

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACTIVIDAD QUINOLINAS SUSTITUIDAS EN
REACCIONES HETERO DIELS-ALDER**

Cainelli, Mauro^{1*}

¹ Tesista (FIQ-UNL) Laboratorio Fester - Santiago del Estero 2829 (3000) Santa Fe, Argentina. Estudiante de Licenciatura en Química - Universidad Nacional del Litoral, Bv. Pellegrini 2750 - (3000) Santa Fe, Argentina.

*cainelli.mauro@gmail.com

Palabras claves: Quinolina, DFT, Diels-Alder
Área temática: Ciencias Exactas
Sub-área: Química

INTRODUCCIÓN

La reacción Diels-Alder (DA) es una de las reacciones más importantes y útiles en Química Orgánica ya que constituye un método ampliamente utilizado para la construcción de enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomo y heteroátomo-heteroátomo. Es una transformación pericíclica (reacción de cicloadición bimolecular del tipo $[4\pi+2\pi]$), en la cual un dieno conjugado experimenta una reacción de adición estereoespecífica con otro componente (dienófilo), para producir un aducto cíclico de seis miembros. Las interacciones formadoras de enlace solo tienen lugar entre orbitales ocupados y desocupados (uno de cada componente de reacción) según la teoría de los orbitales moleculares frontera (FMO). En condiciones de demanda normal, dicha interacción se produce por una transferencia de carga desde el HOMO del dieno, el cual actúa como nucleófilo, hacia el LUMO del dienófilo, el cual actúa como electrófilo, para formar el primer enlace sigma. Como consecuencia, el dienófilo se vuelve más nucleófilo y el dieno, el cual ha perdido electrones, más electrófilo. Debido a esto, ocurre una nueva transferencia de carga, esta vez desde el dienófilo hacia el dieno, para formar el segundo enlace sigma.

Según nuestros estudios del mecanismo involucrado, estas cicloadiciones se enmarcan en procesos concertados asincrónicos. Dependiendo del grado de asincronía, la reacción puede llevarse a cabo con la presencia de uno o dos estados de transición.

El empleo de azadienos en reacciones hetero Diels-Alder ha adquirido gran importancia en la formación de muchos heterociclos nitrogenados presentes en compuestos bioactivos naturales y no naturales. Particularmente, la quinolina es un precursor de síntesis muy importante en química orgánica, como por ejemplo para la producción de fármacos anticancerígenos, antiinflamatorios y antimicrobianos.

Por otro lado, los métodos computacionales son útiles para hacer una adecuada interpretación o racionalización de hechos experimentales y para la planificación de experimentos o predicción de comportamientos químicos, proporcionando información acerca de geometría molecular, reactividad química, energía de moléculas, estados de transición e intermediarios de reacción, entre otras cosas.

En el presente trabajo se efectuaron cálculos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) para analizar la energética de la una reacción hetero Diels-Alder

Directora: Maria N. Kneeteman.

Co-Directora: Carla M. Ormachea.

Proyecto en el que se enmarca la investigación: "Síntesis y Evaluación de sensores aromáticos polinucleares selectivos para cationes de metales pesados y aniones halogenuro". (PICT-2014-2017 N° 1587) Agencia Nacional de Promoción Científico Tecnológica (ANCyT-FONCYT).

Director del proyecto: Pedro M. E. Mancini.

donde se emplee quinolina como azadieno y así poder evaluar la factibilidad de que la misma se lleve a cabo y la posibilidad de su realización experimental.

OBJETIVOS

Considerando la importancia de la síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados, se estudió la posibilidad de emplear quinolinas sustituidas en las posiciones 2- y 4- como azadienos aromáticos en reacciones hetero Diels-Alder, empleando 2- y 3- nitrofurano como dienófilos. Para ello se realizó un estudio teórico-mecanístico en base a la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). El análisis se efectuó en base a los valores de energía de activación de cada una de las reacciones.

METODOLOGÍA

Se realizaron cálculos DFT empleando el funcional B3LYP con el set de bases 6-31G(d). Se optimizaron las geometrías cada una de las moléculas involucradas (reactivos y productos) y se realizaron los cálculos de sus frecuencias de vibración para asegurar que se esté en presencia de un mínimo total de energía.

Se empleó la función de scan del programa Gaussian 09 para obtener la superficie de energía potencial y se optimizó la estructura del estado de transición, verificando su validez con el cálculo de las frecuencias de vibración y las coordenadas intrínsecas de reacción (IRC). Posteriormente se calcularon los valores de las energías de activación de cada una de las reacciones.

RESULTADOS

Se encontró que, si bien el grado de asincronía de la reacción varía dependiendo del sustituyente empleado, el mecanismo presenta un único estado de transición en todos los casos. **(Figura 1)**

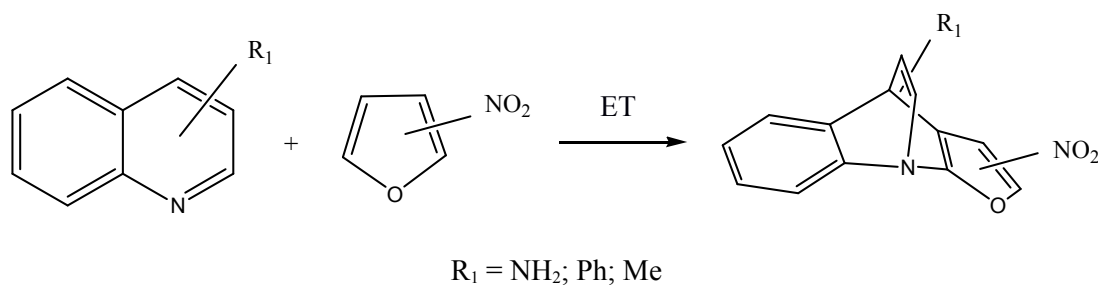


Figura 1. Esquema de reacción de quinolinas sustituidas con nitrofuranos.

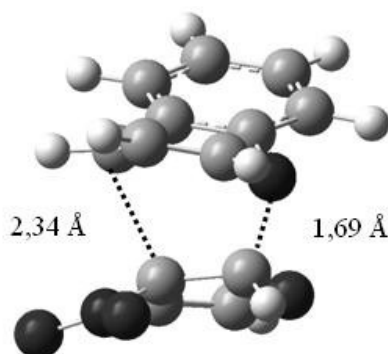


Figura 2. Estructura del estado de transición entre la quinolina y el 3-nitrofurano.

La asincronía de la reacción puede verse analizando los valores de las distancias de formación de enlace de los átomos involucrados en el estado de transición (**Figura 2**). La distancia C-N (1,69 Å) es menor que la distancia C-C (2,34 Å), lo cual indica que el grado de formación del enlace C-N es mayor que el del enlace C-C. Esto es de esperar ya que el mayor carácter donador de electrones del átomo de nitrógeno favorece la transferencia de carga inicial desde el dieno hacia el dienófilo.

Los valores de energía de cada una de las moléculas, así como también las diferencias de energía, respecto de la suma de las energías de los reactivos de partida, se presentan en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Energías de activación y entalpías de reacción.

	E (kcal/mol)	ΔE
Quinolina	-252130,07	-
3-nitrofurano	-272618,27	-
ET	-524697,20	51,14
CA	-524717,78	30,56
2-Fenilquinolina	-397071,89	-
3-nitrofurano	-272618,27	-
ET	-669642,20	47,96
CA	-669661,78	28,38
4-Aminoquinolina	-286856,15	-
3-nitrofurano	-272618,27	-
ET	-559429,99	44,43
CA	-559435,91	38,51
2-Aminoquinolina	-286861,38	-
3-nitrofurano	-272618,27	-
ET	-559431,21	48,44
CA	-559446,99	32,66
2-Metilquinolina	-276787,35	-
3-nitrofurano	-272618,27	-
ET	-549356,00	49,62
CA	-549376,25	29,37
Quinolina	-252130,07	-
2-nitrofurano	-272617,04	-
ET	-524697,25	49,86
CA	-524715,95	31,16

Los valores de ΔE para los ET corresponden a la energía de activación de dicha reacción y los valores de ΔE para los cicloaductos (CA) resultantes corresponden a la entalpía de la reacción.

Se observa que el valor de energía de activación para la reacción de la quinolina con 3-nitrofurano es ligeramente mayor (aproximadamente 1,30 kcal/mol) que con 2-nitrofurano.

Por otro lado, el incorporar sustituyentes donores de electrones en la posición 2- de la quinolina, incrementa su carácter nucleofílico, ya que la etapa inicial de la reacción

consiste en una transferencia de carga desde el dieno hacia el dienófilo, disminuyendo la energía de activación de la reacción. Se observa que el grupo metilo produce una disminución de aproximadamente 1,5 kcal/mol, el grupo amino de 2,7 kcal/mol y el grupo fenilo de 3,2 kcal/mol. El mayor carácter donador del sustituyente es acompañado por una mayor disminución de la energía de activación.

Cuando el sustituyente donador se incorpora en la posición 4- de la quinolina, el efecto de disminución de la energía es mayor, produciendo una disminución de 6,7 kcal/mol cuando se emplea el grupo amino.

Por último, hay que destacar que los valores de diferencia de energía de los cicloaductos respecto de la suma de energía de los reactivos son positivos, lo cual indica que la reacción es endergónica y reversible.

CONCLUSIONES

La reacción hetero Diels-Alder empleando quinolina como azadieno posee un mecanismo concertado asincrónico con la presencia de un único estado de transición. La energía de activación se encuentra dentro de los valores esperados para las cicloadiciones, por lo cual la reacción es factible de realizar experimentalmente si se controla la reversibilidad de la misma.

Los sustituyentes donadores de electrones en la quinolina favorecen a la reacción disminuyendo la energía de activación de la misma, siendo su efecto más marcado en la posición 4-.

BIBLIOGRAFÍA

- **Lewars E**, 2011. Computational chemistry. Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics. Springer, 2nd ed.
- **Carruthers W**, 1990. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. Pergamon Press.
- **Balaban A. T., Oniciu D. C., Katritzky A. R**, 2004. Aromaticity as a cornerstone of Heterocyclic Chemistry. Chemical Reviews, 104, 2777-2812.
- **Domingo L. R., Saez J. A.**, 2009. Understanding the mechanism of polar Diels-Alder reactions. Organic and Biomolecular Chemistry, 7, 3576-3583.
- **Sustmann R.**, 1971. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. II. The diels-alder reaction. Tetrahedron Letters, Elsevier.
- **Parr R. G., Yang W.**, 1989. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. Oxford University Press, New York.
- **Becke, A. D.**, 1993. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange. J. Chem. Phys., 98, 5648-5652.
- **Parr R. G., Yang W.**, 1984. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity. J. Am. Chem. Soc., 106 (14), 4049-4050.
- Gaussian 09 Revision C.01, 2010. Wallingford CT: Gaussian Inc.