada la metodología 2 (Tabla 11) también el producto principal fue el *N*-tosilindol. Finalmente, al realizar la reacción bajo irradiación microondas y ausencia de solvente, se observó alto rendimiento en un corto tiempo de reacción (30 min, 180°C). El producto obtenido fue una vez más el *N*-tosilindol.

1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno + N-tosil-3-nitropirrol

Las reacciones de este dienófilo con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, se llevaron a cabo utilizando diferentes condiciones de trabajo: solventes, temperaturas y tiempos de reacción. En los casos donde se aplicó la metodología 1 se obtuvo como producto el N-tosilindol, generado por la adición del dieno al enlace nitrado del dienófilo.

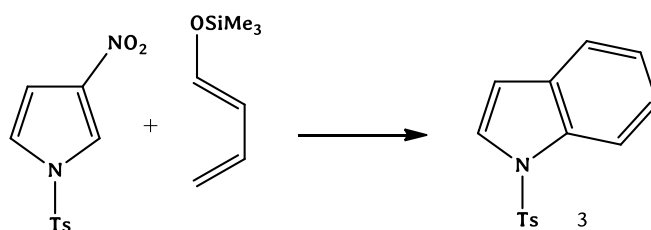


Figura 79. *Para reactivo 3-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y su producto de cicloadición.*

En este caso la electrofilia para el N-tosil-3-nitropirrol 2,14 eV y para el dieno 0,75 eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,39 eV. Si bien esta diferencia es algo menor que en el caso de su análogo sustituido en 2-, sigue siendo considerable para que la reacción ocurra con un buen rendimiento. Esta pequeña disminución de la reactividad se observa también en los rendimientos experimentales, siendo estos levemente menores (Tabla 12).

La extrusión del grupo nitro como ácido nitroso junto con la pérdida del grupo trimetilsililoxi del aducto primario, conducen a la formación del producto aromático más estable. Por su parte, cuando se trabajó con LIPs (12 o 24h, 60°C) los rendimientos fueron superiores.

De la misma manera, los valores de electrofilicidad considerando el LI como solvente aumentan en el caso del N-tosil-3-nitropirrol.

Tabla 12. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	3	42	180°C/1h	3	42
	140°C/72h	3	45			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	3	50	180°C/0,5h	3	65
	60°C/24h	3	53			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	3	49	180°C/0,5h	3	67
	60°C/24h	3	51			
NEA	60°C/12h	3	50	180°C/0,5h	3	65
	60°C/24h	3	65			
Libre de solvente				180°C/0,5h	3	63
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Además, se aplicó la metodología 2. Los resultados se indican en la *Tabla 12*. Se obtuvo como único producto el *N*-tosilindol, generado mediante el proceso descrito anteriormente.

Los altos rendimientos obtenidos en cortos tiempos (30 minutos), demuestran la influencia de la irradiación microondas sobre estas mezclas reactivas, en especial en presencia de LIPs.

1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno + N-tosil-2-nitroindol

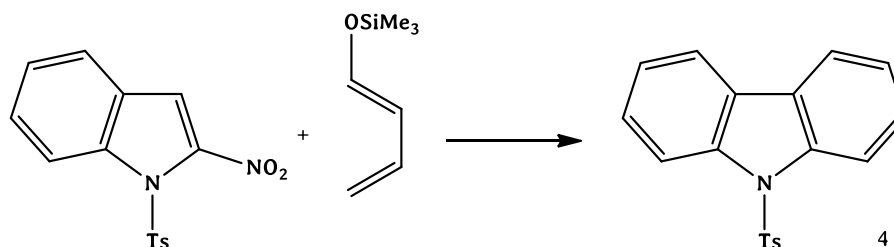


Figura 80. Par reactivo 2-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y su producto de cicloadición.

Las condiciones de reacción al aplicar la metodología 1 se indican en la *Tabla 13*. Se observó la formación de carbazol como único producto. El mismo resulta formado a partir de la conocida adición del dieno al dienófilo y la subsiguiente pérdida de sustituyentes con la consecuente aromatización.

La electrofilia para el *N*-tosil-2-nitroindol resultó ser de 2,57 eV y para el dieno 0,75 eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,82 eV. Esta diferencia es mayor que la obtenida para el caso del *N*-tosil-2-nitroindol, lo que se traduciría en un leve mayor rendimiento del anillo indólico respecto al pirrólico.

De acuerdo con los valores mostrados, los mejores rendimientos, fueron los obtenidos cuando se trabajó con NEA, [HMIM][BF₄] y [HMIM][PF₆] como medios de reacción - 12 o 24 h, 60°C-. De igual manera, en las reacciones donde se utilizó tolueno como solvente se produjo como producto carbazol, pero los rendimientos fueron bajos, y los tiempos y temperaturas de reacción fueron mayores que en el resto de las experiencias realizadas (72h, 120°C y 96h, 90°C).

Al aplicar la metodología 2, utilizando las variables reactivas que se muestran en la Tabla 13, también se obtuvo carbazol como producto principal. Para esta serie de adiciones no se observó la formación de isómeros.

Tabla 13. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 2-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	4	42	180°C/1h	4	61
	90°C/96h	4	45			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	4	50	180°C/0,5h	4	76
	60°C/24h	4	53			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	4	49	180°C/0,5h	4	73
	60°C/24h	4	51			
NEA	60°C/12h	4	50	180°C/0,5h	4	76
	60°C/24h	4	65			
Libre de solvente				180°C/0,5h	4	73
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno + N-tosil-3-nitroindol

Luego y empleando la metodología 1, el 3-nitro-N-tosilindol fue expuesto al dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, en las diferentes condiciones experimentales que se expresan en la *Tabla 14*.

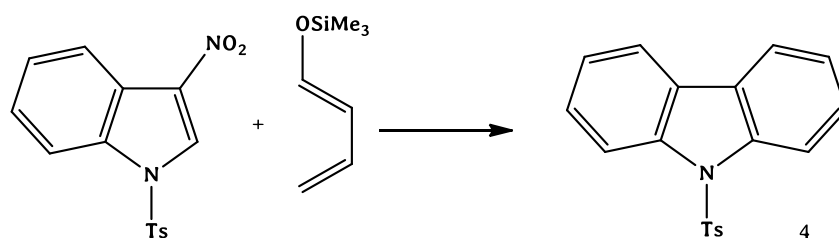


Figura 81. Par reactivo 3-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y su producto de cicloadición.

En todas las reacciones se observó como único producto el carbazol. Una vez más se pudo demostrar que un dieno de alta nucleofilia al reaccionar con este tipo de electrófilo proporciona solo el producto aromático.

Las reacciones, utilizando como solvente tolueno rindieron carbazol con bajos rendimientos -120°C y 90°C-. Por su parte, las experiencias realizadas utilizando como solvente LIPs presentaron buenos rendimientos en menores tiempos y temperaturas de reacción (12 o 24h, 60°C).

Por su parte al aplicar la metodología 2 a la reacción en estudio, empleando distintos solventes y aun en ausencia de ellos, también se obtuvo carbazol con rendimientos elevados. Se debe tener en cuenta los tiempos de reacción los cuales fueron relativamente cortos -30 minutos-. Estos resultados se deben a las características estructurales y electrónicas de los ET de estos procesos reactivos. Las diferentes combinaciones reactivas se describen en la *Tabla 14*. En ninguna de las experiencias se aisló el intermediario de adición primario.

Tabla 14. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	4	40	180°C/1h	4	61
	90°C/96h	4	25			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	4	62	180°C/0,5h	4	76
	60°C/24h	4	70			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	4	60	180°C/0,5h	4	73
	60°C/24h	4	65			
NEA	60°C/12h	4	60	180°C/0,5h	4	77
	60°C/24h	4	69			
Libre de solvente				180°C/0,5h	4	72
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

**Reacciones DA de dienófilos
pirrólicos e indólicos con
DIENO DE DANISHEFSKY**

Nuevamente, consideramos la geometría *s-cis*, necesaria para que se produzca la cicloadición, para llevar a cabo los cálculos de mínima energía. El ángulo diedro de la conformación *gauche* de los carbonos C₁-C₂-C₃-C₄ es de 39° para el dieno de Danishefsky. Este valor es mayor para el último dieno de la serie, debido a los grupos sustituyentes que se encuentran en C2 y C4.

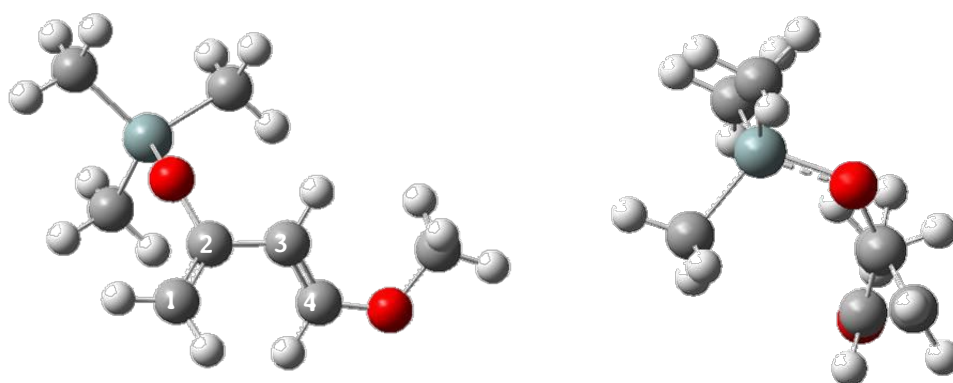


Figura 82. Conformación de mínima energía para los dienos *s-cis*

Con el objetivo de justificar la reactividad y la regioselectividad observada se realizó el cálculo de las energías de los orbitales moleculares. Empleando la teoría DFT, se analizaron las propiedades globales: potencial químico (μ), dureza química (η), electrofilicidad global (ω), nucleofilicidad global (N)- Tabla 25-.

Tabla 15. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV.

DIENO	Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N	
Dieno de Danishefsky	Fase Gas	6-31G(d)	-5,56	0,04	-2,76	5,60	0,68	3,56
		6-311+G(d,p)	-5,91	-0,52	-3,22	5,39	0,96	3,57
	Tolueno	6-31G(d)	-5,65	-0,07	-2,86	5,58	0,73	3,47
		6-311+G(d,p)	-5,99	-0,63	-3,31	5,36	1,02	3,50

No se observan diferencias significativas respecto a los resultados que se obtienen en fase gaseosa y en tolueno aplicando el método del continuo (PCM),

El dieno de Danishefsky se ubicarían como electrófilo marginal, siendo el más nucleofílico de la serie. Estas reacciones, donde la transferencia de carga se produce de dieno a dienófilo, son controladas por los orbitales moleculares de frontera y se ubican dentro de aquellas denominadas “con demanda normal de electrones”.

Los índices locales fueron determinados a través de la función Fukui. Los valores de los índices locales son comparables numéricamente para los distintos átomos dentro de una misma molécula ya que son relativos a cada sistema.

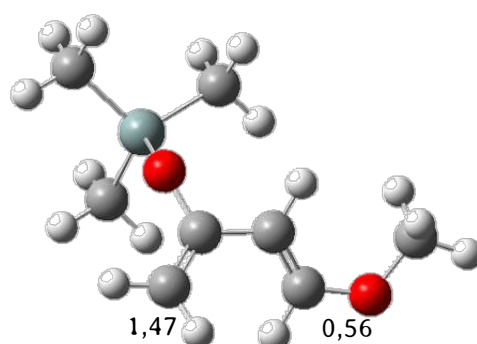


Figura 83- valores de nucleofilicidad locales (N_k) para los dienos – B3LYP/6-31G(d)

La mayor diferencia de nucleofilicidad observada es para el dieno de Danishefsky (0,91 eV), valor suficiente para que solo uno de los isómeros sea el producto de la cicloadición. En cada par reactivo, el isómero favorecido será el correspondiente a la unión del C4 del dieno de Danishefsky y en C adyacente al grupo nitro de cada dienófilo.

Reacciones utilizando el dieno de Danishefsky como dieno

En la Figura 84 se muestran los pares reactivos correspondientes al dieno de Danishefsky y una serie electrófilos que contienen en su estructura un anillo pentaheterociclo aromático sustituido.

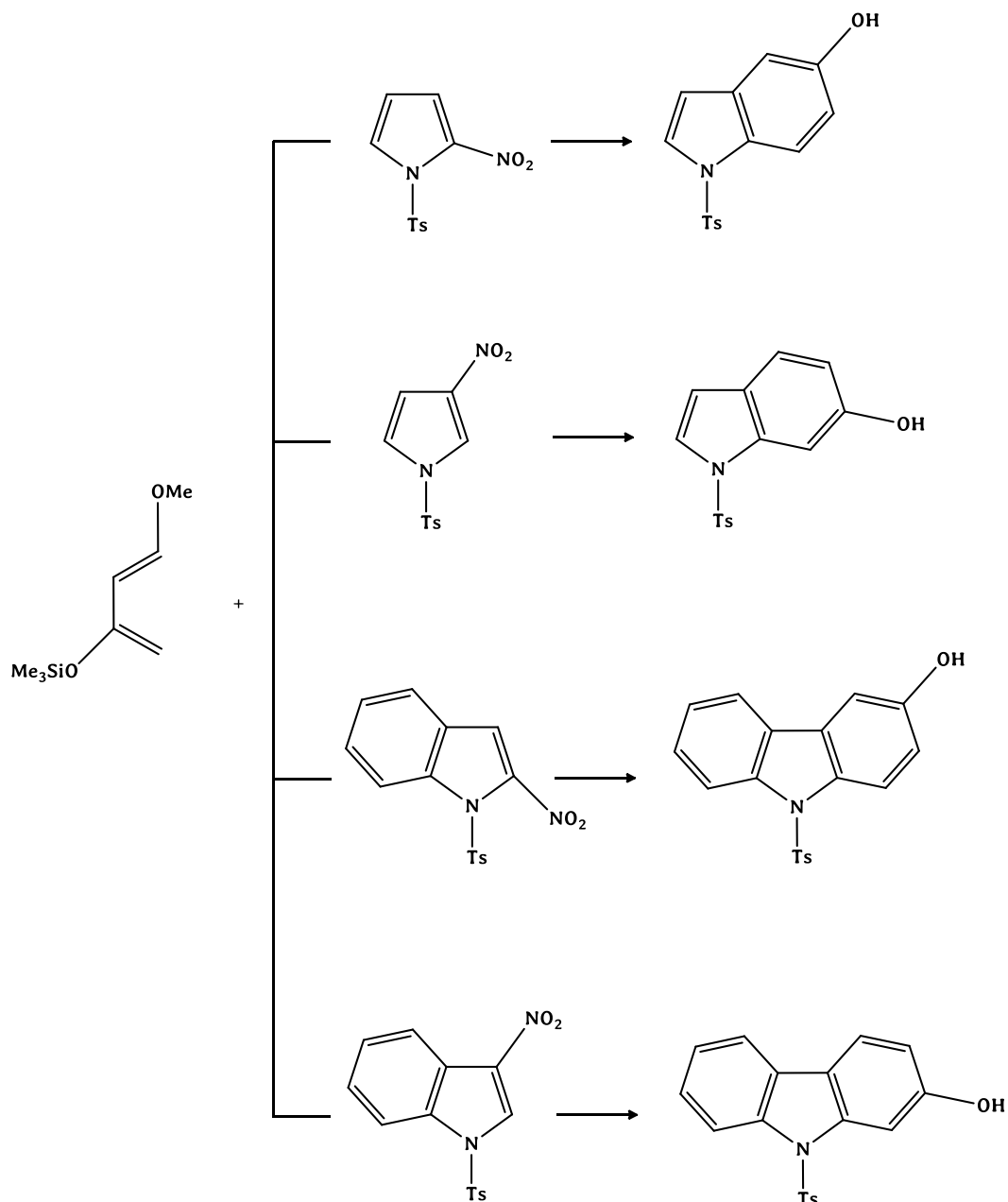


Figura 84. Dieno de Danishefsky en reacciones de DA. Esquema general

Dieno de Danishefsky + *N*-tosil-2-nitropirrol

Las reacciones entre el *N*-tosil-2-nitropirrol y el dieno de Danishefsky siguiendo la metodología 1, y en diferentes combinaciones reactivas (Tabla 9), mostraron una alta proporción del indol hidroxilado -1-tosil-5-hidroxi-indol- como único producto de la cicloadición.

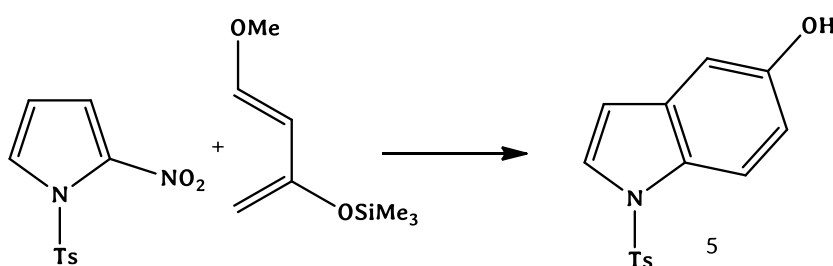


Figura 85. Par reactivo 2-nitropirrol y dieno de Danishefsky y su producto de cicloadición.

Para el primer dienófilo en estudio, el valor de electrofilicidad es de 2,31eV mientras que para el dieno es de 0,68eV, por lo que el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,63eV. Esta diferencia es ligeramente mayor que para los dienos anteriormente estudiados debido a que el dieno de Danishefsky es el más nucleofílico de los dienos elegidos.

Los resultados de esta serie de reacciones, fueron similares a los reportados con el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, ya que también se observaron mayores rendimientos cuando participan los LIPs como solventes (12-24h, 60°C). La regioquímica de la reacción resulta controlada por el grupo nitro presente en el pirrol y por el sustituyente metoxilo del dieno, demostrando que la reacción es completamente regioselectiva.

Para el caso de emplear la metodología 2, todas las reacciones producen en alto rendimiento el indol hidroxilado (Figura 85), el cual se produce a través de la secuencia reactiva citada previamente.

Al comparar los valores anteriores, con los resultados obtenidos para las reacciones empleando el mismo par dieno/dienófilo, desarrolladas bajo calentamiento térmico convencional y las mismas condiciones de reacción (Tabla 16), se puede observar que la influencia de la irradiación microondas en presencia de los distintos solventes, o incluso en ausencia de solvente, logra una significativa disminución en los tiempos de reacción.

Tabla 16. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	5	46	180°C/1h	5	63
	140°C/72h	5	48			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	5	53	180°C/0,5h	5	75
	60°C/24h	5	57			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	5	53	180°C/0,5h	5	78
	60°C/24h	5	56			
NEA	60°C/12h	5	60	180°C/0,5h	5	77
	60°C/24h	5	65			
Libre de solvente				180°C/0,5h	5	76
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Dieno de Danishefsky + *N*-tosil-3-nitropirrol

Al emplear la metodología 1 en las condiciones experimentales que se describen en la *Tabla 17* se puede demostrar la capacidad dienofílica del derivado pirrólico. En todos los ensayos se obtuvo el correspondiente indol hidroxilado -1-tosil-6-hidroxi-indol- como producto principal. De los resultados se deduce que la reacción es completamente regioselectiva.

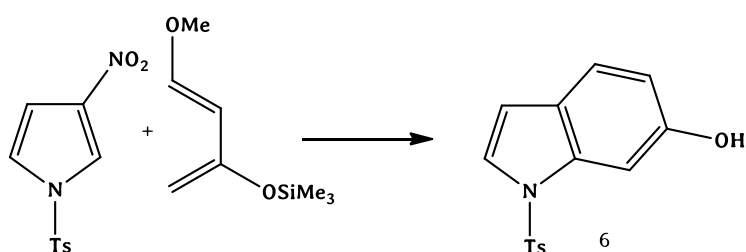


Figura 86. Par reactivo 3-nitropirrol y dieno de Danishefsky y su producto de cicloadición.

En este caso la electrofilia para el *N*-tosil-3-nitropirrol 2,14 eV y para el dieno 0,68eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,46 eV. Si bien esta diferencia es algo menor que en el caso de su análogo sustituido en 2-, la reacción ocurre con un buen rendimiento. Esta pequeña disminución de la reactividad se observa también en los rendimientos experimentales, siendo estos levemente menores (*Tabla 17*).

Como era de esperar las reacciones desarrolladas en LIPs (12 o 24h, 60°C) ofrecen los mejores rendimientos, en tiempos menores y a temperaturas de reacción más bajas si se lo compara con las reacciones realizadas en tolueno -72 h, 120°C y 140°C-.

Tabla 17. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	6	48	180°C/1h	6	55
	140°C/72h	6	47			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	6	50	180°C/0,5h	6	72
	60°C/24h	6	55			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	6	53	180°C/0,5h	6	70
	60°C/24h	6	55			
NEA	60°C/12h	6	62	180°C/0,5h	6	73
	60°C/24h	6	65			
Libre de solvente				180°C/0,5h	6	72
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

A su turno, utilizándola metodología 2, se obtuvieron los resultados mostrados en la *Tabla 17*. En estas condiciones se obtuvo como único producto el 1-tosil-6-hidroxi-indol, en forma regioespecífica.

El comportamiento reactivo con este dieno sigue la conducta ya citada. Los rendimientos del indol hidroxilado son similares para las reacciones desarrolladas con irradiación microondas en presencia de LIPs, así como en ausencia de solvente -30 minutos, 180°C-. Estas reacciones presentan mejores rendimientos que cuando la adición se realiza en presencia de tolueno, trabajando a la misma temperatura y durante 60 minutos.

Dieno de Danishefsky + N-tosil-2-nitroindol

Al reaccionar el 2-nitro-*N*-tosilindol con el dieno de Danishesfky, aplicando la metodología 1, y variando los tiempos, las temperaturas y los solventes como se indica en la *Tabla 18*, el único producto resultó el 9-tosil-3-hidroxi-carbazol, En estas experiencias no se observó en ningún caso mezcla de isómeros.

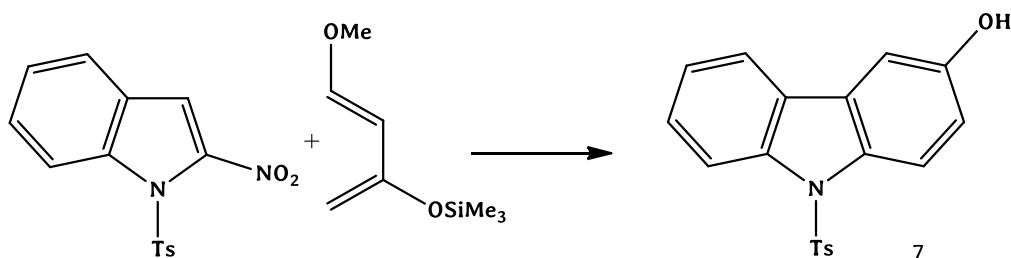


Figura 87. Par reactivo 2-nitroindol y dieno de Danishesfky y su producto de cicloadición

La electrofilia para el *N*-tosil-2-nitroindol resultó ser de 2,57 eV y para el dieno 0,68eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,89 eV. Esta diferencia es mayor que la obtenida para el caso del *N*-tosil-2-nitroindol, lo que se traduciría en un leve mayor rendimiento del anillo indólico respecto al pirrólico

Para la reacciones citadas se notaron altos rendimientos en el producto aromático. Las reacciones en presencia de LIPs fueron realizadas en condiciones experimentales más suave (12h o 24h, 60°C) y mostraron mejores resultados que al emplear como solvente tolueno, caso en el que los rendimientos fueron moderados. Las reacciones resultaron regioselectivas.

Tabla 18. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 2-nitroindol y el dieno de Danishefsky

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	7	44	180°C/1h	7	68
	90°C/96h	7	30			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	7	68	180°C/0,5h	7	79
	60°C/24h	7	75			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	7	66	180°C/0,5h	7	78
	60°C/24h	7	72			
NEA	60°C/12h	7	65	180°C/0,5h	7	78
	60°C/24h	7	75			
Libre de solvente				180°C/0,5h	7	77
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Por otra parte, se pudo evidenciar la influencia del uso de la irradiación microondas para el calentamiento lo cual se traduce en una marcada disminución en los tiempos de reacción y en mejores rendimientos. Los porcentajes más altos del producto se manifestaron al trabajar en ausencia de solvente o en presencia de LIPs -30 minutos, 180°C -. Además, la reacción desarrollada en tolueno ofreció buen rendimiento del cicloaducto aromático hidroxilado, pero en este caso empleando mayores tiempos de reacción -60 minutos, 180°C-.

Se comprobó una vez más la influencia de la irradiación microonda, la cual ofreció mayores rendimientos en cortos tiempos de reacción. Las cicloadiciones en NEA,

[HMIM][PF₆], [HMIM][BF₄] y aquellas en condiciones libres de solvente mostraron los mejores y altos rendimientos.

Dieno de Danishefsky + *N*-tosil-3-nitroindol

Cuando el *N*-tosil-3-nitroindol reaccionó con el dieno de Danishefsky siguiendo la metodología 1 y las variables reactivas descritas en la *Tabla 19* se en todas las experiencias se observó como producto el 9-tosil-2-hidroxicarbazol.

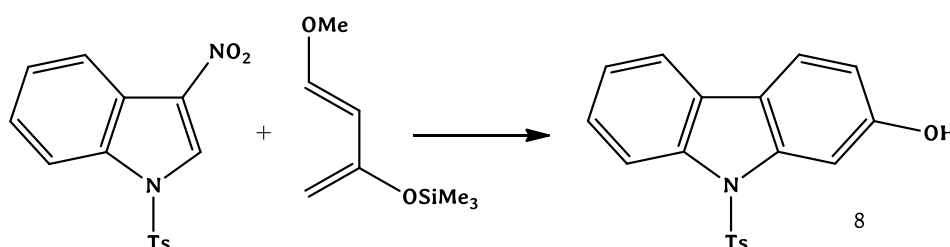


Figura 88. Par reactivo 3-nitroindol y dieno de Danishefsky y su producto de cicloadición

El valor de electrofilia para el *N*-tosil-3-nitroindol es de 2,25eV y para el dieno de 0,68eV, el $\Delta\omega$ de la reacción resulta de 1,57 eV, diferencia es considerable para que la reacción ocurra con un buen rendimiento.

Las experiencias desarrolladas en los LIPs rindieron el carbazol hidroxilado en buenos rendimientos, considerando que los tiempos y las temperaturas de reacción son menores (60°C, 12h y 24h), si se comparan con las reacciones en tolueno. La reacción resultó totalmente regioselectiva al conducir a un aducto de los dos posibles.

Aplicando a estas reacciones en las condiciones indicadas en la *Tabla 19* se obtuvieron los resultados mostrados.

Tabla 19. Condiciones de reacción y resultados obtenidos para la reacción entre 3-nitroindol y el dieno de Danishefsky

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	8	44	180°C/1h	8	72
	90°C/96h	8	28			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	8	65	180°C/0,5h	8	80
	60°C/24h	8	72			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	8	66	180°C/0,5h	8	79
	60°C/24h	8	70			
NEA	60°C/12h	8	62	180°C/0,5h	8	80
	60°C/24h	8	75			
Libre de solvente				180°C/0,5h	8	78
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Las reacciones donde fueron utilizados como solvente los LIs [HMIM][BF₄], [HMIM][PF₆] y NEA, y la experiencia realizada sin solvente -metodología 2- ofrecieron mejores rendimientos, que en el caso de las reacciones realizadas con calentamiento convencional. A su vez, la reacción con tolueno como medio de reacción ofreció un 72% del cicloaducto aromático, pudiendo comprobar la influencia positiva del uso de la metodología 2.

En cuanto a la regioselectividad de la reacción la misma es concordante con las experiencias en las cuales se emplea este dieno.

REACTIVIDAD DE
***N*-tosil-5-nitroindol**

Reacciones utilizando *N*-tosil-5-nitroindol como dienófilo

Además de los análogos pirrol/indol 2- y 3- sustituidos, se buscó estudiar la reactividad de los indoles sustituidos en la mitad bencénica para poder compararlos con los estudiados que poseen sustitución en la mitad pirrólica.

Se analizó la reactividad del 5-nitroindol tosilado. El indol sustituido en posición 7- resultó muy poco reactivo, por lo cual solo incluimos en el análisis al *N*-tosil-5-nitroindol.

Reacciones con isopreno

Se realizaron reacciones P-DA, en esta ocasión con el *N*-tosilindol, sustituido en el anillo bencénico por un grupo nitro. Se estudió el comportamiento del *N*-tosil-5-nitroindol frente a isopreno empleando la metodología 1 y las variables experimentales expuestas en la *Tabla 20*.

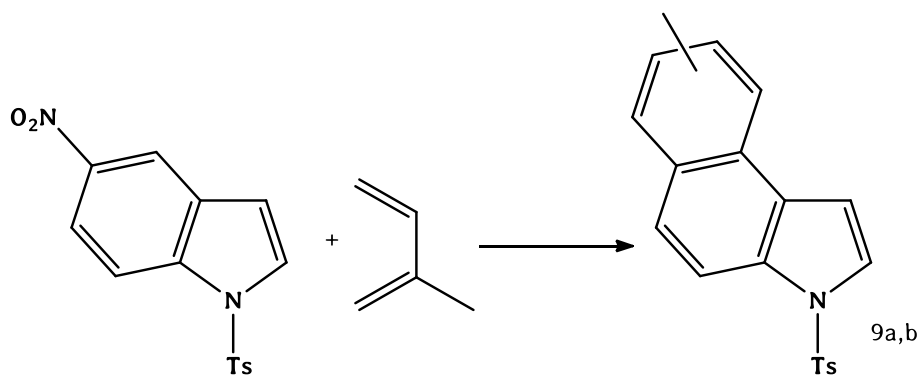


Figura 89. *Par reactivo *N*-tosil-5-nitroindol e isopreno y su producto de cicloadición*

Los productos obtenidos luego de todos los procedimientos descritos en la *Tabla 13*, fueron la mezcla de benzo[*e*]indoles **9a** y **9b** (*Figura 89*, que para el caso de las reacciones desarrolladas en tolueno ofrecieron bajos rendimientos en ambas condiciones (120°C, 72h y 90°C, 96h) y moderados rendimientos cuando se utilizaron como solvente NEA, [HMIM][BF₄] y [HMIM][PF₆] a menores tiempos de reacción (12h

y 24h) y 60°C. La formación de los productos fue inducida por el grupo nitro presente en el anillo bencénico del *N*-tosilindol, una vez más se observa la pérdida del grupo nitro en el aducto con posterior aromatización.

Tabla 20. Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol e isopreno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	9a,b	29	180°C/1h	9a,b	51
	90°C/96h	9a,b	24			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	9a,b	30	180°C/0,5h	9a,b	62
	60°C/24h	9a,b	46			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	9a,b	29	180°C/0,5h	9a,b	60
	60°C/24h	9a,b	46			
NEA	60°C/12h	9a,b	32	180°C/0,5h	9a,b	63
	60°C/24h	9a,b	47			
Libre de solvente				180°C/0,5h	9a,b	58
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 12:1						

Dando continuidad al estudio de la influencia de la irradiación microondas sobre las reacciones DA (metodología 2), se trabajó con líquidos iónicos prácticos y tolueno, como también experimentos libres de solvente. Las condiciones y resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 20*.

Para esta serie de cicloadiciones irradiadas con microondas se destacaron los cortos tiempos de reacción (60 y 30 minutos) y los mejores rendimientos. Sin embargo, los mayores rendimientos se observaron cuando las adiciones son desarrolladas sin solvente y cuando se utilizaron los diferentes líquidos iónicos próticos.

Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Siguiendo la metodología 1 fue expuesto el *N*-tosil-5-nitroindol al 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, empleando las diferentes combinaciones que se presentan en la *Tabla 14*. Este par reactivo ofreció como único producto el 3-tosil-benzo[e]indol **10** (*Figura 75*).

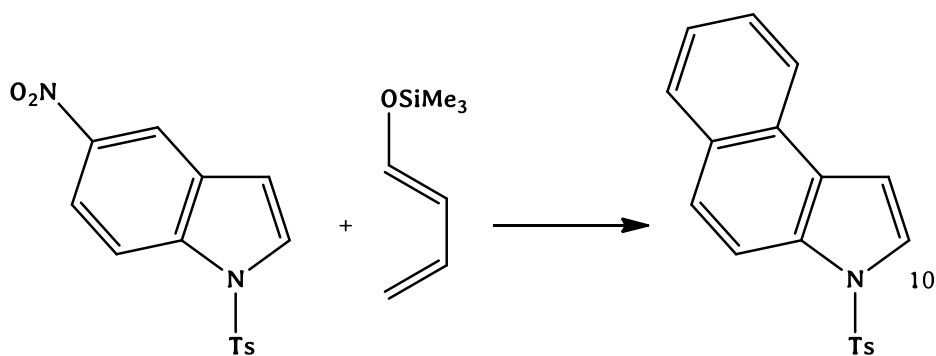


Figura 90. Par reactivo *N*-tosil-5-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y su producto de cicloadición

Por su parte, las reacciones desarrolladas empleando $[\text{HMIM}][\text{BF}_4]$, $[\text{HMIM}][\text{PF}_6]$ y NEA respectivamente, llevadas a cabo durante 24 horas y 60°C mostraron rendimientos moderados al benzo[e]indol, mientras que a la misma temperatura y 12 horas de reacción, los rendimientos fueron bajos. No obstante, los rendimientos generales al cicloaducto aromático son mejores para las adiciones DA en presencia de los líquidos iónicos próticos, que en las reacciones realizadas en tolueno con condiciones experimentales más enérgicas (120°C , 72h y 90°C , 90h).

Las cicloadiciones demostraron de nuevo una conducta reactiva similar a la ya observada por los nitroindoles cuando actúan como dienófilos y cuando el dieno

empleado es el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, donde la adición del dieno se produce al doble enlace que contiene el grupo nitro, que para esta ocasión es en el anillo bencénico, con la posterior pérdida de ácido nitroso y el sustituyente -OSiMe₃.

Tabla 21. Condiciones de reacción entre N-tosil-5-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	10	33	180°C/1h	10	62
	90°C/96h	10	26			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	10	36	180°C/0,5h	10	72
	60°C/24h	10	52			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	10	33	180°C/0,5h	10	68
	60°C/24h	10	50			
NEA	60°C/12h	10	37	180°C/0,5h	10	75
	60°C/24h	10	54			
Libre de solvente				180°C/0,5h	10	70
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

Aplicando la metodología 2 y las variables reactivas que se describen en la *Tabla 14*, el único producto que se obtuvo fue el benzo[e]indol en buenos rendimientos. Se puede observar claramente que las adiciones en presencia de los líquidos iónicos próticos y sin solvente combinados con la irradiación microondas fueron más favorecedoras mostrando mejores rendimientos al cicloadducto aromático.

En cuanto al comportamiento de los reactivos cuando avanzan las transformaciones P-DA son semejantes bajo las dos metodologías, ya que en ninguno de los casos se

puede aislar aductos primarios nitrosustituídos y la cicloadición ocurre en el enlace C=C que contiene el grupo electroatraedor, con pérdida de ácido nitroso y el sustituyente silileter.

Reacciones térmicas con el dieno de Danishefsky.

Comprobada la reactividad del *N*-tosil-5-nitroindol frente al isopreno y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, se realizaron ensayos utilizando el dieno de Danishefsky como contraparte diénica y aplicando la metodología 1. En la *Tabla 15* se muestran los diferentes tiempos, temperaturas y medios de reacción donde fueron desarrolladas las cicloadiciones P-DA empleando este par reactivo.

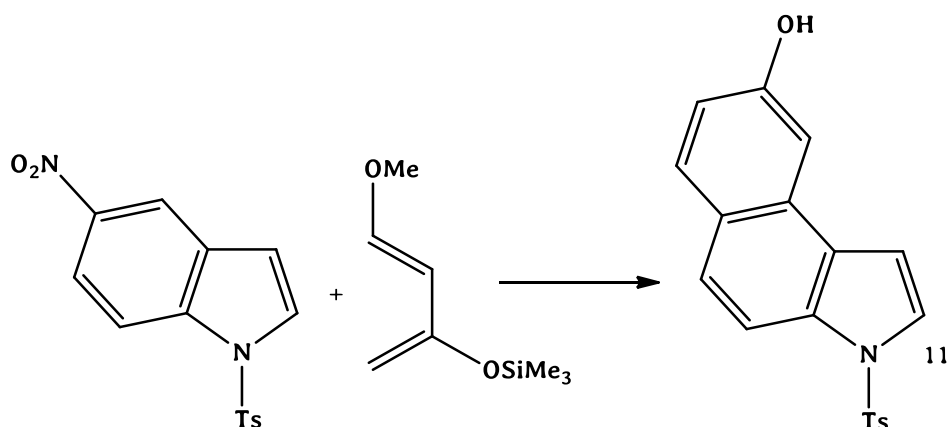


Figura 91. Par reactivo *N*-tosil-5-nitroindol y dieno de Danishefsky y su producto de cicloadición

Estas experiencias demostraron en general la formación del benzo[e]indol hidroxilado. Las adiciones empleando benceno bajo las dos tratamientos descritos en la *Tabla 22*, ofrecieron bajos rendimientos al producto, mientras que las reacciones desarrolladas en líquidos iónicos próticos a 60°C y 24 horas ofrecieron rendimientos moderados al cicloaducto, resaltando las suaves y favorables condiciones reactivas para las experiencias con NEA, [HMIM][PF₆] y [HMIM][BF₄].

Tabla 22. Condiciones de reacción entre N-tosil-5-nitroindol y el dieno de Danishefsky

Solvente	TÉRMICAS			MICROONDAS		
	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a	Condiciones	Producto	Rendimiento (%) ^a
Tolueno	120°C/72h	11	36	180°C/1h	11	75
	90°C/96h	11	27			
[HMIM][BF ₄]	60°C/12h	11	39	180°C/0,5h	11	82
	60°C/24h	11	56			
[HMIM][PF ₆]	60°C/12h	11	36	180°C/0,5h	11	81
	60°C/24h	11	55			
NEA	60°C/12h	11	39	180°C/0,5h	11	82
	60°C/24h	11	55			
Libre de solvente				180°C/0,5h	11	83
^a Rendimiento basado en el consumo del dienófilo Relación molar dieno/dienófilo 3:1						

El dieno de Danishefsky permitió selectivamente sintetizar uno de los dos isómeros posibles al reaccionar con este electrófilo, resultado concordante con otras experiencias realizadas con el mismo dieno. Una vez más la reacción manifestó ser totalmente regioselectiva.

Aplicando la metodología 2 se realizaron transformaciones DA en los diferentes solventes ya citados y las condiciones expuestas en la *Tabla 22*.

Se evidencia una vez más que las adiciones llevadas a cabo con el dieno de Danishefsky transcurren con un 100% de regioselectividad. Los mejores resultados se observaron para las adiciones desarrolladas en [HMIM][BF₄], [HMIM][PF₆], NEA y en ausencia de solvente a 180°C y solo 30 minutos de reacción. La reacción en tolueno demostró requerir un poco más de tiempo (60 minutos) para lograr obtener buenos

rendimientos. Lo que manifestó mayor sinergia entre la radiación microondas y los líquidos iónicos próticos y la irradiación directa sobre la mezcla reactiva.

Estudios de MECANISMOS DE REACCIÓN

Luego de la optimización estructural de reactivos y productos, se procedió a obtener la superficie de energía potencial en la dirección de las coordenadas de reacción. Para ello, y en base a la herramienta denominada “scan” del programa Gaussian 09, se puede construir dicha superficie indicando aquellos enlaces cuya distancia se desea modificar progresivamente, el número de pasos y el valor del incremento o disminución de la distancia en cada uno de estos. En este caso, se realizaron partiendo de la estructura de los CA, alejando los átomos de carbonos a intervalos de 0,05 o 0,1 Å. A partir de la SEP, se localizaron los puntos estacionarios correspondientes a los posibles estados de transición, se optimizaron sus estructuras, las cuales fueron validadas por medio del cálculo de las frecuencias de vibración. Posteriormente se realizó el cálculo de las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC) a partir del estado de transición, para verificar la evolución del mismo hacia reactivos y productos. Las estructuras de reactivos y productos calculadas por éste método deben coincidir con las reales, de lo contrario la estructura del ET no es válida.

Por último, se calculó la energía de activación para cada una de las reacciones.

Para los análisis de mecanismo de reacción, se propuso, para facilitar el cálculo, reemplazar el grupo tosilo por uno más pequeño, en este caso mesilo. Previamente, se comprobó que la tendencia reactiva es la misma con ambos grupos.

El análisis del carácter sincrónico ó asincrónico de la reacción puede verse relacionando los valores de las distancias de formación de enlace de los átomos involucrados en el estado de transición, es decir $\Delta r = r_1 - r_2$, donde r_1 y r_2 son las distancias entre los C2 y C3 del dienófilo con los C1 y C4 del dieno, siempre tomando r_1 como la mayor distancia. Por otro lado, se evaluó la energía de la reacción a través de la diferencia de energía (ΔE) del/los ET (energía de activación) y de los cicloaducto/s (CA) (entalpía de reacción) respecto de la suma de energía de los reactivos.

Pirroles

Para el desarrollo del estudio teórico se seleccionaron las reacciones P-DA entre 2- y 3-nitro-*N*-mesilpirrol e isopreno - por ser el dieno más simple-, respectivamente, en ausencia (fase gas) y en presencia de un LIP ([HMIM][BF₄]).

A diferencia de las reacciones P-DA que involucran dienos nucleófilos fuertes tales como el dieno de Danishefsky que conduce a una regioselectividad manifiesta, aquellos que involucran isopreno no lo son. Para estas condiciones, fueron elegidos los canales de reacción *endo/para* más favorables termodinámicamente y asociados con las reacciones P-DA de isopreno con los correspondientes nitro-*N*-mesilpirroles. Los cálculos teóricos se desarrollaron dentro de la Teoría de la Densidad Electrónica Molecular (MEDT)⁸⁶ en el nivel computacional B3LYP / 6-31G (d).

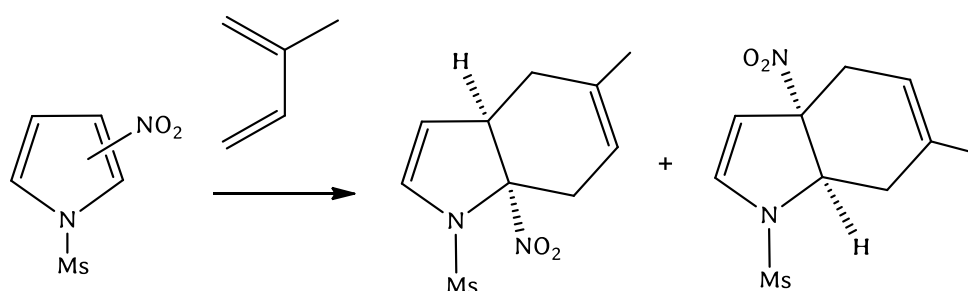


Figura 92. Reacciones P-DA entre 2- y 3-nitro-*N*-mesilpirrol e isopreno

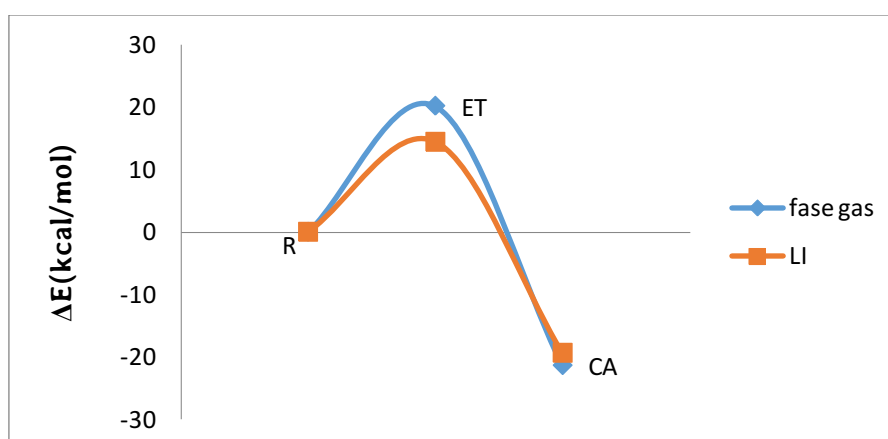
El análisis de las superficies energéticas potenciales (SEP) asociadas con los canales reactivos *endo/para* muestra que estas reacciones se producen a través de un mecanismo en un solo paso con un ET asincrónico. Por lo tanto, los reactivos, el ET y el CA (cicloadducto) formal [4π+ 2π] fueron localizados y caracterizados para cada reacción (Tabla 23).

⁸⁶ L.R. Domingo, *Molecules* 21, 1319, 1-15, -2016-.

Tabla 23. Energías de activación y entalpías de reacción para la cicloadición de DA de *N*-mesilpirroles con isopreno en presencia y en ausencia de LI.

Molécula	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	
	Fase gas	[HMIM][BF ₄]
<i>N</i>-mesil-2-nitropirrol	-	-
Isopreno	-	-
ET	22,3	18,1
CA	-21,2	-19,7
<i>N</i>-mesil-3-nitropirrol	-	-
Isopreno	-	-
ET	21,4	14,6
CA	-23,9	-22,1

Los efectos del LI [HMIM][BF₄] sobre estas reacciones fueron evaluados empleando un enfoque supermolecular, particularmente considerando los efectos específicos del LIP en la formación de un enlace hidrógeno entre el hidrógeno ácido del catión HMIM⁺ y el oxígeno del grupo nitro. Su contraparte aniónica BF₄⁻ también fue incluida para minimizar la carga positiva presente en el catión. Los valores de las energías relativas en fase gaseosa y en presencia de PIL se resumen en la *Figura 93*.

**Figura 93.** Ruta de reacción endo/para de la cicloadición *P*-DA de isopreno con *N*-mesil-2-nitropirrol, en fase gaseosa (azul) y en presencia del PIL [HMIM] [BF₄] (rojo).

En fase gas la energía de activación asociada con el ataque nucleófilo del carbono C1 de isopreno al carbono C3 de 2-nitro-*N*-mesilpirrol presenta un valor alto de 22,3

kcal/mol, y la formación de los CA resultó exotérmica (-21,2 kcal/mol). Cuando se considera el efecto implícito del LIP, el valor de la energía de activación disminuye a 18,1 kcal/mol, y el carácter exotérmico de la formación de la CA correspondiente disminuye a -19,7 kcal/mol. Podría pensarse que la diferencia de energía se debería a una situación derivada del esquema orbital.

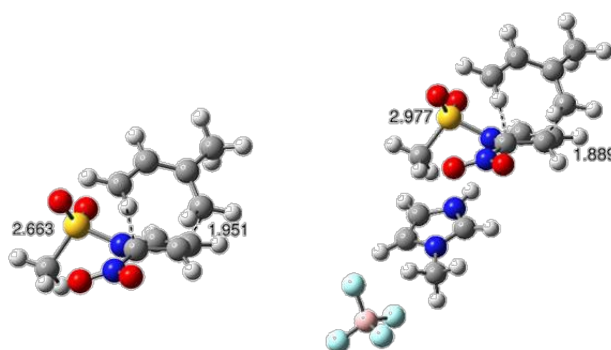


Figura 94. Estados de transición de las reacciones de DA de *N*-mesi-12-nitropirrol en ausencia y en presencia de LI.

La geometría del ET indica que se trata de un proceso de cicloadición asincrónico, ya que se observó la vibración de ambos enlaces al mismo tiempo y en forma asimétrica ($\Delta r = 0,71 \text{ \AA}$ en fase gas y $\Delta r = 1,09 \text{ \AA}$ en presencia del LI). Esto se debe a que la formación del enlace más avanzado involucra la interacción entre la parte más electrofílica del dienófilo (C_3) y la parte más nucleofílica del dieno (C_4).

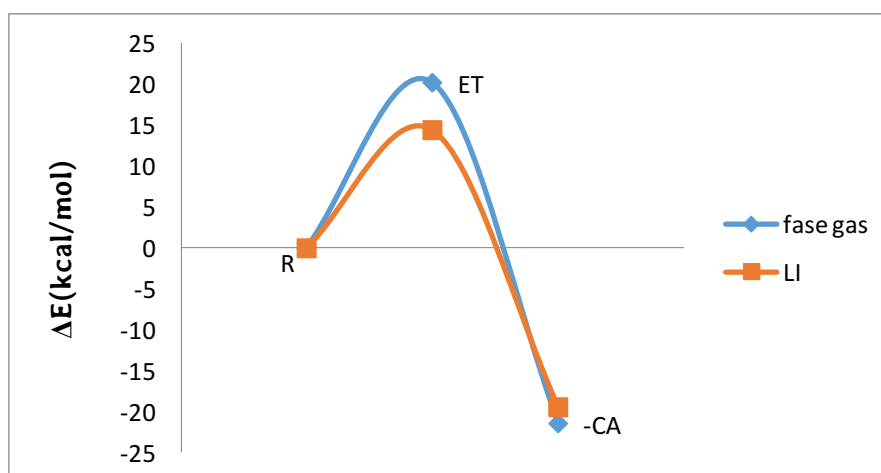


Figura 95. Ruta de reacción endo/para de la cicloadición DA-P de isopreno con *N*-mesil-3-nitropirrol, en fase gaseosa (azul) y en presencia del PIL [HMIM] [BF₄] (rojo).

En el caso de la reacción P-DA entre 3-nitro-*N*-mesilpirrol e isopreno, el ataque nucleofílico del C1 del dieno al carbono C2 de dienófilo presenta un valor de energía de activación de 21,4 kcal/mol. En consecuencia, la formación del cicloaducto es exotérmica (-23,9 kcal/mol). Al considerar el efecto implícito del LIP, el valor de la energía de activación disminuye a 14,6 kcal/mol, y el carácter exotérmico de la formación de la CA correspondiente resulta de -22,1 kcal / mol. En este sentido, las energías de activación de las reacciones P-DA que involucran al 2- y al 3-nitro-*N*-mesilpirrol disminuyen en 4,2 y 6,8 kcal / mol, respectivamente, cuando se consideran las interacciones por parte del LIP, lo que hace que el proceso sea ligeramente más favorable cinéticamente.

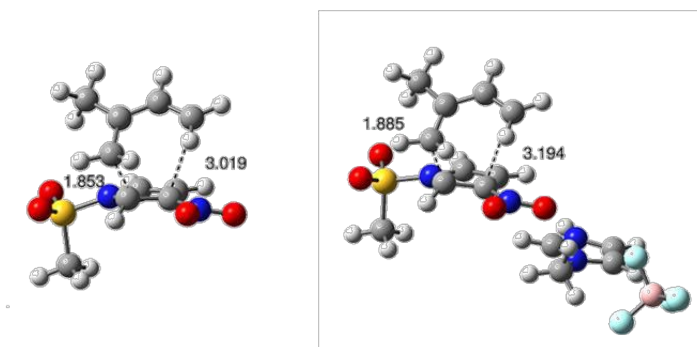


Figura 96. Estados de transición de las reacciones de DA de *N*-mesil-3-nitropirrol en ausencia y en presencia del LI.

Para el caso del *N*-mesil-3-nitropirrol el Δr es de 1,17 Å en fase gas y 1,31 Å en presencia del LI.

La geometría en fase gaseosa del ET y del complejo ET-LIP involucrado en estas reacciones se indica en las Figuras 69 y 70. El elevado carácter asincrónico en la formación del enlace simple C-C, medida geoméricamente por Δr en los ET de estas reacciones. En estos mecanismos asincrónicos, la formación del enlace simple C-C entre el centro más nucleófilo del dieno y el centro más electrofílico del dienófilo se da en primer lugar y de manera más rápida que el segundo enlace C-C. La presencia

del LIP (hidrógeno unido al grupo nitro y su polaridad) aumenta el carácter asincrónico de los respectivos ETs.

Indoles

En este caso se analizaron las reacciones entre 2- y 3-nitromesilindoles, respectivamente, con isopreno, en ausencia y en presencia de un LIP. El análisis de la superficie de energía potencial (SEP) asociada con este proceso indica que la cicloadición tiene lugar a través de un mecanismo en una sola etapa con un estado de transición (ET) asincrónico. En esta dirección, los reactivos, el ET y el cicloaducto $[4\pi+2\pi]$ (CA) fueron localizados y optimizados.

Se evaluaron los efectos del LI $[\text{HMIM}][\text{BF}_4]$ considerando aquellos implícitos del LIP para formar un enlace hidrógeno (hidrógeno ácido del catión de HMIM^+ y el oxígeno del grupo nitro). También se incluyó el contraión BF_4^- para reducir al mínimo la carga positiva presente en el catión HMIM^+ .

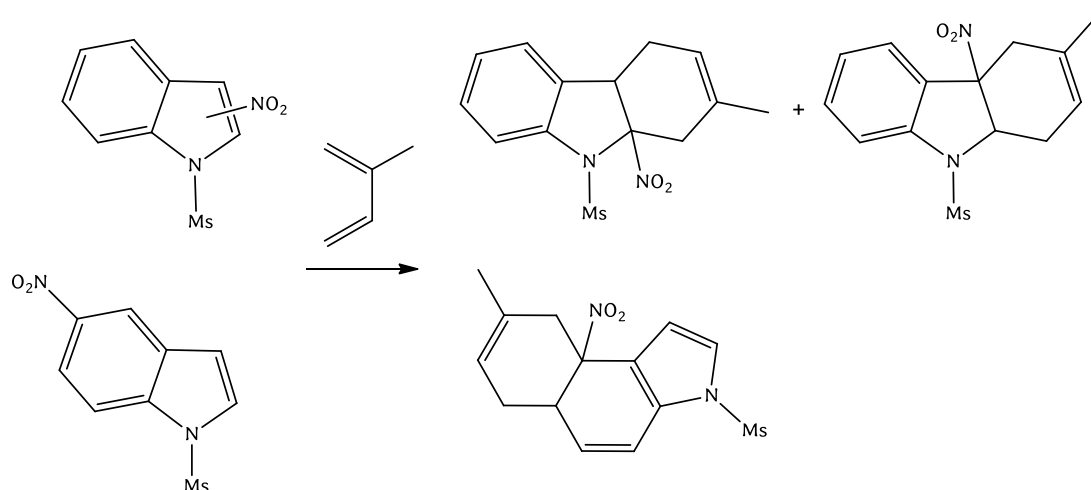


Figura 97. Reacciones de 2-, 3- y 5-nitromesilindoles, respectivamente, con isopreno,

En la Tabla 24 se muestran las energías de activación y entalpías de reacción de los procesos DA en los que participan los nitro-*N*-mesilindoles al reaccionar con isopreno, en presencia y en ausencia de $[\text{HMIM}][\text{BF}_4]$.

Tabla 24 Energías de activación y entalpías de reacción para la cicloadición de DA de N-mesilindoles con isopreno en presencia y en ausencia de LI.

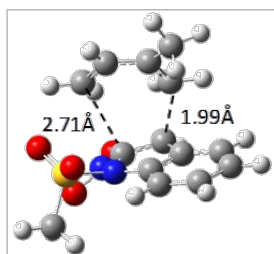
	$\Delta E(\text{kcal/mol})$	
	Fase Gas	[HMIM][BF ₄]
2-nitro-N-mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	18.09	13.53
CA	-29.67	-28.46
3-nitro-N-mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	17.37	12.49
CA	-25.94	-22.34
5-nitro-N-mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	29.8	26.11
CA	-5.34	-4.36

En fase gas la energía de activación asociada con el ataque nucleofílico del carbono C1 del isopreno sobre el carbono C3 de 2-nitromesilindol a través de ET presenta un valor de 18,09 kcal/mol y la formación de CA es exotérmica (-29.67 kcal/mol). Al involucrar el efecto del PIL, el valor de la energía de activación disminuye a 13,53 kcal / mol y la formación del CA también es exotérmica (-28,46 kcal/mol). En el caso de la reacción entre 3-nitromesilindol e isopreno, el ataque nucleofílico del C1 del dieno sobre el carbono C2 de dienófilo a través de ET presenta un valor de energía de activación de 17,37 kcal/mol y la formación de la CA es exotérmica (-25.94 kcal/mol). Cuando se considera el efecto del PIL, el valor de la energía de activación disminuye a 12,49 kcal / mol y la formación del valor CA cambia a -22,34 kcal / mol.

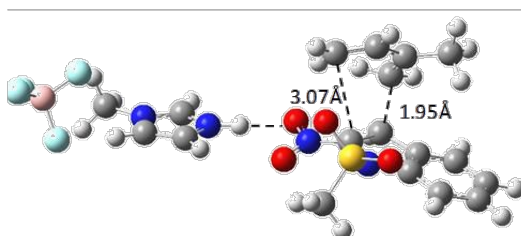
Por otro lado, en la reacción entre 5-nitromesilindol e isopreno, la energía de activación asociada con el ataque nucleofílico del C1 del dieno sobre el carbono C4 del dienófilo presenta un valor de 29,80 kcal / mol y la formación del CA es exotérmica (-5,34 kcal/mol). Una vez más, teniendo en cuenta el efecto del PIL, el valor de la energía de activación disminuye a 26,11 kcal / mol y la formación del valor de CA es de -4,36 kcal/mol. En este sentido, las reacciones P D-A que implican 2- y 3-nitroindoles son termodinámicamente más favorables y las energías de activación más bajas en relación con la reacción que involucra al 5-nitroindol. Este resultado es esperable porque en el último caso la reacción implica la pérdida de la aromaticidad del anillo bencénico. Además, las energías de activación disminuyen cuando se usan PILs haciendo que el proceso resulte más favorable. Como se podía suponer la presencia del grupo nitro en el resto heterocíclico es más favorable que cuando está en la mitad bencénica de la molécula.

La geometría en fase gas correspondiente al ET y la del complejo ET-LIP de cada reacción, se indican en la Figura 71. Para la reacción entre 2-nitromesilindol e isopreno las longitudes de los enlaces C3-C1 y C2-C4 en el ET son 1,99 y 2,71 Å ($\Delta r = 0,72$ Å), respectivamente. Cuando se considera el efecto de los LIPs, estos valores cambian a 1,95 y 3,07 Å ($\Delta r = 1,12$ Å), respectivamente. Por su parte, para reacción entre 3-nitromesilindol e isopreno las longitudes de los enlaces que forman C2-C1 y C3-C4 en el ET son 1,89 y 3,02 Å ($\Delta r = 1,13$ Å), respectivamente. Cuando se considera el efecto del LIP, estos valores se modifican (1,92 y 3,22 Å ($\Delta r = 1,30$ Å), respectivamente). Finalmente, para la reacción entre 5-nitromesilindol e isopreno las longitudes de los enlaces C4-C1 y C5-C4 en el ET son 1,74 y 2,67 Å ($\Delta r = 0,93$ Å), respectivamente. Cuando se considera el efecto del LIP, estos valores pasan a ser 1,68 y 2,63 Å ($\Delta r=0,95$ Å), respectivamente. En consecuencia, se sugiere un mecanismo con un ET altamente asíncrono, mientras que la formación del enlace entre el centro más nucleófilo del dieno y el centro más electrofílico del dienófilo

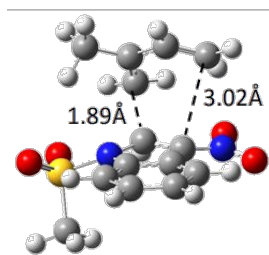
tiene lugar en la primera etapa de la reacción y la segunda formación del enlace tiene lugar en la segunda etapa de la reacción. El efecto del PIL aumenta el asincronismo de las reacciones considerando los cambios en los valores de Δr



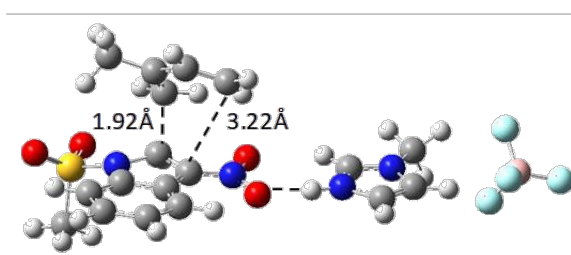
N-tosil-2-nitroindol + isopreno



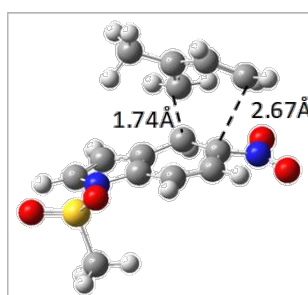
N-tosil-2-nitroindol-LI + isopreno



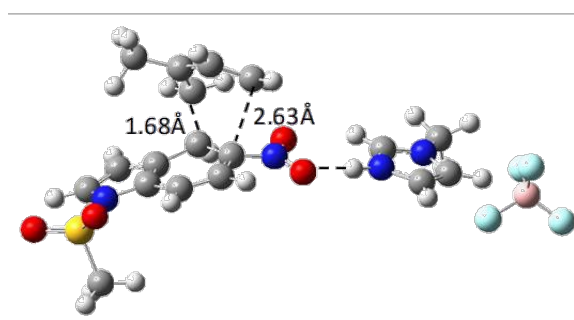
N-tosil-3-nitroindol + isopreno



N-tosil-3-nitroindol-LI + isopreno



N-tosil-5-nitroindol + isopreno



N-tosil-5-nitroindol-LI + isopreno

Figura 98. Estados de transición de las reacciones de Diels-Alder de N-mesil-nitrolindoles con isopreno en presencia y en ausencia de [HMIM] [BF₄] como PIL.

La naturaleza polar de las reacciones DA se evaluó analizando la transferencia de carga (TC) en ET. Las cargas naturales fueron compartidas entre los derivados de

indol y el isopreno. En el ET, la TC que fluye desde el isopreno hasta el dienófilo es de 0,25 eV, 0,90 eV y 0,27 eV en la reacción de 2-,3- y 5-nitromesilindol, respectivamente. Cuando se consideran los PILs, los valores de TC aumentan a 0,35 eV, 0,96 eV y 0,36 eV, respectivamente. Estos valores señalan el carácter *zwitteriónico* de los ET.

La aceleración que fuera encontrada, en términos de tiempos de reacción en presencia del par iónico representado por el PIL, puede entenderse como un aumento del carácter polar de la reacción como consecuencia de la formación de enlace hidrógeno, que favorece el proceso de TC. Ello conduce a valores de energía de activación más bajos y a un mayor carácter asincrónico de las reacciones.

Los estudios de la función de localización de electrones (ELF) dedicados a los cambios de unión a lo largo de las reacciones P-DA sugieren que los principales cambios electrónicos de reactivos al ET están relacionados con la reducción del carácter de doble enlace C=C en el dieno y el dienófilo.

Efecto de la irradiación microondas

Para estudiar los efectos de la irradiación microondas en procesos Diels-Alder polares (DAP), las reacciones entre 2, 3 y 5-nitro-*N*-mesil-indol e isopreno fueron analizadas en forma teórica. Las mismas se desarrollaron tanto en condiciones libre de solvente como utilizando el líquido iónico prótico [HMIM][BF₄] como medio de reacción

Con este propósito, se analizaron en todos los casos las reacciones de formación del cicloaducto endo/para (del isopreno respecto al grupo nitro) de la cicloadición.

Un análisis de los vectores de desplazamiento de las vibraciones de frecuencia IR de los sistemas reactivos muestra la presencia de vibraciones de estiramiento con movimientos atómicos similares a los cambios electrónicos implicados en la formación de los ET correspondientes.

La vibración de estiramiento de *N*-tosil-2-nitroindol+isopreno y *N*-tosil-2-nitroindol-LI+isopreno es 1393 cm^{-1} y 1390 cm^{-1} , respectivamente. En el caso de *N*-tosil-3-nitroindol+isopreno, la vibración de estiramiento es 1404 cm^{-1} y 1401 cm^{-1} para *N*-tosil-3-nitroindol-LI+isopreno. De manera similar, la vibración de estiramiento de *N*-tosil-5-nitroindol+isopreno es 1383 cm^{-1} y 1380 cm^{-1} para *N*-tosil-5-nitroindol-LI+isopreno. Esto significa que cualquier energía adicional comprendida entre 1700 y 1400 cm^{-1} puede favorecer el proceso al favorecer los cambios electrónicos necesarios para alcanzar la geometría del ET. En consecuencia, experimentalmente se observa una disminución en el tiempo de reacción. Se debe tener en cuenta que los valores de vibración de estiramiento entre el ET y el ET-LIP son similares para los sistemas en estudio, lo cual significa que los efectos de la irradiación microondas deben ser similares en ambos casos. Ello está de acuerdo con los resultados experimentales en términos de rendimientos y tiempos de reacción.

ACILPIRROLES como dienófilos

Los grupos sustituyentes de dienos y dienófilos, adecuadamente seleccionados, pueden transformarse en otros grupos funcionales después de la cicloadición para obtener una gran variedad de compuestos.

En 1988 E. Wenkert y col. realizaron una serie de reacciones de cicloadición utilizando estos dienófilos acilsustituídos. La reacción del *N*-tosil-3-acetilpirrol con isopreno en condiciones térmicas (175°C, 48 h), obteniendo una mezcla isomérica de los cicloaductos dihidroindólicos (51%).⁸⁷

Considerando estos resultados, se realizó, como complemento a las reacciones estudiadas en los capítulos anteriores en los que se trabajó con dienófilos nitrosustituídos, un estudio teórico de reacciones de cicloadición en las que participen dienófilos pirrólicos con el grupo acilo como sustituyente. Los dienos utilizados fueron los dienos nucleofílicos: isopreno, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, dieno de Danishefsky.

Se consideraron los productos obtenidos consecuentemente en cada caso, para evaluar los mecanismos de reacción y su selectividad.

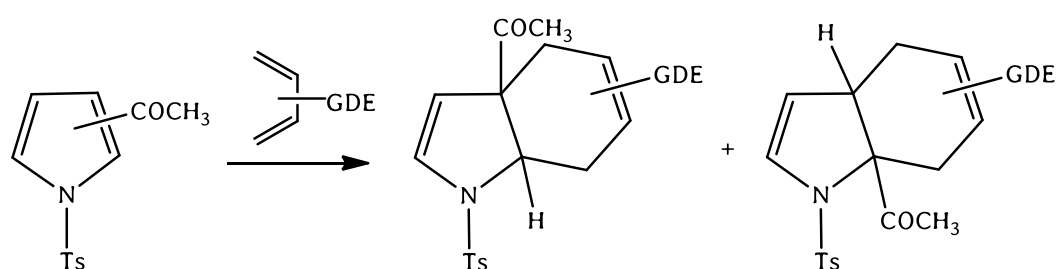


Figura 99. Reacciones de cicloadición DA con *N*-tosilacilpirroles como dienófilos

⁸⁷ E. Wenkert, P. D. R. Moeller, S. R. Piettre; *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7188-7194, -1988-

Los índices de reactividad utilizados: electrofilia (ω), nucleofilia (N), potencial químico electrónico (μ) y dureza química (η) demostraron ser una buena herramienta para determinar factibilidad y estereoselectividad de dichos procesos de cicloadición.

Tabla 25. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV.

DIENÓFILO	ω	N
<i>N</i> -tosil-2-acilpirrol	1,51	2,74
<i>N</i> -tosil-3-acilpirrol	1,66	2,65

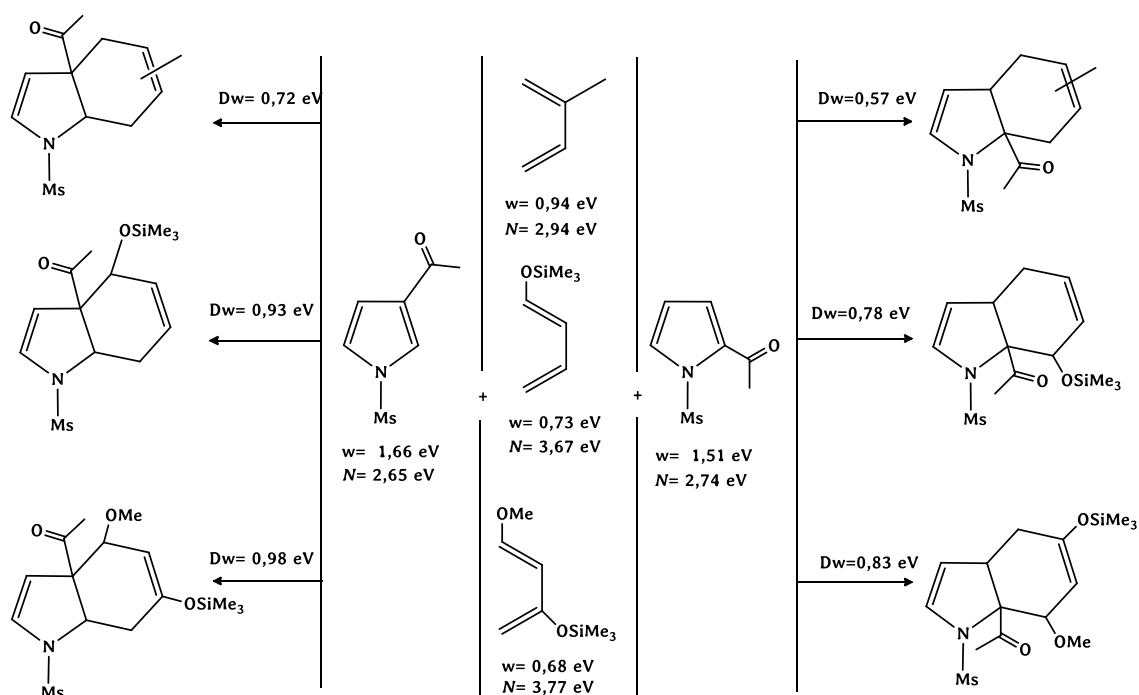


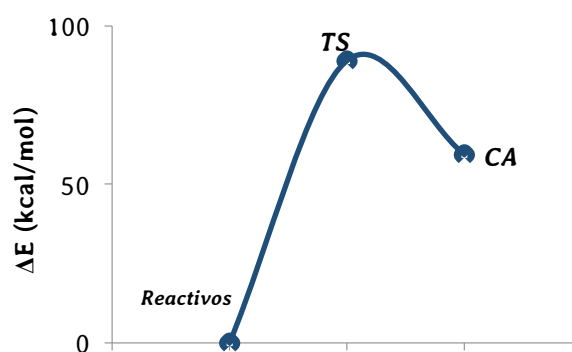
Figura 100. Productos propuestos para las reacción de la cicloadición DA-P de *N*-mesil-3-acilpirrol con los distintos dienos.

Tabla 26. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría. Valores expresados en eV.

DIENO	DIENÓFILO	$\Delta\omega$ (eV)
Isopreno	<i>N</i> -tosil-2-acilpirrol	0,57
	<i>N</i> -tosil-3-acilpirrol	0,72
1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<i>N</i> -tosil-2-acilpirrol	0,78
	<i>N</i> -tosil-3-acilpirrol	0,93
Dieno de Danishefsky	<i>N</i> -tosil-2-acilpirrol	0,83
	<i>N</i> -tosil-3-acilpirrol	0,98

Comparando los valores de electrofilicidad de los dienófilos sustituidos con acilo respecto a los nitro sustituidos, encontramos que los primeros son considerablemente más bajos, lo que disminuye también su reactividad con los dienos planteados en este estudio, ya que presentan valores de electrofilia muy cercanos, siendo los $\Delta\omega$ menores a 1 eV, incluso con el dieno de Danishefsky.

En los estudios mecanísticos⁸⁸ se observa que el ET tiene una energía de 85,8 kcal/mol, y que todas las cicloadiciones son endotérmicas, siendo la energía de activación más baja a medida que el $\Delta\omega$ crece.

**Figura 101.** Ruta de reacción de la cicloadición DA-P de isopreno con *N*-mesil-3-acilpirrol en fase gas.

⁸⁸ Estudios realizados reemplazando el grupo tosilo por el grupo mesilo

Los azaheterociclos nitro sustituidos pueden perder este sustituyente -como ácido nitroso- y los grupos dadores en C1 de los dienos, dando un producto aromático y más estable, haciendo que la reacción sea mucho más favorable.

PIRIDINAS

en reacciones DA

Introducción

Considerando que los derivados piridínicos -nitropiridinas y nitro-*N*-óxido de piridina- no han sido explorados como electrófilos en reacciones de cicloadición, inicialmente se llevó a cabo un análisis teórico de factibilidad reactiva -cálculos predictivos-. Para ello fueron seleccionados junto a los heterociclos aromáticos una serie de dienos de nucleofilia variable (isopreno, 1-trimetilsililoxi- 1,3-butadieno y el dieno de Danishefsky) con el objeto de realizar el citado estudio. Una vez llevado a cabo este análisis fueron desarrolladas en forma experimental aquellas reacciones que manifestaron mayor potencialidad.

CÁLCULOS TEÓRICOS

Los mismos se realizaron empleando los principios de la teoría DFT, comenzando con el análisis de las propiedades globales de cada reaccionante

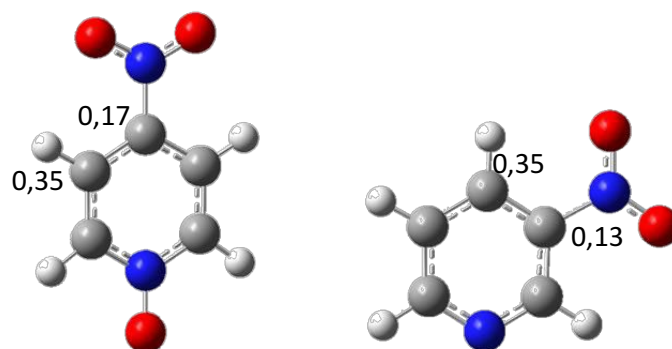
Derivados Piridínicos

En particular fueron analizados dos derivados nitrados de la piridina, la 3-nitropiridina y el *N*-óxido de 4-nitropiridina. La razón de esta selección tuvo que ver con dos cuestiones. La primera está relacionada a la posición del grupo electrón-aceptor en el anillo heteroatómico y la segunda con la posibilidad de comparar la electrofilia de un anillo piridínico nitrado con otro también nitrado que además cuenta con la presencia de un átomo de oxígeno coordinado al átomo de nitrógeno y con los efectos que el mismo produce.

En la *Tabla 27* se muestran las propiedades globales de estas sustancias, y en la *Figura 102* los valores de electrofilicidad locales para ambos electrófilos.

Tabla 27. Propiedades globales calculadas utilizando el método B3LYP con distintos niveles de teoría

DIENÓFILOS		Nivel de teoría	ϵ_{HOMO}	ϵ_{LUMO}	μ	η	ω	N
N-óxido de 4-Nitropiridina-	Fase	6-31G(d)	-6,81	-3,02	-4,91	3,80	3,18	2,31
	Gas	6-311+G(d,p)	-7,25	-3,53	-5,39	3,71	3,91	2,24
	Tolueno	6-31G(d)	-6,71	-2,99	-4,85	3,72	3,16	2,41
		6-311+G(d,p)	-7,14	-3,5	-5,32	3,63	3,90	2,35
	NEA	6-31G(d)	-9,85	-6,65	-8,25	3,2	10,63	-0,73
		6-311+G(d,p)	-10,15	-7,03	-8,59	3,13	11,80	-0,66
3-Nitropiridina	Fase	6-31G(d)	-7,68	-2,76	-5,22	4,91	2,77	1,44
	Gas	6-311+G(d,p)	-8,04	-3,23	-5,64	4,80	3,31	1,45
	Tolueno	6-31G(d)	-7,64	-2,79	-5,21	4,85	2,80	1,48
		6-311+G(d,p)	-7,99	-3,27	-5,63	4,72	3,35	1,50
	NEA	6-31G(d)	-10,51	-6,63	-8,57	3,88	9,45	-1,39
		6-311+G(d,p)	-10,74	-6,96	-8,85	3,78	10,36	-1,25

**Figura 102-** valores de electrofilicidad locales (ω_k) para los dienófilos –B3LYP/6-31G(d)

Se realizaron los cálculos teóricos correspondientes a las cicloadiciones en las que los derivados piridínicos citados participan como dienófilos en reacciones DA.

De los resultados que se muestran a continuación, se desprende que el dienófilo más electrofílico es N-óxido de 4-nitropiridina ($\omega=3,91$ eV), seguido por la 3-nitropiridina ($\omega=3,31$ eV).

Por otra parte, considerando la escala de electrofilia de los dienos utilizada en los capítulos anteriores, se los ubica como electrófilos marginales, y por lo tanto actuarán como nucleófilos al participar en las reacciones de cicloadición. El dieno de Danishefsky ($\omega=0,96$ eV), es el dieno que posee la mayor diferencia ($\Delta\omega$) con respecto a la electrofilia de los dienófilos, por lo tanto, se esperaría una mayor reactividad por parte del mismo, seguido por el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno ($\omega=1,06$ eV) y finalmente se ubica el isopreno ($\omega=1,27$ eV).

En cuanto a la regioselectividad, se espera que esta sea mayor para el dieno de Danishefsky debido a los grupos dadores de electrones (-OMe y -OSiMe₃) y a sus posiciones relativas.

En la *Figura 103* se indican los valores de nucleofilia locales para los dienos en análisis.

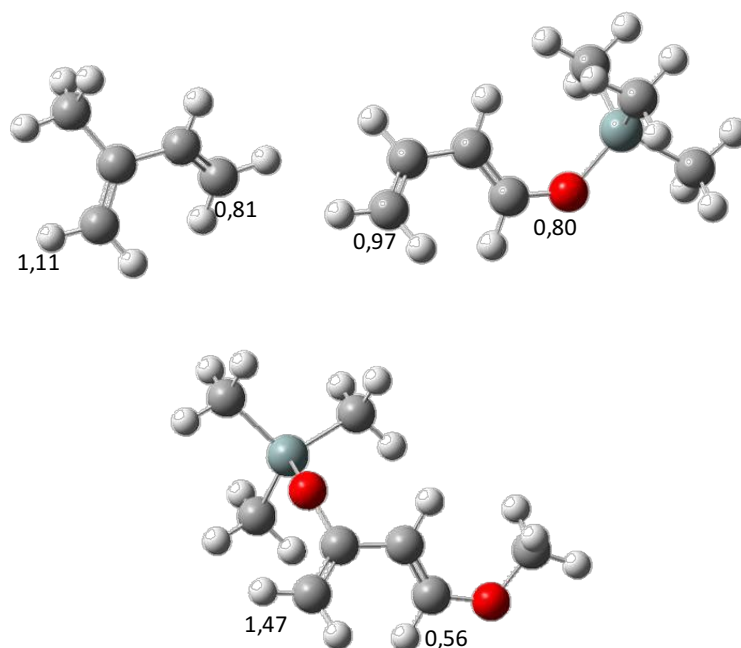


Figura 103 - valores de nucleofilia locales (N_k) para los dienos – B3LYP/6-31G(d)

PREDICCIÓN TEÓRICA DE LOS RESULTADOS PARA LAS REACCIONES QUE EMPLEAN DERIVADOS DE LA PIRIDINA COMO DIENÓFILO

3-nitropiridina como dienófilo

A continuación se presenta el estudio teórico de las reacciones de 3-nitropiridina con los distintos dienos.

– 3-nitropiridina + isopreno

En la *Figura 104* son indicados los correspondientes reactivos y productos

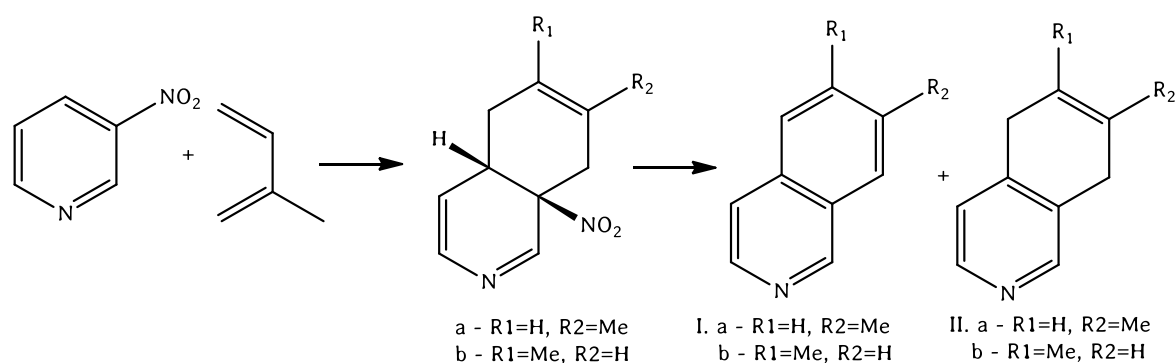


Figura 104. Reacción DA de 3-nitropiridina e isopreno.

Como se observa en la Figura, el C₄ de la 3-nitropiridina es el más electrofílico, y será entonces el que reaccione con el carbono más nucleofílico del dieno. En primer lugar se calculó el $\Delta\omega$ de la reacción, el cual resultó ser 1,83 y 2,04 eV, para las bases 6-31G(d) y 6-311+G(d,p), respectivamente. Este valor es mayor que el observado para los nitroindoles y los nitropirroles, por lo cual se puede predecir *a priori* que la reacción posibilitará productos de cicloadición en un porcentaje considerable, trabajando en condiciones más suaves que aquellas empleadas para pirroles. El ΔN_k para el isopreno entre C₁ y C₄ es de aproximadamente 0,3 eV, y al resultar la diferencia tan pequeña se esperaría como productos una mezcla de isómeros (a y b).

– **3-nitropiridina + 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

En la Figura 105 se muestran los reactivos y productos esperados

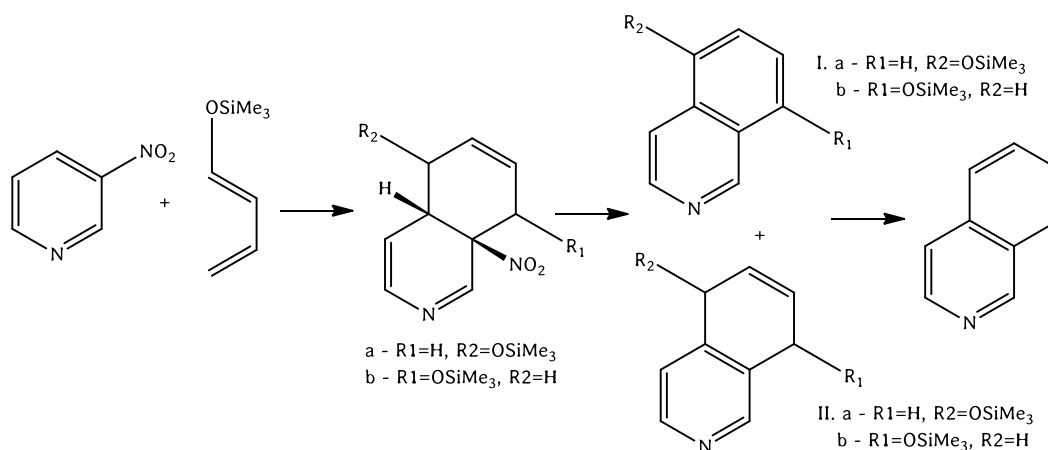


Figura 105. Reacción DA de 3-nitropiridina y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.

El 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno presenta un valor de electrofilia global menor al isopreno, por lo cual el $\Delta\omega$ de la reacción alcanza los valores de 2,02 y 2,24 eV para las bases 6-31G(d) y 6-311+G(d,p), respectivamente. Se esperaría entonces un buen rendimiento para dicha reacción. El grupo -OSiMe₃ debería ser eliminado como SiMe₃OH para rendir el cicloaducto aromático. En este caso también se espera obtener mezcla de isómeros ($\Delta N_k=0,17/0,21$ eV).

– **3-nitropiridina + dieno de Danishefsky**

En la Figura 106 se observan los correspondientes reactivos y el producto esperado.

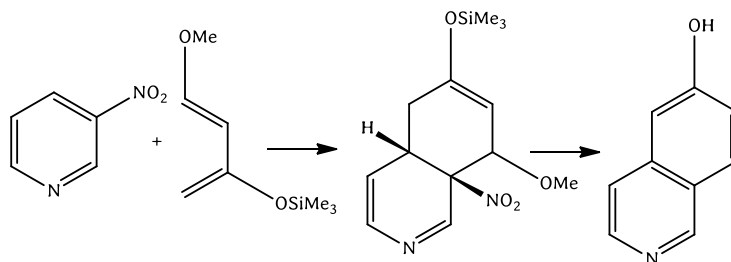


Figura 106- Reacción DA de 3-nitropiridina y el dieno de Danishefsky

Al emplear el dieno de Danishefsky y en función de las diferencias entre los distintos índices, se esperaría la formación de solo uno de los posibles isómeros, es decir el correspondiente a la unión del C₁ del dieno con el C₄ de la nitropiridina ($\Delta N_k=0,89/0,8$ eV). Como se mencionó, este dieno posee la electrofilia más baja de la serie, aumentando el valor del $\Delta\omega$ a 2,09/2,35 eV. En consecuencia, se deberían predecir rendimientos similares a aquellos correspondientes a la reacción en la que participa el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, con la diferencia de que en el caso del presente dieno la reacción sería completamente regioselectiva y además se observaría la pérdida de los grupos -NO₂ y -OMe, para producir el compuesto aromático hidroxilado correspondiente al aducto *para*.

***N*-óxido de 4-nitropiridina como dienófilo**

Teniendo en cuenta que el núcleo piridínico es difícil de nitrar, el uso del derivado *N*-óxido posibilita un análisis alternativo considerando que los *N*-óxidos resultan más proclives a inducir la nitración de los núcleos heteroatómico, como en este caso. Producto del análisis teórico se observó que la nitración se produce en la posición 4, a diferencia de la propia piridina que se nitra en posición 3. En consecuencia, utilizando el *N*-óxido de piridina se podría acceder a los cicloaductos isómeros con

estructura diferente a aquellos obtenidos en las reacciones de la 3-nitropiridina y dienos asimétricos, por ejemplo el dieno de Danishefsky.

– *N*-óxido de 4-nitropiridina + isopreno

En la *Figura 107* se indican los reactivos y los productos previstos.

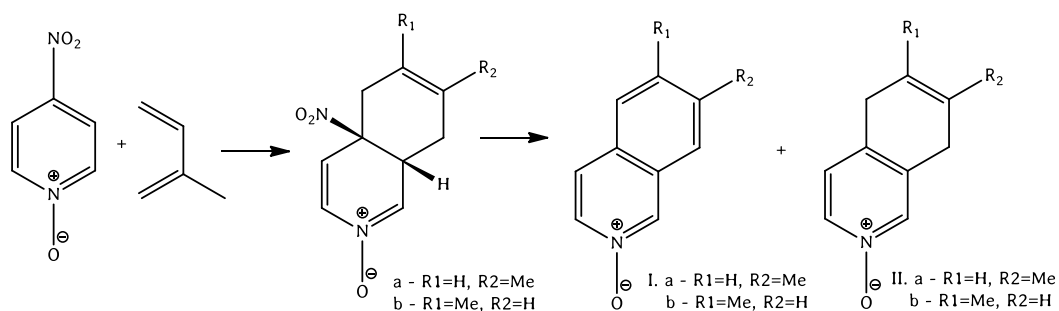


Figura 107. $\Delta\omega=2,24/2,64$ eV $\Delta N_{k-isopreno}=0,3/0,37$ eV

– *N*-óxido de 4-nitropiridina + 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

En la *Figura 108* se muestran los reactivos y potenciales productos.

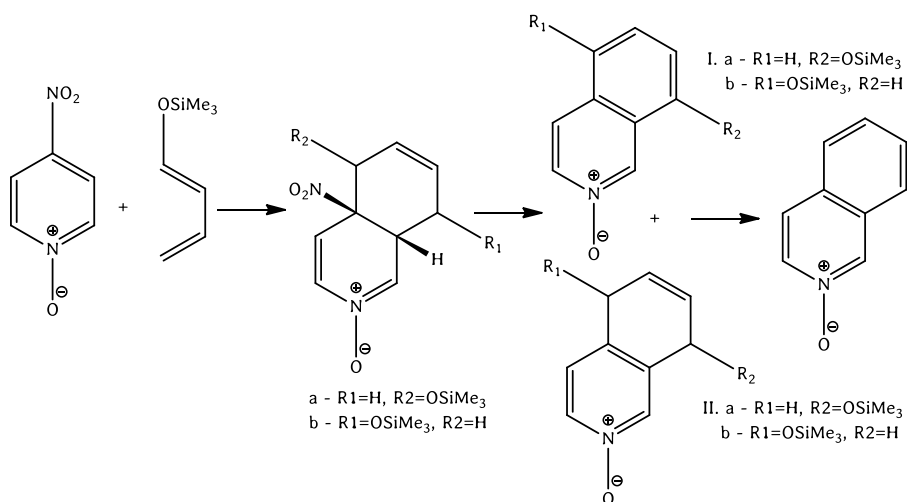


Figura 108. $\Delta\omega=2,43/2,84$ eV $\Delta N_{k-1-TMS-1,3-butadieno}=0,17/0,21$ eV

– *N*-óxido de 4-nitropiridina + dieno de Danishefsky

En la *Figura 109* se observan los reactivos y producto.

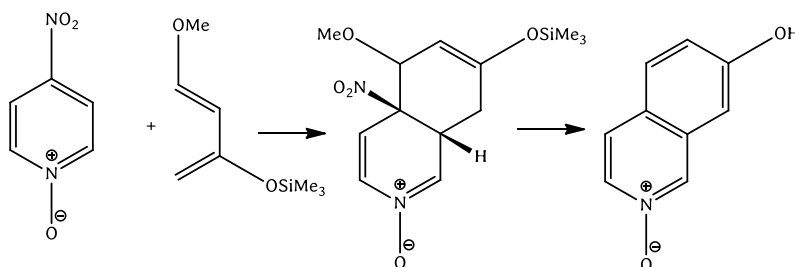


Figura 109. $\Delta\omega=2,50/2,95$ eV $\Delta N_{k\text{-dieno de Danishefsky}}=0,89/0,80$ eV

Como se observa en los valores previos, el *N*-óxido de 4-nitropiridina presenta una electrofilicidad algo mayor que la correspondiente a la 3-nitropiridina, esto genera $\Delta\omega$ mayores frente a cada uno de los dienos, lo cual implicaría que su participación como electrófilo en reacciones de cicloadición se traduciría en un mayor rendimiento, mayor velocidad y condiciones de trabajo más suaves. Por ejemplo, con el dieno de Danishefsky se observaría una cicloadición regioselectiva.

Efecto de Solvente

Además de los cálculos desarrollados en fase gaseosa, todas las moléculas estudiadas se optimizaron en presencia de un solvente, a partir de un modelo de solvatación apropiado. Al trabajar con tolueno ($\epsilon=2,2706$) se aplicó el método del continuo (PCM). El mismo no mostró diferencias significativas con los resultados en fase gas, variando el valor de ω en sólo $\pm 0,02$ eV.

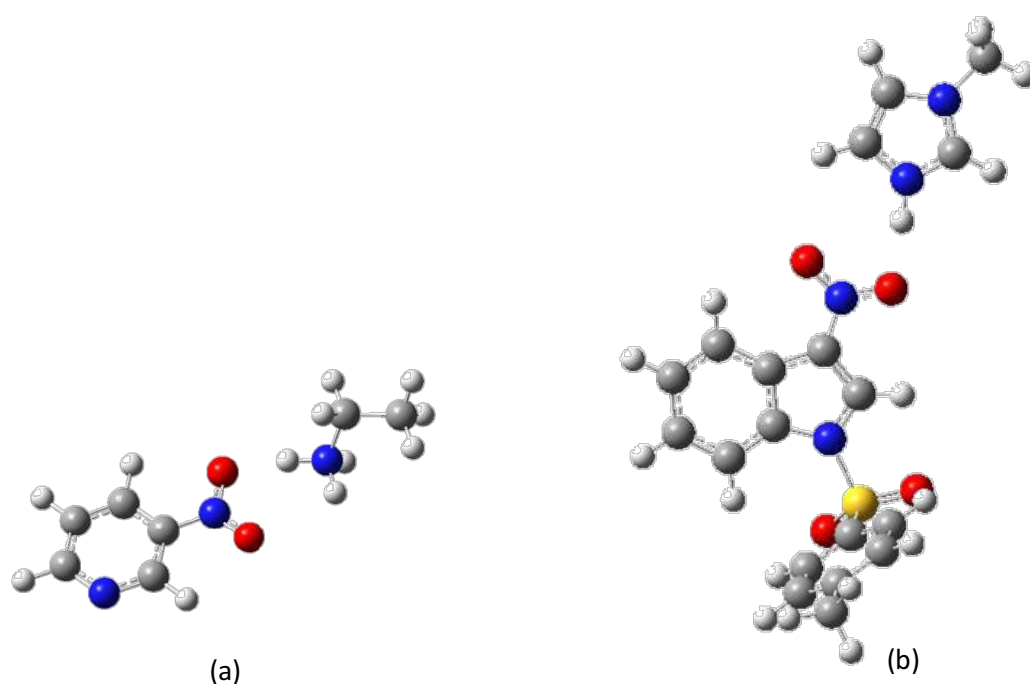


Figura 110– (a) 3-nitropiridina + NEA, (b) 3-nitroindol + HMIM

Por su parte, el empleo de líquidos iónicos representa un problema complejo. A diferencia de los solventes moleculares, los líquidos iónicos próticos (LIPs) presentan una interacción fuerte y específica con el dienófilo vía enlace hidrógeno. Por esta razón, considerar un continuo con una determinada constante dieléctrica no resultaría un buen modelo para este sistema. Como una primera generación de cálculos para este tipo de solventes, se planteó completar el sistema en fase gas con una molécula correspondiente al catión del LI y estudiar su interacción con el grupo nitro del dienófilo. Se observó una disminución considerable en la energía del LUMO del mismo (efecto del enlace hidrógeno), lo cual lo acerca a la energía del HOMO del dieno, disminuyendo así el valor del ΔE_a . En la *Figura 110* se muestran las interacciones entre el electrófilo y el LIP.

Mecanismos de reacción

Para el estudio mecanístico se optimizaron las geometrías de los estados críticos, es decir, reactivos, estados de transición (ET), estados intermediarios (EI) y productos. Estos últimos fueron los primeros en ser optimizados. A partir de dichas estructuras, se realizó un “scan” considerando todas las combinaciones posibles de estructuras al alejar los átomos de carbono que forman los nuevos enlaces sigma en longitudes potenciales de 0,05 ó 0,1 Å. De esta forma se obtuvo una superficie de energía potencial donde se observaron las posibles estructuras correspondientes a los ETs, se las optimizó y se verificó el camino de reacción (método IRC). Para asegurar que se encontró realmente el ET se tuvo en cuenta la existencia de una frecuencia de vibración negativa, y que la misma corresponda a la formación del enlace o los enlaces en estudio.

Las reacciones de cicloadición DA son procesos dominó que comprenden varias reacciones consecutivas. Específicamente en el caso de los dienófilos nitrados se observó que en la mayoría de los casos no es posible aislar los aductos primarios con retención del grupo nitro, por lo cual fue considerada una etapa de eliminación del mismo como ácido nitroso. A esto se suma el estudio de los sistemas que incluyen a dienos del estilo del de Danishefsky, donde se debe considerar en forma adicional una etapa en la que se elimina el grupo metoxilo y la hidrólisis del grupo trimetilsililoxi.

– Sistema: 3-nitropiridina + isopreno

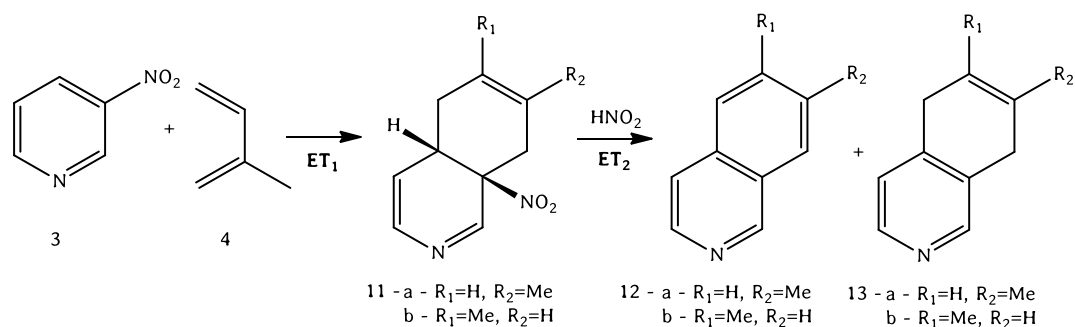


Figura 111. Etapas de la reacción DA de 3-nitropiridina e isopreno

Tabla 28. Energías totales (E , en au) y relativas (ΔE , en kcal/mol), en fase gas, para los puntos estacionarios involucrados en las reacciones DA polares de 3-nitropiridina e isopreno

Fase Gas		
	E	ΔE
3-nitropiridina	-452,570196	
Isopreno	-195,180327	
ET-endo/para	-647,710054	25,4
ET-exo/para	-647,707245	27,2
ET-endo/meta	-647,708030	26,7
ET-exo/meta	-647,702449	30,2
Producto para	-647,782258	-19,9
Producto meta	-647,782184	-19,9

A través del análisis de la superficie de energía potencial se encontró que en los ET_1 (Figura 112) correspondientes a la formación de los aductos *para*, se determina que se trata de un proceso de cicloadición asincrónico, ya que se observó la vibración de

ambos enlaces al mismo tiempo y en forma asimétrica ($\Delta r = 0,78$ y $0,69$ Å), ($\Delta r = (r_1 - r_2)$) donde: r_1 es la distancia $C_2^{\text{dienófilo}} - C_1^{\text{diéno}}$ y r_2 es la distancia $C_3^{\text{dienófilo}} - C_4^{\text{diéno}}$. Esto se debe a que la formación del enlace más avanzado involucra la interacción entre la parte más electrofílica del dienófilo (C_3) y la parte más nucleofílica del dieno (C_4).

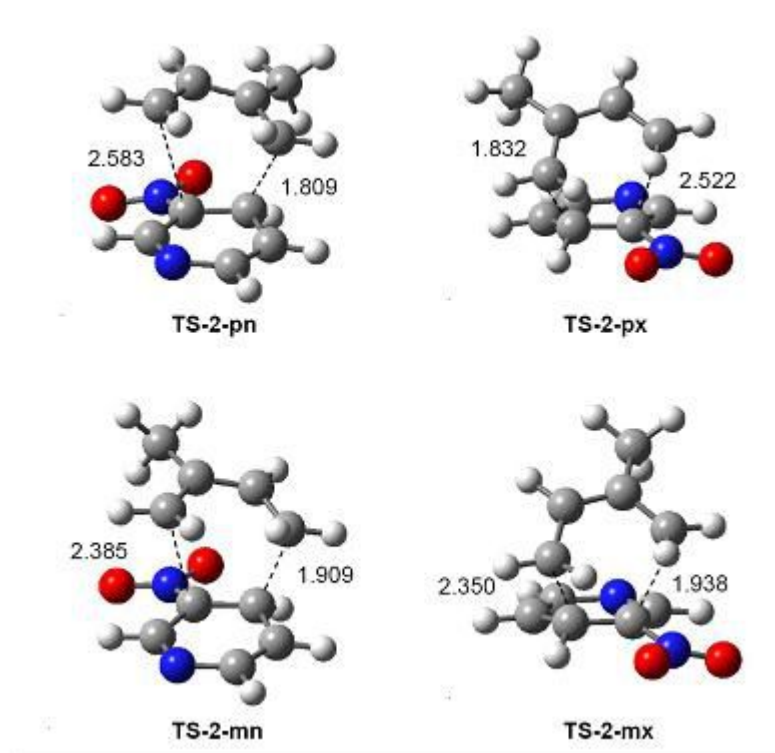


Figura 112. Estados de transición correspondientes a los aductos *endo/para*(TS-2-pn), *exo/para* (TS-2-px), *endo/meta* (TS-2-mn) y *exo/meta* (TS-2-mx)

Al estudiar el ET que conduce a la formación los aductos *meta* se observó también un procesos sincrónico y asimétrico ($\Delta r = 0,48$ y $0,41$ Å).

Este comportamiento, que también se caracteriza en algunos puntos del IRC de las reacciones P-DA que tienen lugar a lo largo de un mecanismo de *dos etapas en un solo paso*, permite establecer que los cambios de enlace en estas reacciones son no concertados.

– Sistema: 3-nitropiridina + 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

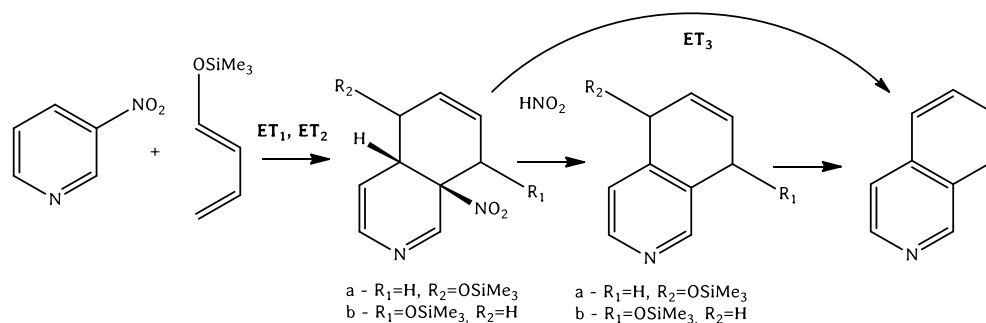


Figura 113. Etapas de la reacción DA de 3-nitropiridina y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Tabla 29. Energías totales (E , en au) y relativas (ΔE , en kcal/mol), en fase gas, para los puntos estacionarios involucrados en las reacciones DA polares de 3-nitropiridina y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

	Fase Gas	
	E	ΔE
3-nitropiridina	-452,570196	
1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	-270,355287	
ET- orto/endo	-722,892563	20,7
ET - orto/exo	-722,892004	21,0
ET - meta/endo	-722,876868	30,5
ET - meta/exo	-722,876655	30,6
Producto orto/endo	-722,946284	-13,1
Producto orto/exo	-722,943786	-11,5
Producto - meta/endo	-722,949178	-14,9
Producto - meta/exo	-722,946920	-13,5

En el caso del 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno se observan estados de transición asincrónicos.

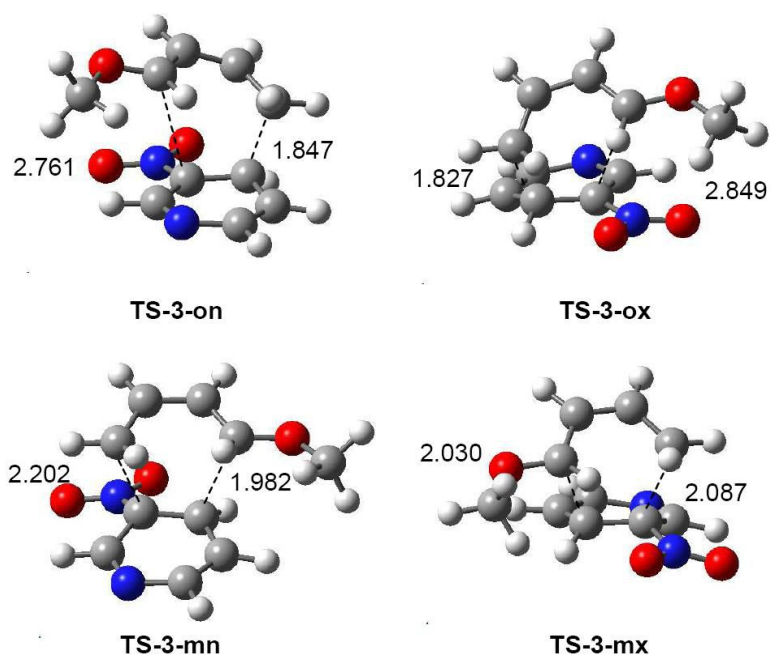


Figura 114. Estados de transición correspondientes a los aductos endo/orto (TS-3-on), exo/orto (TS-3-ox), endo/meta (TS-3-mn) y exo/meta (TS-3-mx)

Al igual que en la reacción P-DA entre 3-nitropiridina e isopreno, la alta asincronicidad encontrada en los ET más favorables indica que esta reacción P-DA se lleva a cabo también a través de un mecanismo de *dos etapas en un solo paso*, sin intermediario.

– Sistema: 3-nitropiridina + dieno de Danishefsky

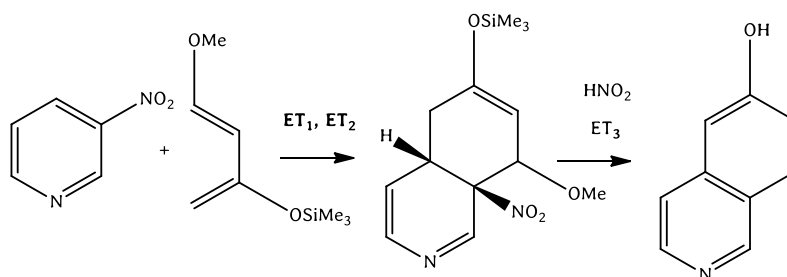


Figura 115. Etapas de la reacción DA de 3-nitropiridina y el dieno de Danishefsky

Tabla 30. Energías totales (E , in au) y relativas (ΔE , in kcal/mol), en fase gas, para los puntos estacionarios involucrados en las reacciones DA polares de 3-nitropiridina y el dieno de Danishefsky

	Fase Gas	
	E	ΔE
3-nitropiridina	-452,570196	
Dieno de Danishefsky	-754,203979	
ET1-endo	-1206,751153	14,4
EI-endo	-1206,757772	10,3
ET2- endo	-1206,757394	10,5
Producto endo	-1206,788771	-9,2
ET1-exo	-1206,753429	13,0
EI- exo	-1206,761140	8,2
ET2-exo	-1206,758462	9,9
Producto exo	-1206,787813	-8,6

Al explorar la SEP para esta reacción P-DA, se encontraron dos ET y un intermediario zwitteriónico que conecta los mismos, lo que indica que esta reacción tiene lugar a través de un mecanismo de **dos pasos**. Consecuentemente, los reactivos, dos ET, un intermediario zwitteriónico, y el CA [4 + 2] formal correspondiente se localizaron y se caracterizaron para cada canal estereoisomérico.

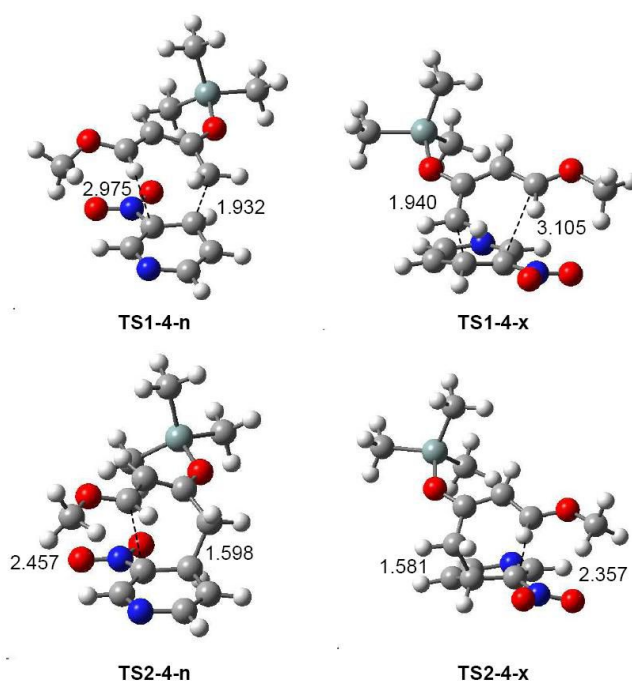


Figura 116. Estructuras correspondientes a los ET *endo* y *exo* para la etapa 1 (arriba) y para la etapa 2 (abajo)

La similitud geométrica y electrónica entre los ET asociados con el mecanismo de dos etapas en un paso y los ET asociados con el primer paso del mecanismo gradual permiten establecer que las reacciones de DA que tienen lugar a través de mecanismos de un solo paso son procesos no concertados. La única diferencia entre ambos mecanismos es la presencia de un intermedio zwitteriónico estabilizado débilmente en la reacción P-DA que implica al dieno de Danishefsky, el más nucleófilo. En los intermedios zwitteriónicos, mientras que el enlace simple C2-C3 está prácticamente formado, la longitud del enlace C1-C6 permanece muy larga.

En todos los casos se observa que la estabilidad relativa del aducto nitrado respecto al producto final aromático -eliminación de ácido nitroso- es considerablemente menor. De esta forma se explica por qué no es posible observar este aducto a presión atmosférica. La extrusión de ácido nitroso es el paso irreversible de la reacción de D-A, es un paso exergónico y la aromaticidad del producto final explica su estabilidad.

Resultados experimentales utilizando 3-nitropiridina como dienófilo

- *Dieno de Danishefsky*

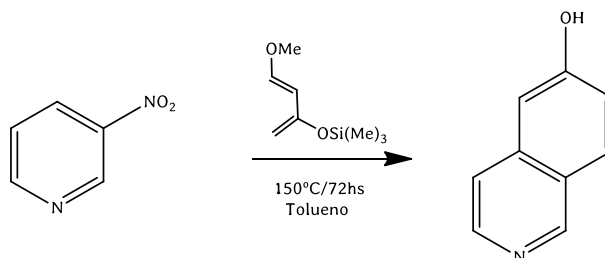


Figura 117. 3-nitropiridina + dieno de Danishefsky

En esta reacción se observó la formación de un sólo de los isómeros posibles, el correspondiente al aducto *para*. El rendimiento de la reacción fue bajo (25,6%). En este caso el C4 correspondiente a la nitropiridina resulta ser el más electrofílico y en consecuencia reacciona con el C más nucleofílico del dieno (C1).

- *1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno*

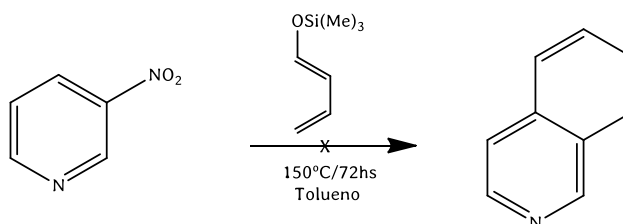


Figura 118. 3-nitropiridina + 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

En este caso la nucleofilia del dieno no resultó suficiente para observar una cantidad de producto razonable. En la Figura 118 se supone que el C4 de la 3-nitropiridina es el más electrofílico.

- **Isopreno**

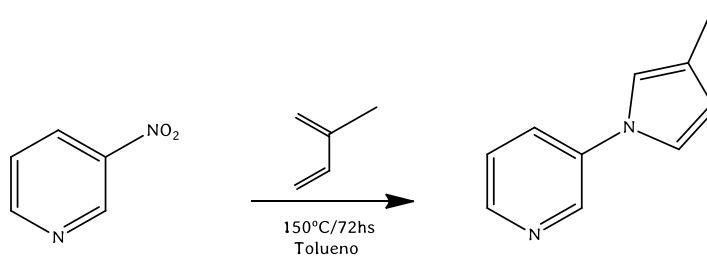


Figura 119. 3-nitropiridina + isopreno

En este caso, la nucleofilia del dieno es la más baja de la serie, y en consecuencia se obtuvo el producto correspondiente a la adición hetero por parte del dieno al doble enlace N=O, el cual se reordena para dar el pirrol derivado. Dicho producto se obtiene con un rendimiento aceptable (43,4%)

Datos experimentales utilizando la 4-nitropiridina-N-óxido como dienófilo

- **dieno de Danishefsky**

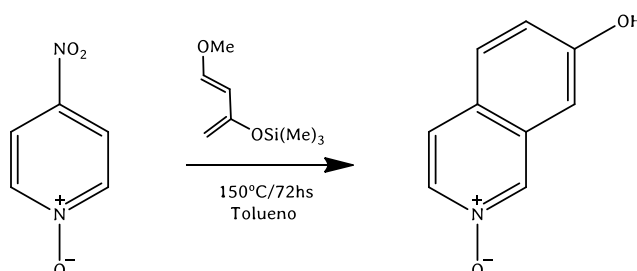


Figura 120. 4-nitropiridina-N-óxido + dieno de Danishefsky

En este caso y en coincidencia con los Cs nucleofílico y electrofílico, se obtiene como producto principal el isómero resultante de la unión entre ambos centros reactivos, con un rendimiento del 41,2%.

- **1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

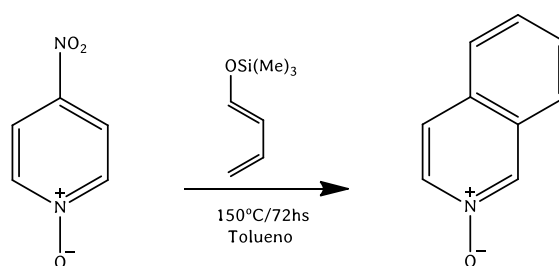


Figura 121. 4-nitropiridina-N-óxido + 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

En este caso, se obtuvo el producto de adición normal, con pérdida del grupo trimetilsililoxi, y un rendimiento bajo (20%).

- **Isopreno**

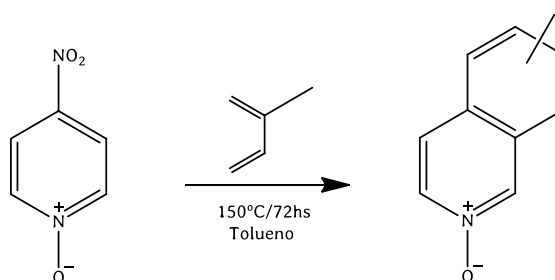


Figura 122. 4-nitropiridina-N-óxido + isopreno

A diferencia de la reacción análoga con 3-nitropiridina, se observó la formación del producto de cicloadición normal, como mezcla de isómeros. El rendimiento obtenido es bajo (15%).

Análisis de Resultados

Sin dudas no existiría “*a priori*” coincidencia entre el estudio teórico predictivo y los resultados experimentales. La predicción indica una razonable reactividad de las nitropiridinas (incluyendo el derivado *N*-óxido) al participar como electrófilos en reacciones de cicloadición. Sin embargo, los resultados experimentales no indican la citada reactividad, por el contrario, se observan resultados poco significativos y una tendencia hacia el canal hetero-DA al reaccionar con dienos de baja nucleofilia. Ello lleva a pensar en la existencia de un factor adicional que explique los resultados experimentales. En esta dirección podría pensarse que la “aromaticidad” que presenta esta clase de heterociclos es responsable de los resultados observados. Si se compara la estructura de los sistemas que contienen en su estructura anillos heterociclos pentaatómicos (conocidos comúnmente como π -excesivos en términos electrónicos) con la correspondiente a los sistemas heteroatómicos hexaatómicos (conocidos comúnmente como π -deficientes en términos electrónicos), en ambos casos nitrados, debería notarse una conducta reactiva diferente entre ellos. De esta forma las nitropiridinas se encontrarían más próximas en conducta reactiva al nitrobeneno¹ (Figura 123), el cual por su carácter “aromático” presenta una reactividad muy pobre frente a los dienos con elevada nucleofilia (dieno de Danishefsky) y por otra parte sigue el canal hetero al reaccionar con dienos de baja nucleofilia, por ejemplo, isopreno.

¹ M. Kneeteman, P. M. E. Mancini, resultados no publicados

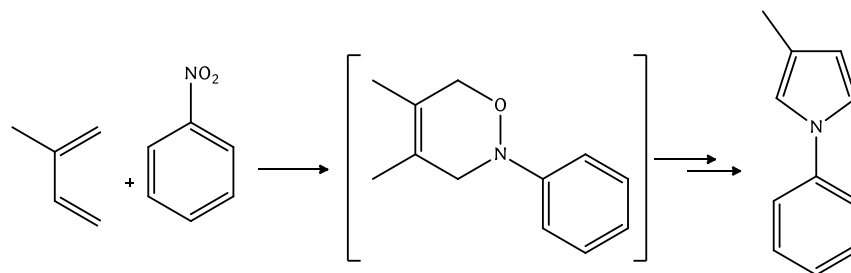


Figura 123 Formación del correspondiente *N*-fenilpirrol por calentamiento o irradiación

Este comportamiento también observado en las reacciones de DA con nitrotiofenos².

En la Figura 124 se muestra el mecanismo propuesto para estas cicloadiciones hétero

DA.

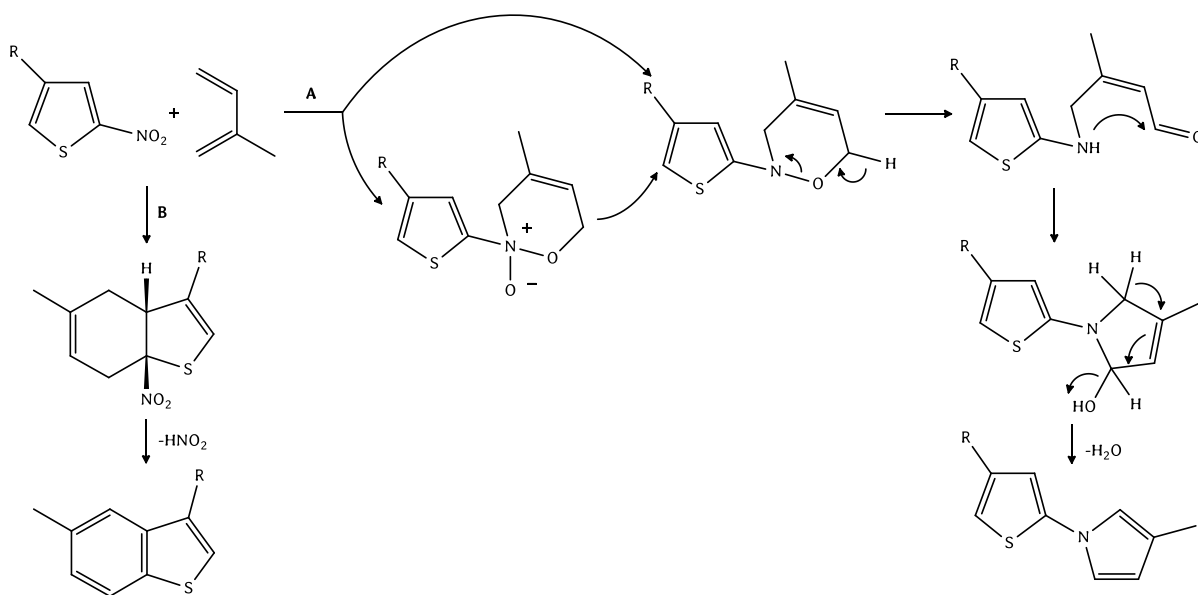


Figura 124. Mecanismo propuesto para las cicloadiciones DA canal normal vs. canal hétero

Esta conducta resulta inversa a aquella de los indoles y pirroles nitrados. Es decir, el factor adicional estaría asociado a los caracteres electrónicos -“ π excesivo” y “ π

² C. Della Rosa, E. Paredes, M. Kneeteman, P. M.E. Mancini, *Letters in Organic Chemistry*, 1, 369-371, -2004-.

deficientes"- que presentan los anillos heterociclos originales respectivos. Conjugado a esto, la mayor o menor nucleofilia del dieno permite que de los 2 canales de reacción DA norma y hetero DA, uno se vea más favorecido que otro según el par reactivo. Parecería que un grupo nitro ejerce diferenciadamente su acción atraedora de electrones (generando un anillo pi deficiente), dependiendo del carácter aromático del heterociclo.

CONCLUSIONES

A lo largo de esta investigación se han analizado una serie de reacciones DA-P, tanto desde un punto de vista experimental -completando los esquemas reactivos- como teórico. La particular visión resultante ha posibilitado combinar de manera positiva ambas miradas. Por una parte, los estudios teóricos permitieron desarrollar aproximaciones predictivas, las cuales fueron luego corroboradas de manera experimental. Por otra, dichos estudios hicieron posible acceder a suposiciones razonables relacionadas al mecanismo de las reacciones evaluadas, lo cual permitió, vía los correspondientes ET propuestos, concebir a este tipo de reacciones en el límite entre los procesos pericíclico y polar. Desde la certeza que brinda el trabajo experimental resultó viable discutir dos modelos de electrófilos nitroheteroaromáticos en función del tipo de anillos -pentaheterociclos (y pentaheterociclos benzofusionados) vs hexaheterociclos- y las consecuencias del tipo de estructura sobre la reactividad y la regioselectividad, así como el patrón relativo a la ruta seguida por los reaccionantes de cada proceso. Además, se logró elaborar una serie de deducciones sobre la influencia de las variables de reacción, en particular la forma de calentamiento y la influencia del tipo de solvente, cuestión esta última que posibilitó establecer el modelo reactivo con carácter asincrónico y consecuente separación de cargas.

Probablemente, el principal aporte que se ha producido está focalizado en la detección en forma teórica de un tipo de reacción DA-P que presenta EI, lo cual es significativo para este tipo de procesos.

De los análisis computacionales realizados se pudo demostrar que los índices de reactividad elegidos resultan buenos indicadores de la factibilidad de la reacción y que sus derivados índices locales resultan muy útiles para conocer la regio y estereoquímica de cada cicloadición. En cuanto al efecto de solvente, si bien el método del dieléctrico continuo es el más utilizado, en el caso de los LIPs, es conveniente considerar los métodos alternativos de supermoléculas ya que las

reacciones se ven afectadas por las interacciones de enlace hidrógeno y por el efecto de polarización.

Los análisis de los mecanismos de reacción, posibilitaron identificar los cicloaductos y los correspondientes estados de transición, pudiendo conocerse las energías de activación de cada proceso. En todos los casos se obtuvieron estados de transición asincrónicos e incluso, al trabajar con los compuestos más polares de la serie, fue posible encontrar dos estados de transición, e incluso algunos intermediarios.

Dentro de los estudios mecanísticos, podemos observar que, en presencia de un LIP, la transferencia de carga es mayor en relación con condiciones de disolvente libres.

La aceleración encontrada, en términos de tiempos de reacción en presencia del par iónico puede entenderse como un aumento del carácter polar de la reacción como consecuencia de la formación del enlace hidrógeno, lo que favorece el proceso de TC. Esto conduce a una menor energía de activación y al gran asincronismo, lo que se traduce en una reacción más polar y una disminución de la energía de activación. Sin embargo, se puede considerar que el efecto de la irradiación microondas es prácticamente el mismo cuando se utiliza un PIL o en condiciones libre de solvente, debido a las vibraciones de estiramiento similares observados en ambos casos. Entonces, el efecto de la irradiación microondas parece ser suficiente en sí mismo para acelerar los procesos reactivos, independientemente del disolvente utilizado. Por otra parte, estas condiciones son mejores que las desarrolladas con calentamiento térmico.

Los cálculos computacionales resultan una herramienta muy valiosa para comprender la reactividad en conjunto con los resultados experimentales.

PROYECCIONES

Como continuidad de este trabajo, en futuros estudios se desarrollarían reacciones térmicas y bajo irradiación microondas de piridinas nitradas utilizando distintos dienos (ampliar la escala de nucleofilia) lo que permitiría poder estudiar con más variables en qué punto la reacción cambia del canal hétero DA al canal de cicloadición normal.

Paralelamente se pretende realizar estudios cinéticos experimentales y teóricos para identificar los posibles intermediarios de reacción propuestos en el canal hétero DA y dilucidar las estructuras involucradas en el mismo.

En cuanto a los cálculos incluyendo la participación del solvente, se procurará mejorar el modelo para el tratamiento de los líquidos iónicos. Si bien esta primera generación de cálculos resuelve la generalidad del análisis, el sistema empleado es simple y podría presentar problemas a nivel cuantitativamente. En consecuencia se propone explorar la inclusión progresiva de una mayor cantidad de moléculas de solvente (cationes y aniones) en un marco de continuo dieléctrico en tres dimensiones, lo cual debería representar mejor el fenómeno de solvatación.

Por otra parte, los cicloheteroaductos obtenidos podrían ser derivatizados de forma de posibilitar el acceso a nuevas estructuras diseñadas, compatibles con las bases de la química supramolecular, en especial formando dímeros. Sería posible formar estructuras biarílicas a través de los centros reactivos que estratégicamente se observen en las estructuras primarias. En suma se pretende relacionar un proceso reactivo, en este caso reacciones P-DA, con la preparación de una serie de estructuras con marcado interés biológico, o alternativamente con la posibilidad de integrarlas a las aplicaciones de la química supramolecular, en especial el diseño de sensores aplicables a la detección selectiva de armas químicas -gases nerviosos-, de cationes correspondientes a metales pesados y aniones halogenuro, etc.

ANEXO I

-caracterización de productos-

Caracterización de productos

La identificación y caracterización de los productos se realizó utilizando diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN¹H, RMN¹³C, HRMS).

1-tosil-5-metilindol:

IR [cm⁻¹]: 3056, 1375, 1160, 785, 579

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H); 2.39 (s, 3H); 6.56 (d, 1H); 7.1 (dd, 1H); 7.32 (m, 5H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 22.1, 24.3, 109.0, 113.0, 118.6, 121.1, 125.9, 126.3, 126.5, 129.1, 130.3, 133.6, 135.1, 145.3.

HRMS (C₁₆H₁₅O₂NS) m/z 285.0813 (Teórico 285.0818)

1-tosil-6-metilindol:

IR [cm⁻¹]: 3079, 1356, 1169, 806, 548

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H); 2.40 (s, 3H); 6.67 (d, 1H); 6.89 (dd, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 23.2, 24.3, 104.2, 113.1, 118.6, 119.0, 121.3, 126.0, 127.3, 129.1, 130.3, 133.6, 135.2, 145.3.

HRMS (C₁₆H₁₅O₂NS) m/z 285.0811 (Teórico 285.0818)

1-tosil-5-metil-4,7-dihidroindol:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.74 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 3.01(t, 2H); 3.35 (br s, 2H); 5.45 (br s, 1H); 6.12 (d, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 21.1, 24.2, 25.4, 31.5, 111.8, 118.3, 121.0, 126.4, 126.7, 129.2, 130.4, 133.4, 139.3, 145.0.

1-tosil-6-metil-4,7-dihidroindol:

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 3.07 (br s, 2H); 3.25 (t, 2H); 5.46 (br s, 1H); 6.12 (d, 1H); 7.22 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 22.6, 24.3, 25.4, 28, 30.4, 111.7, 118.4, 122.2, 125.1, 128.2, 129.1, 130.7, 134.7, 139.3, 145.0.

1-tosilindol:

IR [cm⁻¹]: 3026, 1451, 1322, 1162, 748

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H); 6.51 (d, 1H); 6.84 (t, 1H); 7.25 (m, 1H); 7.36 (d, 2H); 7.73 (m, 1H); 7.90 (d, 2H); 7.96 (m, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 21.7, 109.8, 112.1, 113.3, 118.4, 122.8, 125.6, 128.8, 129.9, 135.7, 137.4, 139.5, 146.1.

HRMS (C₁₅H₁₃O₂NS) m/z 271.0655 (Teórico 271.0661)

1-tosil-5-hidroxi-indol:

IR [cm⁻¹]: 3238, 1480, 1328, 1222, 1159, 618

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.37 (s, 3H); 5.0 (br s, 1H); 6.45 (d, 1H); 6.85 (dd, 1H); 7.21 (d, 1H), 7.27 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 24.5, 102.5, 104.4, 110.9, 112.5, 118.6, 127.6, 128.7, 129.7, 130.3, 135.2, 143.6, 152.7.

HRMS (C₁₅H₁₂O₃NS) m/z 286.0526 (Teórico 286.0532)

1-tosil-6-hidroxi-indol:

IR [cm⁻¹]: 3256, 1451, 1333, 1216, 1171, 635

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H); 5.0 (br s, 1H); 6.21 (d, 1H); 6.63 (dd, 1H); 7.0 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.32 (d, 2H); 7.38 (d, 1H); 7.82 (d, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 24.5, 97.3, 102.6, 113.6, 118.4, 120.5, 120.8, 128.4, 130.7, 135.8, 137.7, 143.8, 150.6.

HRMS (C₁₅H₁₂O₃NS) m/z 286.0529 (Teórico 286.0532)

8-methyl-3-tosyl-3H-benzo[e]indole:

IR [cm⁻¹]: 3048, 1623, 1370, 1175

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 6.15 (br s, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.00 (m, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 21.2, 21.6, 105.0, 111.8, 118.7, 119.3, 123.8, 126.5, 127.2, 128.9, 130.3, 130.8, 132.6, 134.9, 135.6, 136.5, 136.8, 139.2.

HRMS (C₂₀H₁₇O₂NS) m/z 335.0979 (Teórico 335.0985).

7-methyl-3-tosyl-3H-benzo[e]indole:

IR [cm⁻¹]: 3054, 1628, 1377, 1182

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 6.30 (br s, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.16 (m, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 21.2, 21.6, 105, 112.6, 117.3, 119.1, 121.0, 127.5, 128.2, 128.6, 129.8, 130.6, 131.2, 134.2, 135.5, 135.8, 136.2, 139.1.

HRMS (C₂₀H₁₇O₂NS) m/z 335.0980 (Teórico 335.0985).

9-tosil-9H-carbazol:

IR [cm⁻¹]: 3051, 1452, 1335, 1158, 752.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (s, 3H), 7.21 (dt, 2H), 7.38 (td, 2H), 7.45 (m, 2H), 8.05 (dt, 2H), 7.90 (m, 2H), 8.12 (dt, 2H). RMN¹³C (75 MHz) δ: 21.4, 112.5, 115.9, 120.5, 123, 126.25, 128.3, 130.5, 131, 134.8, 139.6.

HRMS (C₁₉H₁₅O₂NS) m/z 321.0820 (Teórico 321.0828).

3-tosil-3H-benzo[e]indol:

IR [cm⁻¹]: 3045, 1462, 1365, 1175.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:2.35 (s, 3H), 6.33 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 8.02 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.45 (d, 1H). RMN¹³C (75 MHz) δ:21.3, 103.0, 112.1, 117.2, 119.3, 122.3, 127.8, 128, 128.6, 128.9, 129.2, 129.7, 130.6, 134.6, 135.2, 136, 139.3.

HRMS (C₁₉H₁₅O₂NS) m/z 321.0822 (Teórico 321.0828).

9-tosil-3-hidroxi-9H-carbazol:

IR [cm⁻¹]: 3218, 1632, 1378, 1165.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:2.32 (s, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.01 (m, 1H), 8.55 (d, 1H). RMN¹³C (75 MHz) δ:21.6, 104.2, 107, 112.6, 112.9, 114.2, 120.6, 122.5, 125, 125.6, 127.8, 129.9, 132.3, 135.4, 136.3, 139.4, 153.2.

HRMS (C₁₉H₁₅O₃NS) m/z 321.0771 (Teórico 337.0778).

9-tosil-2-hidroxi-9H-carbazol:

IR [cm⁻¹]: 3186, 1450, 1378, 1165.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:2.35 (s, 3H), 6.89 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.78 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H). RMN¹³C (75 MHz) δ:21.2, 101.8, 112.6, 114.7, 118.9, 119.4, 120.6, 123.7, 125.8, 126.3, 127.4, 129.4, 134.6, 138.0, 139.4, 144.7, 156.1.

HRMS (C₁₉H₁₅O₃NS) m/z 321.0773 (Teórico 337.0778).

3-tosil-8-hidroxi-3H-benzo[e]indol:

IR [cm⁻¹]: 3198, 1375, 1172.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ:2.35 (s, 3H), 5.36 (s br, 1H), 6.39 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.05 (m, 3H). RMN¹³C (75 MHz) δ:

21.2, 102.8, 109.2, 111.6, 117.6, 118.4, 118.9, 123, 128.2, 128.6, 128.9, 129.8, 131.3, 134, 135.4, 136.2, 139, 155.3.

HRMS (C₁₉H₁₅O₃NS) m/z 321.0771 (Teórico 337.0767).

6-hidroxiisoquinolina : ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7,29(m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.80 (d, 1H); 8.28 (d, 1H), 9,2 (s,1H), 10,3 (b, 1H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 108; 119,4; 123,1; 128,04; 129,1; 129,8; 140; 150,2; 156. HRMS m/z 145,28 (Calcd C₉H₇NO 145,2).

Oxido de isoquinolina: concuerda con datos de bibliografía (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), Japan. SDBS No: 23672. CAS Registry No.: 1532-72-5

7-metil-óxido de isoquinolina: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2,45(s, 3H), 7.20-7,33(d-aromáticos, 2H); 7,40 (d, 1H), 7,6 (s,1H), 8,20 (b, 2H), ¹³C NMR (CDCl₃) δ:21,6; 122; 126; 128;129; 130; 132; 136; 137; 139; HRMS m/z 159,8 (Calcd C₉H₇NO 159,2).

3-(3-metilpirrol)-piridina: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2,05(s, 3H), 5,99 (d, 1H); 6,61 (s, 1H), 7,06 (d,1H), 7,34 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,3 (d,1H) ¹³C NMR (CDCl₃) δ:12,4; 111,4; 114; 118; 124;124,4 ;127,4; 135; 142; 146; HRMS m/z 158,8 (Calcd C₉H₁₀N₂ 158,2).

COMPROMISO ÉTICO Y MEDIOAMBIENTAL

“La industria química, en particular, está considerada por la sociedad en general, como una de las mas altamente contaminantes del planeta y numerosos ejemplos tristemente célebres abonan esta percepción. No obstante, es desde la propia disciplina donde mayor énfasis se ha puesto, especialmente en las dos últimas décadas, en el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan un crecimiento sostenido, generando lo que se denomina Química Verde -Green Chemistry- ó Química sustentable” Extraído de *“Química Sustentable”* Editor N.S. Nudelman – Impreso y editado en la UNL.

Desde el laboratorio Fester de Química Orgánica, en cual se realizó este trabajo, se tiene como objetivo principal en cualquier desarrollo de investigación seguir los lineamientos de prevención de la contaminación, diseñando productos químicos, procesos, y métodos de trabajo que eliminan el uso y generación de sustancias peligrosas.

Los fundamentos de base (esbozados en la década del '90) involucran:

1. Es preferible evitar la formación de residuos a tener que realizar su tratamiento cuando se han formado.
2. Los diseños de síntesis deben permitir la máxima incorporación en el producto final de los materiales a usar en el proceso.
3. El uso de sustancias auxiliares (solventes, adsorbentes, etc.) deben ser mínimos e inocuo.
4. Evitar derivatizaciones innecesarias (bloqueo de grupos, protección/desprotección)
5. Uso de solventes orgánicos no convencionales (por ejemplo Líquidos Iónicos)

En esta dirección, la cicloadición de Diels-Alder se puede considerar una reacción amigable con el medio ambiente gracias a su economía en átomos -se necesita una sola etapa para generar un ciclo acortando así la ruta de síntesis-, las diversas

variantes de átomos que pueden estar involucrados, el uso de catalizadores, la potencialidad del empleo de alta presión (aumento de rendimiento).

Otro aspecto a tener en cuenta es el uso de nuevos solventes como los líquidos iónicos, los cuales son considerados parte de la “*química verde*”. Esto se debe a la estructura atómica de estos compuestos que les confiere propiedades particulares. Cuando se habla de un líquido iónico se está haciendo referencia a una sustancia formada por iones (generalmente un catión orgánico y un anión inorgánico) líquida a menos de 100 °C. La primera gran ventaja de los líquidos iónicos viene dada en su definición: su bajo punto de fusión, que permite trabajar con ellos bajo una nueva perspectiva. Desde este concepto se encuentra un gran número de combinaciones de iones, con grandes variaciones en sus propiedades físicas, lo cual lleva a su segunda gran ventaja, la posibilidad de diseñar un líquido iónico para cada proceso de forma de optimizar los resultados -solventes de diseño- La última gran ventaja a resaltar viene dada por la baja volatilidad de estos compuestos, generalmente se descomponen antes de vaporizarse.

Por su parte, la síntesis asistida por microondas, presenta grandes beneficios: ahorro energético, tiempos cortos de procesado, mayor rendimiento, procedimiento económico, siendo parte de este compromiso ambiental. En un proceso de síntesis por microondas existe un perfil inverso de temperatura comparado con los métodos convencionales: el calentamiento ocurre por conversión en lugar de por transferencia de energía.

Además, al trabajar con cantidades casi compatibles con microescala, los residuos a eliminar son mínimos, aumentando así el compromiso con un ambiente más sano y saludable.

Por último, el emplear herramientas de cálculo teórico lleva a evitar pruebas innecesarias de reacciones poco factibles, evitando así los residuos generados por la metodología de prueba y error.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Fringuelli F., A. Taticchi, "The Diels-Alder Reaction. Selected Practical Methods". J. Wiley & Sons, Inc., New York, 2002.
- Atta-ur-Rahman – Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier. 1988
- Balaban, T. Alan Katritzky - Aromaticity as a cornerstone of Heterocyclic Chemistry - Chemical Reviews , 2004, 104, 2777-2812.
- Breitmaier E. - Terpenos. Aromas, perfumes y fármacos. - Teubner Studienbücher Ch. 1999.
- Bruckner, R. Advanced Organic Chemistry. Harcourt Academic Press. 2002.
- Carey F., R. Sundberg, "Advanced Organic Chemistry", Parte A y B, Plenum Press, New York, 1990.
- Carey, F. and Sundberg, R. – Advanced Organic Chemistry – (Part A and B). Plenum Press, 1999.
- Carruthers, W. "Cycloaddition Reactions in Organic Chemistry", Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 8, Pergamon Press, 1990.
- Clayden, greeves, Warren and Wothers.-Organic Chemistry – Oxford University Press - 2001
- Corey E.J., Angew. Chem.. int. ed, 2002, 41, 1650-1667.
- Corey, E. - Logic of Chemical Synthesis - Wiley - 1993.
- Denmar, S. – Tandem [4 + 2] cycloaddition of nitroalkenes – Chemical Reviews – 1996.
- Desimoni.G-Faita, G. Addition Reaction: Cycloaddition. John Wiley. 2006
- Eicher, Th. S. Hauptman – The Chemistry of Heterocycles – Thieme, 1995.
- Eliel, E. Stereochemistry of Organic Compounds.. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 1994
- Fesseden.Fesseden. 2da ed. Brooks-Cole Publishing Company. 1984.
- Franklin E. C., Bergstrom F.W.- Heterocyclic Nitrogen Compounds Part II A - Chemical Reviews -1945.

- Fringuelli, F. y Tatichi, A. – Dienes in the Diels-Alder reaction - Wiley, 1990.
- Gilchrist, T. L. “Química Heterocíclica”, 2^{da} Edición, Addison-Wesley Iberoamericana, USA, 1995.
- Greene, T. W. y Wuts P. Protective groups in Organic Synthesis. Ed. John Wiley and Sons Ltd-1991.
- Hesse, M. “Alkaloid Chemistry”, Wiley Interscience Publication, J. Wiley & Sons, 1981.
- Koskinen, A. Asymmetric Synthesis of Natural Products. John Wiley and Sons Ltd, 1994
- Larock, Richard – Comprehensive Organic Transformations – A guide to functional group preparations – VCH Publishers – 1989.
- Lednicher, D. and Mitscher, L. – The Organic Chemistry of Drug Synthesis – Wiley.
- Lowry, T. H. K. S. Richardson, “Mechanism and Theory in Organic Chemistry”, 3rd Ed., HarperCollins Publishers, New York, 1987.
- March J. “Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., J. Wiley&Sons, New York 1992.
- Martin, R. Hill – Stereochemistry of the Diels-Alder Reactions – J. Org. Chem 1961, 537-562.
- McNaught, A. La nomenclatura de los heterociclos. Universidad de Murcia. 1992
- Newkome, G. R., W. W. Paudler, “Contemporary Heterocyclic Chemistry – Synthesis, Reactions and Applications”, J. Wiley & Sons, 1990.
- Nguyen Trong Anh, “Las reglas de Woodward y Hoffmann”, Editorial Reverté, S. A. Barcelona, 1974.
- Ochiai E. – Recent Japanese Work on the chemistry of Pyridine 1-oxide and related compounds – Chemical Reviews –1953.

- Riddick, J. A. W. B. Bunger, "Organic Solvents – Physical Properties and Methods of Purification", Techniques of Chemistry, Vol. 2, Wiley-Interscience, J. Wiley & Sons, New York, 1970.
- Sauer, J. – Diels-Alder Reactions: The Reactions Mechanism – Angew. Chem. Internat. Edit., 1967, 6, 16-33.
- Silverstein R. M., G. Clayton Bassler, T. C. Morrill, "Spectrometric Identification of Organic Compounds", 5th Ed., J. Wiley & Sons, 1991.
- Smith, Michael B. Organic Chemistry. McGraw-Hill. 2004
- Tse-Lok Ho - Carbocycle Construction in Terpene Synthesis - VCH Publishers ,1988.
- Tse-Lok Ho-Enantioselective Synthesis- Natural Products from Chiral Terpenes – John Wiley & Sons,
- "Vogel´s Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th Ed., Longman Scientific & Technical, Essex, England, 1989.

PUBLICACIONES

Los resultados presentados en esta tesis doctoral dieron origen a las publicaciones que se detallan a continuación:

- **"Cycloaddition Reactions Assisted by Microwave Irradiation: Protic Ionic liquids vs Solvent-free Conditions."** Pedro M.E. Mancini, María N. Kneeteman, Mauro Cainelli, Carla M. Ormachea; *Current Microwave Chemistry*, 4, 1-10, 2017.
- **"Nitropyrroles, Diels-Alder reactions assisted by microwave irradiation and solvent effect. An experimental and theoretical study"** Pedro M.E. Mancini, María N. Kneeteman, Mauro Cainelli, Carla M. Ormachea; *Journal Of Molecular Structure*, 1147, 155-160, 2017.
- **"A Theoretical Study of 2-nitrofurán vs 3-nitrofurán as Dienophilic Electrophile in Polar Cycloaddition Reaction: Comparison of the Reactivity and Reaction Mechanism."** Mauro Cainelli, Carla M. Ormachea, María N. Kneeteman, Pedro M.E. Mancini; *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry* 13(1), 1-9, 30222, 2016.
- **"A Theoretical Study of the Diels-Alder Reaction between 3-nitrofurán and Different Dienes Developed in Ionic Liquids"** Mauro Cainelli, Carla M. Ormachea, María N. Kneeteman, Pedro M.E. Mancini; *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry* 12(2), 1-10, 27380, 2016.
- **"Synthesis of Phenanthrenol Derivatives through Polar Diels-Alder Reactions Employing Nitronaphthalenes and (E)-1-(Trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene. Theoretical Calculations."** María N. Kneeteman, Claudia D. Della Rosa, Anna F.

Lopez Baena, Carla M. Ormachea, Paula Giménez, Pedro M.E. Mancini; *Letters in Organic Chemistry* 11 , 5, 333-337, 2014.

- **“Experimental and theoretical studies on polar Diels–Alder reactions of 1-nitronaphthalene developed in ionic liquids”** Pedro M. E. Mancini, Claudia D. Della Rosa, Carla M. Ormachea, María N. Kneeteman, Luis R. Domingo. *RSC Advances* 3 ,2013, 13825-13834.
- **“N-tosyl-nitropyrroles as Dienophiles in Polar Cycloaddition Reactions Developed in Protic Ionic Liquids.”** Carla M. Ormachea, Anna Francesca Lopez Baena, Claudia Della Rosa, María N. Kneeteman, Pedro M. E. Mancini. *J. Chem. Chem. Eng.* 6, 2012, 661-667
- **“Ionic liquids and microwave irradiation as synergistic combination for polar Diels–Alder reactions using properly substituted heterocycles as dienophiles. A DFT study related.”** Pedro M. E. Mancini, Carla M. Ormachea, Claudia D. Della Rosa, María N. Kneeteman, Alejandra G. Suarez, Luis R. Domingo. *Tetrahedron Letters* 53, 2012, 6508–6511.
- **“Polar Diels-Alder reactions developed in a Protic Ionic Liquid: 3-Nitroindole as dienophile. Theoretical Studies Using Dft Methods.”** Claudia D. Della Rosa, Carla M. Ormachea, Ana S. Sonzogni, María N. Kneeteman, Luis R. Domingo, Pedro M. E. Mancini. *Letters in Organic Chemistry*, 9, 2012.

"En los momentos de crisis, sólo la imaginación es más importante que el conocimiento."

Albert Einstein.