

SÍNTESIS DE NAFTOTIOFENOS EMPLEANDO NITROBENZOTIOFENOS

Claudia Della Rosa, María Eugenia Faurie

Área Química Orgánica- Departamento de Química- Facultad de Ingeniería Química-
UNL- Santiago del Estero 2829-(3000)- Santa Fe- Argentina.
e-mail: cdellaro@fiq.unl.edu.ar

Introducción

Los compuestos con actividad biológica existentes en la naturaleza generalmente incluyen heterociclos, y por este motivo se intenta reproducirlos en forma sintética, entre otros con fines farmacológicos, agroquímicos, etc. En algunos casos, resulta de interés incorporar modificaciones estructurales que posibiliten una mejor actividad biológica y mayor biodisponibilidad. En esta dirección, la química de compuestos benzofusionados como los benzofuranos, ¹ indoles, ² benzotiofenos, benzoselenofenos y sus derivados tiene un renovado auge debido a la abundancia de éstos componentes en productos naturales y fármacos. Considerable esfuerzo se ha dedicado al desarrollo de métodos eficientes para la construcción de dichos sistemas cíclicos. Muchos de estos procedimientos permiten acceder a dichos compuestos benzofusionados, pero aún permanecen varias limitaciones a sortear. Concretamente: la mayoría de los procedimientos empleados en la actualidad involucran varias etapas, los rendimientos obtenidos no son muy buenos, los reactivos no siempre son de fácil disponibilidad.

En este contexto, la reacción Diels-Alder representa desde el punto de vista metodológico, una de las herramientas más significativas y versátiles que se emplean actualmente en la construcción de aductos cíclicos de seis miembros, carbocíclicos o heterocíclicos.

La importancia de la reacción Diels-Alder en síntesis orgánica es consecuencia de su versatilidad, *cis*-estereoespecificidad, elevada regioselectividad y *endo*-estereoselectividad. En consecuencia, a partir de una gran variedad de dienos y dienófilos, sustituidos por diversos grupos funcionales, es posible acceder a estructuras cíclicas de diferente sustitución y estereoquímica.

Debido a nuestro interés en la química de cicloadición de compuestos heterocíclicos aromáticos sustituidos con grupos electroatrayentes, nosotros hemos reportado estudios sobre el carácter dienofílico de sistemas aromáticos tales como naftalenos, furanos, pirroles, tiofenos, selenofenos e indoles en reacciones con diferentes dienos desarrolladas en solventes moleculares como medio de reacción y bajo calentamiento convencional. Estos electrófilos reaccionaron con dienos de nucleofilia variable en reacciones Diels-Alder polares (DA-P) obteniéndose en un sólo paso los respectivos cicloaductos.³

Estudios preliminares han demostrado que el 2-benzotiofeno y su isómero el 3-benzotiofeno actúan como electrófilos en reacciones Diels-Alder (DA) polares frente a dienos de diferente nucleofilicidad.⁴ En la presente investigación se ha extendido este estudio analizando la dienofilicidad de benzotiofeno disustituído con grupo acilo en posición 3- y grupo nitro en posición 5-.

Resultados

Las reacciones DA-P fueron desarrolladas empleando 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno **1** como electrófilo y los dienos seleccionados fueron 2-metil-1,3-butadieno (isopreno) **2**, 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **3**, 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno **4** (Figura 1).

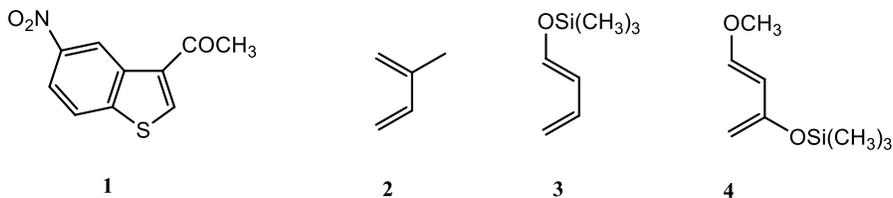


Figura 1

En tal sentido, cuando el 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno reacciona con isopreno, un dieno de bajo carácter electrodonor, se obtiene mezcla de productos: el aducto proveniente de la reacción hetero Diels-Alder, 5-(3-metil-1-pirrolil)-3-acetilbenzotiofeno (**5**) y los naftotiofenos regioisoméricos **6a** y **6b** (productos mayoritarios) provenientes de la cicloadición normal con eliminación del grupo nitro como ácido nitroso.

Además se observó que cuando el benzotiofeno citado reacciona con dienos de media y alta nucleofilia como el 1-trimetilsililoxi-1,3-butadieno y el dieno de Danishefsky manifiesta su carácter electrofílico participando de cicloadiciones DA para rendir, previa aromatización, el correspondiente naftotiofeno **7** y el naftiofeno hidroxilado **8** con rendimientos considerables (Tabla 1). Las reacciones se desarrollaron en ampollas cerradas, a temperaturas entre 120 y 200°C, durante distintos tiempos y en presencia de solvente molecular.

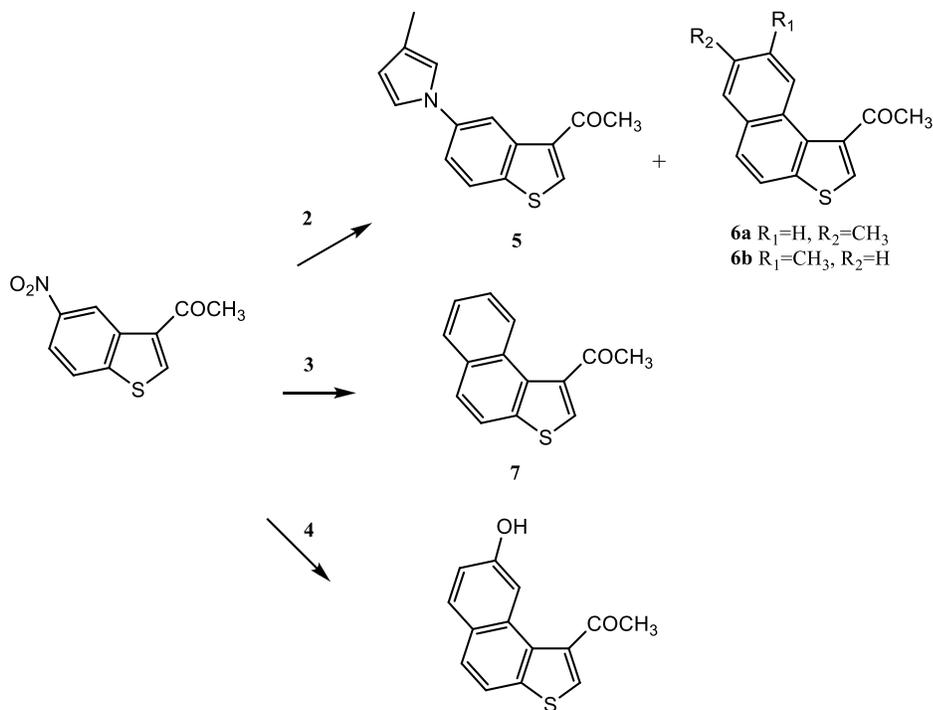


Figura 2

Tabla 1. Reacciones Diels-Alder de 5-nitro-3-acetilbenzotiofeno con diferentes dienos

Entrada	Dieno	Condiciones ^a	Resultados	Rend ^b .%
1	3,12 equiv.	150°C, 72 hs	5, 6a, 6b	15
2	3,12 equiv	200°C, 72 hs	5, 6a, 6b	20
3	4, 3 equiv	120°C, 72 hs	7	45
4	4, 3 equiv	150°C, 72 hs	7	50
5	5, 2 equiv	120°C, 72 hs	8	52
6	5, 2 equiv	150°C, 72 hs	8	55

^a solvente de reacción: benceno anhidro.^b en base a dienófilo consumido.

Conclusiones

De los resultados observados se concluye que las reacciones procedieron a través de la adición del dieno al doble enlace con sustitución nitro, y esto confirma el carácter director de la adición por parte de este grupo permitiendo la obtención de derivados de naftotiofeno los cuales exhiben importante y variada actividad farmacológica.

Agradecimiento

A la Universidad Nacional del Litoral por su financiamiento a través del Programa CAI+D 66-069 Conv. 2011.

Referencias:

- 1- a) Abe, H.; Uchiyama, M.; Tanaka, Y.; Saitô, H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3807-3810. b) Morris, H.R.; Taylor, G.W.; Masento, M.S.; Jermyn, K.A.; Kay, R.R. *Nature* **1987**, 328, 811-814. c) Hogberg, H.E.; Hialmars son, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 5215-5218. d) Kokubun, T.; Harborne, J.B.; Eagles, J.; Waterman, P.G. *Phytochemistry* **1995**, 39, 1039-1042. e) Liu, J.; Fitzgerald, A.E.; Mani, N.S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2951. f) Wei, Y.; Yoshikai, N.; *Organic Letters* **2011**, 13, 5504. g) Xiao, B.; Gong, T-J.; Liu, Z-J.; Liu, J-H.; Luo, D-F.; Xu, J.; Lui, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9250. h) Zhao, J.; Wang, Y.; He, Y.; Liu, L.; Zhu, Q. *Organic Letters* **2012**, 14, 1078.
- 2- a) Chakraborty, D. P. In *The Alkaloids*; Bossi, A. Ed.; Academic Press: New York, **1993**; Vol. 44, p 257. b) Gallagher, P.T. *Science of Synthesis*; Thieme: Stuttgart, **2000**; Vol. 10, pp 693-744. c) Omura, S.; Sasaki, Y.; Iwai, Y.; Takeshima, H. *J. Antibiot.* **1995**, 48, 535-548. d) Knölker, H.J. In *Advances in Nitrogen Heterocycles*; Moody, C.J., Ed.; JAI: Greenwich, **1995**; Vol. 1, p 173.
- 3- a) Della Rosa, C. D.; Ormachea, C. M.; Sonzogni, A. S.; Kneeteman, M. N.; Domingo, L. R.; Mancini, P. M. E. *Lett. in Org. Chem.* **2012**, 9, 691-695. b) Della Rosa, C. D.; Sanchez, J. P.; Kneeteman, M. N.; Mancini, P. M. E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2316-2319.
- 4- Della Rosa, C.D.; Mancini, P.M.E.; Kneeteman, M.N.; López Baena, A.F.; Suligoy, M.; Domingo, L.R. *Journal of Molecular Structure* **2015**, 1079, 47-53.