

CICLOADICION INTRAMOLECULAR DE DIELS-ALDER DE AZOALQUENOS DERIVADOS DE  $\beta$ -CETOESTERES ALILICOS.

Thomas L. Gilchrist\*, Oscar A. Sánchez Romero \*\*

ABSTRACT

The 2,4-dinitrophenylhydrazone of allyl-2-chloroacetoacetate has been prepared and converted into the allyl-3-(2,4-dinitrophenylazo) but -2-enoate by reaction with sodium carbonate. The azoalkene undergoes an intramolecular Diels-Alder reaction when heated under reflux in toluene to give a single product, the cis-fused lactone. Several other allylic esters of azoalkenes undergo the same sequence of reactions. Evidence is presented that the cis-fused lactones are the kinetic products of intramolecular cycloaddition; the reactions are proposed to involve endo addition of E-azoalkenes. Cyclic azoalkenes, of the same general type but constrained to the Z configuration, have been prepared starting from allyl-2-oxocyclopentane- and allyl-2-oxocyclohexane-1-carboxilates. These also undergo an intramolecular Diels-Alder reaction when heated.

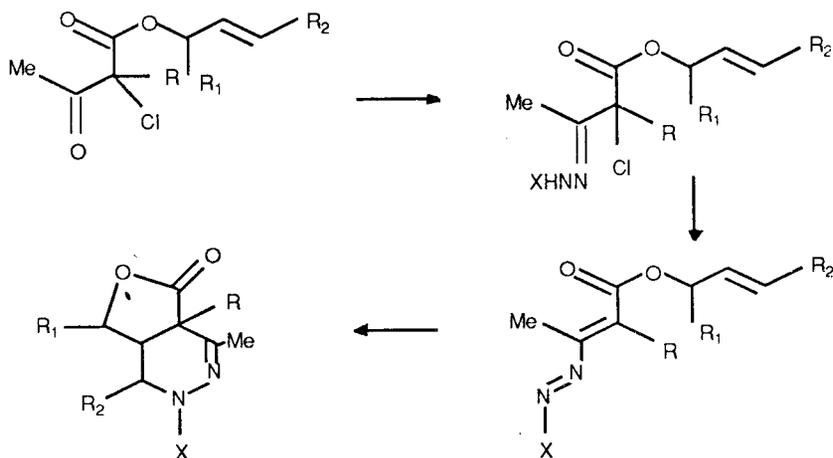
---

\* The Robert Robinson Laboratories, University of Liverpool, P.O. Box 147. Liverpool 169 3ox, Gran Bretaña.

\*\* Facultad de Química e Ingeniería, Dpto. de Química Orgánica U.N.M.S.M. Av. Venezuela s/n.

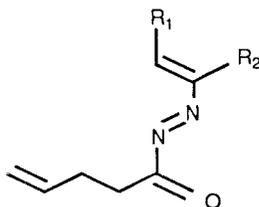
Los azoalquenos conjugados que llevan el grupo alcoxicarbonil como sustituyente en la posición  $\beta$  fueron obtenidos y en muchos casos son compuestos térmicamente estables. Estos sufren diferentes tipos de reacciones de cicloadición, casos de cicloadición (2 + 2) y (3 + 2) han sido reportados [1], pero la cicloadición (4 + 2) es la adición más común, en la cual el azoalqueno actúa como un componente de 4  $\pi$  electrones y normalmente requiere de dienófilos ricos en electrones [2].

Hemos investigado la versión intramolecular de estos azoalquenos en la que el dienófilo es el doble enlace de un grupo alilalcoxicarbonil. Este proceso está indicado en el esquema 1.



Esquema 1

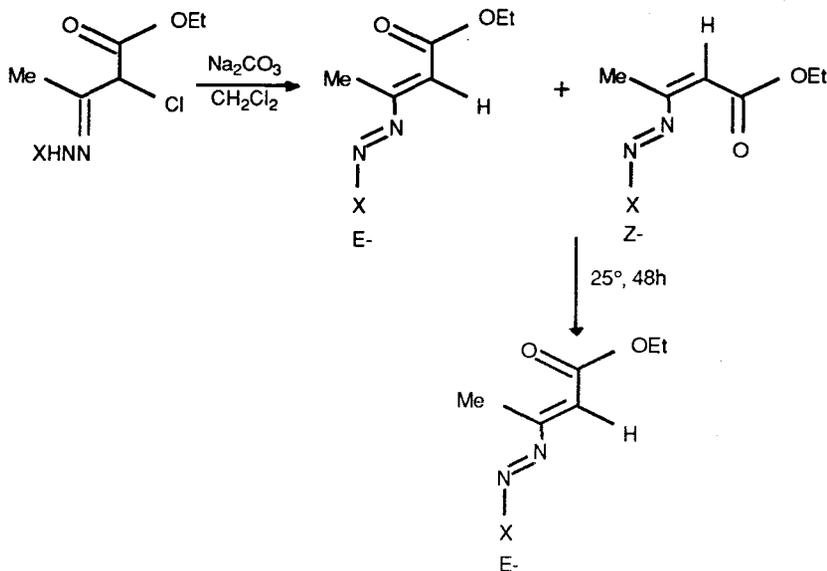
Gilchrist, Richards y Wasson [3] reportaron la cicloadición intramolecular en la que el dienófilo está ligado por el átomo de nitrógeno, 1.



1

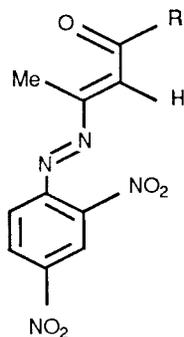
Los primeros experimentos fueron realizados en los azoalquenos 3-(benzoilazo)but- y 3-(fenilazo) but-2-enoato de alilo **2a** y **2b** respectivamente. El azoalqueno **2b** fue obtenido como un sólido cristalino de color rojo, cuya configuración fue determinada como el E-azoalqueno en relación con otros azoalquenos [4] en base a su desplazamiento químico del protón vinílico, éste se encuentra a  $\delta$  7.05. Por comparación generamos el 3-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de etilo **3** a partir de la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 2-cloroacetoacetato de etilo y carbonato de sodio. Inicialmente el azoalqueno formado es una mezcla 1:1 de los isómeros E y Z detectados por resonancia magnética nuclear. El protón vinílico del isómero Z dio un singulete a  $\delta$  6.56 y del isómero E a  $\delta$  7.05 como un singulete. Después de 48 h a temperatura ambiente sólo el isómero E-azoalqueno fue detectado. (Esquema 2).

Los azoalquenos siguientes 4-7 fueron preparados en las mismas condiciones y presentan configuración E, en la cual los grupos éster y azo están en trans, éstos azoalquenos son los isómeros preferidos termodinámicamente [5] (Tabla 1). El espectro  $^1\text{H-NMR}$  del azoalqueno **8** mostró que es una mezcla de los isómeros E- y Z-isómeros; por calentamiento se obtuvo el isómero Z. Pero el azoalqueno **9** fue obtenido directamente como el Z-isómero. En este caso los Z-azoalquenos, los grupos éster y azo están en trans.

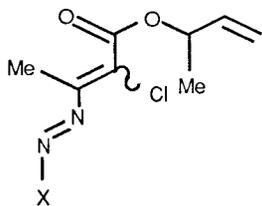


Esquema 2

Tabla 1 E-azoalquenos



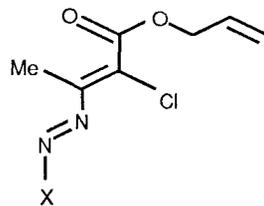
Compuesto	R	$\delta$ (ppm) -CH
3	OEt	7.01
4	OCH <sub>2</sub> C≡CH	7.07
5	OCH(Me)CH=CH <sub>2</sub>	7.08
6	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	7.00
7	NHCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	7.18



E- y Z-

8

X = 2,4 - (NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub> C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

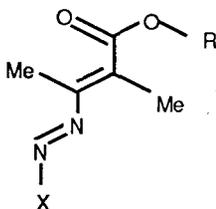


Z-

9

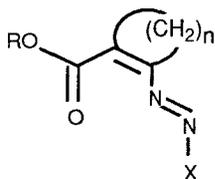
Los alil y etil 3-(2,4-dinitrofenilazo)-2-metilbut-2-enoatos **10** y **11** respectivamente fueron obtenidos como los únicos isómeros, siendo estos sólidos cristalinos de color rojo. En base a reacciones observadas la configuración Z fue asignada (Tabla 2).

Tabla 2.



Compuesto	R	Y%	p.f. °C	Observado (%) (requerido)		
				C	H	N
<b>10</b>	CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	100	75-80	50.16	4.19	16.93
				(50.30)	4.19	16.76)
<b>11</b>	Et	80	97-102	48.32	4.35	17.35
				(48.45)	4.38	17.38)

Los azoalquenos cíclicos son necesariamente de configuración Z y fueron obtenidos como sólidos cristalinos de color rojo y mucho más estables, particularmente aquellos con n=3 frente a los de n=4.



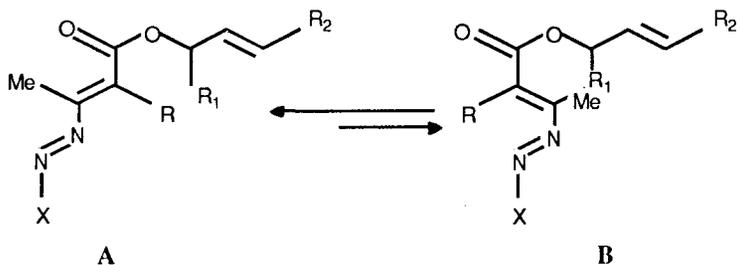
**12** n = 3, R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

**13** n = 4, R=CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

**14** n = 3, R=Et

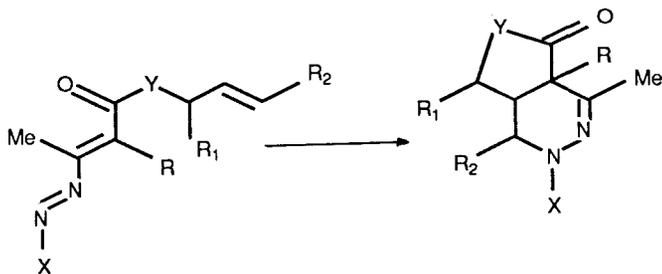
**15** n = 4, R=Et

La estructura más estable de estos azoalquenos es probablemente la conformación transoide A que la cisoides B, pero la reacción de cicloadición tiene lugar en los azoalquenos cisoides.



Estos azoalquenos pueden ser inducidos a sufrir reacción de cicloadición intramolecular ( $4\pi + 2\pi$ ) de Diels-Alder por calentamiento en solución de tolueno, solvente en el que la reacción es mucho más eficiente. En cada caso la reacción fue completada después de 18 h y sólo un cicloadducto, lactonas tetrahidropiridazinas 16-22, fue detectado por cromatografía de capa delgada (Tabla 3).

Tabla 3. Cicloadición intramolecular de E=azoalquenos.



Compuesto	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Y	X	%
16a	H	H	H	O	Ph	31
16b	H	H	H	O	COPh	71
16c	H	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2,4	67
16d	H	H	H	O	4-SO <sub>2</sub> C <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	0
17	H	Me	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -2,4	67
18	H	H	Ph	O	"	100
19	Cl	H	H	O	"	61
20	Cl	Me	H	O	"	68
21	Me	H	Ph	O	"	100
22	H	H	H	NH	"	65

El cicloaducto **16a** fue obtenido como una goma muy inestable frente al oxígeno [5] y sólo fue posible obtenerlo por cromatografía con un rendimiento muy bajo; mientras que los productos **16b** y **16c** fueron obtenidos como sólidos estables, debido a que en ambos el sustituyente X es un atractor de electrones, que ejercería algún efecto en la estabilización de la molécula. El producto **16d**, teniendo como sustituyente al grupo tosilo, no mostró indicios de cicloadición intramolecular ( $4\pi + 2\pi$ ), el correspondiente azoalqueno **6** fue parcialmente recuperado junto con otros productos de la pirólisis. Esto puede ser explicado en base al estado de transición, que será discutido más adelante. En la literatura, hay ejemplos de cicloadición intermolecular con el grupo tosilo como sustituyente; así, el 3-(tosilazo)but-2-enoato de etilo [6] sólo sufre reacción de Diels-Alder con dienófilos ricos en electrones.

La estereoquímica de los cicloaductos fue determinada por espectrometría H-NMR, comparando las constantes de acoplamiento de los hidrógenos de la unión C-4a-C7a con cicloaductos de estereoquímica conocida como los compuestos **23** [7] y **24** [8] (Tabla 4).

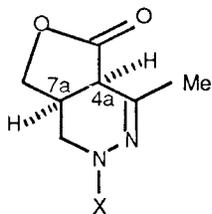
Los siguientes azoalquenos **4-9**, derivados de  $\beta$ -cetoésteres alílicos (y  $\beta$ -ceto-enamidas) fueron diseñados para determinar el alcance de esta reacción de cicloadición intramolecular. Así, la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 2-cloroacetato de cinamilo, al ser deshidrohalogenada con carbonato de sodio, produce in situ el 3-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de cinamilo, que reacciona espontáneamente a 25°C produciendo el cicloaducto **18** en forma cuantitativa. Es evidente que el grupo fenilo como sustituyente tiene significativo efecto como activante sobre el dienófilo, como se puede observar en reacciones de cicloadición intermolecular de azoalquenos [9].

El 3-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de but-3-en-2-ilo **5** es aislado e inducido a cicloadición por calentamiento en tolueno a ebullición. A pesar de la presencia de un átomo de carbono asimétrico, ésta reacción de cicloadición dio un sólo cicloaducto **17**, cuya estructura fue determinada en base a su espectro  $^1\text{H-NMR}$ .

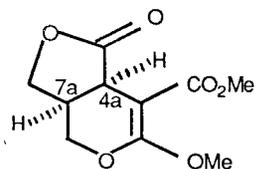
La alta diastereoselectividad de la reacción anterior, no siempre una característica de las reacciones de cicloadición intramolecular, nos sugirió la idea de diseñar un azoalqueno en el cual haya mayor congestión estérica en la geometría del estado de transición para probar la diastereoselectividad. De tal manera que el azoalqueno compuesto elegiría, probablemente, la conformación libre de interacciones estéricas; pero el resultado de la cicloadición intramolecular del 2-cloro-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de but-3-en-2-ilo fue el aducto **20**. El análisis cromatográfico mostró la presencia de un solo compuesto, cuya es-

Tabla 4. Constantes de acoplamiento de Lactonas.

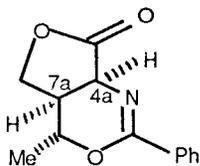
Compuesto J4a-7a (Hz)



16a	X = Ph	7.3
b	X = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.7
c	X = C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	7.5



23 7.0 [7]

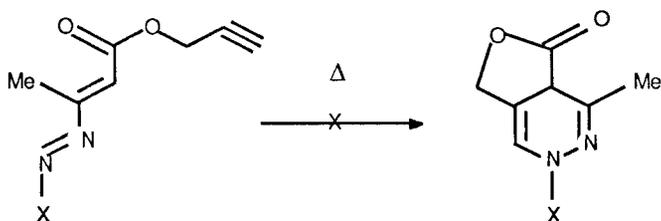


24 7.5 [8]

estructura fue determinada por técnicas de resonancia magnética nuclear. De esta manera, la cicloadición intramolecular de estos azoalquenos tiene como característica una alta diastereoselectividad; sin embargo, esta particularidad no fue observada en otro sistema de azoalqueno, dando una mezcla de enantiómeros [3].

Para determinar la reactividad del dienófilo se reemplazó el alqueno sustituyente por el acetileno, siendo éste mucho más reactivo que las olefinas [10]. En un intento de obtener reacción de cicloadición intramolecular, el azoalqueno **4** fue calentado en tolueno a reflujo. No se obtuvo el correspondiente aduc-

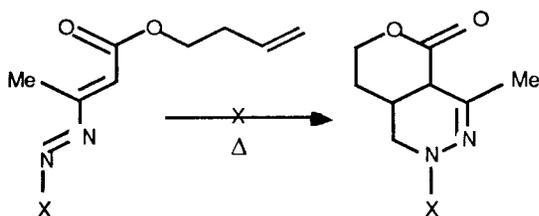
to por razones estéricas en comparación con otro azoalqueno con un acetileno sustituyente, se reportó la cicloadición intramolecular [3].



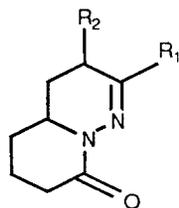
4 X = Ph, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2-2,4</sub>

La longitud de la cadena que une el dieno y el dienófilo tiene marcada influencia en la efectividad de la cicloadición intramolecular de Diels-Alder. Así, la mayoría de las cicloadiciones intramoleculares implican sustratos con 3 y 4 átomos en la cadena. Por lo tanto, sintetizamos el azoalqueno **6** y, sometido a las condiciones para la reacción de cicloadición, lamentablemente no se encontró indicios del correspondiente cicloaducto ( $4\pi + 2\pi$ ). Sin embargo, el producto **25** fue reportado [3]. Esto nos condujo a pensar que nuestros azoalquenos son más susceptibles al factor entrópico y a las interacciones estéricas entre el grupo metilo en C-3Me y C-8H<sub>2</sub>.

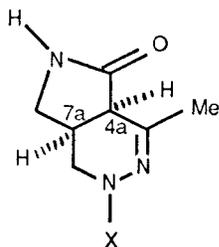
En común con otras reacciones de cicloadición intramolecular donde un átomo de nitrógeno está presente en la cadena produciendo cicloaductos, los azoalquenos también muestran reacción de cicloadición intramolecular cuando hay un átomo de nitrógeno en la cadena: el aducto pirazinpiridina fue reportado por Gilchrist y Wasson [3]. De manera similar, el N-alil-3-(2,4 dinitrofenilazo)but-2-enamida **7** suministró el aducto tetrahidropirrolopiridazina **22** como el único producto.



6 X = Ph, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(NO<sub>2</sub>)<sub>2-2,4</sub>

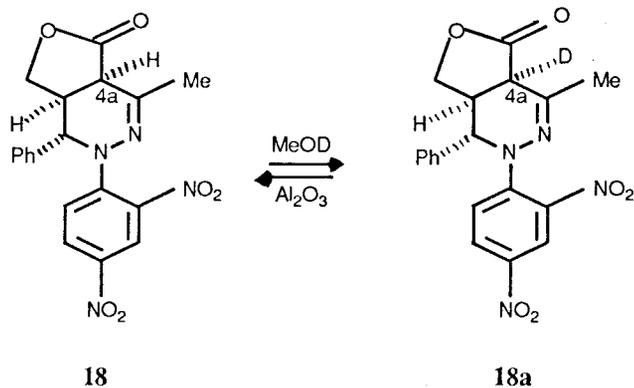


25



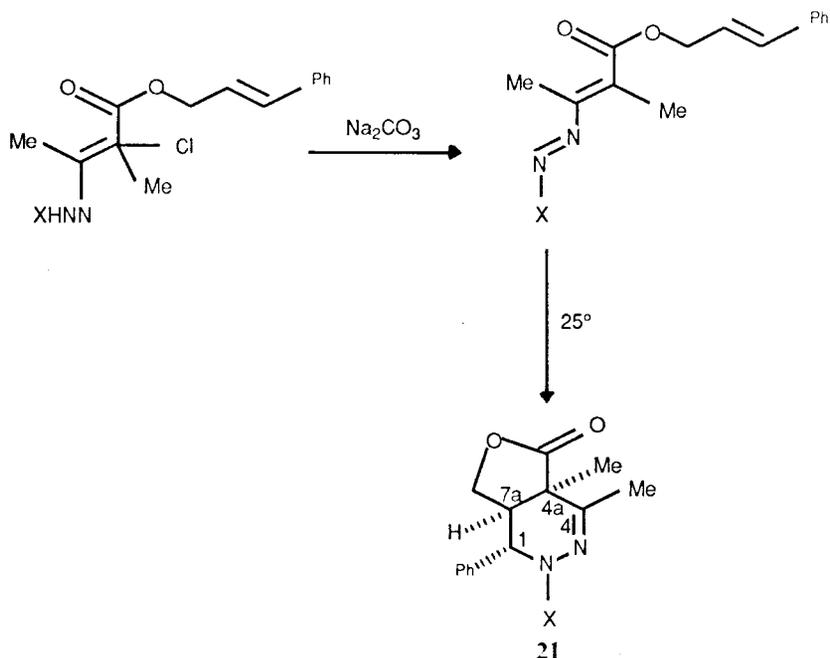
22

Aunque estas reacciones aparentemente fueron altamente estereoselectivas, queda por establecer si los productos obtenidos fueron los productos cinéticos. Los compuestos **16**, **17**, **18** y **22** tienen átomos de hidrógeno ácido en C-4aH. Estos intercambian deuterio, como en el caso del compuesto **18** que, al ser disuelto en deuterometanol, dio el producto deuterado **18a**. El espectro de  $^1\text{H-NMR}$  mostró que la señal para 4a-H a  $\delta$  3.02 estaba ausente. El compuesto **18a**, al ser cromatografiado en alúmina, revirtió al compuesto inicial.



Mientras que sólo detectamos un único producto de ciclación en cada caso, parecería posible que la lactona trans-fusionada menos estable o una mezcla de los dos fueron formadas inicialmente y que luego isomerizaría cuando son cromatografiados. Para descartar esta posibilidad requerimos separar ciclo-ductos similares con sustituyentes diferentes al átomo de hidrógeno en la posición C-4a. Por lo tanto, sintetizamos la 2,4-dinitrofenilhidrazona del 2-cloro-

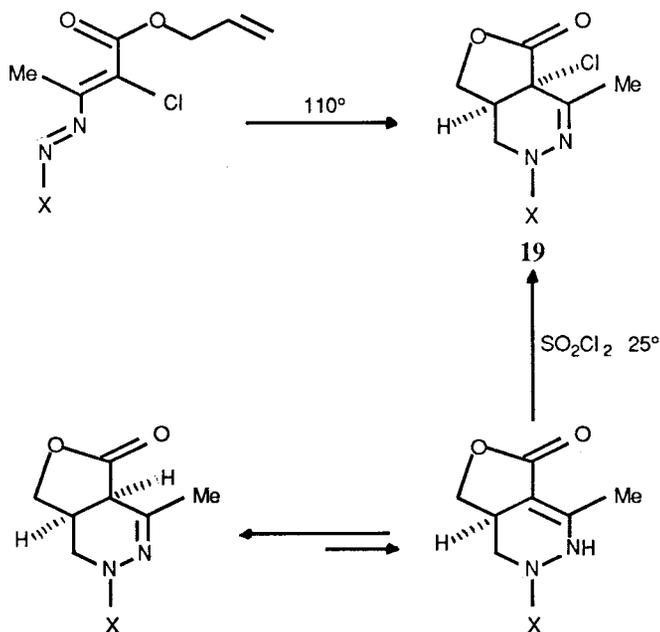
2-metilacetoacetato de cinamilo a partir de su  $\beta$ -cetoéster correspondiente. Esta hidrazona, al ser tratada con carbonato de sodio, dio el azoalqueno, el cual sufre reacción de cicloadición espontánea a 25°C produciendo el cicloaducto **21** cuantitativamente.



La estructura *cis*-fusionada de este aducto es apoyada por la observación de la interacción nOe. El experimento nOe fue realizado irradiando el grupo metilo en la posición C-4a para detectar una interacción espacial entre el 4a-Me y 7a-H; así también se observó una interacción pequeña entre 4a-Me y los hidrógenos aromáticos H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub> del sustituyente fenilo en C-1. Este resultado indica que 4a-Me, 4-Me, 7a-H y C-1Ph están al mismo lado de la molécula.

Posterior evidencia en apoyo a la suposición de que las lactonas *cis*-fusionadas fueron los productos cinéticos fue obtenido como sigue: el 2-cloro-3-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de alilo dio el aducto **19** como un sólo producto, siendo éste el resultado de la cicloadición intramolecular ( $4\pi + 2\pi$ ). El mismo compuesto **19** fue también obtenido por la halogenación de la lactona **16c** con cloruro de sulfurilo. De acuerdo con los modelos moleculares se puede apreciar que la halogenación probablemente ocurra por el lado menos impe-

dido de la enamina tautomérica **16c'**, dando como resultado la formación de la lactona cis-fusionada **19** (Esquema 3).



Esquema 3

En base a estos resultados la reacción de cicloadición intramolecular de estos azoalquenos procede estereoselectivamente para dar aductos cis-fusionados siendo éstos los productos cinéticos.

Hay dos estados de transición posibles para la reacción de cicloadición intramolecular de los azoalquenos: i) La reacción del E-azoalquenos con la aproximación endo del dieno al dienófilo; y, ii) La reacción del Z-azoalqueno con la aproximación exo del dieno al dienófilo (Figura 1).

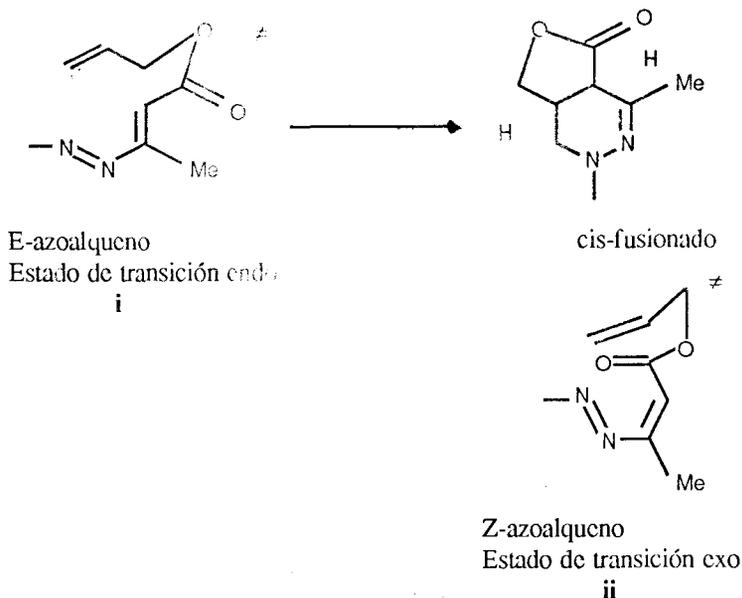


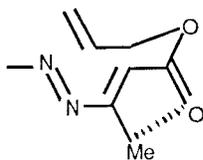
Figura 1

La reacción del E-azoalqueno a través del estado de transición exo fue observada con la formación de cicloaductos trans-fusionados [3]. De las dos posibilidades, el estado de transición **i** parece mucho más probable debido a que estos azoalquenos muestran gran preferencia por la configuración E, así como también con la aproximación de adición endo puede haber algo de interacción estérica pero en esta geometría puede ocurrir un estado de transición 'pseudociclo anillo de 5-miembros' [11]. Siguiendo un mecanismo concertado pero no simultáneo, es decir, la formación de los enlaces internos y periféricos difiere. Como es lógico suponer la formación del enlace entre C-4 y C-8 debería ser iniciado primero (interno), debido a que el coeficiente en el LUMO en C-4 debería ser mucho más grande que el coeficiente en el HOMO en C-8, de tal manera que solaparían con la formación del estado de transición pseudociclo anillo de 5-miembros (Figura 2).



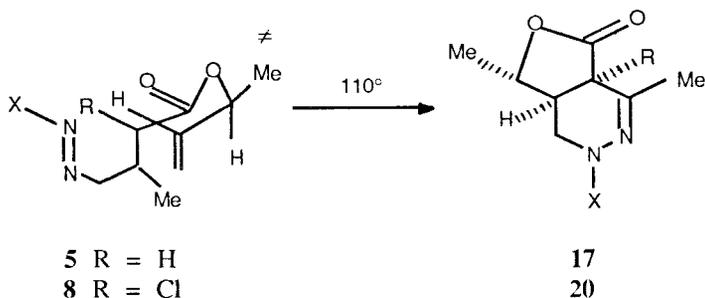
Figura 2

En la aproximación exo del E-azoalqueno, hay la posibilidad de interacciones no enlazantes entre el C-3Me y el grupo carbonilo del éster, y el dienófilo está alejado del sistema diénico para que haya un gran solapamiento de los orbitales, **iii**:



**iii**

La diastereoselectividad y estereoselectividad de la cicloadición del 3-(2,4-dinitrofenilazo)but-2-enoato de but-3-en-2-ilo **5** y el azoalqueno **8** pueden ser explicadas en base al estado de transición endo, debido a que hay un solo arreglo posible en el cual se evitan severas interacciones estéricas. Así, el grupo metilo en C-7 ocupa la posición pseudo ecuatorial.



La falla en obtener cicloadición intramolecular de los azoalquenos **4** y **6** se debe a razones estéricas en ambos sustratos, el estado de transición endo está tensionado.



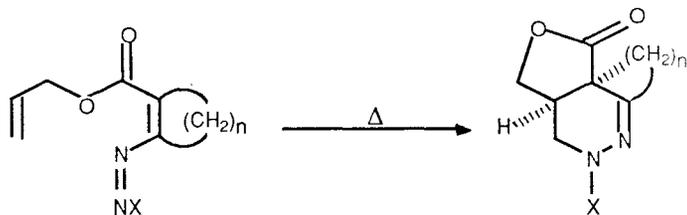
No obstante que el estado de transición **i** es mucho más probable y de menos energía, quisimos determinar si la estructura **ii** era factible, por lo tanto sintetizamos los azoalquenos **12** y **13** de configuración **Z** a partir de los β-cetoésteres 2-oxociclopentano- y 2-oxociclohexano-1-carboxilato de alilo, respectivamente.

Todos los azoalquenos cíclicos sufren reacción de cicloadición ( $4\pi + 2\pi$ ) intramolecular al ser calentados en tolueno o xileno a reflujo. Estas cicloadiciones requieren mucho más tiempo para la reacción que las de azoalquenos acíclicos, pero estas reacciones son más limpias produciendo los aductos tricíclicos **26** y **27**, sólo un isómero fue detectado por cromatografía de capa delgada. En cada caso el aducto tricíclico fue separado como el único producto con buenos rendimientos (60-79%) (Tabla 5).

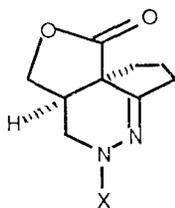
Los(Z)-2-(t-butoxicarbonilazo)-ciclopenteno-y(Z)-2-(t-butoxicarbonilazo)-ciclohexeno-1-carboxilato de alilo **12b** y **13b** reaccionan mucho más rápidamente que los otros azoalquenos para dar los cicloaductos **26b** y **27b** respectivamente. Esto indicaría que el sustituyente en el átomo de nitrógeno terminal tiene algún efecto en la facilidad para la reacción de cicloadición. Debido a la geometría del azoalqueno sólo existe la probabilidad **ii** para el estado de transición con la aproximación exo del dieno y dienófilo. Por lo tanto, no es factible la epimerización debido a que estos aductos carecen de hidrógeno ácido, estos cicloaductos **26** y **27** fueron asignados como lactonas cis fusionadas.

Los azoalquenos derivados de β-cetoésteres pueden dar reacción de cicloadición intramolecular a través de dos estados de transición **i** y **ii** produciendo cicloaductos con buen rendimiento y gran estereoselectividad.

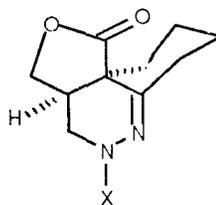
Tabla 5



Compuesto	n	X	tiempo (h)	Y%
26a	3	$C_6H_3(NO_2)_2-2,4$	44	70
b	3	$CO_2But$	8	74
c	3	Ph	120	79
27a	4	$C_6H_3(NO_2)_2-2,4$	240	60
b	4	$CO_2But$	120	65
c	4	Ph	198	60



26



27

## REFERENCIAS

1. Attanasi O.A. y Caglioti L. (1986) *Org. Prep. Proced. Ind.* **18**, 299 y las referencias dentro del artículo.
2. Sommer S., (1977) *Chem. Lett.* 583; Clarke S., Davies D. y Gilchrist T.L., (1983) *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1803.
3. Gilchrist T.L. y Richards P. (1983) *Synthesis* 153; Gilchrist T.L., Was-son R., King F. y Wooton G. (1987) *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 2511, 2517.
4. Sánchez Romero O.A. y Gilchrist T.L. (1989) *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* 353.
5. Baker J., Hedges W., Timberlake J. y Trefonas L. (1983) *J. Heterocyclic Chem.*, **20**, 855.
6. Ver 26 referencia 1.
7. Snider B. y Duncia J. (1982) *J. Org. Chem.* **45**, 3461
8. Tschaez P., Turo E. y Weinreb S. (1984) *J. Org. Chem.*, **49**, 5058.
9. Sommer S. (1977) *Tetrahedron Lett.* 117.
10. Ciganek E. (1984) *Org. React.* Vol. 32,1.
11. Craig D. (1987) *Chem. Soc. Rev.*, **16**, 187.