

## UN ESTUDIO TEÓRICO DE REACCIONES DIELS-ALDER USANDO NITRO DERIVADOS DEL INDOL COMO DIENÓFILOS JUNTO A ISOPRENO

Carla Ormachea, Mauro Cainelli, María Kneeteman, Pedro M.E. Mancini

Laboratorio Fester, IQAL (UNL-CONICET)

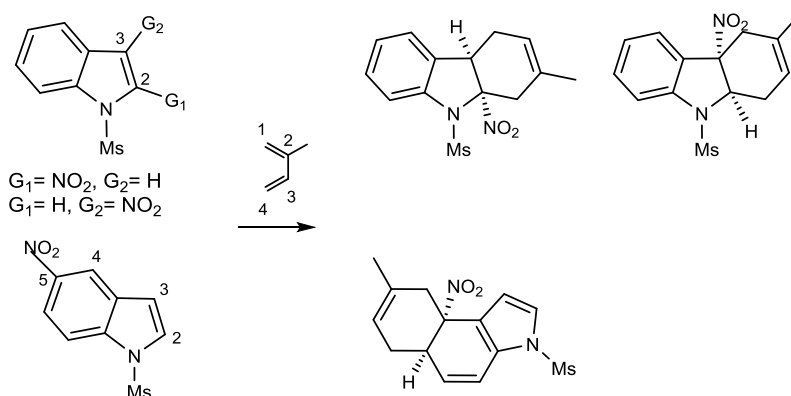
Facultad de Ingeniería Química - Santiago del Estero 2829, (3000), Santa Fe.

mail: pmancini@fiq.unl.edu.ar

### Introducción

Dada su importancia en síntesis, la reacción de cicloadición Diels-Alder (DA) ha sido ampliamente estudiada. Resulta de interés su análisis cuando participan en ellas heterociclos aromáticos sustituidos con grupos aceptores de electrones que determinen su carácter electrofílico frente a dienos nucleofílicos. Se procura estudiar dos variables condicionantes de tiempos y rendimientos de reacción: el tipo de calentamiento (convencional vs irradiación microondas)<sup>1</sup> y la presencia o no del líquido iónico prótico (LIP) [HMIM][BF<sub>4</sub>] como solvente. El análisis teórico estuvo basado en los datos experimentales de los procesos de cicloadiciones polares (DAP), entre 2, 3 y 5-nitro-*N*-mesil-indol e isopreno.

Se procura analizar la formación del cicloaducto endo/para (del isopreno respecto al grupo nitro) en dicho proceso.



**Esquema 1.** Reacciones DA de *N*-mesilnitroindoles con isopreno.

Los cálculos se llevaron a cabo en el marco de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) del paquete de programas de Gaussian09<sup>2</sup>, el funcional utilizado fue el B3LYP junto con el set de bases 6-31G(d)<sup>3</sup>.

Para estudiar el mecanismo de reacción se trabajó con la superficie de energía potencial (SEP) asociada a cada proceso. Considerando que la cicloadición tiene lugar en una sola etapa, los reactivos, el ET y el cicloaducto [4+2] (CA) se localizaron y optimizaron.

El efecto del LIP [HMIM][BF<sub>4</sub>] fue evaluado considerando los efectos implícitos del LIP de formar un enlace hidrógeno entre el hidrógeno ácido del catión [HMIM]<sup>+</sup> y el oxígeno del grupo nitro.

## Resultados

Luego de optimizar las geometrías, se calcularon sus frecuencias de vibración para validarlas. Los reactivos y CA's fueron verificados por la ausencia de frecuencias negativas, y el ET por la presencia de sólo una frecuencia imaginaria. Las estructuras electrónicas de los puntos críticos se analizaron por el método orbital vínculo natural (NBO). Los resultados de las energías relativas se resumen en la Tabla 1.

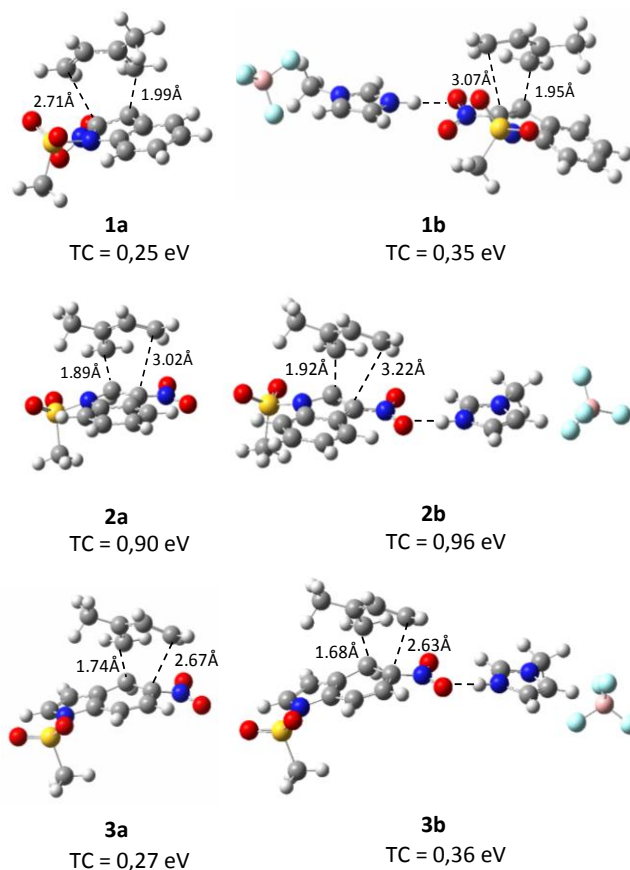
**Tabla 1.** Energías de activación y entalpías de reacción de las cicloadiciones en presencia y ausencia de [HMIM][BF<sub>4</sub>]

	$\Delta E$ (kcal/mol)	
	Fase Gas	[HMIM][BF <sub>4</sub> ]
2-nitro- <i>N</i> -mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	18,09	13,53
CA	-29,67	-28,46
3-nitro- <i>N</i> -mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	17,37	12,49
CA	-25,94	-22,34
5-nitro- <i>N</i> -mesilindol	-	-
Isopreno	-	-
ET	29,8	26,11
CA	-5,34	-4,36

Se puede observar que las reacciones DAP de 2 y 3-*N*-mesil-nitroindol son termodinámicamente más favorables y las energías de activación más bajas en relación con la reacción que involucra al 5-*N*-mesil-nitroindol. Esto es esperable debido a que en el último caso, la reacción implica la pérdida de la aromaticidad de la mitad bencénica del sustrato. Además, las energías de activación disminuyen cuando se utiliza LIP, favoreciendo el proceso.

La geometría del ET de cada reacción en fase gas y en presencia del LIP se detalla en la Figura 1. Las longitudes de los enlaces en formación se calcularon tanto en fase gas como en presencia del LIP. Se observa que el  $\Delta r$  (diferencia entre las longitudes de enlace de los enlaces en formación dentro del ET) aumenta al trabajar en presencia del LIP. Estos valores sugieren un ET altamente asincrónico.

La naturaleza polar de las reacciones se evaluó analizando la transferencia de carga (TC)<sup>4</sup> en el ET. La TC del isopreno al dienófilo es 0,25 eV, 0,90 eV y 0,27 eV en las reacciones de 2, 3 y 5-*N*-mesilnitroindol, respectivamente. Cuando se considera al LIP, los valores aumentan a 0,35 eV, 0,96 eV y 0,36 eV. Estos indican el carácter de ion híbrido del ET, que conduce a una menor energía de activación y un marcado carácter asincrónico.



**Figura 1.** Estados de transición de reacciones de Diels-Alder de *N*-mesilnitrolindoles con isopreno en presencia y en ausencia de [HMIM][BF<sub>4</sub>] como PIL .

Para analizar la influencia de la irradiación microondas, se estudiaron los vectores de desplazamiento de las vibraciones de frecuencia IR de los sistemas reactivos<sup>5</sup>, lo cual indica la presencia de vibraciones de estiramiento con movimientos atómicos similares a los cambios electrónicos involucrados en la formación del correspondiente ET.

Las vibraciones de tensión de **1a** y **1b** son 1393 cm<sup>-1</sup> y 1390 cm<sup>-1</sup> respectivamente. En el caso de **2a** 1404 cm<sup>-1</sup> y 1401 cm<sup>-1</sup> para **2b**. Del mismo modo, la vibración de tensión de **3a** es 1383 cm<sup>-1</sup> y 1380 cm<sup>-1</sup> para **3b**. Esto significa que cualquier energía adicional comprendida entre 1700 y 1400 cm<sup>-1</sup> puede favorecer el proceso, conduciendo a los cambios electrónicos necesarios para llegar a la geometría del ET.

Considerando la similitud de los valores de vibración de estiramiento entre ET y ET-LIP, los efectos de la irradiación deben ser similares en ambos casos.

## Conclusiones

Las reacciones propuestas ofrecen un comportamiento similar cuando son desarrolladas bajo calentamiento convencional o con irradiación de microondas. Tanto en condiciones térmicas como bajo irradiación microondas los rendimientos son similares, pero los tiempos de reacción son mucho menores bajo irradiación.

El sistema estudiado en forma teórica coincide con los resultados experimentales y muestra que el ET es único y asincrónico. Se puede considerar que el efecto de la irradiación microondas es independiente del disolvente utilizado.

## Referencias

---

<sup>1</sup> (a) Hayes, B.L. in *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*. CEM Publishing **2002**.

(b) Kappe, C.O.; Dallinger, D.; Murphree, S.S. in *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley, **2009**

<sup>2</sup> Gaussian09, **2009**; Vol. Gaussian, Inc., Wallingford CT.

<sup>3</sup> (a) Becke, A.D.; *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G.; *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.

<sup>4</sup> Domingo, L. R.; Sáez, J. A.; *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 3576–3583.

<sup>5</sup> (a) Savin, A *et al*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1991**, 30, 409–412; (b) Savin, A.; Silvi, B.; Colonna, F. *Can. J. Chem*, **1996**, 74, 1088–1096