

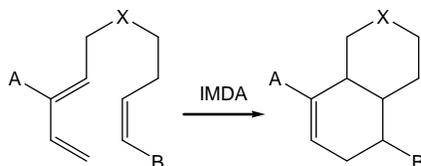
ESTUDIO TEÓRICO DE REACCIONES DIELS-ALDER INTER E INTRAMOLECULARES CON INTERÉS EN SÍNTESIS ORGÁNICA

Carla Ormachea, Claudia Della Rosa, María Kneeteman

Laboratorio Fester, Área Química Orgánica, Departamento de Química, FIQ- UNL-
Santiago del Estero 2829- (3000)- Santa Fe- Argentina
mail: mkneeteman@fiq.unl.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La cicloadición Diels-Alder (DA), una de las reacciones más útiles en síntesis orgánica por su versatilidad, regioselectividad y economía atómica, permite construir, en un solo paso, un anillo de seis miembros, controlando su regio- y estereo-química. Es una transformación pericíclica [4 + 2], donde se forman dos nuevos enlaces a expensas de dos enlaces que tiene lugar entre un dieno conjugado y un dienófilo. De las variantes que permite la reacción DA, una de la más interesantes está representada por las reacciones intramoleculares (IMDA), que producen de manera eficiente la construcción de sistemas policíclicos.



Recientemente se ha estudiado el efecto que producen los solventes iónicos en las reacciones de Diels-Alder polares (DAP) encontrándose en la mayoría de los casos con una reducción drástica del tiempo y aumento del rendimiento de la reacción. Los líquidos iónicos próticos (LIPs), al constituir un medio altamente ordenado y resultar buenos donores de enlace hidrógeno son un medio propicio y de influencia favorable sobre las reacciones DAP.

En el presente trabajo nuestro interés se enfocó en el estudio teórico de reacciones DAP y IMDA, utilizando *o*-benzoquinonas enmascaradas obtenidas a partir de la oxidación en condiciones suaves de algunos derivados 1,2-difenólicos, como dienos. Estas especies, que poseen un carácter electrófilo fuerte, presentan en su estructura un sistema diénico capaz de participar en reacciones DAP junto a dienófilos nucleofílicos, generalmente sustancias complejas del tipo norborneno. Ello implica considerar reacciones DAP con demanda inversa de electrones.

Dichos estudios fueron abordados en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). Se calcularon las electrofilicidades y nucleofilicidades globales y locales correspondientes a los compuestos integrantes de los procesos propuestos.

METODOLOGÍA

Para la optimización de la geometría de los reactivos se empleó el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) implementado en el programa GAUSSIAN09.

Las geometrías de las moléculas estudiadas fueron optimizadas y en todos los casos se realizaron cálculos de frecuencias de vibración para asegurar la validez de la estructura hallada.

Dentro de la DFT existen índices de reactividad basados en las energías de los orbitales moleculares de frontera (FMO) HOMO y LUMO. En este sentido, se definieron los índices de reactividad global, entre ellos el potencial químico electrónico (μ), la dureza química (η), el índice de electrofilicidad global (ω) y el índice de nucleofilicidad global (N). A continuación se indican las fórmulas utilizadas a tal efecto:

$$y = V_{LUMO} - V_{HOMO}$$

$$\sim = \frac{V_{LUMO} + V_{HOMO}}{2}$$

$$\tilde{S} = \frac{\sim^2}{2y}$$

$$N = V_{HOMO, NU} - V_{HOMO, TCE}$$

Adicionalmente, para describir la regioselectividad se emplearon los índices locales. Estos pueden obtenerse con la función Fukui que está definida como:

$$f_k^\alpha = \sum_{v \in k} |c_{\mu\alpha}|^2 + \sum_{v \neq \mu} c_{\mu\alpha} c_{v\alpha} S_{\mu\nu}$$

Dicha función involucra para el ataque electrofílico los coeficientes FMO y los elementos de la matriz de solapamiento del HOMO, mientras que en el caso de ataque nucleofílico se utilizan los del LUMO.

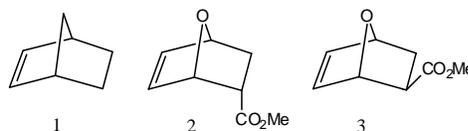
Índice de electrofilicidad local: $\omega_k = \omega f_k^+$

Índice de nucleofilicidad local: $N_k = N f_k^-$

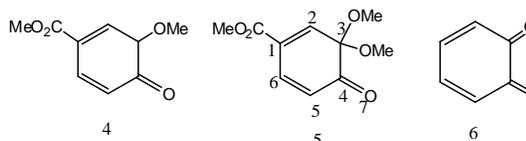
RESULTADOS

Se plantearon diferentes dienos y dienófilos posibles para la reacción con la o-benzoquinona enmascarada:

Dienófilo	ω [eV]	N [eV]
1	0,56	2,84
2	0,81	2,34
3	0,78	2,38



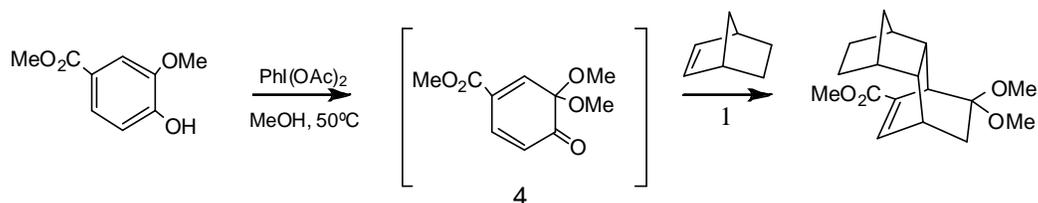
Dieno	ω [eV]	N [eV]
4	2,91	2,38
5	2,28	2,69
6	2,72	2,91



De los datos precedentes Se puede observar que el dienófilo más nucleofílico es el compuesto 1 (2-norborneno) $N=2,84$ eV, mientras que el dieno mas electrofílico es el 4.

Todas las reacciones planteadas son factibles ya que la diferencia de electrofilia es suficiente para que se produzca la cicloadición. Se considera que cuanto mayor sea el mayor será el rendimiento. De esta manera la reacción más favorable será entre **1** y **4**.

Se planteó entonces estudiar, particularmente, la síntesis de la *o*-benzoquinona enmascarada derivada de la oxidación del 4-hidroxi-3-metoxi-benzoato de metilo (éster metílico de la vainillina). Al poseer, esta especie, un carácter electrófilo fuerte, su estructura presenta un sistema diénico capaz de participar en reacciones DAP junto a dienófilos nucleofílicos. En este caso se estudió su reactividad frente al 2-norborneno por ser el dienófilo más favorable según los cálculos anteriores:



Conociendo ya la reactividad global, se trabajó con los índices de reactividad locales para determinar los centros reactivos de cada molécula:

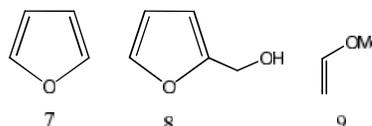
Compuesto 1			Compuesto 4		
	ω_k [eV]	N_k [eV]		ω_k [eV]	N_k [eV]
C1	0,0071	0,0498	C1	0,1934	0,0266
C2	0,2400	1,1424	C2	0,7428	0,0429
C3	0,2400	1,1424	C3	0,0994	0,2000
C4	0,0071	0,0498	C4	0,1452	0,2723
C5	0,0083	0,1302	C5	0,3178	0,1916
C6	0,0083	0,1302	C6	0,4757	0,0291
C7	0,0222	0,0679	O	0,3868	1,2028

De las tablas se puede observar que los centros reactivos principales son los C2 y C3 de **1** y el C2 de **4**, lo que indica que la formación del primer enlace involucrará a los mismos.

Por otra parte, la incorporación de un sistema diénico en la estructura de las *o*-benzoquinonas enmascaradas permitiría la reacción IMDA.

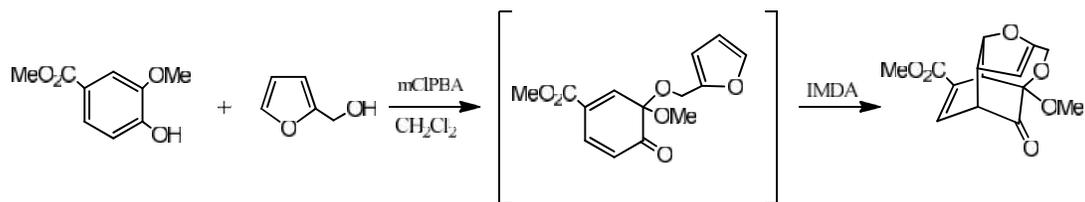
Se analizaron los compuestos **7**, **8** y **9** como potenciales dienófilos:

Dienófilo	ω [eV]	N [eV]
7	0,58	3,01
8	0,64	3,11
9	0,41	3,00



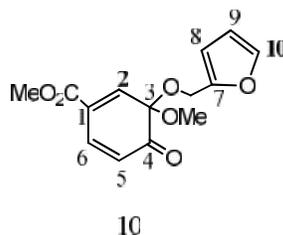
Se verifica que **8** presenta mayor electrofilia que **7**, por lo cual reaccionará más favorablemente con **1**.

Se analizó la reactividad de **10** (resultante de la incorporación de **8**).



Se llevaron a cabo los cálculos de los índices de reactividad local para el intermediario de la reacción de obtención de la o-benzoquinona enmascarada **10**, la cual experimentará una reacción intramolecular.

Compuesto 10		
	κ [eV]	N_{κ} [eV]
C1	0,21	0,00
C2	0,71	0,00
C3	0,09	0,01
C4	0,31	0,00
C5	0,33	0,00
C6	0,44	0,00
C7	0,00	0,97
C8	0,00	0,40
C9	0,00	0,41
C10	0,00	1,01



Se puede observar que el C2 es el más electrófilo y el C10 el más nucleófilo. En consecuencia el nuevo enlace se forma entre dichos centros reactivos.

CONCLUSIONES

- Los cálculos teóricos son una buena herramienta predictiva para el diseño de síntesis orgánica.
- Las o-benzoquinonas resultan un buen precursor de moléculas capaces de actuar como dienos en reacciones DA y de sistemas que sufren IMDA.
- En base a la diferencia de electrofilicidad local encontrada en los distintos reactivos, se observa que los líquidos iónicos deberían ser medios favorables para que se desarrollen este tipo de cicloadiciones debido a la polaridad presentan las mismas.

REFERENCIAS

- **Ávalos, M., Babiano, R., Cabello, N.**, 2003, *J. Org. Chem.*, 68, 7193-7203.
- **Becke, A. D.**, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648-5652.
- **Della Rosa, C., Ormachea, C., Kneeteman, M. N., Adam, C. & Mancini, P. M. E.**, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6754-6757.
- **Domingo, L. R.; Saez, J. A.**; *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3576-3583.
- **Fringuelli, F.; Taticchi, A.**; *The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*; Wiley, New York, **2002**.
- Gaussian 09 Revision A.1, 2009. Wallingford CT: Gaussian Inc.
- **Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S.B.**; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922.