

## **UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL**

### **FACULTAD DE INGENIERÍA QUÍMICA**

Tesis 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.

#### ***"Reacciones de Diels-Alder polares utilizando azaheterociclos aromáticos como electrófilos"***

Lugar de trabajo: Laboratorio G. A. Fester

Autor: Mg. Anna Francesca López Baena

Director: Prof. Pedro M. E. Mancini

Codirector: Prof. María Kneeteman

Jurado: Prof. Teodoro S. Kaufman,

Prof. Rolando A. Spanevello

Prof. Ariel M. Sarotti

Prof. Viviana G. Milt

Prof. Andrés F. Trasarti,



## **Quiero Agradecer**

*A la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT), al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) y a la Facultad de Ingeniería Química quienes hicieron posible estos 5 años de formación doctoral.*

*A mi director Pedro y co-directora María que con su apoyo, dedicación y paciencia permitieron que cumpliera este objetivo de gran importancia.*

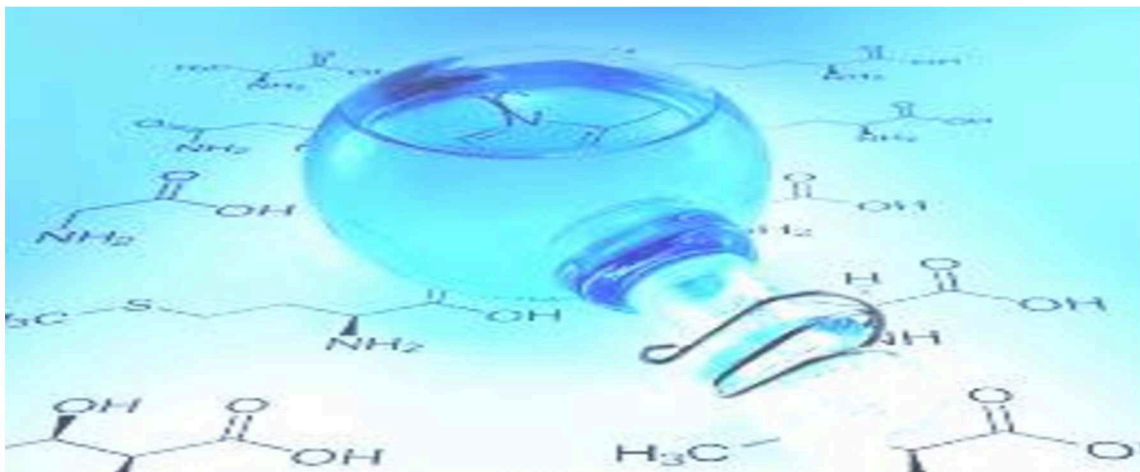
*A mis compañeros del doctorado Silvana, Pablito, Helena, Sol, Magda, Guille, Quela, Dani y Nico, por hacer de las largas jornadas de estudio divertidas y las extracurriculares aún más divertidas.*

*A mis compañeros de lucha a la distancia Anita y Pachito que siempre estuvieron conmigo y que fueron parte fundamental para realizar todos mis propósitos.*

*A mis compañeros del laboratorio, Carla y todos mis queridos "Festercitos" por toda la colaboración, los mates y las risas, gracias a su compañía aliviaron mis jornadas de trabajo.*

*Y principalmente a mi familia porque son el motor que impulsa mi vida a cumplir con mis metas y afrontar las dificultades, con su gran amor permitieron que mi estancia lejos de casa valiera la pena, para hoy con orgullo culminar otra etapa de mi vida.*





# ***Índice***



## Índice

<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Objetivos</b>	<b>7</b>
<b>Capítulo I. Reacción Diels-Alder</b>	<b>11</b>
a. Aspectos generales	13
b. Dienos y dienófilos	15
c. Demanda electrónica y mecanismo de reacción	21
d. Reacciones pericíclicas. Reglas de selección	24
d.1. Regla de Woodward y Hoffmann	25
d.2. Teoría de orbitales moleculares de frontera	25
e. Regioquímica	30
f. Estereoquímica	33
g. Reacción Diels-Alder Polar (DAP)	36
h. Bibliografía	38
<b>Capítulo II. Microondas</b>	<b>43</b>
a. Aspectos generales	45
b. Historia	46
c. Calentamiento de sustancias por microondas	49
c.1. Mecanismo de Rotación dipolar	51
c.2. Mecanismo de Conducción Iónica	52
d. Incremento en la velocidad de reacción	52
e. Naturaleza del efecto microonda	55
f. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (SOAM)	57
g. Bibliografía	59
<b>Capítulo III. Líquidos iónicos</b>	<b>65</b>

<b>a. Aspectos generales</b>	<b>67</b>
<b>b. Obtención de Líquidos iónicos</b>	<b>68</b>
<b>c. Propiedades físicas y químicas</b>	<b>70</b>
<b>c.1. Punto de Fusión</b>	<b>70</b>
<b>c.2. Presión de vapor</b>	<b>71</b>
<b>c.3. Estabilidad térmica</b>	<b>71</b>
<b>c.4. Densidad</b>	<b>72</b>
<b>c.5. Viscosidad</b>	<b>73</b>
<b>c.6. Solubilidad, Miscibilidad y Solvatación</b>	<b>74</b>
<b>c.7. Potencial electroquímico y conductividad</b>	<b>76</b>
<b>c.8. pH variable</b>	<b>77</b>
<b>d. Aplicaciones</b>	<b>77</b>
<b>d.1. Hidrogenación</b>	<b>79</b>
<b>d.2. Hidroformilación</b>	<b>79</b>
<b>d.3. Oxidaciones</b>	<b>79</b>
<b>d.4. Alcoxycarbonilación</b>	<b>80</b>
<b>d.5. Reacciones Diels-Alder</b>	<b>81</b>
<b>d.6. Otras aplicaciones</b>	<b>82</b>
<b>e. Participación en solventes de diseño como parte de mezclas binarias</b>	<b>84</b>
<b>f. Bibliografía</b>	<b>85</b>
<b>Capítulo IV. Compuestos aromáticos como dienófilos</b>	<b>89</b>
<b>a. Antecedentes</b>	<b>91</b>
<b>b. Bibliografía</b>	<b>98</b>
<b>Capítulo V. Metodología experimental</b>	<b>99</b>
<b>a. Selección de dienos</b>	<b>101</b>
<b>b. Selección de dienófilos</b>	<b>102</b>



<b>c.</b> Funcionalización de dienófilos	<b>104</b>
<b>d.</b> Síntesis de líquidos iónicos	<b>115</b>
<b>e.</b> Reacciones de DA	<b>118</b>
<b>f.</b> Equipo microondas	<b>119</b>
<b>g.</b> Equipamiento empleado en caracterización de productos	<b>120</b>
<b>h.</b> Bibliografía	<b>121</b>
<b>Capítulo VI. Pirroles. Resultados</b>	<b>123</b>
<b>a.</b> Pirroles. Resultados	<b>125</b>
<b>a.1.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-2-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>126</b>
<b>a.1.1.</b> Reacciones térmicas con Isopreno	<b>126</b>
<b>a.1.2.</b> Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>127</b>
<b>a.1.3.</b> Reacciones térmicas con trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>128</b>
<b>a.2.</b> Reacciones DA utilizando <i>N</i> -tosil-3-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>130</b>
<b>a.2.1.</b> Reacciones térmicas con Isopreno	<b>130</b>
<b>a.2.2.</b> Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>131</b>
<b>a.2.3.</b> Reacciones térmicas con trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>132</b>
<b>a.3.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-2-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas)	<b>134</b>

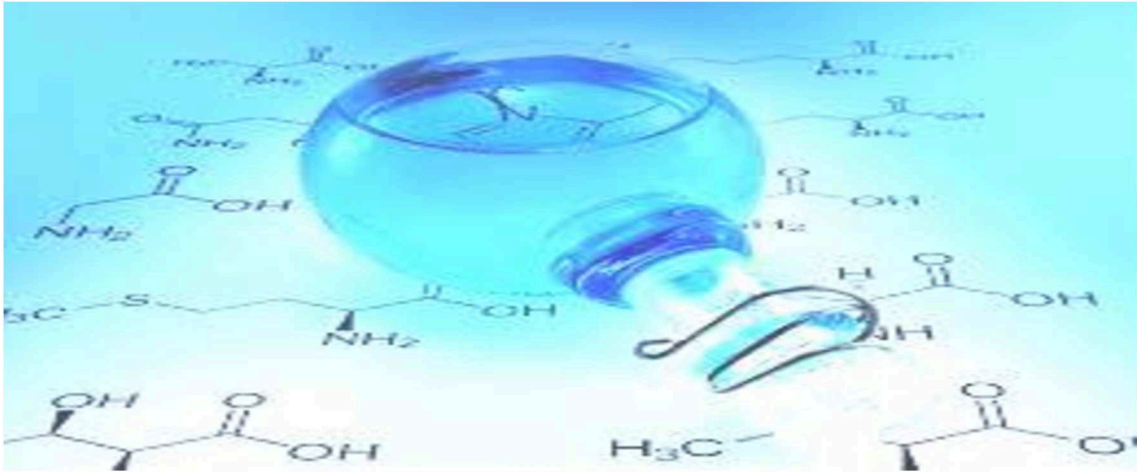
<b>a.3.1.</b> Reacciones con isopreno	<b>134</b>
<b>a.3.2.</b> Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>135</b>
<b>a.3.3.</b> Reacciones con trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi- 1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>136</b>
<b>a.4.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-3-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas)	<b>137</b>
<b>a.4.1.</b> Reacciones con isopreno	<b>137</b>
<b>a.4.2.</b> Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>139</b>
<b>a.4.3.</b> Reacciones con trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi- 1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>140</b>
<b>b.</b> Conclusiones preliminares	<b>141</b>
<b>c.</b> Caracterización de productos	<b>143</b>
<b>Capítulo VII. Indoles. Resultados</b>	<b>147</b>
<b>a.</b> Indoles. Resultados	<b>149</b>
<b>a.1.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-2-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>150</b>
<b>a.1.1.</b> Reacciones térmicas con isopreno	<b>150</b>
<b>a.1.2.</b> Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3- butadieno	<b>152</b>
<b>a.1.3.</b> Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi- 1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>153</b>
<b>a.2.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-3-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>154</b>

<b>a.2.1.</b> Reacciones térmicas con isopreno	<b>154</b>
<b>a.2.2.</b> Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>156</b>
<b>a.2.3.</b> Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>157</b>
<b>a.3.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-5-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>158</b>
<b>a.3.1.</b> Reacciones térmicas con isopreno	<b>158</b>
<b>a.3.2.</b> Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>159</b>
<b>a.3.3.</b> Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>161</b>
<b>a.4.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-7-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional)	<b>162</b>
<b>a.5.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-2-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microonda)	<b>162</b>
<b>a.5.1.</b> Reacciones con isopreno	<b>162</b>
<b>a.5.2.</b> Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>163</b>
<b>a.5.3.</b> Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>165</b>
<b>a.6.</b> Reacciones DAP utilizando <i>N</i> -tosil-3-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microonda)	<b>166</b>

<b>a.6.1.</b> Reacciones con isopreno	<b>166</b>
<b>a.6.2.</b> Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>167</b>
<b>a.6.3.</b> Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>168</b>
<b>a.7.</b> Reacciones DAP utilizando N-tosil-5-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas)	<b>170</b>
<b>a.7.1.</b> Reacciones con isopreno	<b>170</b>
<b>a.7.2.</b> Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno	<b>171</b>
<b>a.7.3.</b> Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky)	<b>172</b>
<b>a.8.</b> Reacciones DAP utilizando N-tosil-7-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas)	<b>173</b>
<b>b.</b> Conclusiones Preliminares	<b>173</b>
<b>c.</b> Caracterización de productos	<b>175</b>
<b>Capítulo VIII. Otras reacciones</b>	<b>179</b>
<b>a.</b> Exploración de reacciones de cicloadición polares empleando otroselectrófilos aromáticos. Uso de irradiación microondas como fuente de energía	<b>181</b>
<b>a.1.</b> Introducción	<b>181</b>
<b>a.2.</b> Reacciones Diels-Alder polares empleando otros pentaheterocíclicos y benzopentaheterocíclicos	<b>182</b>
<b>b.</b> Conclusiones preliminares	<b>191</b>
<b>c.</b> Caracterización de los productos	<b>192</b>
<b>d.</b> Bibliografía	<b>197</b>

<b>Capítulo IX. Conclusiones</b>	<b>199</b>
<b>Capítulo X. Proyección</b>	<b>205</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>211</b>
<b>a. Reacciones DAP empleando naftalenos disustituidos</b>	<b>213</b>
<b>b. Caracterización de los productos</b>	<b>216</b>
<b>c. Bibliografía</b>	<b>219</b>
<b>Resultados Publicados</b>	<b>221</b>





# ***Resumen***





La síntesis y funcionalización de compuestos aromáticos heteromonocíclicos, heterobíciclicos y heterotricíclicos, así como la exploración de su química han generado singular interés en el marco de la síntesis orgánica debido a la abundancia de productos naturales biológicamente activos (fármacos y agroquímicos), que contienen en su estructura partes con esta característica estructural. Como consecuencia de ello, numerosos métodos de síntesis de estas estructuras han sido desarrollados para proveer un ensamble rápido de las mismas, que a su vez toleren un amplio rango de grupos funcionales y que sean “económicos en átomos”. En una síntesis orgánica “la disminución de sus etapas” es una de las metas más anheladas. Dicha economía está condicionada por la selección del tipo de reacciones claves, y en general resulta favorecida por el uso de procesos que simplifiquen la o las etapas de mayor complejidad. Es por ello que la introducción de reacciones que permitan alcanzar este objetivo se convierte en un requerimiento crítico de las investigaciones en síntesis orgánica y su logro posee un alto impacto en los aspectos tanto básicos como aplicados en química, biología, medicina, química de materiales y en las ciencias del medio ambiente.

Desde que fuera introducida se conoce que la reacción de cicloadición ( $4\pi+2\pi$ ) (denominada comúnmente Reacción de Diels-Alder) es una poderosa herramienta en la construcción de sistemas carbocíclicos y heterocíclicos. Este proceso, además de generar un anillo de 6 miembros en una sola etapa, ofrece la posibilidad de introducir grupos funcionales específicos, regioselectividad y estereoespecificidad en forma conjunta, consiguiendo así la formación exclusiva o preponderante de un isómero entre los varios posibles productos y

permitiendo a su vez obtener anillos con patrones de sustitución difíciles de alcanzar. Para esta última propiedad se hace necesario emplear una adecuada sustitución en el dieno y el dienófilo, los cuales en la actualidad es conveniente llamar electrófilo y nucleófilo en acuerdo al rol que les cabe en el proceso.

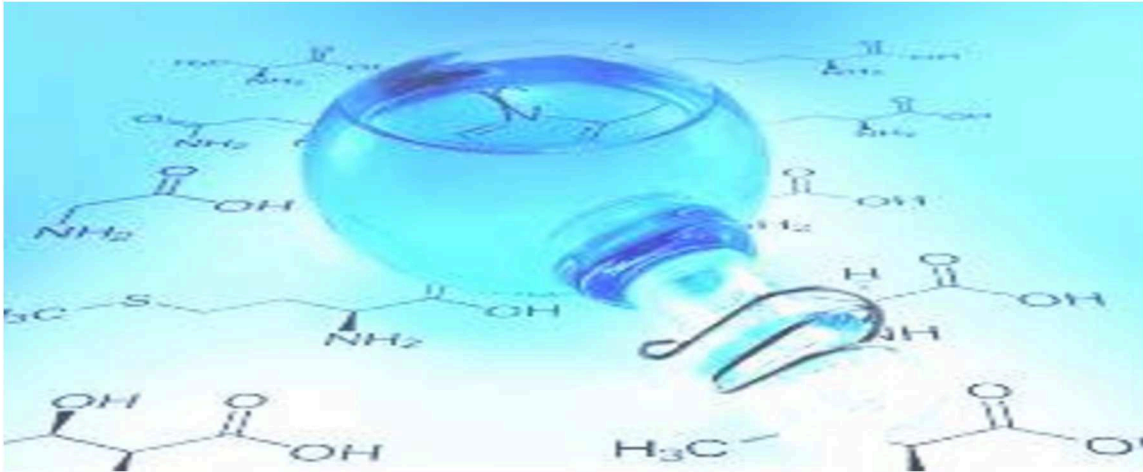
La importancia de esta reacción ha generado un exhaustivo estudio de su mecanismo. En este sentido, al emplear electrófilos aromáticos fue posible definir un cierto carácter polar lo cual conlleva estados de transición asincrónicos -separación de cargas-, con lo cual adquiere importancia el efecto del solvente.

En la dirección precedente y a lo largo de este trabajo, se desarrollaron reacciones Diels-Alder polares (DAP) empleando principalmente electrófilos heteroaromáticos, trabajando en condiciones térmicas convencionales y alternativamente bajo irradiación microondas, y además utilizando medios de reacción clásicos y no clásicos, por ejemplo líquidos iónicos (LIs), los cuales poseen similares propiedades al agua, presión de vapor despreciable, estabilidad térmica y fácil reciclabilidad, con la idea de analizar en forma comparativa los cambios que se manifiestan en el curso de estos procesos. Por otra parte en la búsqueda para estas reacciones de condiciones menos enérgicas y mejores rendimientos, y considerando que el calentamiento controlado por microondas se ha convertido en una metodología ampliamente aplicada en síntesis orgánica para acelerar los procesos químicos y aumentar los rendimientos de los mismos, se ha focalizado en esta metodología un análisis sobre la influencia de esta radiación del tipo infrarrojo sobre dichas reacciones.

Por su parte y considerando que una combinación de irradiación microondas y LIs, podría redundar en un fuerte efecto sinérgico influenciando los rendimientos y reduciendo drásticamente los tiempos del proceso, en este desarrollo fue estudiada una combinación de ambos factores, es decir tipo de energía empleada y naturaleza del solvente. Además, se llevaron a cabo ensayos bajo irradiación microondas en condiciones libre de solvente, considerando que la ausencia del mismo podría favorecer las reacciones debido a que las microondas son directamente absorbidas por los reactivos con ventajas tales como: alta eficiencia, disminución de los tiempos de reacción, mínimo consumo de energía, altos rendimientos y mayor pureza de los productos.

Para concretar este estudio fueron empleados una serie de compuestos pentaheterocíclicos aromáticos además de un conjunto de sustancias heterocíclicas benzofusionadas. En todos los casos se procuró contar con una sustitución adecuada para garantizar el rol de electrófilos de estas sustancias al reaccionar con dienos de nucleofilia variable. El mecanismo para esta clase de reacciones puede considerarse polar, es decir que la base teórica que los sustenta indica reacciones concertadas y asincrónicas con separación de cargas en el estado de transición.





# ***Objetivos***



Recientemente y mediante la aplicación de reacciones DAP ha sido posible sintetizar en una sola etapa y con buen rendimiento, estructuras pentaheterocíclicas benzofusionadas lo cual representó un avance significativo en términos de métodos simples de síntesis. Para la familia de los heterociclos benzofusionados, por ejemplo indol, benzofurano y benzotiofeno, fueron utilizados en su preparación los correspondientes anillos pentaheterocíclicos aromáticos sustituidos por grupo nitro en distintas posiciones, y diferentes dienos. En estos casos los procesos fueron desarrollados en benceno como medio de reacción y el calentamiento fue convencional.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el objetivo principal de esta investigación radica en estudiar el efecto que produce la irradiación microondas, junto a los líquidos iónicos en carácter de solventes, y la combinación de ambas condiciones, sobre reacciones DAP al utilizar electrófilos tales como *N*-tosilpirroles y *N*-tosilindoles, sustituidos con grupos nitro, y dienos de nucleofilia variable. En todos los casos analizados se ha procurado contar con los resultados de las reacciones llevadas a cabo en forma convencional. Además, el estudio fue completado incorporando otros electrófilos heteroaromáticos, en especial derivados del tiofeno y del benzotiofeno en virtud de ser considerados los compuestos de mayor aromaticidad en la serie. Ello posibilita la comparación de los resultados alcanzados con aquellos observados al emplear sustancias carbocíclicas aromáticas, en particular nitrobenceno.

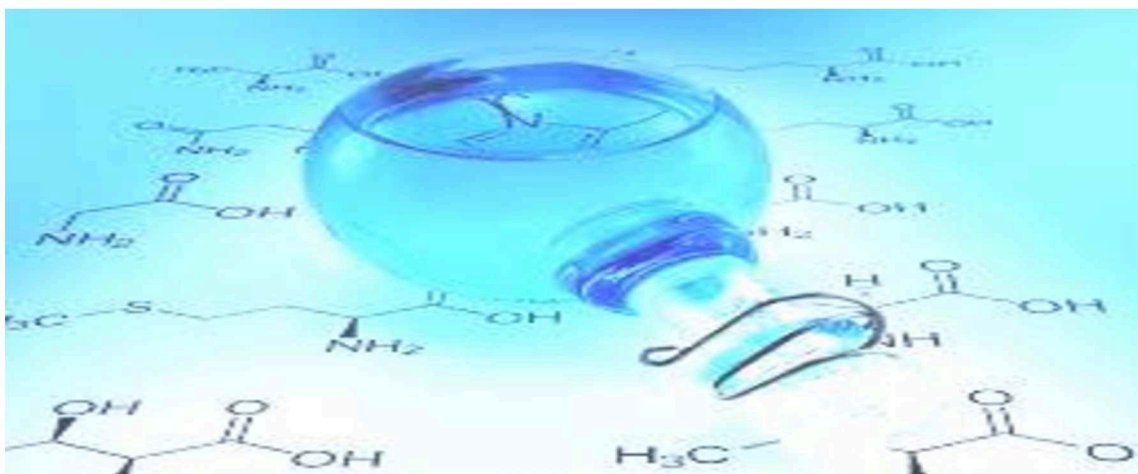
Se debe hacer notar que el efecto de la sustitución en los compuestos benzofusionados sobre la reactividad se analizó en ambos anillos. En esta

dirección y con la idea de una eventual proyección fue utilizado en forma complementaria un derivado benzofuránico.

En conexión, los objetivos específicos de este estudio son:

- ✓ Previo análisis de los resultados alcanzados en condiciones térmicas convencionales -solventes moleculares y líquidos iónicos-, estudiar la influencia de la irradiación microondas sobre reacciones DAP en las que participan electrófilos derivados de sistemas heteroaromáticos de la serie pentaheterocíclica y de la serie conexas benzofusionada.
- ✓ Discutir la influencia de los líquidos iónicos como solventes en las reacciones desarrolladas en forma convencional y bajo irradiación microondas.
- ✓ Estudiar la combinación de líquidos iónicos e irradiación microondas en este tipo de reacciones.
- ✓ Evaluar la influencia de la aromaticidad en el curso de estos procesos.
- ✓ Analizar en base a una adecuada funcionalización de los electrófilos empleados el diseño de sustancias con potencial aplicabilidad como sensores de diferentes analitos.





# ***CAPÍTULO I***

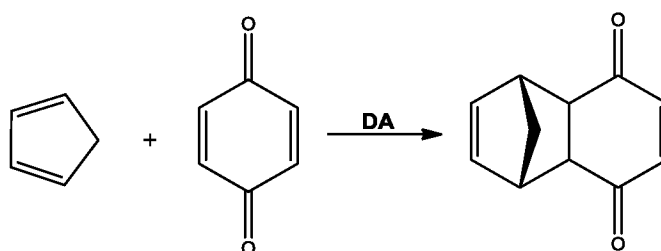
## ***Reacción Diels-Alder***



### a. Aspectos Generales

La reacción de Diels-Alder (DA) es una de las reacciones más importantes, fascinantes y poderosas en la química sintética. Esta misma permite la construcción de un anillo de seis miembros en una forma regio- y estereo-controlada, conservando la estereoquímica del dieno y el dienófilo, con hasta cuatro centros estereogénicos, así como la posibilidad de formar enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomo y heteroátomo-heteroátomo, lo que la convierte en una herramienta versátil en la construcción de moléculas simples y complejas.

En 1928<sup>1</sup> Otto Diels y Kurt Alder informaron por primera vez la formación de un aducto derivado de la reacción del ciclopentadieno con quinona (*Figura 1*), marcando así un acontecimiento histórico en el campo de la química, lo cual permitió un extenso avance en la síntesis de productos naturales.



**Figura 1.** Reacción DA

La reacción de cicloadición DA tiene lugar entre un compuesto con dos dobles enlaces conjugados denominado dieno y una olefina simple (o un triple enlace) denominada dienófilo. Durante este proceso se forman dos enlaces  $\sigma$  a partir

de dos enlaces  $\pi$  presentes en el material de partida para producir un aducto en forma de anillo de seis miembros. La reacción se clasifica como una cicloadición  $[4\pi+2\pi]$ ; 4 y 2 identifican tanto el número de electrones  $\pi$  involucrados en el reordenamiento electrónico como al número de átomos que originará el anillo de seis miembros.

En muchos casos la reacción tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente o necesita mayores temperaturas, en presencia de componentes de baja reactividad, que sean inestables térmicamente, o con posibilidades de sufrir polimerización, la misma puede acelerarse mediante varios métodos, por ejemplo el uso de catalizadores del tipo ácidos de Lewis, el empleo de altas presiones,<sup>2</sup> presencia de solventes polares, líquidos iónicos, microondas y catalizadores enzimáticos, entre otros, actuando en forma separada o como factores combinados sinérgicos.

Distintas situaciones se pueden presentar en lo referido a los pares reactivos:

- cicloadiciones intramoleculares e intermoleculares, ambas funciones reactivas, dieno y dienófilo, están presentes en la misma molécula, y
- hetero Diels-Alder que permite la formación de anillos heterocíclicos a partir de un sistema diénico o dienófilo donde uno o más de los átomos de carbono esta sustituido por un heteroátomo (N, O, S, P, Se, etc). *Figura 2*

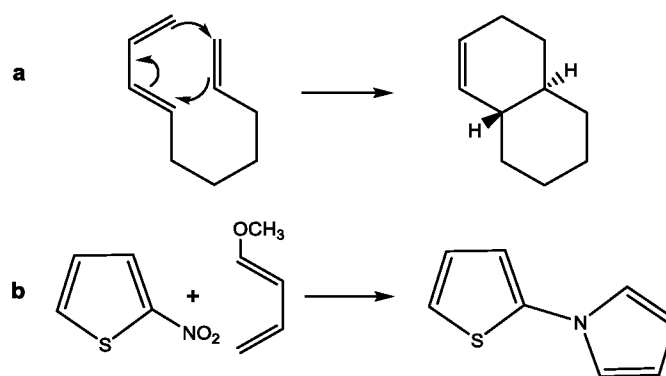


Figura 2. a. Reacción DA intramolecular. b. Hetero DA

### b. Dienos y dienófilos

Una gran variedad de dienos conjugados han sido utilizados en las reacciones DA, Figura 3.<sup>3</sup>

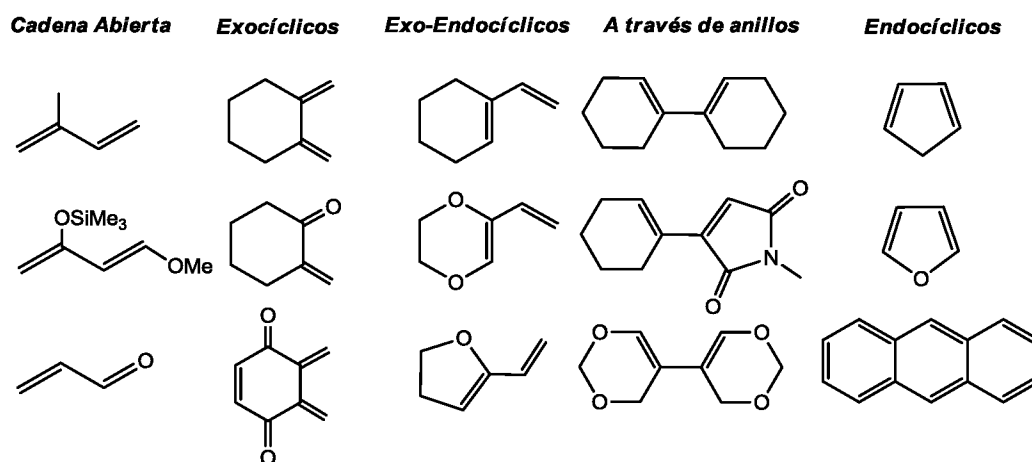
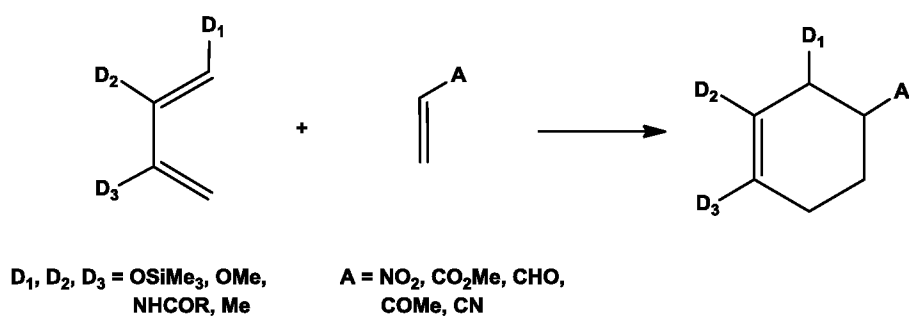


Figura 3. Dienos

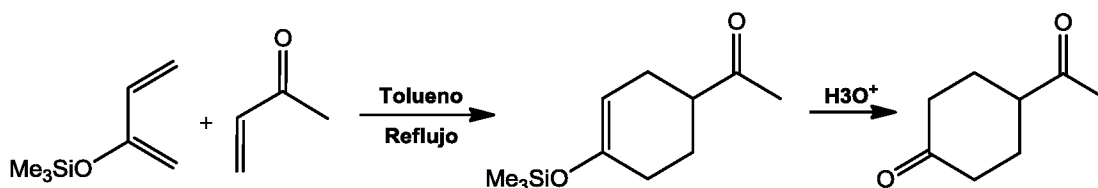
Los mismos presentan mayor reactividad cuando la disposición de sus dobles enlaces es *cis* o puedan asumir una geometría *cisoides*, mientras que los dienos conjugados *trans* presentan una muy baja reactividad al proporcionar anillos de seis miembros energéticamente desfavorables, en consecuencia los dienos de

cadena abierta son menos reactivos que los dienos cíclicos que presentan estereoquímica *s-cis*. Otro aspecto estructural importante es el efecto de los sustituyentes presentes en el dieno y en el dienófilo, ya que influyen en la velocidad de reacción electrónicamente, y a través de sus efectos estéricos, en el equilibrio conformacional de la cicloadición. En general una reacción DA se favorece ante la presencia de grupos electro-dadores en el dieno, así como sustituyentes electro-atraedores en el dienófilo (*Figura 4*).<sup>3</sup>



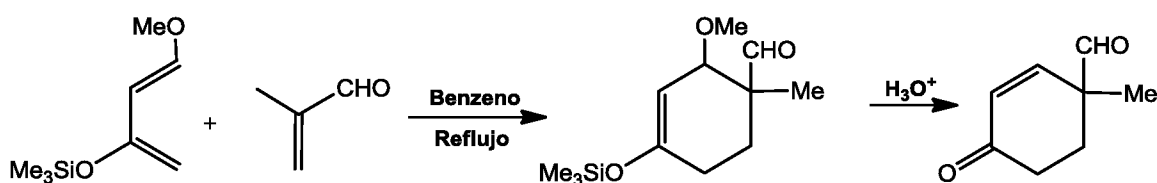
**Figura 4.** Sustituyentes en dienos y dienófilos

El empleo de alquil- y aril- butadienos en cicloadiciones DA han demostrado tener un óptimo efecto, sin embargo en los últimos años el uso de heterodienos los ha reemplazado debido a sus ventajas como dienos de alta reactividad y regioselectividad. Los sustituyentes alcoxi y trimetilsililoxi son de particular interés por su naturaleza electro-dadoras los cuales reaccionan fácilmente con dienófilos para formar aductos que son consecuentemente hidrolizados a los derivados cetónicos (*Figura 5*).<sup>4</sup>



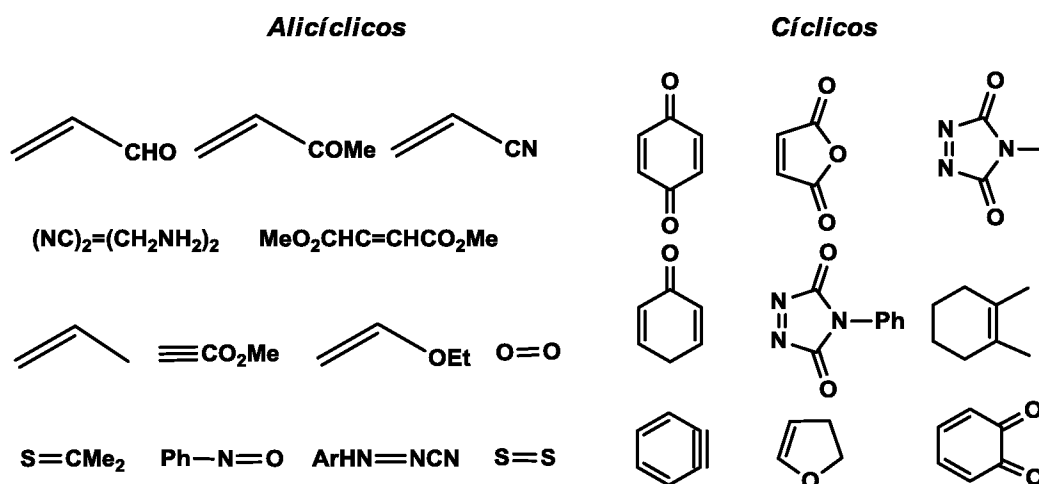
**Figura 5.** Heterodienos

Uno de los heterodienos más utilizados es el 1-metoxi-3-trimetilsililoxy-1,3-butadieno (Dieno de Danishefsky), el cual conjuga una alta reactividad y regioselectividad al reaccionar con dienófilos asimétricos, contribuyendo así en la síntesis de gran diversidad de productos a partir de la construcción de los aductos primarios (Figura 6).<sup>5</sup> Los derivados del 1-metoxi-3-trimetilsililoxy-1,3-butadieno, 2- y 4-metil y 2,4-dimetil, también son efectivos en sus reacciones de cicloadición con una variada gama de dienófilos, proporcionando un rápido acceso a compuestos aromáticos, ciclohexenonas y ciclohexedienonas funcionalizadas.<sup>6</sup>



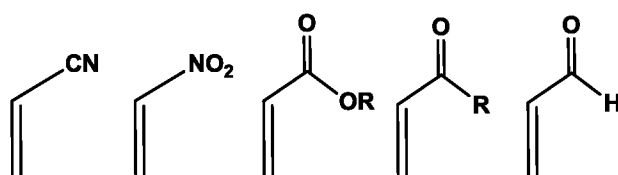
**Figura 6.** Dieno Danishefsky en reacción DA

Los dienófilos son las moléculas que contienen un doble o triple enlace. Estos en comparación con los dienos son más numerosos y existen gran variedad en forma cíclica y acíclica (Figura 7).<sup>3</sup>



**Figura 7.** Tipos de dienófilos

Para aumentar su reactividad se sustituyen con grupos aceptores de electrones en el átomo de carbono del múltiple enlace, de esta forma activa y aumenta significativamente la reactividad de la molécula. Los sustituyentes que activan los dienófilos cuando estos actúan como electrófilos en las cicloadiciones DA son los mostrados en la *Figura 8*, siendo más reactivo cuanto mayor sea el número de sustituyentes en el doble o triple enlace.



**Figura 8.** Dienófilos electrofílicos

Un ejemplo, es el caso de nitrocicloenonas empleadas en adiciones DA que demostraron ser de gran utilidad como dienófilos, rindiendo el aducto



correspondiente en condiciones experimentales más suaves que las condiciones requeridas para las enonas cíclicas simples<sup>7</sup> (Figura 9).

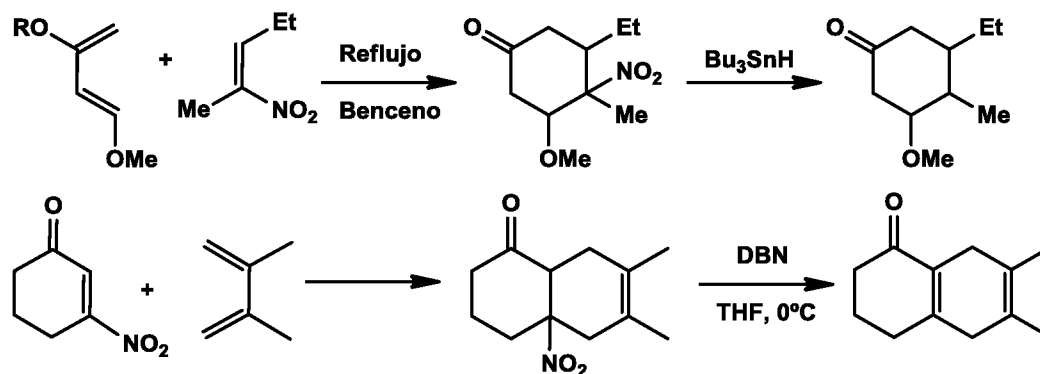


Figura 9. Reacción DA con dienófilos nitrosustituidos

Por otra parte, han sido empleados heterodienófilos en este tipo de reacciones. Los heterodienófilos, como su nombre lo indica son dienófilos que presentan en su estructura un heteroátomo formando parte del múltiple enlace, como ejemplo muy conocido y utilizado, está la síntesis de hexosas y disacáridos a partir de adiciones térmicas de aldehídos con grupos electro-atraedores en el átomo adyacente al grupo carbonilo y dienos conjugados (Figura 10).<sup>8</sup>

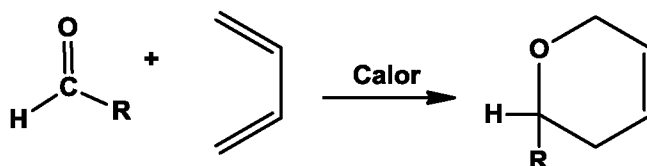
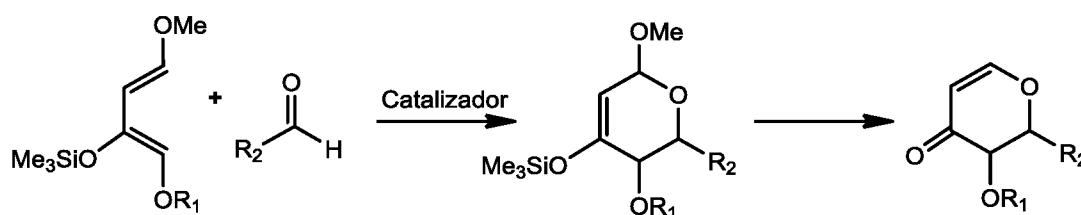


Figura 10. Cicloadición entre un dieno conjugado y heterodienófilo

Sin embargo, estas reacciones son limitadas cuando las condiciones de reacción requeridas implican temperaturas elevadas, siendo solo un rango restringido de estos aldehídos los que pueden intervenir. Recientemente, se han efectuado cicloadiciones de aldehídos con alcoxibutadienos utilizando temperatura moderada y ultra-alta presión.<sup>9</sup>El uso de altas presiones es particularmente útil cuando los reactivos son térmicamente inestables o existe impedimento estérico, acelerando el avance de la reacción. Así mismo, la adición de catalizadores hace que las reacciones tomen lugar en condiciones suaves y con un alto grado de control sobre la estereoquímica de los productos formados (*Figura 11*).<sup>10</sup>

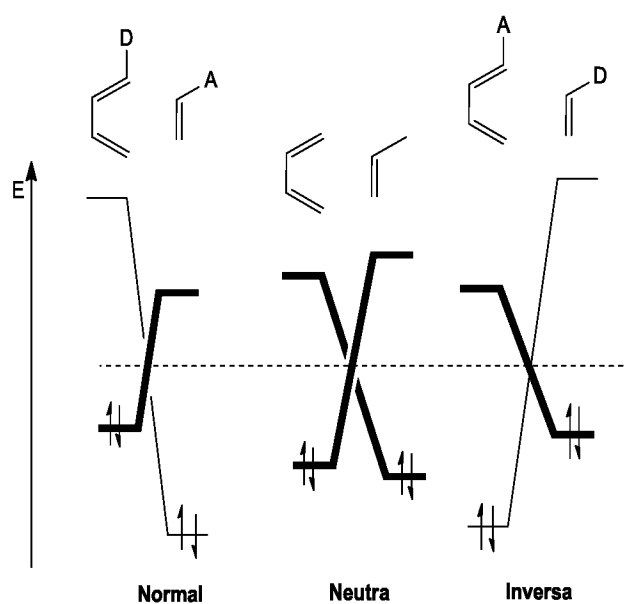


**Figura 11.** Cicloadición con catalizadores

Otros compuestos, los heterociclos aromáticos, pueden participar en reacciones DA a pesar de exhibir condición de aromaticidad, es debido a su constitución rica en electrones y su capacidad electrodonora lo que los hace útiles como componentes 4π en este proceso. A fines de los años 80 se comenzaron a estudiar heterociclos aromáticos con carácter de dienófilos informándose la potencialidad del empleo de acilpirroles, acilindoles y acilbenzofuranos en reacciones DA, siendo decisiva la posición del sustituyente aceptor de electrones en el anillo.<sup>11</sup>

### c. Demanda electrónica y Mecanismo de Reacción

Las reacciones DA que se producen entre un dieno con sustituyentes dadores de electrones ( $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{NHCOR}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{OSiR}_3$ ) y un dienófilo con sustituyentes atraedores ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CN}$ , etc.) se clasifican como “reacciones con demanda normal de electrones (DNE)”. La “demanda electrónica inversa (DIE)” se observa cuando el dieno presenta sustituyentes atraedores y el dienófilo dadores. Los grupos aceptores de electrones y los grupos dadores de electrones activan el doble enlace en reacciones con demanda normal e inversa, respectivamente, observándose una aceleración en reacción. En aquellas reacciones con demanda neutra de electrones el efecto del sustituyente no se observa (*Figura 12*).

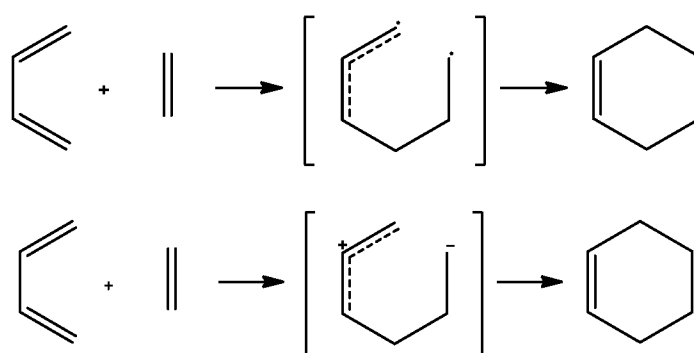


**Figura 12.** Demanda electrónica reacciones DA

El mecanismo de estas cicloadiciones ha sido ampliamente investigado<sup>12</sup> y aún está en discusión, puesto que las reacciones DA no pueden ser interpretadas

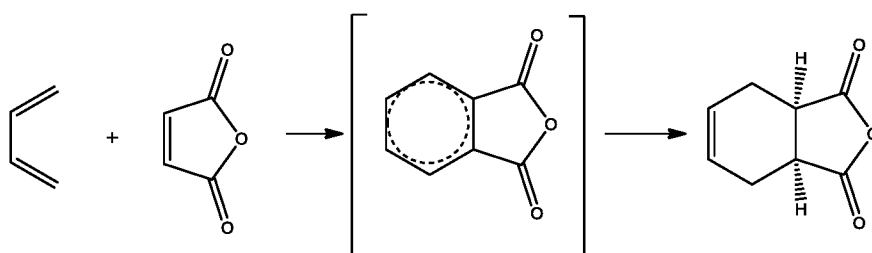
en un mecanismo determinado, ya que su forma de reaccionar depende de la naturaleza de los reactivos y las condiciones experimentales.<sup>12</sup>

En el caso de cicloadiciones en las que participan especies radicalarias, aniónicas y catiónicas, estas se explican a partir de un mecanismo en etapas que involucra un intermediario birradicalal o zwitteriónico (*Figura 13*).<sup>13</sup>



**Figura 13.** Mecanismo en etapas

La mayoría de las reacciones DA, particularmente las térmicas y las que involucran dienos y dienófilos no polares, son descritas mediante un mecanismo concertado y sincrónico, es decir, la ruptura de los enlaces y la formación de los nuevos enlaces ocurren en simultáneo<sup>14</sup> (*Figura 14*).



**Figura 14.** Mecanismo concertado sincrónico

En este caso, dieno y dienófilo se aproximan uno al otro en planos paralelos e interaccionan en el estado de transición (ET) de manera suprafacial, es decir formando los dos nuevos enlaces  $\sigma$  sobre la misma cara de los componentes. Esta reacción se describe como un proceso cíclico concertado de seis electrones: cuatro del dieno y dos del dienófilo. Para que estos tres pares de electrones se muevan simultáneamente, se propuso que el ET debía de tener geometría cíclica que permitiera el solapamiento de los orbitales  $p$  extremos del dieno con los del dienófilo.<sup>15</sup>

Las evidencias que soportan el mecanismo concertado son las siguientes:

1. La estereoespecificidad *sin* de la reacción. El mecanismo en etapas parece ser inadecuado para racionalizar esta propiedad, aunque a priori no excluye una reacción estereoespecífica. En realidad, si el intermediario es radical o zwitterion evoluciona a productos más rápidamente que lo que rota alrededor del simple enlace, puede sostenerse el mecanismo en etapas con estereoespecificidad *sin*.
2. La velocidad del proceso DA es esencialmente independiente de la polaridad del solvente. Esta observación debería permitir descartar un intermediario tipo zwitteriónico.
3. Las investigaciones relacionadas con el efecto isotópico secundario de  $\alpha$ -deuterio sobre la cinética de la reacción retro DA de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno y sus análogos deuterados en el puente. Estos efectos permiten concluir a favor del mecanismo concertado, considerando el principio

de reversibilidad microscópica, donde el mecanismo de la reacción directa y de la inversa tienen el mismo ET determinante de la velocidad de reacción.<sup>16</sup>

4. Otro soporte adicional que contribuye al mecanismo concertado, son los grandes valores negativos de la entropía y el volumen de activación apuntan a un estado de transición altamente orientado geométricamente.<sup>17</sup>

Tanto los resultados observados, así como la estereoespecificidad *sin* que surge del mecanismo concertado con un estado de transición suprafacial, también pueden ser fácilmente explicados utilizando las reglas de selección de Woodward-Hoffmann ó la teoría de los orbitales moleculares de frontera.

Por otra parte, se denomina mecanismo *asincrónico* a un ET en el cual la formación de un enlace  $\sigma$  procede totalmente o parcialmente adelantado a la formación de un segundo enlace  $\sigma$ .<sup>18</sup>

#### **d. Reacciones Pericíclicas. Reglas de selección**

Las reacciones electrocíclicas, las sigmatrópicas y las cicloadiciones tienen la característica común de poseer estados de transición cíclicos y una estereoquímica dependiente del número total de electrones involucrados en la reacción. Woodward y Hoffmann<sup>19</sup> han propuesto para estas reacciones el nombre genérico de *reacciones pericíclicas*. Una reacción pericíclica es un proceso en el cual todos los cambios de enlace de primer orden tienen lugar de una forma cíclica concertada. Ellos establecieron el principio de la conservación

de la simetría orbital, que predice que ciertas reacciones son permitidas y otras son prohibidas.

### **d.1. Regla de Woodward y Hoffmann**

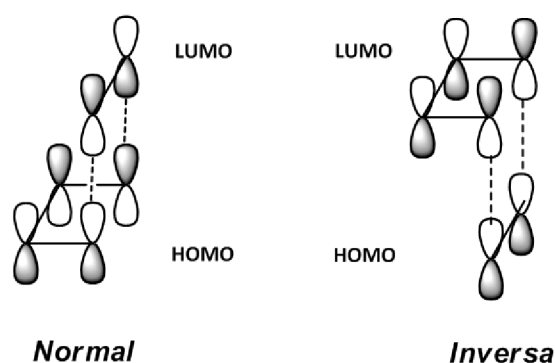
La regla general establece que una reacción pericíclica es permitida térmicamente si el número total de elementos  $4q+2$  utilizados en forma suprafacial y los elementos  $4r$  utilizados de manera antarafacial, es impar. Para aplicar esta regla, los elementos se eligen arbitrariamente y deben contener cero o un número par de electrones, luego se determina si los elementos interaccionan de forma suprafacial o antarafacial, lo cual implica una hipótesis sobre el mecanismo de reacción, particularmente la geometría del estado de transición. Aplicando esta regla a las reacciones DA, estas reacciones se les denomina cicloadiciones  $[4\pi_s+2\pi_s]$ , significando que la adición se efectúa con un sistema con 4 electrones  $\pi$  y un sistema con 2 electrones  $\pi$ , donde los orbitales reaccionan suprafacialmente.

### **d.2. Teoría orbitales moleculares de frontera**

Fukui y col.<sup>20</sup>introdujeron el concepto de energía de estabilización resultante de la interacción de los orbitales moleculares de frontera (OMF).<sup>21</sup> La aproximación de los OMF considera las interacciones entre dichos orbitales de las especies reactivas (dieno y dienófilo). De acuerdo con la misma, la reactividad, regioquímica y estereoquímica de la reacción de DA son controladas por la 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.

Es decir, la teoría de los OMF nos señala que la interacción HOMO-LUMO será mayor cuanto más próximos en energía se encuentren sus orbitales, lo que disminuyen las barreras energéticas en las reacciones DA por mayor estabilización del ET, aumentando la velocidad de reacción.<sup>22</sup> En otras palabras, la reactividad de una reacción DA va a depender de la energía relativa HOMO-LUMO de los distintos componentes, y a menor diferencia de energía, menor es la energía del estado de transición. (Figura 15).

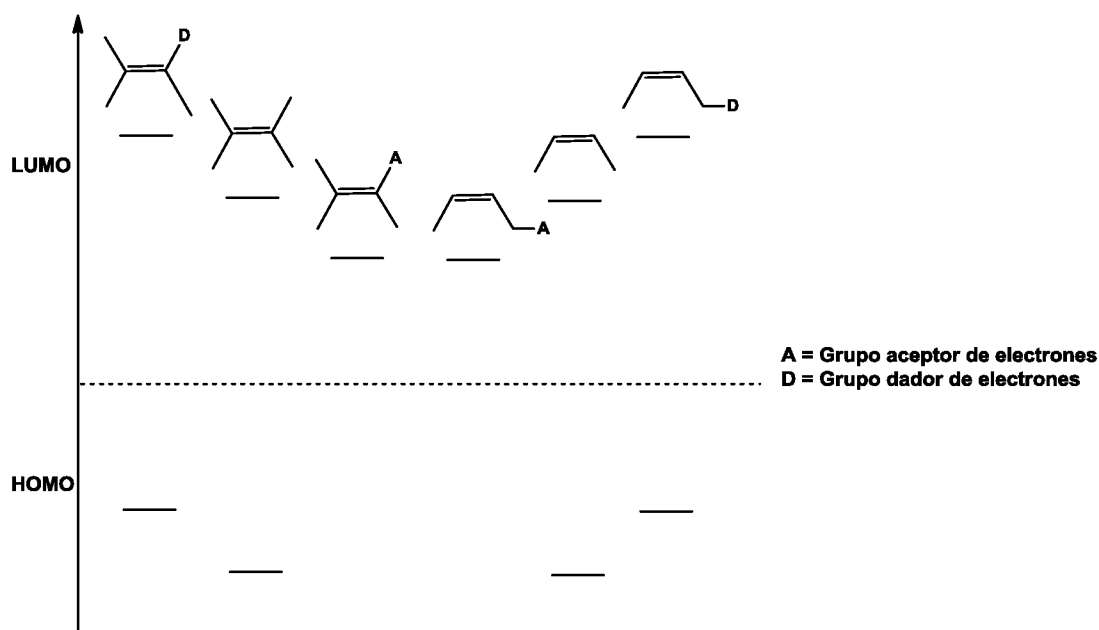


**Figura 15.** Interacción HOMO-LUMO

En las reacciones con *demanda normal de electrones*, la interacción dominante es HOMO del dieno y LUMO del dienófilo, correspondiente a la menor energía de separación entre los OMs. En cuanto a las reacciones con *demanda inversa de electrones* están controladas por la interacción entre HOMO del dienófilo y LUMO del dieno. Para el caso de las reacciones con *demanda neutra de electrones* no hay ninguna interacción dominante.



La reactividad durante el proceso DA depende de esta menor energía de separación entre los OMF, donde se puede observar que los sustituyentes aceptores de electrones disminuyen la energía de ambos orbitales moleculares HOMO y LUMO, mientras que los sustituyentes dadores de electrones la aumentan (Figura 16).



**Figura 16.** Efectos de los sustituyentes sobre las energías de los orbitales

Por otra parte, la mayoría de las reacciones DA son con DNE, la cual procederá rápidamente entre un dieno rico en electrones y un dienófilo deficiente de electrones al disminuir la diferencia de energía entre ambos orbitales moleculares. Para este tipo de reacciones Sustmann<sup>23</sup> ha propuesto una correlación entre las diferencias de energía del  $HOMO_{Dieno} - LUMO_{Dienófilo}$  y el logaritmo de las constantes de velocidad en las cicloadiciones de butadienos

sustituidos con anhídrido maleico y tetracianoetileno, respectivamente. Esta correlación ha soportado cuantitativamente el modelo teórico de reactividad durante muchos años.

Asimismo, en las reacciones con DIE los efectos electrónicos de los sustituyentes influyen en la reactividad en un sentido inverso al normal. Las reacciones con DIE son ampliamente empleadas en la síntesis de compuestos heterocíclicos, hidratos de carbono y en la química de los productos naturales altamente funcionalizados. Por ejemplo, la cicloadición de compuestos 1,3-dicarbonílicos  $\alpha$ -metoximetilen-sustituidos con (E)-dimetoxieteno (Figura 17).<sup>24</sup>

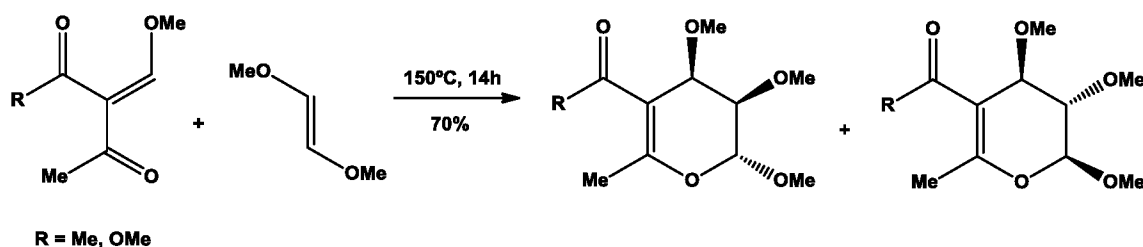
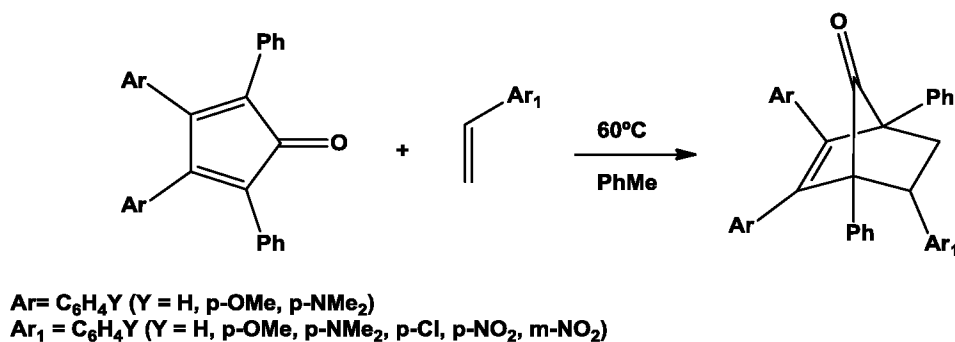


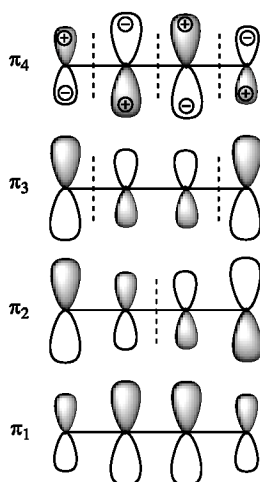
Figura 17. Cicloadición con DIE

En reacciones con *demanda neutra de electrones*, la reactividad es controlada por ambos orbitales moleculares (HOMO y LUMO), lo que indica que ninguna de las interacciones es dominante. Konovalov y Solomonov<sup>25</sup> mostraron reacciones de ciclopentadienonas tetra sustituidas junto a estirenos sustituidos, informando cambios casi insensibles en la velocidad de reacción con los diferentes sustituyentes presentes en el dieno y el dienófilo (Figura 18).



**Figura 18.** Reacción con demanda neutra de electrones

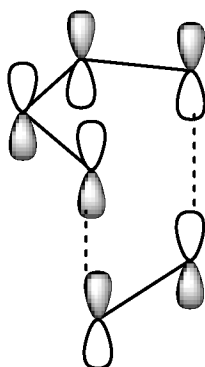
Al tomar el par butadieno-etileno, la teoría de los OMF es útil para explicar la reacción DA normal. Si se analiza el homo del butadieno que corresponde al orbital  $\pi_2$ , se puede observar que la amplitud del coeficiente de los carbonos terminales es mayor que para los internos, lo cual revela que en esta posición la reacción es favorable (*Figura 19*).



**Figura 19.** Orbitales moleculares  $\pi$  del butadieno

Por su parte, el LUMO del etileno a su vez posee un único nodo. El solapamiento tiene lugar entre este OM y el orbital molecular  $\pi_2$  del butadieno que también posee un nodo (*Figura 20*). La densidad electrónica que se libera

de las regiones enlazantes y antienlazantes del butadieno es ganada por la antienlazante del etileno, lo cual corresponde a los cambios de enlace durante la ciclación.



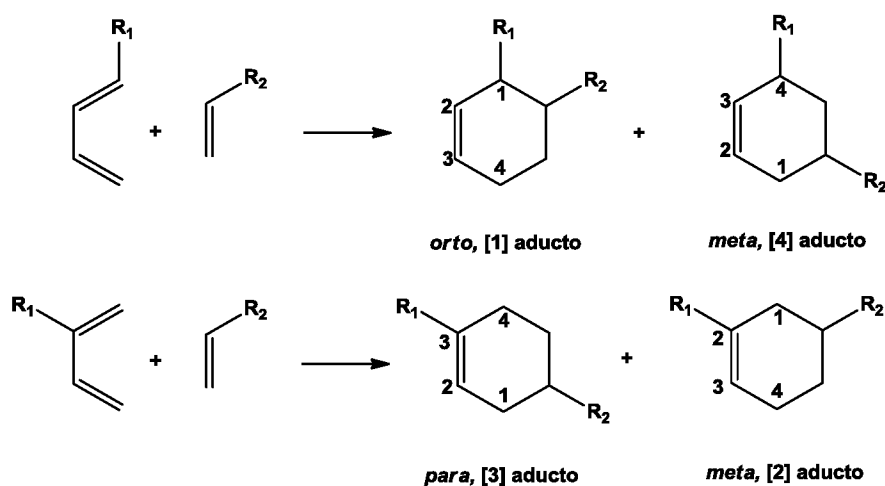
**Figura 20.** Solapamiento positivo entre  $HOMO_{Dieno}$  y  $LUMO_{Dienófilo}$

### e. Regioquímica

La gran utilidad en síntesis orgánica de la reacción DA se basa principalmente en su regio- y estereoselectividad. Cuando un dieno asimétrico reacciona con un dienófilo asimétrico, se pueden formar dos aductos regioisoméricos, lo cual depende de la orientación de los sustituyentes, sin embargo, en la práctica generalmente predomina un producto. Los regioisómeros formados generalmente son nombrados utilizando la nomenclatura clásica de los bencenos disustituidos: *orto*, *meta*, *para*. Sin embargo, esta forma de nombrarlos se dificulta cuando los dienos y dienófilos están di- tri- o tetrasustituidos.<sup>26</sup>

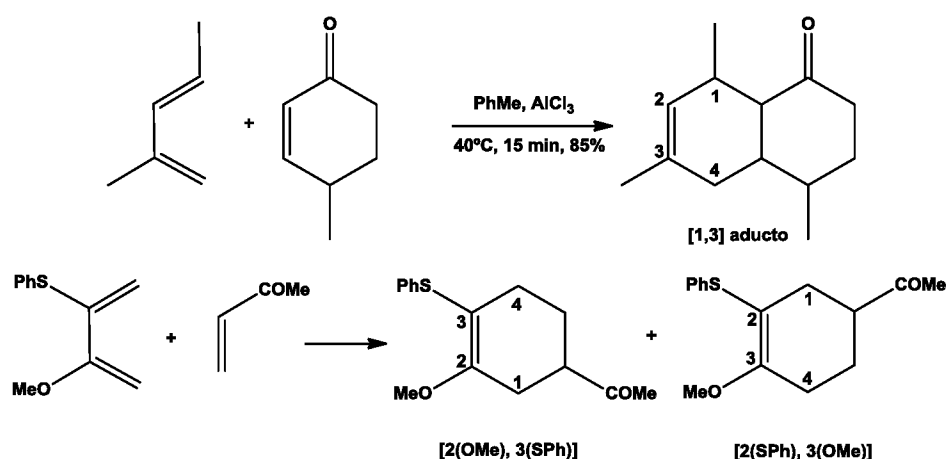
Por consiguiente, se propuso una nueva nomenclatura,<sup>27</sup> donde los átomos originales del dieno que forman el anillo de seis miembros serán numerados del uno al cuatro, el número más bajo siendo el átomo más cercano al grupo más

aceptor de electrones unido al átomo del dienófilo original. La relación de posición de los sustituyentes se identifica ahora por un simple número dentro de un corchete seguido de la palabra aducto (*Figura 21*).



**Figura 21.** Regioquímica en reacciones DA dienos monosustituídos

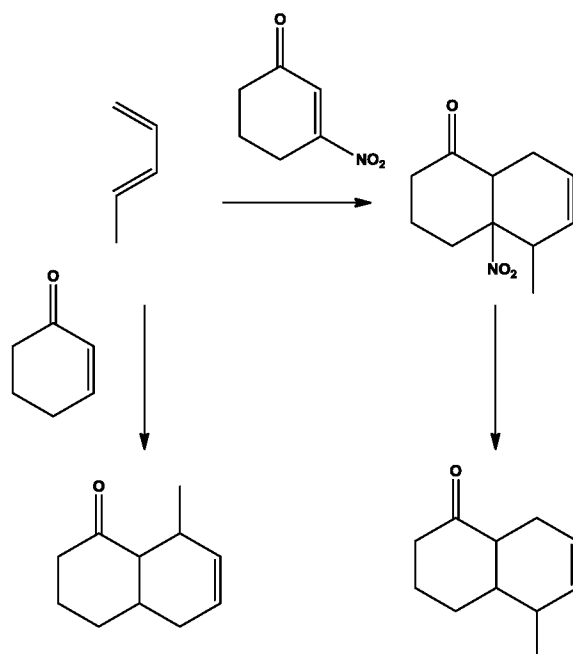
Así mismo, la descripción regioquímica de los productos de cicloadición de dienos que tienen dos o más grupos funcionales diferentes en su estructura, puede requerir incorporar los nombres de los sustituyentes en la nueva notación<sup>28</sup> (*Figura 22*).



**Figura 22.** Regioquímica en reacciones DA con dienos disustituídos

La regioselectividad de las reacciones DA no solo depende de la naturaleza y el número de los sustituyentes presentes en los dienos y los dienófilos, sino también, de las condiciones de reacción tales como: temperatura, catalizadores, presión, solvente, etc. Por lo general, los butadienos 1-sustituidos que reaccionan con dienófilos monosustituidos dan principalmente el orto, [1,2] aducto, mientras que los butadienos sustituidos en posición 2, predomina el isómero para, [1,4]. De todas maneras, se han observado muchas excepciones a esta regla, por lo cual predecir la regioselectividad sigue siendo un buen desafío. En el caso de dienos con dos sustituyentes diferentes, uno de ellos frecuentemente trabaja como regiodirector, controlando la regioquímica de la reacción.

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 y tiofenilos son útiles en este sentido. Se puede observar que al emplear el grupo nitro en la reacción de la 3-nitrociclohexenona con 1,3-pentadieno rinde un aducto con orientación diferente al obtenido en la reacción de la ciclohexanona con el mismo dieno<sup>29</sup> (*Figura 23*).



**Figura 23.** Reacción DA orientada por grupo nitro.

Como se mencionó anteriormente, las condiciones de reacción también juegan un papel importante en la regioselectividad de las reacciones DA. Por ejemplo, durante la adición de acroleína a isopreno, en presencia de cloruro de estaño (IV) como catalizador, hay un fuerte incremento del aducto *para*, casi volviéndose el producto exclusivo de la reacción con altos rendimientos del isómero esperado.

#### **f. Estereoquímica**

La alta estereoselectividad de las reacciones DA es quizás la característica que más justifica su aplicación en la síntesis de complejos productos naturales. Pueden lograrse más de cuatro centros quirales al reaccionar un dieno y un dienófilo.

Las reacciones pericíclicas son reacciones suprafaciales y esta manera de formar enlaces preserva en el cicloaducto la estereoquímica relativa de los sustituyentes en  $C_1$  y  $C_4$  y en  $C_1$  y  $C_2$  de los pares dieno y dienófilo, respectivamente. La estereoquímica relativa de los sustituyentes en el nuevo centro estereogénico es fijada por dos posibles uniones suprafaciales llamadas *endo* y *exo*. El modo de ataque *endo* es un arreglo espacial donde los sustituyentes más voluminosos del dieno y del dienófilo están uno arriba del otro, mientras que en el modo *exo*, el lado más voluminoso de uno de los componentes se adiciona al lado más chico del otro. Considerando la regioselectividad y la selectividad de la reacción, un número considerable de isómeros puede, en principio, ser producido. Sin embargo, la cicloadición de DA como se sabe es una reacción altamente selectiva y en consecuencia sólo uno o un número muy limitado de isómeros son obtenidos (Figura 24).

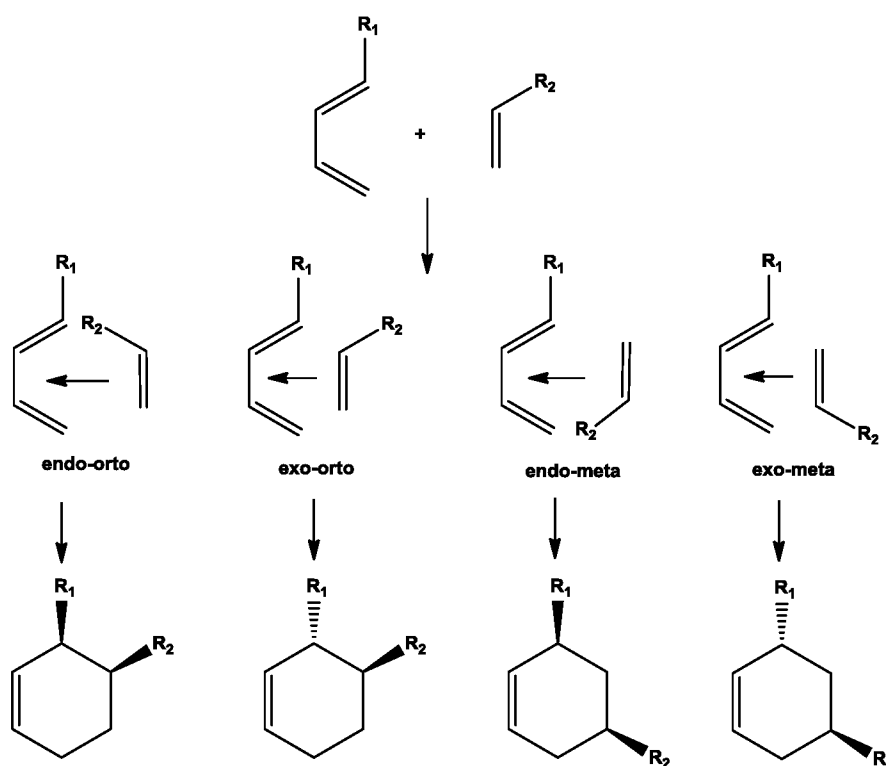


Figura 24. Posibles isómeros en reacción DA



La adición *exo* se esperaría ser favorecida por sufrir menos interacción repulsiva o impedimento estérico. No obstante, 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-.<sup>30</sup> Un ejemplo típico es la reacción de ciclopentadieno con anhídrido maleico, los cuales a temperatura ambiente rinden el aducto *endo*, que es luego convertido a el aducto *exo* más estable termodinámicamente al elevar la temperatura a 200°C a través de una reacción retro DA seguida por una re-adición (Figura 25).

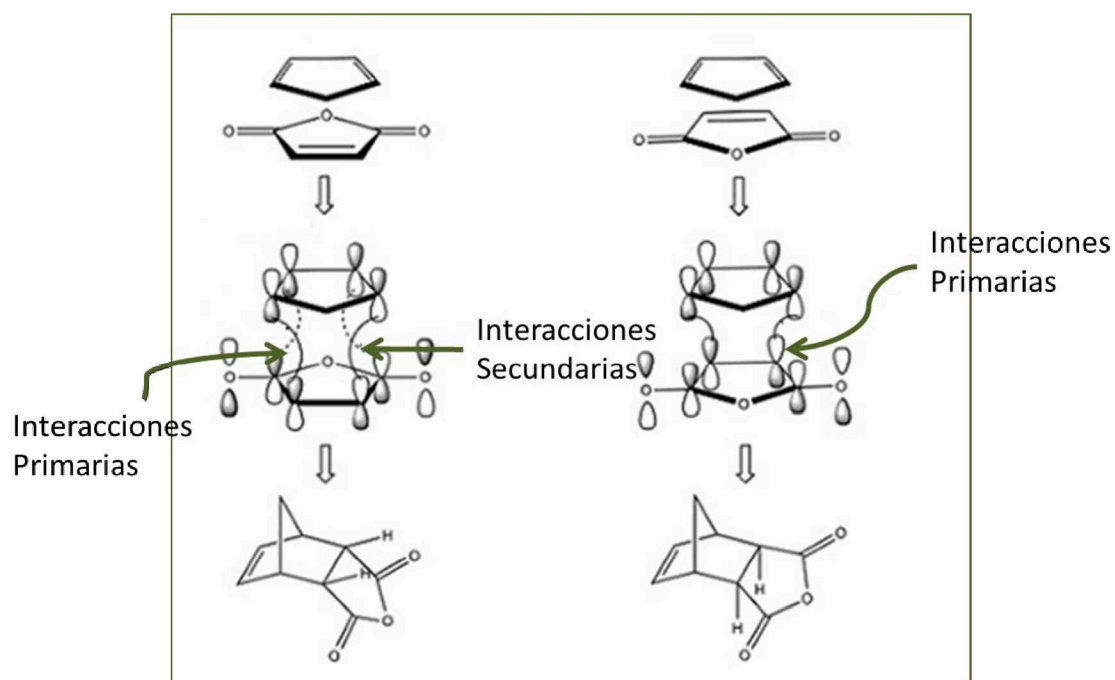


Figura 25. Adición endo y exo en reacción DA

La preferencia *endo* generalmente observada ha sido justificada por la interacción secundaria de los orbitales moleculares, ya sea por interacciones inductivas o transferencias de carga y por la relación geométrica del solapamiento de los orbitales  $\pi$  en los centros primarios.<sup>31</sup> Sin embargo, debe considerarse más de un efecto para entender la estereoselectividad *endo:exo*.

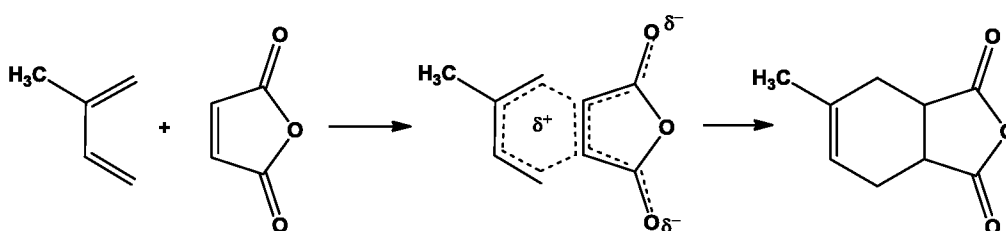
#### **g. Reacción Diels-Alder polar (DAP)**

Existe una opinión predominante<sup>32</sup> sobre las reacciones DA las cuales proceden a través de un mecanismo concertado y sincrónico, indiferente al tipo de solvente utilizado cuando los reactivos son neutros y no polares, tanto unos como otros estarán solo débilmente solvatados mediante interacciones débiles dipolo-dipolos inducidos y fuerzas de dispersión. Los estados de transición también serán neutros y no polares. La acción del disolvente será débil y la reacción se efectuará a velocidades muy parecidas en disolución y en fase vapor. Esto es verdad para una serie de reacciones de hidrocarburos como por ejemplo la dimerización DA del ciclopentadieno.

En el caso de las reacciones en que los reactivos y los productos de reacción son neutros pero polares, la velocidad de reacción es algo más grande en disolución que en fase gaseosa y tanto más elevada en disolución cuanto más polar sea el disolvente.

Esto se debe a que los estados de transición para estas reacciones contienen sistemas deslocalizados que son más polares y más polarizables que los sistemas menos deslocalizados de reactivos y productos de reacción. Un

ejemplo claro es la cicloadición DA entre el isopreno y el anhídrido maleico, el estado de transición en esta reacción tiene una estructura deslocalizada cíclica análoga al benceno la cual está más polarizada que los reactivos debido a que los oxígenos carboxílicos experimentan un aumento de carga debido a la conjugación con el anillo, por lo cual la reacción será tanto más rápida cuanto más polar sea el disolvente (*Figura 26*).



**Figura 26.** Reacción DA entre isopreno y anhídrido maleico

Breslow y Guo<sup>32</sup> evidenciaron este comportamiento en el estudio de reacciones de DAP, llevadas a cabo en agua, así como en otros disolventes polares tales como dimetilformamida y etileno glicol, donde se manifiesta un notable aumento de la velocidad, por ejemplo la reacción entre 1,3-ciclopentadieno y metil-vinil-cetona, es 740 veces más rápido en agua. Ellos propusieron varias explicaciones para este efecto, tales como un aumento en la concentración eficaz debido a interacciones hidrofóbicas o la estabilización de enlaces de hidrógeno del estado de transición.

**h. Bibliografía**

1. O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 460, 98 (1928)
2. W. Carruthers, "*Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*", Pergamon, Oxford, (1990).
3. (a) F. Fringuelli, A. Taticchi, "*Dienes in the Diels-Alder Reaction*", Wiley, New York, (1990); (b) F. Fringuelli, A. Taticchi, "*The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*", Wiley, New York, (2002).
4. M. E. Jung, C. A. McCombs, Y. Takeda, Y-G. Pan, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6677 (1981).
5. S. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Schuda, *Organic Synthesis*, 61, 147 (1983).
6. S. Danishefsky, C. F. Yan, R. K. Singh, R. B. Gammill, P.M. McCurry, N. Fritsch, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 7001 (1979).
7. E. J. Corey, H. Estreicher, *Tetrahedron Lett.*, 22, 603- 606 (1981)
8. (a) A. Zamojsky, A. Banaszek, G. Grynkwiecz, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 40, 1 (1982); (b) S. David, A. Libineau, L.M. Vatele, *Nouv. J. Chim.*, 4, 547 (1980); (c) M.E. Jung, K. Shishido, L. Light, L. Davis, *Tetrahedron Lett.*, 4607 (1981).
9. (a) J. Jurczak, A. Golebiowsky, M. Chmielewski, S. Filipek, *Synthesis*, 41 (1979); (b) J. Jurczak, A. Golebiowsky, T. Bauer, *Synthesis*, 928 (1986).
10. (a) S.J. Danishefsky, E. Larson, D. Askin, N. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1246 (1985); (b) S.J. Danishefsky, W.H. Pearson, D.F. Harvey, C. J. Maring, J.P. Springer, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1256 (1985); (c) S.J. Danishefsky, C. J. Maring, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1269, (1985).

- 11.** (a) E. Wenkert, S. R. Piettre, *J. Org. Chem.*, 53, 5850 (1988); (b) E. Wenkert, P. Moeller, S. R. Piettre, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7188 (1988).
- 12.** (a) J. Saüer, R. Sustmann, *Angew. Chem.*, (Int. Ed. Engl.), 9, 779 (1980); (b) 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); (c) 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); (d) M.J.S. Dewar, A. B. Pierini, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 203 (1984); (e) M.J. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5771 (1986); (f) F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb, M. J. Field, I. H. Hillier, M. f. Guest, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1051 (1985); (g) M. T. H. Liu, C. Schmidt, *Tetrahedron*, 27, 5289 (1971); (h) E. Ciganek, *Org. React.*, 32, 1 (1984).
- 13.** (a) D.B. Gorman, P. G. J. Gassman, *J. Org. Chem.*, 60, 977 (1995); (b) B. de Pascual-Teresa, T. L. Houk, *Tetrahedron Lett.*, 37, 1795 (1996)
- 14.** (a) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, 4, 57 (1971); (b) R. D. Bach, J. J. McDouall, H. B. Schlegel. *J. Org. Chem.*, 54, 2931 (1989); (c) R. J. Loncharich, F. K. Brown, K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, 54, 1129 (1989); (d) R. Gompper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 312 (1969); (e) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 779 (1980).
- 15.** A. Rauk, "Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc. (2001).
- 16.** M. Taagepera, E. R. Thorton. *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1168 (1972).
- 17.** A. Wassermann. "The Diels-Alder Reactions", Elsevier, Amsterdam, (1965).

18. (a) R. B. Woodward, T. J. Katz, *Tetrahedron*, 5, 70 (1959); (b) M. J. Dewar, S. Olivella, J. J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5771 (1986); M. T. H. Liu, C. Schmidt, *Tetrahedron*, 27, 5289 (1971).
19. R.B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int.Ed. Engl.*, 8,79 (1969).
20. K. Fukui, H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Japa.*, 40, 2018 (1967)
21. A. Konovalov, V. Kiselev, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, 52, 293 (2003).
22. R. Bruckner, "Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms", Harcourt Academic Press: USA (2002)
23. R. Sustmann, R. Shubert, *Angew. Chem.*, 76, 603 (1982).
24. (a) R.R. Schmidt, M. Maier, *Tetrahedron Lett.*, 23,1789 (1982); (b) G. Desimoni, G. Tacconi, *Chem. Rew.*, 75, 651 (1975); (c) D. L. Boger, S. N. Wienreb, "*Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*".Organic Chemistry, a series of Monographs, 47, Academic Press, New York (1987); (d) D. B. Gorman, I. A. Tomlinson, *Chem. Commun.*, 25, (1998).
25. A. I. Konovalov, B. N. Solomonov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR. Ser. Khim.*, 211, 1115 (1973).
26. T. Inukai, T, Kojima. *J. Org. Chem.*, 36, 924 (1971).
27. C. Shi, Q. Zhang, K. K. Wang. *J. Org. Chem.*, 64, 925 (1999).
28. (a) E. C. Angell, F. Fringuelli, L. Minuti, F. Pizzo, A. Taticchi, E. Wenkert, *J. Org. Chem.*, 51, 5177 (1986); (b) M.B. Trost, W.C. Vladuchick, A. J. Bridges, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 3554 (1980); (c) P. J. Proteau, P.B. Hopkins, *J. Org. Chem.*, 50, 141 (1985).
29. H. Ono, H. Miyake, A. Kaji, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 33 (1982).

**30.** (a) I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, New York. (1976); D. Ginsburg, *Tetrahedron*, 27, 3095 (1967).

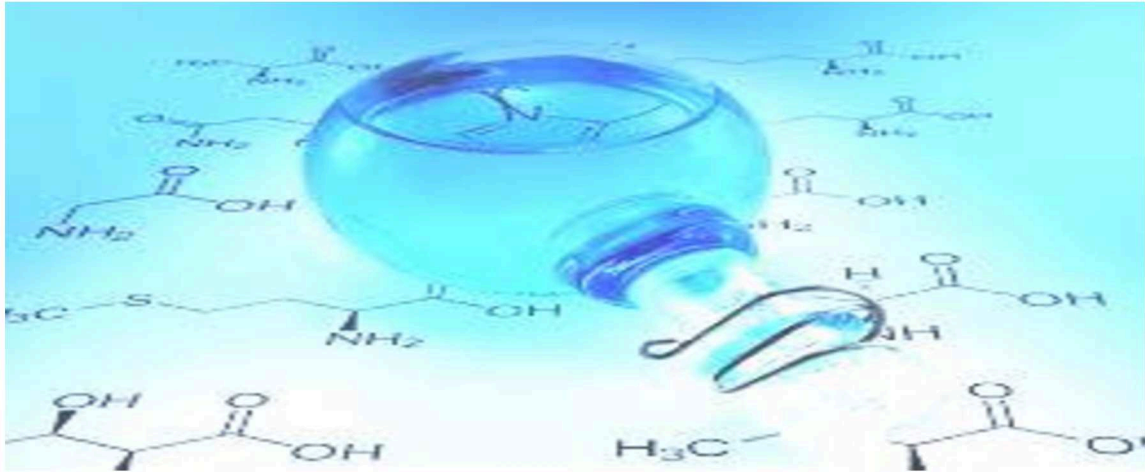
**31.** (a) R. Woodward, H.J. Baer, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 645 (1944); (b) W. C. Herndon, L. H. Hall, *Tetrahedron Lett.*, 3095 (1967); (c) J. Saüer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 19, 779 (1980); (d) I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", Wiley, New York. (1976); (e) D. Ginsburg, *Tetrahedron*, 39, 2095 (1983); (f) A. Wassermann, *J. Chem. Soc.*, 1511 (1935); (g) A. Wassermann, *J. Chem. Soc.*, 432 (1936); (h) A. Wassermann, *Trans. Faraday Soc.*, 35, 841 (1939).

**32.** (a) F. Carey, R. Sunderberg, "Advanced Organic Chemistry": Part B: Reactions and Synthesis (5th ed), New York: Springer (2007); (b) J. J. Gajewski, K.B. Peterson, J. R. Kagel, *J. Am. Chem. Soc.*, 109(18), 5545 (1987); (c) E. Goldstein, B. Beno, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 118(25), 6036 (1996); (d) K. N. Houk, Y. T. Lin, F. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, 108(3), 554–6 (1986); (e) M.G. Evans, E. Warhurst, *Trans. Faraday. Soc.*, 34, 614 (1938); (f) R. B. Woodward, T. Katz. *Tetrahedron*, 5, 70 (1959); (g) R. B. Woodward, R. Hoffman. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 8, 781 (1969).

**33.** R. Breslow, T. Guo, *J. Am. Chem. Soc.*, 110(17), 5613 (1988).







# ***CAPÍTULO II***

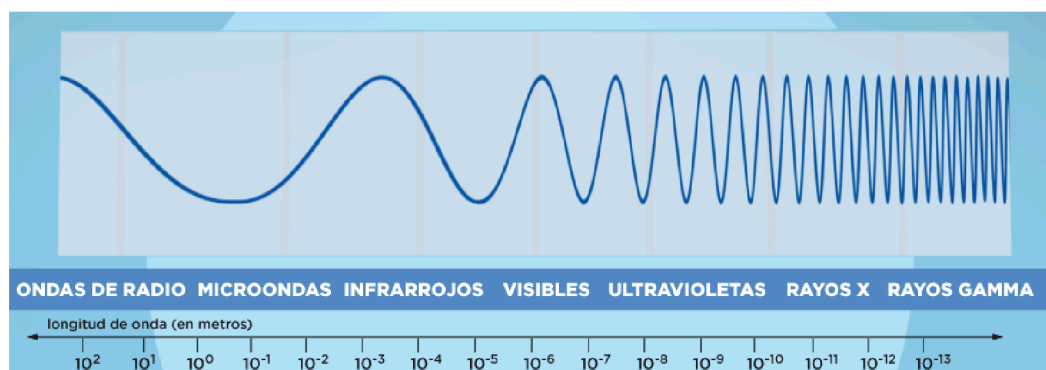
## ***Microondas***



### a. Aspectos Generales

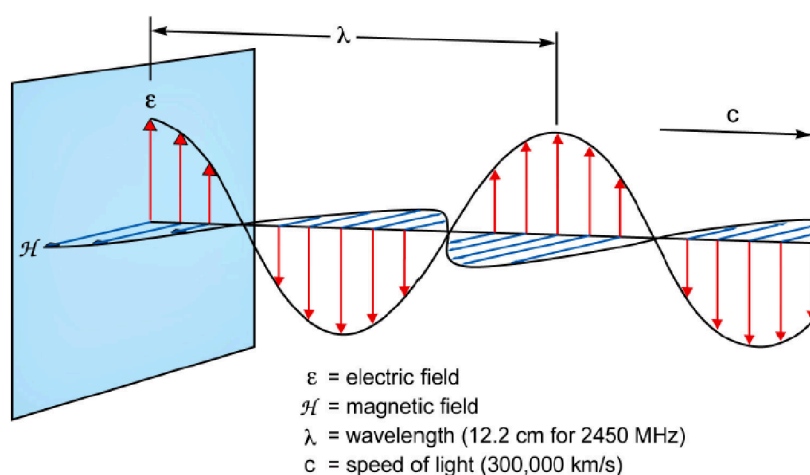
El espectro electromagnético es el conjunto de todas las radiaciones posibles, este se extiende desde la radiación de menor longitud de onda, como son los rayos gamma hasta las ondas de mayor longitud, por ejemplo las de radio. La región de la radiación microonda (MW) se encuentra localizada entre la 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 1*), en esta región de energía electromagnética se afecta la rotación molecular, no siendo involucrada en cambios la estructura molecular.<sup>1</sup>

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 ( $\pm$  0.050) MHz indicando este valor el número de oscilaciones por segundo.



**Figura 1.** Espectro electromagnético

La energía microonda está compuesta por un campo eléctrico y un campo magnético (*Figura 2*). Para el caso de la síntesis con microondas, la energía se transfiere sólo a través del campo eléctrico, aunque en algunos casos la componente magnética se debería considerar apreciable por ejemplo cuando se trabaja con óxidos de metales de transición.<sup>1</sup>



**Figura 2.** Campo eléctrico y magnético de energía microonda

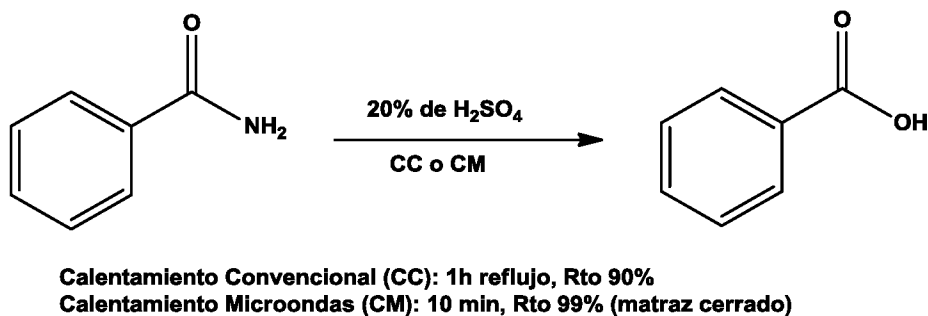
La energía de los fotones de MW es 0,037 Kcal/mol, la cual es muy baja en relación a la energía típica necesaria para escindir los enlaces moleculares (80-120 Kcal/mol); por lo tanto, las MW no afectarán a la estructura de una molécula orgánica. En la excitación de las moléculas, el efecto de absorción de microondas es puramente cinético.<sup>1</sup>

### **b. Historia**

Se conoce hace un largo tiempo que el aumento de la temperatura que sufren los alimentos sometidos a la radiación de microondas, es debida al alto contenido de agua en los alimentos, de manera tal, que 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. De hecho, el desarrollo de los hornos microondas para el calentamiento de comida tiene más de 60 años de historia.<sup>2</sup> En los años 70, la construcción del generador de microondas (magnetron), mejoró y simplificó la fabricación en masa de los hornos microondas domésticos, pero no fue sino hasta finales de la década de 1980 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, el desarrollo de esta tecnología en los procesos de síntesis ha sido relativamente lenta, atribuido a la falta de controlabilidad y reproducibilidad, además, de aspectos como la seguridad y bajo grado de comprensión de conceptos básicos sobre el calentamiento dieléctrico por microondas.

Gedye y Raymon J. Giguere en 1986,<sup>3</sup> por primera vez reportaron el uso de irradiación con microondas como forma de calefacción para acelerar las reacciones orgánicas (*Figura 3*) y a partir de ese momento más de 16000 publicaciones han sido realizadas en este campo. Las principales razones de este incremento significativo se deben a la disponibilidad comercial de equipos de MW destinados a síntesis y el desarrollo de técnicas libres de solvente que mejoraron los aspectos de seguridad, pero se debe aún más este exitoso incremento, a los tiempos cortos de reacción reportados con el uso de esta tecnología. Hoy generalmente a este tipo de transformaciones se les denomina síntesis orgánica asistida por microondas (SOAM).<sup>4</sup>



**Figura 3.** 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,<sup>5</sup> el descubrimiento de medicamentos en química medicinal,<sup>6</sup> y adicionalmente se ha incorporado en campos como síntesis de polímeros,<sup>7</sup> nanotecnología,<sup>8</sup> ciencia de los materiales,<sup>9</sup> y procesos bioquímicos.<sup>10</sup>

En cuanto a la parte experimental, la síntesis con irradiación microondas en sus inicios 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.<sup>11</sup> Estos hornos microondas domésticos no han sido diseñados para el riguroso uso del laboratorio, generalmente se corrompen rápidamente por la acción de los ácidos y solventes, 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 de los 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.<sup>12</sup> Sin embargo, aún persistían las dificultades técnicas relacionadas con el calentamiento no uniforme, la agitación y la determinación precisa de la temperatura durante la reacción, en consecuencia se hizo necesario innovar en la tecnología de reactores de microondas que permitieran controlar automáticamente los procesos.

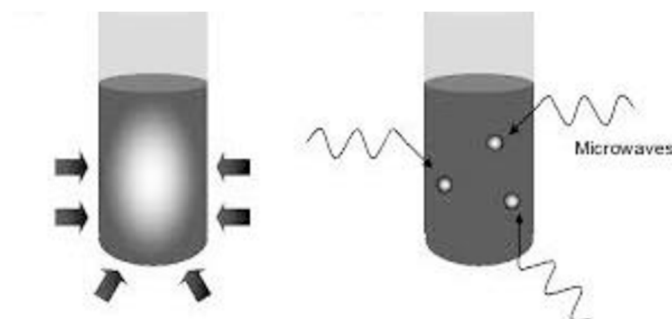
En la actualidad existen una gran variedad de equipos para el uso en transformaciones sintéticas, todos ellos ofrecen sensores de temperatura y presión, agitadores magnéticos, control de potencia, softwares sofisticados y controles de seguridad. Estos nuevos sistemas representan un gran avance para la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

### ***c. Calentamiento de sustancias por microondas***

La síntesis química tradicional fue llevada a cabo a través del calentamiento convencional por medio de una fuente de calor externa (ej. baño de aceite). Este calor producido por la fuente debe atravesar hacia el interior de la muestra pasando primero por las paredes del recipiente hacia el solvente y los reactivos. Este método de calentamiento es lento e ineficiente al transferir

energía al interior del sistema porque dependerá 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 puede dificultar el control de la reacción.<sup>13</sup>

Por otra parte, el calentamiento con MW es un proceso diferente. Las microondas se acoplan directamente con las moléculas que están presentes en la mezcla de reacción, lo que 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 4*). Este tipo de calentamiento eficiente producido por las microondas es denominado "calentamiento dieléctrico",<sup>14</sup> el cual dependerá directamente de la capacidad del material, sustancia o mezcla reactiva de absorber energía microondas y convertirla en calor.



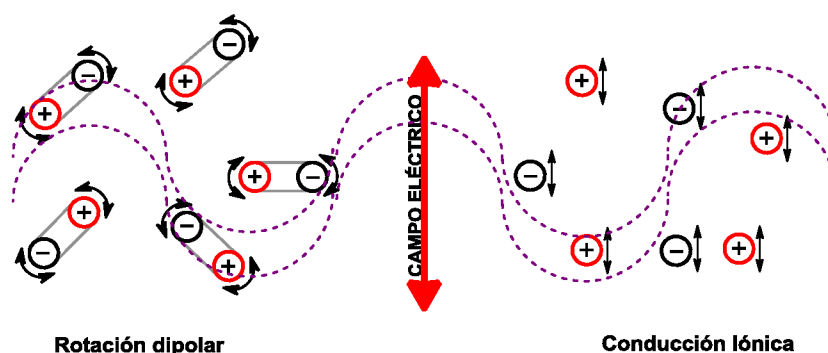
**Figura 4.** Calentamiento convencional Vs calentamiento microondas



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*.

**c.1. Mecanismo de rotación dipolar:** para generar calor al ser irradiado 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 disolvente y/o sustrato asumirá este mecanismo de transferencia de energía. Asimismo, la cantidad de calor generado es directamente proporcional a la habilidad de alinearse 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 5*).<sup>13</sup>

**c.2. 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.<sup>13</sup>



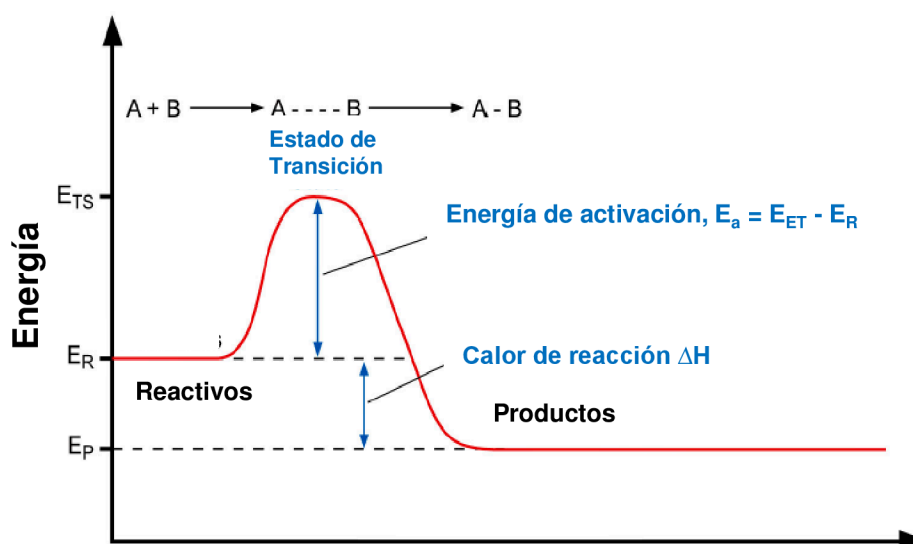
**Figura 5.** Mecanismos de transferencia de energía

Particularmente, son de gran importancia los efectos de la conducción iónica cuando se está trabajando con líquidos iónicos y microondas, ya que este mecanismo, es más fuerte que el mecanismo de rotación dipolar en cuanto a la generación de calor se refiere (*Figura 5*).<sup>13</sup>

#### **d. Incremento en la velocidad de reacción**

En una reacción química típica donde se combinan los reactivos A y B tienen un cierto nivel de energía ( $E_R$ ). Los reactivos A y B deben colisionar en la orientación geométrica correcta para que lleguen a ser activados al nivel de

energía más alto, el estado de transición ( $E_{ET}$ ). La diferencia entre estos niveles de energía ( $E_{ET}-E_R$ ) es la energía de activación ( $E_a$ ). Esta energía de activación, es la energía que el sistema debe absorber desde su entorno con el fin de iniciar la reacción. Una vez absorbida la suficiente energía, los reactivos reaccionan rápidamente y retornan a un estado de menor energía ( $E_P$ ) donde se forma el producto (A-B). 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 (Figura 6).<sup>13</sup>



**Figura 6.** Diagrama de energía de activación

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 por ejemplo, un sistema reactivo necesita de 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 dan en la química de MW.<sup>13</sup>

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 que significa que la transferencia de energía es más rápida que lo que la molécula puede relajarse. El resultado es esta rápida transferencia de energía es una condición de no equilibrio y temperaturas instantáneas altas que afectan la cinética del sistema reactivo, lo que a su vez mejora las velocidades de reacción y los rendimientos de los productos. En adición, los tiempos de vida de los complejos activados son de  $10^{-13}$  segundos, por lo tanto, son de mucha más corta duración que la velocidad a la que la energía se transfiere con 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 una 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 microonda.<sup>13</sup>

### **e. Naturaleza del efecto microonda**

El *efecto microonda* o *efecto específico* de microondas, son términos utilizados por algunos autores para describir el efecto que producen las microondas aparte del efecto térmico. El efecto térmico<sup>15</sup> 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 con 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 influencia de la irradiación microonda en la constante de velocidad. Basados en la ecuación de velocidad de reacción de Arrhenius, se tiene la expresión:

$$k = A e^{\frac{-E_a}{RT}}$$

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 con microondas la orientación en la colisión de las moléculas y la energía de activación, pero estos estudios no han sido concluyentes.<sup>16</sup>

El segundo componente es la temperatura (T). Parece claro que el perfil de temperatura se afecta con la energía microonda. La irradiación microonda provoca incremento instantáneo de la temperatura y este fenómeno causa movimientos más rápidos en las moléculas, provocando más acercamiento y mayor número de colisiones, al igual que mayores velocidades de reacción.<sup>17</sup>

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.

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

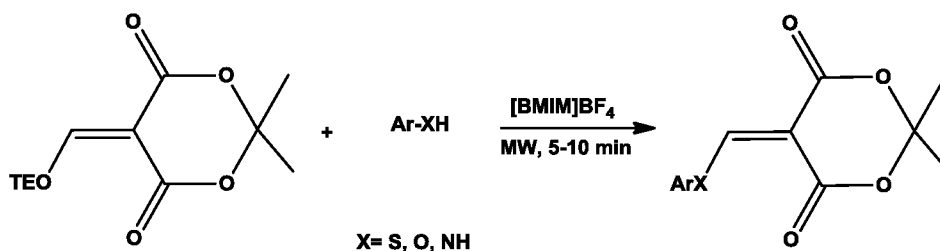
La magnitud del término  $-T\Delta S^\ddagger$  decrece en una reacción bajo irradiación microondas respecto a la reacción con calentamiento convencional. Esto se debe al mayor grado de ordenamiento como consecuencia de la polarización dipolar. Este comportamiento se evidenció en el estudio de las constantes de velocidad para la formación de imidas llevado a cabo por Lewis.<sup>18</sup>

### ***f. Síntesis Orgánica Asistida por Microondas (SOAM)***

En la actualidad, existen numerosos estudios de nuevas tecnologías y métodos para una química verde y sostenible.<sup>19</sup> Es por esto que el calentamiento con microondas en síntesis orgánica se considera 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 al material, además, de las ventajas mencionadas anteriormente como son los cortos tiempos de reacción y 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, se ha ido aumentando el interés del uso combinado de microondas con líquidos iónicos y la síntesis en ausencia de solventes orgánicos.

La mayoría de líquidos iónicos (LIs) 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. Estos tienen un carácter iónico y polar que absorbe la radiación MW eficientemente y transfieren energía rápidamente por conducción iónica.<sup>20</sup> Un amplio número de investigaciones demuestran claramente el potencial de los líquidos iónicos en SOAM empleados como disolvente, co-disolvente, aditivos y/o catalizador, siendo evidentes las ventajas de la sinergia derivada de la utilización combinada de MW y ILs.<sup>21</sup> Un ejemplo, es la sustitución nucleofílica realizada por Guo y Yuan cuando utilizaron anilina, tiofenol y fenol como

reactivos nucleofílicos para reaccionar con 5-(ethoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-dione para obtener el producto esperado en buenos rendimientos. Las sustituciones nucleofílicas muestran que el orden de nucleofilicidad es  $\text{ArNH}_2 > \text{ARS} > \text{ArO}$ .<sup>22</sup> (Figura 7)



**Figura 7.** Sustitución nucleofílica con LI como medio de reacción

Asimismo, el desarrollo de procedimientos sintéticos en ausencia de disolvente y radiación 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 interaccionan directamente con los reactivos haciendo más eficientes las reacciones químicas, sin que estén moderadas o impedidas por los disolventes.



**g. Bibliografía**

1. B. L. Hayes, *"Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light"*, CEM Publishing, U.S.A. (2002)
2. C. R. Buffler, *"Microwave Cooking and Processing"*, Van Nostrand Reinhold: New York, 1-68 (1993).
3. (a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Leberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, 27, 179-282 (1986); (b) R. J. Guiguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4945-4948 (1986).
4. (a) A. Loupy, *"Microwaves in Organic Synthesis"*, Wiley- VCH, Weinheim (2002); (b) B. L. Hayes. *"Microwave Synthesis Chemistry at Speed of Light"*. CEM Publishing, U.S.A. (2002); (c) N. C. Matthews, P. Lidström, J. P. Tierney, *"Microwave-Assisted Organic Synthesis"*, Blackwell Publishing, Oxford (2005); (d) C. O. Kappe, A. Stadler, *"Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry"*, Wiley- VCH, Weinheim (2005); (e) A. Loupy, *"Microwaves in Organic Synthesis"*, 2nd ed. Wiley- VCH, Weinheim (2006); (f) M. Larhed, K. Olofsson, *"Microwave Methods in Organic Synthesis"*, Springer, Berlin (2006); (g) E. Van der Eycken, C. O. Kappe, *"Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles"*, Springer, Berlin (2006); (h) R. A. Abramovitch, *Organic Preparations and Procedures International*, 23, 685-711 (1991); (i) S. Caddick, *Tetrahedron*, 51, 10403-10432 (1995); (j) P. Lidström, J. P. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57, 9225-9283 (2001); (k) C. O. Kappe. *Ang. Chem. In. Ed.*, 43, 6250-6284 (2004); (l) B. Hayes, *Aldrichimica Acta*, 37, 66-77 (2004); (m) B. Ondruschka, W. Bonrath, *Chimia*, 60, 326-329 (2006); (n) C. O. Kappe, *Chimia*,

60, 308-312 (2006); (o) C. O. Kappe, *Chemical Society Reviews*, 37, 1127-1139 (2008).

5. (a) I. R. Baxendale, S. V. Ley, M. Nessi, C. Piutti, *Tetrahedron*, 58, 6285-6304 (2002); (b) D. D. Artman, A. W. Grubbs, R. M. Williams, *Journal of the American Chemical Society*, 129, 6336-6342 (2007); (c) P. Appukkuttan, E. Van der Eycken, *Topics in Current Chemistry*, 266, 1-47 (2006).

6. (a) J. L. Krstenansky, I. Cotterill, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 4, 454-461 (2000); (b) M. Larhed, A. Hallberg, *Drug Discovery Today*, 6, 406-416 (2001); (c) B. Wathey, J. P. Tierney, P. Lidström, J. Westman, *Drug Discovery Today*, 7, 373-380 (2002); (d) N. S. Wilson, G.P. Roth, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 5, 620-629 (2002); (e) K. Ersmark, M. Larhed, J. Wannberg, *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 7, 417-427 (2004); (f) C. O. Kappe, D. Dallinger, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5, 51-64 (2006); (g) F. Mavandadi, A. Pilotti, *Drug Discovery Today*, 11, 165-174 (2006); (h) A. Chighine, G. Sechi, M. Bradley, *Drug Discovery Today*, 12, 459-464 (2007); (i) W. D. Shipe, F. Yang, Z. Zhao, S. E. Wolkenberg, M. B. Nolt, C. W. Lindsley, *Heterocycles*, 70, 655-689 (2006).

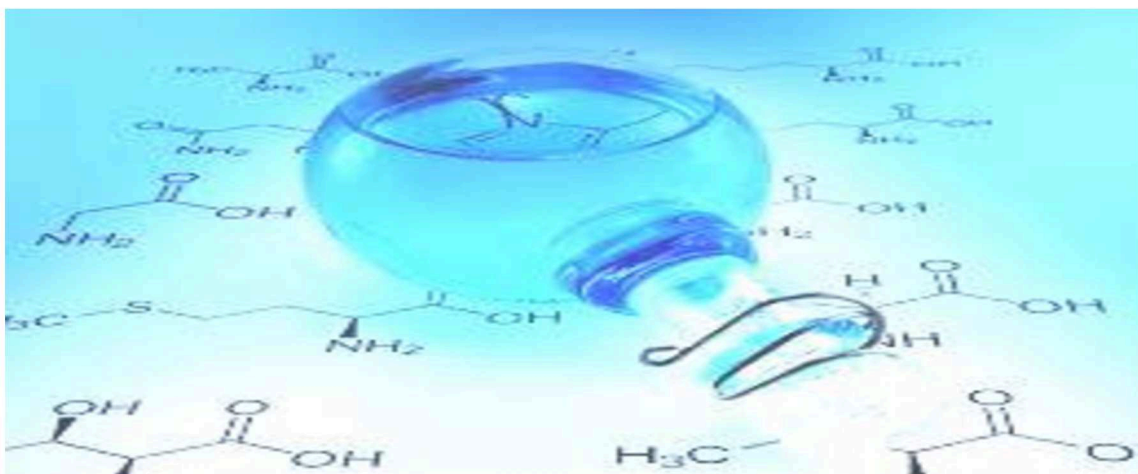
7. (a) D. Bogdal, P. Penczek, J. Pielichowski, A. Prociak, *Advances in Polymer Science*, 163, 193-263 (2003); (b) F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromolecular Rapid Commun.* 28, 368-386 (2007); (c) D. Bogdal, A. Prociak, "Microwave-Enhanced Polymer Chemistry and Technology", Blackwell Publishing, Oxford (2007); (d) C. Zhang, L. Liao, S. Gong, *Green Chemistry*, 9, 303-314 (2007); (e) S. Sinwell, H. Ritter, *Australian Journal of Chemistry*, 60, 729-743 (2007).

8. (a) M. Tsuji, M. Nishizawa, Y. Nishizawa, M. Kubokawa, T. Tsuji, *Chemistry - A European Journal*, 11, 440-452 (2005); (b) G. A. Tompsett, W. C. Conner, K. S. Yngvesson. *Chem. Phys. Chem.*, 7, 296-319 (2006); (c) F. Langa, P. De la Cruz, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10, 766-782 (2007).
9. (a) S. Barlow, S. R. Marder, *Advanced Functional Materials*, 13, 517-517 (2003); (b) Y. J. Zhu, W. W. Wang, R. J. Qi, X. L. Hu, *Angewandte Chemie-International Edition*, 43, 1410-1414 (2004); (c) J. Perelaer, B. J. de Gans, U. S. Schubert, *Advanced Materials*, 18, 2101-2104 (2006); (d) S. H. Jhung, T. Jin, Y. K. Hwang, J. S. Chang, *Chemistry - A European Journal*, 13, 4410-4417 (2007); (e) C. J. Millos, A. G. Whittaker, E. K. Brechin, *Polyhedron*, 26, 1927-1933 (2007).
10. (a) J. M. Collins, N. E. Leadbeater, *Organic and Biomolecular Chemistry*, 5, 1141-1150 (2007); (b) J. R. Lill, E. S. Ingle, P. S. Liu, V. Pham, W. N. Sandoval. *Mass Spectrometry Reviews*, 26, 657-671 (2007); (c) W. N. Sandoval, V. Pham, E. S. Ingle, P. S. Liu, J. R. Lill, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 10, 751-765 (2007); (d) B. Rejasse, S. Lamare, M. D. Legoy, T. Besson, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22, 518-526 (2007).
11. (a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Leberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.*, 27, 179-282 (1986); (b) R. J. Guiguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.*, 27, 4945-4948 (1986).
12. (a) A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin. F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Matché, *Synthesis*, 1213-1234 (1998); (b) R. S. Varma, *Green Chemistry*, 1, 43-

- 55 (1999); (c) M. Kidawi, *Pure and Applied Chemistry*, 73, 147-151 (2001); (d) R. S. Varma, *Pure and Applied Chemistry*, 73, 193-198, (2001); (e) R. S. Varma, *Tetrahedron*, 58, 1235-1255 (2002); (f) R. S. Varma, "Advances in Green Chemistry: Chemical Syntheses Using Microwave Irradiation". Kavitha Printers, Bangalore (2002); (g) R. S. Varma, Y. Ju, In *Microwave in Organic Synthesis*, 2nd ed (ed. A. Loupy) Wiley-VCH, Weinheim, 362-415 (Chapter 8) (2006); (h) T. Besson, V. Thiéry, J. Dubac, In *Microwave in Organic Synthesis*, 2nd edn (ed. A. Loupy) Wiley-VCH, Weinheim, 416-455, (Chapter 9) (2006).
13. B. L. Hayes, "Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light", CEM Publishing. U.S.A. (2002).
14. (A) D. R. Baghurst, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.*, 20, 1 (1991); (b) C. Gabriel, S. Gabriel, E. H. Grant, B. S. Halstead, D. M. P. Mingos, *Chem. Soc. Rev.*, 27, 213 (1998).
15. (a) C. R. Strauss, R. W. Trainor, *Aust. J. Chem.*, 48, 1665 (1995); (b) F. Langa, P. De la Cruz, A. De la Hoz, A. Diaz-Ortiz, E. Diez-Barra, *Comtemp. Org. Synth.*, 4, 373 (1997).
16. (a) C. H. Jun, J. H. Chung, D. Y. Lee, A. Loupy, S. Chatti, *Tetrahedron Lett.*, 42, 4802-4805 (2001); (b) A. Loupy, L. Perreus, M. Liagre, K. Burle, M. Moneuse, *Pure Appl. Chem.*, 73, 161-166 (2001).
17. M. R. Carballido-Reboredo. Síntesis asistida por microondas de compuestos de interés biológico e industrial: haloarenos, fulvenos, tricloropirrolidonas, azoles y flavonoides, modelado de espectros de absorción electrónica de flavonoides. Universidad de Santiago de Compostela, España (2008).

18. D. A. Lewis, J. D. Summers, J. T. C. Ward, E. McGrath, *J. Polym. Sci.*, 30, 1647-1653 (1992).
19. C. R. Strauss, *Aust. J. Chem.*, 52, 83 (1999)
20. J. M. Levenque, G. Cravotto, *Chimia*, 60, 613-620 (2006).
21. R. Martínez-Palou, *J. Mex. Chem. Soc.*, 51(4), 252-26 (2007).
22. S. R. Guo, Y. Q. Yuan, *Synth. Commun.*, 36, 1479-1484 (2006).





# ***CAPÍTULO III***

## ***Líquidos iónicos***





**a. Aspectos generales**

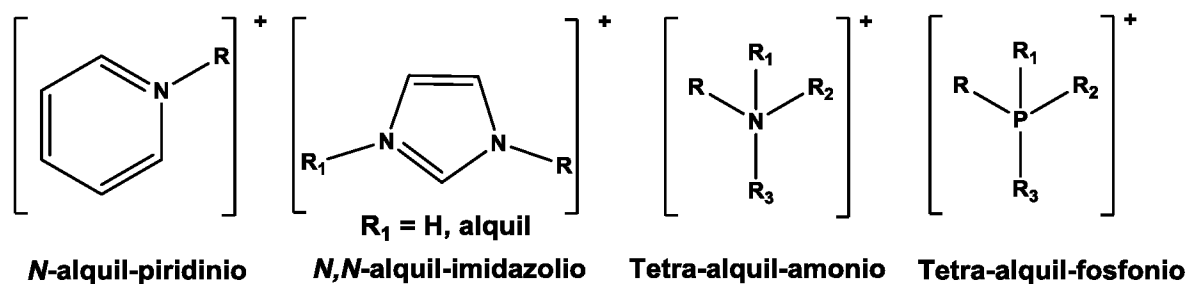
Los líquidos iónicos (LIs) son sales con temperatura de fusión por debajo de 100°C que representan a una nueva clase de solventes con carácter iónico o un tipo de materiales con múltiples y muy diversas aplicaciones. A diferencia de las sales fundidas, los LIs tienen un amplio rango de temperaturas en que son líquidos comparados con las sales tradicionales, además, tienen relativamente baja viscosidad.<sup>1</sup>

La existencia de los LIs no es nueva, incluso muchos de ellos son conocidos hace varios años. Walden<sup>2</sup> en 1914 desarrolló nitratos de alquilamonio, pero su uso principalmente fue en aplicaciones electroquímicas. El interés se aumentó con el descubrimiento de sales líquidas de cloroaluminatos formados por la combinación de cationes heterociclos cuaternarios con cloruro de aluminio. Estos materiales exhibían un gran potencial en una gran variedad de áreas, pero sufrían una extrema susceptibilidad a la humedad.

Por otro lado, la primera publicación en la que los LIs fueron descritos como nuevos medios de reacción y catalizadores para síntesis orgánica surge a finales de los años 80, cuando se empleó cloruro de 1-metil-3-etilimidazolio como solvente y catalizador efectivo en reacciones Friedel-Crafts.<sup>3</sup> Del mismo modo, sales de haluro de fosfonio se utilizaron exitosamente en reacciones de sustitución nucleofílica aromática.<sup>4</sup>

Un importante acontecimiento reportado a principio de los años 90 por Wilkes y colaboradores, fue la estabilización de los líquidos iónicos frente a la humedad reemplazando el cloruro de aluminio por otros aniones, tales como tetrafluoroborato y hexafluorofosfato.<sup>5</sup> A partir de este momento los LIs comienzan a tener un amplio uso experimental.<sup>6</sup>

Los líquidos iónicos están constituidos por un catión orgánico encontrándose entre los más comunes N-alkilpiridinio, N-N`-dialquilimidazolio, tetra-alkilamonio, y tetra-alkilfosfonio (*Figura 1*) y un anión inorgánico poliatómico en la mayoría de los casos, lo cual hace que exista un número indeterminado de los mismos por las múltiples combinaciones que se pueden lograr con los diferentes cationes y aniones, siendo esta propiedad la que hace posible el diseño de LIs para aplicaciones específicas.<sup>7</sup>

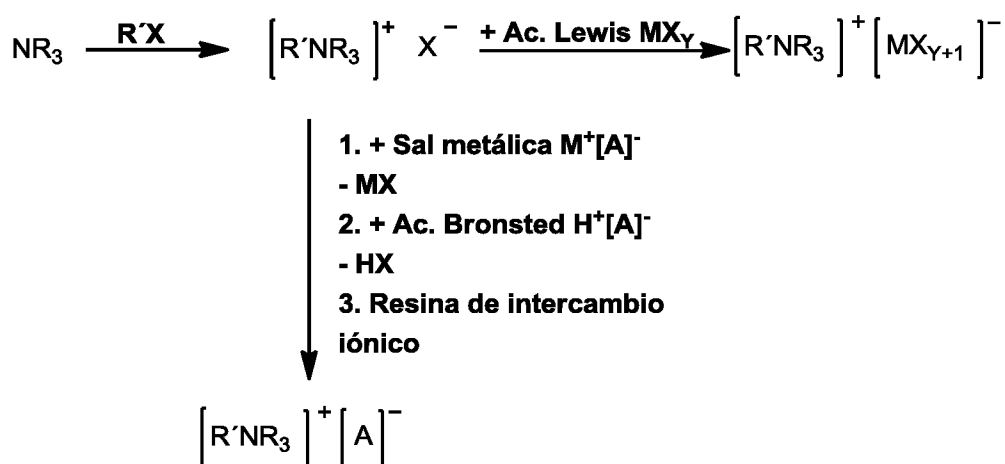


**Figura 1.** Principales cationes orgánicos presentes en líquidos iónicos

### **b. Obtención de líquidos iónicos**

La síntesis de líquidos iónicos se realiza en dos etapas. La primera etapa se inicia por la cuaternización de una sal para de esta forma obtener el catión.<sup>8</sup> En

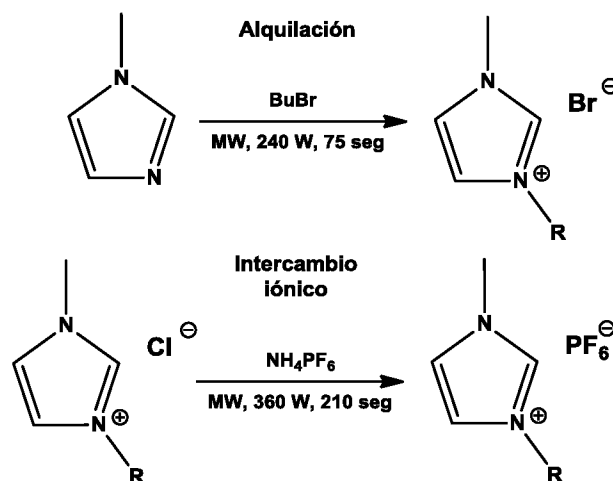
la segunda etapa se logra el producto deseado mediante una reacción de intercambio iónico. La *Figura 2* muestra la preparación de líquidos iónicos ejemplificada por una sal de amonio.



**Figura 2.** Síntesis general de líquidos iónicos

Algunas síntesis de LIs solo requieren la primera etapa, un ejemplo de este caso, es la preparación de nitrato de etilamonio. En otros casos el catión se puede adquirir de forma comercial como sales de haluro, donde solo el intercambio iónico es necesario para formar el líquido iónico.

Las etapas de alquilación e intercambio iónico en este tipo de síntesis pueden necesitar largos tiempos de reacción y altas temperaturas que pueden resultar en un número indeseado de reacciones secundarias y dificultad para obtener los líquidos iónicos. Por esta razón, un amplio número de diferentes métodos han sido publicados para cada una de las etapas mencionadas, métodos que incluyen el uso de microondas y sonicación, entre otros (*Figura 3*).<sup>9</sup>



**Figura 3.** Método no convencional para síntesis de líquidos iónicos

### C. Propiedades físicas y químicas

Las características estructurales de los líquidos iónicos están estrechamente relacionadas con las diversas propiedades físicas y químicas. Desde el punto de vista de sus aplicaciones potenciales, esta relación hace a los líquidos iónicos realmente útiles por la posibilidad de optimizar sus propiedades variando la naturaleza de los cationes y aniones, así como los sustituyentes presentes en sus estructuras.<sup>10</sup>

A continuación se intenta aclarar las relaciones existentes entre las diferentes estructuras de los líquidos iónicos y sus propiedades físicas y químicas más importantes.

#### c.1. Punto de fusión

Dado que el criterio de evaluación de un LI es por definición su punto de fusión, es importante conocer las características de estas sales que permiten entender

los bajos punto de fusión. En general, las sales tradicionales están compuestas por iones pequeños y simétricos que tienen una alta densidad de carga y pueden ser empaquetados en una red cristalina, por lo que el punto de fusión es alto (NaCl~800 °C), pero en la mayoría de los casos el LI tiene baja simetría y el tamaño de sus iones suele ser diferente, por lo que la densidad de carga es menor, el empaquetamiento en la red cristalina se ve afectado y por ende disminuye su punto de fusión.

### ***c.2. Presión de vapor***

Otra de las propiedades más conocida en estos fluidos es su baja presión de vapor frente a los solventes orgánicos volátiles. La baja presión de vapor de los líquidos iónicos se debe a la débil interacción coulombica entre los iones que limitan la formación de pares iónicos necesarios para que se produzca la volatilización de las sales. Esta cualidad es una gran ventaja en los procesos de ingeniería que proporciona mayor facilidad de separación por destilación de los productos de reacción, además, evita la formación de azeótropos entre disolventes y productos, y son más fáciles de manejar.

### ***c.3. Estabilidad térmica***

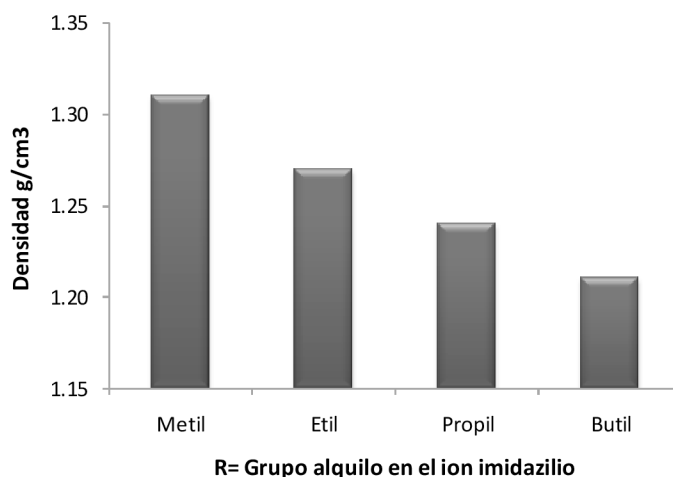
Así mismo, es conocido que los LIs se encuentran en estado líquido en un rango de temperaturas mayor que los disolventes moleculares tradicionales. El límite superior de temperatura de estos fluidos lo determina la temperatura de descomposición térmica del mismo, las cuales se encuentran entre 350-400 °C dependiendo de los iones que los conformen. Los líquidos iónicos que están

compuestos por aniones mas débilmente coordinados, en general son más estables térmicamente, mientras que los sintetizados por protonación directa de una amina o fosfina, tienen estabilidad térmica restringida.<sup>12</sup>

Estudios termogravimétricos han demostrado la relación entre la naturaleza del anión y la temperatura de descomposición térmica de los líquidos iónicos obtenidos por procesos de alquilación, donde 150 °C ha sido considerada como la temperatura máxima de trabajo para la mayoría de las sales cuaternarias de cloruro de amonio, mientras el tetrafluoroborato de 1-etil-3-metilimidazolio (EMIM) es estable hasta cerca de los 300 °C<sup>13</sup> y el [EMIM][(CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N] es estable cerca de los 400 °C.<sup>14</sup> En consecuencia, algunos líquidos iónicos tienen un rango de temperatura mayor donde permanecen como líquidos comparado con el agua y la mayoría de los solventes orgánicos, lo cual permite aplicaciones más extensas como solventes en diferentes condiciones.

#### ***c.4. Densidad***

Los valores de *densidad* de los LIs son superiores a la del agua y exhiben una clara dependencia del tipo de anión y catión que contienen. Se ha demostrado que la densidad tiende a disminuir a medida que el catión orgánico se hace más voluminoso (*Figura 4*).<sup>15</sup> Así mismo, la variación del anión modifica la densidad de estos fluidos con un mayor efecto en algunos casos. Sin embargo, es importante destacar que esta propiedad física de los LI es la que menos se ve afectada por la temperatura y la presencia de impurezas.

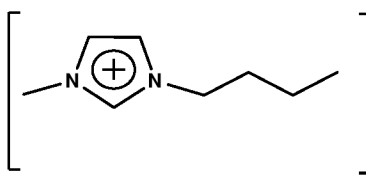


**Figura 4.** Dependencia de la densidad del 1-R-3-metilimidazolio sobre el tipo de radical alquilo

### c.5. Viscosidad

En general, la viscosidad de los líquidos iónicos es mayor que la de los solventes convencionales y está comprendida entre 10-500 cP (Agua  $\approx$  0.9 cP). A diferencia de la densidad esta propiedad presenta una fuerte dependencia con la temperatura<sup>16</sup> y la presencia de impurezas.<sup>17</sup> Ambos iones intervienen directamente en la viscosidad de las sales, entre mayor sea el número de interacciones tipo Van der Waals y la tendencia a formar puentes de hidrógeno, más aumentará la viscosidad (*Figura 5*). Se puede observar que la transición desde el ion triflato  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$  al ion  $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$ , y desde el ion trifluoroacetato  $\text{CF}_3\text{COO}^-$  al ion  $n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}^-$  revela un incremento evidente en la viscosidad. Es claro que las interacciones fuertes de Van der Waals en el caso de los iones  $n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$  y  $n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}^-$  resulta en una viscosidad más alta del líquido iónico. La comparación de las viscosidades de  $[\text{BMIM}]\text{CF}_3\text{SO}_3$  con  $[\text{BMIM}](\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}$ , revela una viscosidad más baja a pesar de las fuertes interacciones de van der

Waals presentes en los líquidos iónicos con el ion  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ . En este caso, la inhibición casi completa de los puentes de hidrógeno compensa en exceso del incremento esperado en la viscosidad.<sup>18</sup>

	Anión [A] <sup>-</sup>	$\eta$ [cP]
	$\text{CF}_3\text{SO}_3^-$	90
	$n\text{-C}_4\text{F}_9\text{SO}_3^-$	373
	$\text{CF}_3\text{COO}^-$	73
	$n\text{-C}_3\text{F}_7\text{COO}^-$	182
	$(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2\text{N}^-$	52

**Figura 5.** Viscosidad dinámica de varios 1-n-butil-3- metilimidazolio [BMIM]

Asimismo, la estructura del catión tiene efecto sobre la viscosidad del líquido iónico. Un ejemplo de este comportamiento se observa en sales que contienen el ion 1-etil- 3-metilimidazolio [EMIM], donde un aumento en la longitud de la cadena lateral que provoca suficiente movilidad combinada con una masa molar baja, supone un aumento en la viscosidad debido a la existencia de interacciones más fuertes de van der Waals. Los valores de viscosidad para este caso disminuyen sustituyendo el catión por cadenas muy ramificadas.<sup>18</sup>

### c.6. Solubilidad, Miscibilidad y Solvatación

La solubilidad de cualquier solvente es una propiedad que está relacionada directamente con la polaridad. La influencia del anión en la solubilidad de los líquidos iónicos puede ser demostrada por ejemplo, con la solubilidad del agua de diferentes sales que contienen el ion BMIM. Mientras [BMIM]Br, [BMIM]CF<sub>3</sub>COO y [BMIM]CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub> son completamente miscibles en agua, los



LIs con el mismo catión pero con  $\text{PF}_6^-$  o  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$  son completamente inmiscible y forman una mezcla bifásica con el agua. La miscibilidad y la inmiscibilidad que provocan estos cambios depende de la capacidad de cada anión para formar puentes de hidrógeno entre cada uno de las especies presentes en el medio. Los alcanos y por lo general las moléculas orgánicas apolares no son miscibles en los líquidos iónicos, por eso suelen utilizarse para generar sistemas bifásicos de reacción.<sup>19</sup>

Un modo de caracterizar estos sistemas es mediante métodos conductimétricos y métodos espectroscópicos a través de “sondas químicas”, los cuales ofrecen información acerca del tipo de interacción presente. Estos indicadores solvatocrómicos sirven como descriptores de las propiedades moleculares más relevantes de un líquido, las cuales se cuantifican utilizando escalas empíricas mediante parámetros solvatocrómicos. El parámetro  $\text{ET}_{(30)}$  propuesto por Dimroth y Reichardt (D-R),<sup>20</sup> determina la dipolaridad/polarizabilidad de los LIs, siendo también sensible a la acidez. En sistemas acuosos, resulta útil el parámetro  $\text{ET}_{(33)}$ , ya que presenta mayor solubilidad en agua debido a su estructura. La parametrización propuesta por Kamlet, Abboud y Taft (KAT) asocia la dipolaridad y las capacidades donoras yceptoras de enlace de hidrógeno con los parámetros  $\pi^*$ ,  $\alpha, \beta$  respectivamente. Cada parámetro se determina a partir de las longitudes de onda correspondientes a la absorción máxima de los indicadores solvatocrómicos correspondientes.

Las medidas solvatocrómicas de los LIs indican que poseen una polaridad similar a los alcoholes de cadena corta u otros solventes apróticos polares como el dimetilsulfoxido (DMSO) o dimetilformamida (DMF). Por tanto, pueden ser utilizados en multitud de aplicaciones puesto que solvatan un amplio número de especies, tanto orgánicas e inorgánicas como organometálicas.<sup>21</sup> La solubilidad de los líquidos iónicos en los disolventes orgánicos depende de la constante dieléctrica ( $\epsilon$ ) del disolvente; cuando ésta es mayor de 6, exceptuando el caso del agua, el disolvente orgánico suele ser miscible con el LI (*Figura 6*).<sup>22</sup>

Disolvente	$\epsilon$	[bmim <sup>+</sup> ][PF <sub>6</sub> <sup>-</sup> ]
Agua	80.10	Inmiscible
Carbonato de propileno	64.40	Miscible
Metanol	33.00	Miscible
Acetonitrilo	26.60	Miscible
Acetona	20.70	Miscible
Cloruro de Metileno	8.93	Miscible
Tetrahidrofurano	7.58	Miscible
Tricloroetileno	3.39	Inmiscible
Disulfuro de Carbono	2.64	Inmiscible
Tolueno	2.38	Inmiscible
Hexano	1.90	Inmiscible

**Figura 6.** Solubilidad del [BMIM<sup>+</sup>][PF<sub>6</sub><sup>-</sup>] en diferentes solventes

### c.7. Potencial electroquímico y Conductividad

Como se mencionó anteriormente los líquidos iónicos cuando fueron desarrollados su principal uso fue en aplicaciones electroquímicas, ya que poseen características que hacen que sean solventes adecuados debido a la gran estabilidad a la oxidación/reducción, resistencia a un amplio rango de potenciales electroquímicos y la elevada conductividad iónica y térmica. Sin

embargo, los líquidos iónicos son menos conductores que las disoluciones acuosas concentradas de electrolitos, lo que puede atribuirse a los grandes tamaños de los iones que limitan la movilidad de las cargas.

### ***c.8. pH Variable***

El *pH* de los líquidos iónicos es muy variado pueden encontrarse ácidos, neutros o básicos. En este sentido fue posible determinar el efecto que producen los solventes moleculares sobre la constante de acidez de los líquidos iónicos práticos, siendo el papel del disolvente preponderante en el equilibrio químico.

El uso de disolventes moleculares como "aditivos" para LIs permite el diseño de solventes a partir del grado de disociación catión-anión, así como de las propiedades ácido-base del solvente neutérico.<sup>23</sup>

### ***d. Aplicaciones***

En la actualidad existen numerosas aplicaciones en la industria en las que se utilizan líquidos iónicos como catalizadores, solventes, soportes o intermedios de reacción. Cabe remarcar que en la mayoría de los casos las empresas que accedieron a innovar en el diseño de plantas para emplear LIs superaron las expectativas en los resultados obtenidos.

La *Figura 7* muestra algunas aplicaciones de los LIs y las empresas que los emplean a nivel de prueba en planta piloto y otras que se están comercializando.<sup>24</sup>

Empresa	Proceso	Acción de LI	Escala
BASF	Eliminación de ácidos	Auxiliar	C
	Destilación extractiva	Extractor	PP
	Cloración.	Disolvente	C
IFP	Dimerización de olefinas	Disolvente	PP
Arkena	Fluorización	Disolvente	PP
Degussa	Hidrosililación	Disolvente	PP
	Compatibilización	Aditivo	C
Iolitec/Wandres	Limpieza de fluidos	Aditivo	C
Chevron Phillips	Oligomerización	Catalizador	PP
Scionix	Electrólisis (Cr)	Electrolito	PP
Air Products	Almacenamiento de gases	Soporte de líquidos	PP
Linde	Compresión de gases	Pistón para líquidos	PP
Eli Lilly	Escisión de éteres	Catalizador/Reactivo	PP
Sola Millennium	Acumulador energético	Disolvente/Reactivo	C

C: Comercial, PP: Planta Piloto

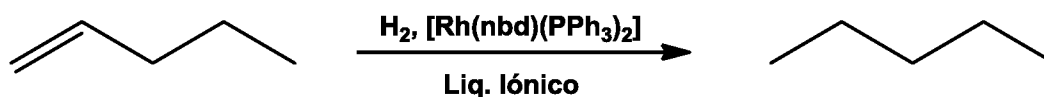
**Figura 7.** Aplicaciones líquidos iónicos

Por su parte ha sido posible demostrar como los líquidos iónicos, particularmente aquellos próticos, pueden participar como nucleófilos y como catalizadores ácidos al actuar como medio de desarrollo de determinadas reacciones, por ejemplo el intercambio de amina en reacciones de sustitución nucleofílica aromática y en la adición nucleofílica a carbonilo.<sup>25</sup>

En los procesos de investigación los usos mayoritarios de los líquidos iónicos han sido como catalizador y solvente en reacciones químicas. Entre estas reacciones se encuentran hidrogenaciones,<sup>26</sup> hidroformilaciones,<sup>27</sup> oxidaciones,<sup>28</sup> alcoxycarbonilaciones,<sup>29</sup> y cicloadiciones Diels-Alder, entre otras.

**d.1. Hidrogenación:**

El primer ejemplo de hidrogenación fue publicado por Chauvin en 1995. Esta investigación utilizó [BMIM]SbF<sub>6</sub> y [BMIM]PF<sub>6</sub> junto a complejos de Osborn como catalizador para la hidrogenación de 1-penteno. El pentano se obtuvo en altos rendimientos y la velocidad de reacción fue 5 veces más rápida que cuando se empleó acetona como solvente (*Figura 8*).<sup>30</sup> Asimismo, una serie de catalizadores en presencia de [BMIM]BF<sub>4</sub> han demostrado ser efectivos en la hidrogenación de una variedad de olefinas.<sup>31</sup>



**Figura 8.** Hidrogenación de 1-Penteno

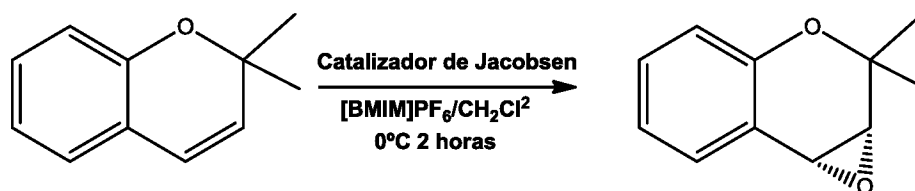
**d.2. Hidroformilación:**

Knifton estudió la hidroformilación de alquenos en sales de bromuro de tetra-n-butilfosfonio, utilizando catalizadores de rutenio y cobalto.<sup>32</sup> El autor describe la estabilización de los complejos de rutenio-carbonil por el medio iónico y el incremento del tiempo de vida del catalizador. Otros autores recientemente realizaron la hidroformilación de 1-hexeno con catalizadores de rodio y sales de fosfonio con buenos resultados y donde el catalizador bajo estas condiciones experimentales puede ser reutilizado conservando la misma reactividad.<sup>33</sup>

**d.3. Oxidaciones:**

Las reacciones de oxidación utilizando estos sistemas y co-catalizadores han demostrado una amplia aplicabilidad en oxidaciones de alcoholes a

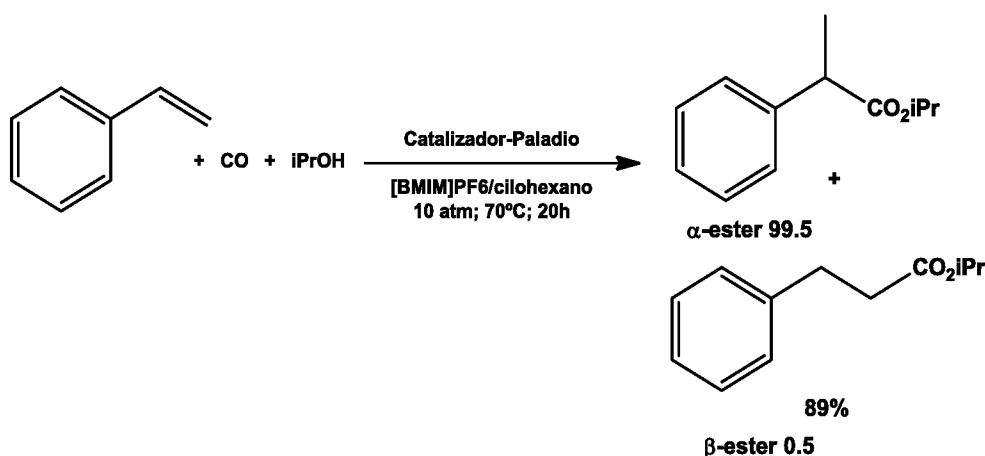
compuestos carbonílicos y de estos a carboxílicos, epoxidaciones y oxidaciones de tioles, debido al hecho de que los LIs son relativamente inertes a la auto-oxidación con  $O_2$ . La epoxidación asimétrica de Jacobsen-Katsuki es una de las más representativas (Figura 9). La epoxidación se lleva a cabo con un complejo de manganeso (catalizador de Jacobsen) y la adición de  $[BMIM]PF_6$  a  $CH_2Cl_2$  (1:4), en la que se observa una conversión de 86% del sustrato en solo dos horas y la posibilidad de reutilizar el catalizador sin necesitar ninguna modificación después de la reacción.<sup>34</sup>



**Figura 9.** Epoxidación asimétrica de Jacobsen-Katsuki

#### **d.4. Alcoxycarbonilaciones:**

Una interesante alcoxycarbonilación bifásica con  $[BMIM]BF_4$ /ciclohexano, alcohol isopropílico, monóxido de carbono y catalizada por paladio a derivados de estireno (Figura 10). La reacción mostró una alta regioselectividad y altos rendimientos del producto deseado. Para este caso, el líquido iónico permitió simplificar el aislamiento del producto debido a las condiciones de reacción bifásicas y facilitar el reuso del catalizador cuando es restringida la conversión.<sup>35</sup>

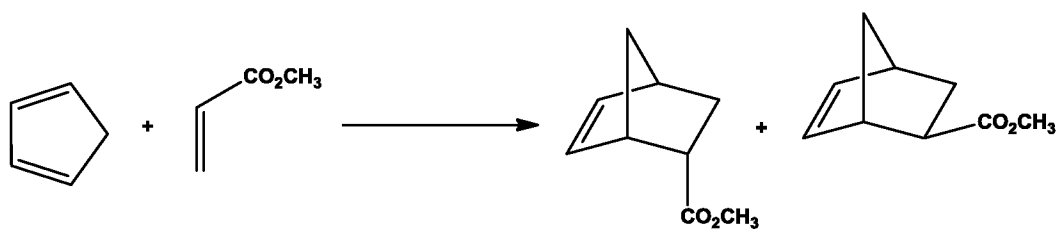


**Figura 10.** Alcoxycarbonylaci3n de estireno

M3s recientemente, se han descrito alcoxycarbonylaci3n y amidocarbonylaci3n de yoduros y bromuros de arilo catalizadas por paladio y en las que participan l3quidos i3nicos.<sup>36</sup>

#### **d.5 .Reacciones Diels-Alder**

Se ha popularizado la posibilidad de usar l3quidos i3nicos como sustituto para el agua para llevar a cabo cicloadiciones Diels-Alder. La primera experiencia fue explorada con ciclopentadieno reaccionando con acrilato de metilo y metil vinil cetona en Nitrato de Etilamonio (NEA).<sup>37</sup> La reacci3n demostr3 una fuerte preferencia por el producto endo y una aceleraci3n de la reacci3n en comparaci3n con disolventes org3nicos no polares (*Figura 11*). Esta misma reacci3n fue estudiada en [EMIM][BF<sub>4</sub>], [EMIM][ClO<sub>4</sub>], [EMIM][CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>], [EMIM][NO<sub>3</sub>] y [EMIM][PF<sub>6</sub>], en todos los casos se observ3 la misma tendencia, sin embargo, el efecto fue mayor con [EtNH<sub>3</sub>][NO<sub>3</sub>], esto puede ser debido al enlace de hidr3geno (N-H) m3s fuerte que conduce a fuertes efectos solvof3bicas.<sup>38</sup>



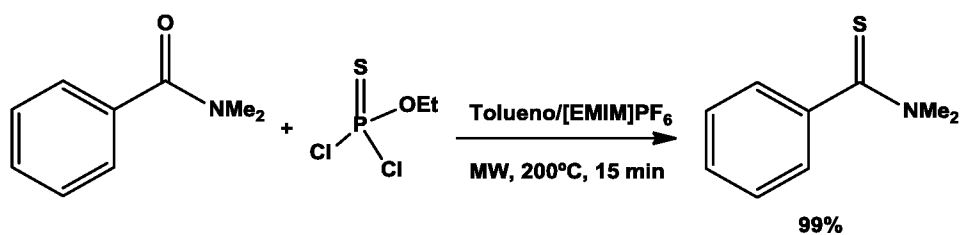
**Figura 11.** Cicloadición Diels-Alder

La tendencia reciente en investigación es el uso de la química con metodologías combinadas, que buscan disminuir los tiempos de reacción, evitar productos secundarios, aumentar el rendimiento y simplificar el curso de las reacciones. La naturaleza iónica de los LIs actuando como solvente, co-solvente y/o catalizador permite un acoplamiento muy eficaz con la energía microonda.<sup>39</sup> La utilización combinada de MW y LIs ha demostrado ventajas evidentes respecto a los procedimientos sintéticos convencionales. Las sinergias derivadas de la utilización de estas metodologías además satisfacen la creciente demanda de procesos químicos benignos con el medio ambiente.

#### **d.6. Otras aplicaciones**

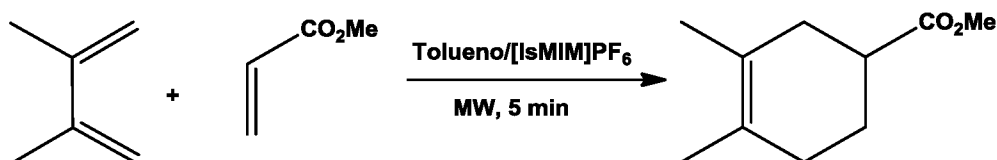
En el año 2001 fue publicada la síntesis de tioamidas partiendo de amidas empleando irradiación con MW y como medio de reacción tolueno con cantidades catalíticas de [EMIM]PF<sub>6</sub>. alcanzando conversión cuantitativa en tan solo 15 minutos de reacción, mientras la misma reacción utilizando una fuente de calor externa convencional requiere de 30 horas para lograr la misma conversión (Figura 12).<sup>40</sup>





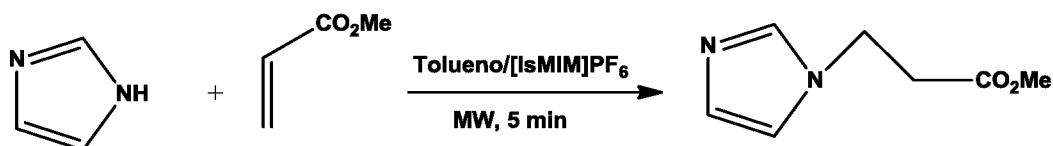
**Figura 12.** Síntesis de tioamidas asistida por MW y LI

Otro interesante trabajo reportado fue el estudio de tres reacciones clásicas utilizando tolueno como solvente el cual contenía hexafluorofosfato de 1-isopropil-3-metilimidazolio (0,2 mmol / 2 ml de disolvente). La primera reacción se trata de la cicloadición Diels-Alder entre 2,3-dimetilbutadieno y acrilato de metilo, en el que el aducto se obtuvo en 80% después de 5 minutos de irradiación microondas (*Figura 13*).<sup>41</sup>



**Figura 13.** Reacción Diels-Alder

La segunda reacción fue la adición de Michael de acrilatos de metilo a imidazol empleando trietilamina como catalizador, en el que se obtuvo el aducto 1,4 en 75% de rendimiento después de 5 min de irradiación microondas (*Figura 14*).



**Figura 14.** Adición de Michael

Y la tercera y última de las reacciones estudiadas es la alquilación de pirazol con bromuro de alquilo la cual fracasa bajo estas condiciones, ya que el haluro de arilo reacciona con el LI a la temperatura elevada, por lo tanto los autores sugieren que la aplicación de irradiación microondas con LI no es apropiado para las reacciones que utilizan o generan nucleófilos tales como iones haluro.

***e. Participación en solventes de diseño como parte de mezclas binarias***

Sobre la base de sus propiedades microscópicas fue posible diseñar nuevos solventes con características especiales en la forma de mezclas binarias del tipo [solvente molecular prótico + LIs de base catiónica 1,3-dialquilimidazolio]. En este caso los solventes moleculares empleados fueron la serie de alcoholesde hasta cinco átomos de carbono. A partir de sus propiedades ácidas y básicas los solventes de diseño pueden ser empleados ventajosamente como medio de una serie de reacciones útiles en síntesis.<sup>42</sup>

De igual forma fue analizada una serie de solventes mezcla del tipo [agua + LI], en este caso aplicando el modelo de solvatación preferencial y relaciones lineales de energía libre.<sup>43</sup>

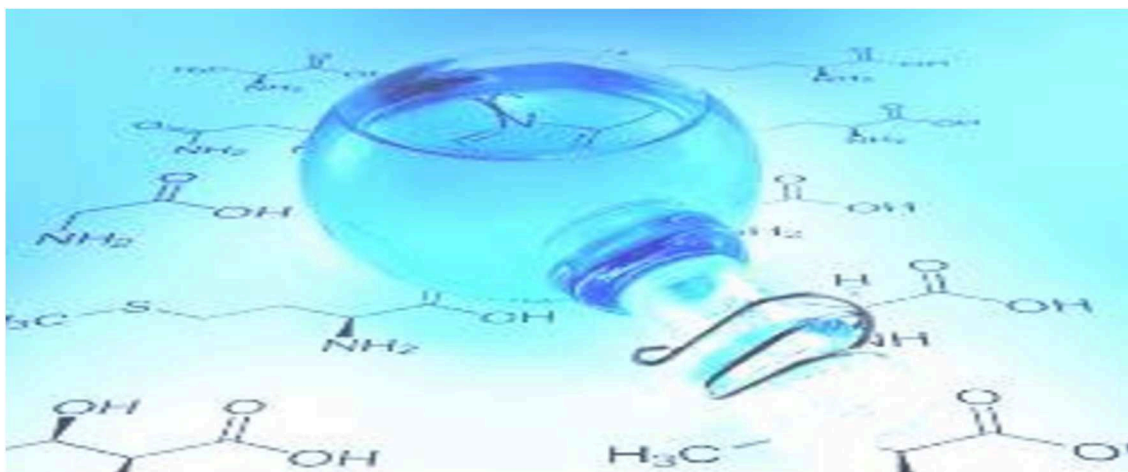
**f. Bibliografía**

1. (a) K. R. Seddon, *J. Chem. Biotechnol.*, 68, 351-356 (1997); (b) K. R. Seddon, *Kinet. Catal. Engl. Transl.*, 37, 693-697 (1996).
2. P. Walden, *Bull. Acad. Imper. Sci.*, (St. Petersburg), 1800 (1914).
3. J. A. Boon, J. A. Levisky, J. L. Pflug, J. S. Wilkes, *J. Org. Chem.*, 51, 480-483 (1986)
4. S. E. Fry, N. J. Pienta, *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 6399-6400 (1985).
5. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 925 (1992).
6. S. T. Handy, *Curr. Org. Chem.*, 9, 959-989 (2005)
7. (a) H. Oliver-Bourbigou, L. Magna, *J. Mol. Catal.*, A 182-183, 419-437 (2002); (b) E. J. Beckman, *Supercrit. Fluids*, 28, 121-191 (2003); (c) P. Wasserscheid, T. Welton, Eds *Ionics Liquids in Synthesis*; Wiley-VHC Verlag: Weinheim, Germany (2003); (d) M. J. Early, J. M. S. S. Esperança, M. A. Gilea, J. N. C. Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren. *Nature*, 439, 831-834 (2006).
8. (a) J. S. Wilkes, J. A. Levisky, R. A. Wilson, C. L. hussey, *Inorg. Chem.*, 21, 1263-1264 (1982); (b) R. T. Carlin, J. S. Wilkes, *Chemistry of Nonaqueous Solutions* (Eds.: G. Mamanto, A. I. Popov) VCH, Weinheim, 277-306 (1994); (c) C. L. Hussey, *Pure Appl. Chem.*, 60, 1763-1772 (1988).
9. L. M. leveque, J. Estager, M. Draye, G. Cravotto, L. Boffa, W. Bonrath, *Monatsh. Chemie*, 138, 1103-1113 (2007).
10. (a) A. J. Carmichael, K. R. Seddon, *J. Org. Chem.*, 13, 591-595 (2000); (b) R. Hagiwara, Y. Ito, *J. Fluorine Chem.*, , 105, 221-227 (2000).

11. D. Dopico-Ramírez, Y. Hernández-Corvo, V. León-Fernández, E. Bordallo-López, *Líquidos iónicos para la transformación de biomasa lignocelulósica*, *ICIDCA*. 47(1), 26-37, (2013).
12. (a) J. D. Holbery, K. R. Seddon, *Ionic Liquids, Clean Products and Processes I*. 1, 223-236 (1999); (b) J. G. Huddleston, A. E. Visser, W. M. Reichert, H. D. Willauer, G. A. Broker, R. D. Rogers, *Green Chem.*, 3, 156-164 (2001); (c) H. L. Ngo, K. LeCompte, L. Hargens, A. B. Mc Ewan, *Thermochim. Acta*, 357-358, 97-102 (2000); (d) S. Takahashi, N Koura, S Kohara, M. L. Saboungi, L. A. Curtis, *Plasmas & Ions*, 2, 91-105 (1999).
13. M. L. Mutch, J. S. Wilkes, *Proc. Electrochem. Soc.*, 98, 254-260 (1998)
14. P. Bonhote, A. P. Dias, N. Papageordio, K. Kalyanasundaram, *Grätzel. Inorg. Chem.*, , 35, 1168-1178 (1996).
15. A. A. Fanin, D. A. Floreani, L. A. King, J. S Landers, B. J. Piersan, D. J. Stech, et al., *J. Phys. Chem.*, 88, 2614-21 (1984).
16. (a) S. N. Baker, G. A. Baker, M. A. Kane, F. V. Bright, *J. Phys. Chem.*, B 105, 9663-9668 (2000); (b) S. N. Harris, L. A. Woolf, M. Kanakubo, *J. Chem. Eng. Data*, 50, 1777 (2005).
17. (a) K. R. Seddon, A. Stark, M. J. Torres, *Pure Appl. Chem.*, 72, 2275-2287 (2000); (b) J. A. Widegren, A. Laesecke, J. W. Magee, *Chem. Commun.*, 1610 (2005).
18. (a) P. Bonhôte, A. P. Dias, N. Papageorpiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.*, 35,1168-1178 (1996); (b) D. Swartling, L. Ray, S. Compton, D. Ensor. *Bull. Biochem. Biotechnol.*, 13, 1-7 (2000).
19. A.E. Visser, R.P. Swatlowksi, R.D. Rogers, *Green Chemistry*, 2, 1 (2000).

20. (a) K. Dimroth, C. Reichardt, T. Bohlmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 661, 1-37 (1963); (b) C. Reichardt, *Chem. Rev.*, 94, 2319-2358 (1994).
21. (a) S. N. V. K. Aki, J. F. Brennecke, A. Samanta, *Chem. Commun.*, 413-414 (2001); (b) D. Behar, C. Gonzales, P. Neta, *J. Phys. Chem.*, A 105, 7607-7614 (2001); (c) M. J. Muldoon, C. M. Gordon, I. R. Dunkin., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, 433-435 (2001); (d) M. Koel, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, 40(3), 145-155 (2000).
22. A. Pérez de los Ríos. Tesis: Los líquidos iónicos como nuevos medios de reacción y separación en reacciones de transesterificación enzimáticas. Facultad de Química, Universidad de Murcia, España (2007).
23. C.G. Adam, M.V. Bravo, P.M.E. Mancini, *Tetrahedron Lett.* 55, 148-150, (2014).
24. P. G. Pickup, R. A. Osteryoung, *J. Electroanal. Chem.*, 88, 271 (1985).
25. C. Adam, G. Fortunato, P.M.E. Mancini, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 22, 460-465, (2009).
26. (a) S. Steines, B. Drieben-Hölscher, P. Wassercheid, *J. Prakt. Chem.*, 342,(4), 348-354 (2000); (b). F. C. Liu, M. B. Abrams, R. T. Baker, W. Tumas, *Chem. Commun.*, 5, 433-434 (2001).
27. E. G. Kuntz, *CHEMTECH*, 17, (9), 570-575 (1987).
28. C. E. Song, E. J. Roh, *Chem. Commun.*, 10, 837-838 (2000).
29. (a) E. Mizushima, T. Hayachi, M. Yanaka, *Green Chem.*, 3, 76-79 (2001); (b) D. Zim, R. F. De Souza, J. Dupont, A. L. Monyeiro, *Tetrahedron Lett.*, 39, 7071-7074 (1998).
30. Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier-Bourbigou, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 2698-2700 (1996).

31. (a) P. A. Z. Suarez, J. E. L. Dullius, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont, *Polyhedron*, 15, 1217 (1996); (b) P. A. Z. Suarez, J. E. L. Dullis, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont, *Inorg. Chim. Acta*, 255, 207 (1997).
32. J. F. Knifton, *J. Mol. Catal.*, 43, 65-78 (1987).
33. N. Karodia, S. Guise, C. Newlandas, J. -A. Andersen, *Chem. Commun.*, 2341-2342 (1998).
34. C.E. Song, E.J. Roh, *Chem. Commun.*, 837 (2000).
35. (a) D. Zim, R. F. de Souza, J. Dupont, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.*, 39 7071-7074 (1998); (b) H. Waffenschmidt, P. Wassercheid, *J. Mol. Catal. A: Chemical* 164. (1-2), 61-67 (2000).
36. E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Green Chem.*, 3, 76-79 (2001).
37. D. A. Jaeger, C. E. Tucker, *Tetrahedron Lett.*, 30, 1785 (1989).
38. T. Fischer, A. Sethi, T. Welton, J. Woolf, *Tetrahedron Lett.*, 40, 793 (1999).
39. J. Karkkainen, J. Asikkala, R. S. Laitinen, M. K. Z. Lajunen, *Naturforsch.*, B 59, 763-770 (2004)..
40. S. V. Ley, A. G. Leach, R. I. Storer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 358-361 (2001).
41. N. E. Leadbeater, H. M. Torenus, *J. Org. Chem.*, 67, 3145-3148 (2002).
42. G. Fortunato, P.M.E. Mancini, M.V. Bravo, C.G. Adam, *The Journal of Physical Chemistry B*, 114, 11804-11817, (2010).
43. C.G. Adam, V. Bravo, P.M.E. Mancini, C.G. Fortunato, *Journal of Physical Organic Chemistry*, 27, 11, 841-849, (2014)



# ***CAPÍTULO IV***

## ***Compuestos aromáticos como dienófilos***

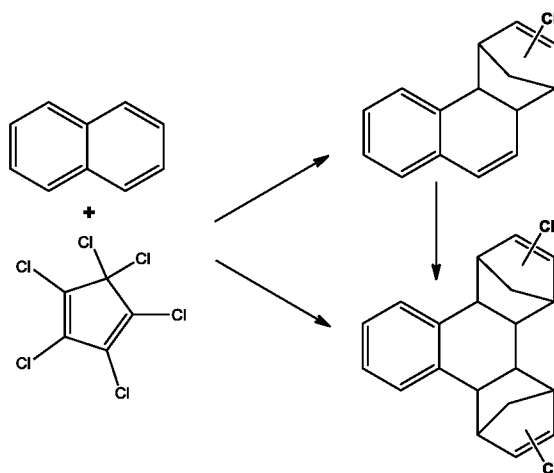




### a. Antecedentes

A pesar de existir numerosos estudios sobre la reactividad en reacciones de DA de hidrocarburos aromáticos actuando como dienos, han sido poco descriptos el empleo de los mismos como dienófilos, lo cual puede atribuirse a distintas consideraciones: las interpretaciones que desestiman la naturaleza olefínica de los dobles enlaces aromáticos sustentadas por la teoría mecánico-cuántica; la tendencia de los aductos a seguir la reacción retro DA y a su marcada inercia química en pos de resguardar la aromaticidad.

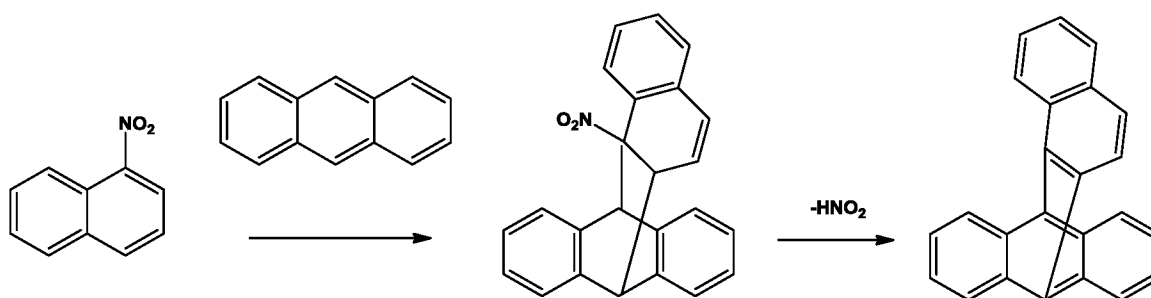
Danish y colaboradores en 1954, reportaron por primera vez el uso de naftaleno como dienófilo y hexaclorociclopentadieno, la cual rinde como productos mayoritariamente el aducto 1:2 y trazas del aducto 1:1 (*Figura 1*).<sup>1</sup>



**Figura 1.** Reacción de naftaleno actuando como dienófilo

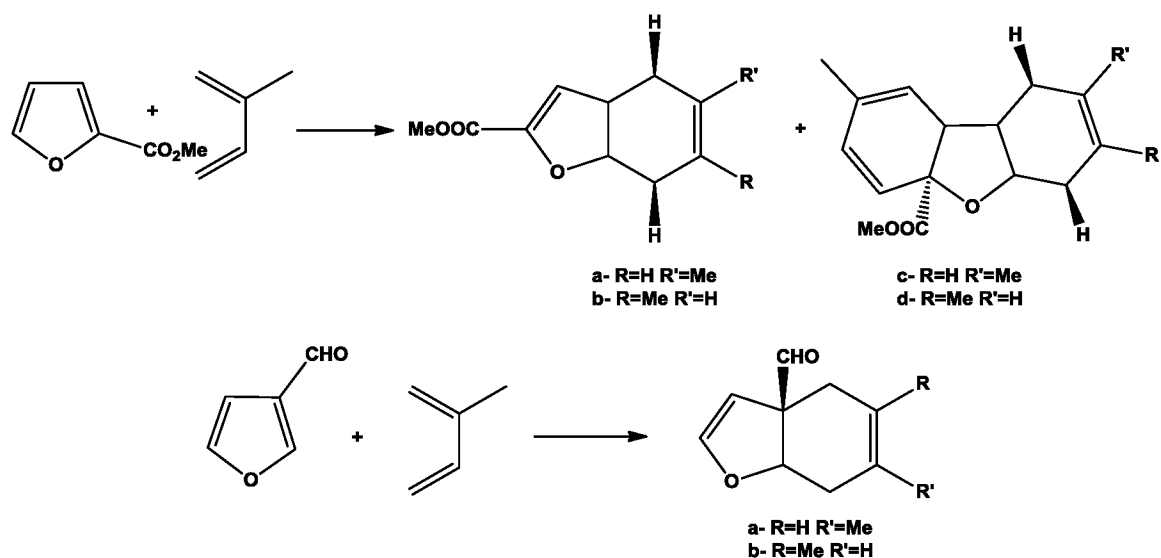
En el estudio de la reactividad del 1-nitronaftaleno y el antraceno, el primero presentó comportamiento de dienófilo y el segundo de dieno (*Figura 2*).<sup>2</sup> El

producto obtenido se forma por cicloadición al enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> del nitronaftaleno y posterior pérdida del grupo nitro como ácido nitroso desde la posición angular para ofrecer el cicloaducto aromatizado.



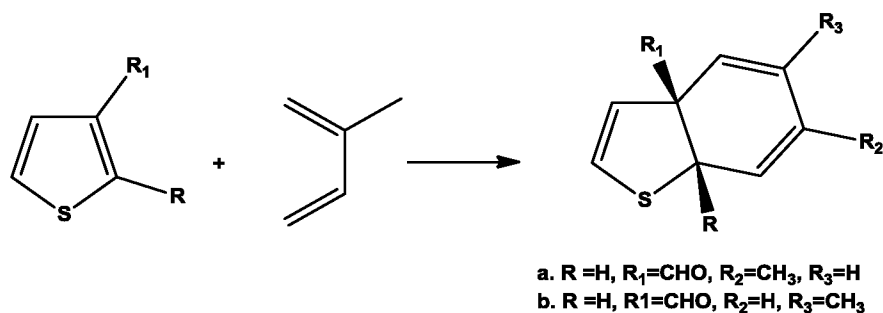
**Figura 2.** Reacción DA de 1-nitronaftaleno con antraceno

Los compuestos heterocíclicos aromáticos de 5 miembros, así como sus análogos benzofusionados se han estudiado tradicionalmente como dienos, sin embargo, el interés de los mismos como dienófilos ha ido incrementando en las últimas décadas. Wenkert<sup>3</sup> estudió el comportamiento del furano  $\alpha$  y  $\beta$ -acilsustituido en reacciones DA, demostrando que un sistema aromático sustituido por un grupo atraedor de electrones podía actuar como dienófilo (Figura 3). No obstante, los rendimientos obtenidos en las reacciones con furano  $\alpha$ -acilsustituído fueron bajos, contrario a el furano  $\beta$ -acilsustituido que participa satisfactoriamente en este tipo de adiciones resultando en un excelente dienófilo y produciendo buenos rendimientos.



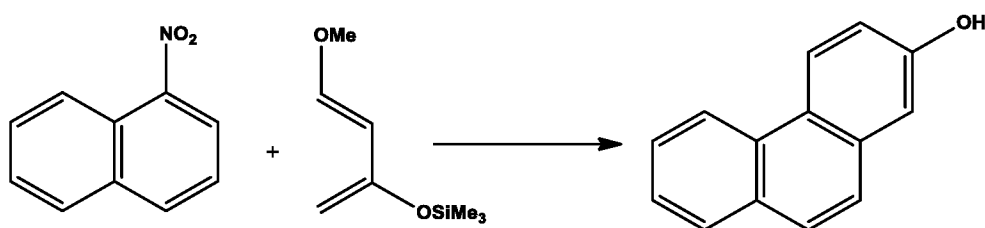
**Figura 3.** Furano sustituido en reacciones DA

En cuanto a los tiofenos como el 2-tiofencarboxialdehído y el 3-carboxialdehído demuestran ser dienófilos pobres al reaccionar con isopreno a altas temperaturas, el primero no reacciona y el segundo produce los dos isómeros que se muestran en la *Figura 4*.<sup>4</sup> Por otro lado, reacciones bajo condiciones térmicas de nitrotiofenos en presencia de isopreno rinden el correspondiente *N*-naftilpirrol y en presencia del dieno de Danishefsky producen el derivado benzotiofénico hidroxilado.<sup>5</sup>



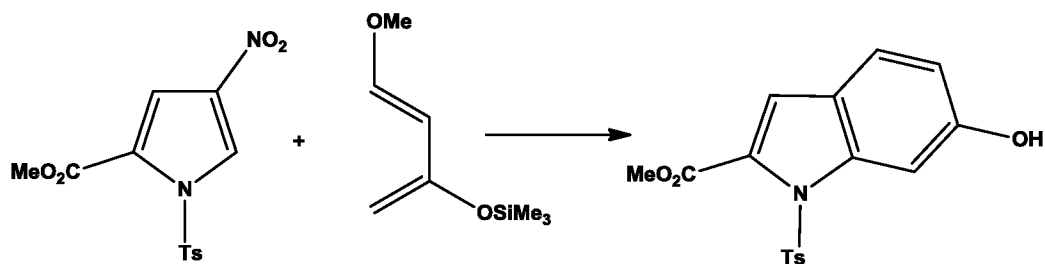
**Figura 4.** Tiofeno sustituido en reacciones DA

Por su parte, se han llevado a cabo reacciones con naftalenos mono y di sustituidos, 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 diferentes dienos (isopreno, 1-metoxi-1,3-butadieno, 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno, y los dienos de Rawal y de Danishefsky). En general, se observó como producto final es el aducto normal aromatizado (*Figura 5*), excepto en la reacción de 1-nitronaftaleno con isopreno en la cual el producto principal fue el naftilpirrol. Este resultado fue justificado a partir del carácter aromático del dienófilo y a la baja nucleofilia del dieno.<sup>6</sup>



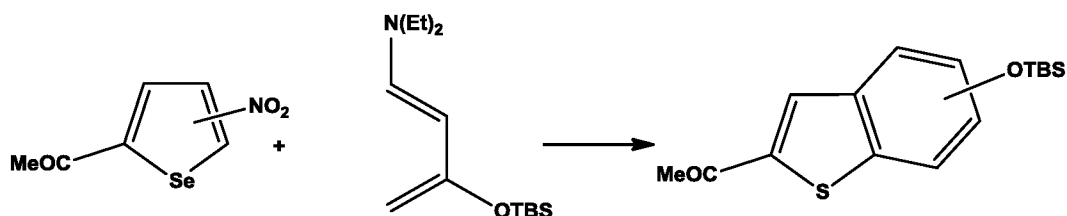
**Figura 5.** Reacción de 1-nitronaftaleno con el dieno de Danishefsky

En el caso de los pirroles, estos requieren de doble sustitución por grupos electro atraedores para manifestar su carácter dienófilico. Los nitropirroles tosilados<sup>7</sup> frente a una variedad de dienos rinden los aductos respectivos, siendo el grupo nitro el inductor de la cicloadición. La extrusión térmica del grupo nitro seguido de la aromatización a partir del aducto inicial, convierten a esta reacción en una metodología simple para la obtención de indoles (*Figura 6*).



**Figura 6.** Pirrol trisustituido en reacciones DA.

Asimismo, los selenofenos demuestran un comportamiento similar a los furanos y pirroles (Figura 7).<sup>8</sup>

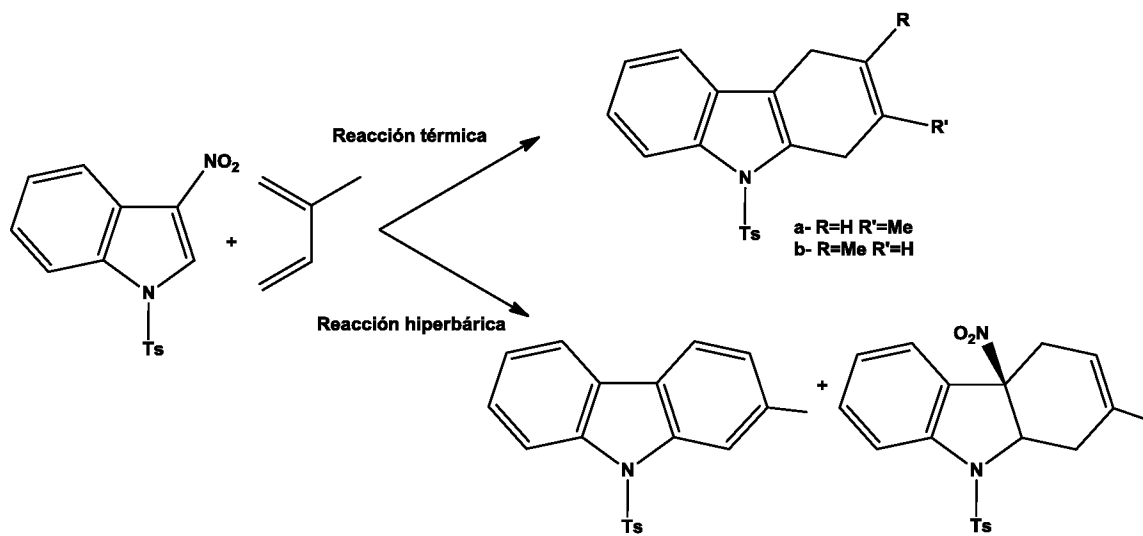


**Figura 7.** Selenofenos disustituidos en reacciones DA

Los indoles son los heterociclos benzofusionados que han sido más estudiados, esto se debe a sus propiedades dienofílicas. Indoles  $\beta$ -acilsustituidos involucrados en reacciones DA en condiciones térmicas, catalizadas y no catalizadas en contacto con isopreno producen altos rendimientos de los aductos regioisómeros,<sup>9</sup> siendo el orden de reactividad de los sustituyentes:  $\text{COCOEt}_2 > \text{COCO}_2\text{Et} > \text{COMe} > \text{CHO} > \text{CO}_2\text{Me}$ .

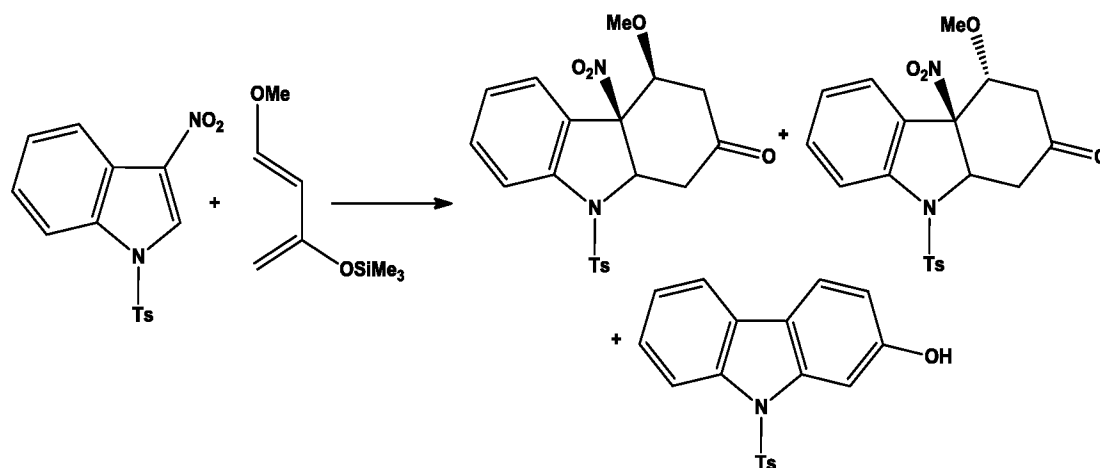
El *N*-tosil-3-nitroindol, por ejemplo resultó un excelente dienófilo<sup>10</sup> en reacciones térmicas. Sus reacciones con isopreno y 1-(*N*-acetil-*N*-propil)-1,3-butadieno, respectivamente, condujeron a los correspondientes dihidrocarbazoles y

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 pero inestable (Figura 8).



**Figura 8.** Nitroindoles en reacciones DA

A su vez el *N*-tosil-3-nitroindol junto al 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 como es el dieno de Danishefsky, posibilita emplear menores temperaturas y obtener el aducto primario (Figura 9). El empleo de alta presión conduce a una conversión cuantitativa en los aductos nitrados (proporción 1:1).<sup>10b</sup>



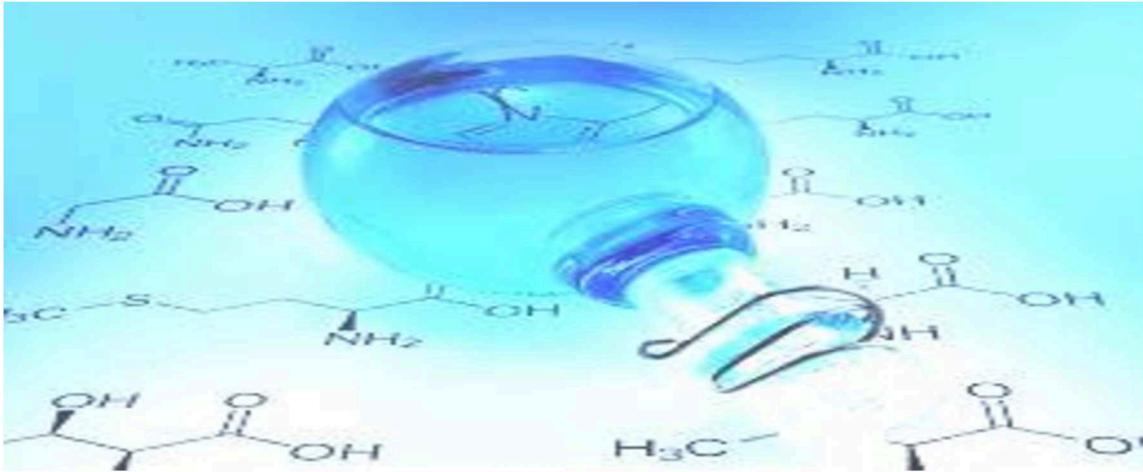
**Figura 9.** *N*-tosil-3-nitroindol en reacciones DA

En los últimos años nuevas técnicas se han incorporado para mejorar las condiciones de reacción de las cicloadiciones Diels-Alder, específicamente el empleo de microondas, han posibilitado mejores rendimientos en tiempos de reacción decididamente menores. Paralelamente y considerando como hemos anticipado que una de las características de estas reacciones DA polares es su dependencia del solvente, en ciertas reacciones específicas se ha demostrado que las soluciones acuosas manifiestan un notable incremento en la reactividad y la selectividad. Estos resultados fueron discutidos en términos de formación de enlaces de hidrógeno. Los líquidos iónicos próticos (PIL) con propiedades similares a las del agua son buenos donantes de enlaces de hidrógeno habiendo sido demostrado que influyen positivamente en los resultados obtenidos en estas reacciones.

**b. Bibliografía**

1. A. A. Danish, M. Silverman, Y. A. Tajima, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 6144 (1954).
2. C. D. Hurd, L. H. Juel, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 601 (1955).
3. E. Wenkert, P. D. Moeller, S. R. Piettre, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 7188 (1988).
4. E. Wenkert, S. R. Piettre, *J. Org. Chem.*, 53, 5850 (1988).
5. C. Della Rosa, E. Paredes, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *Letters in Org. Chem.*, 1, 148-150 (2004).
6. E. Paredes, M. Kneeteman, M. Gonzáles-Sierra, P.M.E. Mancini, *Tetrahedron Lett.*, 44, 2943-2945 (2003).
7. C. Della Rosa, M. Kneeteman, P.M.E. Mancini, *Tetrahedron Lett.*, 48, 1435-1438 (2007).
8. C. Della Rosa, M. Kneeteman, P. Mancini, *Tetrahedron Letters*, 48, 7075–7078 (2007).
9. (a) P. V. Alston, D. D. Shillady. *J. Org. Chem.*, 39, 3402, (1974); (b) K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 95,4092, (1973); (c) N. D. Epiotis, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 5624 (1973); (d) O. Eisenstein, J. M. Lefour, N. T. Anh, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 969 (1971); (e) B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P. Mancini, *J. Org. Chem.*, 66, 3906 (2001).
10. (a) B. Biolatto, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *Tetrahedron Lett.*, 40, 3343-3346 (1999);(b) B. Biolatto, M. Kneeteman, E. Paredes, P.M.E. Mancini; *J. Org. Chem.*,66, 3906-3912 (2001).





# ***CAPÍTULO V***

## ***Metodología Experimental***

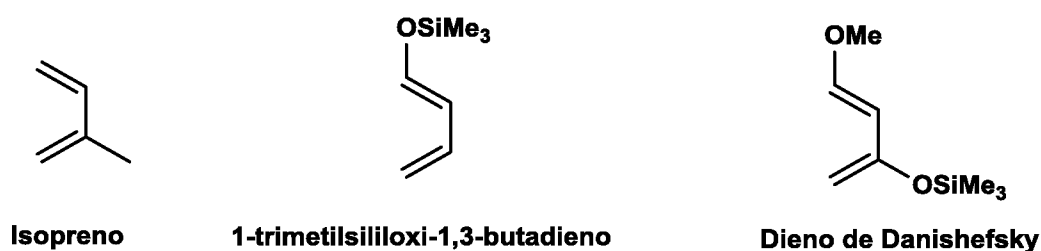


### a. Selección de Dienos

La selección de los dienos fue realizada teniendo en cuenta el patrón de sustitución, disponibilidad comercial, estabilidad química y térmica, así como la capacidad regio y estereo directora en reacciones DA. Estos factores posibilitarán generar moléculas funcionalizadas útiles en secuencias de obtención de productos con intereses varios.

La incorporación de sustituyentes en la estructura del dieno confiere a estos una forma de elevar la reactividad en las reacciones de DA con demanda normal de electrones: los dienos son sustituidos con grupos dadores de electrones y los dienófilos con grupos electroatraedores que conducen a mejores rendimientos.

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



*Figura 1. Dienos.*

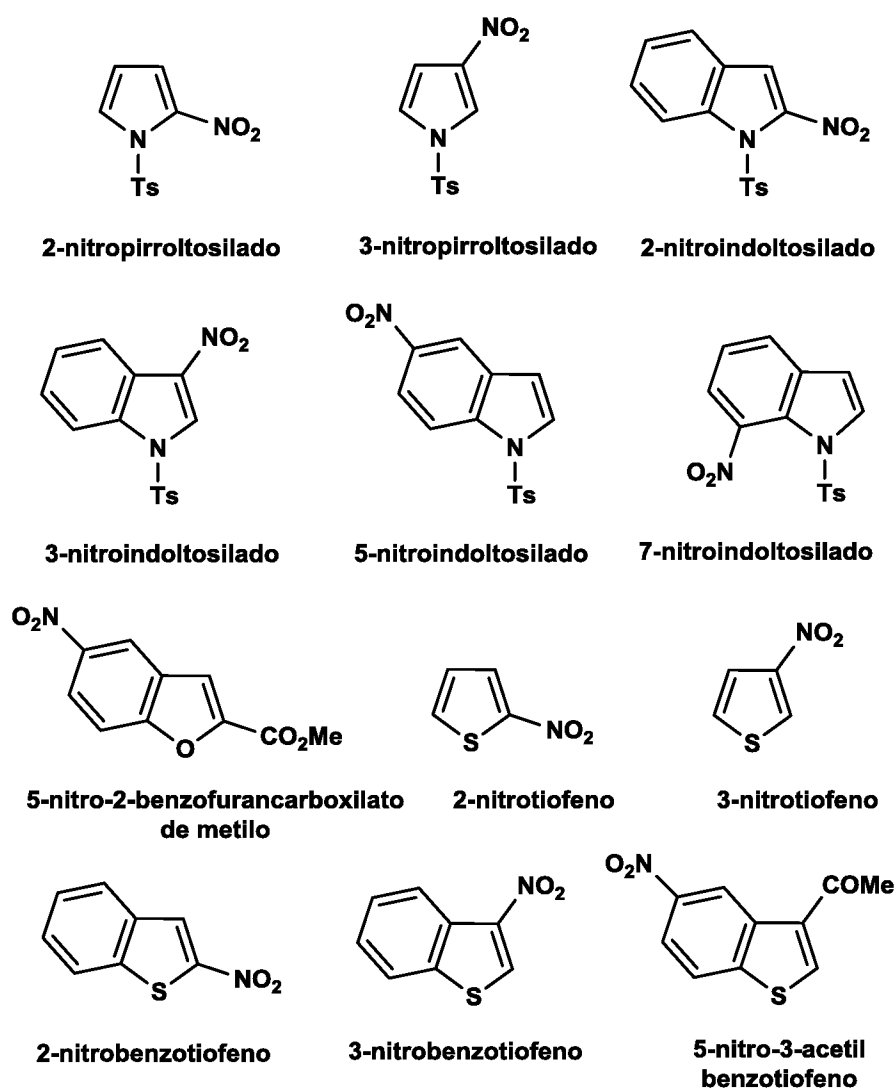
Por otra parte, los dienos de mayor reactividad empleados fueron dienos heterosustituídos (*Figura 1*) los cuales son capaces de donar su densidad electrónica al sistema  $\pi$  y ofrecen la posibilidad de evaluar la regio- y estéreo-selectividad de la cicloadición. En esta investigación se trabajó con un dieno mono sustituido en posición 1-por un grupo electrón donador 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y un dieno 1,3-disustituido el *trans*-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (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**

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, siendo empleados como electrófilos una serie de derivados del pirrol e indol (*Figura 2*), cada uno de ellos sustituidos por grupos aceptores de electrones en el anillo pentaheterocíclico y/o bencénico según corresponda, con el fin de aumentar la reactividad. Complementariamente se trabajó con derivados del tiofeno y del benzotiofeno (*Figura 2*) debido a su mayor carácter aromático respecto al resto de los heterociclos. Además y por razones de proyección se incorporó al análisis de reactividad un derivado benzofuránico. Finalmente y con el objeto de contar con datos para poder realizar la correspondiente comparación, fue

discutida la reactividad de una serie de nitronaftalenos disustituidos con un dieno 1-sustituido. Estas últimas reacciones se desarrollaron principalmente en condiciones térmicas -ver ANEXO-

Los electrófilos heterocíclicos fueron funcionalizados mediante secuencias reactivas convencionales las cuales involucraron principalmente la incorporación a las estructuras originales de los grupos aceptores de electrones a partir de reacciones de nitración y tosilación.



**Figura 2. Dienófilos**

**Nota:** en estos esquemas han sido utilizados los nombres comunes de los compuestos.

### **c. Funcionalización de los dienófilos**

**Preparación de 2-nitropirrol y 3-nitropirrol<sup>2</sup>:** En un balón provisto de agitación se colocaron 3 ml (45 mmoles) de pirrol en 60 ml (636 mmoles) de anhídrido acético, la mezcla se enfrió a  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  con un baño de hielo y sal. Se adicionó gota a gota una solución de 2,3 ml ácido nítrico fumante (57 mmoles) en 48 ml (507 mmoles) de anhídrido acético por un período de 20 minutos. Luego de 30 minutos la mezcla reaccionante fue puesta en agua helada, neutralizada con solución acuosa de hidróxido de potasio 50 % y extraída con éter etílico. Se filtró la fase orgánica con filtro de vidrio sinterizado con lecho de celite para eliminar el sólido generado en la reacción de nitración. El residuo de la evaporación fue cromatografiado en columna clásica empleando silicagel como fase estacionaria y mezclas de hexano-acetato de etilo como eluyente, obteniéndose en primer lugar el 2-nitropirrol (rendimiento 50%) y luego su isómero, el 3-nitropirrol (rendimiento 16%).

#### **2-Nitropirrol:**

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3248, 2925, 1529, 1439, 1221, 1115, 761.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.14 (br s, 1H); 6.30 (t, 1H); 7.11 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 109.4, 114.3, 128.6, 133.7

HRMS (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) m/z 112.0259 (Teórico 112.0267)

**3-nitropirrol:**

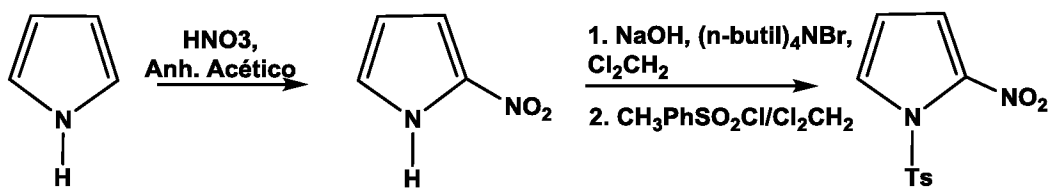
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3295, 3138, 1548, 1472, 1258, 1129, 757,6.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.12 (br s, 1H); 7.75 (d, 1H); 6.80 (d, 2H).RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 104.6, 120.1,120.6, 136.1.

HRMS ( $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ) m/z 112.0261 (Teórico 112.0267)

**Procedimiento general para la N-tosilación de pirroles<sup>3</sup>:**En un balón de tres bocas provisto de refrigerante a reflujo se mezclaron 30 mmoles del pirrol 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 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 temperatura ambiente durante 20 horas. Al finalizar la reacción, se filtró la mezcla 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.

**2-nitropirroltosilado:** Se efectuó la tosilación del 2-nitropirrol en condiciones de catálisis por transferencia de fase siguiendo el procedimiento indicado. Se obtuvieron cristales blanquecinos, los cuales fueron recristalizados en hexano. El rendimiento obtenido fue cuantitativo (*Figura 3*).



**Figura 3.** N-tosilación de nitropirroles

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3140, 1505, 1365, 1178, 1056, 666.

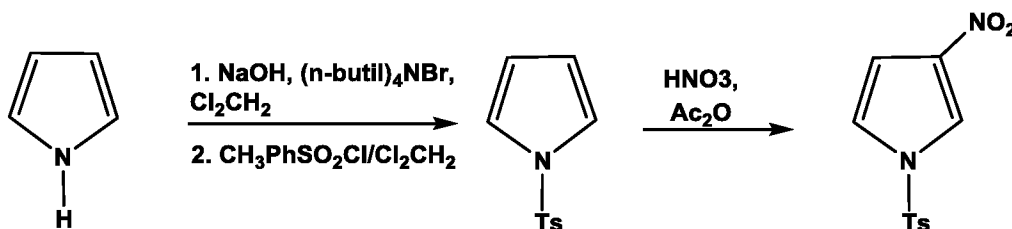
RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (s, 3H), 6.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.90 (d, 2H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 21.6, 109.8, 118.4, 128.6, 128.9, 129.7, 131.6, 134.5, 146.1.

HRMS ( $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ )  $m/z$  266.0348 (Teórico 266.0355)

**3-nitropirroltosilado:** 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 4*.



**Figura 4.** Tosilación y nitración de pirrol

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3154, 1550, 1383, 1174, 675,2.

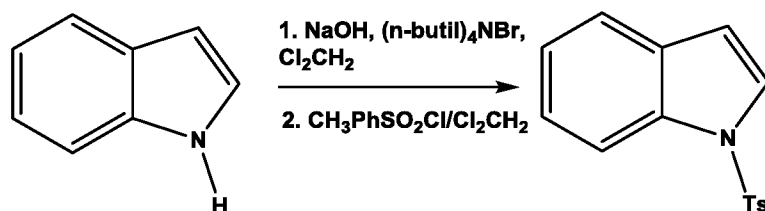
RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.42 (s, 3H); 6.70-6.85 (m, 1H); 7.00-7.15 (m, 1H); 7.30 (d, 2H); 7.80 (d, 2H); 7.70-7.90 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 24.4, 103.7, 122.1, 123.8, 128.4, 130.2, 134.8, 135.5, 143.6.

HRMS (C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) m/z 266.0351 (Teórico 266.0355)

**Procedimiento general para la N-tosilación de indoles<sup>4</sup>:** En un balón de tres bocas provisto de refrigerante a reflujo se mezclaron 30 mmoles del indolcorrespondiente, 3 mmoles del catalizador de transferencia de fase, 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 adicionaron 46 mmoles de cloruro de tosilo disuelto en 5 ml de diclorometano. Finalizada la adición se mantuvo la agitación a 0 °C durante 4 horas. Al finalizar la reacción, se filtró la mezcla a través de un filtro de vidrio sinterizado con lecho de celite para eliminar el precipitado inorgánico formado en la reacción (*Figura 5*). 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. La fase acuosa y los lavados acuosos reunidos se extrajeron con diclorometano.

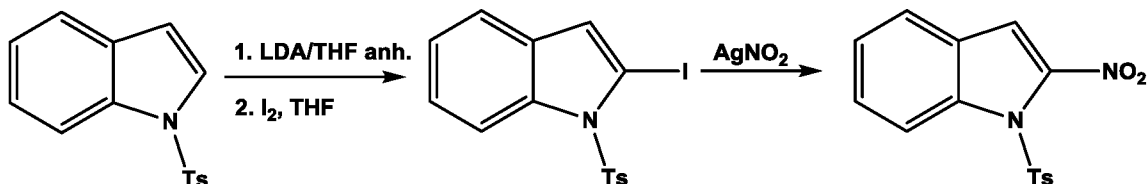
El residuo obtenido luego de evaporar el solvente fue purificado por cromatografía en columna clásica empleando silicagel como fase estacionaria y mezcla de hexano-acetato de etilo como eluyente, resultado el N-tosil-indol como cristales rosados (90% de rendimiento).



**Figura 5.** N-tosilación de indoles

**2-nitroindoltosilado<sup>5</sup>:** A una solución de diisopropilamido 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<sub>2</sub> 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 6)



**Figura 6.** Síntesis de N-tosil-2-nitroindol

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3052,1550, 1312, 1056, 676.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.43 (s, 3H); 7.96 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.63 (m, 3H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:21.8, 109.2, 113.9, 119.2, 120.7, 123.8, 128.2, 130.2, 134.8, 139.7, 140, 145.6

HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) m/z 316.0503 (Teórico 316.0512)

**3-nitroindoltosilado<sup>6</sup>:** 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 7)

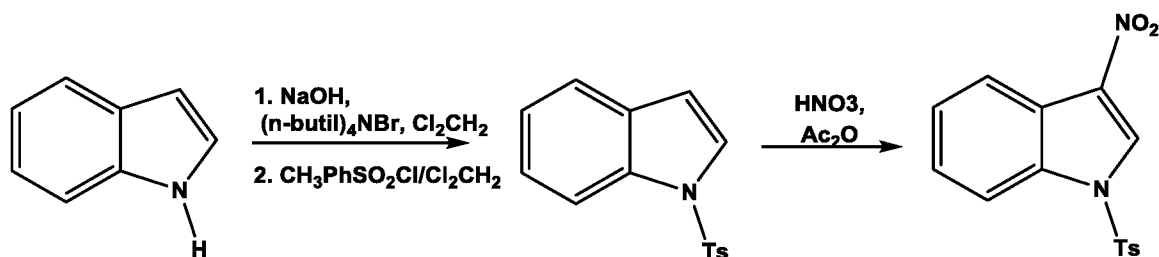


Figura 7. Síntesis de *N*-tosil-3-nitroindol

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3054, 1546, 1372, 1062, 670.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.4 (s, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.99 (m, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.56 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 21.4, 114.0, 117.6, 118.9, 120.3, 123.6, 127.1, 128.0, 131.2, 133.4, 136.5, 138.8, 140.2.

HRMS ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ )  $m/z$  316.0506 (Teórico 316.0512)

Los dienófilos 5-nitroindol y 7-nitroindol disponibles comercialmente fueron sometidos a posterior tosilación con la técnica experimental citada anteriormente para los compuestos indólicos (Figura 8).

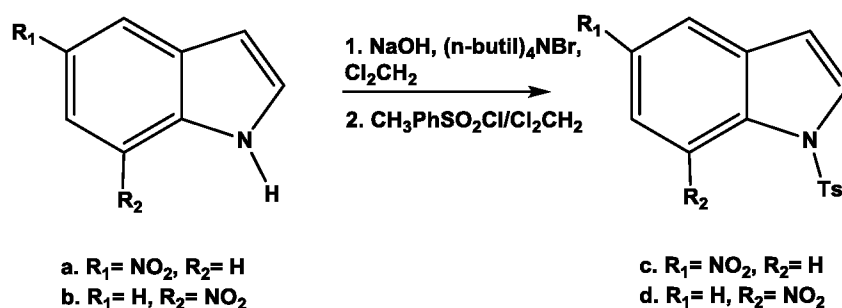


Figura 8. Tosilación 5-nitroindol y 7-nitroindol

#### 5-nitroindoltosilado:

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3109, 1556, 1390, 1057, 675.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:2.38 (s, 3H), 6.82 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.05, (d, 1H), 8.20-8.23 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:21.4, 114.0, 117.6, 118.9, 120.3, 123.6, 127.1, 128.0, 131.2, 133.4, 136.5, 138.8, 140.2.

HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) m/z 316.0503 (Teórico 316.0512)

**7-nitroindoltosilado:**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3138, 1501, 1349, 1058, 720.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:2.36 (s, 3H), 6.69 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.11 (m, 1H), 8,45 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:21.5, 113.2, 115.0, 118.2, 122.3, 125.9, 128.2, 129.5, 131, 131.8, 135.0, 136.9, 140.

HRMS (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S) m/z 316.0508 (Teórico 316.0512)

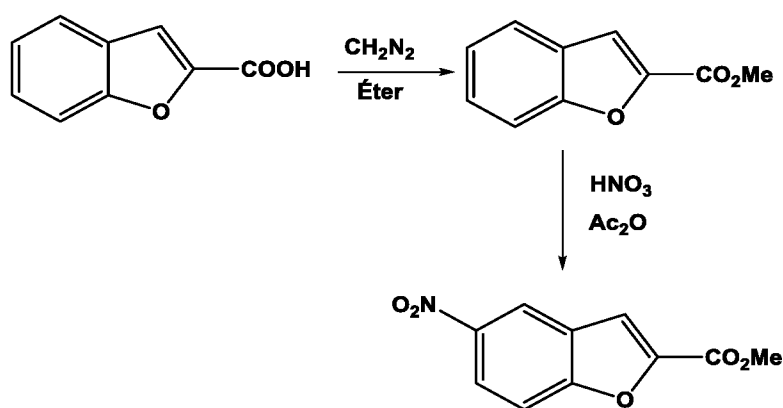
**5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo.**

Se disolvieron 10 mmoles del ácido benzofuroico disponible comercialmente en una mínima cantidad de éter etílico, se enfrió la mezcla con baño de hielo. Se agregó en pequeñas porciones la solución etérea de diazometano hasta permanencia del color amarillo y reacción no ácida al tornasol. Se evaporó el éter, se agregaron gotas de una solución acuosa de carbonato de sodio (10%), se filtró y se trató con sulfato de sodio.

Nota: el diazometano se generó a partir de la N-nitroso, N-metilúrea

Posteriormente, se adicionaron 10 mmoles de 2-benzofurancarboxilato de metilo y 1,9 ml (20 mmoles) de anhídrido acético un reactor provisto de agitación, la misma se enfrió a -15 °C con una mezcla de hielo y sal, luego se le adicionó, gota a gota, una mezcla fría de 2,2 ml (55 mmoles) de ácido nítrico

fumante en 5,2 ml (55 mmoles) de anhídrido acético. Noventa minutos después, la mezcla fue vertida sobre 30 g de hielo molido, neutralizada con hidróxido de potasio 50 % y extraída con éter etílico. La fase etérea fue tratada con sulfato de sodio anhidro. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna clásica empleando silicagel como fase estacionaria y mezcla de hexano-acetato de etilo como fase eluyente.<sup>7</sup> (Figura 9)



**Figura 9.** Obtención de 5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3120, 1742, 1550, 1338, 745.

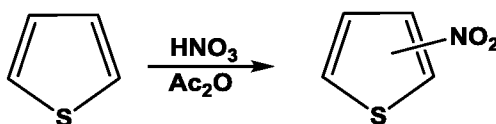
RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,85 (s, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.42 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 52.6, 112, 115.2, 117.3, 120.9, 132.4, 145.2, 146, 159, 165.5.

HRMS ( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_5\text{N}$ )  $m/z$  221.0311 (Teórico 221.0318)

### **2-nitrotiofeno y 3-nitrotiofeno**

En un balón provisto de agitación se colocaron 5 ml (63,4 mmoles) de tiofeno y 48,6 ml (530 mmoles) de anhídrido acético, la mezcla fue enfriada a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  con

un baño de hielo y sal. Posteriormente, se adicionó gota a gota una mezcla fría de ácido nítrico 70% (107 mmoles) y 17 ml (190 mmoles) de anhídrido acético.<sup>8</sup>Al cabo de 90 minutos la mezcla fue puesta sobre agua helada, extraída con éter etílico, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y evaporada. El crudo de reacción se cromatografió con columna clásica (FE: silicagel, FM: mezclas de hexano-acetato de etilo) obteniéndose dos fracciones, una correspondiente al 2-nitrotiofeno (producto mayoritario: rendimiento 90%) y otra de su isómero, el 3-nitrotiofeno. (Figura 10)



**Figura 10.** Nitración de tiofeno

### 2-nitrotiofeno

IR [cm<sup>-1</sup>]: 1565, 1532, 1429.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:7,01 (t, 1H); 7,61(dd, 1H); 7,81(dd, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:129.1, 130.4, 135.6, 153.1.

HRMS (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 128.9871 (Teórico 128.9879)

### 3-nitrotiofeno

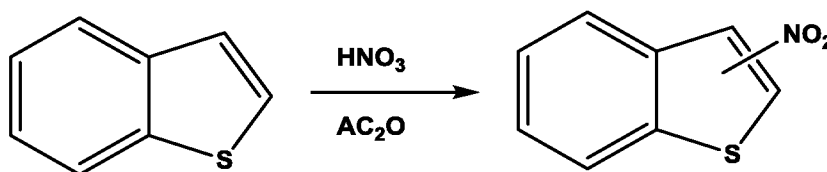
IR [cm<sup>-1</sup>]: 1529, 1439.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:7,29 (d, 1H); 7,70 (dd, 1H,); 8,20 (d,). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:123.4, 129.8, 130.6, 151.0.

HRMS (C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 128.9873 (Teórico 128.9879)

**2-nitrobenzotiofeno y 3-nitrobenzotiofeno**

Una mezcla de ácido nítrico 70% (4.15 ml) y anhídrido acético (60 ml), se enfrió por debajo de  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , esta se adicionó gota a gota durante un periodo de 30 minutos a una mezcla agitada del benzotiofeno (19,56 mmol) y anhídrido acético (60 ml). Después de 2 horas de agitación, se vertió sobre hielo triturado. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ anhídrido, y luego el disolvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. Dos fracciones son obtenidas, la primera fracción corresponde al 2-nitrobenzotiofeno y la segunda fracción el 3-nitrobenzotiofeno. (Figura 11)



**Figura 11.** Nitración de benzotiofeno

**2-nitrobenzotiofeno:**

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3109, 1518, 1339, 740

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H). ). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 123.2, 123.8, 125, 126.5, 140.9, 149.2, 154.

HRMS ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2\text{NS}$ )  $m/z$  128.0029 (Teórico 179.0035)



### 3-nitrobenzotiofeno

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3061, 1522, 1330, 755

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.38 (s, 1H). ). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 122.6, 123.2, 124.7, 131, 135.8, 143.2, 147.1.

HRMS ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2\text{NS}$ ) m/z 128.0027 (Teórico 179.0035)

### 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno

Se realizó la nitración partiendo del 3-acetilbenzotiofeno mediante el procedimiento previamente indicado para el benzotiofeno.

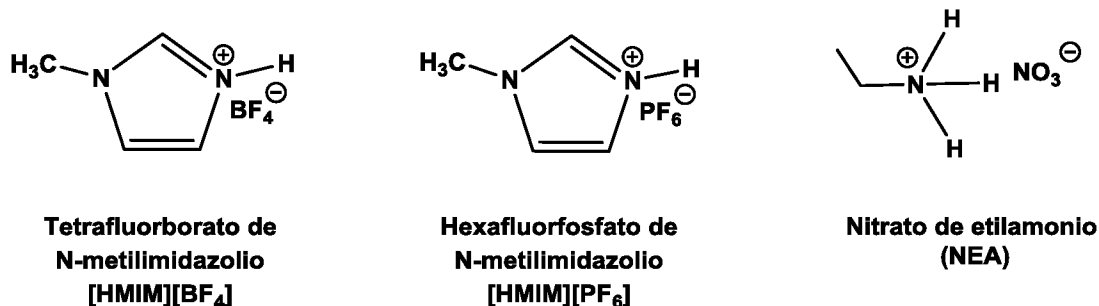
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3104, 1719, 1518, 1342

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (s, 3H), 8.28 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.18 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 28.2, 119.2, 120, 120.8, 124, 135.7, 141.2, 145.4, 148, 195.5.

HRMS ( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_3\text{NS}$ ) m/z 221.0135 (Teórico 221.0141)

### d. Síntesis de líquidos iónicos

Los líquidos iónicos próticos que fueron utilizados como medio de reacción en las cicloadiciones DA se muestran en la *Figura 12*.

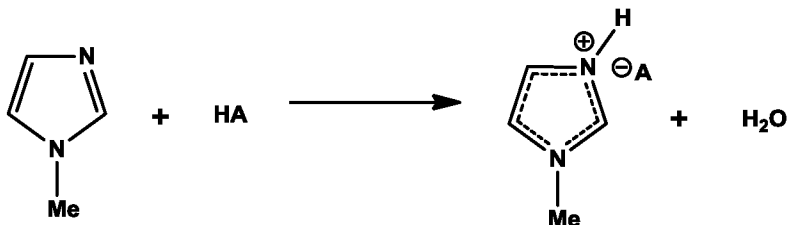


**Figura 12.** Líquidos iónicos próticos.

**Obtención de tetrafluorborato de N-metilimidazolio [HMIM][BF<sub>4</sub>] y hexafluorofosfato de N-metilimidazolio [HMIM][PF<sub>6</sub>]<sup>9</sup>**

En un balón de 100ml provisto de agitación, se agregan 10ml de 1-metilimidazol previamente destilado al vacío sobre granallas de KOH y secado con tamices moleculares, posteriormente se adicionó gota a gota una cantidad equimolar del ácido respectivo (*Figura 13*). Para el caso del [HMIM][BF<sub>4</sub>] se agregó ácido tetrafluorobórico al 48% y para el [HMIM][PF<sub>6</sub>] ácido hexafluorofosfórico al 65%. Durante el proceso de adición de los ácidos el balón se conserva frío dentro de un recipiente que contiene hielo a 0°C. La mezcla reactiva es agitada durante cuatro horas a temperatura ambiente y luego de ser completada la reacción se remueve el agua generada durante el proceso en un evaporador rotatorio. El producto resultante de la evaporación se transfiere a una ampolla de decantación donde se realizan tres lavados con porciones de 20ml de acetato de etilo anhidro. Por último se seca durante 8 horas en bomba de alto vacío. El tetrafluorborato de N-metilimidazolio se obtiene como un líquido amarillo pálido aceitoso con un rendimiento del 90-95% y el hexafluorofosfato de N-

metilimidazolio como un líquido blanco de aspecto lechoso con un rendimiento del 80%.



**Figura 13.** Obtención de [HMIM][BF<sub>4</sub>] y [HMIM][PF<sub>6</sub>]

#### **Tetrafluoroborato de N-metilimidazolio**

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 3.79 (s, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 127,27- 114,62- 111,33 – 26,77.

#### **Hexafluorofosfato de N-metilimidazolio**

RMN<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, δppm): 3.76 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.63 (s, 1H). 8.56 (s, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm):

#### **Obtención de Nitrato de Etilamonio (NEA)<sup>10</sup>**

En un reactor provisto de agitación y cubierto con papel aluminio, se disuelven a temperatura ambiente 6,4221 gr (0,08 mol) de cloruro de etilamonio y 13.3897 gr (0,08 mol) de nitrato de plata en 9,5 ml de agua. La solución resultante se agitó por 2 hs durante las cuales se observó la disolución completa de los reactivos y la precipitación de cloruro de plata, el cual posteriormente fue eliminado por filtración. El filtrado es concentrado en evaporador rotatorio para retirar el agua de la solución. La pureza del compuesto obtenido fue determinada midiendo el E<sub>T(30)</sub>, comparado con los

valores indicados en la literatura.<sup>11</sup>

### ***e. Reacciones de DA***

Las experiencias en el laboratorio se realizaron, según los requerimientos del par dieno-dienófilo, 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 en 1 ml de benceno anhídrido como solvente de referencia ó líquido iónico prótico. La mezcla reactiva se solidificó por inmersión en nitrógeno líquido, se selló y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Seguidamente se la sumergió 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 y nuevamente se congeló en nitrógeno líquido para abrirla. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con alúmina neutra como fase estacionaria y mezcla de hexano- acetato de etilo como eluyente. Previamente a la purificación los crudos de reacción fueron tratados de acuerdo al medio de reacción. Para el caso de las cicloadiciones llevadas a cabo en benceno, este solvente se retiró utilizando un evaporador rotatorio y para el crudo de reacción de los experimentos en líquidos iónicos se realizó una extracción con un solvente molecular.

***Metodología 2:*** Las reacciones se desarrollan en un reactor microondas tipo monomodo en viales de vidrio de 10 mL, con adición de 1 mmol del

dienófilo y diferentes cantidades de dieno utilizando 1mL benceno ó líquido iónico prótico como solvente. Algunas experiencias fueron desarrolladas 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 mencionada en la metodología 1.

La relación dieno/dienófilo, la temperatura y el tiempo utilizado en cada caso se variaron a fin de encontrar las condiciones óptimas que permitieran obtener los mejores rendimientos.

#### ***f. Equipo microondas***

El Monowave 300 (AntonPaar) 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.

***g. 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, excepto para la identificación de los líquidos iónicos, en cuyo caso se utilizó dimetilsulfoxido d-6.

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-ZeissGottingen.

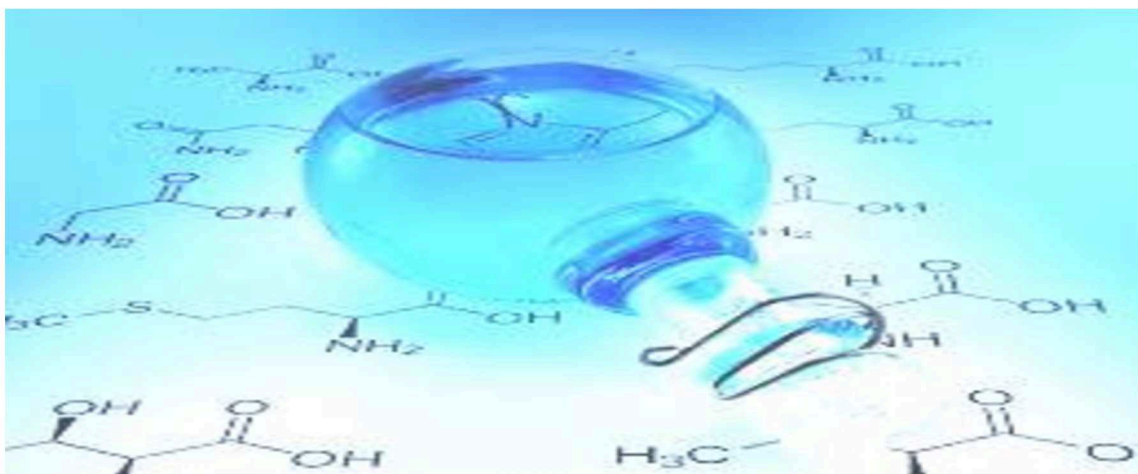
Los análisis de Masa (IE, 70 eV) fueron realizados en un equipo Varian Saturno 2000 CG/MS, con columna capilar de fase 5% fenilmetilsilicona (diámetro 0,25 mm, largo 30 m) y detector de trampa iónica 220 °C, siendo el gradiente de temperatura utilizado (horno) de 70 a250 °C (10 °C/min) en un período de 30 minutos.

### ***h. Bibliografía***

1. (a) C. Della Rosa, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *TetrahedronLett.*, 48, 1435-1438 (2007); (b) C. Della Rosa, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini, *TetrahedronLett.*, 48, 7075-7078 (2007); (c) C.Della Rosa, M. Keeteman, P. M. E. Mancini, *TetrahedronLett.*, 46, 8711-8714 (2005).
2. A. R. Cooksey, K. J. Morgan, D. P. Morrey, *Tetrahedron*, 26, 5101 (1970).
3. H. Anderson, Ch. Loader, R. Xu, N. Lé, N. Gogan, R. Mc Donald, L. Edwards, *Can. J. Chem.* 63, 896-902 (1985).
4. S. Roy, G.W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, 46, 1325-1328 (2005).
5. (a)S. Roy, G.W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, 46, 1325-1328 (2005); (b) D. M. Ketcha, B. A. Lieurance, D. F. J. Homan, *J. Org. Chem.*, 54, 4350-4356 (1989)
6. H. Anderson, C. Loader, R. X. Xu, N. Le, N. Gogan, R. McDonald, L. Edwards, *Can. J Chem.*, 63, 896-902 (1985).
7. H. Gilman, R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 2903 (1933).
8. (a) H. Anderson, C. Loader, *Synthesis* 353-364 (1985). (b) V. Babasinian, *Org. Synth.*, 14, 76 (1934). (c) S. Hopner, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 2748 (1928). (d) V. Babasinian, *Org. Synth.*, Coll. Vol. II, 466 (1946).
9. C. M. Gordon, J. D. Holbrey, A. R. Kennedy, K. R. Seddon, *J. Mater. Chem.*, 2627-2636 (1998).
10. D.F. Evans, A. Yamouchi, G.J. Wei, V.A. Bloomfield, *J. Phys. Chem.*, 87, 3537 (1983)
11. T. L. Greaves; C. J. Drummond, *Chem. Rev.*, 108, 206 (2008).







# ***CAPÍTULO VI***

## ***Pirroles. Resultados***



### a. Pirroles. Resultados

Las reacciones desarrolladas en esta investigación se clasifican como reacciones de cicloadición, correspondiendo a reacciones Diels-Alder polares (DAP) en las cuales se estudió la reactividad de dienófilos aromáticos sustituidos con grupos electroatraedores y la influencia de las diferentes condiciones de reacción sobre el rendimiento, regioquímica y estereoquímica en los aductos. Las metodologías utilizadas se describieron en el capítulo anterior, las cuales consistieron en reacciones térmicas llevadas a cabo de forma convencional (metodología 1) o con irradiación microondas (metodología 2) en sistemas cerrados (tubos sellados), es decir, a presiones levemente superiores a la atmosférica y en presencia de benceno o líquidos iónicos próticos como solvente.

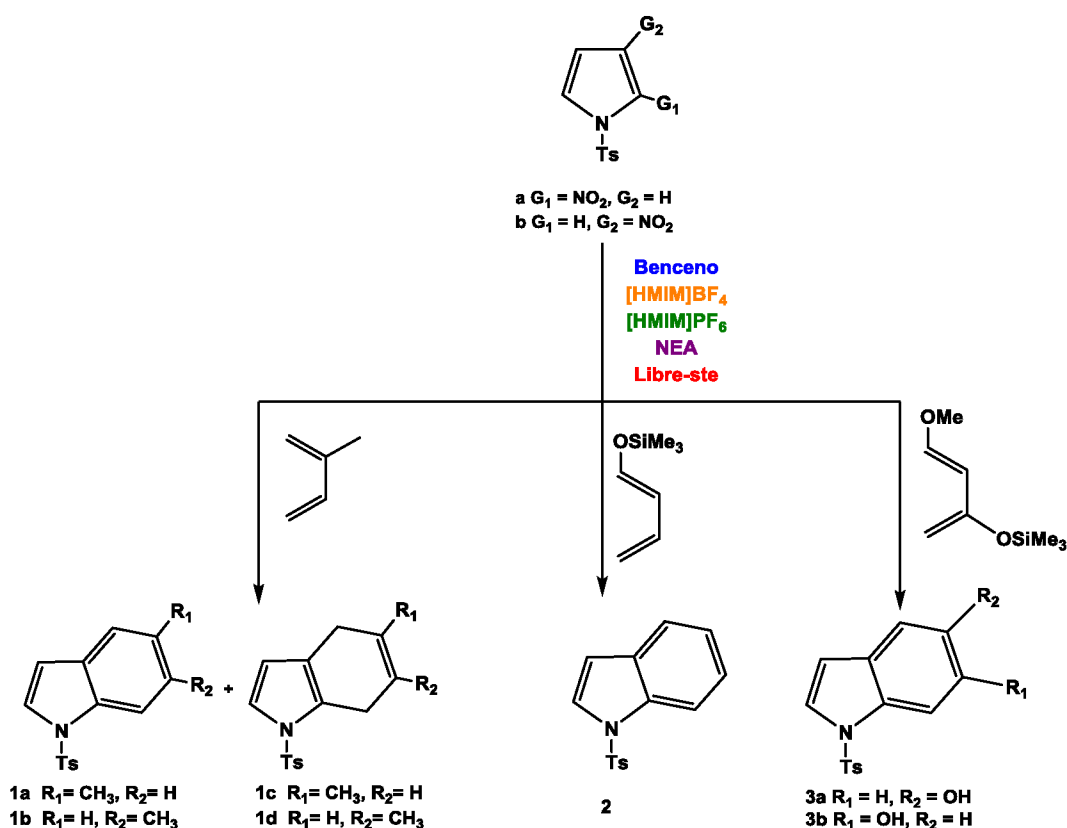


Figura 1. Esquema general de reacciones

Alternativamente se realizaron experiencias con los diferentes pares dieno/dienófilo seleccionados en ausencia de solvente e irradiadas con microondas.

**a.1. Reacciones DAP utilizando N-tosil-2-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).**

**a.1.1. Reacciones térmicas con Isopreno**

Las reacciones DAP fueron llevadas a cabo con isopreno y N-tosil-2-nitropirrol (a) bajo las condiciones de reacción que se indican en la *Tabla 1*.

**Tabla 1.** Condiciones de reacción entre N-tosil-2-nitropirrol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	Benceno	200	72	1a, b	50
				1c, d	10
2	Benceno	150	72	1a, b	45
				1c, d	9
3	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	1a, b	40
				1c, d	10
4	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	1a, b	55
				1c, d	Trazas
5	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	1a, b	52
				1c, d	10
6	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	1a, b	50
				1c, d	10
7	NEA	60	12	1a, b	40
				1c, d	10
8	NEA	60	24	1a, b	55
				1c, d	Trazas

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

En todas las experiencias realizadas (reacciones 1-8) empleando este par dieno/dienófilo con cada uno de los solventes seleccionados (benceno, [HMIM]BF<sub>4</sub>, [HMIM]PF<sub>6</sub>, NEA) a dos diferentes temperaturas y utilizando la metodología 1; se observó la formación de la mezcla isomérica de los indoles **1a**, **1b** y los dihidroindoles **1c**, **1d** que se muestran en la *Figura 1*. El aducto primario de la cicloadición no se pudo aislar bajo estas condiciones de reacción ya que se produce la eliminación térmica de ácido nitroso.

Los productos se formaron a partir de la cicloadición entre el doble enlace del derivado nitrado y el dieno, que permitieron acceder a los cicloaductos referidos con una alta tendencia a la formación del compuesto aromático. Cabe notar que al utilizar los líquidos iónicos prácticos como solventes (reacciones 3 a 8) los resultados fueron similares con respecto a las reacciones llevadas a cabo con benceno como medio de reacción (reacciones 1 y 2), sin embargo, es clara la ventaja que manifiestan los líquidos iónicos con menores tiempos y temperaturas de reacción (60°C, 12 y 24h).

#### **a.1.2. Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

Las cicloadiciones entre *N*-tosil-2-nitropirrol (**a**) y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno se desarrollaron empleando la metodología 1 (calentamiento convencional) y las condiciones experimentales que se describen en la *Tabla 2*. En estas experiencias donde el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno es la contraparte diénica (reacciones 9-16) en la cual las reacciones transcurren en presencia de los LIs citados, así como en benceno solo se observó la formación del indol **2**

(Figura 1) como producto final. No obstante, las reacciones 11-16 desarrolladas en líquidos iónicos práticos bajo condiciones experimentales más suaves (60°C, 12h o 24h) ofrecen mejores rendimientos que las reacciones con solvente molecular (reacciones 9 y 10). Estos resultados también evidenciaron que el NEA es mejor solvente que [HMIM]BF<sub>4</sub> y [HMIM]PF<sub>6</sub>.

**Tabla 2.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
9	Benceno	120	72	2	40
10		140	72	2	45
11	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	2	52
12		60	24	2	55
13	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	2	52
14		60	24	2	55
15	NEA	60	12	2	50
16		60	24	2	60

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Durante estas transformaciones el aducto formado sufre extrusión del grupo nitro como ácido nitroso y posterior aromatización térmica con la pérdida del sustituyente -OSiMe<sub>3</sub>.

### **a.1.3. Reacciones térmicas con *trans*-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).**

El estudio de *N*-tosil-2-nitropirrol junto al dieno de Danishefsky siguiendo la metodología 1 y las diferentes combinaciones reactivas (Tabla 3), mostraron

una alta proporción del indol hidroxilado **3a** (Figura 1) como único producto de la cicloadición.

**Tabla 3.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitropirrol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
17	Benceno	120	72	<b>3a</b>	<b>46</b>
18		140	72	<b>3a</b>	<b>48</b>
19	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	<b>3a</b>	<b>53</b>
20		60	24	<b>3a</b>	<b>57</b>
21	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	<b>3a</b>	<b>53</b>
22		60	24	<b>3a</b>	<b>56</b>
23	NEA	60	12	<b>3a</b>	<b>60</b>
24		60	24	<b>3a</b>	<b>65</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Los resultados para esta serie de reacciones (17-24) con el dieno de Danishefsky es similar al reportado con el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, ya que también se observaron mayores rendimientos cuando participan los LIP como solventes (60°C, 12h, 24h) y se puede ver claramente que el nitrato de etilamonio es el mejor solvente entre ellos.

El 1-tosil-5-hidroxi-indol **3a** producto de estas adiciones se forma a partir de la extrusión del grupo nitro como ácido nitroso y pérdida del metoxilo conjuntamente con la hidrólisis del grupo trimetilsililoxi, conduciendo a este producto aromático. La regioquímica de la reacción es controlada por el grupo nitro del pirrol y el metoxilo del dieno de Danishefsky, demostrando que la reacción es completamente regioselectiva.

**a.2. Reacciones DA utilizando N-tosil-3-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).**

**a.2.1. Reacciones térmicas con Isopreno**

Se siguió la metodología 1 indicada para reacciones de Diels-Alder térmicas con calentamiento convencional esta vez empleando N-tosil-3-nitropirrol (**b**) como dienófilo e isopreno como dieno. Las condiciones experimentales se muestran en la *Tabla 4*.

Las reacciones DAP 25 a 32 muestran que los productos de adición fueron la mezcla isomérica de los indoles **1a**, **1b** y de los dihidroindoles **1c**, **1d** (*Figura 1*), productos también obtenidos cuando es utilizado el pirrol nitrosustituido en posición 2 como electrófilo. En ninguno de los casos se aislaron aductos primarios que conservaran el grupo nitro.

En los valores de la *Tabla 4* se puede inferir claramente que en todas las adiciones a tiempos prolongados de reacción (reacciones 25, 28, 30 y 32) se promueve la aromatización del aducto dihidroindólico. De la misma manera como se mostró en los sistemas reactivos anteriores, los mejores resultados en cuanto a rendimiento y condiciones de reacción más favorables (60°C, 12 o 24h), se consiguieron cuando los medios de reacción utilizados fueron los líquidos iónicos próticos.



**Tabla 4.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitropirrol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
25	Benceno	200	72	1a, b	50
				1c, d	10
26		150	72	1a, b	44
				1c, d	8
27	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	1a, b	40
				1c, d	10
28		60	24	1a, b	50
				1c, d	Trazas
29	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	1a, b	48
				1c, d	9
30		60	24	1a, b	50
				1c, d	10
31	NEA	60	12	1a, b	40
				1c, d	10
32		60	24	1a, b	55
				1c, d	Trazas

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

### a.2.2. Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

A fin de seguir explorando el comportamiento reactivo del *N*-tosilindol sustituido por el grupo nitro en posición 3 (**b**), se llevaron a cabo reacciones frente al 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, utilizando diferentes solventes, temperaturas y tiempos de reacción los cuales se indican en la *Tabla 5*, en todas ellas aplicando la metodología 1. Como resultado de dichas transformaciones (reacciones 33-40) se obtuvo el *N*-tosilindol **2** (*Figura 1*), generado por la adición del dieno al enlace C=C nitrado del dienófilo. La extrusión del grupo nitro como ácido nitroso conjuntamente con la pérdida del grupo trimetilsililoxi del aducto primario conducen a la formación del producto aromático más

estable, comportamiento que también se manifestó al utilizar el pirrol sustituido por nitro en posición 2 (**a**).

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

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
33	Benceno	120	72	<b>2</b>	<b>42</b>
34		140	72	<b>2</b>	<b>45</b>
35	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	<b>2</b>	<b>50</b>
36		60	24	<b>2</b>	<b>53</b>
37	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	<b>2</b>	<b>49</b>
38		60	24	<b>2</b>	<b>51</b>
39	NEA	60	12	<b>2</b>	<b>50</b>
40		60	24	<b>2</b>	<b>65</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Tal como se muestra en la *Tabla 5*, cuando se trabajó con líquidos iónicos (reacciones 35-40, 60°C, 12h, 24h) los rendimientos al producto fueron superiores y se evidenció una ventaja al utilizar el nitrato de etilamonio (NEA), esto si lo comparamos con las transformaciones desarrolladas en benceno (reacciones 33 y 34) en condiciones reactivas más fuertes (120°C, 140°C, 72h), conducta que se repite con los diferentes pares dieno/dienófilo descritos en este capítulo.

### **a.2.3. Reacciones térmicas con *trans*-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (diene de Danishefsky).**

Siguiendo el estudio reactivo del *N*-tosil-3-nitropirrol (**b**) se llevaron a cabo las reacciones DAP con el diene de Danishefsky utilizando la metodología 1 y

aplicando las variaciones experimentales que se describen en la *Tabla 6*, donde se demuestra una vez más la capacidad dienofílica del derivado pirrólico. En todos los ensayos realizados (reacciones 41-48) se obtiene el correspondiente indol hidroxilado **3b** como producto principal. El 1-tosil-6-hidroxi-indol experimentó la extrusión del grupo nitro como ácido nitroso del aducto y la posterior aromatización con pérdida del grupo metoxilo del dieno de Danishefsky. De los resultados se deduce que la reacción es completamente regioselectiva.

**Tabla 6.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitropirrol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
41	Benceno	120	72	<b>3b</b>	<b>48</b>
42		140	72	<b>3b</b>	<b>47</b>
43	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	12	<b>3b</b>	<b>50</b>
44		60	24	<b>3b</b>	<b>55</b>
45	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	12	<b>3b</b>	<b>53</b>
46		60	24	<b>3b</b>	<b>55</b>
47	NEA	60	12	<b>3b</b>	<b>62</b>
48		60	24	<b>3b</b>	<b>65</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Como era de esperar las adiciones desarrolladas en líquidos iónicos (reacciones 43 a 48, 60°C, 12h, 24h) ofrecen mejores rendimientos a tiempos menores y temperaturas de reacción más bajas si se comparan con las reacciones 41 y 42 realizadas en benceno durante 72 horas a dos temperaturas, 120°C y 140°C.

**a.3. Reacciones DAP utilizando N-tosil-2-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas).**

**a.3.1. Reacciones con isopreno**

Se planteó estudiar el comportamiento del dienófilo N-tosil-2-nitropirrol (**a**) frente a isopreno en reacciones DAP libres de solvente, con benceno y líquidos iónicos prácticos como solventes y empleando irradiación con microondas como forma de calentamiento de las mezclas reactivas (metodología 2). En la *Tabla 7* se indican las condiciones reactivas y los datos obtenidos.

**Tabla 7.** Condiciones de reacción entre N-tosil-2-nitropirrol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
49	Benceno	180	120	1a, b	30
50	Libre-ste	180	50	1a, b	55
51	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	30	1a, b	58
52	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	30	1a, b	55
53	NEA	170	30	1a, b	60

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Las reacciones 49 a 53 (*Tabla 7*) rindieron como únicos productos la correspondiente mezcla isomérica de los indoles **1a** y **1b** (*Figura 1*). Cabe destacar, que el calentamiento con irradiación microonda induce la aromatización de los cicloaductos y en general a mejorar en corto tiempo los rendimientos con respecto a las experiencias térmicas normales (*Tabla 1*). De igual manera se observó que la adición del dieno se da en el enlace C=C nitrado del compuesto pirrólico y no fue posible aislar el aducto nitrosustituido.

También fue posible observar que las reacciones 51, 52 y 53 que se desarrollaron en líquidos iónicos y fueron irradiadas con microondas a una temperatura de 170°C durante 30 minutos exhibieron mejores rendimientos y tiempos más cortos de reacción. Sin embargo, cuando se trabajó en ausencia de solvente a 180°C durante 50 minutos (reacción 50), los rendimientos fueron similares a los obtenidos con los líquidos iónicos próticos. La adición DA en benceno (reacción 49) durante 120 minutos y 180°C manifestó bajos rendimientos a la mezcla isomérica de índoles.

### **a.3.2. Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

Aplicando diferentes condiciones de reacción (*Tabla 8*), se estudiaron las adiciones DAP entre *N*-tosil-2-nitropirrol (**a**) y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno esta vez siguiendo la metodología experimental 2. Finalizados los tiempos de reacción y purificado el crudo de cada una de las experiencias, se evidenció en todos los ensayos (reacciones 54-58) que el producto principal fue el *N*-tosilindol **2** (*Figura 1*).

**Tabla 8.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
54	Benceno	180	50	<b>2</b>	<b>51</b>
55	Libre-ste	180	20	<b>2</b>	<b>68</b>
56	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	20	<b>2</b>	<b>67</b>
57	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	20	<b>2</b>	<b>65</b>
58	NEA	170	20	<b>2</b>	<b>69</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Tal como se ha visto en las reacciones DAP descritas a través de este capítulo, los mejores resultados se observaron para las adiciones en donde se emplean líquidos iónicos práticos, comportamiento también observado para estas combinaciones reactivas (reacciones 56-58). Sin embargo, el ensayo experimental en ausencia de solvente (reacción 55), manifestó tiempo de reacción corto y alto rendimiento al *N*-tosilindol **2** (180°C, 20 min), mientras que la reacción 54 realizada en benceno e irradiada con microondas durante 50 minutos y 180°C demostró rendimientos moderados del aducto aromático. El indol producido se obtiene de la cicloadición del dieno al doble enlace nitrosustituido del pirrol, pérdida del sustituyente –OSiMe<sub>3</sub> y la eliminación del grupo nitro del aducto con posterior aromatización.

### ***a.3.3. Reacciones con trans-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (diene de Danishefsky).***

Una vez comprobada la reactividad del *N*-tosil-2-nitropirrol (**a**) con el dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, se realizaron experiencias empleando el dieno de Danishefsky, utilizando la metodología 2. Las variables de reacción y los resultados se pueden observar en la *Tabla 9*. Todas las reacciones producen en alto rendimiento el indol hidroxilado **3a** (*Figura 1*) por adición controlada del metoxilo del dieno de Danishefsky al grupo nitro del pirrol, conducta esperada en este sistema reactivo que demuestra una vez más la regioselectividad de la reacción con este dieno.

**Tabla 9.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitropirrol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
59	Benceno	150	50	3a	53
60	Libre-ste	150	20	3a	66
61	[HMIM]BF <sub>4</sub>	150	20	3a	67
62	[HMIM]PF <sub>6</sub>	150	20	3a	66
63	NEA	150	20	3a	66

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Si comparamos los valores anteriores (reacciones 59 a 63), con los resultados obtenidos para las reacciones DAP con el mismo par dieno/dienófilo, bajo calentamiento térmico convencional y las mismas condiciones de reacción (Tabla 3), se puede observar la influencia de la irradiación microondas al combinarse con los diversos solventes o incluso en la experiencia desarrollada sin solvente, donde se logra una significativa disminución en los tiempos de reacción cuando se trabaja a 150°C con similares rendimientos al indol hidroxilado **3a**.

#### **a.4. Reacciones DAP utilizando *N*-tosil-3-nitropirrol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas).**

##### **a.4.1. Reacciones con isopreno**

Aplicando las diferentes condiciones de reacción de la Tabla 10, se continuó con el estudio de la influencia de la irradiación con microondas en transformaciones DAP, en este caso para el derivado pirrólico sustituido en posición 3 por el grupo nitro frente al isopreno. En esta ocasión como se

esperaría, los productos de reacción fueron la mezcla de los cicloaductos aromáticos (*Figura 1*).

**Tabla 10.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitropirrol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
64	Benceno	180	120	1a, b	24
65	Libre-ste	180	50	1a, b	51
66	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	30	1a, b	56
67	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	30	1a, b	55
68	NEA	170	30	1a, b	59

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Se alcanzaron rendimientos similares usando irradiación microonda en ausencia de disolvente y con los líquidos iónicos (reacciones 65-68) con tiempos cortos de reacción (30 minutos). La experiencia llevada a cabo en benceno durante 120 minutos (reacción 64) rindió solo 24% de la mezcla isomérica de los indoles **1a** y **1b**.

Todo lo anterior, evidencia que estas condiciones reactivas conllevan a mejores rendimientos e induce la aromatización de los cicloaductos, si es comparado con las transformaciones térmicas realizadas con calentamiento convencional reportadas en la *Tabla 4* para este mismo sistema reactivo. Sin embargo, el comportamiento reactivo es el mismo, la cicloadición del dieno ocurre en el doble enlace del pirrol que contiene el sustituyente nitro electroatraedor.



#### a.4.2. Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Después de las observaciones anteriores, se empleó el *N*-tosil-3-nitropirrol (**b**) frente al 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno como contraparte diénica en DAP utilizando la metodología 2 y las variadas condiciones reactivas que se muestran en la *Tabla 11*. Se obtuvo como único producto el *N*-tosilindol **2** (*Figura 1*) generado por adición del dieno al enlace C=C nitrado del dienófilo, con pérdida del sustituyente -OSiMe<sub>3</sub> del cicloaducto, conducta que se ha observado en todos los casos en que se utilizó el dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.

**Tabla 11.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
69	Benceno	180	50	<b>2</b>	<b>42</b>
70	Libre-ste	180	20	<b>2</b>	<b>63</b>
71	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	20	<b>2</b>	<b>65</b>
72	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	20	<b>2</b>	<b>65</b>
73	NEA	170	20	<b>2</b>	<b>67</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

En la *Tabla 5* y la *Tabla 11* se muestran los resultados obtenidos utilizando calentamiento convencional y calentamiento con irradiación microondas de las reacciones DAP para *N*-tosil-3-nitropirrol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno. Los altos rendimientos obtenidos de indol en cortos tiempos (20 minutos) para las reacciones 70 a 73, demuestran la influencia de la irradiación microondas sobre estas mezclas reactivas cuando se combinan con solventes como los líquidos

iónicos o cuando las reacciones se desarrollan en ausencia de solvente, si bien los rendimientos para las reacciones con benceno son similares (reacciones 33, 34 y 69), es clara la ventaja en la reducción del tiempo de reacción cuando el calentamiento es llevado a cabo con microondas.

#### **a.4.3. Reacciones con *trans*-1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).**

A su vez fueron realizadas cicloadiciones entre *N*-tosil-3-nitropirrol (**b**) y el dieno de Danishefsky empleando los líquidos iónicos ya citados con anterioridad, benceno y libre de solvente, utilizando irradiación microondas para su calentamiento, en los tiempos y temperaturas que se muestran en la *Tabla 12*.

**Tabla 12.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitropirrol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
74	Benceno	150	50	<b>3b</b>	<b>49</b>
75	Libre-ste	150	20	<b>3b</b>	<b>61</b>
76	[HMIM]BF <sub>4</sub>	150	20	<b>3b</b>	<b>65</b>
77	[HMIM]PF <sub>6</sub>	150	20	<b>3b</b>	<b>62</b>
78	NEA	150	20	<b>3b</b>	<b>65</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Al emplear este par dieno/dienófilo bajo estas condiciones (reacciones 74-78), se obtuvo como único producto el 1-tosil-6-hidroxi-indol **3b**, en forma

regioespecífica. Este resultado señala la capacidad del *N*-tosil-3-nitropirrol de participar en reacciones de DAP frente al dieno de Danishefsky.

El comportamiento reactivo sigue la misma conducta mencionada para este dieno, donde el grupo nitro es extruido como ácido nitroso y hay pérdida del grupo metoxilo conjuntamente con la hidrólisis del grupo trimetilsililoxi. Los rendimientos al indol hidroxilado **3b** de las transformaciones mostradas son similares para las reacciones desarrolladas con irradiación microondas en presencia de líquidos iónicos prácticos (reacciones 76 a 78) y en ausencia de solvente (reacción 75) durante 20 minutos a 150°C, a su vez estas presentan valores más altos que cuando la adición se realiza en benceno como solvente (reacción 74) a la misma temperatura y 50 minutos de reacción.

### ***b. Conclusiones Preliminares***

Los nitropirroles siguen un proceso reactivo DA normal al reaccionar con dienos de diferente nucleofilicidad. La presencia del sustituyente electroceptor ubicado tanto en posiciones 2- y 3- induce en el heterociclo suficiente capacidad electrofílica. Esta conducta se verifica tanto bajo calentamiento convencional como con irradiación microondas. Las reacciones DA entre los derivados pirrólicos y los diferentes dienos ocurren con demanda normal de electrones y exhiben naturaleza polar. En este sentido, el efecto del solvente es significativo. Por ejemplo, el empleo de líquidos iónicos favorece el desarrollo del proceso, tanto en los rendimientos como en las condiciones de reacción - tiempos de proceso muchos menores-..

Al utilizar isopreno como dieno los productos de cicloadición fueron la mezcla isomérica de dihidroindoles e indoles para el 2- y el 3-nitropirrol resultando favorecida la aromatización de los dihidroaductos al aumentar la temperatura o al aplicar irradiación microondas. Las cicloadiciones al emplear 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno rindieron siempre el cicloaducto aromático como único producto, tanto al utilizar calentamiento convencional como con irradiación microondas. El producto se generó por la adición al doble enlace nitrosustituido y se observó la pérdida total del sustituyente  $-\text{OSiMe}_3$  ubicado originalmente en el  $\text{C}_1$  del dieno.

Por su parte, al utilizar el dieno de Danishefsky y aplicar ambas metodologías se originaron los productos con completa regioselectividad, regulada por el grupo nitro presente en el dienófilo y por el sustituyente metoxilo presente en el  $\text{C}_1$  del dieno.

En todas las experiencias desarrolladas se ha podido demostraren las diferentes condiciones de reacción, que la adición del dieno se produce en el doble enlaces  $\text{C}=\text{C}$  nitrado de los dienófilos empleados. El grupo nitro es el responsable de la orientación y la selectividad.

En aquellos casos estudiados donde se aplicó calentamiento convencional la presencia de los líquidos iónico próticos como medios de reacción mejora los rendimientos con respecto al uso de benceno, mientras que la temperatura y los tiempos de reacción disminuyen. En esta dirección el nitrato de etilamonio (NEA) es el mejor solvente.

La conducta reactiva para los diferentes pares dieno/dienófilo, llevadas a cabo con calentamiento convencional es similar a los resultados observados cuando

se usa irradiación microondas en los diversos medios de reacción (benceno, LIPs) e incluso en ausencia de solvente, sin embargo el uso de irradiación microondas disminuye significativamente los tiempos de reacción e induce un alto grado de aromatización.

Se ha podido observar un efecto sinérgico sobre las reacciones de cicloadición al emplear una combinación entre irradiación microondas y líquidos iónicos.

### ***c. Caracterización de productos***

La identificación y caracterización de los productos se realizó con diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HRMS).

#### **1a (1-tosil-5-metilindol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3056, 1375, 1160, 785, 579

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 285.0813 (Teórico 285.0818)

#### **1b (1-tosil-6-metilindol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3079, 1356, 1169, 806, 548

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 285.0811 (Teórico 285.0818)

**1c (1-tosil-5-metil-4,7-dihidroindol):**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

RMN<sup>13</sup>C (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.

**1d (1-tosil-6-metil-4,7-dihidroindol):**

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

RMN<sup>13</sup>C (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.

**2 (1-tosilindol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3026, 1451, 1322, 1162, 748

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 271.0655 (Teórico 271.0661)

**3<sup>a</sup> (1-tosil-5-hidroxi-indol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3238, 1480, 1328, 1222, 1159, 618

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>NS) m/z 286.0526 (Teórico 286.0532)

**3b (1-tosil-6-hidroxi-indol):**

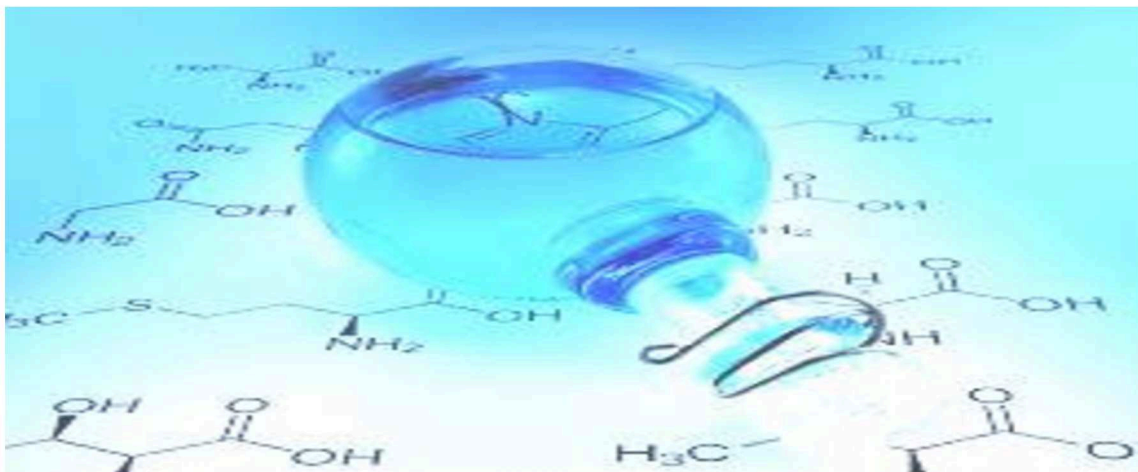
IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3256, 1451, 1333, 1216, 1171, 635

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 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 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{NS}$ )  $m/z$  286.0529 (Teórico 286.0532)







# ***CAPÍTULO VII***

## ***Indoles. Resultados***



### a. Indoles. Resultados

El presente capítulo describe el estudio de la reactividad de una serie de derivados indólicos sustituidos con grupos electroatraedores en el anillo pentaheterocíclico y/o bencénico al participar en reacciones de Diels-Alder polares con demanda normal de electrones.

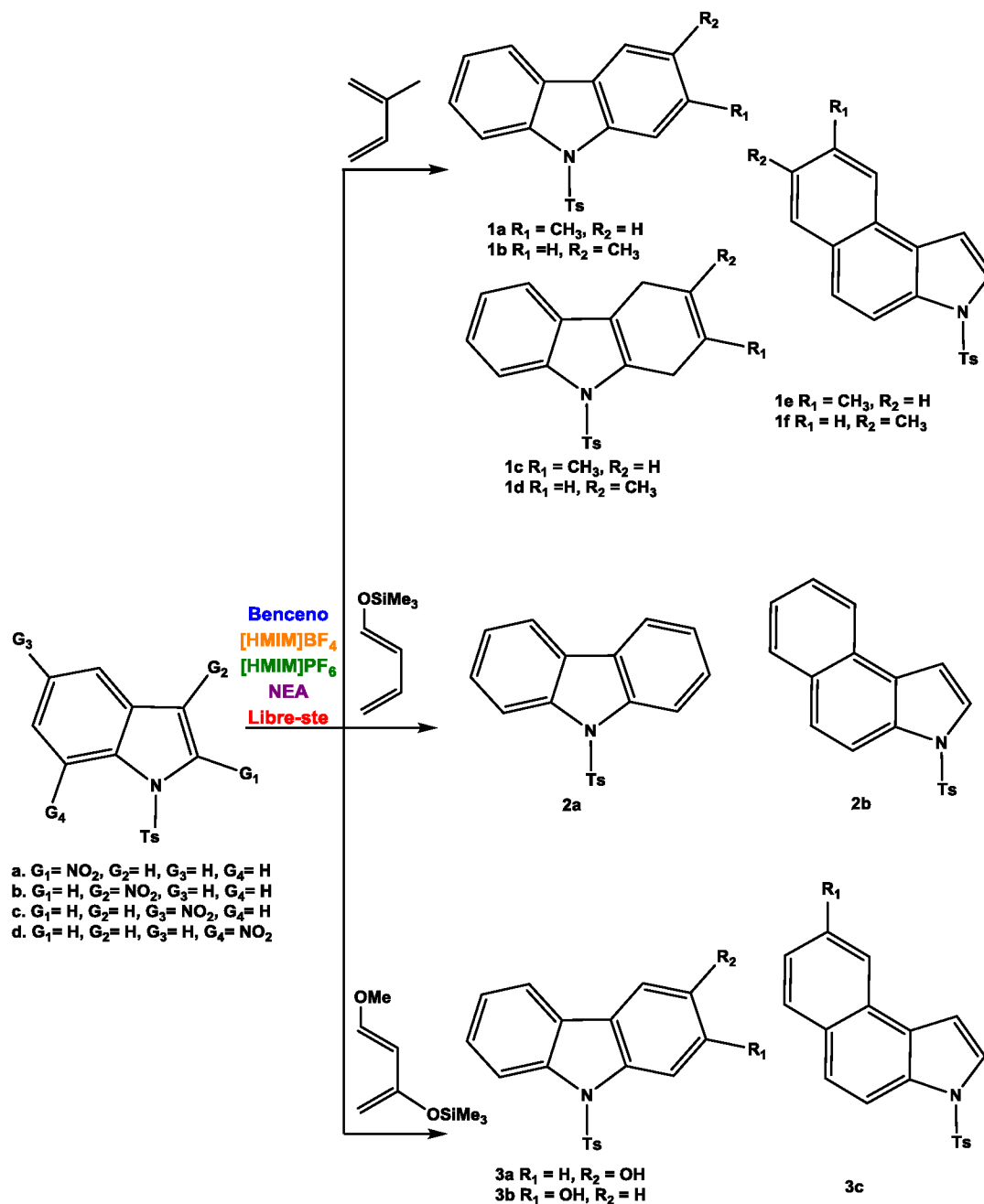


Figura 1. Esquema general de reacciones

Los nitroindoles seleccionados fueron empleados como electrófilos en procesos de cicloadiciones térmicas frente a diferentes dienos. La metodologías indicadas en el capítulo V describen el desarrollo de las reacciones utilizando el calentamiento convencional con baño de aceite (metodología 1) y el calentamiento producido con irradiación microondas (metodología 2), además de la participación de líquidos iónicos próticos y benceno como solventes o libres de solvente. Esta última condición experimental solo utilizando la metodología 2.

En la *Figura 1* se condensa en forma general el esquema reactivo para los diferentes derivados indólicos.

***a.1. Reacciones DAP utilizando N-tosil-2-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).***

***a.1.1. Reacciones térmicas con isopreno***

Siguiendo la metodología 1 para las adiciones desarrolladas con calentamiento convencional, se realizaron experiencias con el *N*-tosil-2-nitroindol (**a**) (*Figura 1*) e isopreno bajo las condiciones que se muestran en la *Tabla 1*.

Los resultados en la misma muestran como todas las reacciones (1-8) rindieron la mezcla isomérica de carbazoles **1a**, **1b** como producto principal y la mezcla de dihidrocarbazoles **1c**, **1d** (*Figura 1*).

Cabe destacar, que al utilizar los líquidos iónicos próticos como solventes (NEA, [HMIM]BF<sub>4</sub>, [HMIM]PF<sub>6</sub>), durante 48 horas y a 60°C (reacciones 4, 6 y 8), se observaron mayores rendimientos al producto aromático y trazas de la mezcla de dihidrocarbazoles.

**Tabla 1.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
1	Benceno	120	72	1a, b	36
				1c, d	8
2		90	96	1a, b	0
				1c, d	30
3	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	1a, b	37
				1c, d	7
4		60	48	1a, b	52
				1c, d	trazas
5	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	1a, b	36
				1c, d	8
6		60	48	1a, b	50
				1c, d	trazas
7	NEA	60	24	1a, b	42
				1c, d	6
8		60	48	1a, b	54
				1c, d	trazas

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Además, los valores de la *Tabla 1* muestran que al descender la temperatura de reacción, por ejemplo, en la reacción 2 desarrollada en benceno a 90°C durante 96 horas, solo se obtiene de manera exclusiva los productos dihidroindólicos. En ninguna de las experiencias se obtuvo el aducto nitrosustituido.

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

### a.1.2. Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

En las condiciones de reacción que se indican en la *Tabla 2* se realizaron cicloadiciones DAP partiendo del *N*-tosil-2-nitroindol (**a**) como dienófilo y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno como dieno, donde se observó la formación del carbazol **2a** como único producto (reacciones 9-16, *Tabla 2*, *Figura 1*).

**Tabla 2.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
9	Benceno	120	72	<b>2a</b>	<b>39</b>
10		90	96	<b>2a</b>	<b>27</b>
11	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>2a</b>	<b>62</b>
12		60	48	<b>2a</b>	<b>69</b>
13	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>2a</b>	<b>61</b>
14		60	48	<b>2a</b>	<b>66</b>
15	NEA	60	24	<b>2a</b>	<b>63</b>
16		60	48	<b>2a</b>	<b>71</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

El producto formado de este par reactivo tiene lugar a partir de la adición del dieno al enlace C=C sustituido por el grupo nitro en la parte pentaheterocíclico del indol y la consecuente pérdida en el aducto del sustituyente -OSiMe<sub>3</sub>. De

acuerdo con los valores mostrados (*Tabla 2*), los mejores rendimientos del carbazol **2a**, fueron los obtenidos cuando se trabajó con NEA, [HMIM]BF<sub>4</sub> y [HMIM]PF<sub>6</sub> como medios de reacción a 60°C a 24 y 48 horas (reacciones 11-16). De la misma manera, en las reacciones 9 y 10 donde se utilizó benceno como solvente se produjo el carbazol **2a** esperado, pero en ambos casos los rendimientos fueron bajos, además, los tiempos y temperaturas de reacción fueron mayores que el resto de las experiencias realizadas (120°C, 72h y 90°C, 96h).

### ***a.1.3. Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).***

Se siguió con el estudio del *N*-tosilindol nitrosustituido en posición 2 esta vez frente al dieno de Danishefsky, aplicando metodología 1 y variando los tiempos, las temperaturas y los solventes como se muestran en la *Tabla 3*. El único producto resultante de las reacciones 17 a 24 fue el 9-tosil-3-hidroxi-carbazol **3a** (*Figura 1*), en estas experiencias no se observó mezcla de isómeros en ninguno de los casos.

La conducta reactiva para esta combinación demostró nuevamente la capacidad electrofílica del *N*-tosil-2-nitroindol y la elevada reactividad del dieno de Danishefsky con rendimientos altos al producto aromático. Las reacciones 19-24 en presencia de los líquidos iónicos práticos realizadas en condiciones experimentales más suave (60°C, 24h o 48h) demostraron mejores resultados,

frente a las reacciones desarrolladas con el solvente molecular (reacciones 17 y 18) donde los rendimientos fueron moderados.

**Tabla 3.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
17	Benceno	120	72	<b>3a</b>	<b>44</b>
18		90	96	<b>3a</b>	<b>30</b>
19	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>3a</b>	<b>68</b>
20		60	48	<b>3a</b>	<b>75</b>
21	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>3a</b>	<b>66</b>
22		60	48	<b>3a</b>	<b>72</b>
23	NEA	60	24	<b>3a</b>	<b>65</b>
24		60	48	<b>3a</b>	<b>75</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Una vez más, la adición del dieno se produce sobre el lado sustituido del anillo benzofusionado, con eliminación del grupo nitro, eliminación de metanol e hidrólisis del trimetilsililoxi. La capacidad regioselectiva en estas adiciones se generó por el sustituyente metoxilo del dieno y el grupo nitro del indol.

## **a.2. Reacciones DAP utilizando *N*-tosil-3-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).**

### **a.2.1. Reacciones térmicas con isopreno**

Con el objeto de explorar el *N*-tosilindol en esta ocasión sustituido por el grupo nitro en posición 3 (**b**), (Figura 1), fueron desarrolladas reacciones DAP en presencia de isopreno, utilizando como solvente los líquidos iónicos próticos



antes citados y benceno, con calentamiento convencional en baño de aceite, bajo diferentes temperaturas y tiempos (*Tabla 4*).

Como productos de las reacciones 25 a 32, se obtuvieron los carbazoles **1a** y **1b** junto a los dihidrocarbazoles **1c** y **1d** (*Figura 1*), productos también observados cuando el isopreno actúa como contraparte diénica al reaccionar con el derivado indólico nitrosustituido en posición 2. Los resultados precedentes demostraron nuevamente que el *N*-tosil-3-nitroindol (**b**) reaccionó a través de su doble enlace nitrado.

**Tabla 4.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
25	Benceno	120	72	<b>1a, b</b>	<b>32</b>
				<b>1c, d</b>	<b>8</b>
26		90	96	<b>1a, b</b>	<b>0</b>
				<b>1c, d</b>	<b>27</b>
27	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>1a, b</b>	<b>38</b>
				<b>1c, d</b>	<b>6</b>
28		60	48	<b>1a, b</b>	<b>51</b>
				<b>1c, d</b>	<b>trazas</b>
29	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>1a, b</b>	<b>36</b>
				<b>1c, d</b>	<b>7</b>
30		60	48	<b>1a, b</b>	<b>48</b>
				<b>1c, d</b>	<b>trazas</b>
31	NEA	60	24	<b>1a, b</b>	<b>40</b>
				<b>1c, d</b>	<b>6</b>
32		60	48	<b>1a, b</b>	<b>50</b>
				<b>1c, d</b>	<b>trazas</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

En la *Tabla 4* es evidente la disminución en la temperatura y los tiempos de reacción cuando las cicloadiciones fueron desarrolladas en los líquidos iónicos próticos, donde se demostró que en condiciones reactivas más suaves (60°C, 24h y 48h) se producen mejores resultados y se favorece la formación del producto aromático, frente a los resultados obtenidos en las reacciones DAP en benceno en condiciones más drásticas (120°C, 72h y 90°C, 96h).

### a.2.2. Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Continuando con el estudio del *N*-tosil-3-nitroindol (**b**), fue expuesto al dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno aplicando la metodología 1 y las diferentes condiciones experimentales expresadas en la *Tabla 5*.

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

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
33	Benceno	120	72	<b>2a</b>	<b>40</b>
34		90	96	<b>2a</b>	<b>25</b>
35	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>2a</b>	<b>62</b>
36		60	48	<b>2a</b>	<b>70</b>
37	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>2a</b>	<b>60</b>
38		60	48	<b>2a</b>	<b>65</b>
39	NEA	60	24	<b>2a</b>	<b>60</b>
40		60	48	<b>2a</b>	<b>69</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Todas las reacciones (33-40) reportaron como producto exclusivo el carbazol **2a** (*Figura 1*), siendo este resultado el esperado para esta combinación. De

nuevo en esta ocasión se demostró que este dieno de alta nucleofilia junto al *N*-tosil-3-nitroindol proporciona solo el producto aromático.

Las reacciones 33 y 34, utilizando como solvente el benceno a 120°C y 90°C rindieron el respectivo carbazol **2a** en bajos rendimientos, mientras que las experiencias realizadas utilizando como solvente los LIP (reacciones 35-40) presentaron buenos rendimientos teniendo en cuenta que las mismas fueron realizadas en menores tiempos y temperaturas de reacción (60°C, 24h y 48h).

### ***a.2.3. Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (diene de Danishefsky).***

Cuando el *N*-tosil-3-nitroindol (**b**) reaccionó con el diene de Danishefsky siguiendo la metodología 1 y las variables reactivas descritas en la *Tabla 6*, se obtuvo en todos los experimentos (reacciones 41-48) el 9-tosil-2-hidroxicarbazol **3b** (*Figura 1*), hecho que es concordante con los resultados obtenidos con las reacciones térmicas que involucran este mismo diene y el *N*-tosil-2-nitroindol donde se produjo el hidroxicarbazol **3a** (*Figura 1*).

Las experiencias con los líquidos iónicos práticos (reacciones 43-48) rindieron el carbazol hidroxilado en buenos rendimientos, considerando que los tiempos y las temperaturas de reacción son menores (60°C, 24h y 48h), si se comparan con las reacciones 41 y 42 en benceno. Estas reacciones en las que fue utilizado el diene de Danishefsky no se formaron isómeros durante las

transformaciones DA, para estos casos la reacción fue totalmente regioselectiva al conducir a un aducto de los dos posibles.

**Tabla 6.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
41	Benceno	120	72	<b>3b</b>	<b>44</b>
42		90	96	<b>3b</b>	<b>28</b>
43	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>3b</b>	<b>65</b>
44		60	48	<b>3b</b>	<b>72</b>
45	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>3b</b>	<b>66</b>
46		60	48	<b>3b</b>	<b>70</b>
47	NEA	60	24	<b>3b</b>	<b>62</b>
48		60	48	<b>3b</b>	<b>75</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

### **a.3. Reacciones DAP utilizando *N*-tosil-5-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).**

#### **a.3.1. Reacciones térmicas con isopreno**

En este mismo orden y dirección se realizaron reacciones DAP, 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 (**c**) frente a isopreno empleando la metodología 1 y las variables experimentales expuestas en la *Tabla 7*.

Los productos obtenidos luego de todos los procedimientos descritos en la *Tabla 7*, fueron la mezcla de benzo[e]indoles **1e** y **1f** (*Figura 1*), que para el

caso de las reacciones 49 y 50 desarrolladas en solvente molecular ofrecieron bajos rendimientos en ambas condiciones (120°C, 72h y 90°C, 96h) y moderados rendimientos cuando se utilizaron como solvente NEA, [HMIM]BF<sub>4</sub> y [HMIM]PF<sub>6</sub> (reacciones 51-56) a menores tiempos de reacción (24h y 48h) 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 7.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
49	Benceno	120	72	1e, f	29
50		90	96	1e, f	24
51	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	1e, f	30
52		60	48	1e, f	46
53	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	1e, f	29
54		60	48	1e, f	46
55	NEA	60	24	1e, f	32
56		60	48	1e, f	47

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

### a.3.2. Reacciones térmicas con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Siguiendo la metodología 1 fue expuesto el *N*-tosil-5-nitroindol (**c**) al 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, empleando las diferentes combinaciones que se presentan en la *Tabla 8*. Este par reactivo ofreció como único producto el 3-tosil-benzo[e]indol **2b** (*Figura 1*).

Por su parte, las reacciones 60, 62 y 64 empleando [HMIM]BF<sub>4</sub>, [HMIM]PF<sub>6</sub> y NEA respectivamente, llevadas a cabo durante 48 horas y 60°C mostraron

rendimientos moderados al benzo[e]indol **2b**, mientras que a la misma temperatura y 24 horas de reacción, los rendimientos fueron bajos. No obstante, los rendimientos generales al cicloaducto aromático son mejores para las adiciones DAP en presencia de los líquidos iónicos próticos, que en las reacciones 57 y 58 realizadas en benceno con condiciones experimentales más enérgicas (120°C, 72h y 90°C, 90h).

**Tabla 8.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
57	Benceno	120	72	<b>2b</b>	<b>33</b>
58		90	96	<b>2b</b>	<b>26</b>
59	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>2b</b>	<b>36</b>
60		60	48	<b>2b</b>	<b>52</b>
61	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>2b</b>	<b>33</b>
62		60	48	<b>2b</b>	<b>50</b>
63	NEA	60	24	<b>2b</b>	<b>37</b>
64		60	48	<b>2b</b>	<b>54</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

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 -OSiMe<sub>3</sub>.

**a.3.3. Reacciones térmicas con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).**

Comprobada la reactividad del *N*-tosil-5-nitroindol (**c**) 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 9* se muestran los diferentes tiempos, temperaturas y medios de reacción donde fueron desarrolladas las cicloadiciones DAP empleando este par reactivo.

**Tabla 9.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
65	Benceno	120	72	<b>3c</b>	<b>36</b>
66		90	96	<b>3c</b>	<b>27</b>
67	[HMIM]BF <sub>4</sub>	60	24	<b>3c</b>	<b>39</b>
68		60	48	<b>3c</b>	<b>56</b>
69	[HMIM]PF <sub>6</sub>	60	24	<b>3c</b>	<b>36</b>
70		60	48	<b>3c</b>	<b>55</b>
71	NEA	60	24	<b>3c</b>	<b>39</b>
72		60	48	<b>3c</b>	<b>55</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Estas experiencias (reacciones 65-72) demostraron en general la formación del benzo[e]indol hidroxilado **3c**. Las adiciones empleando benceno bajo las dos tratamientos descritos en la *Tabla 9* (reacciones 65 y 66), ofrecieron bajos rendimientos al producto, mientras que las reacciones 68, 70 y 72 desarrolladas en líquidos iónicos próticos a 60°C y 48 horas ofrecieron

rendimientos moderados al cicloaducto, resaltando las suaves y favorables condiciones reactivas para las experiencias con NEA, [HMIM]PF<sub>6</sub> y [HMIM]BF<sub>4</sub>.

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.

***a.4. Reacciones DAP utilizando N-tosil-7-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 1 (calentamiento convencional).***

El modelo reactivo propuesto para el N-tosil-7-nitroindol frente a isopreno, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadienos y dieno de Danishefsky resultó desfavorable, en ninguno de los casos se obtuvo producto de cicloadición, pero se recuperó la mayor parte del dienófilo. Esta conducta podría explicarse por efectos estéricos derivados de la proximidad de los grupos nitro y tosil, que causaron considerable hacinamiento en la molécula.

***a.5. Reacciones DAP utilizando N-tosil-2-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microonda).***

***a.5.1. Reacciones con isopreno***

En esta misma dirección, se desarrollaron reacciones DAP utilizando N-tosil-2-nitroindol frente al isopreno en condiciones libres de solvente y utilizando como solventes benceno, NEA, [HMIM]PF<sub>6</sub> y [HMIM]BF<sub>4</sub>, bajo irradiación microonda (metodología 2), variando los tiempos y las temperaturas (*Tabla 10*)



**Tabla 10.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
73	<b>Benceno</b>	180	30	<b>1a, b</b>	<b>50</b>
74	<b>Libre-ste</b>	180	30	<b>1a, b</b>	<b>62</b>
75	<b>[HMIM]BF<sub>4</sub></b>	180	30	<b>1a, b</b>	<b>60</b>
76	<b>[HMIM]PF<sub>6</sub></b>	180	30	<b>1a, b</b>	<b>58</b>
77	<b>NEA</b>	180	30	<b>1a, b</b>	<b>63</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Se puede observar en la Tabla 10 que en las adiciones DA utilizando este par reactivo e irradiados con microondas, solo se produjeron los carbazoles isoméricos **1a** y **1b** (Figura 1), incluso en mayores rendimientos a los obtenidos cuando estas transformaciones fueron realizadas aplicando la metodología 1 (Tabla 1). En efecto, se demostró que la irradiación microondas favoreció la formación de los isómeros aromáticos y aumento los rendimientos empleando tiempos de reacción menores (180°C y 30 minutos).

La extrusión del grupo nitro como ácido nitroso y su posterior aromatización térmica, condujeron a los productos citados. También se evidenció para esta serie de reacciones que los mejores resultados son proporcionados por las cicloadiciones en presencia de los líquidos iónicos próticos y en ausencia de solvente.

#### **a.5.2. Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

Continuando con el estudio del *N*-tosil-2-nitroindol (**a**) y el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno aplicando la metodología 2 y utilizando las variables reactivas que se

muestran en la *Tabla 11*, se obtuvo como producto principal el carbazol **2a** (*Figura 1*), de igual forma que en las reacciones 9-16 efectuadas bajo calentamiento convencional (*Tabla 2*). Para esta serie de adiciones no se observó la formación de isómeros y la adición del dieno nuevamente ocurre en el doble enlace nitrado del indol, con pérdida de ácido nitroso y del sustituyente -OSiMe<sub>3</sub> del cicloaducto con posterior aromatización.

**Tabla 11.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
78	Benceno	180	30	<b>2a</b>	<b>61</b>
79	Libre-ste	180	30	<b>2a</b>	<b>73</b>
80	[HMIM]BF <sub>4</sub>	180	30	<b>2a</b>	<b>76</b>
81	[HMIM]PF <sub>6</sub>	180	30	<b>2a</b>	<b>73</b>
82	NEA	180	30	<b>2a</b>	<b>76</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Una vez más, se comprobó la influencia de la irradiación microonda sobre la mezcla reactiva que ofreció mayores rendimientos con tan solo 30 minutos de reacción. Las cicloadiciones en NEA, [HMIM]PF<sub>6</sub>, [HMIM]BF<sub>4</sub> y libres de solvente mostraron similares y altos rendimientos al producto, sin embargo, la adición en benceno también presentó buenos rendimientos al cicloaducto aromático.

**a.5.3. Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).**

El carácter electrofílico del dienófilo *N*-tosil-2-nitroindol junto con al gran carácter nucleofílico del dieno de Danishefsky aplicando la metodología 2 y la variables reactivas de la *Tabla 12*, proporcionaron como único producto el carbazol hidroxilado **3a** en altos rendimientos (*Figura 1*).

En las reacciones 83 a 87 se evidenció claramente la influencia de el uso de la irradiación microondas en el calentamiento de las mezclas reactivas para este sistema, donde se observó una marcada disminución en los tiempos de reacción y mejores rendimientos, si estos resultados son comparados con las reacciones 17 a 24 bajo la metodología 1 (*Tabla 3*). Los porcentajes más altos al producto se manifestaron al trabajar en ausencia de solvente y con los líquidos iónicos práticos a 150°C y 20 minutos, de igual forma la reacción 83 en benceno ofreció buen rendimiento del cicloaducto aromático hidroxilado **3a** utilizando 150°C de temperatura y 50 minutos de reacción.

**Tabla 12.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-2-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
83	Benceno	150	50	<b>3a</b>	<b>60</b>
84	Libre-ste	150	20	<b>3a</b>	<b>72</b>
85	[HMIM]BF <sub>4</sub>	150	20	<b>3a</b>	<b>77</b>
86	[HMIM]PF <sub>6</sub>	150	20	<b>3a</b>	<b>74</b>
87	NEA	150	20	<b>3a</b>	<b>76</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Por otra parte, la cicloadición DAP de esta combinación de reactivos proporcionó solo uno de los dos cicloaductos posibles, comprobándose de nuevo la regioselectividad de la reacción cuando se trabaja con este dieno de alta nucleofilia.

**a.6. Reacciones DAP utilizando N-tosil-3-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microonda).**

**a.6.1. Reacciones con isopreno**

En esta ocasión se realizó el estudio del N-tosil-3-nitroindol (**b**) e isopreno empleando el calentamiento con irradiación microondas (metodología 2), líquidos iónicos próticos y benceno como solventes, así como también, experiencias libres de solvente. Las variadas temperaturas y los tiempos de reacción se muestran en la *Tabla 13*.

**Tabla 13.** Condiciones de reacción entre N-tosil-3-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
88	Benceno	180	120	1a, b	53
89	Libre-ste	180	50	1a, b	63
90	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	30	1a, b	60
91	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	30	1a, b	60
92	NEA	170	30	1a, b	62

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Los productos resultantes de estas adiciones DAP (reacciones 88 a 92) aplicando irradiación microondas fueron la mezcla isomérica de los carbazoles **1a** y **1b** en buenos rendimientos, cicloaductos ya obtenidos al participar el

mismo sistema reactivo utilizando calentamiento convencional (*Tabla 4*, metodología 1). Cabe destacar que para estos casos, la irradiación microonda favoreció la formación exclusiva de los isómeros aromáticos, no obstante la conducta entre el dieno y el dienófilo es la misma, la cicloadición ocurre en el doble enlace sustituido del indol.

Por su parte, las reacciones 89 a 92, presentaron similares rendimientos de los cicloaductos aromáticos **1a** y **1b** cuando se trabajó en ausencia de solvente a 180°C y 50 minutos y en presencia de los líquidos iónicos próticos a 170°C y 30 minutos; mientras que la reacción 88 en benceno, cuando fue expuesta a irradiación microondas durante 120 minutos y 180°C, el rendimiento de la mezcla isomérica de los productos aromáticos fue moderada.

#### ***a.6.2. Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno***

Continuando con la evaluación del *N*-tosil-3-nitroindol (**b**) fue expuesto al 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, dieno de alta nucleofilia, empleando calentamiento con irradiación microondas (metodología 2) y utilizando diferentes solventes, así como experiencias en ausencia de solvente. Las diferentes combinaciones reactivas se describen en la *Tabla 14*.

Los resultados que se muestran en la *Tabla 14* para esta serie de reacciones (93-97) irradiadas con microondas, rindieron como producto final el carbazol **2a** con altos rendimientos en solo 20 minutos de irradiación microondas para las reacciones llevadas a cabo en NEA, [HMIM]PF<sub>6</sub>, [HMIM]BF<sub>4</sub> y libre de solvente

(reacciones 94 -97) y en 50 minutos de reacción para el caso de la cicloadición desarrollada en benceno (reacción 93). En ninguna de las experiencias se aisló intermediario nitrosustituido.

**Tabla 14.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
93	Benceno	180	50	2a	61
94	Libre-ste	180	20	2a	72
95	[HMIM]BF <sub>4</sub>	170	20	2a	76
96	[HMIM]PF <sub>6</sub>	170	20	2a	73
97	NEA	170	20	2a	77

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

El cicloaducto aromático **2a** fue obtenido por la adición de dieno al doble enlace nitrado del *N*-tosil-3-nitroindol con pérdida de ácido nitroso y luego hidrólisis del silileter, conducta también observada cuando es usado el mismo par reactivo aplicando calentamiento convencional (Tabla 5).

### **a.6.3. Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (diene de Danishefsky).**

Para terminar el cuadro reactivo utilizando el *N*-tosil-3-nitroindol (**b**) fueron llevadas a cabo adiciones DAP con el dieno de Danishefsky aplicando calentamiento con irradiación microondas (metodología 2) y las diferentes variables de la Tabla 15.

**Tabla 15.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-3-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
98	Benceno	150	50	3b	62
99	Libre-ste	150	20	3b	72
100	[HMIM]BF <sub>4</sub>	150	20	3b	75
101	[HMIM]PF <sub>6</sub>	150	20	3b	74
102	NEA	150	20	3b	77

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 3:1

Este dieno de elevada nucleofilia junto al derivado indólico proporcionó como producto el carbazol hidroxilado **3b**. Las reacciones donde fueron utilizados como solvente los líquidos iónicos [HMIM]BF<sub>4</sub>, [HMIM]PF<sub>6</sub> y NEA, (reacciones 100-102) y la experiencia realizada sin solvente (reacción 99) con irradiación microondas (150°C, 20 minutos) ofrecieron mejores rendimientos, que las reacciones 33 a 40 (Tabla 6), realizadas con calentamiento convencional (metodología 1). A su vez, la reacción 98 con benceno como medio de reacción ofreció un 62% del cicloadducto aromático, comprobándose la influencia positiva del uso de la metodología 2.

En cuanto a la regioselectividad de la reacción es concordante con los experimentos donde fue empleado el dieno de Danishefsky, donde solo uno de los dos isómeros posibles es producido.

**a.7. Reacciones DAP utilizando N-tosil-5-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas).**

**a.7.1. Reacciones con isopreno**

Dando continuidad al estudio de la influencia de la irradiación microondas sobre las reacciones DAP utilizando los diferentes derivados indólicos, se empleó para esta ocasión el N-tosil-5-nitroindol frente a isopreno aplicando metodología 2, líquidos iónicos próticos y benceno, como también experimentos libres de solvente. Las condiciones y resultados obtenidos se muestran en la *Tabla 16*.

**Tabla 16.** Condiciones de reacción entre N-tosil-5-nitroindol e isopreno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
103	Benceno	180	60	1e, f	51
104	Libre-ste	180	30	1e, f	58
105	[HMIM]BF <sub>4</sub>	180	30	1e, f	62
106	[HMIM]PF <sub>6</sub>	180	30	1e, f	60
107	NEA	180	30	1e, f	63

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Relación molar dieno/dienófilo 12:1

Los resultados que se muestran en la *Tabla 16* son análogos a los reportados cuando se trabajó con este mismo sistema reactivo utilizando calentamiento convencional (metodología 1), donde las diferentes reacciones DAP rindieron la mezcla de isómeros benzo[e]indoles **1e** y **1f** (*Figura 1*).

Para esta serie de cicloadiciones irradiadas con microondas (reacciones 103-107) 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 (reacción 103) y cuando se utilizaron los diferentes líquidos iónicos próticos (reacciones 104-107).

### **a.7.2. Reacciones con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno**

El *N*-tosil-5-nitroindol fue expuesto esta vez con el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno aplicando la metodología 2 y las variables reactivas que se describen en la *Tabla 17*. El único producto que se obtuvo de estas adiciones DAP (reacciones 108-112) fue el benzo[e]indol **2b** en buenos rendimientos.

**Tabla 17.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
108	Benceno	180	60	<b>2b</b>	<b>62</b>
109	Libre-ste	180	30	<b>2b</b>	<b>70</b>
110	[HMIM]BF <sub>4</sub>	180	30	<b>2b</b>	<b>72</b>
111	[HMIM]PF <sub>6</sub>	180	30	<b>2b</b>	<b>68</b>
112	NEA	180	30	<b>2b</b>	<b>75</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

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 cicloaducto aromático.

En cuanto al comportamiento de los reactivos cuando avanzan las transformaciones DAP 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.

### **a.7.3. Reacciones con 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky).**

Aplicando la metodología 2 y utilizando el *N*-tosil-5-nitroindol junto al dieno de Danishefsky se realizaron transformaciones DAP en los diferentes solventes ya citados y las condiciones expuestas en la *Tabla 18*.

**Tabla 18.** Condiciones de reacción entre *N*-tosil-5-nitroindol y dieno de Danishefsky

Reacción N°	Solvente	T °C	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento (%) <sup>a</sup>
113	<b>Benceno</b>	150	50	<b>3c</b>	<b>65</b>
114	<b>Libre-ste</b>	150	20	<b>3c</b>	<b>72</b>
115	<b>[HMIM]BF<sub>4</sub></b>	150	20	<b>3c</b>	<b>76</b>
116	<b>[HMIM]PF<sub>6</sub></b>	150	20	<b>3c</b>	<b>70</b>
117	<b>NEA</b>	150	20	<b>3c</b>	<b>76</b>

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo  
Relación molar dieno/dienófilo 3:1

El producto de reacción de las reacciones 113 a 117 fue el benzo[e]indol hidroxilado **3c**. 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]BF<sub>4</sub>, [HMIM]PF<sub>6</sub>, NEA y en ausencia de solvente a 150°C y solo 20 minutos de reacción. La reacción 113 en benceno demostró requerir un poco

más de tiempo (50 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.

***a.8. Reacciones DAP utilizando N-tosil-7-nitroindol como dienófilo y empleando metodología 2 (calentamiento con irradiación microondas).***

Se propuso desarrollar reacciones DAP utilizando *N*-tosil-7-nitroindol como electrófilo junto a los diferentes dienos -isopreno, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadienos y dieno de Danishefsky- utilizando la irradiación con microondas como método de calentamiento. Una vez más, se demostró que estos modelos reactivos fueron desfavorables sin obtenerse producto de cicloadición DA, comportamiento ya ocurrido cuando los mismos fueron expuestos con calentamiento convencional. Esta conducta podría explicarse por efectos estéricos producidos por la cercanía de los grupos nitro y tosil, que provocan amontonamiento en la molécula lo cual no permite que ocurra interacción del dieno con el dienófilo. En todos los ensayos fue recuperado la mayor parte del dienófilo.

***b. Conclusiones Preliminares***

En general los nitroindoles siguen un proceso reactivo DA normal al reaccionar con dienos de diferente nucleofilicidad. La presencia de un sustituyente aceptor de electrones induce en este heterociclo una apropiada capacidad electrofílica tanto en el anillo pentaheterocíclico como en la mitad bencénica, cuya posición 5- es la adecuada para que el grupo nitro ejerza su efecto. Las experiencias

desarrolladas con *N*-tosil-7-nitroindol demostraron que se está en presencia de un modelo reactivo desfavorable para la formación de productos de cicloadición, lo cual podría explicarse por los efectos estéricos producidos por la proximidad de los grupos nitro y tosilo, los cuales provocan interferencias en la molécula lo cual no permite que haya interacción con el dieno.

La conducta reactiva de los derivados indólicos es similar con ambas metodologías. Las reacciones de DA entre estos compuestos y los diferentes dienos ocurren con demanda normal de electrones y exhiben naturaleza polar. En este sentido, el efecto del solvente es significativo. El empleo de líquidos iónicos en este carácter favorece el desarrollo del proceso, tanto en los rendimientos como en las condiciones de reacción -tiempos de proceso muchos menores-. En todas las experiencias realizadas empleando diferentes condiciones de reacción, la adición del dieno se produce en el doble enlace C=C nitrado de los electrófilos empleados, resultando el grupo nitro responsable de la orientación y la selectividad.

Al utilizar isopreno los productos de cicloadición resultaron en el caso del 2-nitroindol la mezcla de dihidrocarbazoles isómeros y los carbazoles correspondientes, al igual que para el isómero 3-nitrado. La aromatización de los dihidroaductos es mayor al aumentar la temperatura o al aplicar irradiación microondas. Mientras que cuando este dieno reacciona con *N*-tosil-5nitro-indol solo se observa la formación del cicloaducto aromático bajo las dos metodologías, lo cual es compatible con la mayoría de los resultados informados para los sistemas nitro carbocíclicos.

Trabajando con ambas metodologías las adiciones DAP usando 1-trimetilsiloxi-1,3-butadieno en carácter de nucleófilo rindieron siempre el cicloadducto aromático como único producto. En iguales condiciones el dieno de Danishefsky, permitió reacciones con completa regioselectividad, regulada por el grupo nitro presente en el dienófilo y por el sustituyente metoxilo del C<sub>1</sub> del dieno.

En todos los casos estudiados aplicando calentamiento convencional la presencia de los líquidos iónico prácticos como medios de reacción mejora los rendimientos con respecto al uso de benceno, mientras que la temperatura y los tiempos de reacción disminuyen.

El comportamiento de las reacciones en lo referente al canal observado y para los diferentes pares dieno/dienófilo, al emplear calentamiento convencional es similar a cuando se usa irradiación microondas tanto en los diversos medios de reacción utilizados (benceno, LIPs), como en ausencia de solvente. Sin embargo el uso de irradiación microondas disminuye significativamente los tiempos de reacción e induce un alto grado de aromatización.

### ***c. Caracterización de productos.***

La identificación y caracterización de los productos se realizó con diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HRMS).

***1a (2-metil-9-tosil-9H-carbazol):*** Concuerda con lo descrito por la biografía<sup>2</sup>

***1b (3-metil-9-tosil-9H-carbazole):*** Concuerda con lo descrito por la biografía<sup>2</sup>

**1c (2-metil-9-tosil-4,9-dihidro-1H-carbazol):** Concuerda con lo descrito por la biografía<sup>2</sup>

**1d (3-metil-9-tosil-4,9-dihidro-1H-carbazol):** Concuerda con lo descrito por la biografía<sup>2</sup>

**1e (8-methyl-3-tosyl-3H-benzo[e]indole):**

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3048, 1623, 1370, 1175

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 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 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$ ) m/z 335.0979 (Teórico 335.0985).

**1f (7-methyl-3-tosyl-3H-benzo[e]indole):**

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3054, 1628, 1377, 1182

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 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 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NS}$ ) m/z 335.0980 (Teórico 335.0985).

**2a (9-tosil-9H-carbazol):**

IR [ $\text{cm}^{-1}$ ]: 3051, 1452, 1335, 1158, 752.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 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). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 21.4, 112.5, 115.9, 120.5, 123, 126.25, 128.3, 130.5, 131, 134.8, 139.6.

HRMS ( $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{NS}$ ) m/z 321.0820 (Teórico 321.0828).

**2b (3-tosil-3H-benzo[e]indol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3045, 1462, 1365, 1175.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS) m/z 321.0822 (Teórico 321.0828).

**3a (9-tosil-3-hidroxi-9H-carbazol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3218, 1632, 1378, 1165.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>NS) m/z 321.0771 (Teórico 337.0778).

**3b (9-tosil-2-hidroxi-9H-carbazol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3186, 1450, 1378, 1165.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>NS) m/z 321.0773 (Teórico 337.0778).

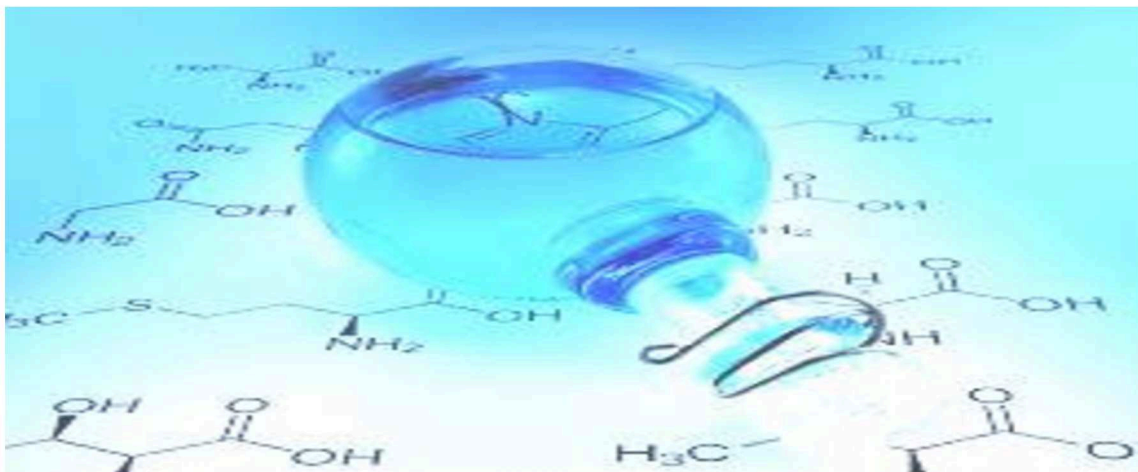
**3c (3-tosil-8-hidroxi-3H-benzo[e]indol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3198, 1375, 1172.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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). RMN<sup>13</sup>C (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 (C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub>NS) m/z 321.0771 (Teórico 337.0767).





# ***CAPÍTULO VIII***

## ***Otras reacciones***



***a. Exploración de reacciones de cicloadición polares empleando otros electrófilos aromáticos. Uso de irradiación microondas como fuente de energía***

***a.1. Introducción***

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos al analizar la conducta reactiva de pirroles e índoles convenientemente sustituidos al participar con carácter de electrófilos en reacciones de cicloadición polares llevadas a cabo bajo irradiación microondas en distintas condiciones experimentales, resultó de interés estudiar el comportamiento de otros electrófilos en este tipo de procesos. En particular se decidió el empleo de compuestos cuya aromaticidad se considerara mayor a los discutidos previamente -tiofenos y benzotiofenos- todos ellos adecuadamente sustituidos-. Además, y en base a una potencial aplicabilidad se incorporó a la discusión el estudio sobre el comportamiento de un benzofurano sustituido por grupo nitro en la mitad bencénica de la molécula. La contraparte nucleofílica estuvo formada por distintos dienos con diferente disponibilidad electrónica.

En todos los casos a estudiar se disponía de los resultados alcanzados al desarrollar las reacciones citadas en condiciones térmicas convencionales, lo cual permitió comparar rendimientos y el curso de los procesos en análisis.

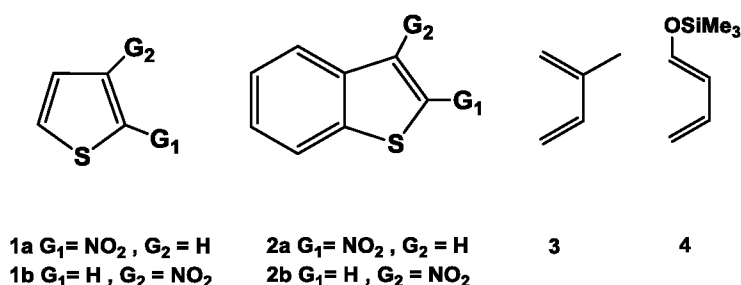
Si bien está aceptado que este tipo de reacciones siguen en general un mecanismo concertado asincrónico, con desarrollo de cargas en el estado de transición<sup>1</sup> en esta parte del estudio no fueron integrados solventes neotéricos,

empleando únicamente benceno como solvente molecular de desarrollo y complementariamente llevando a cabo los procesos en ausencia de solvente. Todo ello tiene por objeto evaluar solo la variable energía en dos condiciones de reacción.

***a.2. Reacciones Diels-Alder polares empleando otros pentaheterocíclicos y benzopentaheterocíclicos.***

Considerando la conducta observada al participar pirroles e indoles nitrosustituídos en reacciones de cicloadición, se desarrollaron experiencias utilizando como electrófilos tiofenos y benzotiofenos sustituidos por grupos nitro y expuestos a dienos de diferente nucleofilicidad. Adicionalmente, se desarrollaron experiencias bajo irradiación microondas con nitrobenceno como electrófilo con la idea de comparar conductas reactivas cuando el carácter aromático juega un importante rol. Del mismo modo, se analizó la reactividad en este tipo de procesos de un derivado del benzofurano el 5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo-empleando al dieno de Danishefsky como contraparte nucleofílica. En el último caso y considerando la similitud reactiva del anillo furánico con el pirrónico, solo se procuró discutir la reactividad inducida por el grupo nitro cuando el mismo se encuentra presente en la mitad bencénica del heterociclo. En todos los casos y con la idea de comparar resultados con las reacciones desarrolladas con calentamiento convencional, se trabajó con irradiación microondas, en dos condiciones experimentales, por una parte en presencia de benceno como solvente y por otra en condiciones libres de solvente.

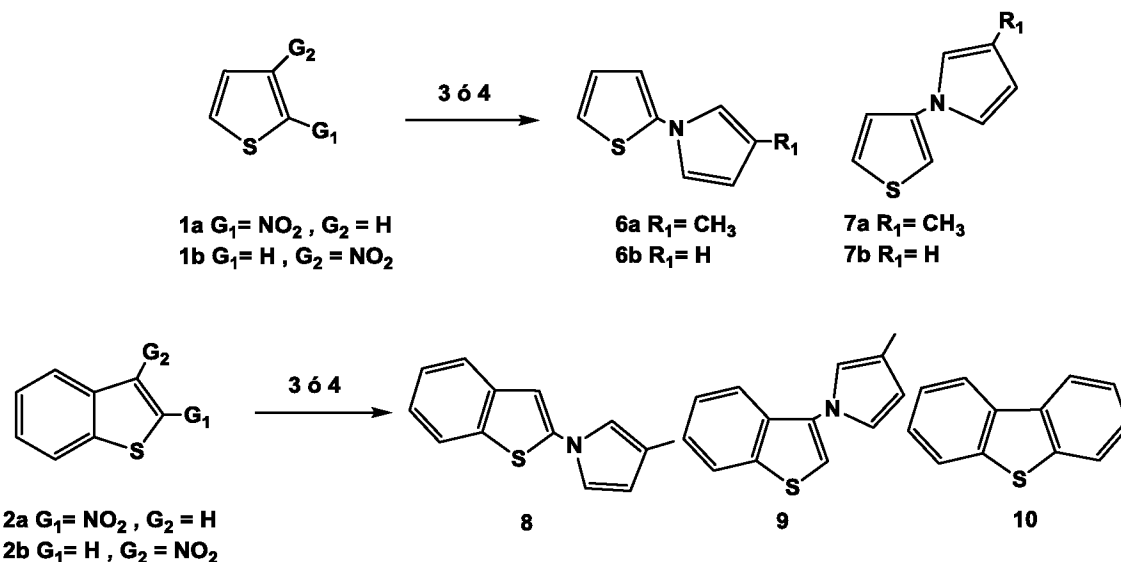
En una primera etapa, los dienófilos utilizados fueron los siguientes: 2-nitrotiofeno (**1a**), 3-nitrotiofeno (**1b**), 2-nitrobenzotiofeno (**2a**) y 3-nitrobenzotiofeno (**2b**). Como puede observarse la sustitución se encuentra en la mitad pentaheterocíclica. Estos potenciales electrófilos fueron preparados mediante la nitración del compuesto correspondiente siguiendo un procedimiento propuesto por H. Anderson *et al.*<sup>2</sup> Como contraparte diénica se emplearon isopreno (**3**) y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (**4**) (*Figura 2*).



*Figura 2. Dienófilos y dienos.*

En general, las transformaciones DA térmicas utilizando los dienófilos y dienos mencionados (*Figura 2*), empleando disolventes moleculares, requirieron para su concreción condiciones experimentales drásticas, es decir temperaturas y tiempos de reacción elevados. En estas condiciones convencionales la reactividad de los nitrotiofenos (**1a** y **1b**) con ambos dienos (**3** y **4**) ofrecieron los correspondientes pirrolil derivados **6a**, **6b** y **7a**, **7b** (proceso hetero DA) (*Figura 2*). En cambio, el comportamiento de los compuestos nitrobenzotiofenos fue diferente. La reacción de los nitrobenzotiofenos (**2a** y **2b**) con isopreno rindieron los productos hetero DA **8** y **9**, sin embargo, cuando reaccionaron con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno el principal producto fue el

dibenzotiofeno **10** (Figura 2). Probablemente este comportamiento sea atribuible a la presencia del anillo bencénico en el caso de los benzotiofenos, el cual influye sobre el modelo reactivo.<sup>3</sup>



**Figura 2.** Esquema de reacción

Complementariamente, se llevó a cabo un estudio sobre la reactividad de esta serie de nitro compuestos calentándolos con irradiación microondas. En primera instancia se trabajó con los isómeros 2- y 3-nitrotiofeno **1a** y **1b** empleando los dienos **3** y **4** como contraparte nucleofílica, utilizando las dos condiciones de reacción citadas -benceno y libre de solvente-. En estos términos, se observaron como productos los pirroliil **6a**, **6b** y **7a**, **7b**, respectivamente (Tabla 1, Figura 2). Estos productos una vez más se forman siguiendo un proceso de hetero-cicloadición seguida por transposición térmica, todo ello como consecuencia del carácter aromático de estos sustratos. Al respecto se debe tener en cuenta la conducta similar manifestada por los electrófilos del tipo 1-nitronaftaleno<sup>4</sup> y en particular la reactividad del

nitrobenzeno.<sup>5</sup> En el ANEXO se detallan una serie de experiencias del tipo convencional al emplear como electrófilos una serie de naftalenos disustituídos -en los cuales siempre al menos uno de los sustituyentes es un grupo nitro-. Estas reacciones fueron descritas empleando como dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, con la idea de completar el esquema reactivo de los electrófilos carbocíclicos y además contar con datos para una necesaria comparación. Teniendo en cuenta que la conducta mostrada por estas reacciones es muy similar al modelo oportunamente indicado, solo se llevaron a cabo unas pocas experiencias en condiciones de irradiación microondas.<sup>6</sup>

**Tabla 1.** Reacciones entre 2- y 3-nitrotiofeno **1a** y **1b** e isopreno **3** y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4** bajo irradiación microondas

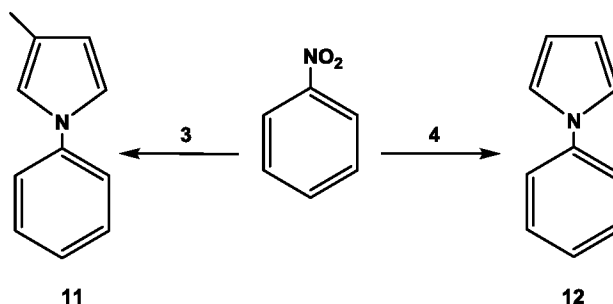
Reacción Nº	Dienófilo	Dieno	Solvente	Tiempo (min)	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
1	1a	3, 12 equiv.	<b>Benceno</b>	120	<b>6a</b>	23
2	1a	3, 12 equiv.	<b>Libre-ste</b>	30	<b>6a</b>	28
3	1b	3, 12 equiv.	<b>Benceno</b>	120	<b>7a</b>	22
4	1b	3, 12 equiv.	<b>Libre-ste</b>	30	<b>7a</b>	25
5	1a	4, 3 equiv.	<b>Benceno</b>	50	<b>6b</b>	33
6	1a	4, 3 equiv.	<b>Libre-ste</b>	20	<b>6b</b>	39
7	1b	4, 3 equiv.	<b>Benceno</b>	50	<b>7b</b>	31
8	1b	4, 3 equiv.	<b>Libre-ste</b>	20	<b>7b</b>	35

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Temperatura de reacción 180°C

Por su parte cuando el nitrobenzeno reacciona con los dienos **3** y **4** utilizando irradiación con microondas a 190°C, en ambas condiciones experimentales citadas proporcionó 3-metil-1-fenil-1H-pirrol **11** y 1-fenil-1H-pirrol **12**, con rendimientos de 18% y 21%, respectivamente (*Figura 3*). Este último resultado

está en consonancia con el que fuera citado más arriba al emplear condiciones térmicas convencionales.



**Figura 3.** Reacción Hetero DA de nitrobenceno con isopreno y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

A su turno, los benzotiofenos **2a** y **2b** al reaccionar con isopreno bajo irradiación microondas -benceno y libre de solvente-, ofrecieron de igual forma los aductos **8** y **9**, respectivamente, producto de la cicloadición hetero DA. Sin embargo, cuando estos electrófilos reaccionaron con el dieno **4**, el cual posee un mayor carácter nucleofílico, el producto principal fue el dibenzotiofeno **10**, en este caso con buenos rendimientos (*Figura 2, Tabla 2*).

**Tabla 2.** Reacciones entre 2- y 3-nitrobenzotiofeno **2a** y **2b** e isopreno **3** y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4** bajo irradiación microondas

Reacción N°	Dienófilo	Dieno	Solvente	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
9	2a	3, 12 equiv.	<b>Benceno</b>	<b>8</b>	12
10	2a	3, 12 equiv.	<b>Libre-ste</b>	<b>8</b>	15
11	2b	3, 12 equiv.	<b>Benceno</b>	<b>9</b>	18
12	2b	3, 12 equiv.	<b>Libre-ste</b>	<b>9</b>	20
13	2a	4, 3 equiv.	<b>Benceno</b>	<b>10</b>	50
14	2a	4, 3 equiv.	<b>Libre-ste</b>	<b>10</b>	58
15	2b	4, 3 equiv.	<b>Benceno</b>	<b>10</b>	54
16	2b	4, 3 equiv.	<b>Libre-ste</b>	<b>10</b>	60

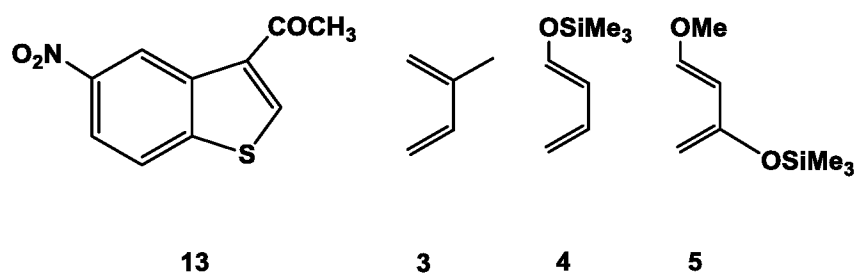
<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Temperatura de reacción 180°C, tiempo de reacción 60 minutos



Al igual que los resultados obtenidos al emplear nitro pirroles y nitroindoles, el grupo nitro es el responsable de la orientación y selectividad de la reacción.

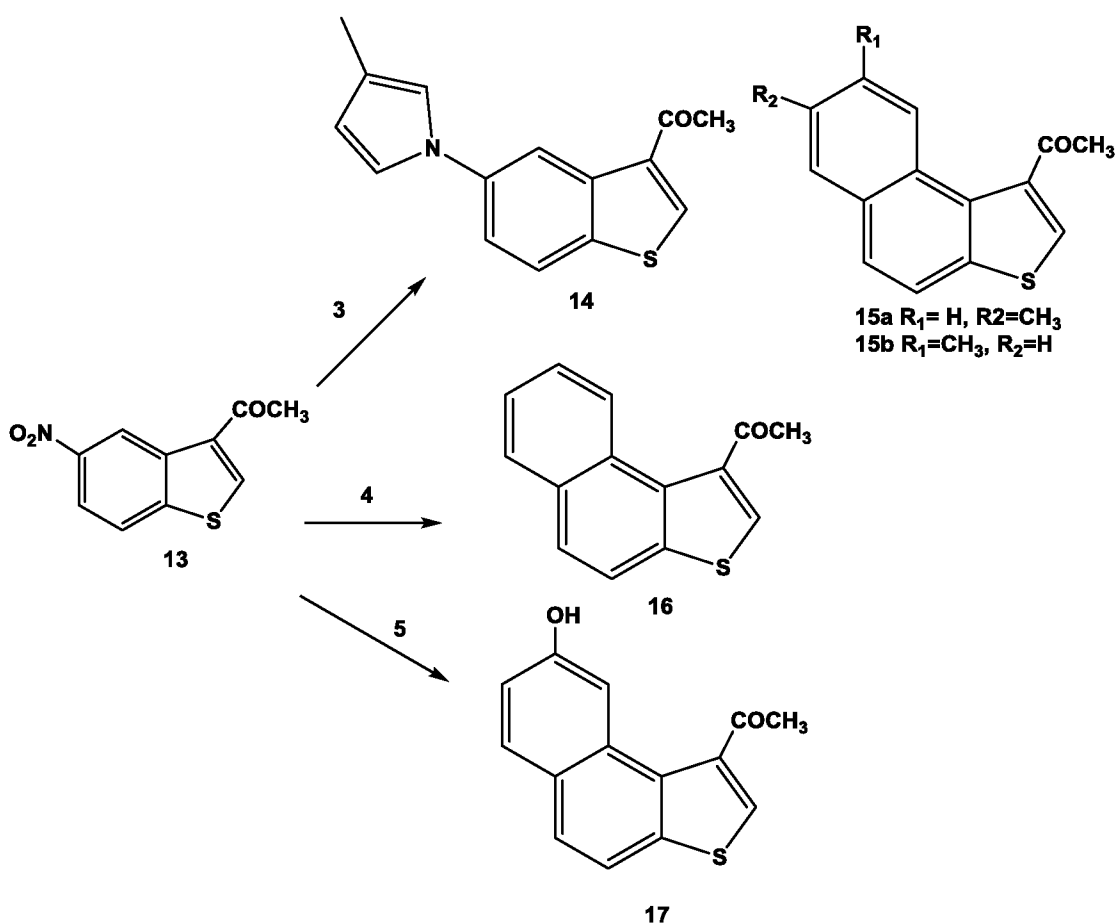
Con el objeto de estudiar el comportamiento de electrófilos bicíclicos sustituidos en la mitad bencénica por grupo nitro, trabajando en condiciones térmicas convencionales y alternativamente utilizando irradiación microondas, fueron realizadas reacciones DAP empleando 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno **13** y los dienos: isopreno **3**, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4**, 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **5** (dieno de Danishefsky) (*Figura 4*). Estas reacciones deberían confirmar el carácter director del grupo nitro y además los aductos primarios con posterior aromatización resultarían una vez elaborados funcionalmente, importantes precursores de una serie de sensores de cationes de metales pesados y de aniones considerando la similitud estructural con sustancias que han demostrado tal propiedad.



**Figura 4.** Dienófilo disustituido y dienos seleccionados

En las experiencias iniciales el benzotiofeno **13** fue calentado en presencia de isopreno y empleando benceno como solvente, trabajando a dos temperaturas ( $120^\circ\text{C}$  y  $150^\circ\text{C}$ ), durante 72 horas. El resultado obtenido consistió en una

mezcla de productos -bajo rendimiento- formada por el pirrolilbenzotiofeno **14**- obtenido a través de una cicloadición hetero DA seguida de reordenamiento térmico- junto a los naftotiofenos isómeros **15a** y **15b**. La exposición de **13** a 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno en iguales condiciones de temperatura, tiempo y solvente proporcionó el naftotiofeno **16** con un rendimiento razonable (*Figura 5, Tabla 3*).



**Figura 5.** Esquema de reacción

Finalmente se hizo reaccionar al electrófilo **13** con el dieno de Danishefsky, empleando condiciones de reacción idénticas a las precedentes, reacción que

proporcionó el naftotiofenohidroxilado **17** con completa regioselectividad como único producto y con rendimiento medianamente bueno (*Figura 5, Tabla 3*). Los productos obtenidos y los rendimientos alcanzados son consecuencia de la nucleofilia del dieno. Además, pareciera que el sustituyente donador de electrones en la posición 1- del dieno es responsable de la orientación observada y de los rendimientos alcanzados

**Tabla 3.** Reacción entre 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno **13** e isopreno **6**, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **7** y 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **2**, bajo calentamiento convencional.

Reacción Nº	Dieno	Solvente	Temperatura (°C)	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
17	3, 12 equiv.	Benceno	150	<b>14</b>	10
				<b>15a, 15b</b>	15
18	3, 12 equiv.	Benceno	120	<b>14</b>	5
				<b>15a, 15b</b>	12
19	4, 2 equiv.	Benceno	150	<b>16</b>	53
20				<b>16</b>	50
21	5, 2 equiv.	Benceno	150	<b>17</b>	55
22				<b>17</b>	52

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo, tiempo de reacción 72 horas

En forma complementaria, trabajando con el electrófilo citado y los mismos dienos se llevaron a cabo reacciones de cicloadición en este caso utilizando irradiación microondas como fuente de energía. Cuando el electrófilo **13** fue puesto en contacto con isopreno, trabajando en dos condiciones -benceno como solvente y libre de solvente-, fueron obtenidos los productos **14**, **15a** y **15b** al igual que el resultado obtenido por calentamiento tradicional y rendimientos algo mayores (*Tabla 4*).

**Tabla 4.** Reacción entre 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno **13** e isopreno **3**, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4** y 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **5**, bajo irradiación microondas.

Reacción Nº	Dieno	Solvente	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
23	3, 12 equiv.	Benceno	14	10
			15a, 15b	17
Libre-ste		14	12	
		15a, 15b	20	
24	4, 2 equiv.	Benceno	16	50
27		Libre-ste	16	58
28	5, 2 equiv.	Benceno	17	56
31		Libre-ste	17	70
32				

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

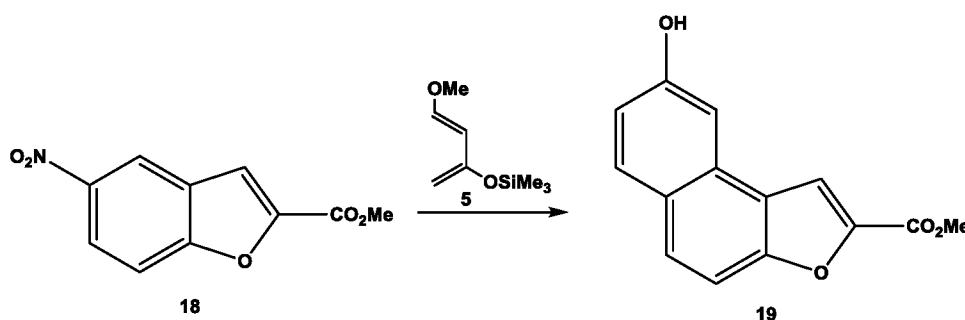
Temperatura de reacción 180°C, tiempo de reacción 60 minutos

Por su parte, las reacciones del benzotiofeno disustituido **13** con el dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno en condiciones similares a las precedentes, posibilitaron acceder al naftotiofeno **16** con razonable rendimiento (reacciones 27 y 28, Tabla 4). De la misma manera, al reaccionar este electrófilo con el dieno de Danishefsky se obtuvo el producto hidroxilado **17**, con buen rendimiento.

En todas las experiencias realizadas con este electrófilo disustituido, ya sea bajo calentamiento convencional o empleando irradiación microondas, la adición del dieno ocurrió en el enlace sustituido por el grupo nitro (posición 5-), seguida de la eliminación del grupo nitro y consecuente aromatización.

Adicionalmente, y en el marco de los objetivos perseguidos fue analizada la reacción entre 5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo **18** y el dieno de

Danishefsky. También en este caso se trabajó bajo irradiación microondas, explorando dos condiciones experimentales, benceno como solvente y desarrollando el proceso sin solvente. Como resultado esperable, se obtuvo el producto de adición normal **19** con moderado rendimiento (*Figura 6, Tabla 5*).



**Figura 6.** Reacción DAP del 5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo y dieno de Danishefsky

**Tabla 5.** Condiciones de reacción entre 5-nitro-2-benzofurancarboxilato de metilo **18** junto a 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **5** (dieno de Danishefsky, bajo irradiación microondas)

Reacción Nº	Dieno	Solvente	Producto	Rendimiento <sup>a</sup> (%)
33	5, 3 equiv.	<b>Benceno</b>	<b>19</b>	52
34	5, 3 equiv.	<b>Libre-ste</b>	<b>19</b>	58

<sup>a</sup>Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

Temperatura de reacción 180°C, tiempo de reacción 30 minutos

### **b. Conclusiones preliminares**

El uso de irradiación microondas en este tipo de reacciones presentó ventajas con relación a los procesos desarrollados en condiciones convencionales, tanto en los rendimientos obtenidos como en los tiempos de reacción, los cuales resultaron sensiblemente menores. Sin embargo, al considerar los caminos de

reacción no se observaron mayores diferencias entre los procesos, aunque se debe remarcar que el empleo de irradiación microondas aumenta la cantidad de productos con carácter aromático, lo cual podría atribuirse al tipo de energía puesto en juego en este caso. También debe mencionarse que las reacciones desarrolladas bajo irradiación microondas en condiciones libres de solvente, arrojaron mejores resultados, posiblemente debido a una mejor transferencia de energía entre los reaccionantes.

La orientación de la reacción en la cual participa el benzofurano sustituido fue proporcionada por el grupo nitro en posición 5- del compuesto benzofuránico y por el metoxilo en el C<sub>1</sub> del dieno de Danishefsky, conducta observada con la mayoría de los electrófilos benzopentaheterocíclicos estudiados sustituidos por grupo nitro en posición 5-

### ***c. Caracterización de los productos***

La identificación y caracterización de los productos se realizó con diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HRMS).

#### ***6a (3-metil-1-(tiofen-2-il)-1H-pirrol)***

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3138, 1408, 718

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.08 (s, 3H), 6.12 (dd; 1H), 6.70 (s, 1H) ancho, 6.82 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 12.2, 112.8, 114.6, 119, 121, 122.1, 126, 149.

HMRS (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>SN) m/z 163.0457 (Teórico 163.0450).

**6b (1-(tiofen-2-il)-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3102, 1250, 722

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.33 (m, 2H), 6.99(t, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.54 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ:108.1, 124, 125.7, 126.3, 150.6.

HMRS (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>SN) m/z 149.0288(Teórico 149.0293).

**7a (3-metil-1-(tiofen-3-il)-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3106, 1532, 1076, 728

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.08 (s, 3H), 6.14 (dd, 1H), 6.74 (br s, 1H), 6.90 (t,1H) 7.11 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.61 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 13, 112, 113.6, 119, 122, 125.8, 129, 149.6.

HMRS (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>SN) m/z 163.0456 (Teórico 163.0461).

**7b (1-(tiofen-3-il)-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3112, 1258, 718

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.28 (m, 2H), 6.85(m, 3H), 7.60 (m, 1H), 8.21 (m, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 114, 118, 120, 123, 150.

HMRS (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>SN) m/z 149.0312 (Teórico 149.0304).

**8 (1-(benzo[b]tiofen-2-il)-3-metil-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3067, 1588, 1431, 1247, 785

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:2.54 (s, 3H), 5.76 (dd, 1H), 7.28 (br s, 1H),7.45 (dd, 1H), 8.04 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.15 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 12.6, 110.8, 113.1, 120, 123, 123,5 123,8, 124.5, 125, 125.2, 126, 6, 140.4.

HMRS (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>SN) m/z 213.0610 (Teórico 213.0606).

**9 (1- (benzo[b]tiofen-3-il)-3-metil-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3102, 1586, 1463, 1241, 786

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.54 (s, 3H), 5.76 (dd, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 8.07(d, 1H), 8.15 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 12.3, 111.1, 113.7, 120.3, 122.9, 123.6, 124, 124.4, 124.7, 126.8, 137.5, 141.2.

HMRS (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>SN) m/z 213.0612 (Teórico 213.0617).

### **10 (Dibenzotiofeno)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3065, 1422, 1028, 748

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.48 (m, 4H), 7.79 (m, 2H), 8.18 (m, 2H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 121.5, 122.8, 124.3, 126.7, 134.7, 141.5.

HMRS (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>S) m/z 184.0347 (Teórico 184.0341).

### **11 (3-metil-1-fenil-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3145, 1605, 1513, 1326, 732

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.12 (s, 3H), 6.18 (dd, 1H), 6.87 (dd, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.33-7.40 (m, 5H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 11.1, 110.8, 113.2, 120.5, 121.8, 126.5, 130.1, 140.6.

HMRS (C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N) m/z 157.2117 (Teórico 157.0886).

### **12 (1-fenil-1H-pirrol)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3138, 1610, 1510, 1320, 725

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.28 (dd, 2H), 7.25 (dd, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.59 m (2H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 111.2, 120.8, 122, 125, 129.6, 140.4.

HMRS (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N) m/z 143.0722 (Teórico 143.0729).

### **14 (5-pirrolil-3-acetilbenzotiofeno)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3061, 1760, 1426, 1013, 726



RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.95 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.29 (d, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 9.19 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 12.6, 27.8, 113.3, 115.9, 116.7, 117.2, 119.7, 120, 124, 125.3, 135.3, 136.6, 138.4, 139.8, 195.2.

HMRS (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ONS) m/z 255.0707 (Teórico 255.0712).

**15a (1-(7-metilnafto[2,1-b]tiofen-1-il)etanona)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3087, 1765, 1468, 740

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 7.50 (dd, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 9.19 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 21.2, 28.1, 121.4, 126.7, 127.3, 128.2, 129.6, 130.1, 132.9, 135.2, 135.9, 140, 140.6, 141.7, 195.1.

HMRS (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>SO) m/z 240.0609 (Teórico 240.0603).

**15b (1-(8-metilnafto[2,1-b]tiofen-1-il)etanona)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3087, 1765, 1468, 740

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.51 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.82 (d, 2H), 9.18 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 21.6, 28.1, 121.6, 127.3, 127.5, 128, 129.3, 130.5, 131.4, 135, 135.4, 139.9, 140.6, 141.9, 195.6.

HMRS m/z (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>SO) 240.0608 (Teórico 240.0614).

**16 (1-(nafto[2,1-b]tiofen-1-il)etanona)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3106, 1766, 1434, 748

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.50 (s, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.57 (m, 1H), 9.18 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ :

28.3, 121.6, 124.3, 127.3, 128.3, 129.2, 130.5, 132, 135.4, 140.4, 140.9, 142.4, 195.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>SO) m/z 226.2201 (Teórico 241.2265).

**17 (1-(8-hidroxinafto[2,1-b]tiofen-1-il)etanona)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3310, 1670, 1581, 1427, 774

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.50 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.29 (s, 1H) ancho. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 28, 109.8, 119, 121.3, 129.2, 130.3, 131.4, 132.5, 135.4, 140.6, 141.6, 157.7, 195.8.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>S) m/z 242.0394 (Teórico 242.0396).

**19 (8-hidroxinafto[2,1-b]furan-2-carboxilato de metilo)**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 2989, 1600, 1357, 1086, 765

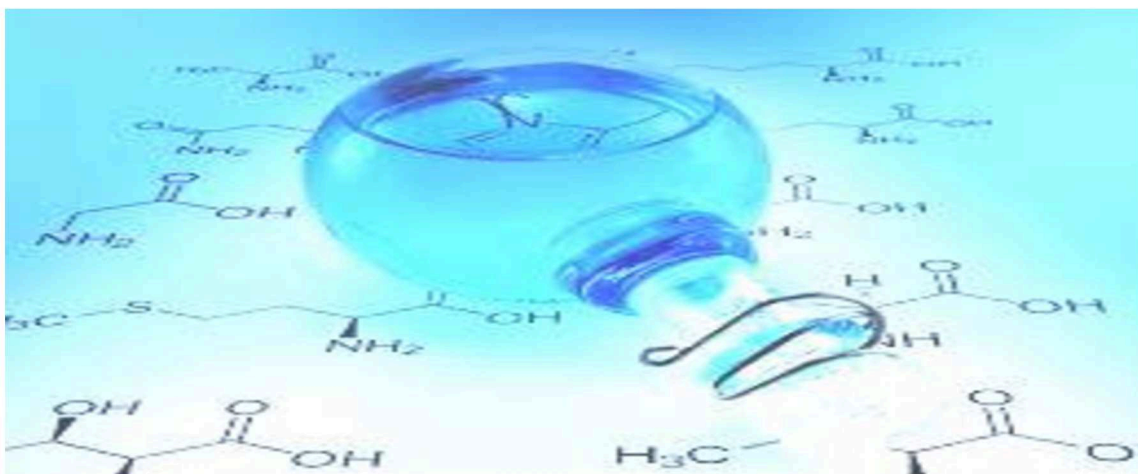
RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (s, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 9.22 (s, 1H) ancho. RMN<sup>13</sup>C (75 MHz) δ: 52.3, 110.3, 112, 112.8, 119.2, 122, 123.6, 128.5, 130.4, 131.5, 146.2, 155.1, 157.9, 159.5.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) m/z 242.0578 (Teórico 242.0573).

**d. Bibliografía**

1. L. R. Domingo, M. J. Aurell, M. N. Kneeteman, P. M. Mancini, *Journal of Molecular Structure-Theochem*, 853, 68-76, (2008).
2. H. J. Anderson, C. E. Loader, R. X. Xu, N. Le, N. J. Gogan, R. McDonald, L. G. Edwards. *Can. J. Chem.*, 63, 896-902, (1985).
3. (a) C. Della Rosa, E. Paredes, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini. *Letters in Organic Chemistry*, 1: 369-371, (2004);. (b) C. Della Rosa, P. M. E. Mancini, M. Kneeteman, A. F. López Baena, M. A. Suligoy, L. R. Domingo. *Journal of Molecular Structure*, 1079: 47–53, (2015).
4. E. Paredes, R. Brasca, M. Kneeteman, P. M. E. Mancini. *Tetrahedron*, 63: 3790-379, (2007)
5. M. N. Kneeteman, A. F. López Baena, C. Della Rosa, P. M. E. Mancini. *International Research Journal of Pure & Applied Chemistry*, 8(4), 229-235, (2015)
6. M. N. Kneeteman, C. D. Della Rosa, C. M. Ormachea, P. Giménez, A. F. Lopez Baena, P. M.E. Mancini, *Letters in Organic Chemistry*, 11, 333-337, (2014).





# ***CAPÍTULO IX***

## ***Conclusiones***



### **Conclusiones**

Los derivados nitrados de los pirroles, índoles y benzofuranos al reaccionar con dienos de diferente capacidad nucleofílica rinden los productos correspondientes al curso de reacción de cicloadición normal. Por su parte los compuestos nitrados derivados del tiofeno y del benzotiofeno presentan una mayor dependencia de la nucleofilia del dieno en lo referente al canal reactivo – en general, menor nucleofilia canal hetero DA, y mayor nucleofilia canal normal-, lo cual podría considerarse como una consecuencia del carácter aromático, como se puede confirmar a través de la conducta que se observa con los compuestos carbocíclicos aromáticos e igual sustitución.

Todos los compuestos analizados constituyen electrófilos al participar en reacciones de cicloadición. Las reacciones de DA entre estos derivados aromáticos con los diferentes dienos ocurren con demanda normal de electrones y exhiben naturaleza polar. Estas reacciones polares, usualmente se inician por la interacción entre la parte más nucleofílica y la parte más electrofílica del par reactivo.

En los dienos la sustitución en posición 1- por grupos dadores de electrones resulta muy favorable e inductora de la selectividad. En general con todos los dienófilos utilizados y en todas las condiciones de reacción exploradas, no fue posible aislar los aductos primarios, predominando el proceso subsiguiente de aromatización

Al demostrar que los procesos estudiados resultan del tipo polar, es decir son parte de mecanismos concertados con estados de transición asincrónicos, se

impone un considerable efecto del solvente. Al emplear líquidos iónico práticos como medios de reacción se obtiene una mejora en los rendimientos con respecto al uso de benceno, mientras que la temperatura y los tiempos de reacción disminuyen. El efecto de los líquidos iónicos práticos podría sugerir la formación de un enlace de hidrógeno entre el líquido iónico y uno de los átomos de oxígeno del grupo nitro, acelerando de esta forma la reacción. Sin embargo, los resultados no se condicen con el valor de los índices de electrofilicidad globales y locales calculados. Todo ello lleva a pensar en dos posibles modelos de acción por parte de estos solventes, estando el segundo ligado a un dieléctrico continuo que también favorece el desarrollo de la reacción, pero en menor medida. Será parte de una posible proyección esta parte del estudio.

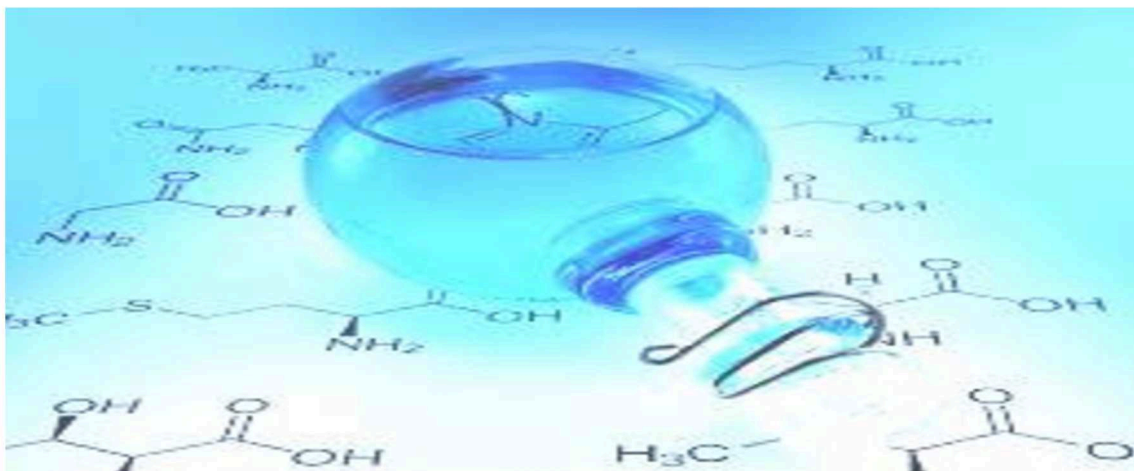
Si se compara la metodología térmica convencional con la irradiación microondas como medio de suministrar energía, esta última resulta mucho más favorable aunque los canales de reacción son similares en ambas situaciones. En cualquier caso la irradiación microondas induce mayor grado de aromatización. Se ha podido concluir en la presencia de un efecto sinérgico al emplear la combinación irradiación microondas y líquidos iónicos.

Resulta importante señalar que la irradiación microondas en condiciones libres de solvente ofrece para todos los sistemas reactivos analizados, rendimientos equivalentes a los observados en las reacciones DAP en presencia de LIPs. Estas adiciones sin empleo de solvente son una herramienta cada vez más recurrente dentro de las reacciones en microondas, debido a que simplifica la manipulación de las mismas, son amigables con el medio ambiente, los costos



son menores, no es necesario un tratamiento de extracción posterior y facilita la separación de los productos.





# ***CAPÍTULO X***

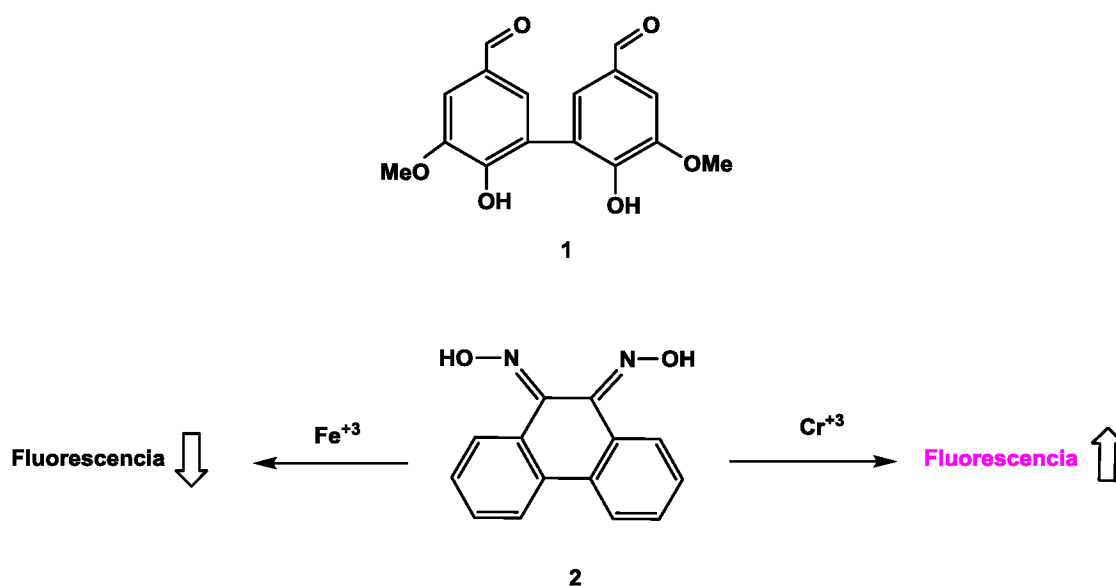
## ***Proyección***



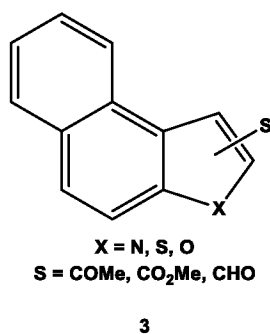
## Proyección

Recientemente integrantes del grupo de investigación publicaron, en colaboración con investigadores de la Universidad de Valencia, España, el siguiente trabajo “5,5' bis-vanillin derivatives as discriminating sensors for trivalent cations. A. M. Costero, P.M.E. Mancini, *et al*, Tetrahedron Lett. 56, 26, 3988-3991, 2015”. En el mismo se describen una serie de sensores apropiados para la determinación de cationes correspondientes a metales pesados. Conceptualmente se tomó como referencia la publicación “A new phenanthrene-based bis-oxime chemo sensor for Fe (III) and Cr (III) discrimination. V. Bravo, S. Gil, A.M. Costero, M.N. Kneeteman, U Allosa, P.M.E. Mancini, L.E. Ochando, M. Parra, Tetrahedron, 68,4882-4887, 2012”.

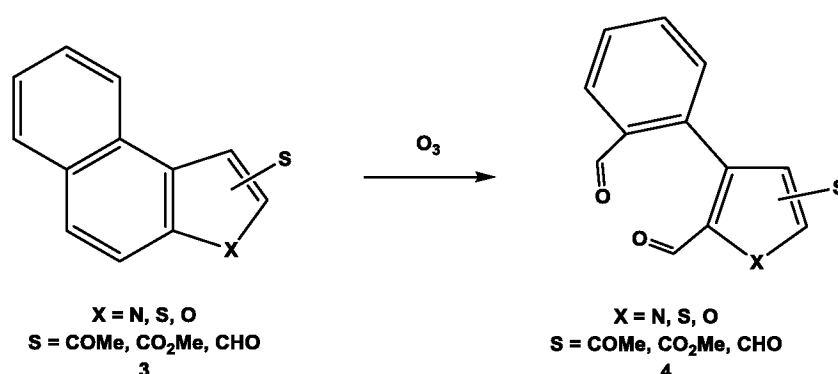
En este tipo de desarrollos el modelo de sensor se basa en la acción quelante de dos grupos funcionalmente adecuados para la discriminación, los cuales se encuentran estratégicamente ubicados en el esqueleto base de indicador, por ejemplo, en el caso de estructuras del tipo biarílica los dos carbonilos precursores se encuentran en las posiciones o- y o´-, respectivamente, lo cual facilita el acceso a la bis-oxima **2**, cuyas propiedades fluorescentes lo transforman en un sensor capaz de discriminar entre Cr<sup>+3</sup> e Fe<sup>+3</sup>. A continuación son indicadas las estructuras representativas emergentes de ambas publicaciones: bis-vainillina **1** y la bis-oxima **2**.



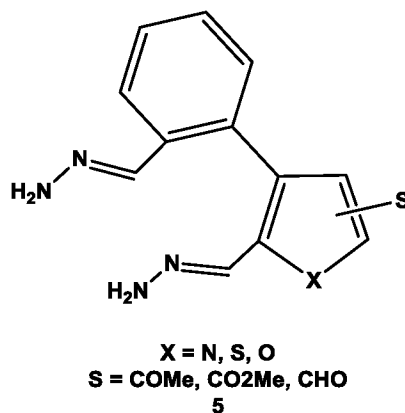
Con esta idea en mente, al recorrer los distintos capítulos de este trabajo puede observarse que entre otros fueron sintetizados empleando reacciones de cicloadición polares-, una serie de compuestos tricíclicos aromáticos, cuyas estructuras responden a un patrón base **3** que se detalla a continuación. Al respecto, se debe considerar que las condiciones de reacción empleadas posibilitaron adecuar los rendimientos y tiempos de reacción a condiciones muy favorables para la preparación de estas sustancias.



Mediante el empleo de reacciones de ozonólisis dirigidas a las posiciones 9-10 de las estructuras del tipo **3** sería posible acceder a compuestos con características similares a los precedentes con referencia a sus propiedades como sensores, tanto de cationes como de aniones. En el esquema se indica el proceso a desarrollar y los productos primarios a obtener **4**.



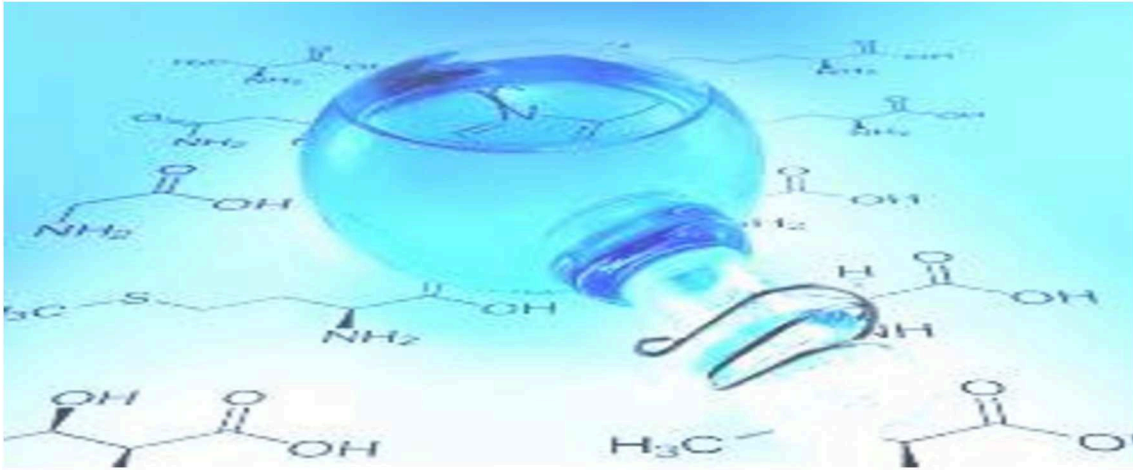
A partir de los grupos aldehídos presentes en las sustancias tipo **4** se entiende posible realizar una serie de transformaciones conducentes a distintos derivados dobles -oximas, hidrazonas **5**, semicarbazonas, etc.- cuyas propiedades resultarían potenciales para su uso como sensores de distintos analitos.



Aun en el supuesto que las propiedades fluorescentes de estos compuestos no fueran lo suficientemente importantes sería posible a partir de una funcionalización adecuada introducir BODIPYs en sus estructuras lo cual conduciría a un importante incremento de la propiedad.

Otra potencial proyección, del tipo teórico, consiste en el estudio de la interacción de los LIs con los sustratos, lo cual implica dos modelos -enlace hidrógeno y el dieléctrico continuo-, lo cual posibilitaría compatibilizar en una mayor medida los índices de electrofilicidad con los rendimientos alcanzados en reacciones DAP en las cuales los LIs actúan como solvente.





***Anexo***



Con el objeto de contar con datos de referencia para poder realizar comparaciones entre sistemas reactivos se ha confeccionado este anexo en el cual se detallan una serie de experiencias relativas a reacciones de cicloadición llevadas a cabo con nitrocarbociclos y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno.

Por una parte se ha completado el esquema reactivo de estos electrófilos al incorporar un dieno no explorado hasta el desarrollo de esta tesis, y por otra se suministran resultados compatibles con las metodologías desarrolladas en la parte central del trabajo.

#### ***a. Reacciones DAP empleando naftalenos disustituidos***

Los derivados del fenantreno son compuestos aromáticos tricíclicos que exhiben diversas actividades biológicas, tales como anti-inflamatorios, antialérgicos, antimicrobianos, antiagregantes plaquetarios, fitotóxicos, antifúngicos, espasmolíticos, antifibróticos, e inhibidores de los efectos sobre la producción de óxido nitroso.<sup>1</sup> A todo ello puede agregarse que este tipo de compuestos podrían resultar precursores de sustancias biarílicas sustituidas en posiciones *o*- y *o*'-, lo cual las transforma en potenciales sensores de una serie de analitos.<sup>2</sup> Teniendo en cuenta estas propiedades, se llevaron a cabo reacciones de cicloadición DAP empleando dinitronaftalenos y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, trabajando en condiciones térmicas convencionales y utilizando benceno como solvente, procurando acceder a los correspondientes nitrofenantrenoles. Complementariamente se llevaron a cabo algunas experiencias bajo irradiación microondas. Esta parte del desarrollo tuvo como

objetivo primario completar la secuencia reactiva que involucra naftalenos disustituidos actuando como electrófilos en reacciones de cicloadición y además contar con datos para comparar distintas metodologías de reacción - condiciones térmicas convencionales vs irradiación microondas- al utilizar sistemas cuya aromaticidad es elevada y algo semejante a la de los compuestos tiofénicos y benzotiofénicos.

En una primera etapa se analizó la conducta de 1,3-dinitronaftaleno **1a** y 1,4-dinitronaftaleno **1b** al reaccionar con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **2**, en presencia de benceno como solvente, trabajando a 120°C, durante un tiempo de 72 horas. En los dos casos se obtuvieron formalmente como productos principales los cicloaductos 9-nitrofenantren-1-ol **3a** y 9-nitrofenantren-4-ol **3b** en buenos rendimientos y pequeñas cantidades de los productos hetero DA **4a**, **4b** y **5**, respectivamente (*Figura 1, Tabla 1*).

**Tabla 1.** Reacciones entre los naftalenos disustituidos y 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4**.

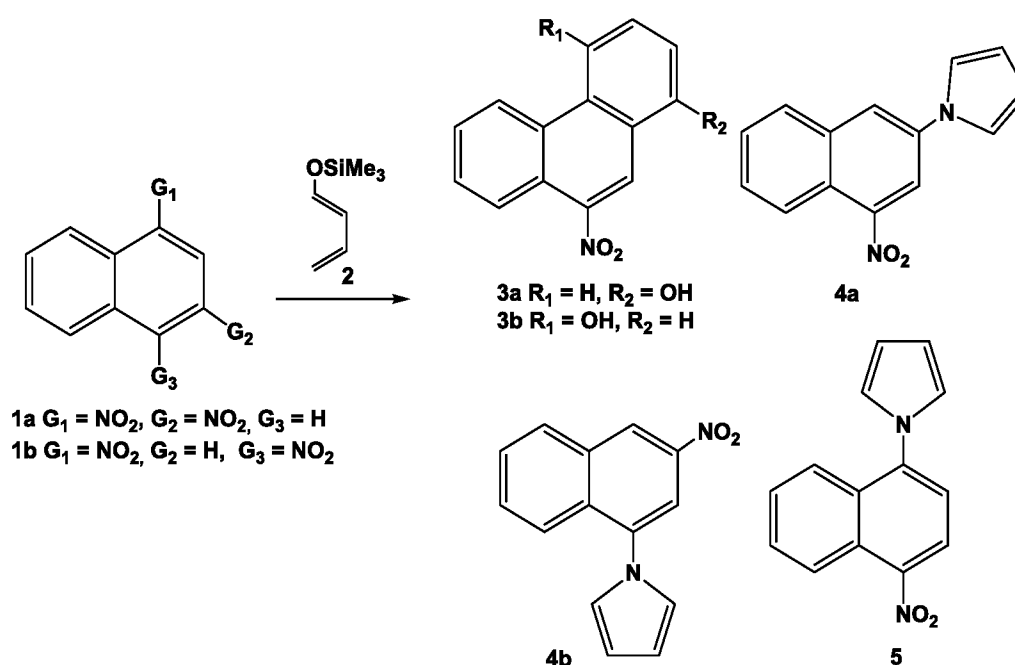
Reacción Nº	Dienófilo	Condiciones <sup>a</sup>	Producto	Rendimiento <sup>b</sup> (%)
1	20a	120°C	<b>3a, 4b, 4a</b>	62, 9, trazas
2	20a	150°C	<b>3a</b>	71
3	20b	120°C	<b>3b, 5</b>	61, 11
4	20b	150°C	<b>3b</b>	72
5	24	120°C	<b>7</b>	15
6	24	150°C	<b>7</b>	17

<sup>a</sup> Tiempo de Reacción 72 horas, benceno como solvente, relación molar dieno/dienófilo 3:1

<sup>b</sup> Rendimiento basado en el consumo del dienófilo

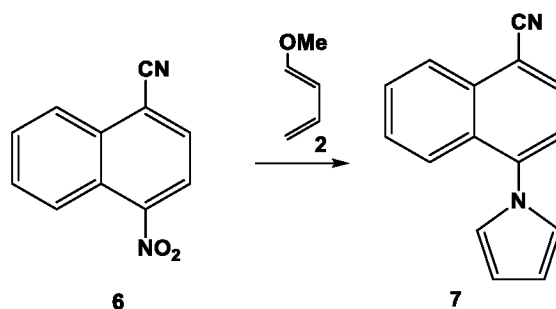
Los productos resultantes de la cicloadición DA normal (**3a** y **3b**) se dieron por la adición del dieno al enlace C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> del electrófilo.

Cabe destacar que los rendimientos globales de los hidroxifenantrenos a partir de los dinitronaftalenos fueron más altos cuando las reacciones fueron desarrolladas a mayor temperatura (150°C), debido a la ausencia de los productos hetero DA resultados que se observan en la *Tabla 1* (reacciones 2 y 4).



**Figura 1.** Reacción entre dinitronaftalenos y el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

A continuación fue explorada la electrofilicidad de 1-ciano-4-nitronaftaleno **6** al reaccionar con el dieno 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **2**, en idénticas condiciones de temperatura, tiempo y medio de reacción que las utilizadas con los dinitronaftalenos. Los resultados obtenidos indicaron como producto el heteroaducto **7** como único producto en bajo rendimiento (*Figura 2, Tabla 1*).



**Figura 2.** Reacción DAP de 1-ciano-4-nitronaftaleno con 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno

Con el objeto de realizar un análisis comparativo se desarrollaron algunas experiencias empleando irradiación microondas, utilizando como electrófilo 1-ciano-4-nitronaftaleno **6** y como nucleófilo el dieno objeto de este desarrollo. Se trabajó en presencia de benceno como solvente y las condiciones de reacción - temperatura y tiempo- procuraron reproducir aquellas correspondientes a las utilizadas con nitro-tiofenos. En este caso el producto principal obtenido fue el aducto consecuencia de la ruta hetero D-A, aunque los rendimientos fueron algo mayores, que en condiciones térmicas (aproximadamente un 15%) y los tiempos de reacción mucho menores (30 minutos-1 hora).

### **b. Caracterización de los productos**

La identificación y caracterización de los productos se realizó con diferentes técnicas espectroscópicas (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C, HRMS).

#### **3a (1-hidroxi-9-nitrofenantreno):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3226, 3055, 1554, 1370, 731

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.30 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.02 (dd, 1H).

RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 111.5, 115.7, 121.3, 122.1, 124.3, 125.4, 126.8, 129.1, 130.7, 132.9, 139.8, 145.2, 154.6.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N) m/z 239.0569 (Teórico 239.0576).

**3b (4-hidroxi-9-nitrofenantreno):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 3250, 1534, 1356

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.29 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.95 (dd, 1H), 9.02 (s, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 115.2, 121.5, 122.8, 123.9, 124.8, 126, 128.6, 131, 133, 136.1, 146.5, 153.4.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>N) m/z 239.0569 (Teórico 239.0576).

**4a (1-(4-nitronaftaleno-2-il)-1H-pirrol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 1534, 1353, 1076.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.45 (t, 2H), 7.08 (t, 2H), 7.63-7.97 (m, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.83 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 110.2, 116.7, 121.1, 121.4, 126.4, 130.2, 130.5, 133.1, 133.8, 140.3, 146.0.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) m/z 238.0728 (Teórico 238.0736).

**4b (1-(3-nitronaftaleno-1-il)-1H-pirrol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 1532, 1355, 1065.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.44 (t, 2H), 7.12 (t, 2H), 7.65-7.98 (m, 3H), 8.19 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.85 (d, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 110.2, 116.6, 121.0, 121.4, 126.4, 128.6, 130.2, 130.5, 132.2, 132.8, 139.5, 145.9.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) m/z 238.0731 (Teórico 238.0736).

**5 (1-(4-nitronaftaleno-1-il)-1H-pirrol):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 2965, 1548, 1376, 785

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.27 (t, 1H), 6.78 (br s, 1H), 6.90 (t, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 7.71 (ddd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 8.27 (dd, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 108.5, 111.8, 117.3, 120.5, 120.9, 121.3, 122.6, 124.3, 125.3, 128.0, 128.6, 128.8, 132.2, 133.5, 142.5.

HMRS (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>) m/z 238.0741 (Teórico 238.0747).

**7 (4-(1H-pirrol-1-il)-1-naftonitrilo):**

IR [cm<sup>-1</sup>]: 2240, 1449, 1075

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.27 (t, 2H), 7.01 (t, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.65 (ddd, 1H), 7.77 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H). RMN<sup>13</sup>C (75 MHz)  $\delta$ : 108.5, 111.8, 117.4, 120.6, 121.0, 121.6, 122.6, 124.3, 125.3, 128.0, 128.6, 128.8, 132.3, 133.5, 141.5.

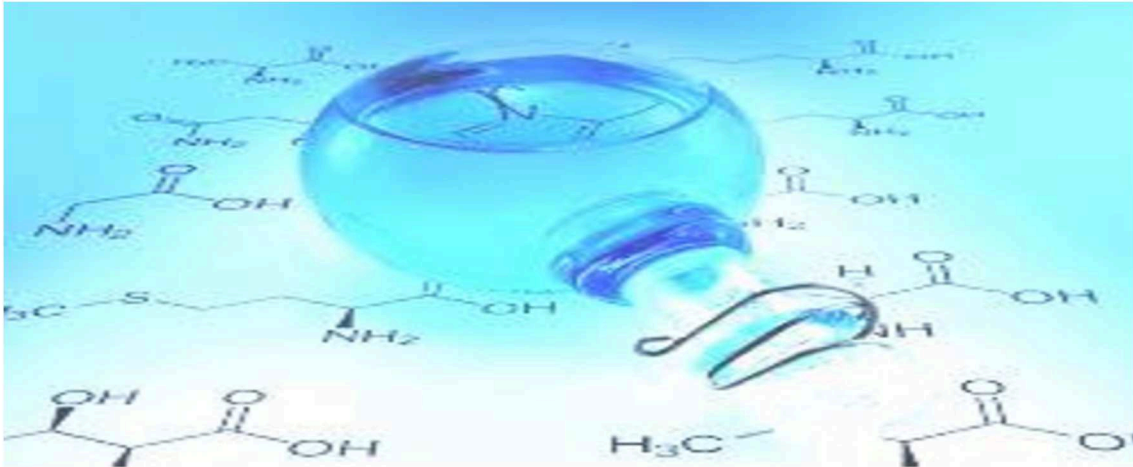
HMRS (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>) m/z 218.0830 (Teórico 218.0838).



**c. Bibliografía**

1. a) A. Kovács, A. Vasas, J. Hohmann, *Phytochemistry*, 69, 1084-1110 (2008);  
(b) S. Takagi, M. Yamaki, K. Inoue, *Phytochemistry*, 22, 1011-1015 (1983); (c) Y.H. Lee, J.D. Park, N.I. Beak, S.I. Kim, B.Z. Ahn. *Planta Med.*, 61, 178-180 (1995). (d) Z. Xue, S. Li, S. Wang, Y. Wang, Y. Yang, J. Shi, L. He. *J. Nat. Prod.*, 69, 907-913 (2006); (e) C. Fan, W. Wang, Y. Wang, G. Qin, W. Zhao, *Phytochemistry*, 57, 1255-1258 (2001); (f) M. DellaGreca, A. Fiorentino, M. Isidori, M. Lavorgna, P. Monaco, L. Previtiera, A. Zarrelli. *Phytochemistry*, 60, 633-638 (2002); (g) D.T. Coxon, S.K. Ogundana, C. Dennis. *Phytochemistry*, 21, 1389-1392 (1982); (h) Y. Hernández-Romero, J.-I. Rojas, R. Castillo, A. Rojas, R. Mata. *J. Nat. Prod.*, 67, 160-167 (2004); (i) H. Yang, S.H. Sung, Y.C. Kim. *J. Nat. Prod.*, 70, 1925-1929 (2007); (j) C.F. Bigge, T.C. Malone, S.J. Hays, G. Johnson, P.M. Novak, L.J. Lescosky, D.M. Retz, D.F. Ortwine, Jr. A.W. Probert, L.L. Coughenour, P.A. Boxer, L.J. Robichaud, L.J. Brahce, J.L. Shillis. *J. Med.Chem.*, 36, 1977-1995 (1993).
- 2 (a) A. M. Costero, S. Gil, M. Parra, P. M.E. Mancini, M. N. Kneeteman, M. I. Quindt, *Tetrahedron Lett.* 56, 26, 3988-3991, (2015); (b) V. Bravo, S. Gil, A.M. Costero, M.N. Kneeteman, U. Allosa, P.M.E. Mancini, L.E. Ochando, M. Parra, *Tetrahedron*, 68, 4882-4887, (2012); (c) A. M. Costero, , S. Gil, R. Gotor, P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón, S. Royo, *Chem Asian J.*; 5(7):1573-85 (2010); (d) A.M.Costero,S.Gil,M.Parra,P. M. E. Mancini, R. Martínez-Máñez, F. Sancenón,S.Royo, *Chem. Commun. (Camb)*, 14(45):6002-4 (2008).





## ***Resultados Publicados***



**Resultados alcanzados en el desarrollo de esta tesis****➤ Trabajos publicados:**

Polar Diels-Alder Reactions Using Heterocycles as Electrophiles. Influence of Microwave Irradiation. Maria N. Kneeteman, Anna F. López Baena, Claudia Della Rosa, Pedro M. E. Mancini. *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*. 8(4),229-235 (2015).

Polar Diels–Alder reactions using electrophilic nitrobenzothiophenes. A combined experimental and DFT study. Claudia D. Della Rosa, Pedro M.E. Mancini, Maria N. Kneeteman, Anna F. López Baena, Melisa A. Suligoy, Luis R. Domingo. *Journal of Molecular Structure* 1079, 47–53 (2015).

Synthesis of Phenanthrenol Derivatives through Polar Diels-Alder Reactions Employing Nitronaphthalenes and (E)-1-(Trimethylsilyloxy)-1,3-butadiene. Theoretical Calculations. María N. Kneeteman, Carla M. Ormachea, Claudia D. Della Rosa, Anna F. LópezBaena, Paula Giménez, Pedro M.E. Mancini. *Letters in Organic Chemistry*, 11, 333-337 (2014).

N-tosyl-nitropyrroles as Dienophiles in Polar Cycloaddition Reactions Developed in Protic Ionic Liquids. Carla M. Ormachea, Anna F. López Baena, Claudia D. Della Rosa, María N. Kneeteman, Pedro M.E. Mancini. *Journal of Chemistry and Chemical Engineering*. David Publishing Company 6, 661-667 (2012).

**➤ Proceedings:**

2-Nitrobenzothiophene and 3-Nitrobenzothiophene as Electrophiles in

PolarDiels-Alder Reactions. Solvent effects. A. F. LópezBaena, C. D. Della Rosa, P. M. E. Mancini. *The 17th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 17, (2013).

Microwave irradiation: polar Diels-Alder reactions using nitropyrrole and nitroindolederivates as Electrophiles. P. M. E. Mancini, A. F. López, C. Della Rosa, M. Kneeteman, G. Gamboa. *The 18th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 18, (2013).