

DISEÑO Y EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDIOS DE DESARROLLO PARA LA SÍNTESIS DE PRECURSORES BIOACTIVOS BENZOFURANICOS.

Carla M. Ormachea, Claudia Della Rosa, María N. Kneeteman, Pedro M.E.Mancini, Manuel Ibáñez

Laboratorio Fester, Área Química Orgánica, Departamento de Química, FIQ- UNL- Santiago del Estero 2829- (3000)- Santa Fe- Argentina.
e-mail: manuelibaniez@hotmail.com, carlaormachea@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La cicloadición Diels-Alder (D-A), 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 $[4\pi+2\pi]$, donde se forman dos nuevos enlaces σ a expensas de dos enlaces π preexistentes que tiene lugar entre un dieno conjugado y un dienófilo. Experiencias con reacciones de cicloadición en las cuales participan sustancias heteroaromáticas como electrófilos, demostraron que estos compuestos apropiadamente sustituidos, pueden actuar como dienófilos frente a dienos nucleofílicos (reacciones D-A con *demanda normal de electrones*). Según su mecanismo, estas cicloadiciones se enmarcan en procesos concertados asincrónicos, lo cual les confiere cierto carácter polar. En consecuencia se está en presencia de reacciones plausibles de manifestar efecto del solvente. En esta dirección, los líquidos iónicos (LIs) resultan una excelente alternativa a los medios de desarrollo convencionales, debido a sus propiedades -baja presión de vapor, capacidad de reutilización y formas de preparación y degradación poco agresivas para el medio ambiente-. Recientemente se ha estudiado su efecto en reacciones de cicloadición observando, en general, una reducción del tiempo de reacción y un aumento del rendimiento.

El presente trabajo tiene como objetivo el estudio de la conducta electrofílica del 2-nitrofurano, precursor directo de benzofuranos sustituidos,¹ al reaccionar respectivamente con dos dienos de diferente nucleofilicidad: isopreno y 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (dieno de Danishefsky). Como medio de desarrollo fueron elegidos una serie de LIs próticos del tipo *N*-alquilimidazólicos,² y apróticos *N,N*-dialquilimidazólicos,³ acompañados de diferentes aniones inorgánicos y orgánicos. Asimismo, se busca comparar la conducta de éste dienófilo respecto a resultados anteriores obtenidos en solventes moleculares. Entender la reactividad de dienos y dienófilos en reacciones D-A no es tarea sencilla. Un estudio teórico a través de los métodos que ofrece la teoría del Funcional de la Densidad (DFT) proporciona marcos de referencia que aportan al mejor conocimiento de las mismas. Con este propósito se incluye un estudio teórico-computacional.

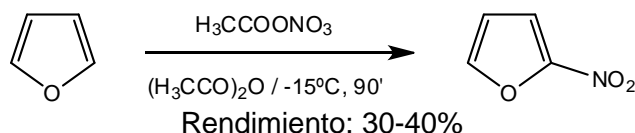
¹ La importancia de ciertos benzofuranos radica en sus propiedades biológicas.

² Tetrafluoroborato de *N*-metilimidazolio $[\text{HMIM}][\text{BF}_4]$ -, Hexafluorofosfato de *N*-metilimidazolio $[\text{HMIM}][\text{PF}_6]$ -, (R,S) Lactato de *N*-metilimidazolio $[\text{HMIM}][\text{lactato}]$.

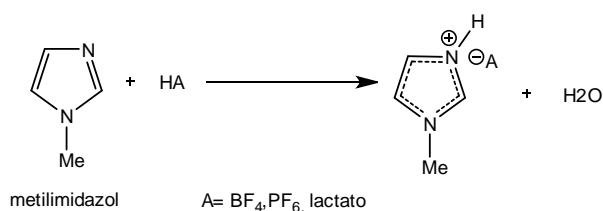
³ Tetrafluoroborato de *N*-butil,*N*-metilimidazolio $[\text{BMIM}][\text{BF}_4]$ -, Hexafluorofosfato de *N*-butil,*N*-metilimidazolio $[\text{BMIM}][\text{PF}_6]$ -, (R,S)Lactato de *N*-butil, *N*-metilimidazolio $[\text{BMIM}][\text{lactato}]$ -.

METODOLOGÍA

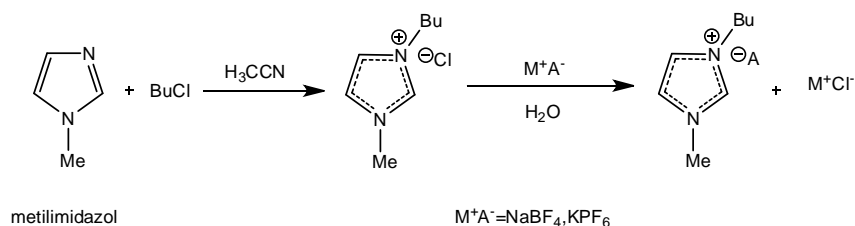
En primer lugar, se realizó la síntesis del 2-nitrofurano.



Luego se realizó la síntesis de LIs. La misma comprende 3 etapas: alquilación del nitrógeno imidazólico libre, metátesis de aniones, y purificación de los LIs obtenidos.



Rendimientos: [HMIM][BF₄]=96%; [HMIM][PF₆]=90%; [HMIM][lactato]=85%



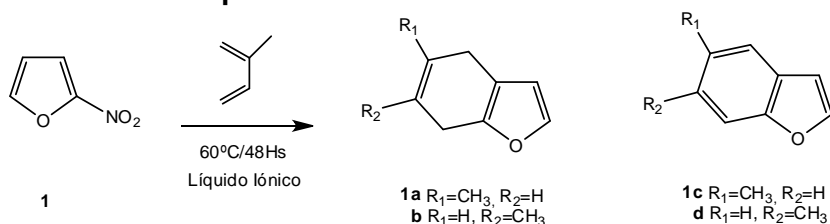
Rendimientos: [BMIM][BF₄]=90%; [BMIM][PF₆]=82%; [BMIM][lactato]=80%

Una vez obtenidos los dienófilos y los LIs, se realizaron las reacciones de D-A. Las mismas fueron llevadas a cabo colocando en ampollas selladas de vidrio provistas de agitación, 1 mmol del dienófilo en 1 ml de solvente, junto a 2 mmoles (dieno de Danishefsky), ó 12 mmoles para el caso del isopreno. Se calentó en baño de aceite a 60°C durante 48hs. Los productos fueron extraídos del crudo con cloruro de metileno, y purificados utilizando cromatografía en columna.

En el marco de la teoría DFT existen algunos índices que desempeñan un rol importante para estudiar la reactividad de las moléculas. En este sentido, se han definido los índices de reactividad global, muy útiles para comprender la reactividad química. Los mismos pueden aproximarse en términos de las energías de los orbitales moleculares de frontera (FMO) (ϵ_{HOMO} y ϵ_{LUMO}) y se listan a continuación: la dureza química ($\eta \approx \epsilon_{\text{LUMO}} - \epsilon_{\text{HOMO}}$), el potencial químico electrónico ($\mu \approx [\epsilon_{\text{LUMO}} + \epsilon_{\text{HOMO}}]/2$), y la electrofilicidad ($\omega = \mu^2/2\eta$). Los cálculos teóricos se realizaron con el paquete de programas *Gaussian 09*. El método utilizado es el B3LYP con el correspondiente set de bases 6-31G(d) debido a que ha proporcionado resultados aceptables en la mayoría de los casos.

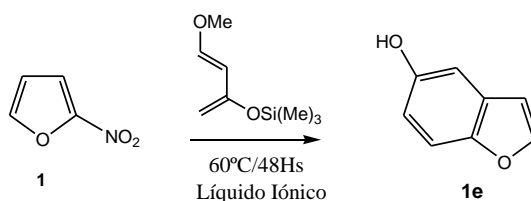
RESULTADOS

– Reacciones con Isopreno



Solvente	Relación (1a:1b:1c:1d)	Rendimiento %
[HMIM][BF ₄]	1:1:3:3	65
[HMIM][PF ₆]	1:1:3:3	62
[HMIM][lactato]	1:1:3:3	65
[BMIM][BF ₄]	1:1:3:3	57
[BMIM][PF ₆]	1:1:3:3	48
Benceno (120°/72hs)	1:1:3:3	62

– Reacciones con el dieno de Danishefsky



Solvente	Rendimiento %
[HMIM][BF ₄]	69
[HMIM][PF ₆]	64
[HMIM][lactato]	68
[BMIM][BF ₄]	41
[BMIM][PF ₆]	Trazas
Benceno (120°/72hs)	65

Resultados computacionales

Al evaluar la electrofilia del dienófilo en distintos medios de desarrollo se observa que el índice de electrofilicidad alcanza valores mayores en presencia de LIs. El aumento es realmente significativo en presencia del catión [HMIM].

	Fase Gas	[HMIM][BF ₄]	[HMIM][PF ₆]	[BMIM][BF ₄]	[BMIM][PF ₆]
$\omega(\text{eV})$	2,51	4,31	4,18	3,02	2,95

La reactividad de una reacción D-A depende de la energía relativa HOMO-LUMO de los distintos componentes, y a menor diferencia de energía menor es la energía del estado de transición. El efecto dador de enlace hidrógeno que presenta el catión

[HMIM] se traduce en una disminución de la energía del LUMO del dienófilo acercándose así al HOMO del dieno.

DIENOS	HOMO (a.u.)	DIENÓFILO	LUMO (a.u.)
Isopreno	-0,2272	2-nitrofurano	-0,0922
Dieno de Danishefsky	-0,2045	2-nitrofurano+[HMIM][BF ₄]	-0,1379
		2-nitrofurano+[HMIM][PF ₆]	-0,1358
		2-nitrofurano+[BMIM][BF ₄]	-0,1016
		2-nitrofurano+[BMIM][PF ₆]	-0,1004

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados observados en solventes moleculares, se puede concluir que el efecto donador de enlace hidrógeno por parte del catión imidazolio juega un papel importante en el desarrollo de la reacción, favoreciendo la electrofilicidad del dienófilo. En el caso de los líquidos *N,N'*-dialquilimidazólicos, el medio polar no manifiesta efectos remarcables. En cuanto al efecto del anión, se pudo visualizar un incremento favorable en los rendimientos al emplear el anión *R,S*-lactato.

REFERENCIAS

- F. Friguelli., A. Taticchi. The Diels-Alder reaction: Selected practical methods. John Wiley and Sons, Ltd. West Sussex, England. 2002
- G. Fortunato, P.M.E. Mancini, V. Bravo, C. Adam. The Journal of Physical Chemistry B, 114, 11804-11817, **2010**
- C. Della Rosa, M. Kneeteman and P.M.E. Mancini, Tetrahedron Lett., **46**, 8711-8714, **2005**
- L.R. Domingo, M.J. Aurell, M.N. Kneeteman, P.M.E. Mancini. THEOCHEM, 853, 68-76, **2008**
- Ionic Liquids: Binary Mixtures with Selected Molecular Solvents. Characterization of its Molecular-Microscopic Properties. Reactivity”, P.M.E. Mancini, G. Fortunato, M.V. Bravo, C. Adam, Chapter 13, 335-382, in Book 2 “Green Solvents Properties and Applications in Chemistry” (ISBN 978-94-007-1711-4) Eds. Ali Mohammad and M.P. Inamuddin, Springer, United Kingdom. (In Press), **2012**
- E. Wenkert, P.D. Moeller, S.R. Piettre, J. Am. Chem. Soc. 110, 7188-7194, **1988**