

# SÍNTESIS DE HETEROCICLOS DIBENZOFUSIONADOS ESTRUCTURALMENTE COMPATIBLES CON AGROQUÍMICOS NATURALES EMPLEANDO TÉCNICAS DE BAJO IMPACTO AMBIENTAL

**Ana Gabriela Enderle**

*Laboratorio de Investigación "Gustavo A. Fester". Área Química Orgánica. Facultad de Ingeniería Química. Santiago del Estero 2829. UNL.*

**Área temática:** Ciencias Exactas.

**Sub-área:** Química.

## INTRODUCCIÓN

La reacción de cicloadición Diels-Alder representa una de las herramientas más importantes en síntesis orgánica, de manera que toda investigación tendiente a aportar nuevas perspectivas sobre la misma resulta importante tanto en término científico como académico. La química de compuestos benzofusionados tiene un renovado auge debido a la abundancia de éstos componentes en productos naturales y fármacos. Por otra parte, actualmente la técnica de irradiación con microondas es una herramienta poderosa que permite simplificar y mejorar el desarrollo de reacciones orgánicas, además de ser una técnica más amigable con el medio ambiente.

Como ejemplo, se cita al 2-(p-clorobenzoil)dibenzotiofeno, compuesto que presenta actividad insecticida eficaz para el control de las larvas del mosquito *Aedes aegypti* y de la mosca *Musca* doméstica.

## OBJETIVOS

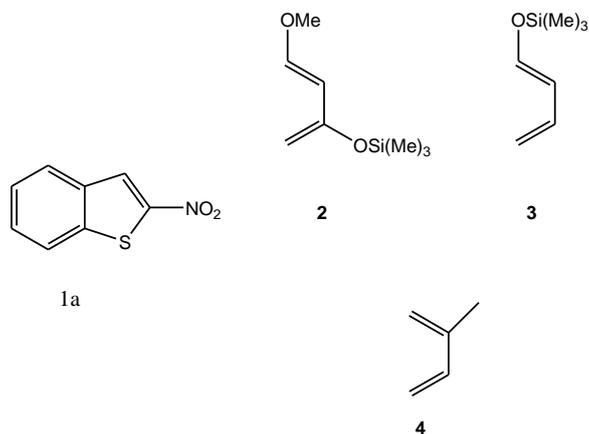
Los objetivos específicos de la investigación contemplan la funcionalización, purificación y caracterización de compuestos derivados del benzotiofeno, para ser empleados como dienófilos en reacciones Diels-Alder polares a fin de diseñar moléculas que tienen interés como bloques constructivos en la síntesis total de algunas familias de compuestos con potencial actividad biológica. La irradiación por microondas es una técnica de bajo impacto ambiental que permite simplificar y mejorar el rendimiento en estas y otras reacciones orgánicas.

## METODOLOGIA

Para reacciones Diels-Alder polares se discute la participación como electrófilos de benzotiofeno monosustituído, 2-nitrobenzotiofeno (1a) y disustituído, 2-acetil-5-nitrobenzotiofeno (1b), procurando acceder a cicloadductos potencialmente útiles. Los electrófilos debieron ser preparados químicamente a partir de precursores comerciales.

Los dienos utilizados fueron 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (2), 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (3) y 2-metil-1,3-butadieno (4), (Esquema 1).

Dos metodologías fueron adoptadas para el desarrollo de las reacciones de cicloadición.



Esquema 1

### Metodología 1

Las reacciones se realizaron en ampollas selladas, en presencia de un exceso de dieno respecto del dienófilo, empleando benceno anhidro como solvente de referencia ó alternativamente cloroformo. Esto implica que la reacción se lleva a cabo combinando condiciones térmicas y una presión levemente superior a la atmosférica.

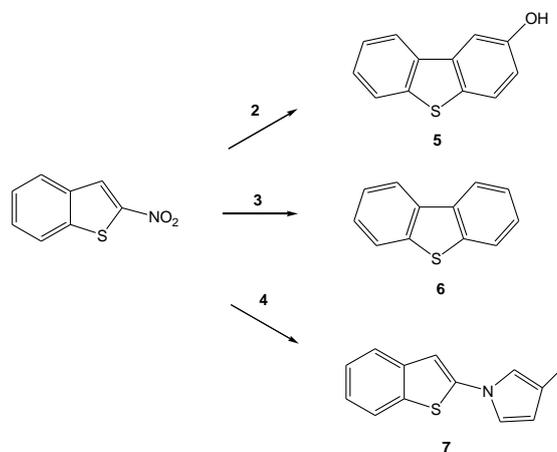
### Metodología 2

Las reacciones se desarrollaron en un reactor microondas, con diferentes relaciones dieno/dienófilo, en ausencia de solvente (free solvent). En éstas experiencias se procedió a analizar el efecto de la temperatura y/o potencia en el sistema reactivo. La purificación de los productos se llevó a cabo mediante cromatografía en columna convencional, utilizando sílicagel como fase estacionaria y el solvente más conveniente según el caso.

## RESULTADOS

Cuando 1a fue expuesto a los dienos de diferente nucleofilia se observó la formación de los productos de cicloadición normal 5 y 6, mientras que al emplear isopreno como dieno se obtuvo el aducto 7 (Esquema 2) proveniente de la reacción hetero Diels-Alder (Tabla 1).

Un comportamiento reactivo similar se observó para el 2-nitrobenzotiofeno cuando reaccionó con los dienos 2,3 y 4 bajo irradiación microondas en presencia y ausencia de solvente con un ligero aumento de los rendimientos (Tabla 2).



Esquema 2

**Tabla 1.** Reacciones Térmicas de benzotiofenos con dienos que presentan diferente reactividad

| Entradas | Dienófilo | Dieno    | Condicionesa | Rend. Productob |
|----------|-----------|----------|--------------|-----------------|
| 1        | 1a        | 2, 2 eq. | 150°C        | 5, 55%          |
| 2        |           |          | 120°C        | 5, 52%          |
| 3        |           | 3, 2 eq. | 150°C        | 6, 53%          |
| 4        |           |          | 120°C        | 6, 50%          |
| 5        |           | 4, 12 eq | 150°C        | 7, 15%          |
| 6        |           |          | 120°C        | 7, 10%          |

<sup>a</sup>Tiempo de Reacción 72 h; Medio : benceno anh. <sup>b</sup> Basado en el consumo de Nitrobenzotiofeno

**Tabla 2.** Reacciones Diels-Alder de benzotiofenos con diferentes dienos empleando irradiación por microondas

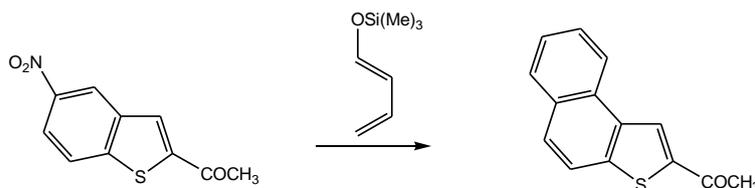
| Entradas | Dienófilo | Dieno     | Condiciones a     | Rend. Producto b |
|----------|-----------|-----------|-------------------|------------------|
| 1        | 1a        | 2, 2 eq.  | 180°C, Bz anh.    | 5, 56%           |
| 2        |           |           | 150°C, Bz anh.    | 5, 54%           |
| 3        |           |           | 180°C, Solv. Free | 5, 70%           |
| 4        |           |           | 150°C, Solv.      | 5, 68%           |
| 5        |           | 3, 2 eq.  | 180°C, Bz. anh.   | 6, 50 %          |
| 6        |           |           | 150°C, Bz. anh.   | 6, 48%           |
| 7        |           |           | 180°C, Solv. Free | 6, 58%           |
| 8        |           |           | 150°C, Solv. Free | 6, 55%           |
| 9        |           | 4, 12 eq. | 180°C, Bz. anh.   | 7, 12%           |
| 10       |           |           | 150°C, Bz. anh.   | 7, 10%           |
| 11       |           |           | 180°C, Solv. Free | 7, 15%           |
| 12       |           |           | 150°C, Solv. Free | 7, 12%           |

<sup>a</sup> Tiempo de reacción 60 min. <sup>b</sup> Basada en el consumo de Nitrobenzotiofeno

La caracterización de los productos obtenidos se realizó mediante los métodos espectroscópicos necesarios (1H y 13C RMN, IR y Masas).

El empleo del benzotiofeno disustituído como electrófilo frente a 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno rindió naftotiofeno (Esquema 3), tanto en condiciones térmicas clásicas (150 °C, 72 hs) como en condiciones de irradiación por microondas (150 °C, 1 h), obteniéndose mejores rendimientos en las experiencias realizadas en condiciones de irradiación microondas libre de solvente.

Se continua trabajando en esta dirección ya que tanto los dibenzotiofenos, como los naftotiofenos resultan productos de interés.



Esquema 3

## CONCLUSIONES

Esta investigación emplea nuevas técnicas experimentales, como la irradiación en microondas (tanto en presencia como en ausencia de solventes). Bajo un preciso control de los parámetros, se obtienen ventajas como reacciones más limpias, acortamiento de tiempos de reacción, mayores rendimientos comparando con las desarrolladas en condiciones térmicas. En este sentido el uso de microondas se presenta como una condición muy favorable para esta clase de cicloadiciones en las que participan dienófilos aromáticos y por ende de electrofilia relativamente baja. Se espera que esta investigación aporte nuevas perspectivas y el conocimiento de herramientas en las reacciones Diels-Alder para Síntesis Orgánica.

## BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- Della Rosa, C. D., Mancini, P.M.E., Kneeteman, M.N., Suligoy, M.A., Domingo, L.R.** 2015. Polar Diels-Alder reactions using electrophilic nitrobenzothiophenes. A combined experimental and DFT study. *Journal of Molecular Structure*. 1079, 47-53.
- Della Rosa, C. D., Sanchez, J.P., Kneeteman, M.N., Mancini, P.M.E.** 2011. Diels-Alder reactions of nitrobenzofurans: a simple dibenzofuran synthesis. *Theoretical studies using DFT methods*. *Tetrahedron Letters*, 52, 2316-2319.
- Della Rosa, C., Paredes, E., Kneeteman, M., Mancini, P.** 2004. Behaviour of thiophenes substituted with electron-withdrawing groups in cycloaddition reactions. *Letters in Organic Chemistry*, 1, 369-371.
- Gilchrist, T.L.**, 1995. *Química Heterocíclica*. Segunda Edición. Addison-Wesley Iberoamericana. México.
- Newkome, G.R., Paudler, W. W.**; 1982. *Contemporary Heterocyclic Chemistry*. A Wiley- Interscience Publication. John Wiley & Sons. USA.