

CAPÍTULO 6

Heterociclos

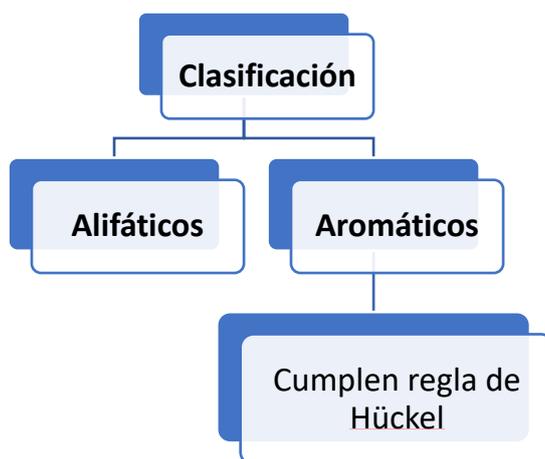
*Diego D. Colasurdo, Matías N. Pila, Danila L. Ruiz
y Patricia E. Allegretti*

Un heterociclo es un compuesto cíclico que, además de átomos de carbono, contiene al menos un heteroátomo formando parte del anillo. Los heteroátomos más frecuentes son: oxígeno, azufre, selenio, telurio, nitrógeno y fósforo.

Los heterociclos constituyen una de las familias más grandes y diversas dentro de los compuestos orgánicos. Existen compuestos monocíclicos, bicíclicos y mayores.

Dada la inmensa diversidad estructural de este tipo de compuestos, sistematizaremos su estudio haciendo una primera clasificación en dos grandes categorías, alifáticos y aromáticos. Recordemos que un compuesto es aromático si cumple los siguientes requisitos: es cíclico, plano y con $4n+2$ electrones π ubicados en un sistema conjugado, con $n=0, 1, 2, \dots$ (Regla de Hückel).

Los compuestos alifáticos poseen las propiedades físicas y químicas típicas del heteroátomo específico que incorporan.



Importancia de los heterociclos

Los heterociclos se encuentran en la naturaleza, formando parte de la vida, por ejemplo, en los ácidos nucleicos y en los azúcares, y en muchos alcaloides.

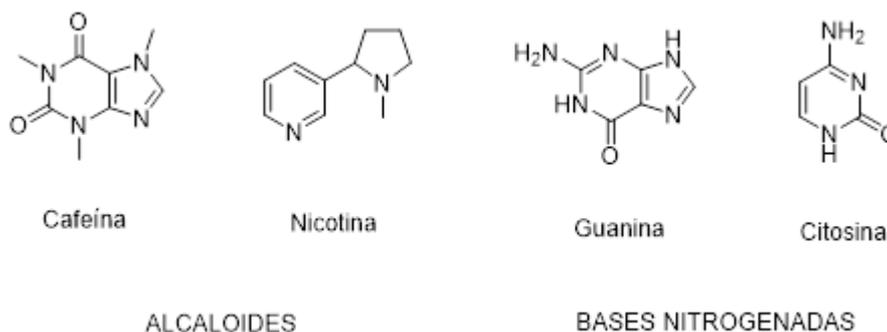


Figura 6.1. Ejemplos de heterociclos en la naturaleza.

Los heterociclos sintéticos tienen un amplio uso como aditivos en alimentos, pesticidas y fármacos, entre otras aplicaciones. Algunos ejemplos se muestran en la Figura 6.2.

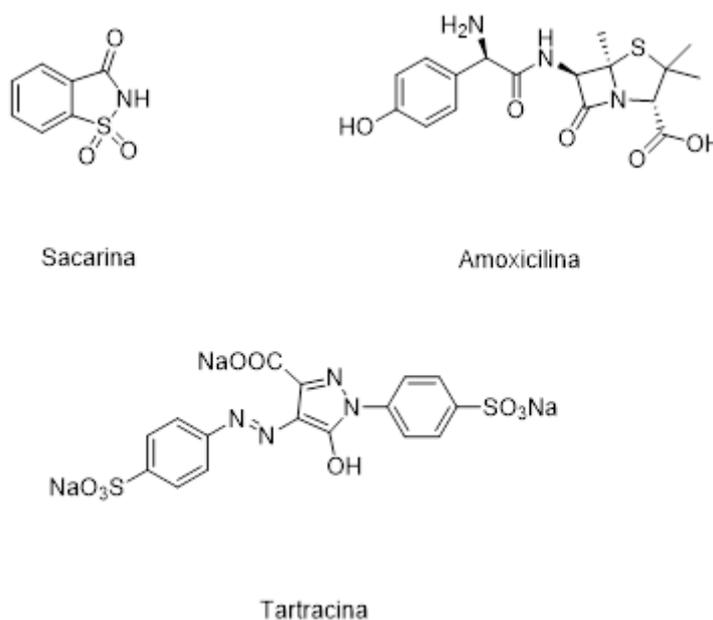


Figura 6.2. Ejemplos de heterociclos sintéticos de uso industrial.

En este capítulo introduciremos los conceptos básicos de la química heterocíclica, comenzando con una descripción de los sistemas de nomenclatura, para continuar con el estudio de los sistemas heterocíclicos más relevantes.

Nomenclatura

Algunos heterociclos son mejor conocidos por sus nombres triviales o comunes, pero dada la enorme cantidad y diversidad de compuestos heterocíclicos se hace necesario establecer reglas universalmente aceptadas para la nomenclatura inequívoca de estos compuestos, de modo que puedan ser clasificados y sus estructuras deducidas partir de sus nombres. Fue hacia la segunda

mitad del siglo XIX que surgieron sistemas de nomenclatura efectivos. De forma independiente, Arthur Hantzsch en 1887 y Oskar Widman en 1888, formularon sistemas de nomenclatura similares para nombrar anillos de 5 y 6 miembros conteniendo nitrógeno. El sistema se aplicó luego a otros tamaños de anillos y a anillos conteniendo otros heteroátomos. Ahora se conoce como la nomenclatura de Hantzsch – Widman, y constituye la base de la nomenclatura utilizada actualmente por la Internacional Unión de Química Pura y Aplicada (IUPAC).

Las reglas de nomenclatura de la IUPAC permiten la continuación del uso de nombres triviales para algunos de estos sistemas fundamentales de anillos. Ya veremos que gran parte de la química heterocíclica se centra alrededor de los anillos de 5 o 6 miembros.

A continuación se describen algunas orientaciones generales sobre los diferentes sistemas de nomenclatura.

Nomenclatura trivial

Antes de que se conociera la estructura, composición química y existieran reglas específicas para nombrar los compuestos químicos, ya se conocían una gran cantidad de sustancias cuyos nombres estaban relacionados con el origen, propiedad física o biológica. En términos generales, los nombres triviales dan escasa o nula información estructural; sin embargo, son ampliamente usados en la literatura química y, como se mencionó antes, son reconocidos por la IUPAC (Figura 6.3).

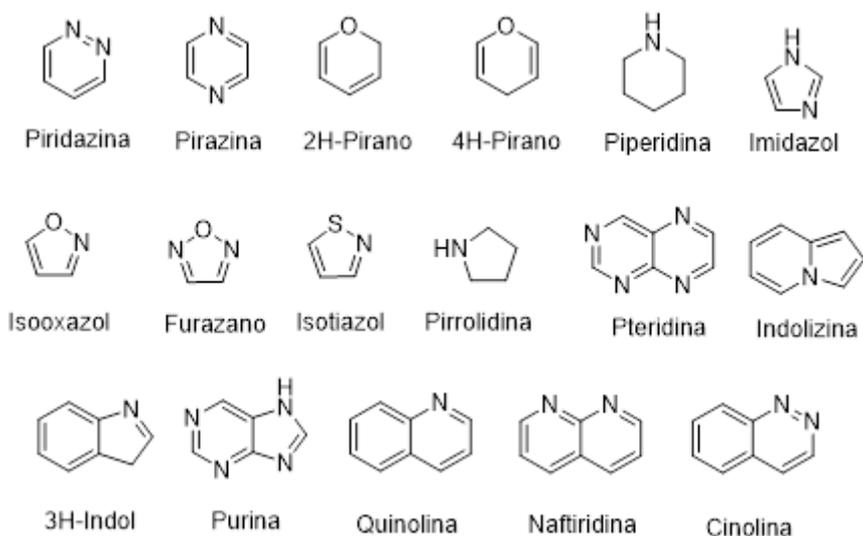


Figura 6.3. Ejemplos de nombres triviales

Nomenclatura de reemplazo

Cuando en un compuesto cíclico determinado se reemplaza un CH_2 por O o por S, o un CH por N, se puede usar el nombre del hidrocarburo cíclico empleando un prefijo "de reemplazo" según sea el tipo de heteroátomo presente en el anillo: oxa para O, tia para S, y aza para N.

Oxa para el O

Tia para el S

Aza para el N

En la Figura 6.4 se muestran algunos ejemplos de la nomenclatura de reemplazo.

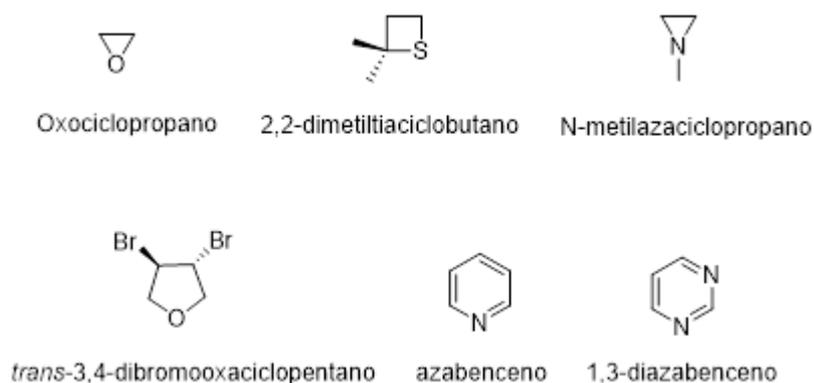


Figura 6.4. Ejemplos de nomenclatura por reemplazo

Cuando dos o más heteroátomos de un mismo elemento están presentes en el heterociclo, es necesario indicarlos mediante la adición de un prefijo apropiado (di, tri, tetra, etc.), seguido del prefijo correspondiente a dicha entidad. La numeración del anillo se inicia con uno de los heteroátomos y prosigue de tal forma que a los otros les corresponda la menor numeración posible.

En caso de que el heterociclo contenga diferentes heteroátomos, se asigna el localizador 1 al heteroátomo de mayor prioridad. El orden de prioridades se establece teniendo en cuenta el número de grupo al cual pertenece el heteroátomo. Y si pertenecen al mismo grupo, tendrá prioridad el de menor número atómico. Por ejemplo, si el heterociclo contiene N y O, tendrá prioridad el O por pertenecer al grupo VI (N pertenece al grupo V); en cambio, si el heterociclo contiene O y S, ambos del grupo VI, tendrá prioridad el O por ser el de menor número atómico.

Nomenclatura de Hantzsch-Widman

Este sistema es de los más empleados en la actualidad. Para anillos monocíclicos, la nomenclatura apropiada se deriva combinando un prefijo que tiene en cuenta el tipo de heteroátomos presentes, y un sufijo para describir el tamaño del anillo, grado de insaturación y presencia o ausencia de nitrógeno. Para ello se aplican las siguientes reglas:

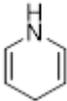
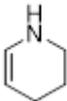
- La naturaleza del heteroátomo se denota mediante prefijos como oxo, tio o aza para oxígeno, azufre o nitrógeno respectivamente.
- La multiplicidad del mismo heteroátomo se designa mediante un prefijo adicional como di, tri, tetra, etc.
- Cuando existen dos o más heteroátomos distintos los prefijos se colocan en el orden de prioridades $O > S > N$.
- El tamaño del anillo se denota mediante la raíz adecuada seleccionada de la Tabla 6.1.
- El grado de insaturaciones se especifica mediante el sufijo como se observa en la Tabla 6.1. Notar que el sufijo se modifica ligeramente según haya, o no, nitrógeno en el anillo heterocíclico.

PREFIJOS				
Heteroátomo	O	N	S	
Prefijo	oxa	Aza	tia	
SUFIJOS				
Nº átomos ciclo	Ciclos insaturados		Ciclos saturados	
	Con N	Otros heteroátomos	Con N	Otros heteroátomos
3	irina	ireno	Iridina	irano
4	eto	eto	Etidina	etano
5	ol	ol	Olidina	olano
6	ina	ino	*	ano
7	epina	epino	*	epano

Tabla 6.1. Raíz y sufijos para heterociclos monocíclicos de tres a siete miembros

Se expresa mediante el prefijo “perhidro” unido al sufijo del compuesto insaturado.

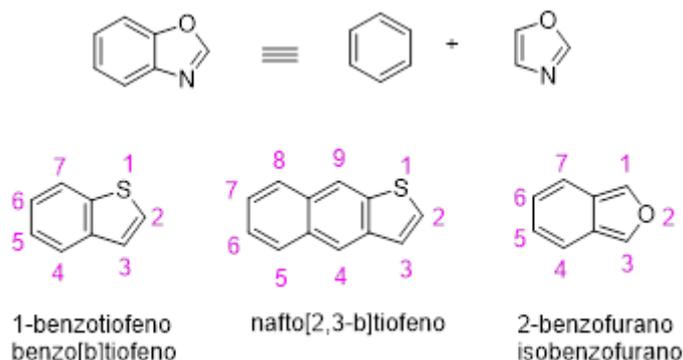
Los sistemas heterocíclicos parcialmente insaturados se nombran como si fuesen completamente insaturados, anteponiendo un prefijo para indicar cuántos pares de hidrógeno se deben agregar para pasar al compuesto parcialmente insaturado (dihidro, tetrahidro, hexahidro, etc.), y con números arábigos se indican las posiciones saturadas correspondientes. Veamos algunos ejemplos.

	Sistema insaturado	Azina
	Ausencia de un doble enlace	Dihidro
	Posiciones	1,4
	Nombre del compuesto	1,4-dihidroazina
	Sistema insaturado	azina
	Ausencia de dos dobles enlaces	tetrahidro
	Posiciones	1,2,3,4
	Nombre del compuesto	1,2,3,4,-tetrahidroazina
	Sistema insaturado	oxol
	Ausencia de un doble enlace	dihidro
	Posiciones	2,3
	Nombre del compuesto	2,3-dihidrooxol

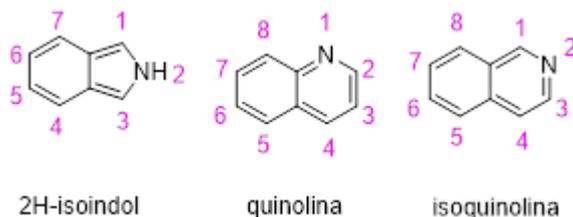
Nomenclatura de heterociclos fusionados

Los sistemas policíclicos se nombran según las siguientes reglas:

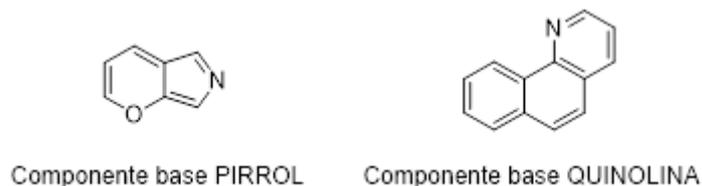
a) Se elige el nombre del heteroanillo como el compuesto base y se le añade como prefijo el nombre del anillo unido a él. Por ejemplo:



b) Los nombres de los componentes de los sistemas fusionados se eligen, siempre que sea posible, de la lista de nombres triviales. Se selecciona el componente mayor que posee un nombre reconocido (p. ej., “indol” mejor que “pirrol” si está presente un fragmento de indol en el sistema policíclico). Cuando un componente monocíclico no tiene un nombre trivial reconocido, se utiliza su nombre sistemático, que se deduce de la tabla anterior.



c) Cuando hay dos o más anillos con heteroátomos, se elige anillo base, al que contenga nitrógeno. Si no hay N la preferencia es O > S. No obstante, al nombrar el compuesto se sigue la secuencia O > S > N, tal como vimos antes para los monocíclicos.

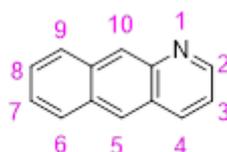


d) El segundo anillo fusionado se añade como prefijo al nombre del componente base. Dicho prefijo se deduce reemplazando la “a” final del nombre sistemático anular por “o”. Así, “pirazina” se convierte en “pirazino”, etc. Hay algunas excepciones, que se indican en la Tabla 6.2.

Heterociclo	Prefijo
Furano	Furo
Imidazo	Imidazo
Isoquinolina	Isoquino
Piridina	Pirido
Quinolina	Quino
Tiofeno	Tieno

Tabla 6.2. Prefijos no estándar en nombres de fusión

e) Se da preferencia al sistema de anillo heterocíclico de mayor tamaño que tenga nombre sencillo. En el siguiente ejemplo, el nombre correcto es benzoquinolina, y no naftopiridina.



Benzoquinolina y NO naftopiridina

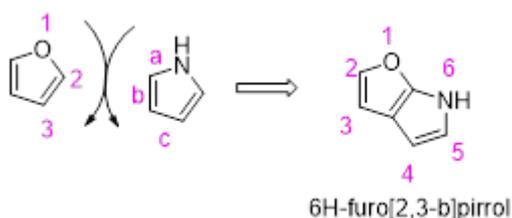
f) Si los anillos son de distinto tamaño y ambos contienen el mismo heteroátomo se escoge como sistema base el anillo el más grande.

g) Para indicar la fusión de los anillos:

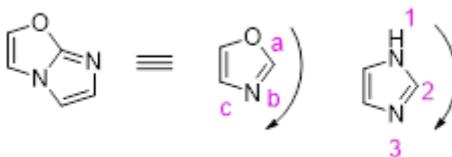
1. Para sistemas heterocíclicos fusionados con anillos hidrocarbonados la fusión se representa con una letra minúscula cursiva encerrada entre corchetes, la cual representará la cara de la parte heterocíclica a la que se ha fusionado la parte hidrocarbonada. La cara "a" representa la comprendida entre los átomos 1 y 2; "b" entre los átomos 2 y 3, etc., tal como vimos en el capítulo anterior.

2. La fusión a otro sistema heterocíclico se indica entre corchetes, con letra minúscula cursiva y números apropiados, mencionando primero, los números del anillo fusionado en la secuencia en que se presenta en el componente base. [Posición 1° átomo unido, Posición 2° átomo unido – cara sistema base].

Para dar nombre al compuesto heterocíclico se sigue el siguiente esquema: sustituyentes + prefijo + fusión + base.



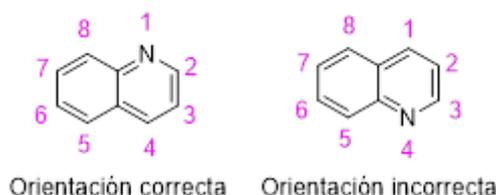
h) Si una posición de la fusión está ocupada por un heteroátomo, el nombre de los anillos se escoge de tal forma que cada uno contenga al heteroátomo.



i) Nombrar el Sistema fusionado como: **Prefijo[fusión]componente base**

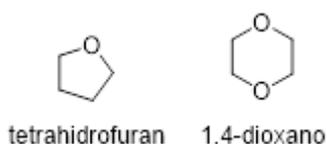
j) Al enumerar la periferia de un compuesto policíclico, la estructura se debe orientar primero siguiendo las reglas vistas en el capítulo anterior.

k) Cuando los demás factores son iguales, la orientación de los anillos debe ser tal que el heteroátomo tenga el menor número posible.



Heterociclos alifáticos

Los compuestos alifáticos poseen las propiedades físicas y químicas típicas del heteroátomo específico que incorporan. Por ejemplo, el tetrahidrofurano y el 1,4-dioxano son éteres y se comportan de forma similar a sus análogos acíclicos, pero el tamaño del anillo puede jugar un papel relevante.



La existencia de un sistema anular impone restricciones a la molécula que pueden estar ausentes en el sistema acíclico. Cuanto más restringido al movimiento mayor será la diferencia entre ambos sistemas. Las moléculas flexibles adoptan, preferentemente, conformaciones en las que se favorecen las interacciones de enlace y se minimizan las interacciones repulsivas no enlazantes.

Las tensiones anulares en los heterociclos alifáticos se pueden considerar como la suma de una serie de factores:

- Tensión angular de los enlaces.
- Tensión o compresión de enlace.
- Torsión de enlace.
- Interacciones no enlazantes.

De alguna manera todos estos factores están interrelacionados y combinando cualquiera de ellos se modifican los otros.

En los anillos de 3 miembros se encuentran las mayores distorsiones. Los anillos saturados de 3 miembros presentan ángulos de enlace de 60° , que si se comparan con los casi 110° de un carbono con hibridación sp^3 , le corresponde una gran tensión angular. Llegando incluso a ser mayor para los anillos insaturados. Estos efectos de la distorsión de los ángulos de enlace se minimizan debido a cambios en la hibridación de los átomos que forman los anillos.

Por ejemplo, en los anillos saturados de tres miembros, los enlaces que forman el anillo no están constituidos por híbridos sp^3 , sino que tienen más carácter “p”, permitiendo un solapamiento más efectivo de los orbitales dirigidos hacia fuera de los ejes que unen a los núcleos de los átomos del anillo.

Se pueden considerar a los átomos del anillo como unidos por enlaces doblados o en forma de banana, (enlace entre σ y π) con una densidad de carga baja y dirigida hacia fuera del anillo.

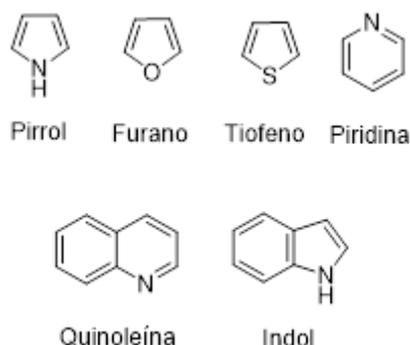
Consecuencias de esta tensión angular, los heterociclos de 3 miembros son muy reactivos y de fácil apertura.

Al igual que en los cicloalcanos, los heterociclos de 5 y 6 miembros son los más estables, y los más frecuentes. De la misma manera que el ciclohexano y derivados adoptan la conformación silla, también lo hacen los heterociclos de 6 miembros.

Heterociclos aromáticos

Cuando los anillos heterocíclicos son totalmente insaturados, pueden ser aromáticos si el número de electrones π cumple con la regla de Hückel ($4n + 2$, donde n es un número entero pequeño). Todos los anillos de 6 miembros con seis electrones π que contienen uno o más átomos de nitrógeno cumplen esta especificación. Los anillos de seis miembros que contienen oxígeno o azufre solo pueden tener dos enlaces dobles y no son aromáticos, aunque, como se discutirá, los anillos tienen algunas características de aromaticidad si el heteroátomo está cargado positivamente (como en el ion oxonio). Los anillos de cinco miembros con N, O o S tienen cuatro electrones π formando parte de dos dobles enlaces, y dos electrones π no enlazados en el heteroátomo (par libre) que pueden participar del sexteto aromático. Estos anillos cumplen entonces con la especificación de Hückel. Presentan aromaticidad y una química típica del benceno, aunque la presencia del heteroátomo modifica esta reactividad. En el curso previo ya se estudió que la aromaticidad tiene un efecto profundo en las propiedades de los sistemas cíclicos, controlando muchos aspectos de su química.

A continuación, examinaremos las propiedades de algunos sistemas heterocíclicos aromáticos fundamentales: pirrol, furano, tiofeno, piridina, quinoleína e indol.



La aromaticidad está íntimamente relacionada con las características estructurales y electrónicas de la molécula cíclica. La deslocalización de electrones proporciona una mayor estabilidad comparada con la de sus análogos acíclicos, y una tendencia a retener la aromaticidad en el curso de las transformaciones químicas.

Cabe destacar que la aromaticidad no es una propiedad física bien definida; se han utilizado varias estrategias para medirla a partir de sus efectos sobre otras propiedades, y se han hecho numerosos intentos para cuantificarla, incluso mediante cálculos teóricos. Una medida cuantitativa del grado de aromaticidad está dada por el valor de la *energía de resonancia*. Un análisis de los calores de combustión y de hidrogenación ha permitido observar que el benceno y compuestos análogos muestran diferencias excepcionalmente grandes entre los calores calculados y los medidos. Esta diferencia recibe el nombre de energía de resonancia.

Las energías de resonancia, determinadas a partir del calor de combustión para diferentes heterociclos se muestra en la tabla 6.3, donde se incluye también al benceno y al ciclopentadieno para su comparación.

Compuesto	Energía de resonancia (kcal/mol)
Benceno	36
Tiofeno	29
Piridina	28
Pirrol	21
Furano	16
Ciclopentadieno	3

Tabla 6.3. Energías de resonancia para algunos heterociclos

Lo cual genera que estos compuestos sean más susceptibles a presentar reacciones de adición respecto al benceno.

Los compuestos heteroaromáticos se pueden dividir en dos clases:

- Los que utilizan un par de electrones libres del heteroátomo para completar el sistema aromático.
- Los que no usan electrones libres del heteroátomo.

En la primera clase están el pirrol, el furano y el tiofeno. La cantidad de carácter aromático que exhiben estos compuestos está directamente relacionada con las energías de los orbitales que contienen el par libre y los orbitales p que constituyen el sistema p del dieno, porque estos son los que se combinan para dar el sistema deslocalizado. Como se mostró en la tabla 6.1, el orden decreciente de carácter aromático es: Tiofeno > Pirrol > Furano. Al existir seis electrones π en el sistema aromático, pues el heteroátomo contribuye con un par de electrones, y al estar formado el ciclo por un total de 5 átomos, se obtiene en los átomos de carbono una cantidad promedio de electrones π mayor que la correspondiente al benceno (al que le corresponde uno). Estos heterociclos se denominan π *excedentes*.

En el segundo tipo está la piridina. Los electrones libres del heteroátomo no forman parte del sistema aromático dado que este ya posee 6 electrones π . Sobre el heteroátomo existirá una mayor densidad electrónica π debido a su mayor electronegatividad comparada con la del C, con la consiguiente pérdida de densidad electrónica de los átomos de C del anillo. Por este motivo a estos heterociclos se los denominan π *deficientes*.

Heterociclos π -excedentes: pirrol, furano y tiofeno

Como ya ha sido mencionado, hay exceso de carga en los átomos de C del anillo de estos heterociclos, lo cual queda de manifiesto mediante las siguientes estructuras de resonancia (Figura 6.5).

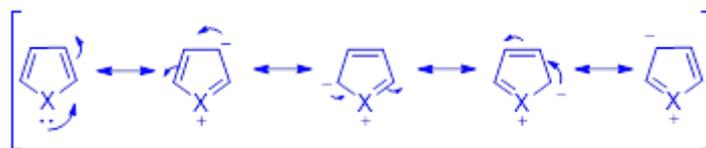


Figura 6.5. Efectos inductivos y de resonancia.

Tal polarización se opone al efecto inductivo atractor de electrones del heteroátomo (Figura 6.6).

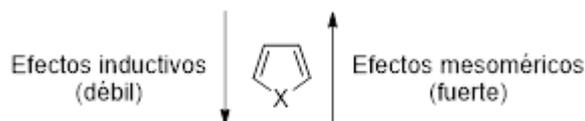


Figura 6.6. Efectos inductivos y de resonancia.

Resultado de estos dos efectos contrapuestos, los momentos dipolares de estos heterociclos presentan grandes diferencias (Figura 6.7). Cabe destacar que el valor preciso del momento dipolar depende de las condiciones experimentales.

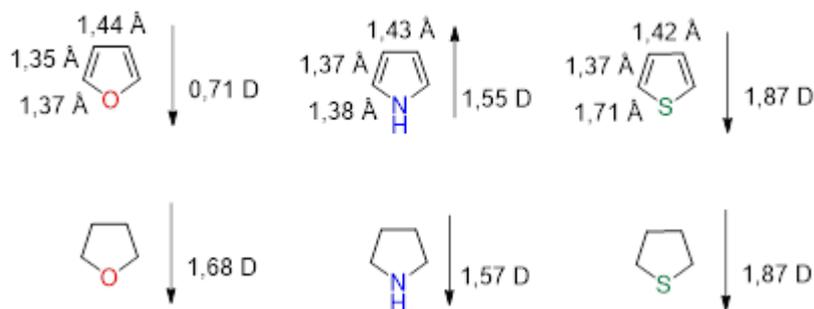


Figura 6.7. Momentos dipolares y longitudes de enlace

En el furano y en el tiofeno los momentos dipolares se dirigen hacia el heteroátomo, como en sus análogos alifáticos, pero la magnitud es menor. El efecto inductivo prevalece por sobre el de resonancia. En el pirrol el efecto de resonancia es tan grande que el vector momento dipolar no se dirige hacia el heteroátomo, como lo hace en su análoga alifática la pirrolidina. El efecto inductivo atractor de electrones del heteroátomo es en gran parte contrarrestado por la deslocalización electrónica por resonancia.

No hay que perder de vista que en el caso del pirrol hay un enlace N-H que se encuentra en el plano del anillo, alejándose del mismo, mientras que en el furano y en el tiofeno, hay un par de electrones sin compartir en aproximadamente la misma posición. Este par libre que apunta en dirección opuesta al anillo tiene un efecto muy significativo en el vector momento dipolar.

El grado de deslocalización, y por tanto de aromaticidad (según lo determinado por las energías de resonancia), varía con la electronegatividad del heteroátomo (Figura 6.8). El O es el más electronegativo de los tres heteroátomos, y por ende retiene con mayor fuerza el par de electrones que involucra en el sexteto aromático, disminuyendo la aromaticidad.

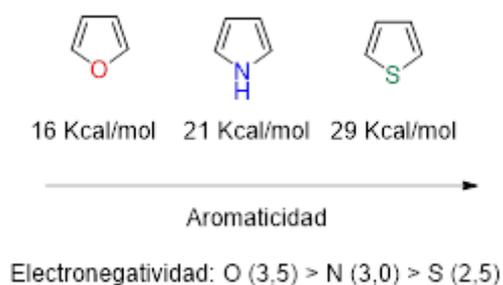


Figura 6.8. Energía de resonancia

Los cálculos de densidad de electrones mostrados en Figura 6.9 confirman esta deslocalización. Todos los carbonos tienen densidades superiores a 1, y el heteroátomo tiene un valor inferior al correspondiente al heterociclo alifático análogo, donde el par solitario no se deslocaliza.

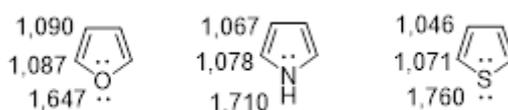


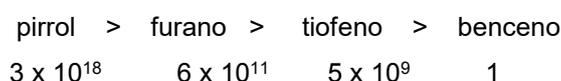
Figura 6.9. Densidad electrónica π sobre los átomos del heterociclo

Reacciones de sustitución electrofílica aromática

El furano, el tiofeno y el pirrol, como el benceno y el naftaleno, experimentan reacciones de sustitución aromática electrofílica, siendo de hecho más reactivos que el benceno. Este aumento de susceptibilidad al ataque electrofílico se debe a la distribución asimétrica de carga en dichos heterociclos, debido a la cual los átomos de carbono del anillo tienen más carga negativa que en el benceno.

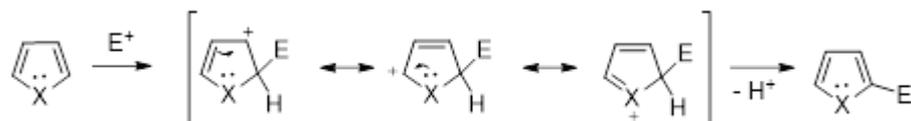
Las reacciones más frecuentes son: bromación, cloración, nitración y acilación de Friedel-Crafts.

Aunque las relaciones de reactividad precisas dependen de la reacción en particular, la tendencia observada es siempre la misma, y a modo de ejemplo citaremos las velocidades relativas de bromación tomando como referencia la reacción sobre benceno:

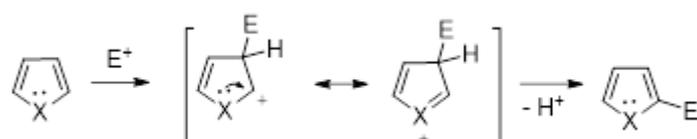


El orden de reactividad de los heterociclos es una consecuencia de las capacidades relativas de los heteroátomos para estabilizar la carga positiva en los carbocationes intermedios. Intentemos predecir el carbono del anillo en el que se produce la sustitución en estos compuestos examinando los carbocationes intermedios implicados en las reacciones de sustitución en las dos posiciones diferentes y aplicando el postulado de Hammond.

Ataque en C-2 (sustitución en α)



Ataque en C-3 (sustitución en β)

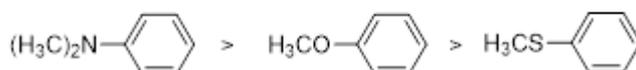


El carbocatión resultante de la sustitución en el carbono 2 tiene más estructuras de resonancia que contribuyen a su estabilización que el carbocatión resultante de la sustitución en el carbono 3. Aplicando el postulado de Hammond, predecimos que la reacción que involucra al intermedio más estable debería ser la reacción más rápida. En consecuencia, la SEA debería ocurrir en el carbono 2.

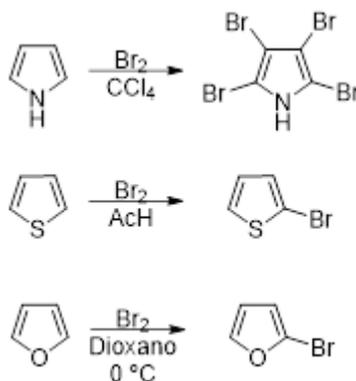
¿Cómo explicamos entonces el orden de reactividad observado para estos heterociclos? No existe paralelismo entre el carácter aromático y la reactividad frente a SEA. El orden de reactividad es una consecuencia de las capacidades relativas de los heteroátomos para estabilizar la carga positiva en los carbocationes intermedios. Tanto el pirrol como el furano tienen heteroátomos del segundo período de la tabla periódica. Debido a que el nitrógeno es mejor

que el oxígeno para soportar la carga positiva (el nitrógeno es menos electronegativo), el pirrol es más reactivo que el furano. El azufre del tiofeno es un elemento del tercer período y, aunque es menos electronegativo que el oxígeno, sus orbitales 3p se superponen de manera menos eficiente con los orbitales 2p del sistema de electrones π . De hecho, el orden de reactividad de los heterociclos en la SEA es paralelo al orden de reactividad de los derivados de benceno correspondientemente sustituidos:

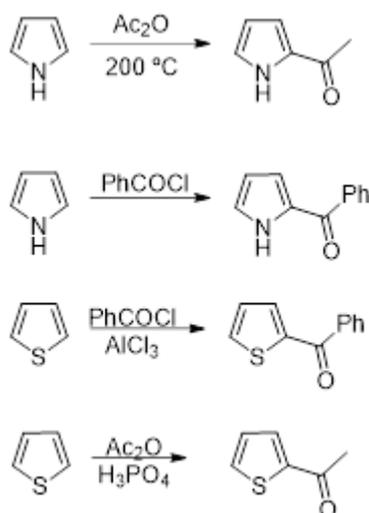
Reactividad relativa:



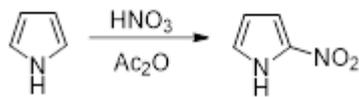
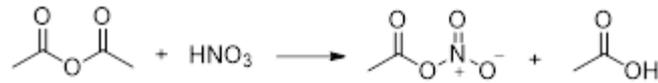
Dada la elevada reactividad de estos heterociclos hacia las reacciones de SEA, las condiciones experimentales bajo las cuales se efectúan son diferentes a las utilizadas en la serie del benceno, siendo mucho más suaves. Por ejemplo, la bromación o la cloración no requiere de un ácido de Lewis como catalizador, siendo frecuentes las polihalogenaciones, sobre todo en el pirrol.



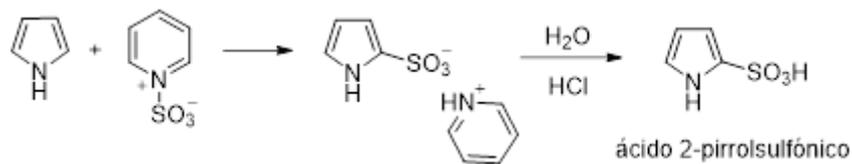
La acilación de Friedel y Craft también puede efectuarse sin el AlCl_3 catalizador.



El furano y el pirrol no resisten condiciones extremadamente ácidas, entonces la reacción de nitración no se puede efectuar con la mezcla de ácido nítrico y ácido sulfúrico usada para nitrar benceno. Se usa un agente nitrante más suave, el nitrato de acetilo, que se prepara disolviendo ácido nítrico en anhídrido acético. El anhídrido acético actúa como agente deshidratante y genera iones nitronio a partir del ácido nítrico.



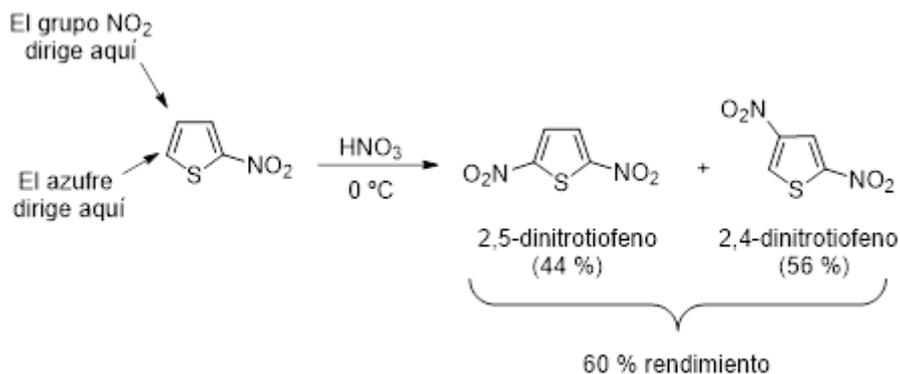
Del mismo modo, la sulfonación no puede efectuarse con ácido sulfúrico fumante, se utiliza N-sulfonato de piridinio (aducto obtenido a partir de piridina y trióxido de azufre).



Efecto de los sustituyentes en la SEA – reactividad y regioselectividad

Los sustituyentes presentes pueden afectar la velocidad y posición del ataque electrofílico (tal como vimos que ocurría en el benceno en el curso previo). Consideraremos los mismos efectos activadores y directores de los sustituyentes en los anillos de furano, pirrol y tiofeno. Sustituyentes donores de electrones, aumentan la reactividad, mientras que los atractores de electrones la disminuyen (aumentan la estabilidad del anillo).

Superpuesto a estos efectos está el efecto normal del átomo heterocíclico al dirigir la sustitución a la posición 2. Cuando compiten los efectos directores de los sustituyentes y el anillo, no es inusual observar mezclas de productos.



En definitiva, para predecir los productos de las reacciones de SEA basta comparar las formas resonantes de los intermedios que resultan del ataque del electrófilo al carbono 2 y al carbono 3 del anillo del heterociclo, considerando el efector donador o atractor de electrones de los sustituyentes.

Analizaremos de forma particular los aspectos más importantes de estos tres heterociclos.

Pirrol

Se trata de un líquido de p.e 130 °C, incoloro pero que tiende a oscurecerse cuando se expone al aire o la luz. Se encuentra en pequeñas cantidades en el alquitrán de hulla.

Los compuestos del pirrol son comunes en los sistemas biológicos. Por ejemplo, forma parte de la estructura de las porfirinas del grupo hemo en la hemoglobina y en la clorofila, y también en otros productos naturales importantes como la vitamina B12.

La geometría de la molécula es plana, lo cual indica que el nitrógeno ha de tener hibridación sp^2 . El nitrógeno forma tres enlaces σ (dos con dos carbonos y uno con un hidrógeno) que se sitúan en el plano de la molécula, mientras que su par de electrones sin compartir se encuentra en un orbital p, perpendicular a ese plano. Este orbital p interacciona con los otros cuatro orbitales p que provienen de cada átomo de carbono del ciclo. Los orbitales se superponen como se muestra en la Figura 6.10, y los seis electrones están deslocalizados alrededor del anillo.

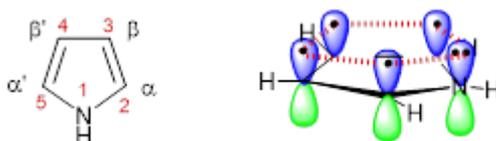
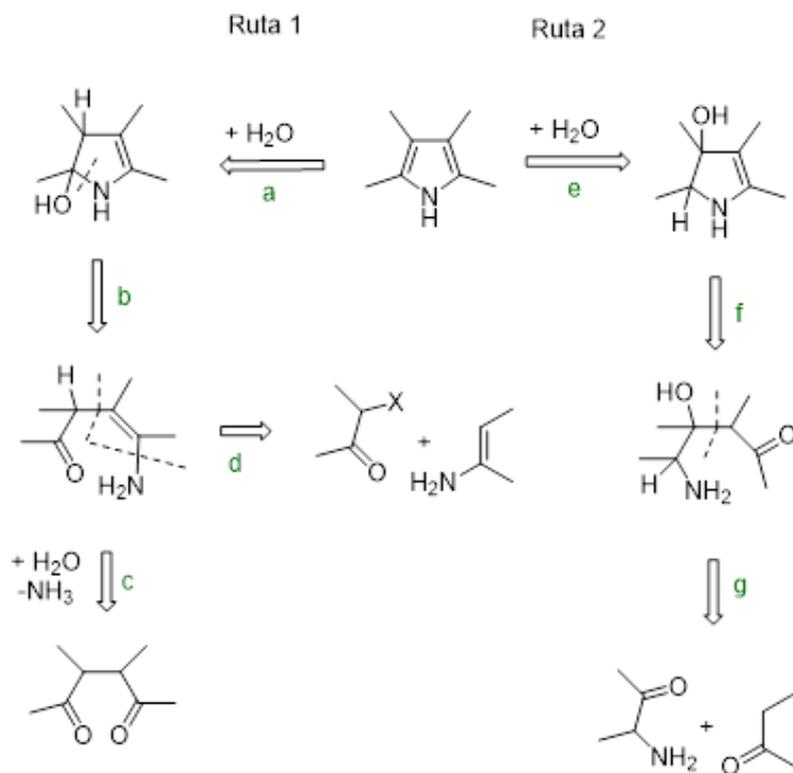


Figura 6.10. Estructura y sistema de numeración del pirrol

Obtención de pirroles

En este momento del aprendizaje resulta muy interesante proponer un esquema de retrosíntesis, que consiste, explicado de manera muy sencilla, en partir de la molécula a sintetizar y observar dónde se puede romper para ver cuáles podrían ser los productos de partida, veamos en el caso del pirrol.



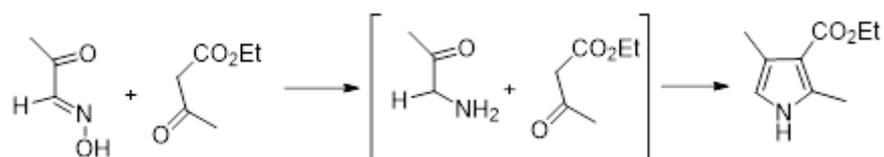
Entonces podemos inferir los compuestos de partida de las diferentes síntesis: un α -amino carbonílico y una cetona, o un compuesto 1,4-dicarbonílico.

Los métodos más utilizados para construir el sistema anular del pirrol implican, todos ellos, reacciones de ciclación. Las más importantes son la síntesis de Knorr, la síntesis de Paal-Knorr y la de Hantzsch.

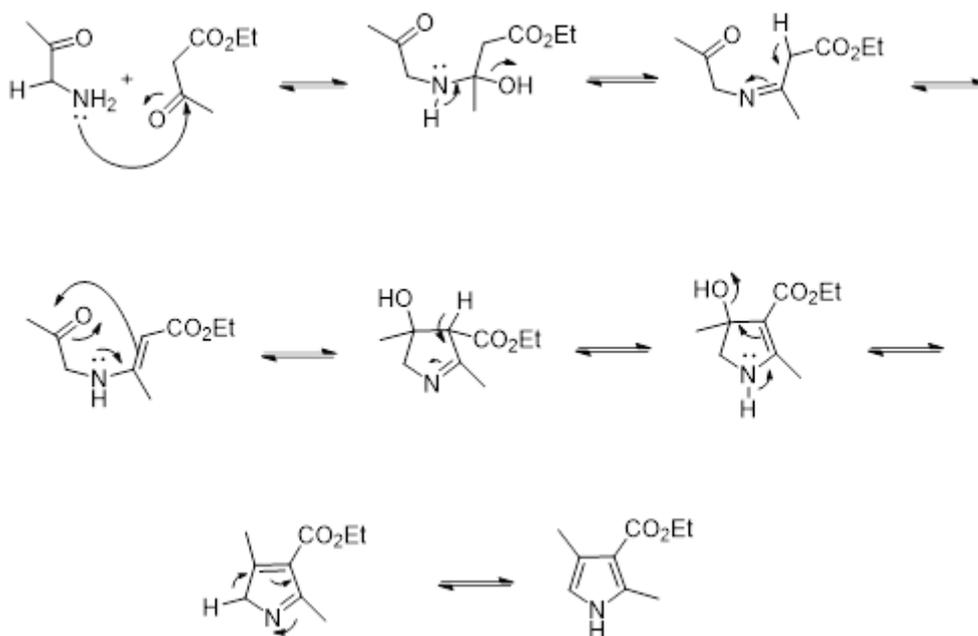
Síntesis de Knorr

Este método de síntesis consiste en la condensación de un compuesto β -dicarbonílico con una α -aminocetona, empleando catálisis básica.

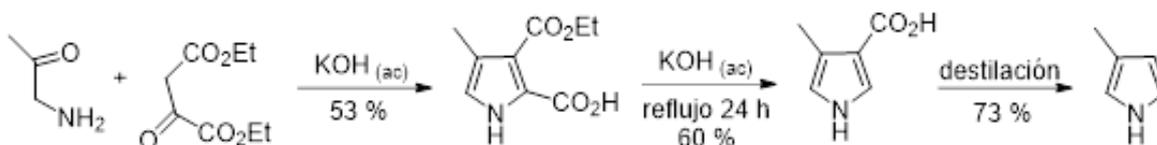
Debido a que las α -aminocetonas se autocondensan muy fácilmente, suelen prepararse in situ. La forma habitual de hacer esto es a partir de la oxima correspondiente.



Mecanismo:

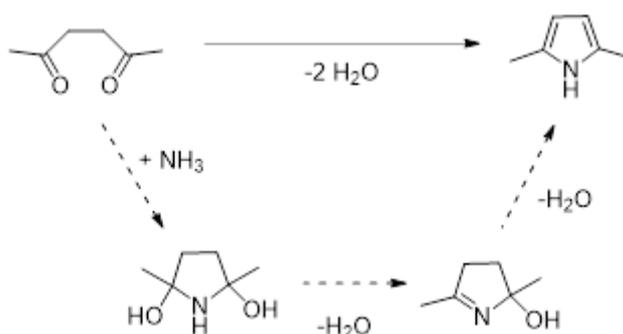


Ejemplos

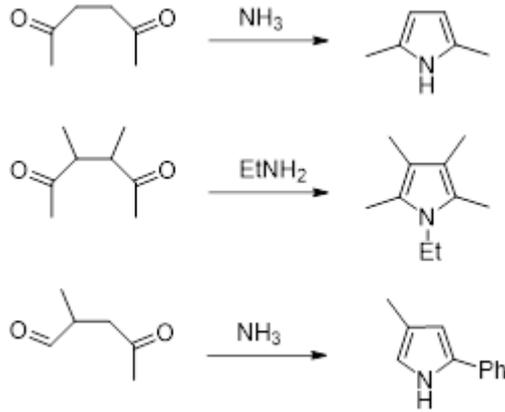
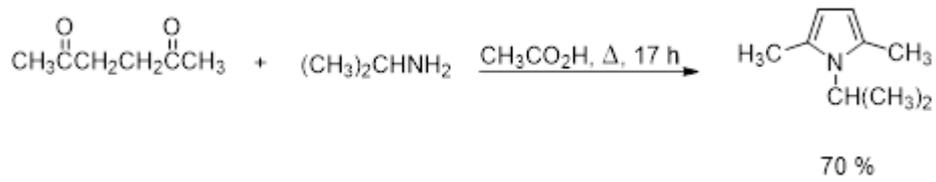


Síntesis de Paal-Knorr

Para la síntesis del pirrol por este método se hacen reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos con aminas primarias. Del mismo modo, el furano y el tiofeno se pueden obtener por ciclización del compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable con P_2O_5 o P_2S_5 respectivamente.

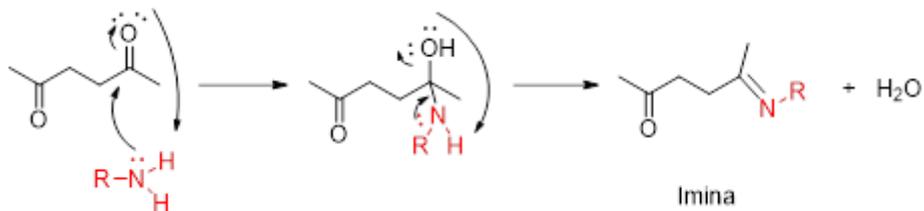


Ejemplos de la síntesis de Paal-Knorr:

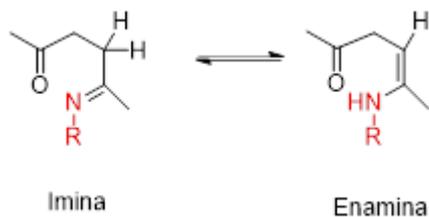


Mecanismo:

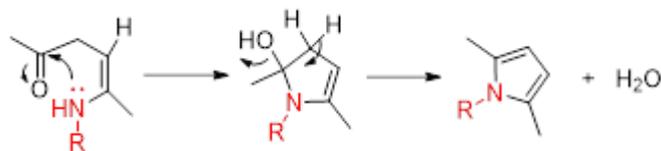
Primeramente, ocurre una condensación entre el carbonilo y la amina para producir una imina y agua.



La imina se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.

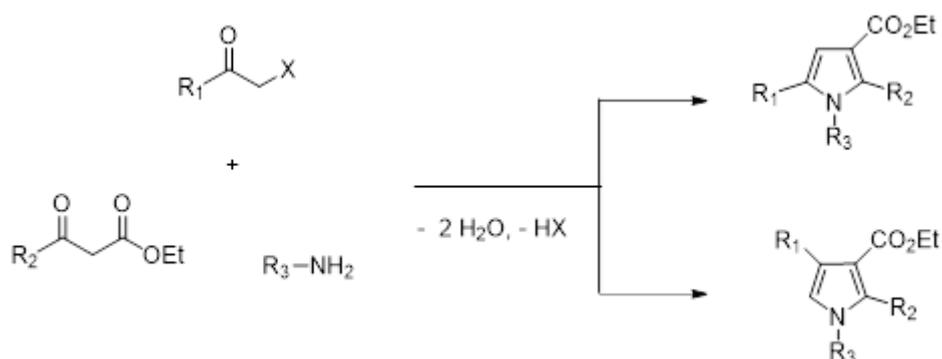
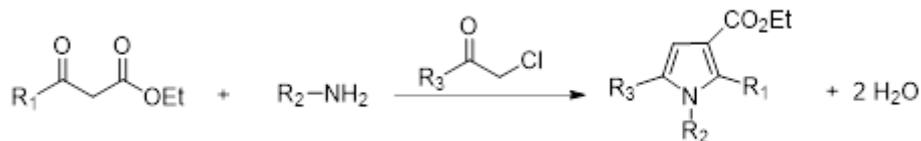


Cuando el equilibrio anterior se encuentra en la forma enamina, y el carbonilo presenta la orientación adecuada, el nitrógeno ataca al carbono del carbonilo para producir un heterociclo de cinco miembros, que al eliminarse el $-\text{OH}$ junto con un protón del metileno (para formar agua) se obtiene el pirrol.

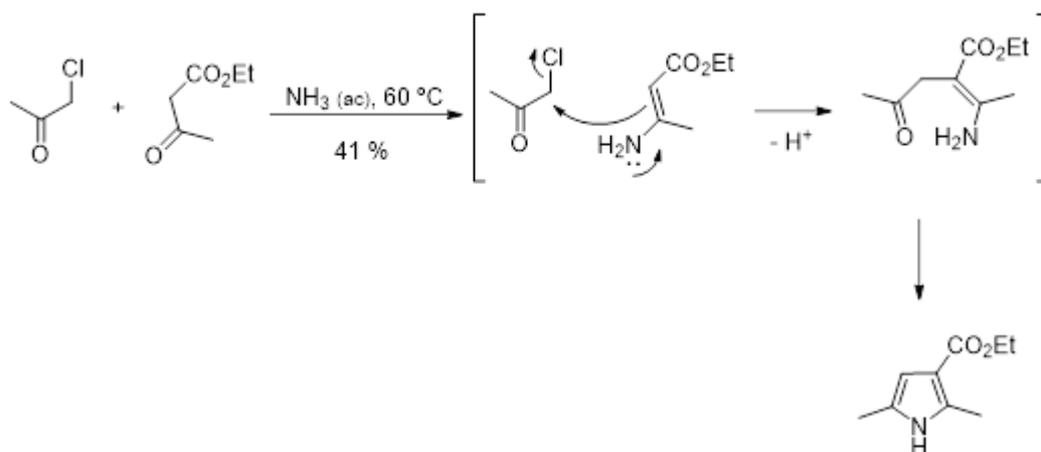


Síntesis de Hantzsch

Se utiliza un β -cetoéster con amoníaco ó una amina primaria, el producto se hace reaccionar con una α -halocetona.

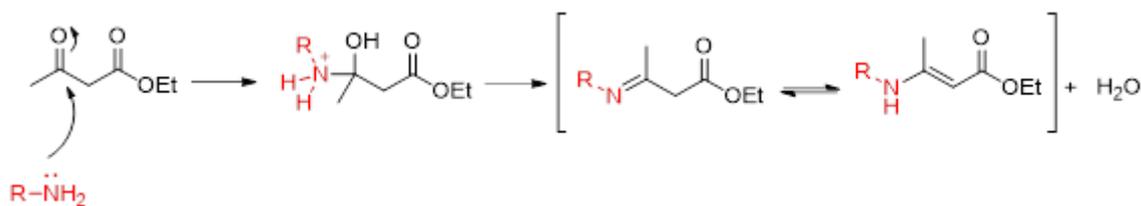


Ejemplos:

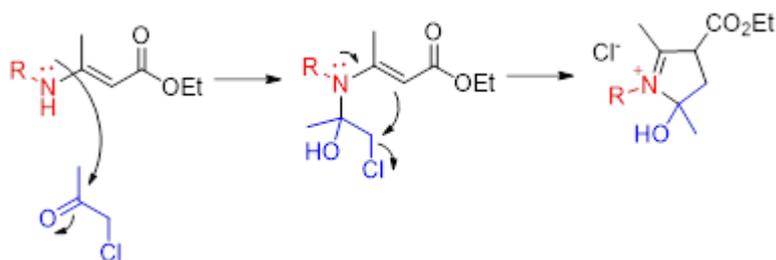


Mecanismo:

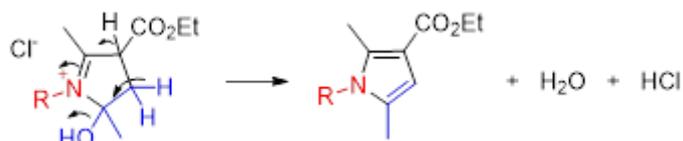
El nitrógeno de la amina ataca al carbono base del carbonilo (la cetona), para obtener la imina, que se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.



La enamina se adiciona a la α -halocetona, posteriormente el carbono α al éster ataca al carbono halogenado para cerrar el heterociclo de cinco miembros.

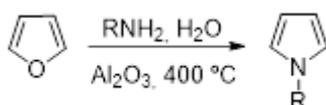


Posteriormente por eliminación del hidrógeno del carbono base del éster y por eliminación del -OH junto con un protón del metileno se forma el sistema aromático del pirrol.



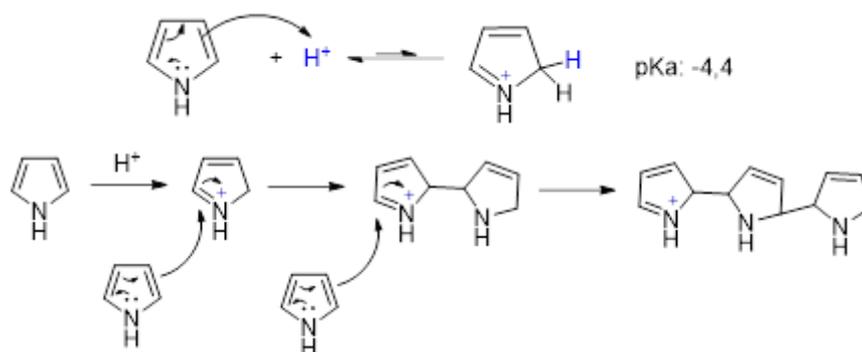
Obtención industrial de pirroles

Industrialmente, el pirrol se obtiene mediante destilación fraccionada de alquitrán de hulla y aceite de hueso, o haciendo pasar furano, amoníaco y vapor sobre catalizador de alúmina a $400\text{ }^{\circ}\text{C}$. En un segundo proceso se puede añadir amina primaria y se obtiene pirrol N-sustituido.



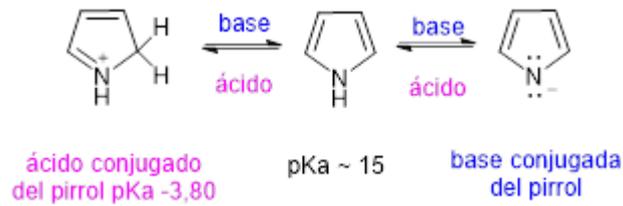
Basicidad del pirrol

El pirrol es mucho menos básico que las aminas o su análogo saturado (pirrolidina) ya que el par libre está deslocalizado por conjugación, y si se protona en el nitrógeno se pierde la aromaticidad del sistema. No obstante, en medio ácido el pirrol tiende a descomponerse, y la protonación no ocurre en el N sino en el C-2, pudiendo darse polimerizaciones.

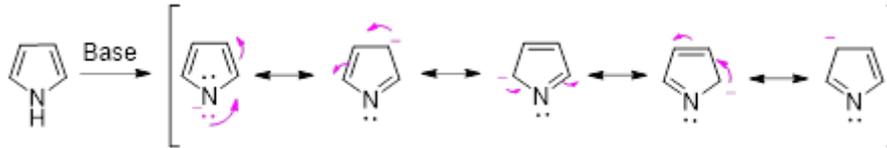


Acidez del pirrol

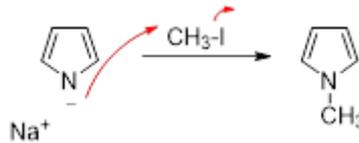
El pirrol tiene propiedades anfóteras. No sólo es base débil sino también ácido débil. El valor de pK_a es de aproximadamente 15, es mucho más ácido que su análogo saturado, la pirrolidina, cuyo pK_a es del orden de 44.



La mayor acidez se debe al cambio de hibridación de sp^3 a sp^2 y a la deslocalización de la carga negativa.



El anión del pirrol es un buen nucleófilo que puede reaccionar con RX.

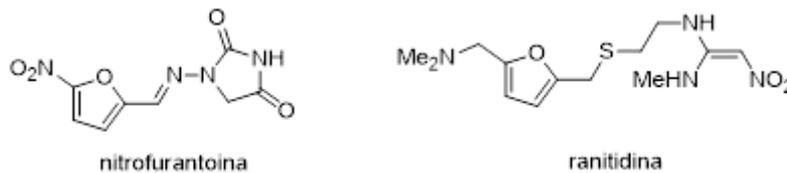


Furano

El furano es un líquido incoloro, altamente inflamable y muy volátil. Su punto de ebullición es de 31,3 °C. Es tóxico y puede ser carcinógeno.

El anillo de furano se forma en diversos compuestos de diferente naturaleza biosintética. El anillo de tetrahydrofurano se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza en forma de γ -lactonas y furanosas.

Varios fármacos incluyen anillos de furano en su estructura molecular. Por ejemplo la nitrofurantoína, un antibiótico utilizado para las infecciones de las vías urinarias, y la ranitidina, utilizada en el tratamiento de úlceras estomacales.



El átomo de oxígeno presenta una hibridación sp^2 de manera que uno de los pares de electrones solitarios ocupa uno de los orbitales sp^2 . Los otros dos orbitales sp^2 se emplean en la formación de los enlaces σ con los átomos de carbono adyacentes. El otro par de electrones no compartidos ocupa el orbital p no hibridado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones, que son los responsables de la aromaticidad del furano (Figura 6.11).

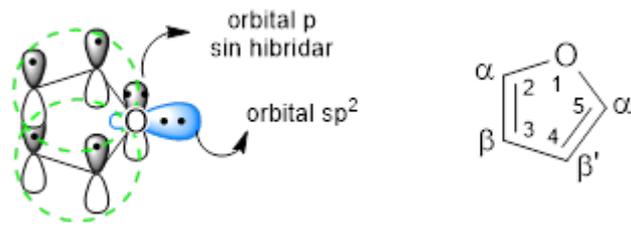
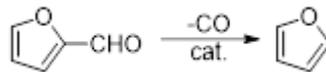


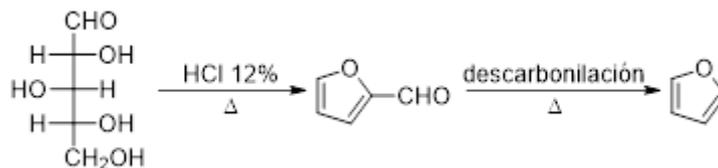
Figura 6.11. Estructura y sistema de numeración del furano

Obtención de furano

El furano se puede obtener de diversas maneras, por ejemplo, industrialmente se obtiene a partir de furfural, por descarbonilación catalítica.

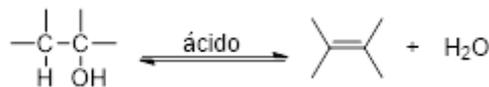


El furfural constituye una materia prima barata, que se obtiene por hidrólisis de polisacáridos de cáscaras de avena u otras sustancias naturales que contienen fragmentos de pentosas, como mazorcas de maíz y paja, refluendo en ácido sulfúrico acuoso.

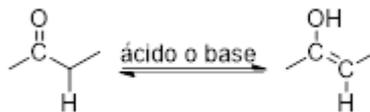


Antes de considerar otras síntesis, debemos tener en cuenta algunas reacciones

- Deshidratación de alcoholes



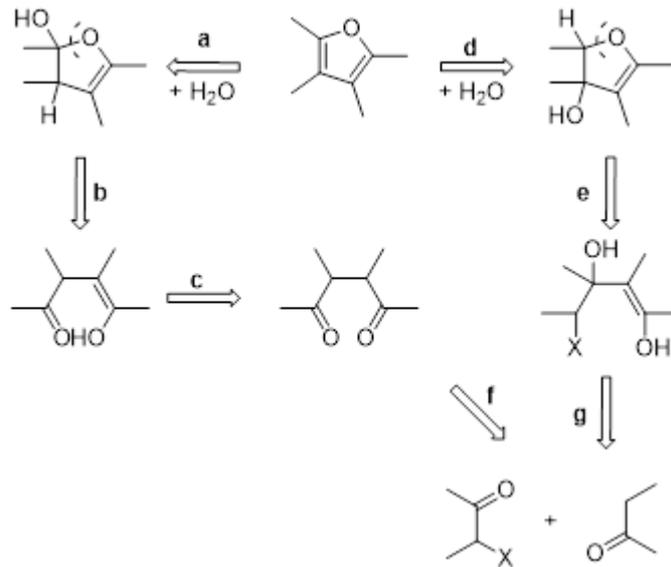
- Tautomería



- Adición al carbonilo



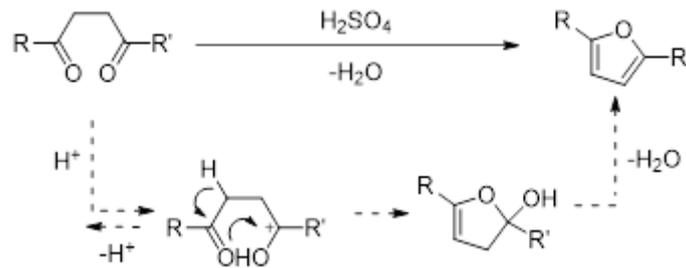
Nuevamente recalamos que, en este momento del aprendizaje resulta muy interesante proponer un esquema de retrosíntesis, para ver cuáles podrían ser los precursores orgánicos accesibles a fin de sintetizar furano.



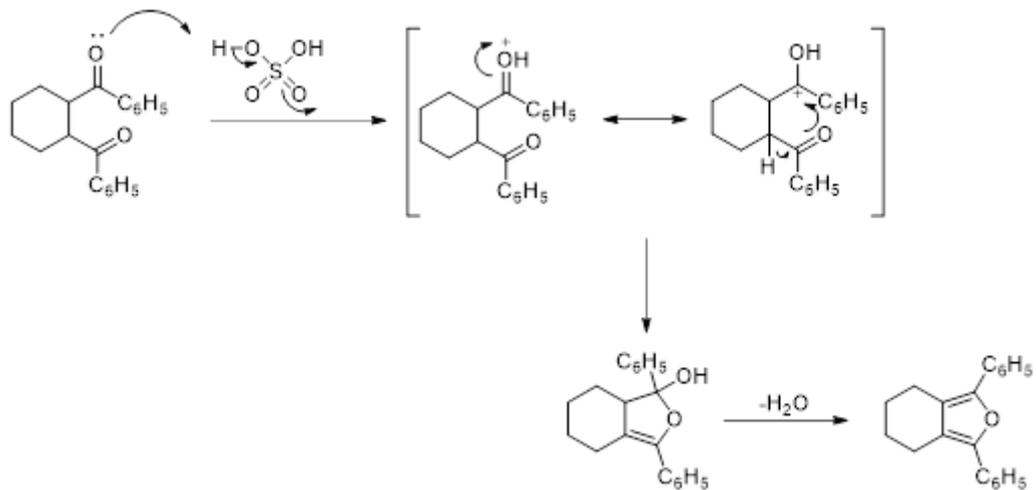
Podemos partir de una α -halocetona y una cetona, o de una dicetona, como veremos en las siguientes síntesis.

Síntesis de Paal-Knorr

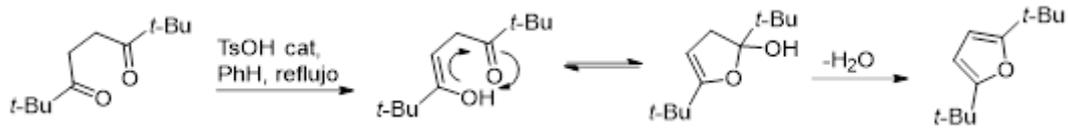
Se hacen reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos enolizables con P_2O_5 u otro agente deshidratante, como ácido sulfúrico o ácido fosfórico.



Ejemplo:

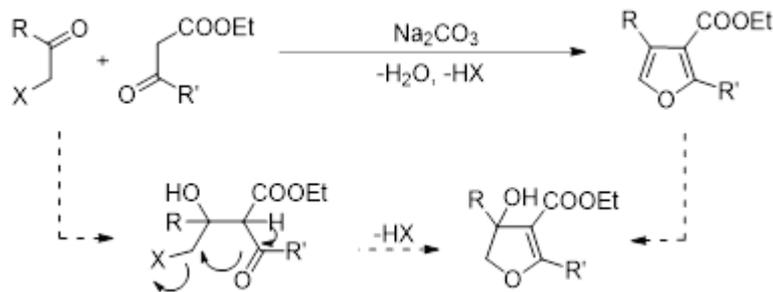


Otro ejemplo:

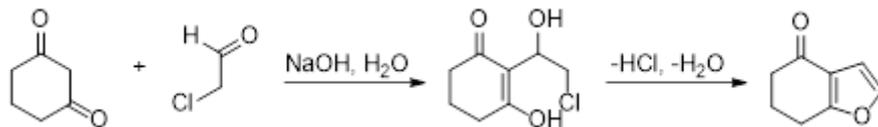


Síntesis de Feist-Benary

Se trata de la reacción de compuestos α -halocarbonílicos con β -cetoésteres en presencia de base.



Ejemplo:



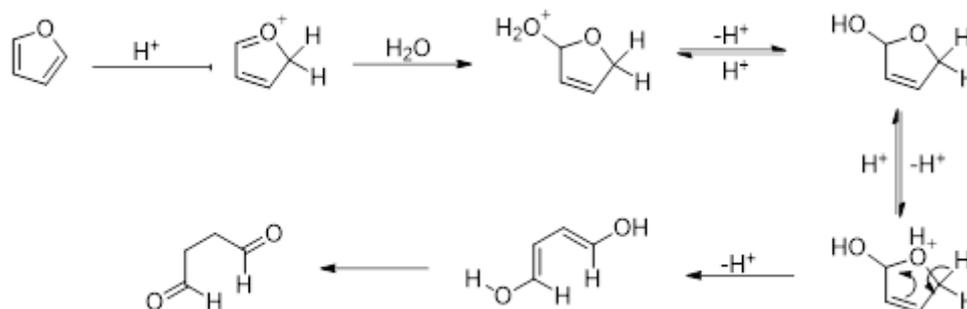
Reactividad del furano

El furano tiene una energía de resonancia de aproximadamente 16 kcal/mol. Esta energía, como se mencionó antes, es inferior a la del benceno y también a la del tiofeno y el pirrol. Esto es consecuencia de que el sextete de electrones π del furano está sólo parcialmente deslocalizado. Por lo que el furano es menos aromático que todos los compuestos antes mencionados. En consecuencia, el furano tiene propiedades químicas intermedias entre las de un sistema aromático altamente deslocalizado como el benceno, y las de un dieno cíclico sencillo que sea también un éter de enol. Por ejemplo, puede actuar como dieno cíclico en ciertas reacciones de cicloadición [4 + 2] (reacciones de Diels-Alder).

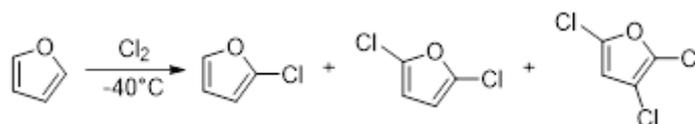


La sustitución electrofílica es 10^{11} veces más rápida que en el benceno. Sin embargo, muchas de las reacciones de este tipo (por ejemplo la cloración, nitración y sulfonación) no tienen demasiada importancia práctica principalmente por dos razones:

- el furano es muy sensible a los ácidos fuertes, por ejemplo en ácido sulfúrico concentrado se produce su descomposición.

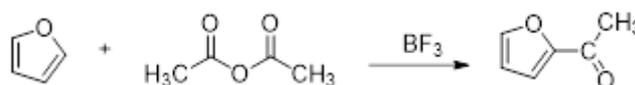


- se produce polisustitución, aún a bajas temperaturas es muy difícil controlar el número de sustituyentes entrantes.



Además, el halogenuro de hidrógeno liberado puede producir la descomposición del furano.

Una de las reacciones de sustitución electrofílica más segura del furano es la acilación de Friedel-Crafts, que se efectúa en condiciones muy suaves utilizando un anhídrido como agente acilante (recordar que los anhídridos son menos reactivos que los cloruros de ácido).



Tiofeno

El tiofeno es un líquido que hierve a 84°C , y está presente en la fracción de benceno procedente de la destilación del alquitrán de hulla. Al igual que con el furano, el mismo tipo de formas de resonancia contribuyen a su constitución molecular general, y el compuesto es de carácter aromático.

El átomo de azufre presenta una hibridación sp^2 de manera que uno de los pares de electrones solitarios ocupa uno de los orbitales sp^2 y el otro ocupa el orbital p no hibridizado que se solapa con los orbitales p de los átomos de carbono contiguos para formar el sexteto de electrones (Figura 6.12).

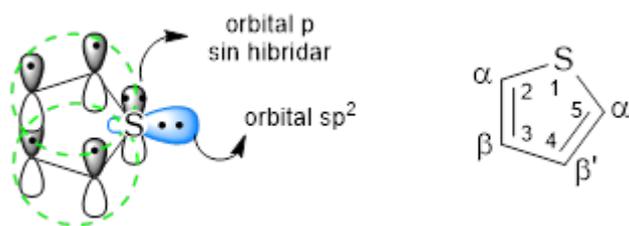


Figura 6.12. Estructura del tiofeno

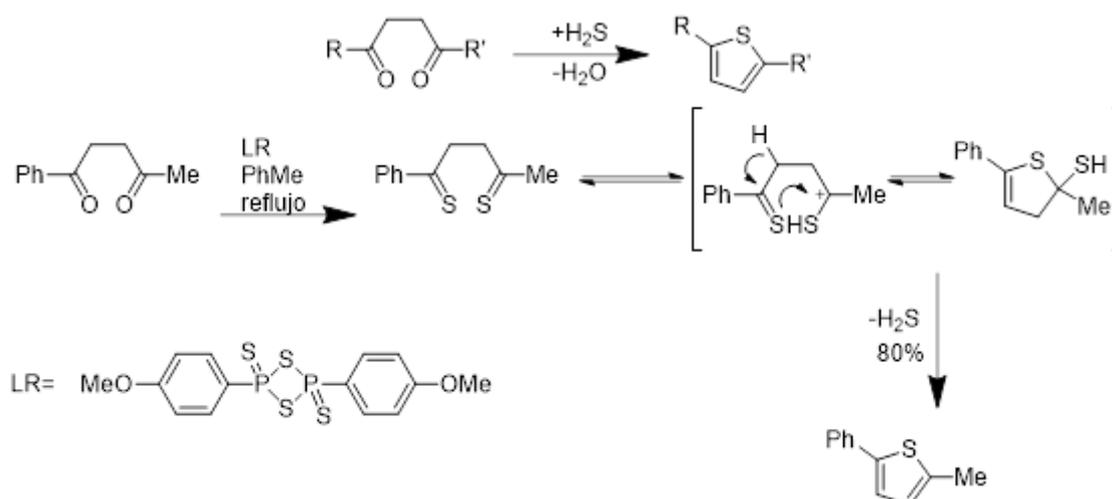
Sin embargo, existe una diferencia entre el tiofeno y el furano, porque el azufre es menos electronegativo que el oxígeno. Por tanto, la química del tiofeno tiende a ser más cercana a la del pirrol que a la del furano. Así, la gran aromaticidad hace que el tiofeno no sea reactivo frente a dienos en la reacción de Diels-Alder.

Reactividad

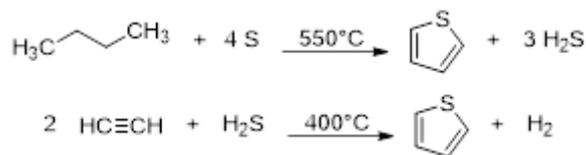
El tiofeno es mucho más estable a los ácidos que el furano o el pirrol; esto permite que las condiciones para la sustitución electrofílica del tiofeno sean más amplias, mientras que para los otros dos heterociclos es necesario evitar medios fuertemente ácidos, que favorecerían la polimerización o apertura de anillo. Por ejemplo, la sulfonación de tiofeno se efectúa con rapidez en ácido sulfúrico al 95% a temperatura ambiente para dar ácido tiofén-2-sulfónico con rendimiento de 69-76%. Esta reacción, reversible, es muy útil para separar el tiofeno del benceno, que son difíciles de separar por destilación debido a sus puntos de ebullición similares (solo 4 °C de diferencia a presión ambiente). El benceno no es sulfonado en estas condiciones. El ácido tiofeno-2-sulfónico, formado de esta manera, se disuelve en álcali diluido, lo que permite eliminar fácilmente el tiofeno en el destilado de alquitrán de hulla. Luego, el tiofeno se puede regenerar a partir de su ácido sulfónico calentando este último en vapor.

Preparación de tiofenos

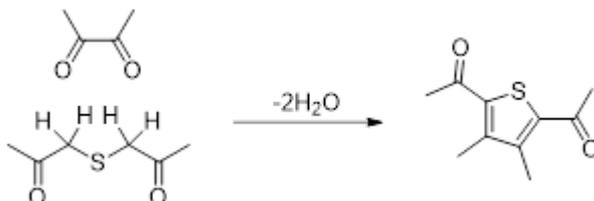
Síntesis de Paal-Knorr:



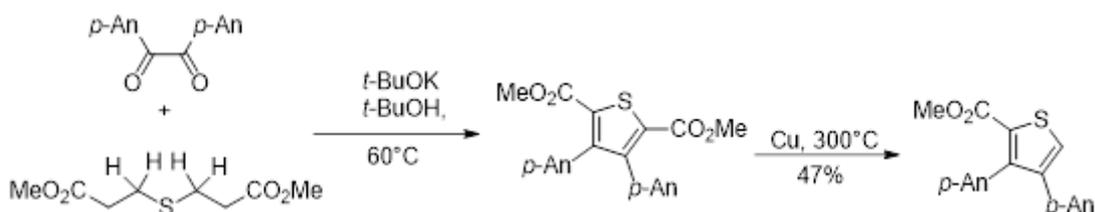
A partir de hidrocarburos:



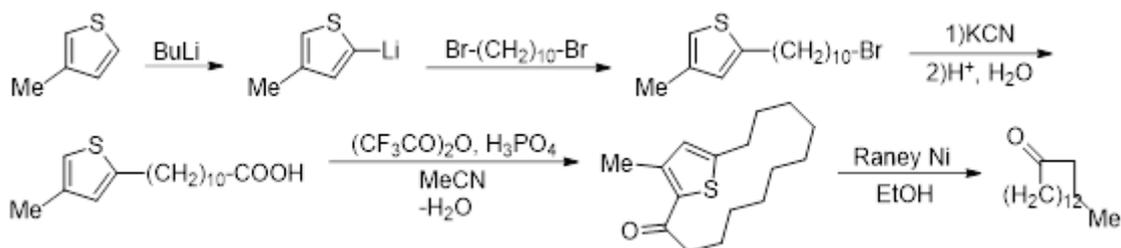
Síntesis de Hinsberg:



Ejemplo:



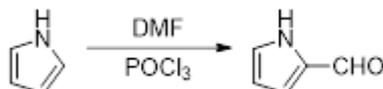
Uso de tiofenos en síntesis



[Síntesis de \(±\)-Muscona](#)

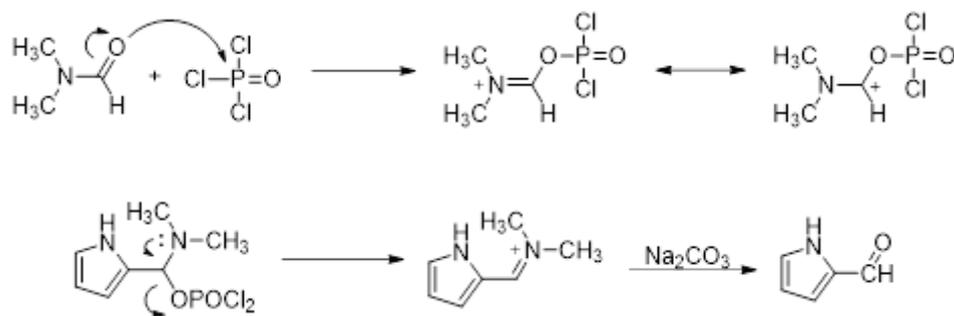
Reacción de Vilsmeier

Consiste en la reacción del pirrol con oxiclورو de fósforo en dimetilformamida, dando como resultado un compuesto formilado, se introduce un grupo aldehído en la posición alfa.



Mecanismo

Entre el oxiclورو de fósforo y DMF se forma el electrófilo, que luego reaccionará con el pirrol.



Heterociclos π -excedentes: piridinas

Importancia de los compuestos derivados de la piridina

La piridina y sus derivados encuentran gran utilidad como disolventes, en análisis químicos y como reactivos para la síntesis de fármacos, insecticidas, herbicidas, saborizantes, colorantes, adhesivos, pinturas, explosivos, desinfectantes y productos químicos para el caucho. También es utilizada, junto con las picolininas, como desnaturalizante en mezclas anticongelantes y en el alcohol etílico, en fungicidas, y en la tinción de textiles. En la naturaleza, el anillo de piridina se encuentra formando parte de ciertas biomoléculas, como los nucleótidos de piridina y alcaloides, entre ellos el NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), la nicotina, la vitamina B3 o niacina (cuya falta causa pelagra), y la vitamina B6 o piridoxina. En la naturaleza casi no se encuentra de forma libre, como piridina pura, porque es nociva por inhalación, ingestión o si se absorbe por la piel.

Los derivados saturados de la piridina tales como la piperidina y la piperidina también se encuentran presentes en algunos alcaloides tales como la conina, manojirimicina, peletierina, mimosina, ricinina, anabasina y anaferina. En la vida diaria se encuentran trazas de piridina como componentes volátiles de compuestos orgánicos que se generan en los procesos de tostación y enlatado, como es el caso del pollo frito, tocino frito, el queso *Beaufort*, el aroma del café, el té negro y la miel de girasol. El humo del tabaco y el de la marihuana también contienen piridina. Sin embargo, la piridina pura no está muy extendida en la naturaleza, es una sustancia nociva si se la inhala, ingiere o si se absorbe por la piel. Los síntomas de exposición más comunes son: dolor de cabeza, tos, dificultad respiratoria, laringitis, náuseas y vómitos.

Piridina

La piridina es un líquido incoloro cuyo punto de ebullición es de 115,2 °C. Se trata de un heterocíclico aromático de seis miembros que contiene nitrógeno. Los cinco átomos de carbono tienen hibridación sp^2 y cada uno contribuye con un electrón π al sexteto aromático. A diferencia del pirrol, el par de electrones sin compartir del átomo de nitrógeno ocupa un orbital sp^2 en el plano del anillo y no participa del sexteto aromático (Figura 6.13).

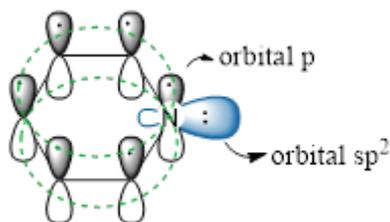


Figura 6.13. Estructura de la piridina

La piridina es el sistema heterocíclico que más se parece al benceno en términos de estructura y estabilidad general. Por ejemplo, la piridina, al igual que el benceno, es muy resistente a la oxidación, y se emplea con frecuencia como solvente junto a agentes oxidantes como el trióxido de cromo para efectuar la oxidación de moléculas orgánicas. La conjugación cíclica se deduce por su energía de estabilización de 21 kcal/mol.

Otra descripción de la piridina desde el punto de vista del enlace de valencia es que se trata de un heterociclo π deficiente, tal como describimos al inicio de este capítulo. El átomo de nitrógeno tiene una carga parcial negativa, mientras que los átomos de carbono tienen deficiencia electrónica, lo cual se puede apreciar al considerar las estructuras contribuyentes (Figura 6.14).

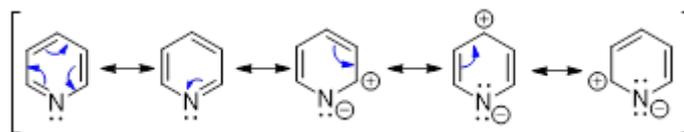


Figura 6.14. Resonancia en la piridina.

Se cree que en este caso las estructuras con separación de cargas contribuyen mucho al híbrido, debido al momento dipolar observado en la piridina de 2,26 D (Figura 6.15).

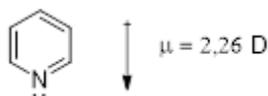
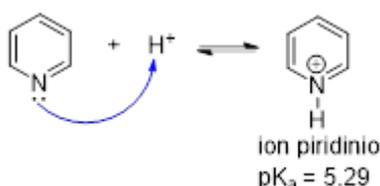


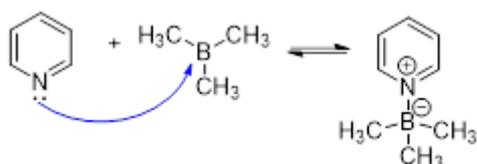
Figura 6.15. Momento dipolar de la piridina.

Basicidad de la piridina

La presencia del par de electrones libres del nitrógeno, ubicado en un orbital sp^2 ajeno al sistema π aromático, hace que la piridina sea débilmente básica, factor que afecta profundamente sus propiedades químicas.



Dado que el par libre del N no está comprometido en la conjugación, puede protonarse con ácidos fuertes, dando sales de piridinio. Pero también puede reaccionar con un ácido de Lewis dando complejos como el de piridina-trióxido de azufre, que vimos anteriormente como reactivo sulfonante de furano, tiofeno y pirrol. Del mismo modo reacciona con boranos.



Comparada con aminas alifáticas ($pK_a \approx 10$ para los iones amonio), la piridina es menos básica ($pK_a \approx 5,2$ para los iones piridinio). Esto puede explicarse en términos de la hibridación sp^2 del nitrógeno. A mayor carácter s del orbital, mayor dificultad para unirse a un protón, entonces el orden de basicidad decreciente según la hibridación del nitrógeno es: $sp^3 > sp^2 > sp$.

En el caso de piridinas sustituidas la fuerza básica se altera según la naturaleza de los sustituyentes del anillo; los grupos donores de electrones aumentan el valor del pK_a , mientras que los grupos atrectores de electrones lo disminuyen.

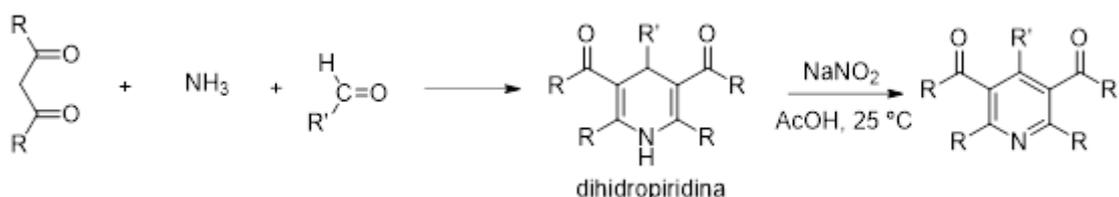
Obtención de piridinas

Comercialmente es obtenida por destilación del petróleo y en menor medida, del alquitrán de hulla (en el cual su concentración es de aproximadamente 0,1%). En el laboratorio, el principal método de obtención es mediante la síntesis de Hantzsch.

Síntesis de Hantzsch

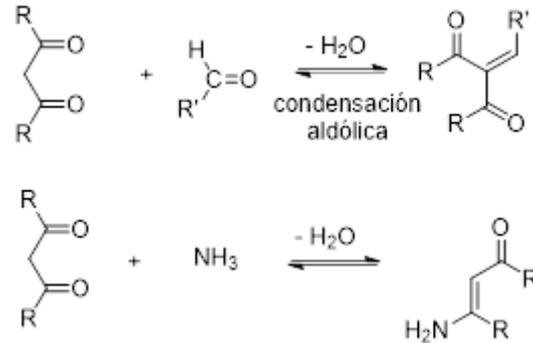
Se conocen muchas variaciones de esta síntesis. En su versión original, se produce la condensación de un β -cetoéster, un aldehído y amoníaco para dar una dihidropiridina que a continuación se oxida para obtener la piridina correspondiente.

De forma general, en este proceso se combinan dos equivalentes de un compuesto 1,3-dicarbonílico, un aldehído y una molécula que contenga nitrógeno, como amoníaco o acetato de amonio, para dar la 1,4-dihidropiridina. Mediante posterior oxidación con ácido nítrico, tricloruro de hierro o nitrito de sodio, se obtiene el correspondiente derivado de piridina, siendo la fuerza impulsora la aromatización que tiene lugar.

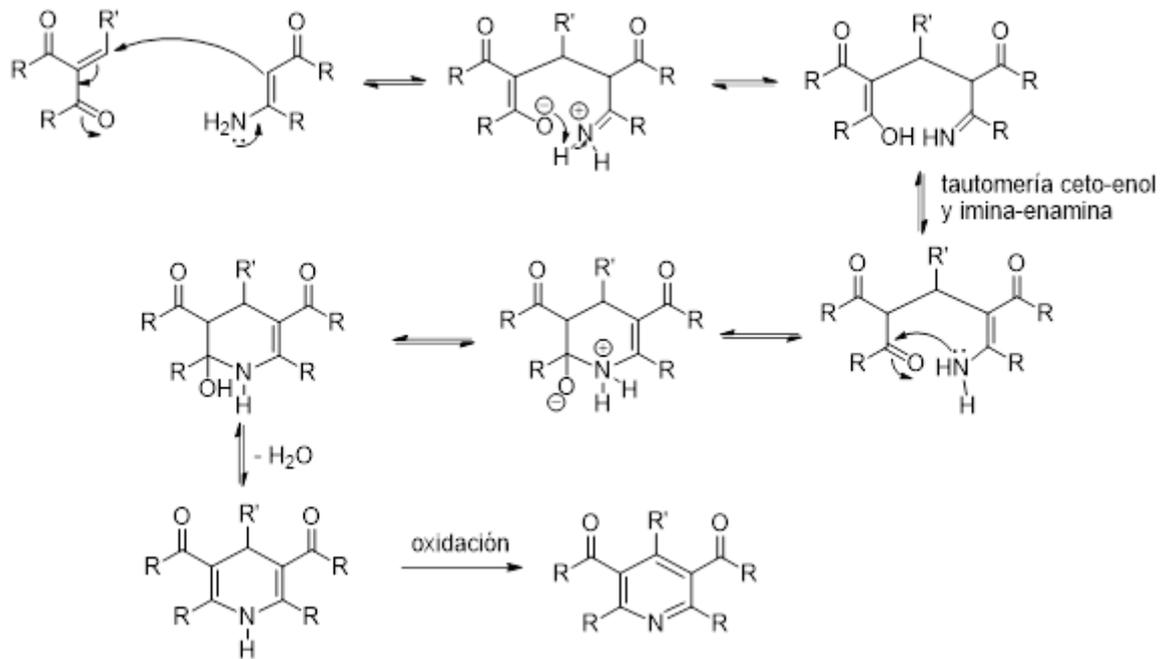


Mecanismo

Entre el compuesto dicarbonílico y el aldehído se produce una condensación aldólica mixta, y entre el compuesto dicarbonílico y el amoníaco se genera la imina, que se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina.



La enamina, como nucleófilo, se adiciona de forma conjugada al compuesto dicarbonílico α,β -insaturado producto de la aldólica. Luego de transferencias protónicas se produce la ciclización.



Reacciones de la piridina

Reacciones sobre el átomo de nitrógeno

- Los ácidos de Lewis se adicionan fácilmente al átomo de nitrógeno de la piridina formando sales de piridinio como vimos anteriormente.

• La reacción con haluros de alquilo conduce a la alquilación en el átomo de nitrógeno. Esto, crea una carga positiva en el anillo que incrementa la reactividad de la piridina tanto frente a la oxidación como a la reducción.

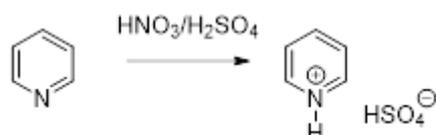


Reacciones de sustitución electrofílica aromática

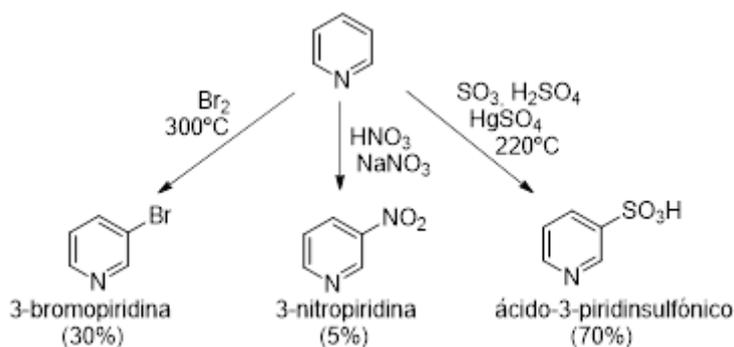
Algunas reacciones características del benceno también ocurren en la piridina, pero bajo condiciones más drásticas y/o con bajos rendimientos.

La baja reactividad de la piridina hacia la sustitución electrofílica aromática se debe a una combinación de factores. Lo más importante es que la densidad electrónica del anillo está disminuida por el efecto inductivo atractor de electrones del átomo de nitrógeno. Así la piridina, con su marcado momento dipolar, origina que los carbonos del anillo actúen como el extremo positivo del dipolo, por lo que el ataque electrofílico sobre los átomos de carbono polarizados con carga positiva es difícil.

Un segundo factor que disminuye la reactividad hacia el ataque electrofílico del anillo de piridina es que la formación del complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno del anillo y el electrófilo atacante coloca una carga positiva en el anillo y lo desactiva hacia la SEA.



Esta disminución de la reactividad de la piridina se ve reflejada en las condiciones necesarias para que se efectúe la reacción con electrófilos, como se ve en los siguientes ejemplos:

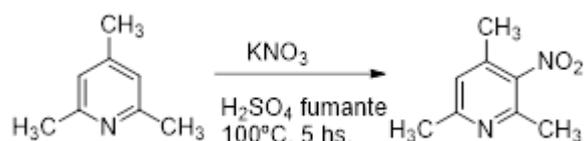


La nitración directa de la piridina requiere condiciones extremas y da solamente un bajo rendimiento.

La sulfonación puede llevarse a cabo con rendimientos aceptables mediante el calentamiento de la piridina en exceso de ácido sulfúrico a 320 °C. La reacción con SO₃ facilita la reacción, especialmente en presencia de un catalizador de sulfato de mercurio (II).

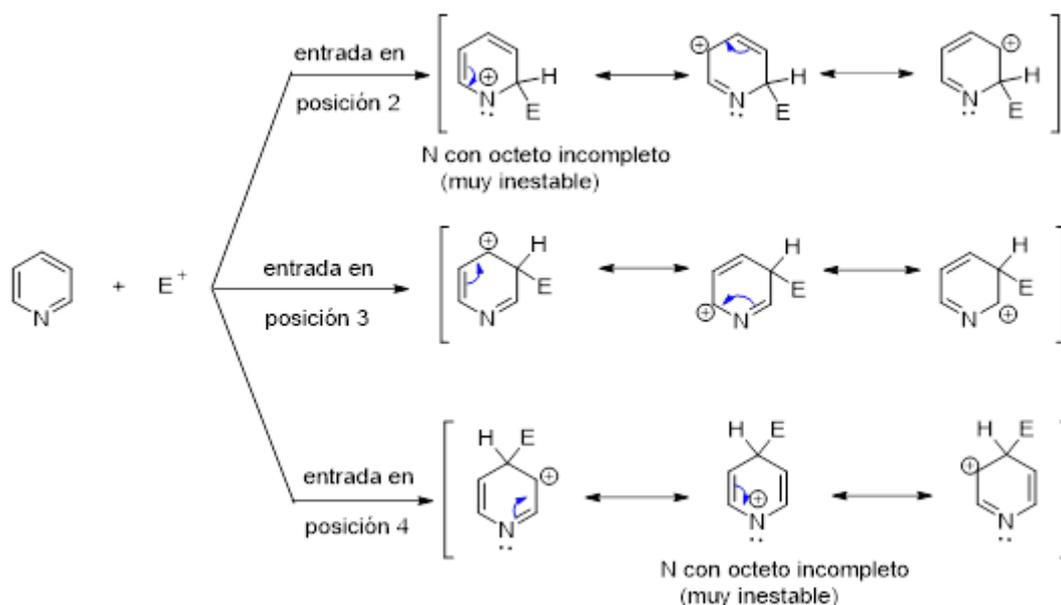
Las reacciones de alquilación y acilación de Friedel Crafts usualmente no ocurren debido a que solo conducen a la adición al átomo de nitrógeno.

Se ha observado que los sustituyentes alquilo activan al anillo de la piridina, favoreciendo la sustitución electrofílica.



Regioselectividad en la SEA

Las sustituciones, usualmente tienen lugar en la posición 3, que es el átomo de carbono más rico en electrones del anillo y por lo tanto es la posición más susceptible a la adición electrofílica. Compararemos la entrada del electrófilo a las diferentes posiciones analizando el intermediario de reacción.



Reacciones de sustitución nucleofílica aromática

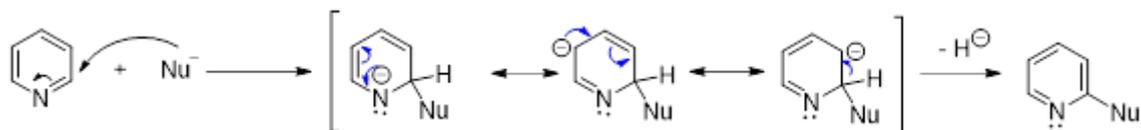
La piridina experimenta reacciones de SNA con mayor facilidad que el benceno dado que el anillo es deficiente de electrones. Muchas sustituciones son experimentadas fácilmente con piridinas sustituidas con buenos grupos salientes como son bromo, cloro, flúor o ácido sulfónico. Los nucleófilos pueden ser alcóxidos, tiolatos, aminas o amoníaco (este último a presión elevada).



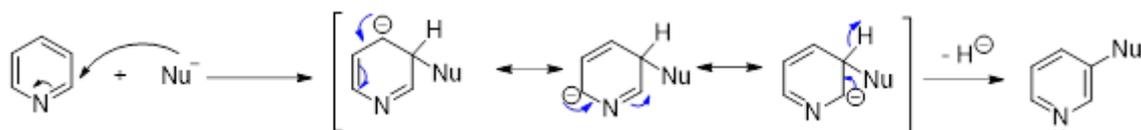
En caso de no haber otro buen grupo saliente, las reacciones transcurren con eliminación de un ion hidruro.

Usualmente el ataque ocurre en el C-2 y en el C-4. Este hecho experimental puede justificarse mediante la estabilidad del intermediario de la reacción.

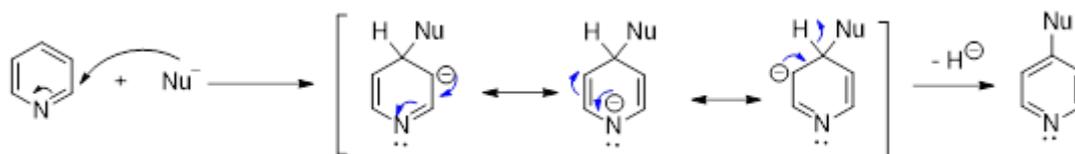
Entrada en C-2:



Entrada en C-3:



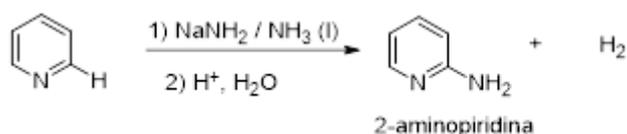
Entrada en C-4:



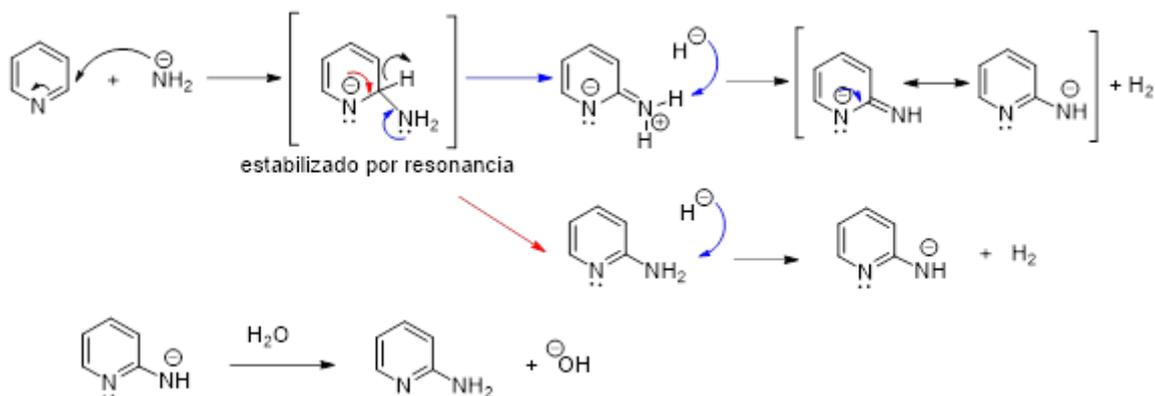
El intermediario de la sustitución en C-2 y C-4 se encuentra más estabilizado, ya que la carga negativa reside en el átomo más electronegativo del anillo, en el N.

El ion hidruro es un pobre grupo saliente y actúa como tal solamente en algunas reacciones donde se favorece su salida de algún modo. Es el caso de la reacción de Chichibabin, en la cual el amiduro de sodio es utilizado como nucleófilo y se obtiene 2-aminopiridina como producto.

Reacción de Chichibabin:

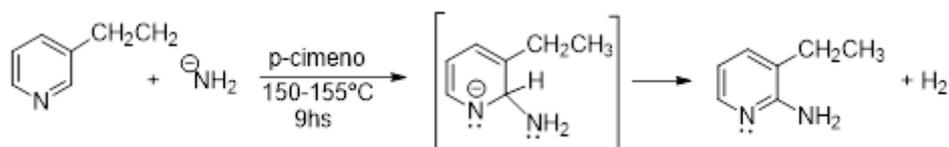


Mecanismo:



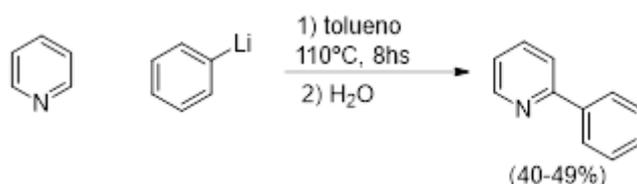
La expulsión de un ion hidruro es la etapa lenta de la reacción. El hidruro capta luego un protón, posiblemente del grupo amino unido a la piridina, con la formación de hidrógeno molecular (gas) que deja la fase líquida impulsando cinéticamente la reacción. Si bien se desconoce el donante de protones inicial, ciertamente se desprende gas hidrógeno durante la reacción. El equilibrio de la reacción está desplazado hacia la formación del producto debido al principio de Le Châtelier. El último paso es la neutralización del ácido que permite alcanzar un rendimiento notable de 2-amino piridina.

La utilidad de la reacción de aminación reside en la gran variedad de derivados que se pueden obtener fácilmente a partir de aminopiridinas.

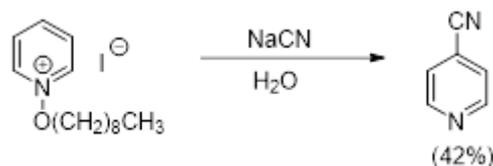


Reacción con organometálicos

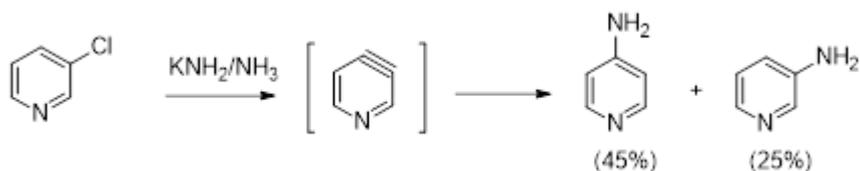
Los reactivos de Grignard y los organolíticos reaccionan con las piridinas mediante SNA, de forma similar al amiduro. Generalmente se prefieren los compuestos de litio porque su nucleofiliidad es mayor.



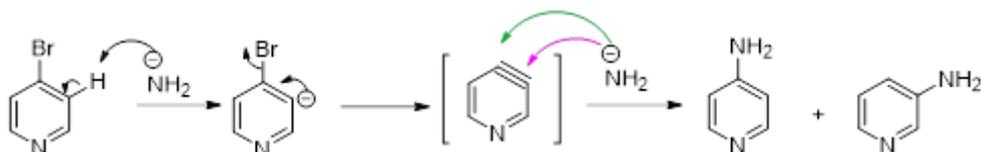
El ion hidróxido reacciona con piridinas sólo en condiciones forzadas, y nucleófilos más débiles, como los iones cianuro o halogenuro, no reaccionan con la piridina, pero atacan con facilidad a las sales de piridinio y de alcoxipiridinio.



Las 2-halopiridinas experimentan sustitución nucleofílica exclusivamente mediante mecanismo de adición-eliminación para dar productos sin transposición. Pero cuando se tratan las 3- y 4-halopiridinas con nucleófilos fuertemente básicos suelen obtenerse productos con transposición. Estos resultados han sido interpretados en términos de un intermediario análogo al bencino, mediante un mecanismo de eliminación-adición.

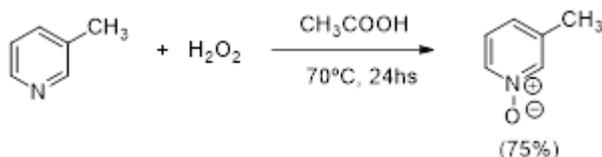


Mecanismo:

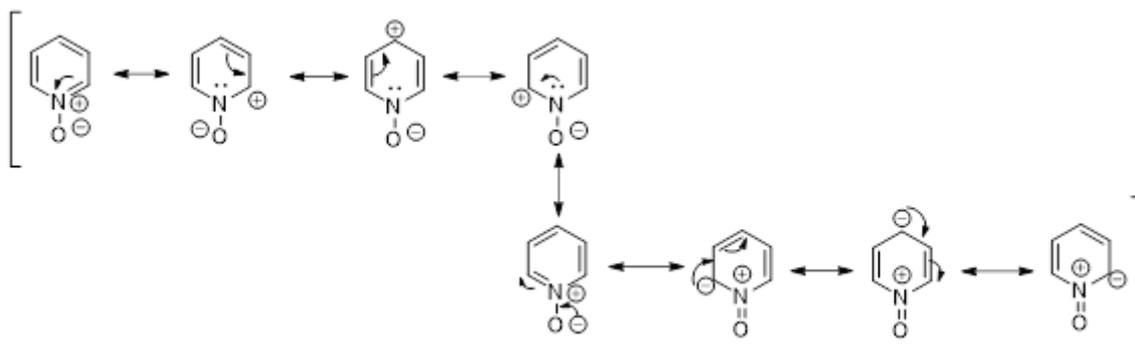


Oxidación de la piridina

La oxidación se puede efectuar con peróxido de hidrógeno en ácido acético, dando como producto N-óxido de piridina.

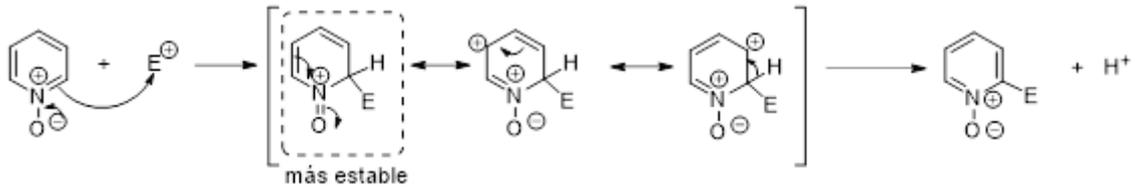


Desde el punto de vista estructural, los N-óxidos de la piridina resultan de particular interés porque tienen la capacidad de aumentar la intensidad electrónica en diversas posiciones del anillo, o a la inversa, dependiendo del reactivo frente al cual se encuentre. Este fenómeno se hace evidente en las estructuras que contribuyen al híbrido de resonancia.

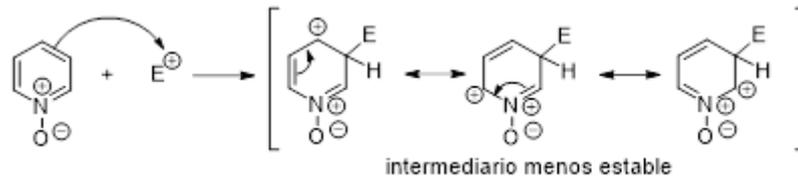


La importancia de los N-óxido de piridinas radica en que permiten obtener productos de SEA en posición *para* debido al estado de transición que es más favorable desde el punto de vista energético y que se produce cuando el ataque se efectúa en dicha posición. Esto puede deducirse al comparar la estabilidad de los intermediarios de Wheland.

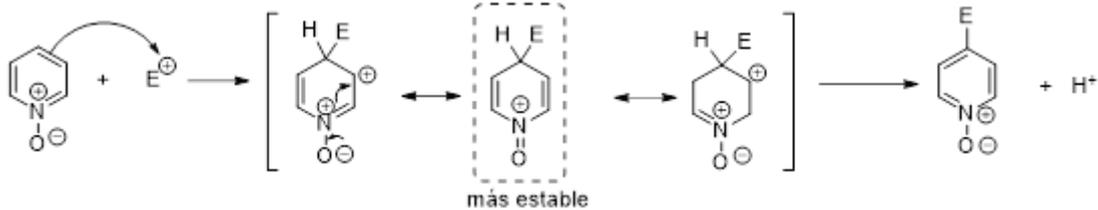
Sustitución en C-2:



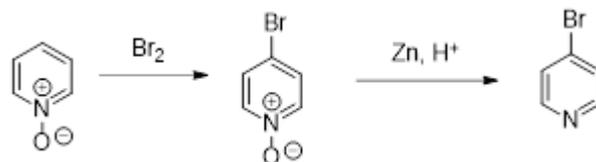
Sustitución en C-3:



Sustitución en C-4:

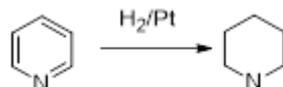


Ejemplo:



Reducción de la piridina

La piridina se hidrogena algo más fácilmente que el benceno por ser deficiente en electrones. La reacción se lleva a con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador como platino o níquel Raney.

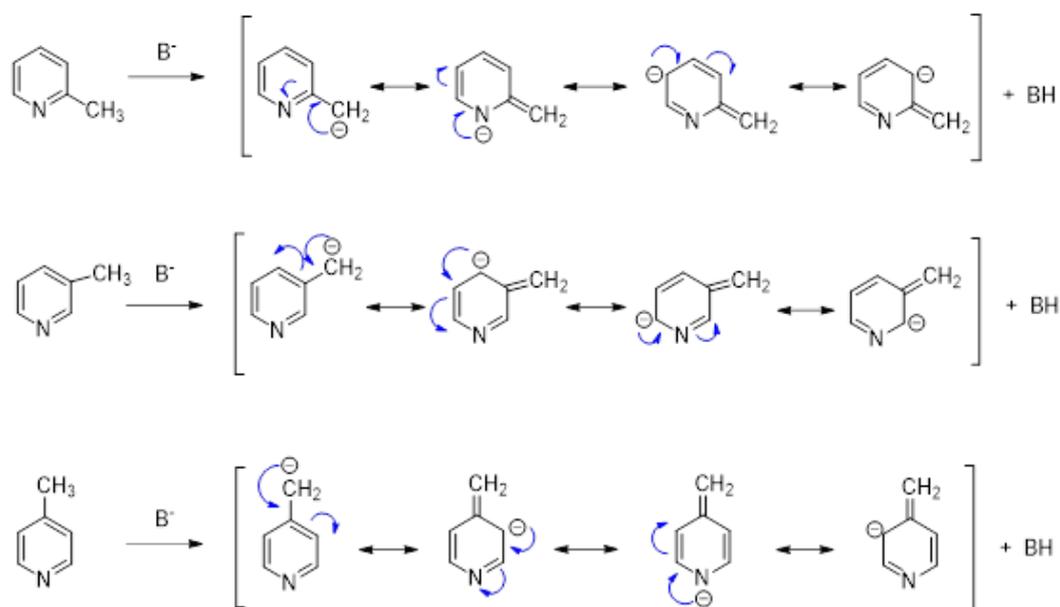


Se pueden obtener derivados parcialmente hidrogenados con condiciones más suaves. Por ejemplo, la reducción con hidruro de litio y aluminio da una mezcla de 1,4-dihidropiridina, 1,2-dihidropiridina y 2,5-dihidropiridina.

Metilpiridinas (picolinas)

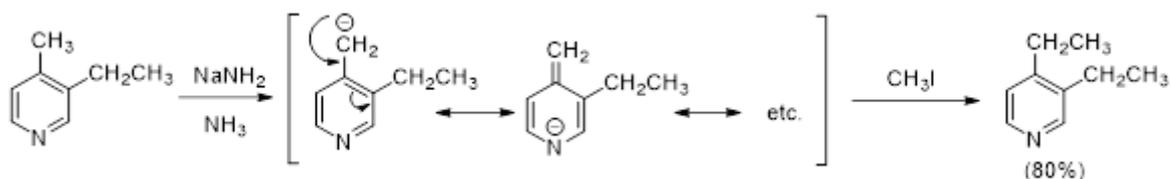
Los hidrógenos metílicos de las metilpiridinas presentan una acidez inusual, y sus aniones se pueden utilizar en alquilaciones y otras reacciones con electrófilos.

La acidez de estos hidrógenos queda manifiesta al considerar las estructuras contribuyentes al híbrido de resonancia.



Se deduce entonces que la 2-metilpiridina y la 4-metilpiridina, son las de mayor acidez debido a que sus aniones pueden deslocalizar la carga negativa hacia el nitrógeno, obteniendo así mayor estabilidad de la base conjugada.

En general, los protones en la posición alfa de las 2- y 4-alquilpiridinas suelen ser muy ácidos y se eliminan con facilidad ante diversas bases fuertes. Los carbaniones resultantes experimentan reacciones características de dichos intermediarios.



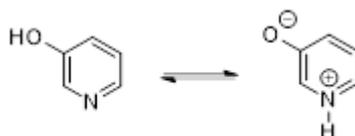
Los anillos de piridina sustituidos con grupos alquilo pueden oxidarse a los ácidos carboxílicos correspondientes empleando gran diversidad de reactivos. Este comportamiento es semejante al que se observa en la serie bencénica.

Piridonas (hidroxipiridinas)

Las 2-hidroxi y 4-hidroxipiridinas están en equilibrio tautomérico con sus formas carbonílicas. Estas se denominan 2- y 4- piridonas, respectivamente. La forma piridona se favorece en disolventes iónicos y también en estado sólido.



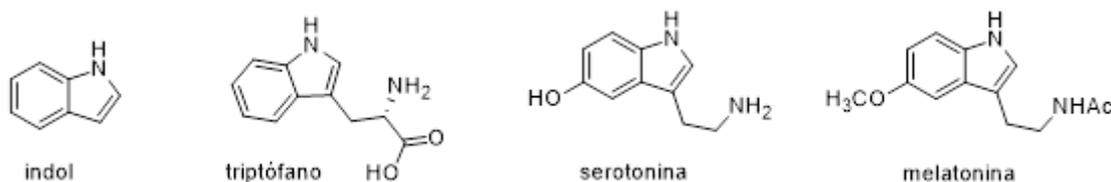
La 3-hidroxipiridina adopta una constitución dipolar (zwitteriónica) en disolventes polares.



Indol

El indol a temperatura ambiente es un sólido cristalino volátil, con punto de fusión 52 °C, de olor persistente. Es la estructura base para un gran número de alcaloides y compuestos químicos con interés terapéutico. Sus reacciones, y particularmente la síntesis de derivados complejos, ocupan un lugar central en la química heterocíclica.

El triptófano tiene estructura de indol y es esencial para promover la liberación del neurotransmisor serotonina, involucrado en la regulación del sueño y del placer. Tanto la serotonina como la melatonina mantienen la estructura de indol.



Muchos indoles son biológicamente activos, como triptamina, precursor de las hormonas serotonina y melatonina.

Estructura del indol

La definición de aromaticidad concebida por Hückel se aplica estrictamente a los sistemas de anillos monocíclicos, pero el indol, construido a partir de la fusión de benceno y pirrol, se comporta como un compuesto aromático, como la quinolina y la isoquinolina. Sin embargo, la fusión del anillo afecta las propiedades de ambos componentes. Esto se refleja en la descripción del enlace de valencia del indol (Figura 6.16), donde las estructuras resonantes muestran la densidad de electrones repartida entre el N y el C-3 en la unidad pirrol (lo que implica el carácter enamina). Las estructuras donde los electrones del par solitario se deslocalizan en el anillo bencenoide son de menor importancia, ya que su contenido de energía es relativamente alto por romper la aromaticidad del anillo de benceno.

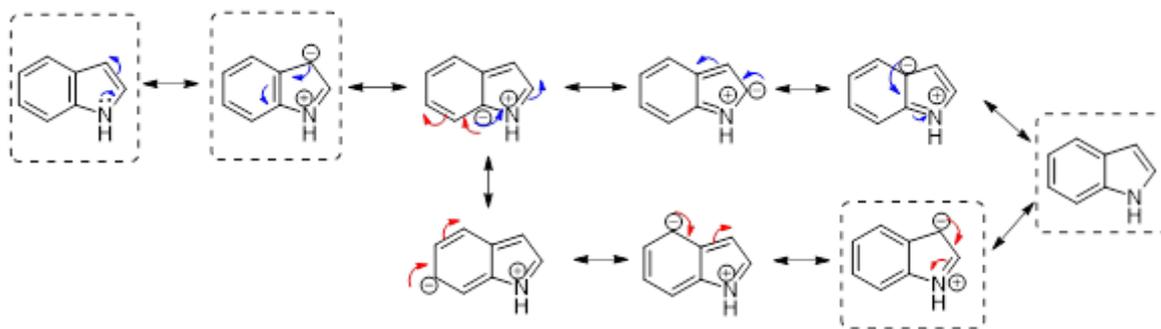
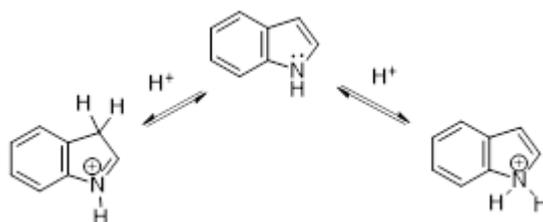


Figura 6.16. Resonancia en el indol.

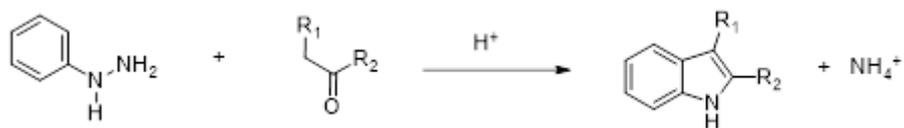
Basicidad

El indol no es básico, al igual que el pirrol, el carácter aromático del anillo significa que el único par de electrones del átomo de nitrógeno no está disponible para la protonación. Los ácidos fuertes como el ácido clorhídrico pueden, sin embargo, protonar indol. El indol se protona principalmente en el C-3, en lugar de en el N, debido a la reactividad similar a la enamina de la porción de la molécula ubicada fuera del anillo de benceno. La forma protonada tiene un pK_a de $-3,6$.



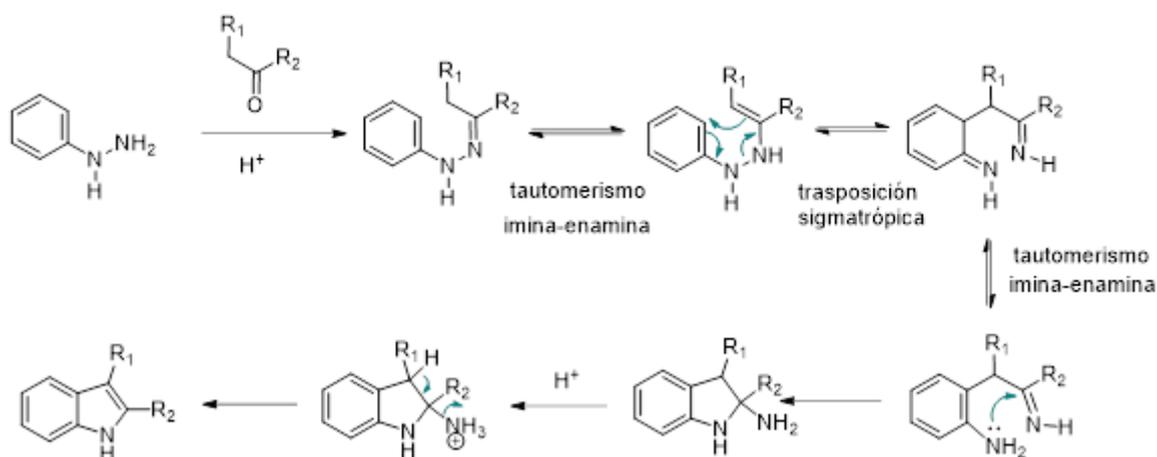
Síntesis de índoles

La reacción de síntesis de índoles más conocida es la indolización de Fischer (1883). La reacción consiste en la adición nucleofílica de una fenilhidrazina a un aldehído o cetona con grupo metileno en posición α en medio ácido.



Mecanismo de la síntesis de indoles de Fischer

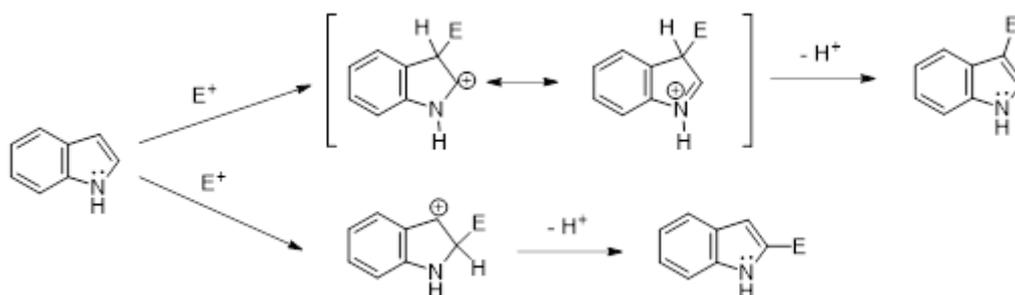
La reacción de una fenilhidrazina con un carbonilo (de aldehído o cetona) forma inicialmente una fenilhidrazona que isomeriza a la respectiva enamina (tautomerismo imina-enamina). Luego se produce una transposición sigmatrópica que conduce a una imina. La imina resultante forma un aminoacetal cíclico, que bajo catálisis ácida elimina NH_3 , dando como resultado el indol aromático energéticamente favorable.



La transposición sigmatrópica es una reacción pericíclica (reacción concertada con un estado de transición cíclico), donde un átomo o grupo de átomos se trasladan de una posición de la molécula a otra, rompiéndose un enlace σ y uno o varios π para formarse el mismo número de enlaces σ y π . Las reacciones pericíclicas se verán en detalle en Química Orgánica III.

Reacciones de sustitución electrofílica en el indol

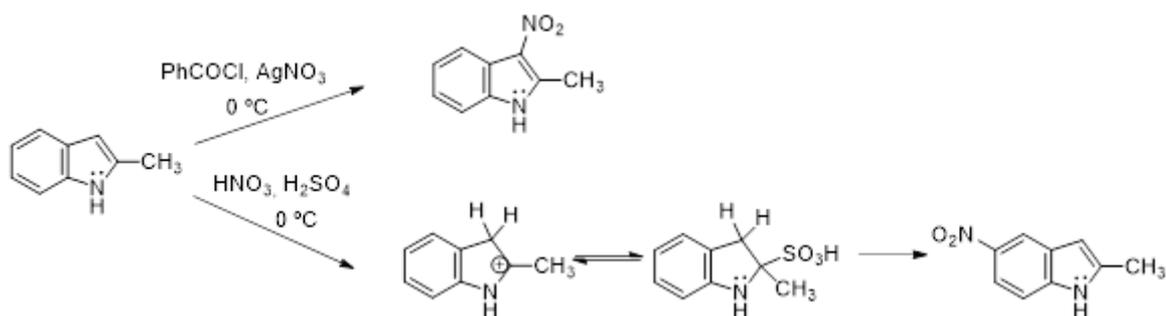
El indol es 10^{13} veces más reactivo que el benceno hacia la sustitución electrofílica. Dado que el anillo pirrólico es la porción más reactiva del indol, la sustitución electrofílica del anillo bencénico generalmente tiene lugar solo después de que el N, el C-2 y el C-3 estén sustituidos. La sustitución se da preferentemente en el carbono 3 debido a la mayor estabilidad del intermedio, repartiéndose la carga entre C-3 y el N. La posición C-2 no permite la resonancia con el par electrónico del nitrógeno y la deslocalización de la carga positiva implica interrumpir la aromaticidad del benceno.



Se produce una notable excepción cuando la sustitución electrofílica se lleva a cabo en condiciones suficientemente ácidas para protonar exhaustivamente el C-3. En este caso, el C-5 es el sitio más común de ataque electrofílico.

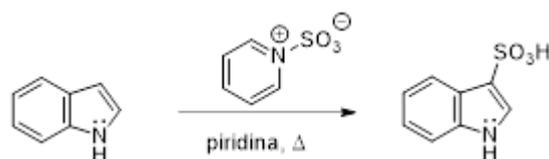
Nitración

La nitración de derivados del indol parece ser muy sensible al medio de reacción. La nitración en ácido sulfúrico produce casi exclusivamente derivados nitrados en posición 5. La protonación inicial seguida de ataque nucleofílico del anión bisulfato provoca la eliminación del sistema π -excedente y posterior nitración del anillo benzénico en posición 5. La nitración del pirrol se puede conseguir en condiciones no ácidas empleando nitrato de benzoilo (generado a partir de cloruro de benzoilo y nitrato de plata).



Sulfonación

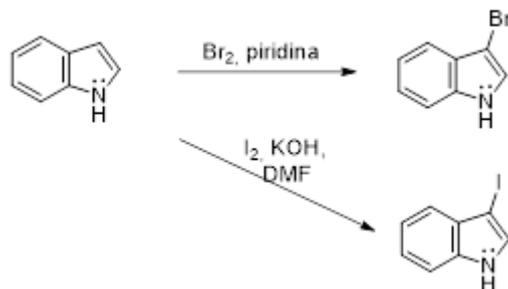
La sulfonación del indol sólo se da en posición 3 y se consigue utilizando el complejo piridina-trióxido de azufre en piridina como solvente.



Halogenación

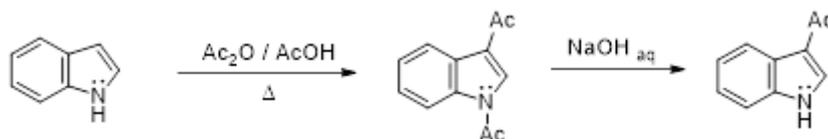
Los derivados halogenados en posición 2 o 3 son inestables. La reacción con indoles sustituidos en posición 3, ocurren a través de la adición inicial del halógeno sobre el carbono 3 seguida

de transposiciones a posiciones vecinas. La iodación se consigue mediante la formación de "I⁺" mediante la utilización de iodo en presencia de KOH en DMF.



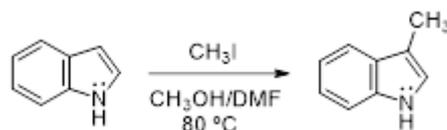
Acilación

La acilación con anhídrido acético ocurre a elevada temperatura (140 °C) dando lugar a la formación de 1,3-diacetilindol que luego de hidrólisis básica proporciona 3-acetilindol.



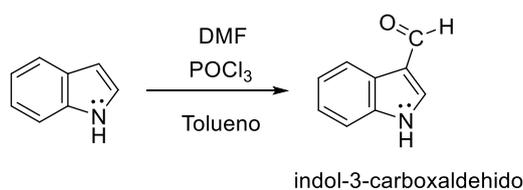
Alquilación

El indol no reacciona con haluros de alquilo a temperatura ambiente. El 3-metilindol se puede obtener con yoduro de metilo a 80°C en DMF. Por encima de esa temperatura se observan poli-metilaciones.



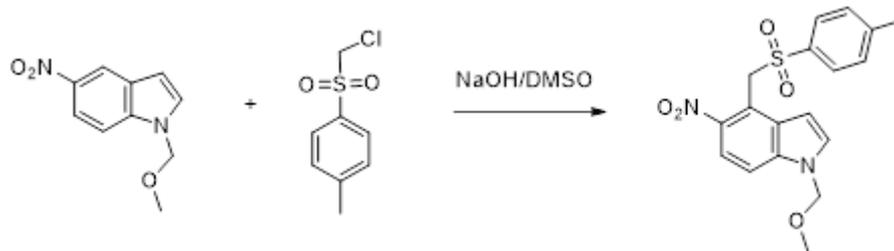
Reacción de Vilsmeier-Haack

Al igual que en el caso del pirrol es posible la reacción de formilación del indol. La reacción tiene lugar a temperatura ambiente y se produce la sustitución exclusivamente en C-3.



Reacciones de sustitución nucleofílica aromática

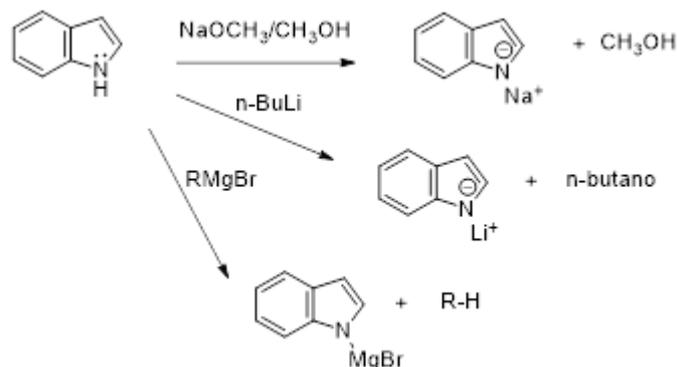
El indol, como el pirrol o el furano, experimenta pocos procesos de sustitución nucleofílica. La reacción se favorece en aquellos ciclos con sustituyentes nitro en el anillo bencénico y cuando el nitrógeno está sustituido.



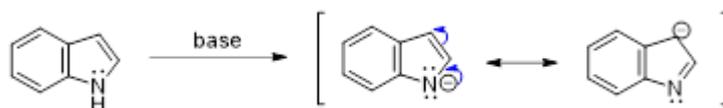
En el caso de haloindoles es difícil que se produzca un desplazamiento nucleofílico directo de un átomo de halógeno unido al núcleo a menos que el halógeno se active por un sustituyente electrofílico vecino.

Reacciones de metalación

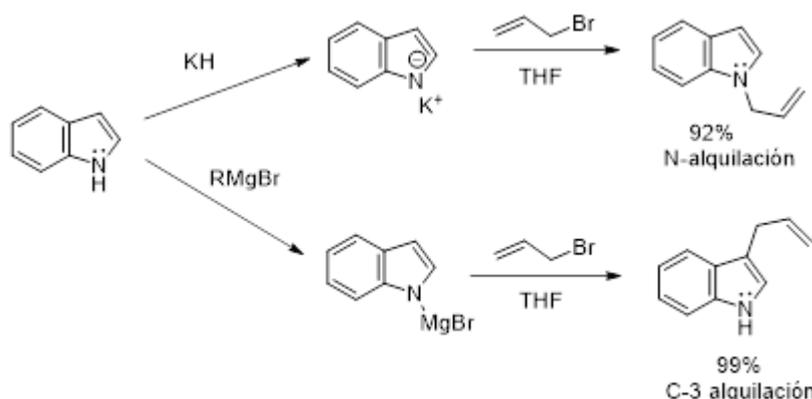
El indol presenta un hidrógeno unido a un nitrógeno (pK_a 21 en DMSO) y, al igual que el pirrol, reacciona con bases fuertes (NaH, $NaNH_2$, NaOMe, etc.), con reactivos de Grignard o el n-butil-litio, para formar el anión indolilo o los compuestos organometálicos correspondientes.



El anión indolilo presenta resonancia, repartiendo la carga negativa sobre el nitrógeno y sobre el C-3.



Estas estructuras explican la diferente reactividad de los aniones y de los organometálicos que tienen mayor carácter covalente. Las sales más iónicas, como los compuestos de sodio o potasio, tienden a reaccionar con electrófilos mediante el nitrógeno, mientras que los metal-indoles con litio o magnesio reaccionan con electrófilos mediante el C-3.



El solvente también es determinante en la reactividad de los metal-indoles. Los solventes polares apróticos, como DMF o DMSO, tienden a favorecer el ataque mediante el nitrógeno, mientras que los disolventes no polares, como el tolueno, favorecen el ataque por el C-3.

Quinolinas e isoquinolinas

La quinolina y la isoquinolina son dos compuestos en los cuales la piridina se encuentra fusionada a un benceno (Figura 6.17). Ambas son líquidos incoloros de alto punto de ebullición (238 y 242 °C respectivamente).

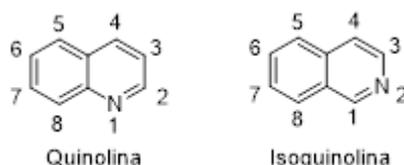


Figura 6.17. Estructuras y numeración de la quinolina e isoquinolina.

Las quinolinas e isoquinolinas son muy importantes porque sus derivados, principalmente alcaloides, muestran efectos biológicos útiles. De hecho, las propiedades medicinales de las plantas que biosintetizan estos alcaloides han sido reconocidas durante siglos, mucho antes de que se conociera la naturaleza de los compuestos responsables. Dos de estos productos naturales son el agente antipalúdico quinina, de la corteza de los árboles de Cinchona, y la morfina, un derivado de tetrahydroisoquinolina, que se encuentra en el látex de las cápsulas de semillas de amapola. La morfina y su derivado di-O-acetil, la heroína, todavía se usan para controlar el dolor intenso, a pesar de ser drogas adictivas.

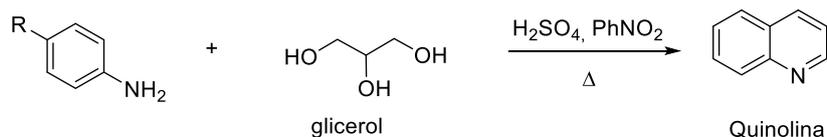
Reactividad

Al igual que la piridina, el N posee un par de electrones no compartido en orbital sp^2 , que no participa de la resonancia interna y les confiere propiedades básicas y nucleofílicas. En cuanto a basicidad, se asemejan a la piridina, pero existen algunas diferencias fundamentales en su reactividad general. Los pK_a de los ácidos conjugados son 4,9 para la quinolina y 5,4 para la isoquinolina.

Tanto la quinolina como la isoquinolina son sistemas aromáticos con una estabilidad de resonancia de ≈ 33 kcal/mol (menor a la mitad de la suma de las energías de resonancia del benceno y la piridina). En estos sistemas el benceno modifica la reactividad de la piridina y ésta la del benceno.

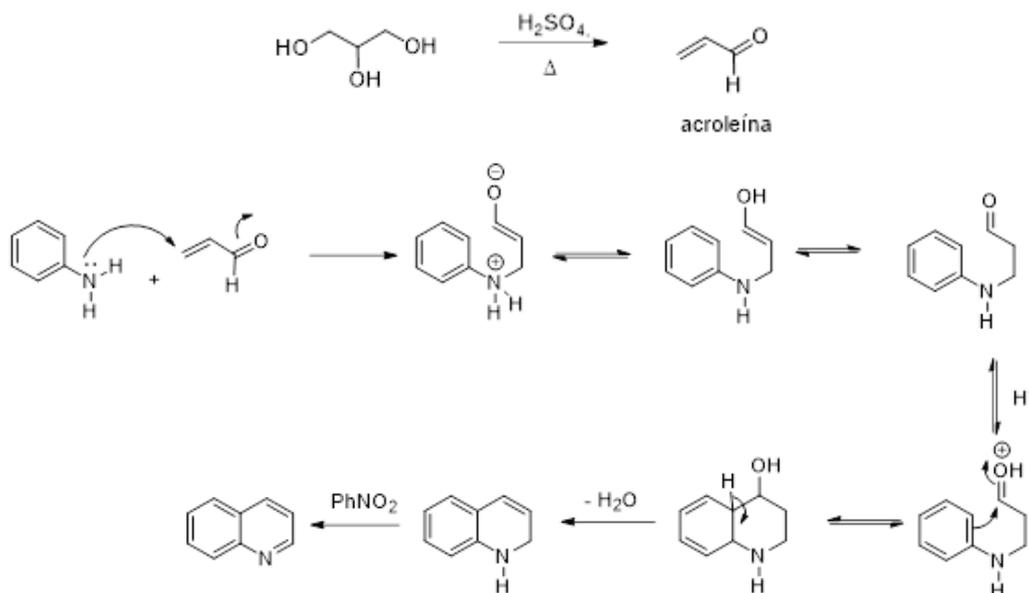
Síntesis de quinolinas: Método de Skrap

Es el método más común de obtención de quinolinas. Aquí una mezcla de glicerol, anilina, ácido sulfúrico, nitrobenceno y sulfato ferroso se calientan juntos. El nitrobenceno, actúa como oxidante (alternativamente puede ser yodo o tetracloro-1,4-benzoquinona) para convertir el producto, 1,2-dihidroquinolina, en quinolina. El sulfato ferroso se agrega como moderador de la reacción, ya que sino tiende a ser violenta.



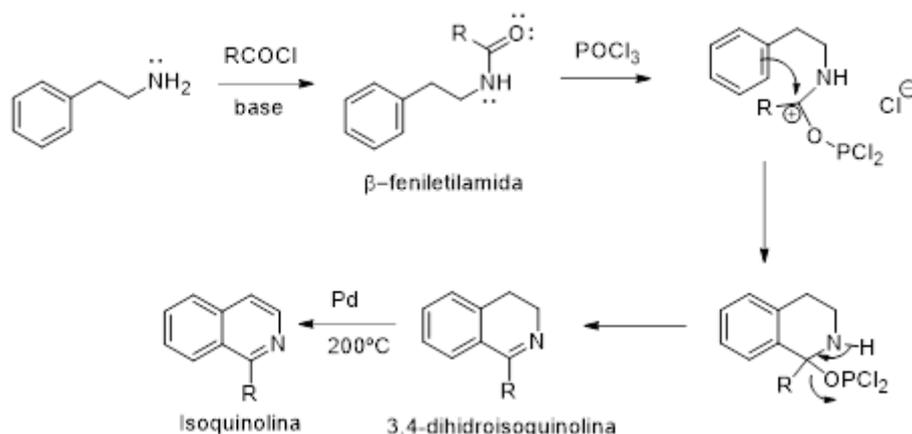
Mecanismo

Por deshidratación del glicerol se obtiene la acroleína (propenal), que experimenta una adición 1,4- por parte de la anilina. Mediante una sustitución electrofílica aromática intramolecular, donde el carbonilo es el electrófilo, se logra ciclar la molécula. El producto ciclado pierde agua y se obtiene una dihidroquinolina que por oxidación suave conduce a la quinolina.



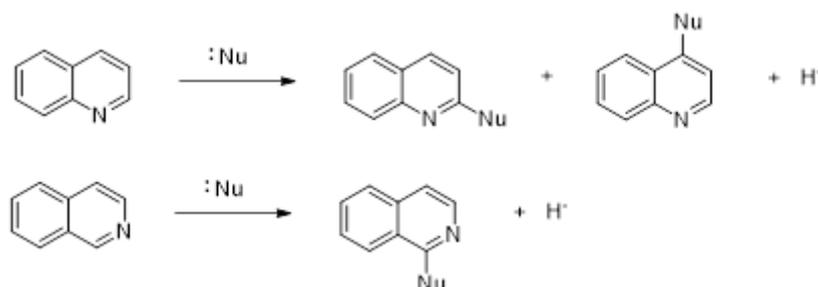
Isoquinolinas: síntesis de Bischler–Napieralski

También es una reacción de sustitución electrofílica aromática de ciclización intramolecular. Se parte de una β -feniletilamina y un cloruro de ácido para obtener la β -feniletilamida que puede ciclar utilizando un agente deshidratante como el P_2O_5 o el $POCl_3$. El proceso de ciclodeshidratación se puede considerar como una sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático, inducida por ataque inicial del agente deshidrogenante en el átomo de oxígeno del enlace amídico. Se obtiene así una dihidroisoquinolina que por oxidación en presencia de paladio, azufre o sulfuro de difenilo conduce a la isoquinolina.

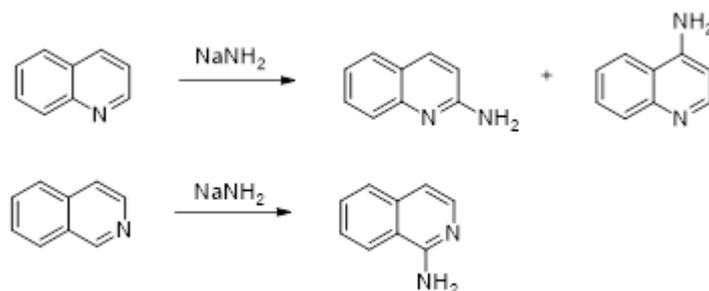


Sustitución nucleofílica aromática en quinolinas e isoquinolinas

La SNA es una reacción característica de la quinolina e isoquinolina, de hecho, son más reactivas que la piridina para esta reacción. La quinolina reacciona frente a nucleófilos fuertes (amidos, alquiluros de litio, carbaniones) con los carbonos 2- y 4- (α y γ), la isoquinolina presenta reacciones de sustitución nucleofílica sólo sobre el carbono 1-.

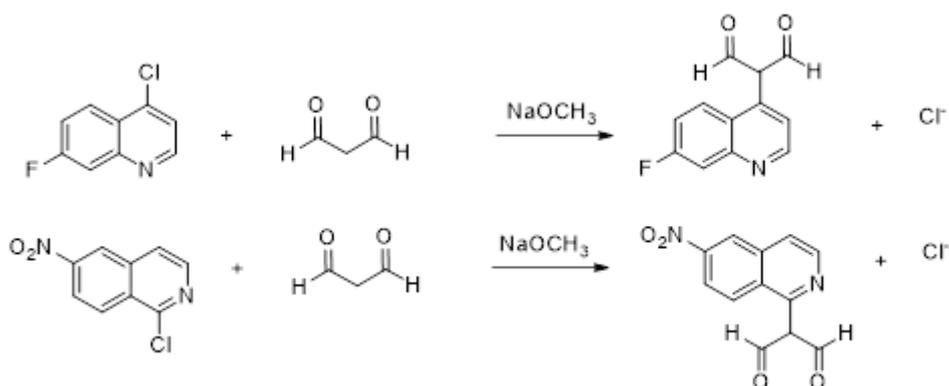


Ejemplo: reacción con amiduro.



El intermediario en ambos compuestos tiene una carga negativa sobre el nitrógeno, se le adiciona un agente oxidante (nitrobenceno) para eliminar un hidrógeno con su par de electrones (hidruro) y regenerar el sistema aromático, el mecanismo de reacción es similar al presentado en la piridina en la reacción de Chichibabín.

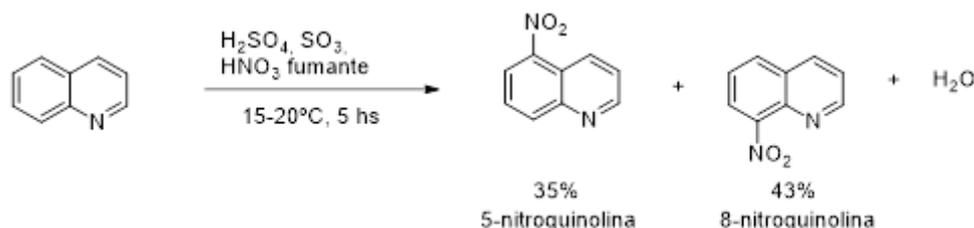
Las quinolinas con grupos salientes sobre los carbonos 2- o 4-, y la isoquinolina en la posición 1-, reaccionan fácilmente con nucleófilos para dar reacciones de sustitución (del grupo saliente) en estas posiciones.



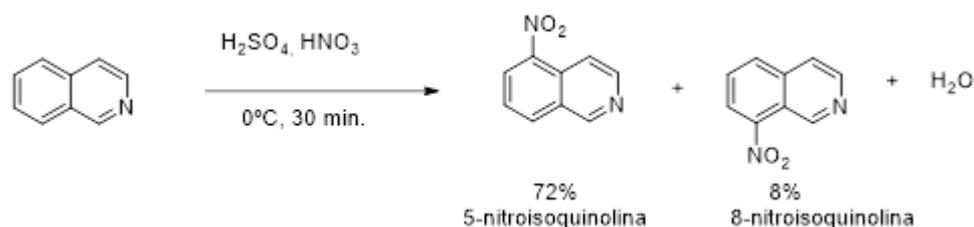
Reacciones de sustitución electrofílica aromática

Nitración

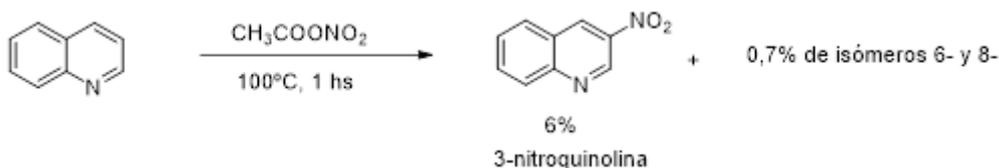
Los ácidos y los ácidos de Lewis reaccionan con la quinolina en el átomo de nitrógeno básico para formar sales de quinolinio, y surge entonces la pregunta sobre la naturaleza del sustrato que ataca al electrófilo, es decir, ¿es la quinolina o el catión quinolinio? La respuesta no es simple y parece depender de los reactivos y las condiciones de reacción. Así, mientras que el nitrato de acetilo a $20\text{ }^\circ\text{C}$ da principalmente 3-nitroquinolina, el ácido nítrico fumante en ácido sulfúrico concentrado a $15\text{-}20\text{ }^\circ\text{C}$ produce una mezcla de 5-nitroquinolina (35%) y 8-nitroquinolina (43%).



Así también la nitración de la isoquinolina ocurre con el ácido nítrico, en condiciones más suaves, preferentemente sobre C-5.



Este patrón de orientación es el esperado si se tiene en cuenta la desactivación del núcleo de la piridina como consecuencia de la protonación. En cambio, si la reacción se efectúa con nitrato de acetilo, la sustitución ocurre en C-3, aunque los rendimientos son muy bajos.



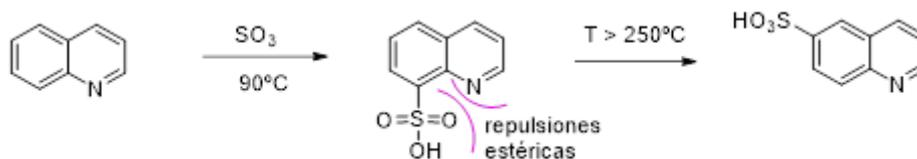
Halogenación

Ambas benzopiridinas presentan reacciones de halogenación (cloración y bromación), en la quinolina se obtienen los productos halogenados en C-5 o C-8 en la misma proporción, pero en la isoquinolina se obtiene casi exclusivamente el compuesto halogenado en C5. Si la reacción de halogenación se lleva a cabo utilizando el AlCl_3 o FeBr_3 sobre la quinolina sólo se obtiene el producto halogenado sobre C-5, esto se debe a que el ácido de Lewis se coordina al nitrógeno y genera impedimento estérico al ataque electrofílico sobre C-8.

Sulfonación

La posición de la sulfonación de la quinolina con $\text{SO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ depende de la temperatura, de 25°C a 90°C se obtiene la 8-sulfonilquinolina, conforme se incrementa la temperatura se incrementa la proporción de la 5-sulfonilquinolina. A 170°C sólo se obtiene la 5-sulfonilquinolina. A 300°C ambas quinolinas sulfonadas se transforman en la 6-sulfonilquinolina. Esta transposición es similar a la mostrada por el ácido naftaleno-1-sulfónico, el producto cinético de la sulfonación

del naftaleno, que al calentar se isomeriza al ácido naftaleno-2-sulfónico termodinámicamente favorecido (menos impedido).



La sulfonación de la isoquinolina es a la inversa, a baja temperatura se obtiene la 5-sulfonylisoquinolina y al aumentar la temperatura se incrementa la proporción de la 8-sulfonylisoquinolina.

Alquilación y acilación

Los haluros de alquilo y acilo reaccionan directamente con la quinolina para dar sales de N-alquilo o N-acilquinolinio. Mientras que las sales de N-alquilo son estables y a menudo se pueden aislar como sólidos cristalinos, los análogos de N-acilo son inestables y experimentan una rápida hidrólisis en aire húmedo o en solución acuosa.

