

**Química Orgánica:  
Introducción a la química heterocíclica**

Autores:

Rubén Montalvo González  
Manuael Salinas Mardueño  
Eduardo M. Becerra Verdín  
Angélica Barrón Jaime

No Edición 2  
Abril 2013

Derechos reservados conforme a la ley  
© Universidad Autónoma de Nayarit  
Ciudad de la Cultura Amado Nervo  
Boulevard Tepic-Xalisco s/n  
C.P. 63190  
Tepic, Nayarit.  
Tel. (311) 211 88 00

ISBN: 978-607-7868-55-2  
Impreso y hecho en México.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NAYARIT

Comité Editorial  
Presidente

CP. Juan López Salazar  
Rector

Vocales

Dr. Cecilio Oswaldo Flores Soto  
Secretario General

Dr. Rubén Bugarín Montoya  
Secretario de Investigación y Posgrado

Mtro. Jorge Ignacio Peña González  
Secretario de Docencia

Ing. Arturo Sánchez Valdés  
Secretario de Servicios Académicos

Lic. José Ricardo Chávez González  
Secretario de Educación Media Superior

Lic. David Miguel Ángel Acosta Cruz  
Secretario de Vinculación y Extensión

CP. Marcela Luna López  
Secretaría de Finanzas y Administración

M.C. Sara Bertha Lara Castañeda  
Dirección Editorial

## Prefacio

Al preparar la presente obra hemos tenido como objetivo fundamental el abordar la química heterocíclica en forma sencilla y práctica, sin perder nunca de vista que el interés que el estudiante tenga en la química, depende de la facilidad con la cual se plantean sus fundamentos para su comprensión. La presente obra esta dirigida a estudiantes de las carreras de Químico Farmacobiólogo, Ingeniería Química e Ingeniero Bioquímica. Este trabajo se dividió en cinco capítulos. En el primero, se describen la importancia de los heterociclos como eslabones de compuestos presentes en los seres vivos, en la industria farmacológica, alimentaria y agrícola, se describen las diferentes formas aceptadas por la IUPAC para nombrarlos.

En el segundo capítulo se aborda el tema de heterociclos de cinco miembros insaturados con un heteroátomo, el tercero se aboca a los heterociclos insaturados de seis miembros con un heteroátomo, el cuarto se trata el tema de los heterociclos insaturados de cinco miembros con dos heteroátomos y en el quinto se estudian los heterociclos de seis miembros con dos nitrógenos. En cada uno de los heterociclos estudiados en los cuatro últimos capítulos, se describe su importancia comercial, los métodos de síntesis y su comportamiento químico.

Para una mejor comprensión e impacto en el estudiante hemos incluido los mecanismos de reacción de la mayoría de las reacciones, además presentamos en color a los diferentes reactantes y heteroátomos en la mayoría de las reacciones.

## ÍNDICE

	pág
Capítulo I. Importancia de los Compuestos Heterocíclicos y Nomenclatura Sistemática	1
1.1 Importancia de los compuestos heterocíclicos	2
1.2 Síntesis general de heterociclos	4
1.3 Nomenclatura	6
1.3.1 Nomenclatura trivial	6
1.3.2 Nomenclatura de Hantzsch-Whidman	7
1.3.3 Sistemas heterocíclicos fusionados	13
1.3.4 Nomenclatura de reemplazamiento	22
Capítulo II. Compuestos Heterocíclicos Insaturados de Cinco Miembros con un Heteroátomo	24
2.2 Heterociclos saturados	25
2.3 Características generales de heterociclos insaturados de cinco miembros con un heteroátomo.	25
2.4 Furano	28
2.4.1 Síntesis industrial del furano	28
2.4.2 Síntesis de laboratorio del furano	30
2.4.2.1 Síntesis del furano por el método de Paal-Knorr	30
2.4.2.2 Síntesis del furano por el método de Feist-Benary	31
2.4.3 Distribución de la densidad electrónica en el furano	32
2.4.4 Reacciones del furano	33
2.4.4.1 Reacciones de sustitución electrofílicas	33
2.4.4.2 Protonación	34
2.4.4.3 Halogenación	35
2.4.4.4 Nitración	36
2.4.4.5 Sulfonación	37
2.4.5 Reacciones sustitución electrofílicas en furanos sustituidos.	37
2.4.5.1 Furanos sustituidos en C2	37
2.4.5.2 Furanos sustituidos en C3	39
2.4.6 Reacciones del furano con bases	40
2.4.7 Reacciones de sustitución nucleofílica	40
2.4.8 Reacciones de cicloadición	41
2.5 Tiofeno	44
2.5.1 Síntesis del anillo	44
2.5.1.1 Síntesis de Paal-Knorr	45
2.5.1.2 Síntesis de Hinsberg	46
2.5.1.3 Síntesis de Gewald	48
2.5.2 Reacciones del tiofenos	50
2.5.2.1 Bromación del tiofeno	50
2.5.2.2 Nitración del tiofeno	51
2.5.2.3 Sulfonación del tiofeno	52

2.5.3 Sustitución electrofílica en tiofenos sustituidos.	54
2.5.4 Sustitución Nucleofílica del Tiofeno	56
2.5.4.1 Cinesustitución del Tiofeno	57
2.5.4.2 Telesustitución del tiofeno	58
2.5.5 Sustitución del tiofeno vía radicales libres	59
2.5.6 Reacciones de cicloadición del tiofeno	61
2.6 Pirrol	63
2.6.1 Introducción	63
2.6.2 Síntesis del anillo	64
2.6.2.1 Síntesis de Knorr	64
2.6.2.2 Síntesis de Paal-Knorr	67
2.6.2.3 Síntesis de Hantzsch	68
2.6.3 Reacciones del pirrol	70
2.6.3.1 Sustitución en el nitrógeno por metales	70
2.6.3.1.1 Reacciones de los metalpirroles	72
2.6.3.2 Sustitución en el carbono	75
2.6.3.2.1 Nitración	76
2.6.3.2.2 Sulfonación	77
2.6.3.2.3 Bromación	78
2.6.3.2.4 Reacción de Ehrlich	78
2.6.3.2.5 Formación de porfirinas mediante la reacción de Ehrlich	80
2.6.3.2.6 a prueba de Ehrlich para identificar pirroles	80
2.6.3.3 Efectos del sustituyente sobre la reactividad del pirrol	
2.6.3.5 Reacciones de cicloadición	81
2.6.4 Propiedades de pirroles sustituidos	84
2.6.4 Propiedades de pirroles sustituidos	86
2.7 Indol	88
2.7.1 Descripción del heterociclo	88
2.7.2 Derivados del indol de importancia comercial	88
2.7.3 Síntesis de Indóles	90
2.7.3.1 Síntesis de Fisher	90
2.7.3.2 Síntesis de Madelung	91
2.7.3.3 Síntesis de Bishler	92
2.7.3.4 Síntesis de Mohlau-Bishler	92
2.7.3.5 Síntesis de Nenitzescu	93
2.7.4 Reacciones de indóles	94
2.7.4.1 Reacciones sobre el nitrógeno	94
2.7.4.2 Sustitución electrofílica en indóles	98
2.7.4.3 Oxidación de indóles	98
2.8 Benzofurano	100
2.8.1 Reacciones del benzofurano	101
2.9 Benzotiofeno	102
2.9.1 Reacciones del benzotiofeno	103

Capítulo III. Compuestos Heterocíclicos de Seis Miembros con un Heteroátomo	104
3.1 Piridina	105
3.1.1 Introducción	105
3.1.2 Síntesis de la piridina	107
3.1.2.1 Síntesis de Hantzsch	107
3.1.2.2 Otros métodos	109
3.1.3 Comportamiento químico de las piridinas	111
3.1.4 Reacciones de sustitución electrofílica	111
3.1.4.1 Reacciones de adición sobre el nitrógeno	112
3.1.4.2 Reacciones de sustitución sobre los carbonos	114
3.1.4.3 Reacciones de sustitución nucleofílica	119
3.1.5 Conversión de sales de pirilio en sales de piridinio	120
3.1.6 Deshidropiridinas	121
3.1.7 Alquil piridinas	122
3.2 Quinolininas e Isoquinolininas	123
3.2.1 Derivados de importancia comercial	123
3.2.2 Síntesis de quinolininas	123
3.2.2.1 Síntesis de Skraup	124
3.2.2.2 Síntesis de Doebner-Vonmiller	125
3.2.2.3 Síntesis de Combes	125
3.2.2.4 Síntesis de Frieslander	126
3.2.3 Síntesis de Isoquinoleinas	127
3.2.3.1 Síntesis de Bischler-Napieralski	127
3.2.3.2 Síntesis de Pictet-Gams	128
3.2.3.3 Síntesis de Pictet-Spengler	128
3.2.3.4 Síntesis de Pomeranz-Fritsch	129
3.2.4 Comportamiento Químico de Quinolininas e Isoquinolininas	129
3.2.4.1 Sustitución electrofílica aromática en quinolininas e isoquinolininas	133
3.2.4.1.1 Nitración	133
3.2.4.1.2 Halogenación	133
3.2.4.1.3 Sulfonación	134
3.2.5 Sustitución Nucleofílica Aromática ( $S_NAr$ )	136
3.3 alfa pironas	138
3.3.1 Síntesis del anillo	139
3.3.1.1 Síntesis de $\alpha$ -pirona utilizando ácido 3-butenoico y formaldehído.	139
3.3.1.2 Síntesis de $\alpha$ -pirona utilizando $\beta$ -ceto-ésteres	140
3.3.1.3 Síntesis con dicetonas y ésteres	141
3.3.2 Sustitución Electrofílica de $\alpha$ -pironas	142
3.4 Gamma pironas	145

3.4.1 Síntesis de g-pironas	145
3.4.2 Comportamiento químico de las $\gamma$ -pironas	146
3.5 Sistemas benzofusionados	148
3.5.1 Nomenclatura	148
3.5.2 Síntesis de los compuestos	149
3.5.2.1 Cumarina	149
3.5.2.2 Síntesis de Cromonas	150
3.5.2.3 Síntesis del catión Benzopirilio	151
3.5.3 Reacciones del catión benzopirilio, la cumarina y la cromona	152
Capítulo IV. Anillos de Cinco Miembros con dos Heteroátomos	153
4.1 Imidazol	154
4.1.1 Nomenclatura	154
4.1.2 Importancia Comercial	155
4.1.3 Síntesis del anillo	155
4.1.3.1 Síntesis de Bredereck	155
4.1.3.2 Síntesis de Marckwald	156
4.1.4 Reacciones del anillo	157
4.1.4.1 Sustitución electrofílica en el imidazol	158
4.2 Pirazol	160
4.2.1 Síntesis del anillo	161
4.2.2 Reacciones de sustitución electrofílica en del pirazol	161
4.3 Oxazoles y Tiazoles	164
4.3.1 Síntesis de los anillos (oxazoles y tiazoles)	165
4.3.1.1 Síntesis de Hantzsch para tiazoles	165
4.3.1.2 Síntesis de Hantzsch para oxazoles	166
4.3.2 Propiedades Químicas de Oxazoles y tiazoles	166
4.3.3 Sustitución nucleofílica	167
4.3.3.1 Reacciones de Diels-Alder en los oxazoles	168
Capítulo V. Heterociclos de Seis Miembros con dos Nitrógenos como Heteroátomos	170
5.1 Pirimidinas	171
5.1.1 Síntesis de pirimidinas	172
5.1.2 Reacciones de pirimidinas	173
5.1.3 Transposición de Dimroth	175
5.2 Purinas	176
5.2.1 Síntesis de purinas	176
5.2.1.1 Síntesis a partir pirimidinas y un ácido orgánico	177
5.2.1.2 Síntesis a partir de imidazoles	177
5.2.1.3 Síntesis de Troube	178
5.2.2 Reacciones de las purinas	179
Bibliografía consultada	181



# Capítulo I

## Importancia de los compuestos heterocíclicos y nomenclatura sistemática

---

## 1.1. Importancia de los compuestos heterocíclicos

Los compuestos heterocíclicos constituyen una de las familias más grandes y diversas dentro de los compuestos orgánicos. Sus estructuras pueden ser tan simples como los oxiranos o aziridinas o tan complejas como la estricnina (Figura 1.1).

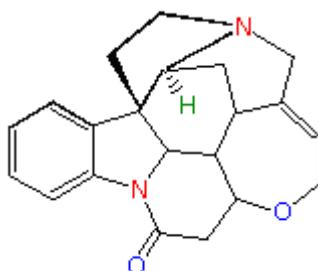


Figura 1.1 Estructura de la estricnina.

Los compuestos heterocíclicos se encuentran formando parte de las moléculas que son la base de la vida, como son los azúcares y nucleótidos del ADN y ARN (Figura 1.2).

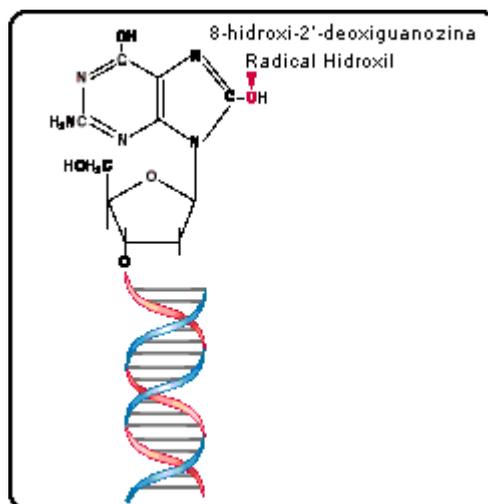


Figura 1.2 Parte del ADN.

La gran mayoría de los compuestos de importancia comercial presentan en su estructura uno o más heterociclos (Figura 1.3).

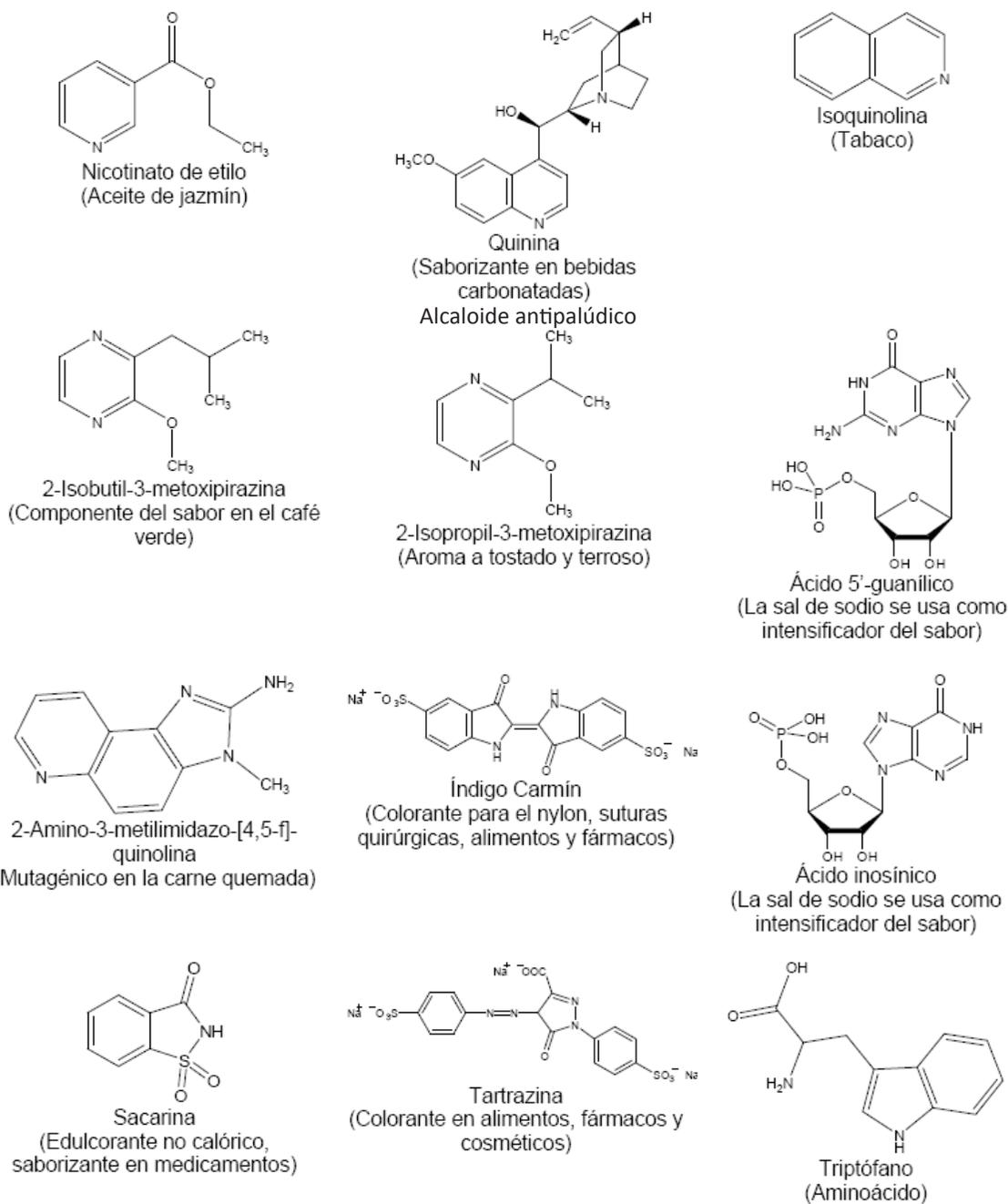


Figura 1.3 Estructuras de compuestos heterocíclicos de interés comercial.

Muchos compuestos biológicamente activos encontrados en los seres vivos pueden ser sintetizados por métodos sintéticos, sin embargo, dado que la gran mayoría de los compuestos naturales presentan más de un centro quiral, su síntesis de manera enantioselectiva se hace económicamente inviable.

Para superar este problema, la industria química (farmacéutica, alimenticia, agrícola, etc.) produce compuestos de interés comercial a partir de fuentes naturales (análogos),

modificando parte de sus grupos funcionales sin dañar su estructura básica, estos cambios en muchos casos mejora su actividad o disminuye su toxicidad. Además, ha desarrollado métodos de síntesis para producir compuestos con la misma actividad biológica que los naturales pero de estructura más simple (Figura 1.4).

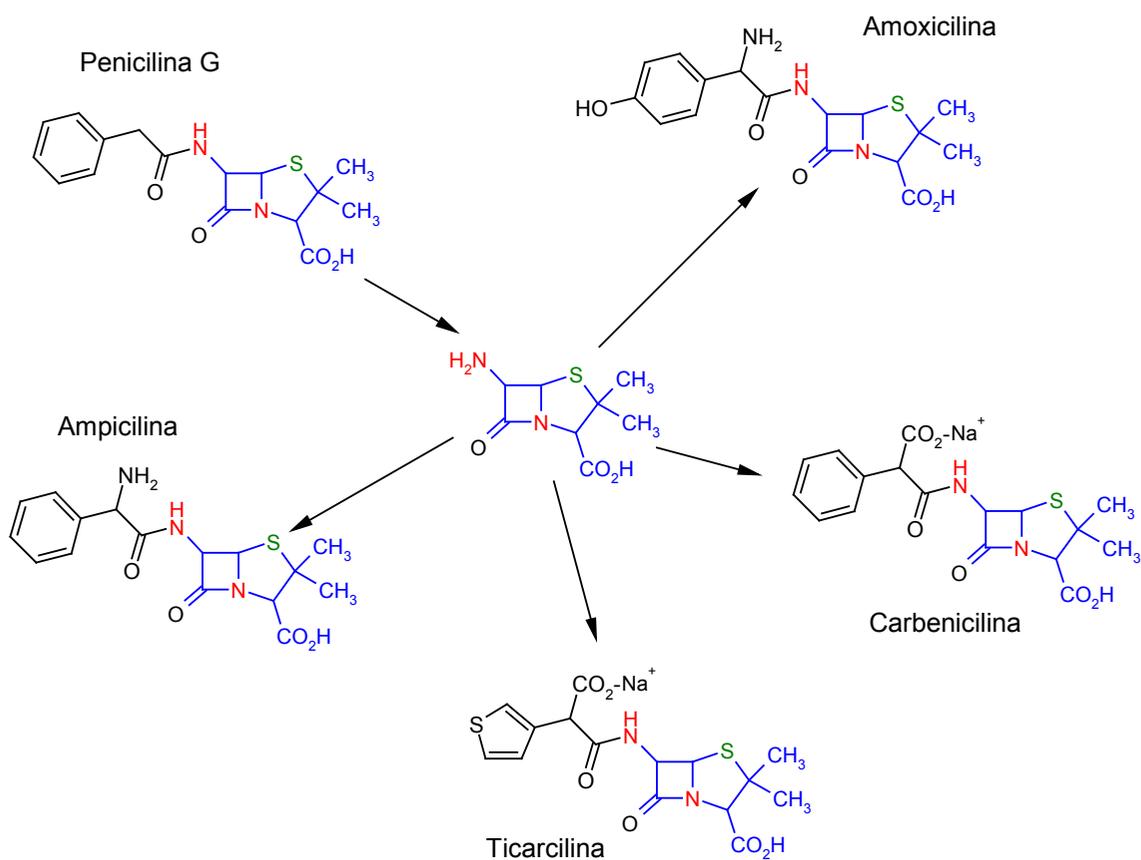
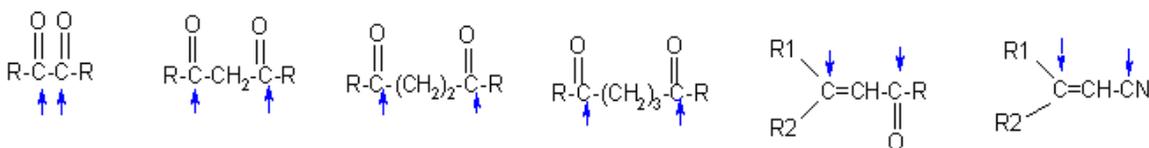


Figura 1.4 Ejemplos de antibióticos que contienen  $\beta$ -lactama en su estructura.

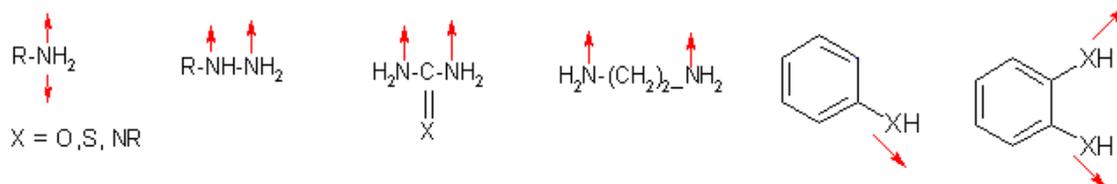
## 1.2 Síntesis general de heterociclos

Para la síntesis de heterociclos se utilizan las propiedades nucleofílicas y electrofílicas de algunos grupos funcionales. Estas propiedades las confieren los heteroátomos presentes en los compuestos acíclicos. Los reactantes que participan en las reacciones de síntesis de heterociclos pueden tener en su estructura uno o más grupos funcionales nucleofílicos o electrofílicos (Figura 1.5), en la siguiente figura se presentan algunos sustratos utilizados como nucleófilos o electrofílicos para la obtención de heterocíclicos.

### Electrófilos



### Nucleófilos



### Electrófilos – Nucleófilos

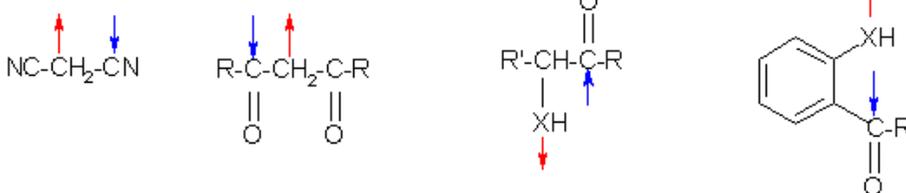


Figura 1.5 Ejemplos de compuestos utilizados como nucleófilos, electrófilos o ambos en la síntesis de heterociclos.

Un ejemplo de la reacción con centros nucleofílicos y electrofílicos en ambos reactivos, para la síntesis de un heterociclo se presenta en la Figura 1.6.

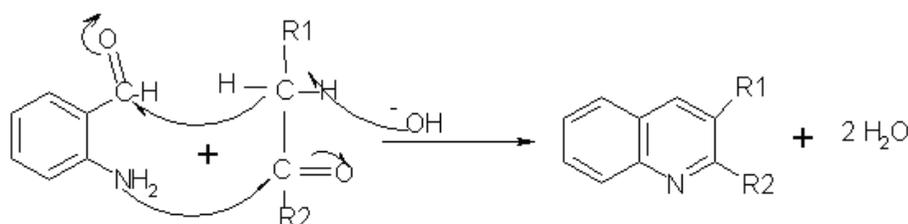


Figura 1.6 Reacción de dos reactantes con grupos funcionales nucleofílico y electrofílico en ambos reactantes.

En muchos casos de síntesis de heterociclos, los nucleófilos se producen in situ (dentro de la reacción) a partir de electrófilos.

Los heterociclos más fáciles de sintetizar son los de 5 o 6 átomos, ésto debido a que si están saturados (alifáticos) son termodinámicamente favorables y si son insaturados (con dobles enlaces) pueden ser aromáticos, lo cual los hace ser más estables.

## 1.3 Nomenclatura

Para nombrar compuestos que en su estructura tienen uno o más ciclos aislados o fusionados y dentro del ciclo presentan uno o más átomos diferentes al carbono, existen cuatro sistemas diferentes, los cuatro métodos son complementarios.

Nomenclatura trivial o común.

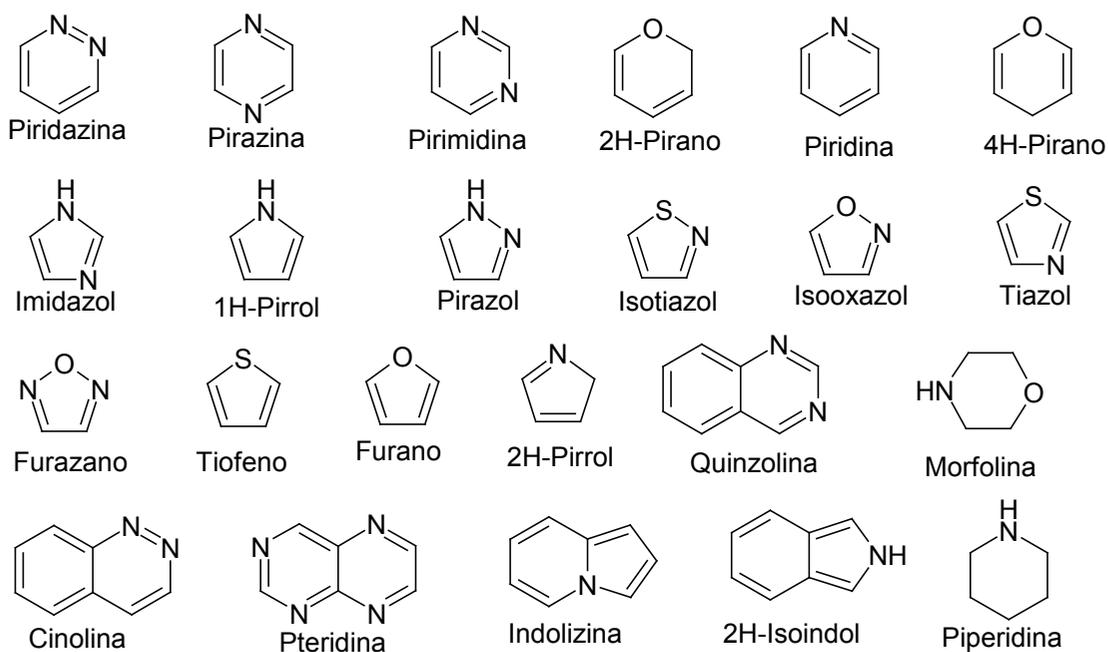
Nomenclatura de Hantzsch-Widman

Nomenclatura de sistemas anulares fusionados

Nomenclatura de reemplazamiento

### 1.3.1 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 material a partir del cual se obtenían. En la actualidad el uso de estos nombres es tan generalizado que siguen siendo aceptados por muchos medios impresos encargados de la difusión del acontecer científico y comercial de la química. En la Figura 1.7, se presentan ejemplos de compuestos comunes que siguen siendo nombrados utilizando su nombre trivial.



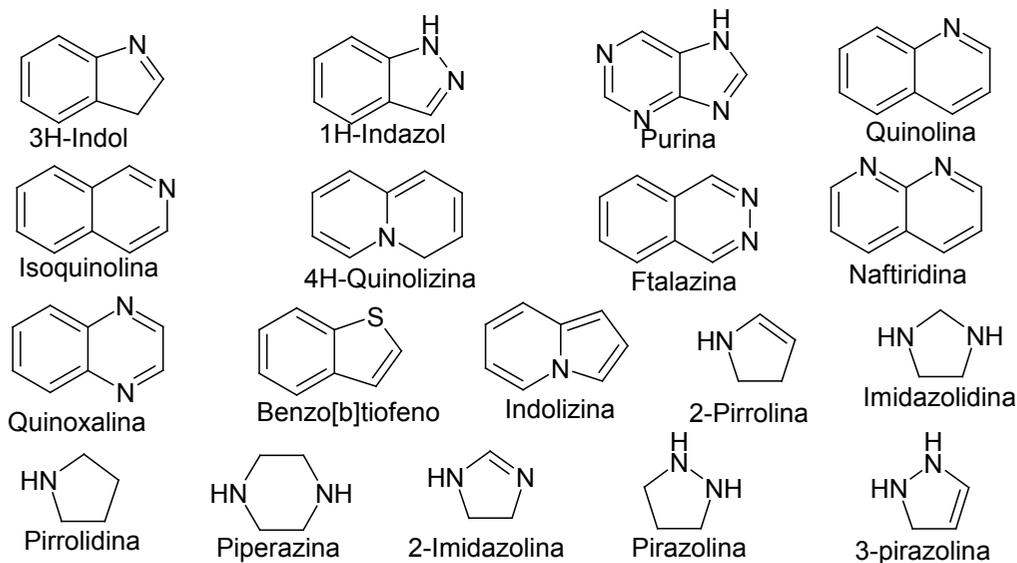


Figura 1.7 Estructura de compuestos con su nombre común.

### 1.3.2 Nomenclatura de Hantzsch-Widman

Para dar nombres a compuestos heterocíclicos utilizando esta nomenclatura, se siguen una serie de reglas directamente relacionadas con el tipo de heteroátomo(s) y tamaño del heterociclo.

En este sistema existen prefijos relacionados con el heteroátomo y una serie de sufijos relacionados con el heteroátomo y tamaño del anillo (Tabla 1 y Tabla 2a).

Tabla 1.1 Prefijos de compuestos heterocíclicos monoanulares (Hantzsch-Widman).

Elemento	Símbolo	Prefijo
Oxígeno	O	Oxa
Azufre	S	Tia
Selenio	Se	Selena
Telurio	Te	Telura
Nitrógeno	N	Aza
Fósforo	P	Fosfa
Arsénico	Ar	Arsa
Silicio	Si	Sila
Germano	Ge	Germa
Boro	B	Bora

Nota: La "a" final del prefijo se elimina al combinarse con el sufijo para formar el nombre.

Tabla 1.2a Sufijos para compuestos con nitrógeno.

Tamaño del anillo	Saturado	Insaturado
3	Iridina	Irina
4	Etidina	Eto
5	Olidina	OI
6	x	Ina
7	x	Epina
8	x	Ocina
9	x	Onina
10	x	Ecina

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

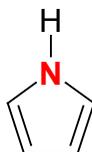
En este tipo de nomenclatura, los heterociclos que no contienen nitrógeno dentro de su estructura, los sufijos se nombran considerando la tabla 2b.

Tabla 1.2b Sufijos para compuestos sin nitrógeno.

Tamaño del anillo	Saturado	Insaturado
3	Irano	Ireno
4	Etano	Eto
5	Olano	OI
6	Ano	Ina
7	Epano	Epina
8	Ocano	Ocina
9	Onano	Onina
10	Ecano	Ecina

A continuación se presentan diferentes ejemplos en los cuales se aplican los prefijos y sufijos de las tablas 1.1, 1.2a y 1.2b.

Ejemplo 1:



Compuesto insaturado de cinco miembros con nitrógeno.

Prefijo: **Aza**

Sufijo: **Ol**

Nombre: **Aza** + **ol** = Azol

Ejemplo 2:



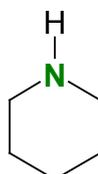
Compuesto saturado de tres miembros con oxígeno.

Prefijo: **Oxa**

Sufijo: **irano**

Nombre: **Oxa** + **irano** = Oxirano

Ejemplo 3:



Compuesto saturado de seis miembros con nitrógeno.

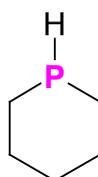
Nota: En este compuesto al prefijo se le debe anteponer el vocablo **hexahidro**, para indicar que es saturado.

Prefijo: **Aza**

Sufijo: **ina**

Nombre: **Hexahidro** + **aza** + **ina** = Hexahidroazina.

Ejemplo 4:



Compuesto saturado de seis miembros con fósforo.

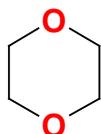
Prefijo: **Fosfa**

Sufijo: **ano**

Nombre: Fosfa + ano = Fosfano

Cuando dos o más heteroátomos de un mismo elemento están presentes en un heterociclo, es necesario indicarlo mediante la adición del prefijo, di, tri, tetra, etc. Seguido del prefijo correspondiente al elemento presente.

Ejemplo 5:



Compuesto saturado de seis miembros con dos oxígenos.

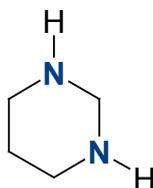
Posición de los heteroátomos en el anillo: 1,4

Prefijo: Dioxa

Sufijo: ano

Nombre: 1,4 + Dioxa + ano = 1,4-Dioxano

Ejemplo 6:



Compuesto saturado de seis miembros con dos nitrógenos.

Nota: al igual que el ejemplo 3, se debe anteponer al prefijo el vocablo hexahidro.

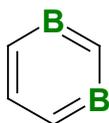
Posición de los heteroátomos en el anillo: 1,3

Prefijo: Diaza

Sufijo: ina

Nombre: 1,3 + Diaza + ina = Hexahidro-1,3-diazina

Ejemplo 7:



Compuesto insaturado de seis miembros con dos boros.

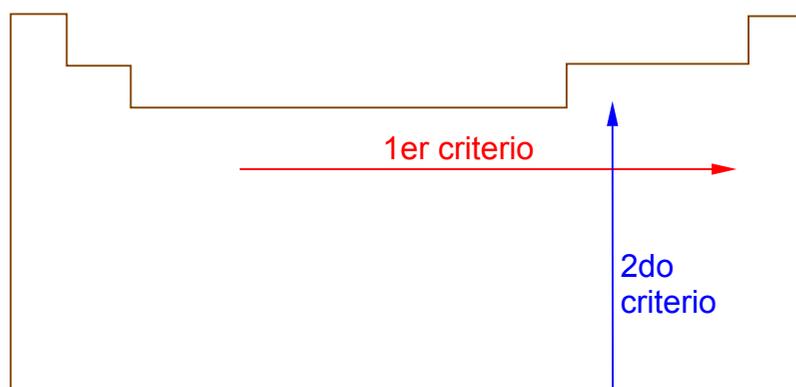
Posición de los heteroátomos en el anillo: 1,3

Prefijo: Dibora

Sufijo: ina

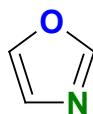
Nombre: 1,3 + Dibora + ina = 1,3-Diborina

Cuando dos o más heteroátomos diferentes están presentes en el mismo ciclo, se establece un orden de prioridad para nombrar el prefijo correspondiente. La prioridad se establece siguiendo los criterios que se presentan en la Figura 1.8.



Nota: Si se presentan ambos criterios primero se toma en cuenta el No. 1.  
Figura 1.8 Criterios de prioridad de los heteroátomos.

Ejemplo 8:



Heterociclo insaturado de cinco miembros, con dos heteroátomos (oxígeno y nitrógeno).

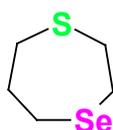
Prefijos de los heteroátomos presentes y orden de prioridad: Oxa + aza

Sufijo correspondiente al tamaño del anillo: Ol

Posiciones de los heteroátomos en el anillo: 1,3

Nombre: 1,3 Oxa+aza+ol = 1,3-Oxazol.

Ejemplo 9:



Heterociclo saturado de siete miembros con dos heteroátomos (azufre y selenio).

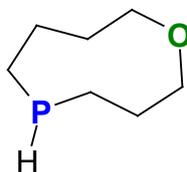
Prefijos de los heteroátomos presentes y orden de prioridad: Tia + seleno

Sufijo correspondiente al tamaño del anillo: Epano

Posiciones de los heteroátomos en el anillo: 1,4

Nombre: 1,4 + Tia+seleno+epano = 1,4-Tiaselenaepano.

Ejemplo 10:



Heterociclo saturado de nueve miembros con dos heteroátomos (oxígeno y fósforo).

Prefijos de los heteroátomos presentes y orden de prioridad: Oxa + fosfa

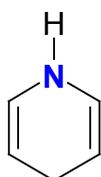
Sufijo correspondiente al tamaño del anillo: Onano

Posiciones de los heteroátomos en el anillo: 1,5

Nombre: 1,5 + Oxa + fosfa + onano = 1,3-Oxafosfonano.

En ciertos casos, se presentan sistemas heterocíclicos que tienen la peculiaridad de estar parcialmente insaturados, en estos casos se recomienda el uso de los prefijos: dihidro, trihidro, tetrahidro, etc. Según sea el número de átomos que este saturado, las posiciones saturadas se indican con el número correspondiente.

Ejemplo 11:



Heterociclo insaturado de seis miembros con nitrógeno.

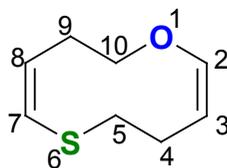
Prefijo: Azo

Sufijo: Ina

Posiciones saturadas y prefijo correspondiente: 1,4      Dihidro

Nombre del compuesto: 1,4 + Dihidro + Azo + Ina = 1,4-Dihidroazina.

Ejemplo 12:



Heterociclo insaturado de diez miembros con oxígeno y azufre.

Prefijo: **Oxa + tia**

Sufijo: **Ecina**

Posiciones saturadas y prefijo correspondiente: 4,5, 9,10

Tetrahidro

Nombre del compuesto: 4,5,9,10+tetrahidro+ **Oxa+Tia+Ecina**

Nombre del compuesto: **4,5,9,10-Tetrahidro-1,6-oxatiecina.**

Nota: la numeración del anillo comienza con el heteroátomo de mayor prioridad y prosigue alrededor del anillo para dar los números menores posibles a los otros heteroátomos o sustituyentes.

### 1.3.3 Sistemas heterocíclicos fusionados

Para dar nombre a entidades heterocíclicas que implican anillos fusionados y que están formados de un anillo con un heteroátomo (heterociclo) y el(las) otro(s) sin heteroátomo, selecciona como componente patrón o base del compuesto al heterociclo, y la otra parte como anillo fusionado.

El anillo fusionado se indica mediante un prefijo (Tabla 1.3), mientras que la parte prioritaria se indica de manera preferente con su respectivo nombre trivial. La fusión se representa con una letra minúscula encerrada entre corchetes, la cual determina la cara de la parte heterocíclica a la que se ha fusionado la parte hidrocarbonada (anillo si heteroátomo).

Para esto, se enumera el componente base y se etiquetan las caras asignándose la letra "a" a la cara correspondiente entre los átomos 1 y 2, cara "b" entre los átomos 2 y 3, etcétera, como si fuera un sistema independiente.

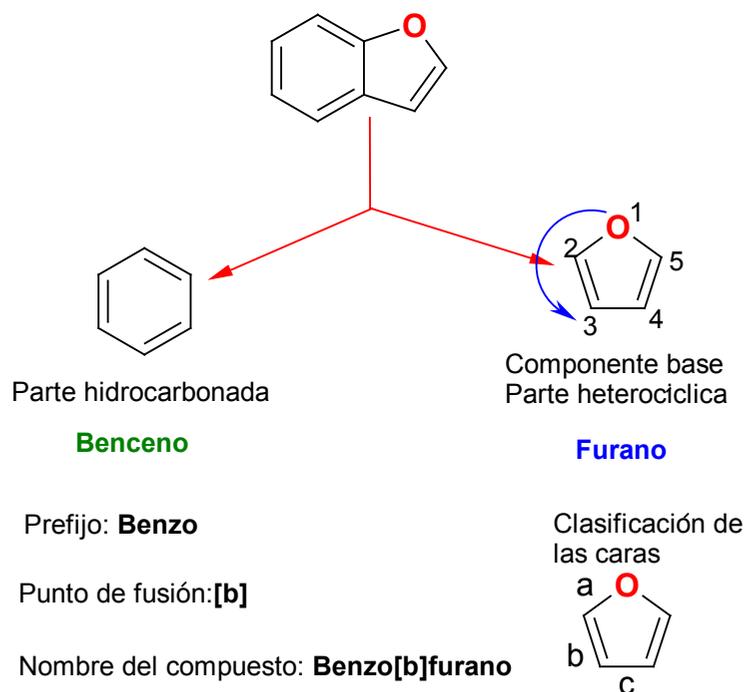
Tabla 1.3 Nombres de compuestos cíclicos o heterociclos con el prefijo correspondiente.

<b>Compuesto</b>	<b>Prefijo</b>
Ciclopentano	Ciclopentan
Ciclohexano	Ciclohexan
Benceno	Benzo
Furano	Furo
Tiofeno	Tieno
Pirrol	Pirro
Imidazol	Imidazo
Isoxazol	Isoxazo
Furazano	Furazo
Selenazol	Selenazolo
Piridina	Pirido
Pirazina	Pirazo
Pirimidina	Dirimido
Quinolina	Quino
Isoquinolina	Isoquino
Ftalazina	Ftalazo
Quinoxalina	Quinoxo
Carbazol	Carbazo
Fenazina	Fenazo
Fenotiazina	Fenotiazio

En algunos casos es necesario, además de especificar la cara en la que se está fusionando el componente base, indicar las posiciones del anillo secundario que se fusiona al sistema patrón, esto se realiza de la siguiente forma:

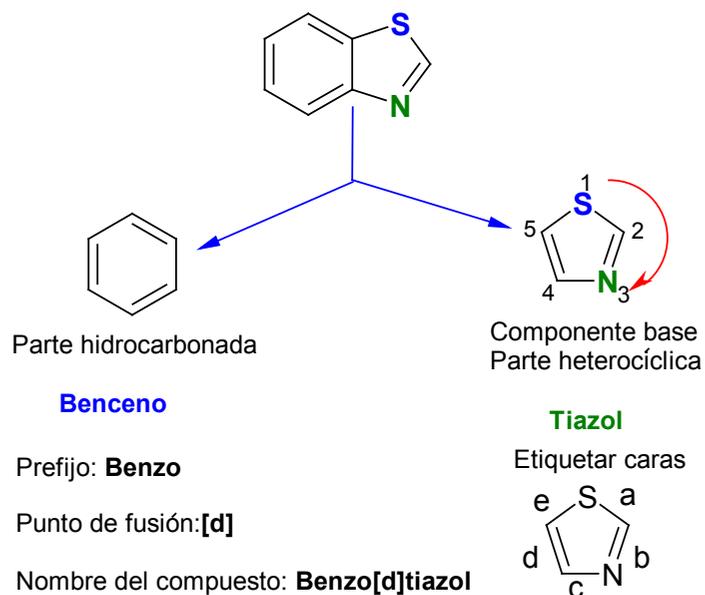
- a) Una vez elegido el sistema base y etiquetadas sus caras, se enumeran los átomos del anillo secundario, como si fuera un sistema independiente.
- b) Al anillo fusionado como sustituyente le debe corresponder la cara de fusión de menor numeración posible, se establece de esta forma hacia donde se efectuará la numeración de las caras: en sentido de las manecillas del reloj o en sentido contrario, solamente cuando el componente base es monoanular.

Ejemplo 13:



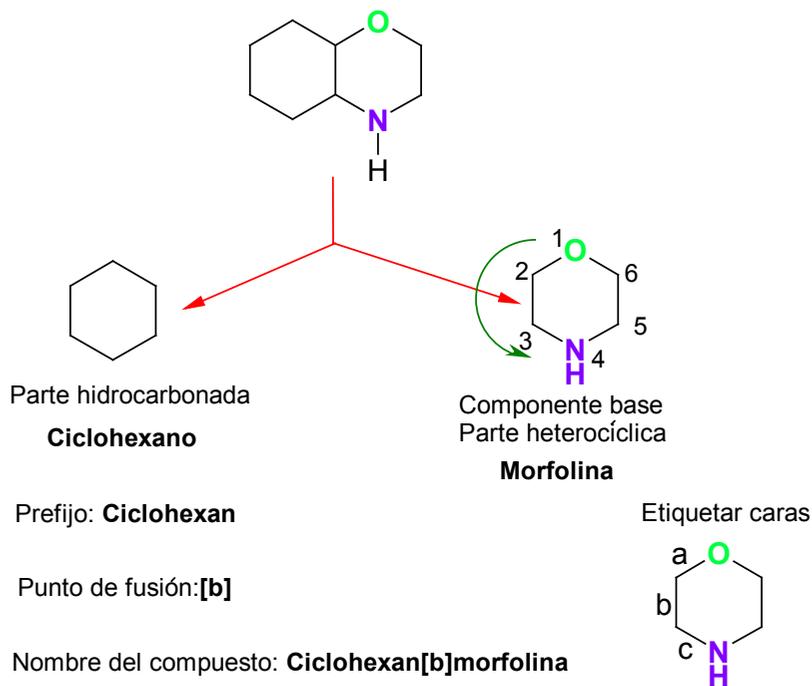
En el ejemplo 13, la numeración del furano se lleva a cabo en sentido contrario a las manecillas del reloj debido a que el anillo fusionado se encuentra en el lado izquierdo, de ahí que a la fusión le corresponda la cara "b".

Ejemplo 14:

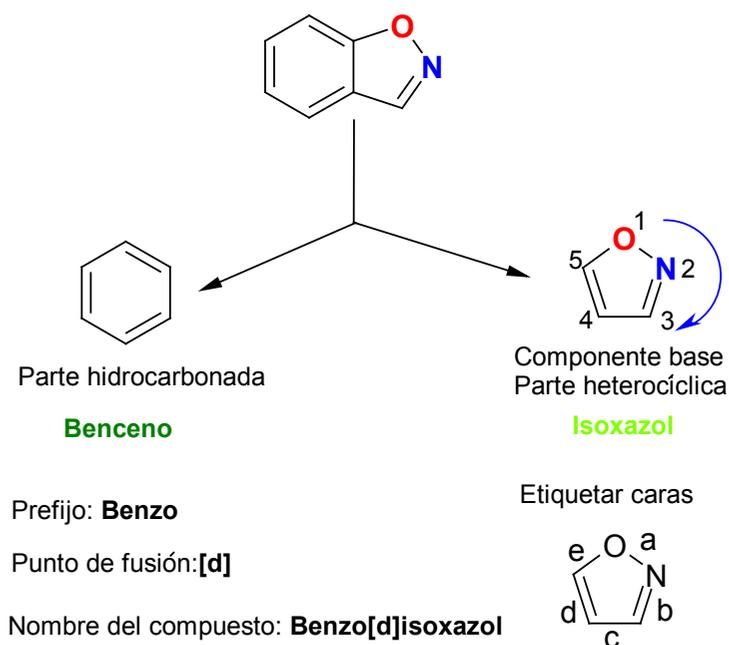


En el ejemplo 14, la numeración del heterociclo base se lleva a cabo en sentido de las manecillas del reloj, esto debido a que los heteroátomos deben de tener los números menores posibles.

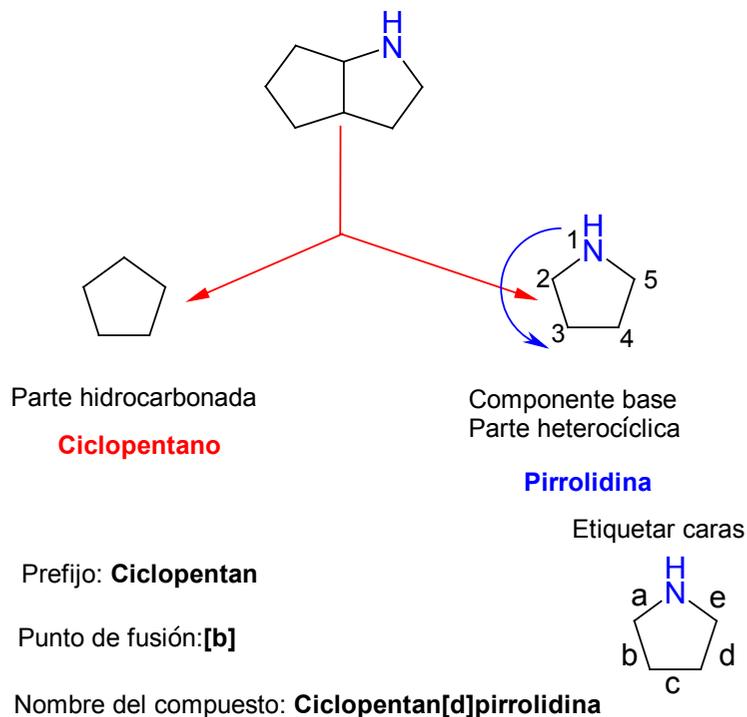
Ejemplo 15:



Ejemplo 16:



Ejemplo 17:



Cuando ambos anillos fusionados son heterociclos, se deben de considerar una serie de reglas para seleccionar el componente base, enumerar el o los anillos fusionados y para describir la posición de los heteroátomos en los heterociclos.

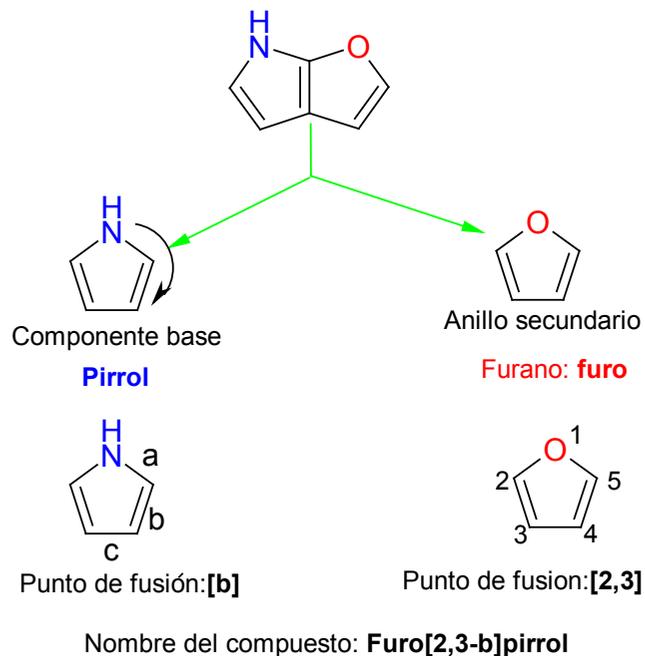
Algunas de las reglas son las siguientes:

- Numerar las caras del sistema base.
- Trazar una flecha que indique el sentido de la numeración del compuesto base.
- Numerar las posiciones de fusión del anillo sustituyente.
- Indicar la posición que primero es alcanzada por la flecha como primer dígito en los corchetes, y como segundo dígito la otra posición de fusión (estos números deben de separarse por una coma ortográfica).
- Indicar la letra de la cara del componente base en la cual se efectúa la fusión, anteponiendo un guión ortográfico.

I. La fusión se indica por medio de: caras para los sistemas base y con números arábigos para los sistemas secundarios.

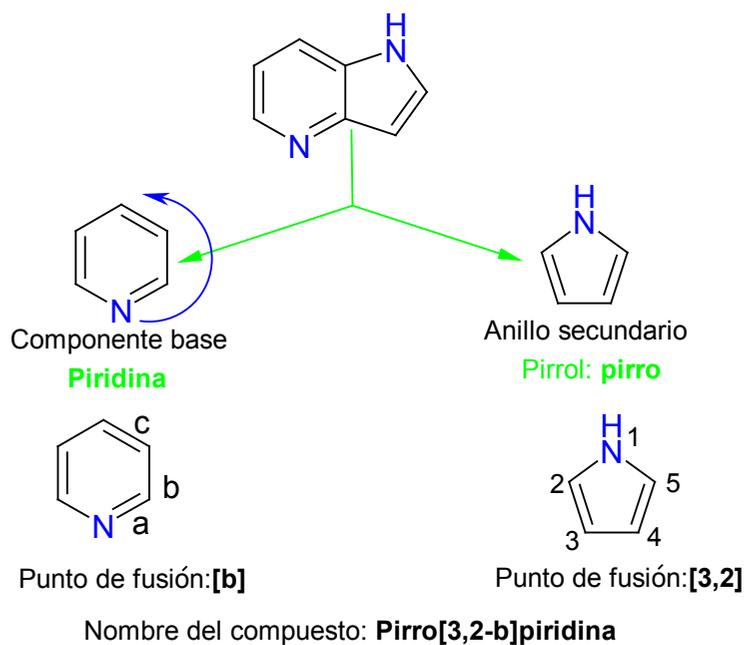
II. Si alguno de los anillos contiene N, entonces a este se le designará como sistema base.

Ejemplo 18:



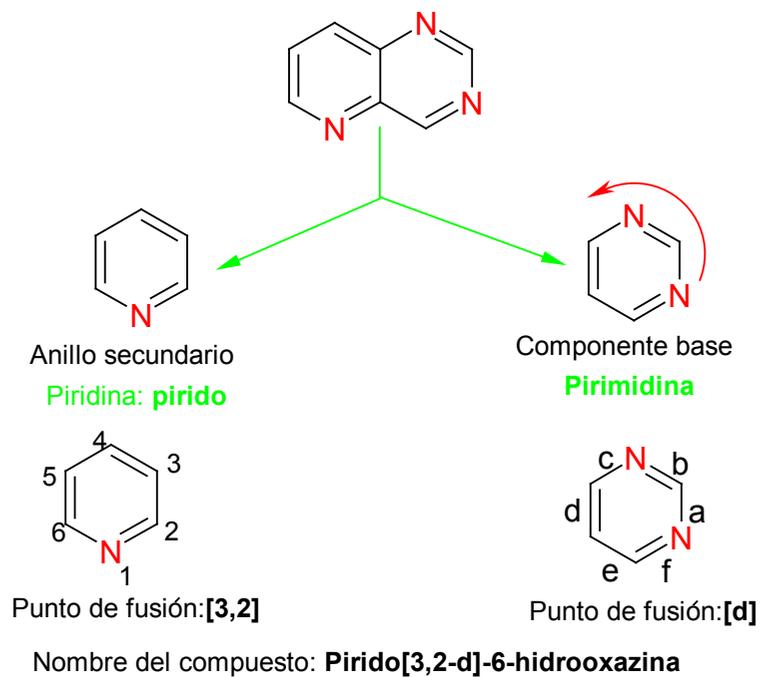
III. Si ambos heterociclos contienen el mismo heteroátomo, dar preferencia al heterociclo individual más grande.

Ejemplo 19:



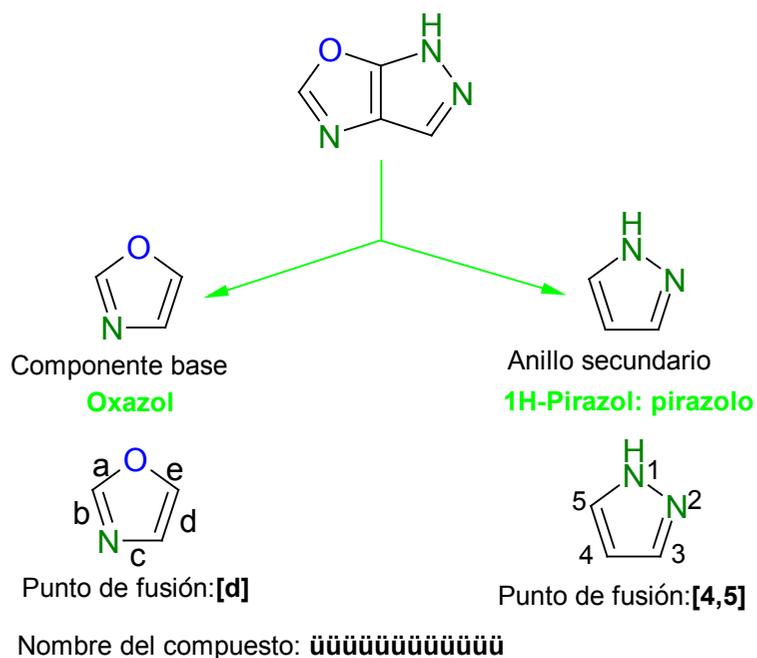
IV. Dar preferencia al heterociclo con el mayor número de heteroátomos.

Ejemplo 20:



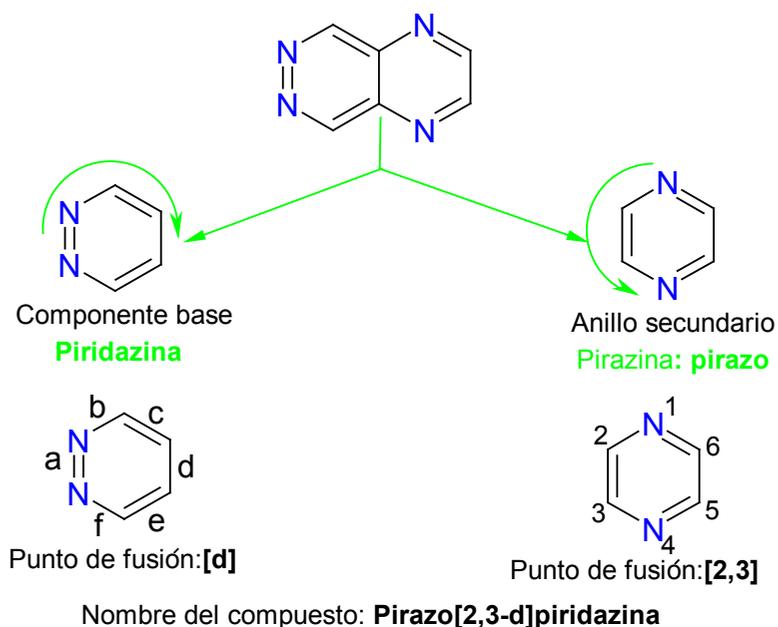
V. Dar preferencia al heterociclo con la mayor variedad de heteroátomos.

Ejemplo 21:



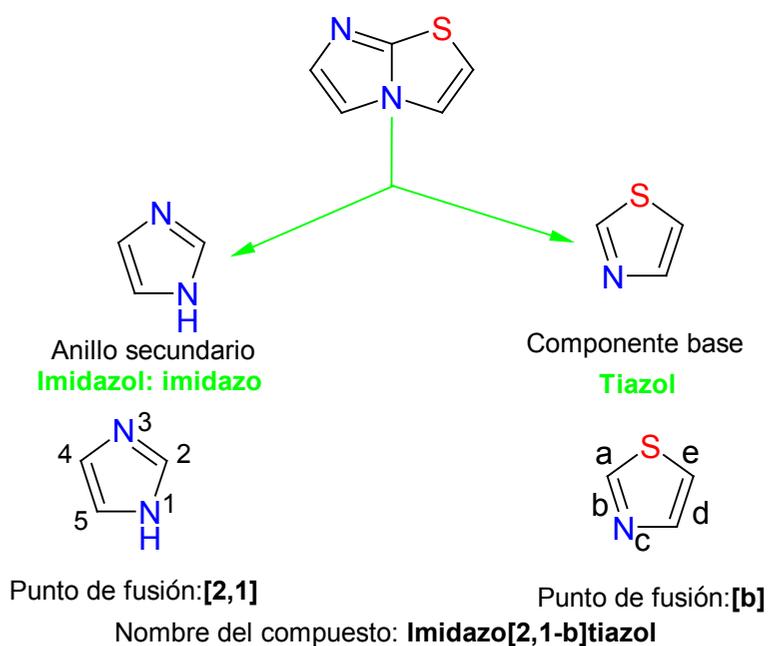
VI. Para heterociclos iguales con el mismo número y tipo de heteroátomos dar preferencia al que presente la menor combinación de números.

Ejemplo 22:



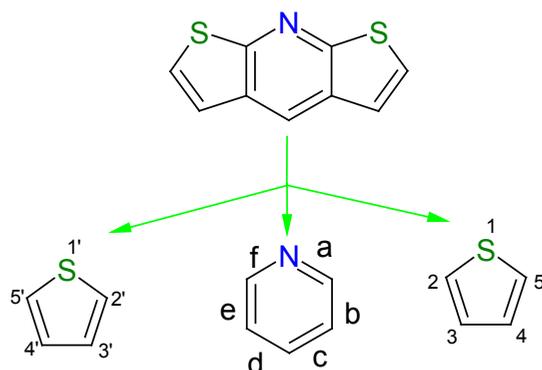
VII. Si una posición de fusión es ocupada por un heteroátomo, los nombres de los anillos fusionados se escogen de tal forma que ambos contengan a ese heteroátomo.

Ejemplo 23:



VIII. Si el sentido de la enumeración es seleccionable, dar prioridad al sentido de las manecillas del reloj.

Ejemplo 24:



Sustituyente fusionado: **Tiofeno**

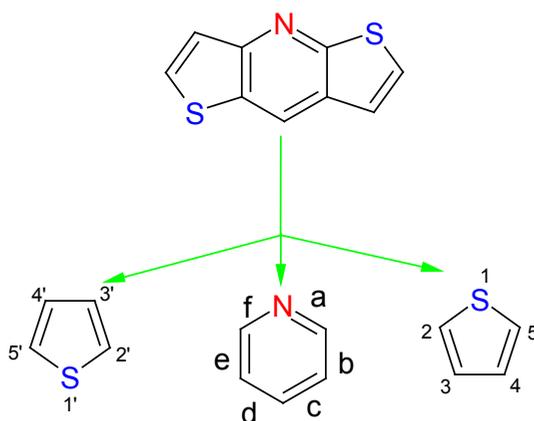
Prefijo: **Ditieno**

Compuesto base: **Piridina**

Posiciones de fusión: **[2,3-b; 3',2'-e]**

Nombre del compuesto: **Ditieno[2,3-b; 3',2'-e]piridina**

Ejemplo 25:



Sustituyente fusionado: **Tiofeno**

Prefijo: **Ditieno**

Compuesto base: **Piridina**

Posiciones de fusión: **[2,3-b; 2',3'-e]**

Nombre del compuesto: **Ditieno[2,3-b; 2',3'-e]piridina**

## 1.4 Nomenclatura de Reemplazamiento

Es una forma alternativa de nomenclatura sistemática que se basa en reemplazar uno o más átomos de carbono de un sistema carbocíclico por heteroátomos.

Compuestos monocíclicos:

- ❑ Se nombran anteponiendo al nombre del correspondiente hidrocarburo los términos acabados en “a” de la Tabla 1 precedidos de sus localizadores.
- ❑ La multiplicidad de un mismo heteroátomo en un anillo se indica con los prefijos: di-, tri-, tetra-, etc. colocados delante del término en “a”
- ❑ Cuando hay dos o más clases de términos en “a” se ordenan según el orden de preferencia de la Figura 1.8.

Para numerar el heterociclo se sigue el siguiente orden de preferencia:

- ❑ Se da el número más bajo a los heteroátomos.
- ❑ Se dan los números más bajos al conjunto de heteroátomos.
- ❑ Se dan los números más bajos a los enlaces múltiples.
- ❑ Se dan los números más bajos a los sustituyentes en su conjunto.
- ❑ Se dan los números más bajos a los sustituyentes en orden alfabético.

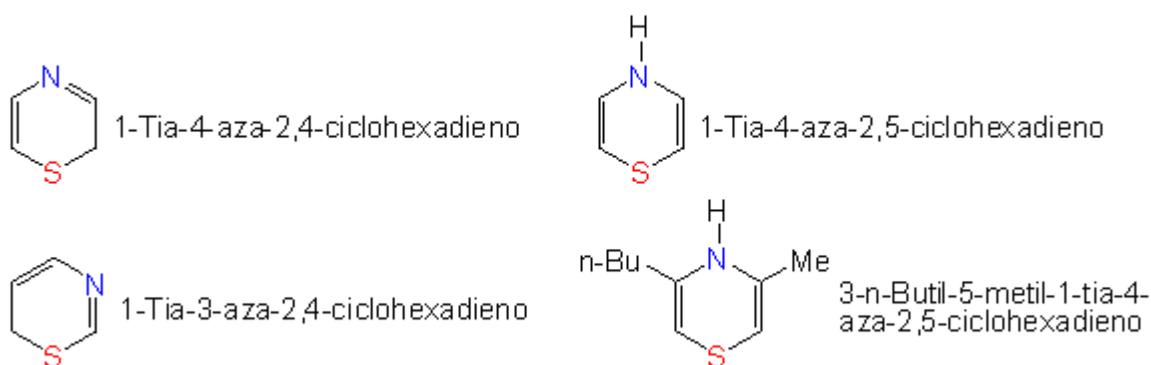


Figura 1.9 Ejemplos de la nomenclatura de reemplazamiento.

### 1.4.1.- Sistemas heterocíclicos condensados

Se nombran anteponiendo al nombre del correspondiente hidrocarburo los términos acabados en “a” de la Tabla 1, precedidos de sus localizadores. En este caso se mantiene la numeración del hidrocarburo independientemente de la posición de los heteroátomos, cuando hay posibilidad de elección se asignan los localizadores más bajos en el siguiente orden:

- a) Los heteroátomos en conjunto.
- b) Los heteroátomos en el orden de la Figura 1.8.
- c) Los enlaces múltiples.

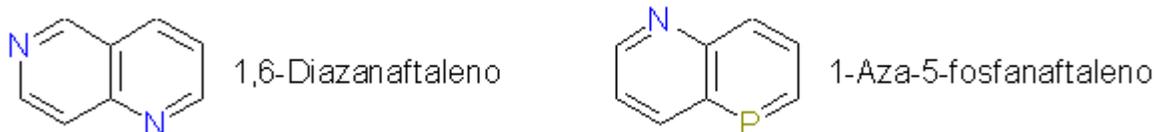


Figura 1.10 Ejemplos de la nomenclatura de reemplazamiento con anillos fusionados.

Cuando el hidrocarburo no contiene el número máximo de dobles enlaces no acumulados, se pueden utilizar los prefijos dihidro-, tetrahidro-,.....perhidro-, pero si se puede evitar se hace de las siguientes maneras:

- a) Usando nombres comunes admitidos para el estado de hidrogenación del compuesto.
- b) Usando el nombre del hidrocarburo con el número máximo de dobles enlaces no acumulados, pero aplicándolo al sistema heterocíclico dejando en él, el número máximo de dobles enlaces conjugados o aislados que permitan la existencia de los heteroátomos y grupos funcionales en el sistema. Cuando aún existan H adicionales se nombrarán con “nº+H” precediendo al término en “a”

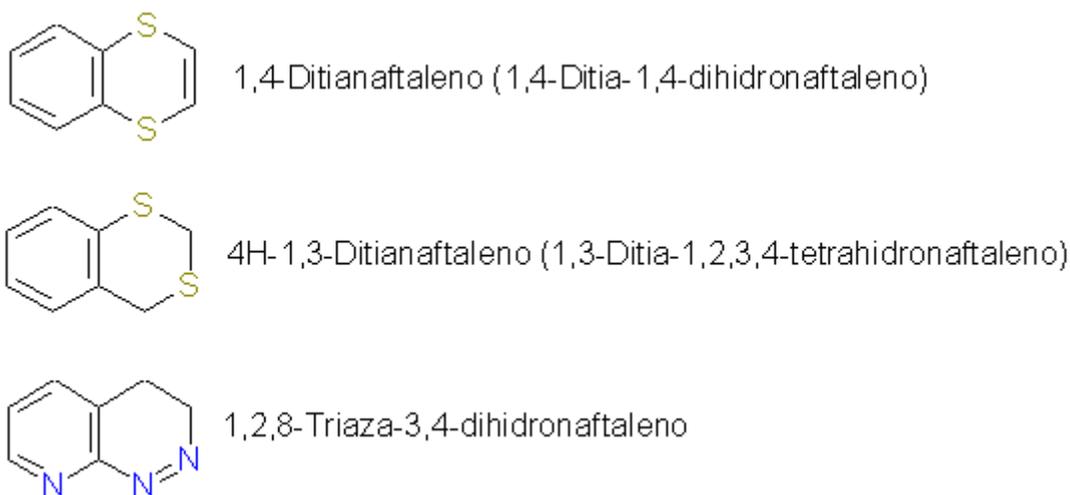


Figura 1.11 Ejemplos de la nomenclatura de reemplazamiento con anillos fusionados parcialmente insaturados.



## Capítulo 2

**Compuestos heterocíclicos insaturados de cinco miembros con un heteroátomo**

---

## 2.1 Heterociclos saturados

Aún cuando existe una gran cantidad de heterociclos saturados de importancia comercial, la química de estos compuestos es muy similar a la correspondiente de los compuestos acíclicos con heteroátomos como grupos funcionales, así por ejemplo: el tetrahidrofurano o el pirano tienen un comportamiento químico similar a los éteres, y la pirrolidina o la piperidina se comportan como aminas (Figura 2.1).

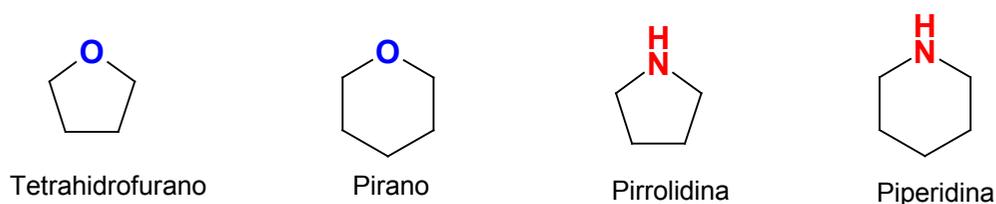


Figura 2.1.- Estructura de heterociclos saturados.

En cambio, en los heterociclos insaturados, los heteroátomos confieren propiedades físicas y químicas particulares a todos los átomos del heterociclo, así por ejemplo: la piridina presenta reacciones de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ) sobre los carbonos 3 y 5 preferentemente, y también es ligeramente básica sobre el nitrógeno (Figura 2.2).

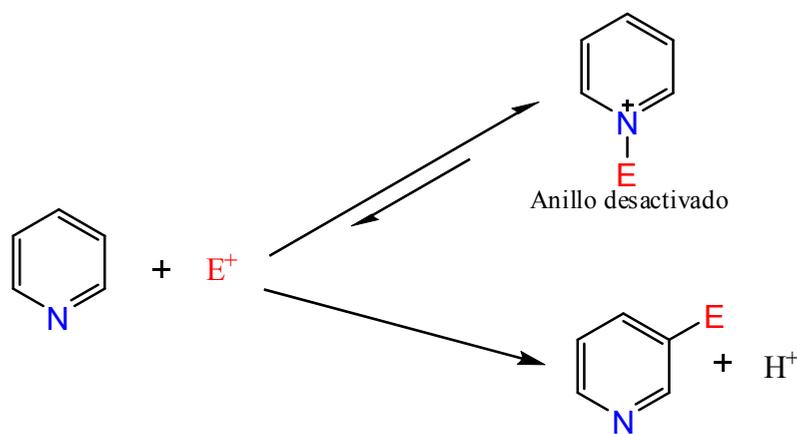


Figura 2.2.- Equilibrio piridina-electrófilo en la  $S_EAr$  de la piridina.

## 2.2 Características generales de heterociclos insaturados de cinco miembros con un heteroátomo

En este capítulo analizaremos los métodos de síntesis y comportamiento químico del furano, tiofeno y pirrol, así como del benzofurano, benzotiofeno y el indol, que son compuestos en los cuales el heterociclo de cinco miembros se encuentra fusionado al benceno (Figura 2.3).



Figura 2.3 Ejemplos de heterociclos aromáticos de cinco miembros.

En estos heterociclos todos los átomos que forman el anillo presentan hibridación  $sp^2$ , en el orbital p del heteroátomo hay un par de electrones, este orbital está conjugado con los orbitales p de los dobles enlaces, generando un anillo plano con seis electrones  $\pi$ , y por lo tanto un sistema aromático (Figura 2.4).

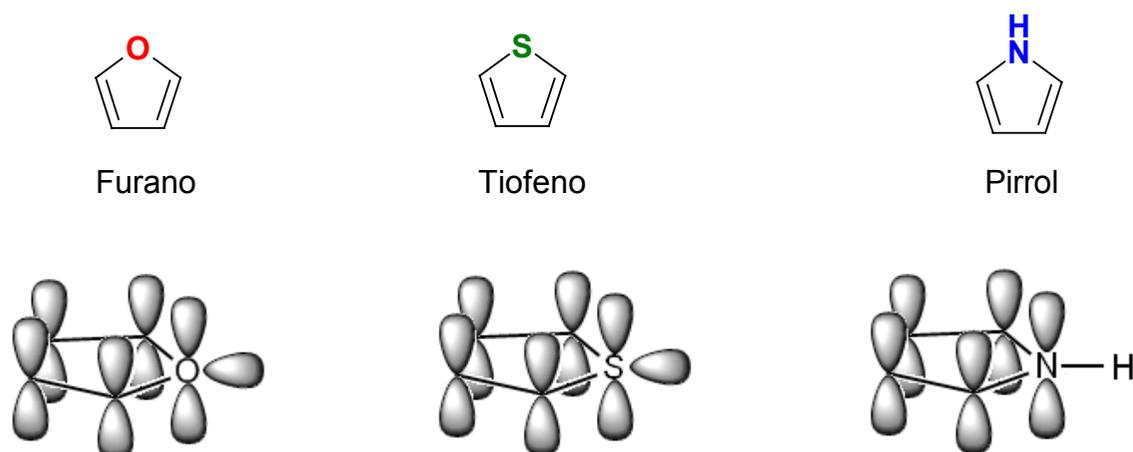


Figura 2.4 Estructura y orbitales  $\pi$  de algunos heterociclos aromáticos de cinco átomos.

Estos sistemas conjugados cumplen con la regla de Hückel ( $4n + 2$ ) para los sistemas aromáticos, además sus electrones se encuentran girando sobre todos los átomos del anillo, razón por lo cual estos compuestos presentan estabilidad por aromaticidad similar a la observada en el benceno (por la resonancia de sus electrones  $\pi$ ). El benceno tiene una estabilidad por su carácter aromático de 36 kcal/mol (estabilidad por resonancia), esta estabilidad es la que ocasiona que el benceno no presente reacciones de adición (se destruiría su carácter aromático) y sólo presente reacciones de sustitución electrofílica aromática en la cual no se destruye su carácter aromático (Figura 2.5).

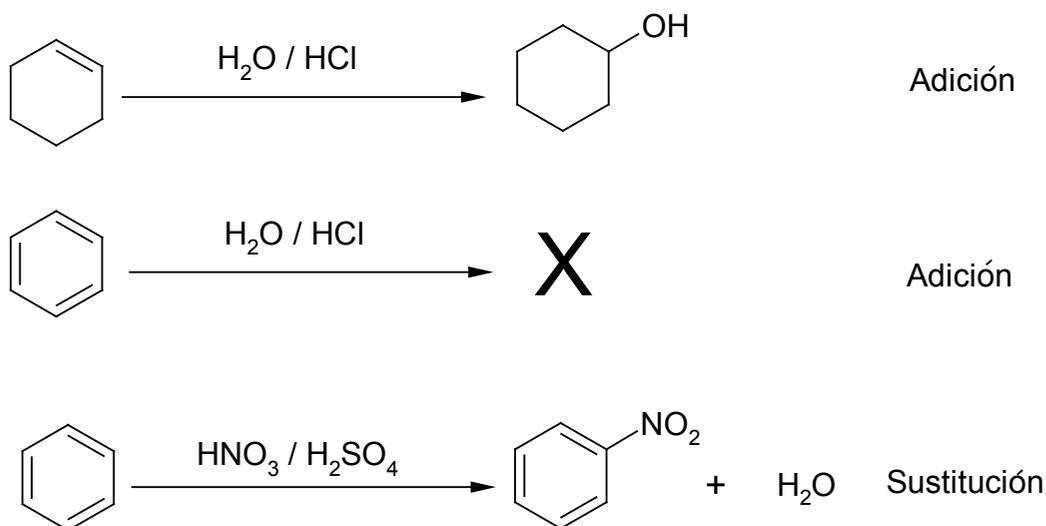


Figura 2.5 Reacciones de compuestos insaturados de seis átomos.

La estabilización por resonancia del furano, tiofeno y pirrol determinada por cálculos teóricos se presenta en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1 Energías de aromaticidad de algunos heterociclos de cinco miembros comparadas con el benceno.

Compuesto	Estabilización por resonancia	
	kcal/mol	kJ/mol
Benceno	35.9	150
Tiofeno	29.1	122
Pirrol	21.6	90
Furano	16.2	68

De los datos presentados en la Tabla 1 se observa que la estabilización por resonancia de los heterociclos de cinco átomos es menor a la observada para el benceno, esto se debe a que el tiofeno, furano y pirrol tienen seis electrones  $\pi$  soportados por solo 5 átomos. Lo cual genera que estos compuestos sean más susceptibles a presentar reacciones de adición respecto al benceno.

Debido a la mayor energía de resonancia del tiofeno respecto al furano y pirrol, este compuesto es mucho menos reactivo frente a electrófilos, pero entre 1000 y 10000 más reactivo que el benceno.

## 2.3 Furano

El furano es un líquido incoloro, inflamable, de olor agradable, su punto de ebullición es de 31.5 °C, es poco soluble en agua, es muy estable a temperatura ambiente, es toxico y puede ser cancerígeno. Este compuesto es fácilmente accesible y su mayor importancia deriva en ser la fuente principal para la producción industrial de tetrahidrofurano (THF), disolvente muy utilizado en reacciones anhidras (secas); se utiliza como base química para la síntesis de lacas, barnices, pinturas, agroquímicos y fármacos. En la naturaleza existen compuestos que tienen dentro de su estructura el heterociclo del furano, entre ellos, por ejemplo se tiene a la vitamina C o ácido ascórbico (Figura 2.6).

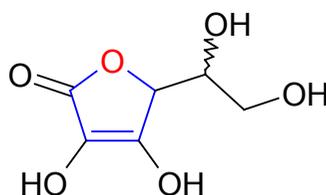


Figura 2.6 Estructura de la vitamina C.

### 2.3.1.- Síntesis industrial del furano

Industrialmente este compuesto se obtiene de la descarboxilación catalítica del furfural, compuesto obtenido a partir de aldopentosas (D-ribosa, D-arabinosa, D-xilosa y D-lixosa) que se encuentran en los desechos de la industria agrícola (Figura 2.7).

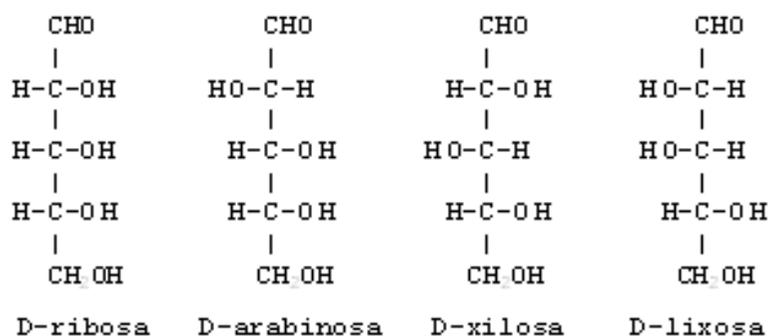
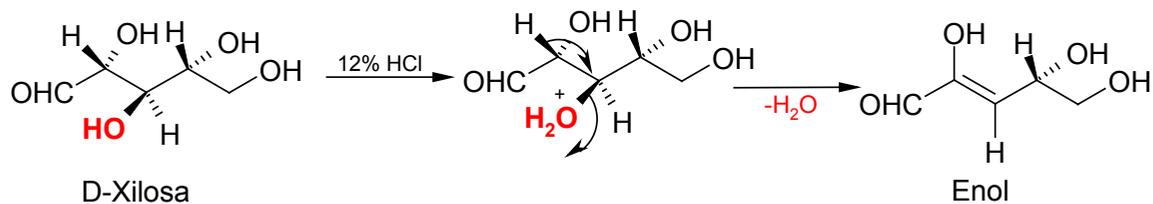


Figura 2.7 Estructura de algunas aldopentosas.

En este proceso de síntesis, se mezclan los desechos agrícolas con ácido y se les aplica calor para producir por eliminación de una molécula de agua (por la protonación de un grupo -OH), un doble enlace C=C, en el alqueno, uno de los carbonos vinílicos está unido a un grupo -OH, el cual presenta un equilibrio tautomérico ceto-enólico con una marcada preferencia hacia el toutómero ceto (Figura 2.8).



Equilibrio tautomérico ceto-enol

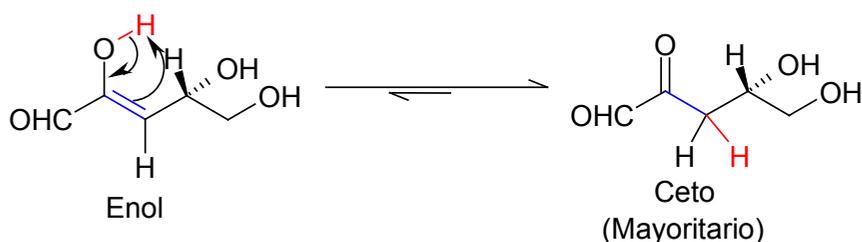


Figura 2.8 Primer etapa en la síntesis industrial del furano.

El ácido favorece la eliminación de otro grupo hidroxilo (por eliminación de agua) del tautómero ceto para formar una aldocetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (Figura 2.9).

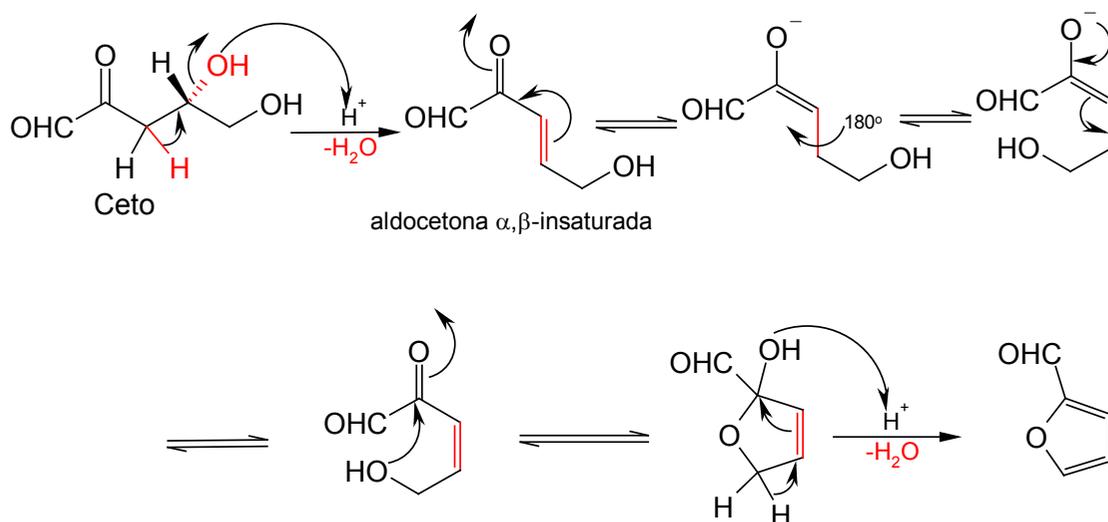


Figura 2.9 Segunda etapa en la obtención industrial del furano.

El 2-furaldehído se oxida hasta el ácido (ácido furano-2-carboxílico), utilizando oxígeno molecular, hidróxido de sodio y un catalizador (amalgama de  $\text{Cu}_2\text{O}/\text{Ag}_2\text{O}$ ), luego se calienta hasta  $200\text{ }^\circ\text{C}$ , para que el carboxilo se elimine como bióxido de carbono (Figura 2.10).

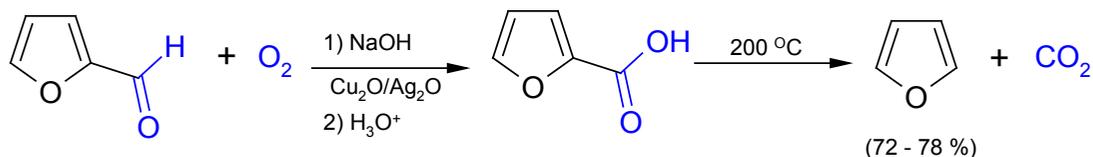


Figura 2.10 Tercer etapa de la síntesis industrial del furano.

### 2.3.2 Síntesis de laboratorio del furano

Para lo obtención en el laboratorio del furano los métodos más utilizados son el de Paal-Knorr y el de Feist-Benary.

#### 2.3.2.1 Síntesis del furano por el método de Paal-Knorr

En este método el furano se obtiene por la ciclación de compuestos 1,4-dicarbonílicos utilizando como catalizador un ácido (Figura 2.11).

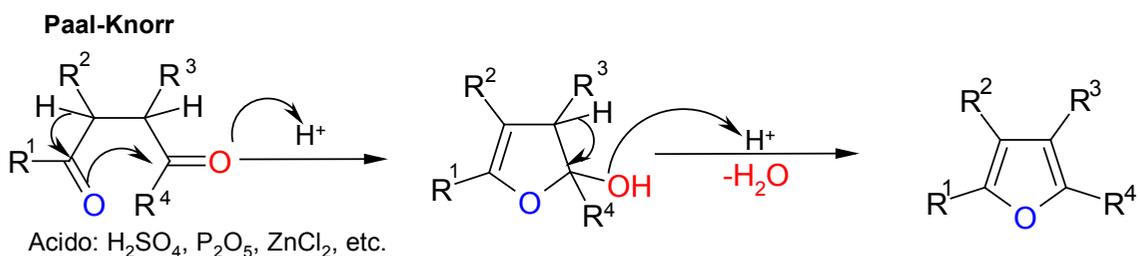


Figura 2.11 Síntesis general del furano por el método de Paal-Knorr.

En la reacción de la Figura 2.11, se observa que el protón ácido inicia la reacción al coordinarse a uno de los oxígenos polarizando el doble enlace  $\text{C}=\text{O}$ , lo cual propicia el ataque del par de electrones del oxígeno del grupo carbonilo vecino para formar el heterociclo y formar un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$ , la posterior eliminación de una molécula de agua es termodinámicamente favorable debido a que al formarse un segundo doble enlace en el heterociclo, este adquiere estabilidad por el carácter aromático.

Los grupos unidos a los carbonos del heterociclo ( $\text{R}^1$  a  $\text{R}^4$ ) pueden ser hidrógenos o los grupos funcionales que se necesiten, de ahí la importancia de este método en la síntesis orgánica, si se requieren furanos sin sustituyentes es recomendable utilizar compuestos con aldehídos como grupos carbonilos. En la Figura 2.12 se presenta la formación del furano utilizando el 1,4-dibutanal con un ácido.

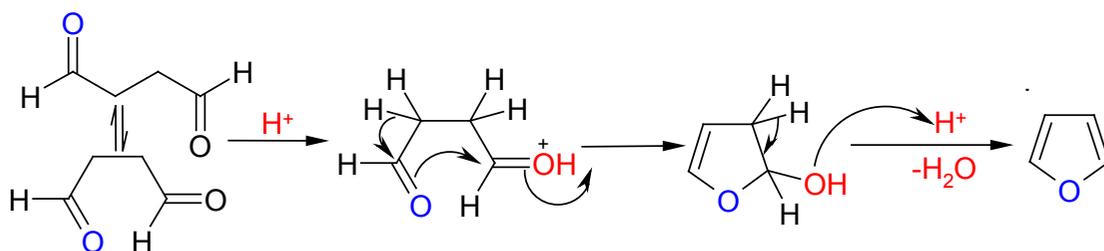


Figura 2.12.- Síntesis del furano por el método Paal-Knorr.

### 2.3.2.2 Síntesis del furano por el método de Feist-Benary

En el método propuesto por Franz Feist y Erich Benary, se hacen reaccionar  $\alpha$ -halocetonas con compuestos 1,3-dicarbonílicos (Figura 2.13). Los protones sobre un carbono  $\alpha$  de 1,3-dicarbonilos presentan un alto grado de acidez, esto hace posible que la piridina (base débil) inicie la reacción al formar el ión enolato. Una vez formado este ión, se adiciona la  $\alpha$ -halocetona para continuar la reacción.

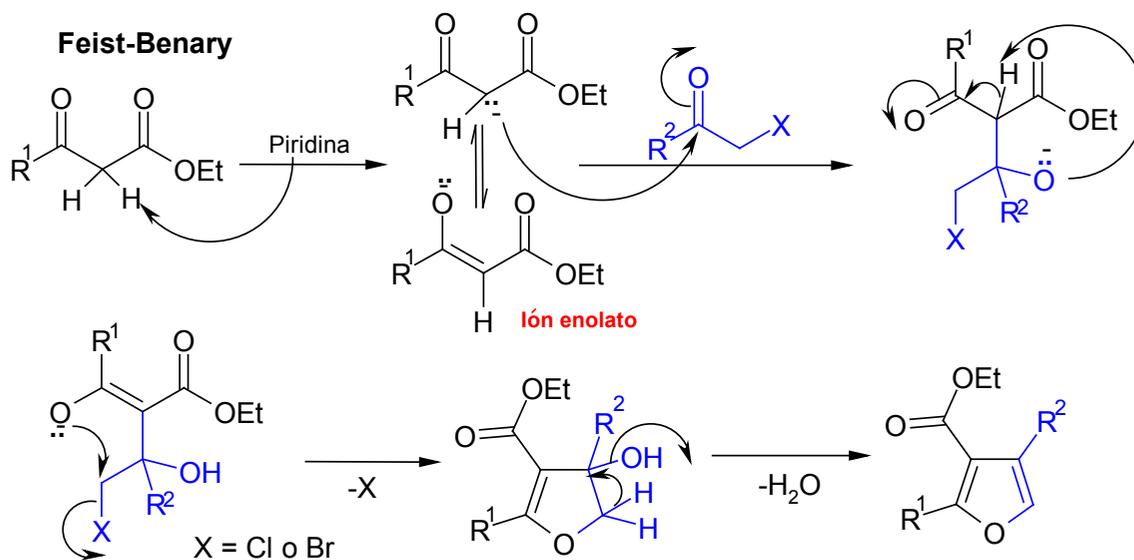


Figura 2.13 Mecanismo general para la síntesis del furano por el método de Feist-Benary.

Al igual que en el método de Paal-Knorr, cuando se requiere el furano sin sustituyentes, se deben utilizar reactivos en los cuales el grupo carbonilo sea aldehído. En la Figura 2.14 se muestra la síntesis del furano-3-carbaldehído. El carbonilo sobre el carbono 3 se puede eliminar como  $\text{CO}_2$  (Figura 2.10).

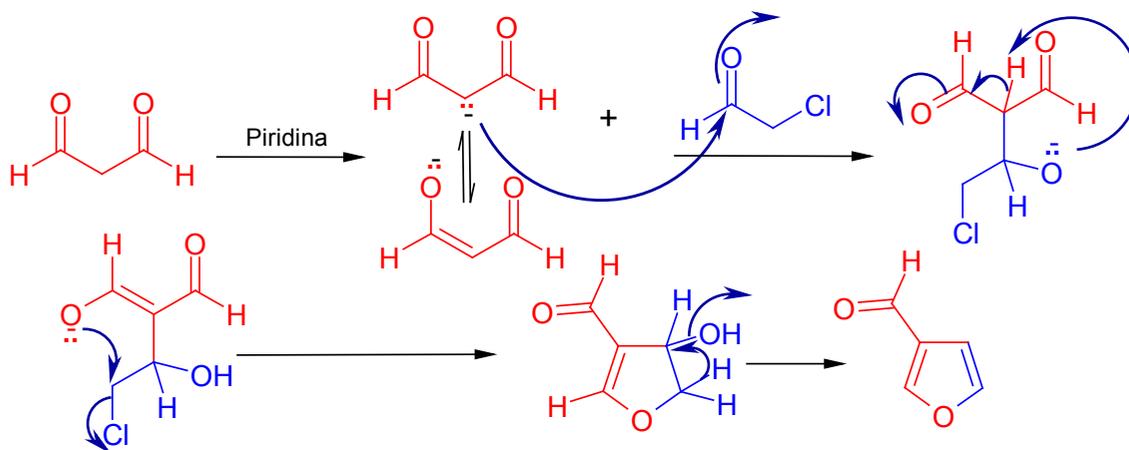


Figura 2.14 Mecanismo para la síntesis del furano por el método de Feist-Benary.

### 2.3.3 Distribución de la densidad electrónica en el furano

El furano es un compuesto aromático (cumple con la regla de Hückel), y los seis electrones  $\pi$  se encuentran girando sobre los cinco átomos del anillo. Sin embargo, no todos los átomos del ciclo tienen la misma densidad electrónica, ya que como el oxígeno es más electronegativo que el carbono, atrae hacia él la nube electrónica generando dos polos (Figura 2.15).

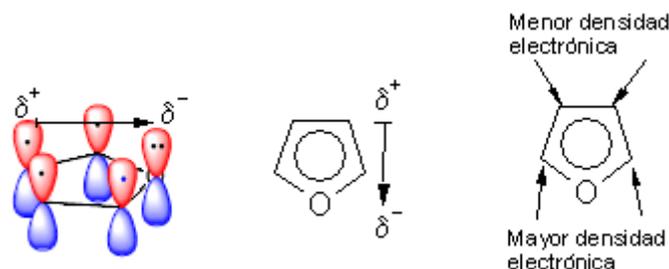


Figura 2.15 Orbitales y densidad electrónica del furano.

En la Figura 2.15 se observa que los carbonos C2 y C5 tienen mayor densidad electrónica respecto a C3 y C4, por lo cual es de esperar que el ataque electrofílico se presente sobre C2 o C5 en una relación de 6000:1 (Figura 2.16).

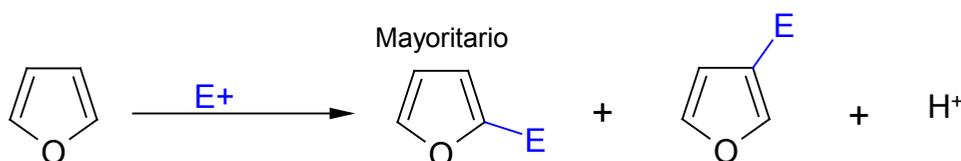


Figura 2.16 Sustitución aromática electrofílica del furano.

## 2.3.4 Reacciones del furano

### 2.3.1 Reacciones de sustitución electrofílica

El furano como todo sistema aromático presenta reacciones de sustitución electrofílica aromática ( $S_EAr$ ), sin embargo, dado que 5 átomos tienen 6 electrones  $\pi$ , hay una desproporción entre electrones y átomos. Lo anterior genera un sistema con los electrones aromáticos parcialmente sueltos y un carácter aromático bajo. Esto explica el porqué frente a electrófilos el furano presenta cierta tendencia a dar productos de adición y no de sustitución. El furano es más de 100000 veces más reactivo que el benceno, por lo cual las condiciones de reacción para favorecer la sustitución electrofílica aromática deben ser suaves, ya que cuando el furano se mezcla con electrófilos fuertes o se calienta se obtienen productos de adición.

En la Figura 2.16, se presentó la reacción general de la  $S_EAr$  del furano frente a un electrófilo, en la cual se observa que el isómero mayoritario es el resultante del ataque del electrófilo a C2, esto se debe a la mayor densidad electrónica de este carbono y a la mayor estabilidad del intermediario catiónico que se forma después del ataque electrofílico sobre este carbono (la carga positiva se distribuye sobre tres átomos).

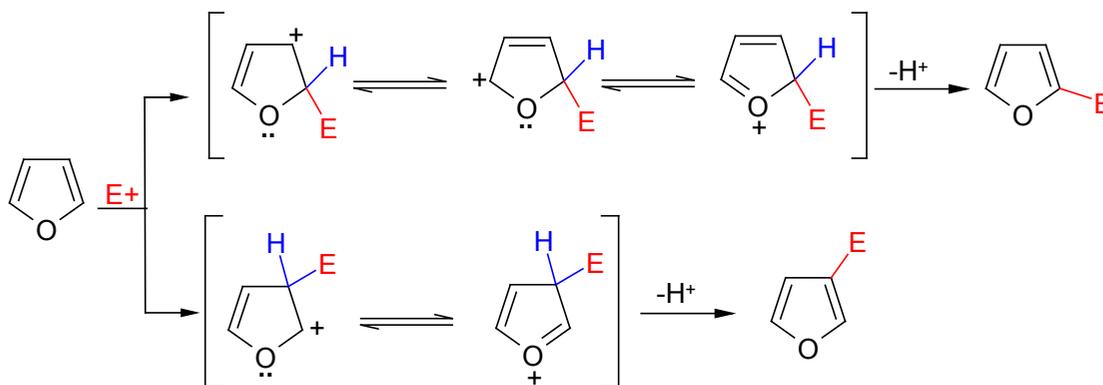


Figura 2.17 Intermediarios catiónicos en la  $S_EAr$  en los diferentes carbonos del furano.

En la Figura 2.17 se observa que en el ataque del electrófilo sobre el carbono 2, la carga positiva del intermediario se encuentra distribuida sobre tres átomos (incluido el oxígeno) lo cual hace un catión estable. En cambio en el ataque electrofílico sobre el carbono 3, la carga positiva del catión intermediario se encuentra distribuida sólo en dos átomos, esto disminuye su estabilidad, lo cual incrementa la energía de activación para su formación.

Lo anterior se hace más evidente al observar el diagrama de energía del estado de transición del ataque electrofílico en ambos carbonos (Figura 2.18), como el catión producto del ataque sobre C2 es más estable tiene una menor energía de formación.

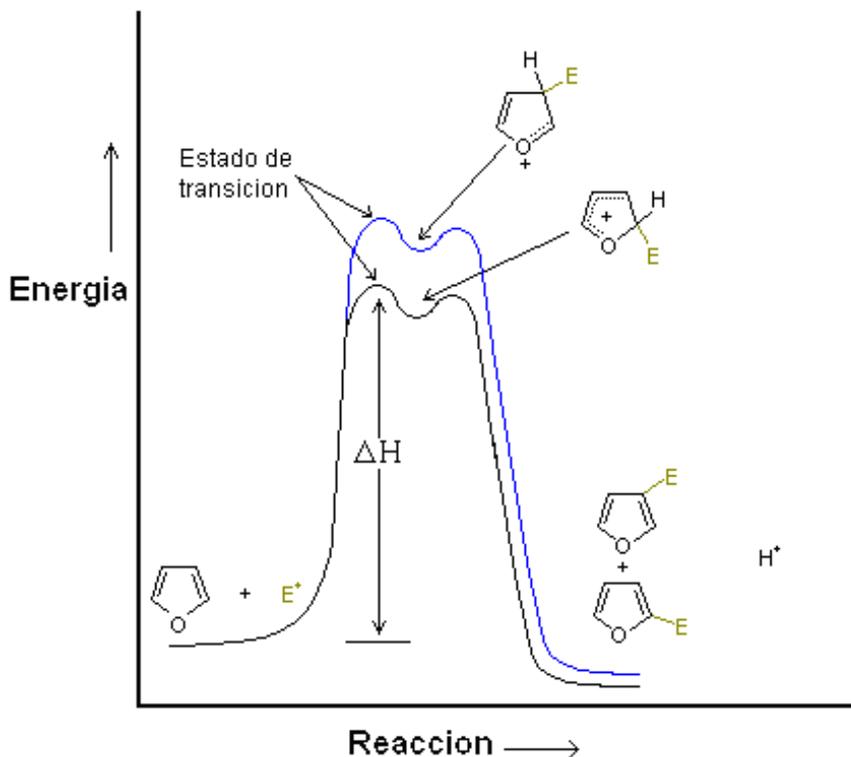


Figura 2.18.- Diagrama de energía de activación para la  $S_EAr$  en los diferentes carbonos del furano.

### 2.3.4.2 Protonación

El furano es relativamente estable frente ácidos halogenados acuosos en concentraciones de 1% hasta 13%. En la Figura 2.19 se observa que en presencia de este tipo de ácidos, el furano se protona sobre el carbono 2 (en menor proporción sobre el oxígeno), sin embargo la reacción es reversible.

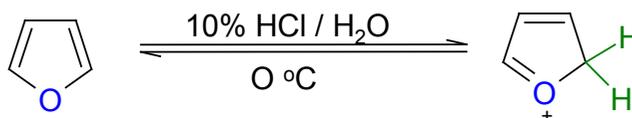


Figura 2.19 Reacción de protonación del furano en ácido clorhídrico al 10%.

A 100 °C y en presencia de ácidos halogenados diluidos (en concentraciones mayores al 2%), el anillo del furano se descompone, lo cual se debe a que en estas

condiciones se protona el carbono 3, esto facilita el ataque del oxígeno del agua (Figura 2.20) y la ruptura del heterociclo.

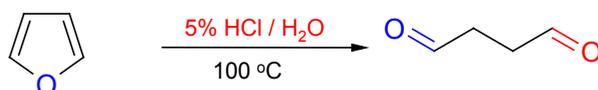


Figura 2.20.- Apertura del anillo del furano por un ácido diluido.

En la figura 2.21, se presenta el mecanismo de la descomposición del furano por un ácido acuoso.

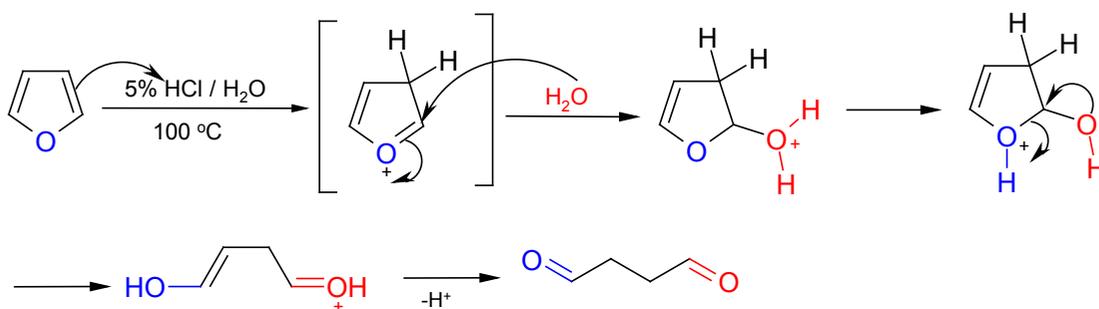


Figura 2.21.- Mecanismo de apertura del furano con un ácido acuoso.

El furano protonado sobre el C3 del heterociclo, es más susceptible al ataque de nucleófilos sobre el C2 y posterior apertura del anillo (Figura 2.22).

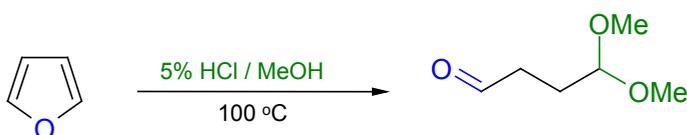


Figura 2.22 Apertura del furano por un ácido en metanol.

### 2.3.4.3 Halogenación

De las reacciones de halogenación del furano, la única reacción que puede ser controlada es la bromación, en la cloración y fluoración se obtienen compuestos polihalogenados productos de adición electrofílica o de  $S_EAr$ . En la bromación del furano a temperatura ambiente (21 °C), se obtiene el 2-bromofurano como producto principal cuando se utiliza tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) como disolvente (Figura 2.23).

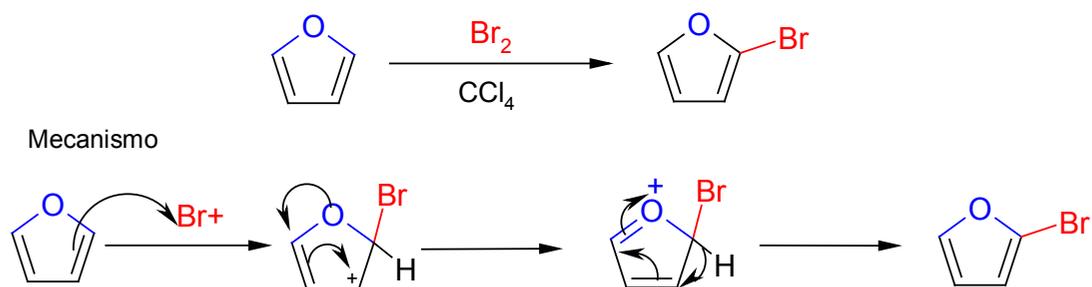


Figura 23.- Representación de la reacción y mecanismo de la bromación del furano.

Si en lugar de  $\text{CCl}_4$  se utiliza metanol como disolvente, se obtiene un furano disustituido en las posiciones 2 y 5 por un átomo de Br y un grupo metoxilo (Figura 24). Esto se debe a que durante la formación del intermediario catiónico el  $-\text{OH}$  del metanol actúa como nucleófilo.

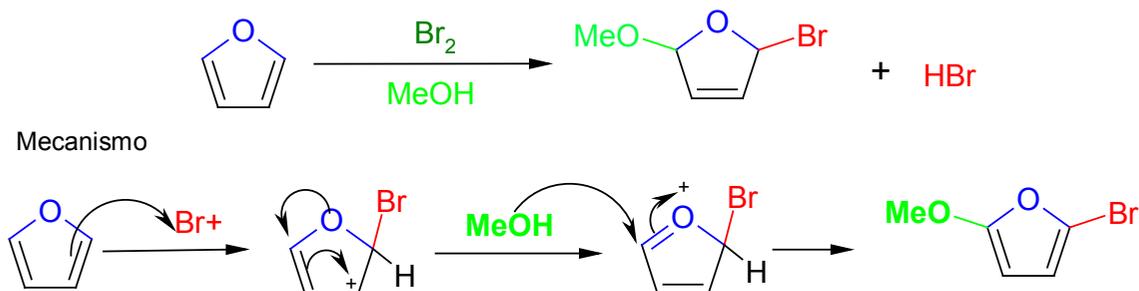


Figura 24.- Representación de la reacción y mecanismo de la bromación del furano en metanol.

#### 2.3.4.4.- Nitración

En la nitración del furano no se puede utilizar la mezcla  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  que se utiliza para nitrar al benceno, ya que estos ácidos lo polimerizan o descomponen. Se deben utilizar reactivos (electrófilos) menos fuertes (Figura 25), como el acetato nitroso ( $\text{AcO-NO}_2^+$ ) o el tetrafluoroborato nitroso ( $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ ).

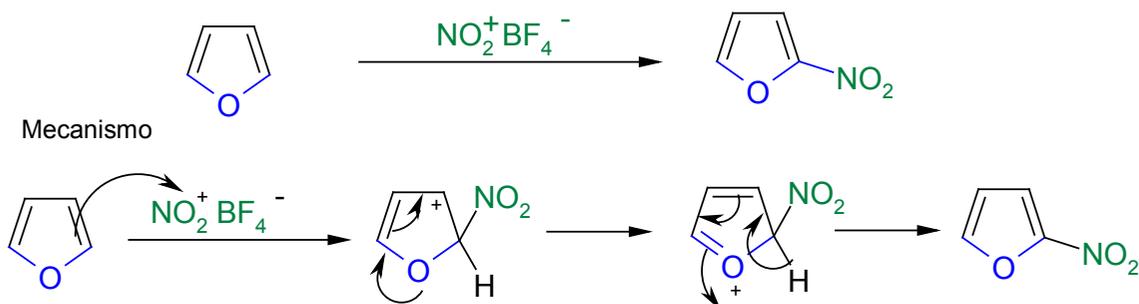


Figura 25.- Representación del mecanismo de la nitración del furano.

### 2.3.4.5 Sulfonación

En la sulfonación del furano se utiliza el complejo  $\text{SO}_3$ -piridina, el producto principal de esta reacción está di-sustituido en las posiciones 2 y 5 (Figura 2.26).

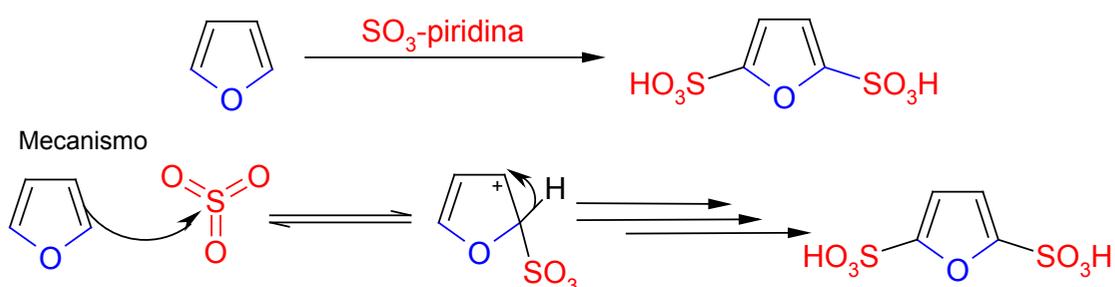


Figura 2.26 Sulfonación del furano.

### 2.3.5 Reacciones de sustitución electrofílica en furanos sustituidos

#### 2.3.5.1 Furanos sustituidos en sobre el carbono dos (C2).

Al igual que en el benceno los grupos unidos al anillo del furano, pueden activar o desactivar el heterociclo frente al ataque de electrófilos. Así mismo, la activación o desactivación no es la misma en las diferentes posiciones del heterociclo respecto al heteroátomo y al sustituyente. Si el grupo unido al anillo es electroattractor y se encuentra sobre C2, el ataque electrofílico se llevara acabo preferentemente sobre C4 (Figura 2.27), y si es activante el ataque será sobre C5.

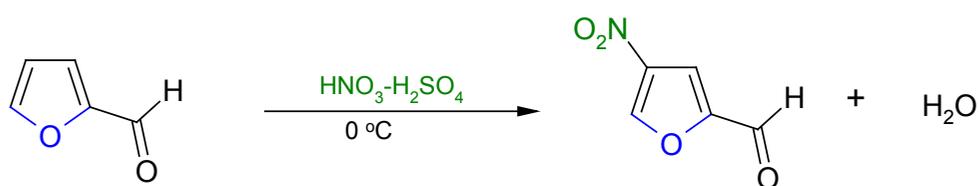


Figura 2.27  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  sobre el furano sustituido.

El furano con un grupo electroattractor (desactivante) sobre C2, se encuentra en equilibrio con las estructuras que se presentan en la figura 2.28.

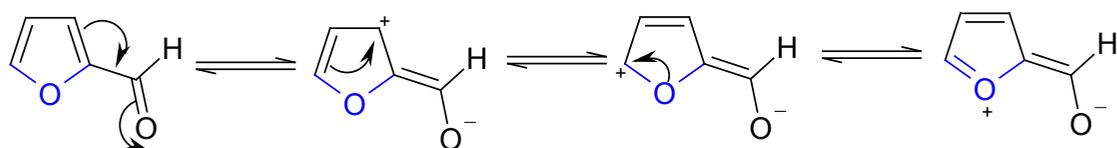


Figura 2.28 Equilibrio tautomérico de 2-furaldehído.

En el equilibrio químico presentado en la Figura 2.28, se observa que en ningún momento la carga positiva se ubica sobre C4, por lo tanto, esta es la posición con mayor densidad electrónica y la más susceptible al ataque electrofílico.

En la Figura 2.29, se presentan las diferentes formas catiónicas de los intermediarios formados por el ataque electrofílico (sobre c/u de los tres carbonos diferentes) a un furano sustituido con un grupo electroattractor sobre C2. Cuando el ataque es sobre C3 o C5 se forma un intermediario que es particularmente inestable debido a que la carga positiva se ubica sobre el carbono unido al grupo electroattractor, esto incrementa la energía de activación que se requiere para formarlo. En cambio, cuando el ataque es sobre C4 el intermediario inestable no se forma.

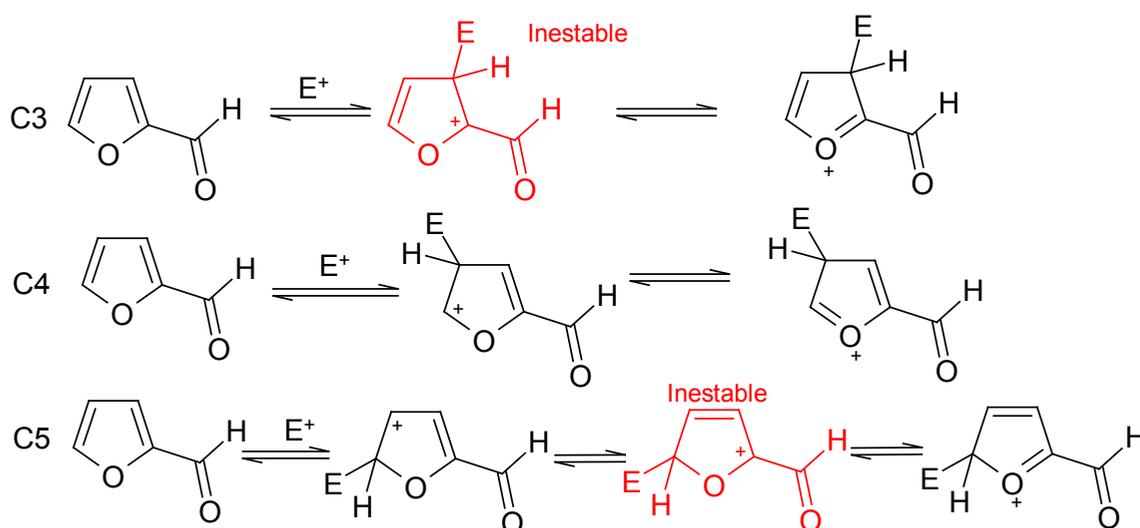


Figura 2.29 Cationes intermediarios formados durante el ataque electrofílico sobre los diferentes carbonos del 2-furaldehído.

Cuando el sustituyente unido al furano es activante (electrodonador) y está unido al carbono dos, el ataque electrofílico es sobre C3 o C5 preferentemente (Figura 2.30), con una marcada preferencia sobre C5.

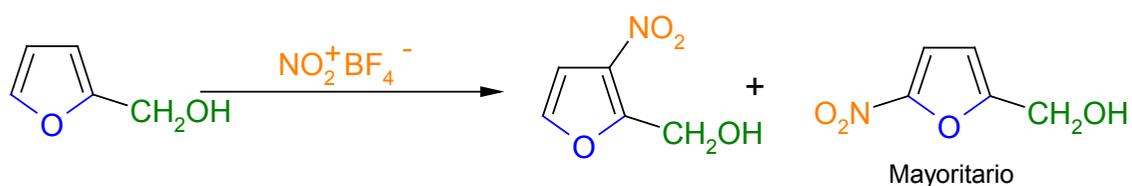


Figura 2.30 Regioselectividad en la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  del furano sustituido en C2 con un grupo activante.

La razón por la cual el furano con un grupo activante en C2 presenta las selectividades observadas en la Figura 2.30, se debe a la estabilidad de los carbocationes intermedios formados durante el proceso de sustitución. En la Figura 2.31 se presentan los diferentes intermedios producto del ataque electrofílico a los diferentes carbonos del heterociclo, cuando el ataque es sobre C3 o C5, hay un intermediario particularmente estable debido a que es un carbocatión terciario y además se encuentra sobre un grupo electrodonador que ayuda a estabilizar la carga positiva, la preferencia de los electrófilos por C5 se debe a que el intermediario formado es ligeramente más estable porque la carga se distribuye sobre más átomos.

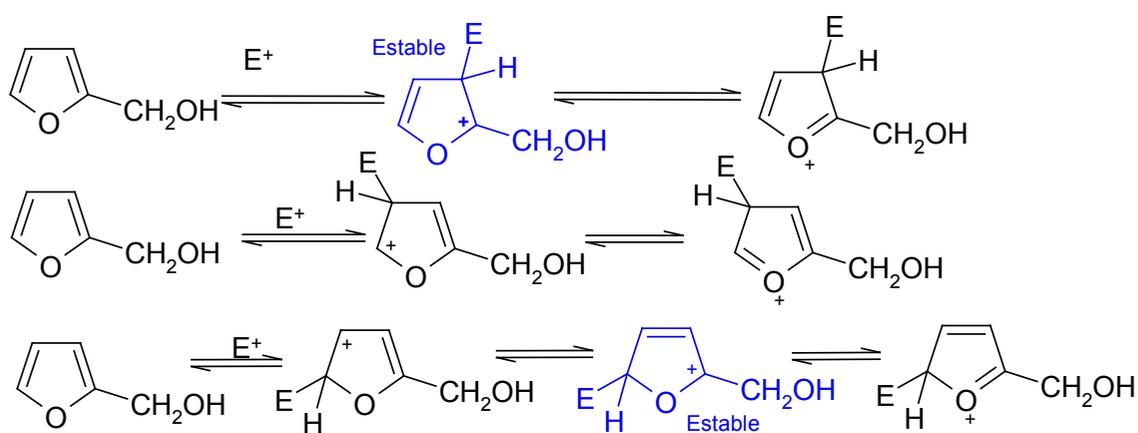


Figura 2.31 Cationes intermedios formados durante el ataque electrofílico sobre los diferentes carbonos del 2-(hidroximetil)furano.

### 2.3.5.2 Furanos sustituidos en C3

Si el sustituyente unido al anillo alifático se encuentra unido sobre los carbonos 3 o 4, las posiciones favorecidas para el ataque electrofílico dependerá del carácter del sustituyente; si es activante, se favorece el ataque del electrófilo sobre el carbono 2, si es desactivante se favorece el ataque sobre C5 o C4 (Figura 2.32).

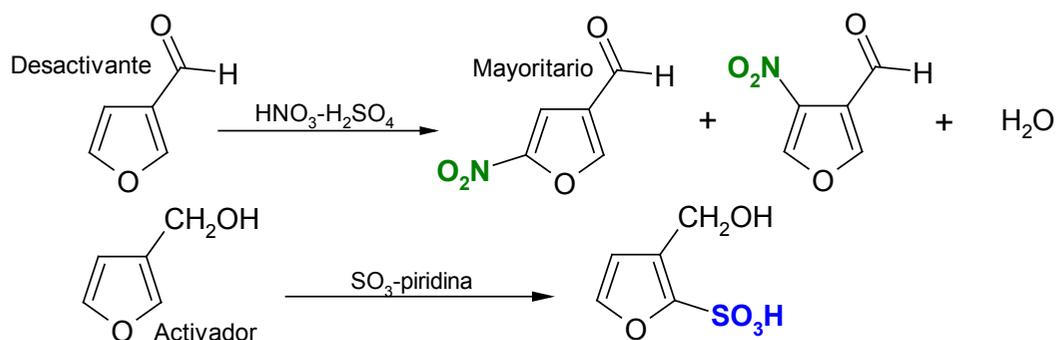


Figura 2.32 Regioselectividad de la  $S_EAr$  en furanos C3-sustituidos.

Las razones por las cuales el furano sustituido en C3 presenta las selectividades observadas en la Figura 2.32, se debe a la estabilidad de los carbocationes intermedios formados durante el proceso de sustitución.

### 2.3.6 Reacciones del furano con bases

El furano reacciona con alquiluros de litio que extraen los protones de C2 y C5, produciendo 2,5-dilitiofurano (Figura 2.33). Los furanos con un grupo electroatrayente son más reactivos frente a alquiluros de litio.

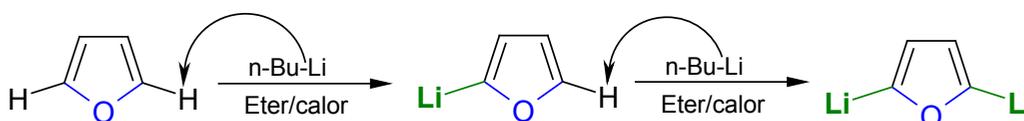


Figura 2.33 Reacción del furano con el n-butilitio (n-BuLi).

El 2,5-dilitiofurano es muy inestable, generalmente se sintetiza para ser utilizado in situ en reacciones nucleofílicas (Figura 2.34).

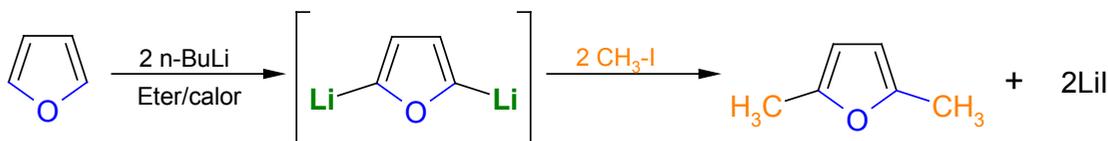


Figura 2.34 Reacción de 2,5-dilitiofurano con electrófilos.

Los furanos con uno o más grupos electroatrayentes producen derivados litiados más estables, estos pueden ser aislados y almacenados a baja temperatura (Figura 2.35).

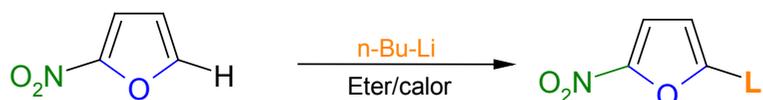


Figura 2.35 Obtención de metalfuranos sustituidos con un grupo electroatrayente.

### 2.3.7 Reacciones de sustitución nucleofílica

Los furanos sustituidos con un grupo electroatrayente y un grupo saliente presentan reacciones de sustitución nucleofílica. Así por ejemplo, en el 5-bromo-2-nitrofurano es posible sustituir al bromo con diferentes nucleófilos (Figura 2.36).

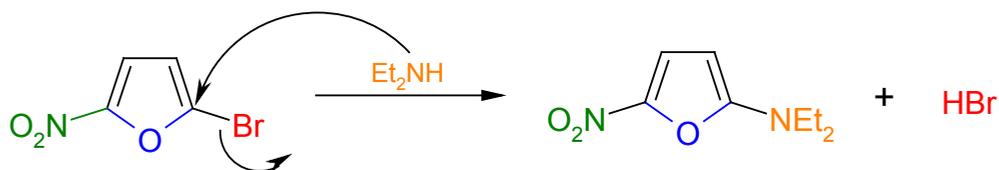


Figura 2.36 Sustitución nucleofílica del 5-bromo-2-p-nitrofurano.

En el 5-nitro-2-furaldehído es posible desplazar al grupo nitro con azida de sodio u otros nucleófilos (Figura 2.37).

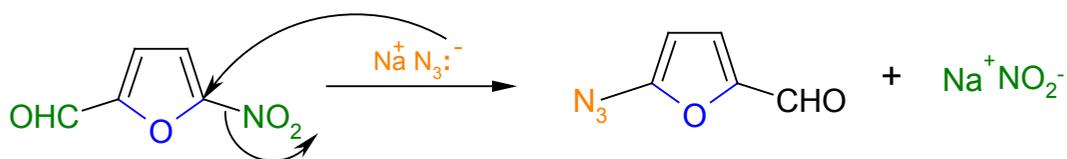


Figura 2.37.- Sustitución nucleofílica en el 5-nitro-2-furaldehído.

### 2.3.8 Reacciones de cicloadición del furano

Los compuestos insaturados a presión elevada (10 a 50 atm) o altas temperaturas (100 a 200 °C) presentan un comportamiento químico diferente al normal, pues pueden adicionarse entre sí para formar compuestos cíclicos, a estas reacciones se les conoce como reacciones de cicloadición. La reacción más común, es aquella en la cual se forma un anillo de seis miembros, para lo cual interviene un dieno insaturado en las posiciones 1,3 y un compuesto con un doble enlace o un triple enlace (Figura 2.38).

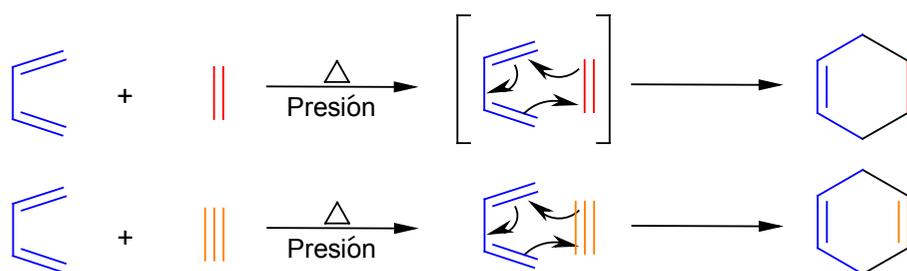


Figura 2.38.- Reacciones de cicloadición 4+2.

Como en la reacción presentada en la Figura 2.38, intervienen 6 electrones  $\pi$ , normalmente se les nombra como reacciones de cicloadición de Diels-Alder 4 + 2 (en honor a las personas que las inventaron, y por 4 electrones del dieno y 2 del dienófilo). Las reacciones de cicloadición se llevan a cabo en forma concertada (en un solo paso), pues en dienófilos (alquenos) sustituidos con la configuración *cis*, se obtienen productos con los sustituyentes en posición *syn*, y en dienófilos con configuración *trans*, los productos tienen los sustituyentes con orientación *anti* (Figura 2.39).

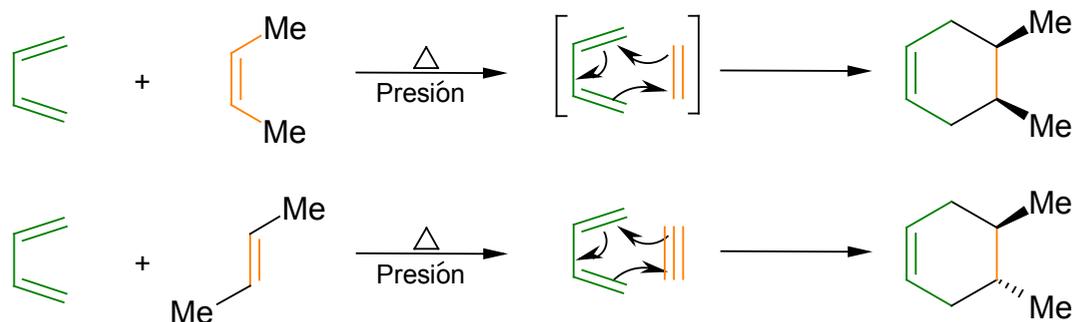


Figura 2.39 Mecanismo de cicloadición.

Dada la baja aromaticidad del furano puede comportarse como un dieno, pues reacciona con alquenos activados para dar este tipo de reacciones y producir biciclos con un heteroátomo. Así, por ejemplo, reacciona con el ácido maleico para dar el producto mostrado en la Figura 2.40.

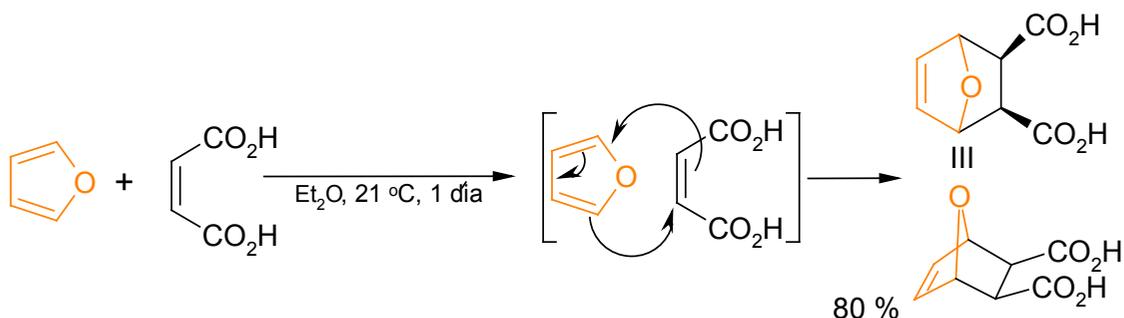


Figura 2.40 Cicloadición del furano con diferentes dienófilos.

Para incrementar la velocidad de reacción de la Figura 2.40, se utilizan presiones elevadas (8000 a 20000 atm).

El furano reacciona con alenos y acrilonitrilos a temperatura y presión elevadas para dar una mezcla de estereoisómeros (Figura 2.41).

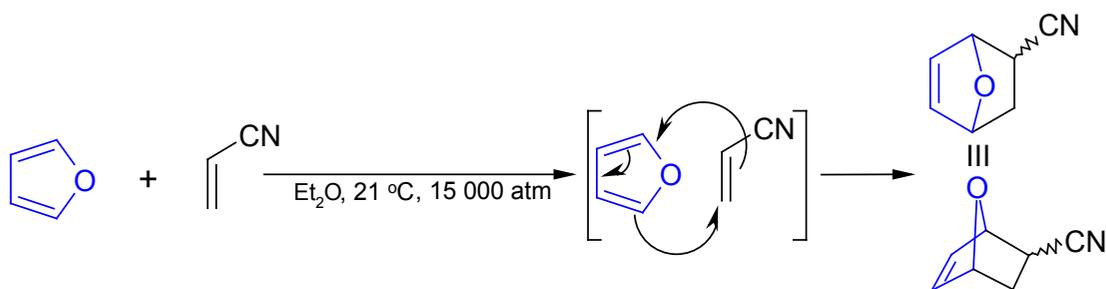


Figura 2.41 Cicloadición del furano con diferentes dienófilos.

## 2.4 Tiofeno

Líquido incoloro de olor agradable, con un punto de ebullición de 84 °C y un punto de fusión de -38 °C. Se encuentra presente en el alquitrán de hulla, dada su similitud con el benceno se obtienen juntos durante la destilación fraccionada del petróleo, para posteriormente separarlo por fusión (benceno p.f. 5 °C, tiofeno p.f. -38 °C).

El tiofeno es un compuesto aromático rico en electrones (debido a que cinco átomos sostienen seis electrones  $\pi$ ), su energía de resonancia (aromaticidad) es de 29.1 kcal/mol, menor en 7 kcal/mol que la del benceno.

La mayor aromaticidad del tiofeno respecto al furano se debe a que el azufre es menos electronegativo que el oxígeno, por lo cual en el tiofeno los electrones  $\pi$  están mejor distribuidos que en el furano. Dada la estabilidad de resonancia del tiofeno, éste es menos reactivo que el furano, pero mucho más reactivo que el benceno. El heterociclo aromático del tiofeno no participa en el metabolismo de los seres vivos, se encuentra formando parte de pocos compuestos naturales en plantas, su mayor importancia radica en formar parte de compuestos de uso farmacéutico y colorantes sintéticos. Por ejemplo, la biotina (vitamina H) contiene un anillo de tetrahydrofuran, así mismo, el pirantel es utilizado como antihelmíntico (Figura 2.42)

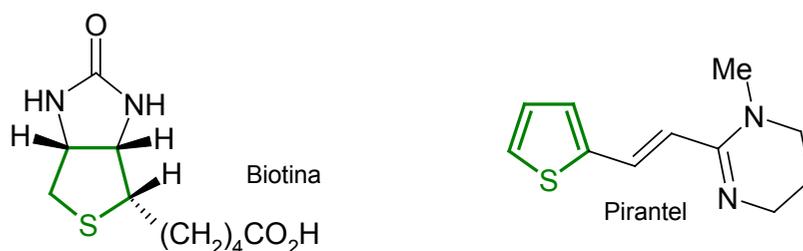


Figura 2.42 Compuestos naturales con el tiofeno en su estructura.

### 2.4.1.- Síntesis del anillo

Industrialmente el tiofeno se prepara a partir de un alcohol alifático con al menos cuatro carbonos y CS<sub>2</sub>, utilizando presiones y temperaturas altas y un catalizador de un metal de transición (Figura 2.43).

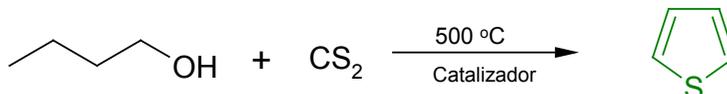


Figura 2.43.- Representación general de la síntesis industrial del tiofeno.

Si el alcohol tiene más de 4 carbonos pueden obtenerse tiofenos sustituidos (Figura 2.44).

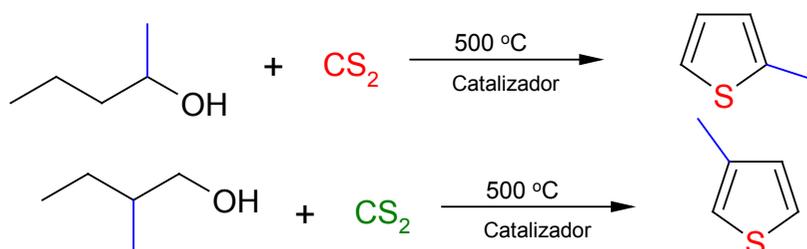


Figura 2.44 Síntesis industrial del tiofeno con diferentes alcoholes y disulfuro de carbono.

Para la síntesis de laboratorio del tiofeno existe una gran cantidad de métodos, siendo los más comunes los descubiertos por Paal-Knorr, Hinsberg y Gewald.

#### 2.4.1.1 Síntesis de Paal-Knorr

En este proceso de síntesis del tiofeno se utilizan compuestos 1,4-dicarbonílicos, ácido sulfhídrico y como catalizador el ácido clorhídrico (Figura 2.45).

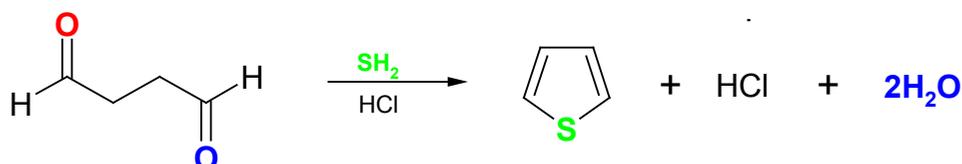


Figura 2. 45.- Síntesis del tiofeno por el método de Paal-Knorr.

Antes de que se inicie la reacción anterior, es importante considerar que los enlaces sigma ( $\sigma$ ) están girando libremente y que los grupos carbonilos están intercambiando su conformación. Al inicio de esta reacción el ácido clorhídrico se coordina a uno de los oxígenos de los carbonilos incrementando la polaridad del doble enlace C=O, esto facilita el ataque nucleofílico del azufre (Figura 2.46).

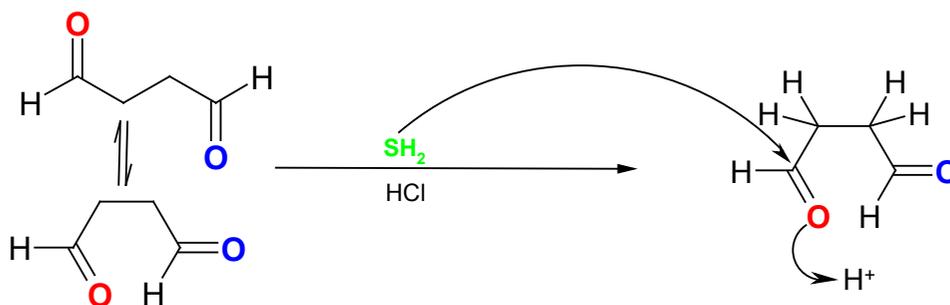


Figura 2.46 Etapa inicial en la síntesis del tiofeno por el método de Paal-Knorr.

En el intermediario obtenido el azufre tiene una carga positiva, por lo tanto tiende a donar un protón al OH vecino, este grupo se convierte en un alcohol protonado que se elimina como una molécula de agua junto con un protón del carbono vecino para formar un alqueno con un tiol unido al carbono del doble enlace, el azufre puede atacar con un par de electrones no compartidos al carbonilo, esta reacción se favorece por la presencia de un protón que se coordina al oxígeno (Figura 2.47).

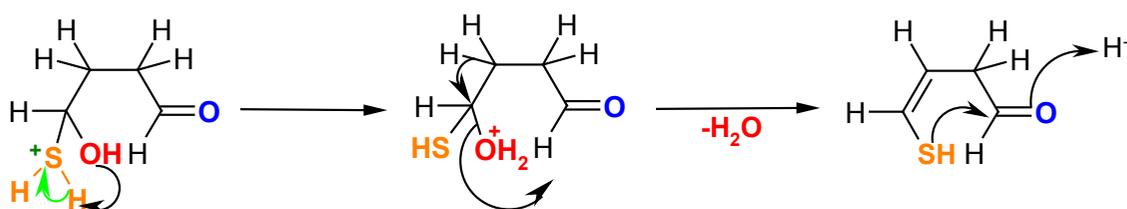


Figura 2.47 Etapa intermedia la síntesis del tiofeno por el método de Paal-Knorr.

Como intermediario de la reacción anterior se obtiene el heterociclo de cinco miembros y un grupo -OH sobre el carbono 2. El grupo -OH se elimina junto con un protón del carbono 3 para formar un doble enlace (Figura 2.48), esta reacción es altamente favorable debido a la gran estabilidad por resonancia que adquiere el heterociclo insaturado ( $\approx 29$  kcal/mol).

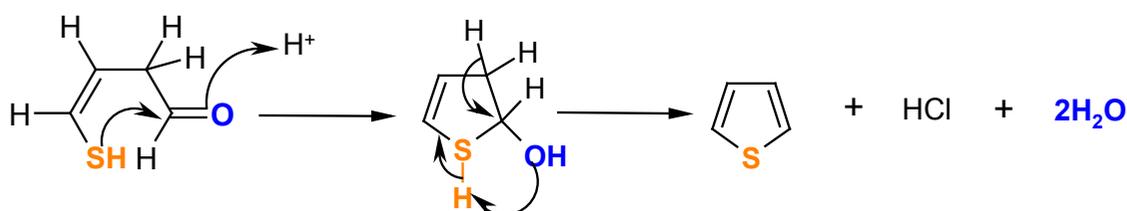


Figura 2.48.- Etapa final en la síntesis del tiofeno por el método de Paal-Knorr.

#### 2.4.1.2 Síntesis de Hinsberg

Para la síntesis de tiofenos por este método se utilizan compuestos 1,2-dicarbonílicos,  $\alpha$ -tio-diacetato de etilo y una base fuerte como etóxido de sodio o metóxido de sodio (Figura 2.49).

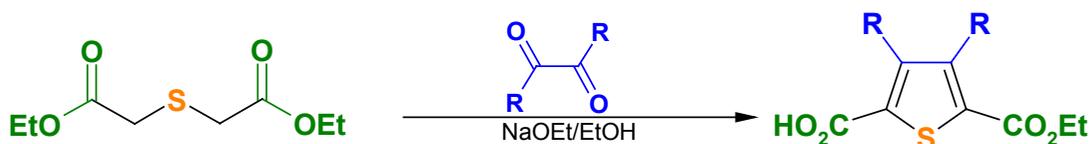


Figura 2.49 Síntesis general del tiofeno por el método de Hinsberg.

Al inicio de la reacción mostrada en la Figura 2.49, se disuelven el ditioacetato, la base y el compuesto 1,2-dicarbonílico en el alcohol correspondiente (la base se forma de este alcohol al adicionarle sodio o potasio metálico), la base toma un protón  $\alpha$  al carbonilo (protones ácidos), para formar un carbanión (ión negativo sobre el carbono), este carbanión ataca a un carbonilo del compuesto 1,2-dicarbonílico para formar un enlace C-C, y el doble enlace C=O del carbono atacado se rompe pasando la carga negativa al oxígeno (Figura 2.50).

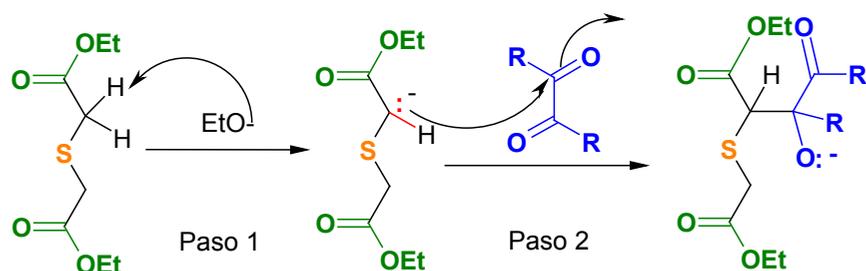


Figura 2.50.- Primera etapa en la síntesis del tiofeno por el método de Hinsberg.

El oxígeno con la carga negativa ataca al segundo carbonilo del  $\alpha$ -tioacetato para formar un heterociclo de seis miembros (la formación de cinco o seis miembros es termodinámicamente favorable), este heterociclo se abre al eliminarse un protón del primer  $\alpha$ -tioacetato para formar un doble enlace C=C, el oxígeno del heterociclo toma su par de electrones y forma un doble enlace C=O (carbonilo) al eliminarse un grupo etóxido (Figura 2.51).

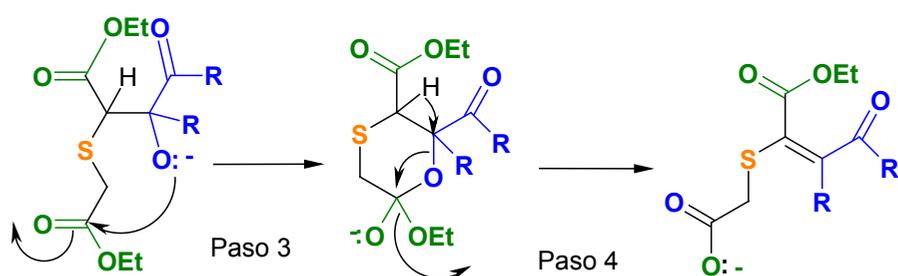


Figura 2.51.- Segunda etapa en la síntesis del tiofeno por el método de Hinsberg.

El doble enlace C=C formado en el paso 4 de la Figura 2.51, corresponde a una insaturación  $\alpha,\beta$ - a un grupo carbonilo, por lo cual este doble enlace está en equilibrio con el ión enolato (estructura "b" paso 5), por lo cual el enlace entre los carbonos  $\alpha,\beta$ - al carbonilo puede girar e intercambiar su conformación (estructura "c" paso 5), el ión etóxido (utilizado como base) extrae un protón del carbono  $\alpha$  al carboxilato (paso 6, Figura 2.52).

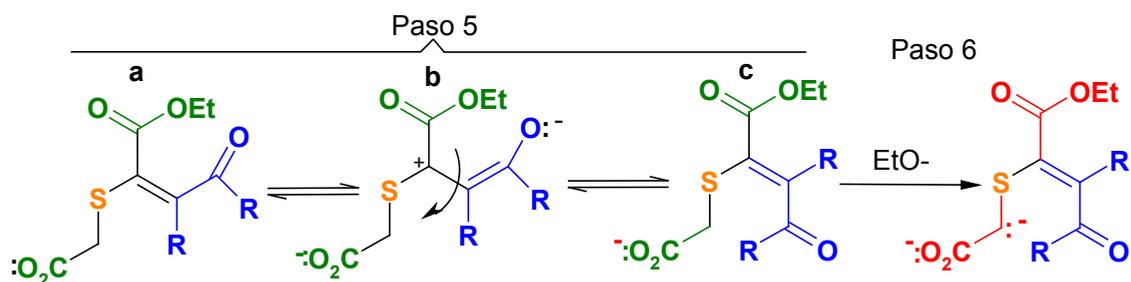


Figura 2.52 Equilibrio del intermediario formado en la segunda etapa de la síntesis del tiofeno por el método de Hinsberg.

El carbanión formado ataca al carbonilo de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, se rompe el doble enlace C=O, la carga negativa pasa al oxígeno y se forma el heterociclo de cinco miembros (paso 7), el oxígeno con la carga negativa toma un protón del alcohol (disolvente) para formar un -OH (paso 8), este grupo se elimina junto con un protón del carbono 5 para formar un segundo doble enlace entre los carbonos 4 y 5 (paso 9) y el tiofeno adquiere el carácter aromático (Figura 2.53).

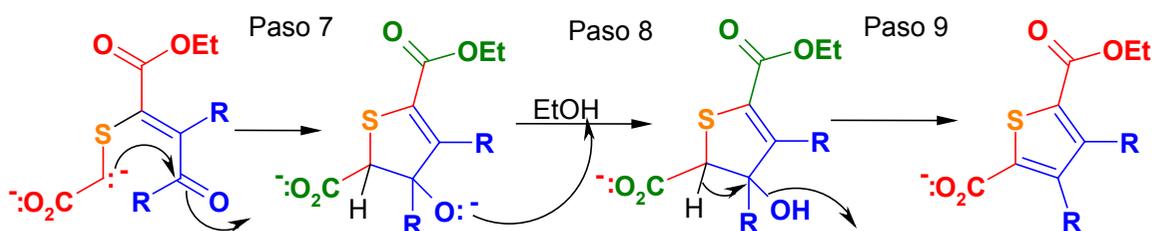


Figura 2.53 Etapa final en la síntesis del tiofeno por el método de Hinsberg.

### 2.4.1.3 Síntesis de Gewald

Este proceso es útil en la síntesis de aminotiofenos, para lo cual se hace reaccionar un compuesto  $\alpha$ -mercaptocarbonílico (cetonas con un tiol sobre un carbono  $\alpha$ ) con un  $\alpha$ -cianoester, o una  $\alpha$ -cianocetona o el dinitrometano 1,3 (Figura 2.54).

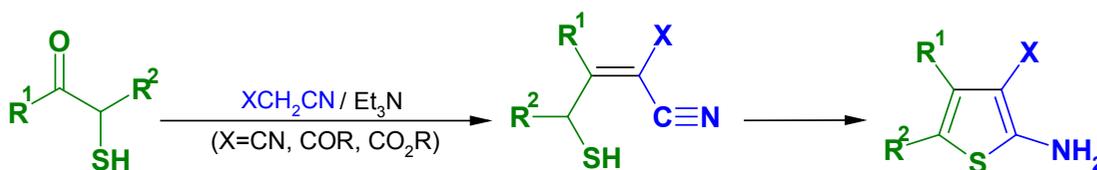


Figura 2.54.- Síntesis general del tiofeno por el método de Gewald.

En la primera etapa de esta reacción primeramente se disuelven (en un éter) el compuesto con el nitrilo y la trietilamina (la trietilamina también puede ser el disolvente),

la amina actúa como base al extrae un protón alfa del cianoéster para formar un carbanión (paso 1, Figura 2.55), luego se adiciona el compuesto  $\alpha$ -mercaptocarbonilo, el carbanión ataca el carbonilo de este último compuesto para formar un enlace nuevo C-C (que une ambos grupos) y el par de electrones del doble enlace C=O pasa al oxígeno (paso 2, Figura 2.55). Esta carga negativa del oxígeno toma un protón de la trietilamina protonada (formada en el paso 1) para formar un -OH (paso 3, Figura 2.55).

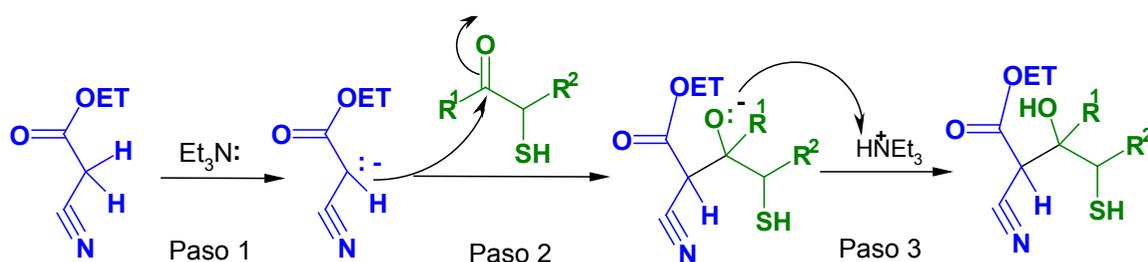


Figura 2.55 Primera etapa en la síntesis del tiofeno por el método de Gewald.

En la segunda etapa de esta reacción, el -OH junto con el protón  $\alpha$  al grupo carbonilo se eliminan para formar un doble enlace C=C (paso 4, Figura 2.56). El azufre del -SH actúa como nucleófilo (con un par de electrones no compartidos) y ataca al carbono del nitrilo para formar el heterociclo de 5 miembros, el par de electrones del triple enlace C $\equiv$ N se va hacia el nitrógeno (paso 5, Figura 2.56), la carga negativa del nitrógeno toma el protón del azufre (con carga positiva) para formar la imina (paso 6, Figura 2.56).

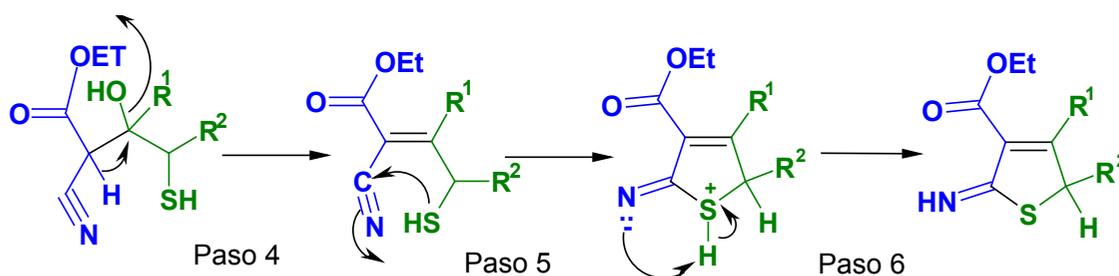


Figura 2.56.- segunda etapa en la síntesis del tiofeno por el método de Gewald.

En la tercera etapa la trietilamina extrae el protón del carbono 2 para formar un doble enlace entre los carbonos 2 y 3, los electrones del doble enlace entre los carbonos 3 y 4 pasan a los carbonos 4 y 5, y los electrones del doble enlace imínico pasan al nitrógeno (paso 7, Figura 2.57), la carga negativa del nitrógeno toma el protón de la trietilamina protonada para formar la amina (paso 8, Figura 2.57).

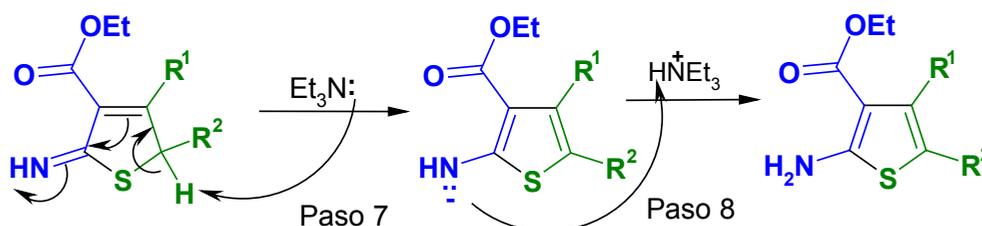


Figura 2.57.- Tercera etapa en la síntesis del tiofeno por el método de Gewald.

En el tiofeno la estabilidad por resonancia es casi el doble que la del furano lo cual se debe a que el azufre es menos electronegativo que el oxígeno, esto permite una mejor distribución de los electrones  $\pi$  en el heterociclo del tiofeno respecto a los correspondientes del furano. La mayor estabilidad del tiofeno lo hacen menos reactivo frente a electrófilos y nucleófilos que el furano, pero mucho más reactivo (entre 1000 y 100000) que el benceno.

Dado su alto carácter aromático, el tiofeno tiende a presentar reacciones de sustitución más que de adición. Se descompone cuando se mezcla con ácido sulfúrico concentrado o cloruro de aluminio a temperaturas mayores de 0 °C.

Frente a electrófilos se favorece la sustitución sobre la posición 2, la razón de esta preferencia se debe a la estabilidad del carbocatión formado (similar a la explicada en la sustitución del furano). La sustitución en esta posición disminuye ligeramente cuando se incrementa la temperatura de reacción.

#### 2.4.2.1.- Bromación del tiofeno

Para la bromación del tiofeno se utiliza bromo molecular y ácido acético como catalizador (Figura 2.58).

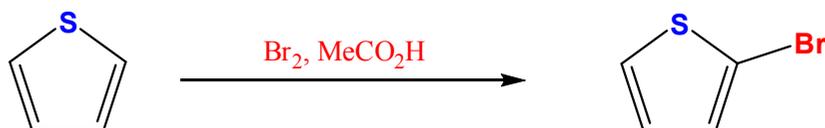


Figura 2.58.- Bromación del tiofeno por  $S_EAr$ .

El protón del ácido acético induce polaridad a la molécula del  $Br_2$ , lo cual facilita el ataque de un par de electrones  $\pi$  del tiofeno, el ión bromuro coadyuva a la eliminación del protón unido al carbono 2 para formar el doble enlace y regenerar la aromaticidad en el sistema (Figura 2.59).

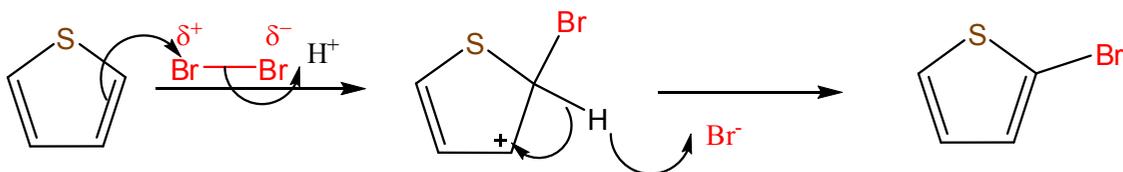


Figura 2.59 Mecanismo de la bromación del tiofeno por  $S_EAr$ .

La cloración del tiofeno se puede llevar a cabo con cloro molecular ( $Cl_2$ ) o con dicloruro de sulfonilo (cloruro de tionilo), pero en ambas reacciones se obtienen compuestos poli-clorados.

#### 2.4.2.2 Nitración del tiofeno

La nitración del tiofeno se lleva a cabo utilizando ácido nítrico y anhídrido acético a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  (Figura 2.60).

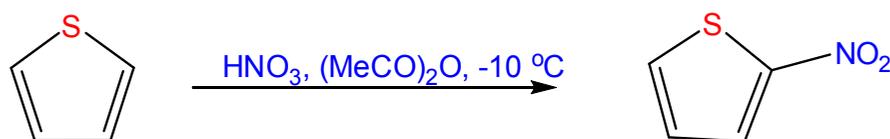


Figura 2.60 Nitración del tiofeno por  $S_EAr$ .

En esta reacción el anhídrido acético inicia la reacción al coordinarse con la carga negativa de uno de los oxígenos del ácido nítrico (Figura 2.61).

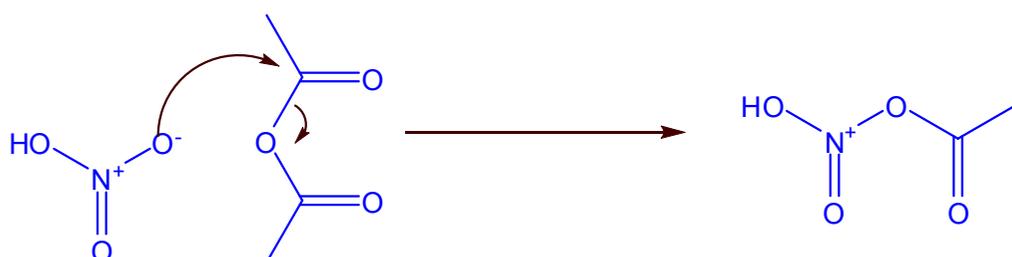


Figura 2.61.- Primera etapa del mecanismo en la nitración del tiofeno por  $S_EAr$ .

El intermediario formado por la reacción del ácido nítrico con el anhídrido acético (Figura 2.61), reacciona con un par de electrones del tiofeno para obtener el compuesto nitrado (Figura 2.62).

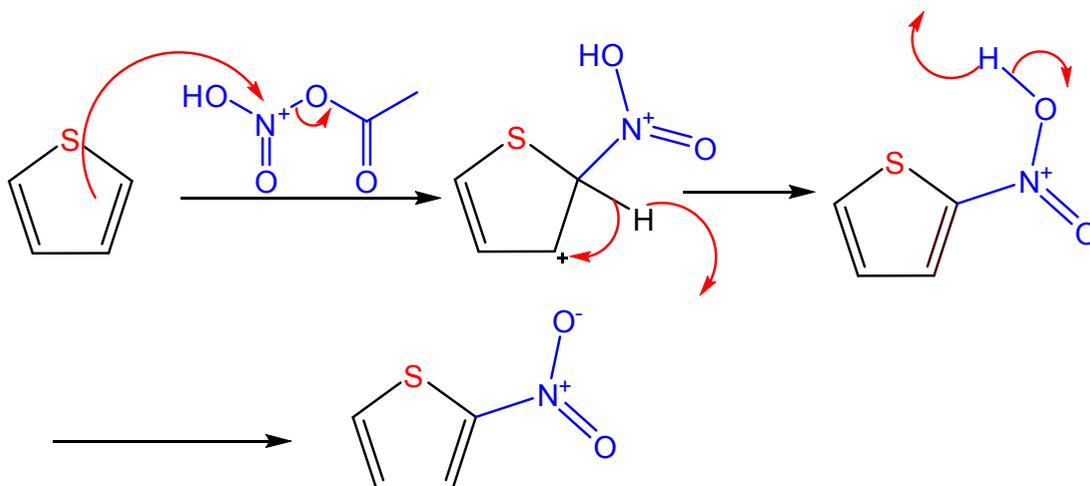


Figura 2.62 Segunda etapa del mecanismo en la nitración del tiofeno por  $S_EAr$ .

### 2.4.2.3 Sulfonación del tiofeno

Aún cuando la sulfonación del tiofeno se puede llevar a cabo con ácido sulfúrico a baja temperatura, es conveniente utilizar condiciones más suaves para evitar la destrucción del anillo por el ácido. Normalmente se utiliza trióxido de azufre coordinado a la piridina, lo cual forma un complejo  $SO_3$ -piridina muy estable (Figura 2.63).



Figura 2.63 Reacción general de la sulfonación del tiofeno por  $S_EAr$ .

Aun cuando el trióxido de azufre se encuentra coordinado a la piridina, también se encuentra en equilibrio con 4 diferentes estructuras (Figura 2.64), de las cuales en tres de ellas el azufre presenta una carga formal positiva.

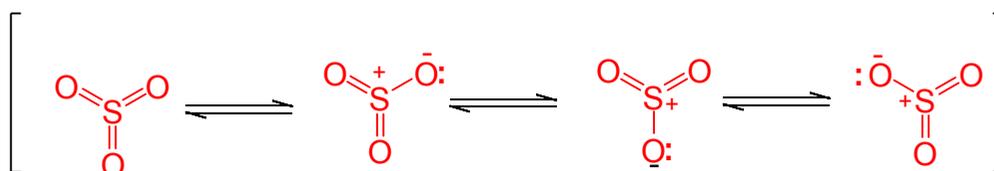


Figura 2.64.- Primera etapa del mecanismo en la sulfonación del tiofeno.

De las estructuras presentadas en la Figura 2.64, se deduce que el azufre es deficiente en electrones (razón por la cual se coordina con el orbital de no enlace de la piridina). Ésta carga positiva atrae los electrones  $\pi$  del tiofeno en la reacción de sustitución (Figura 2.65).

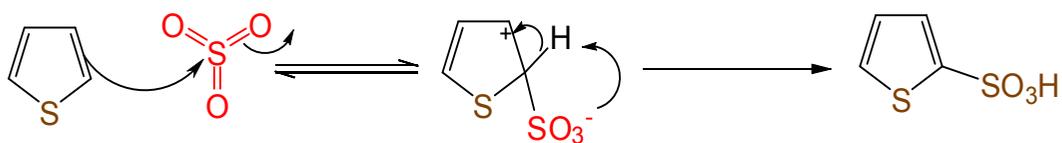


Figura 2.65 Segunda etapa del mecanismo en la sulfonación del tiofeno.

La alquilación de Friedel-Carfts no es posible en el tiofeno debido a que el catalizador (ácido de Lewis) destruye el anillo, sin embargo si es posible llevar a cabo la acetilación utilizando un cloruro de acilo ( $\text{RCOCl}$ ) y tetra cloruro de estaño ( $\text{SnCl}_4$ ) como catalizador (Figura 2.66).

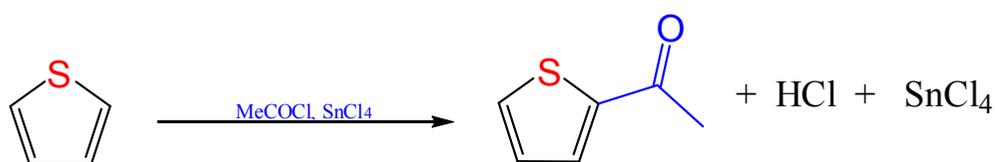


Figura 2.66 Reacción general de la acilación del tiofeno por  $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ , utilizando tetracloruro de estaño como catalizador.

El tetracloruro de estaño se coordina con el cloro incrementando la polaridad positiva del carbono del carbonilo, facilitando así el ataque de los electrones  $\pi$  del tiofeno (Figura 2.67).

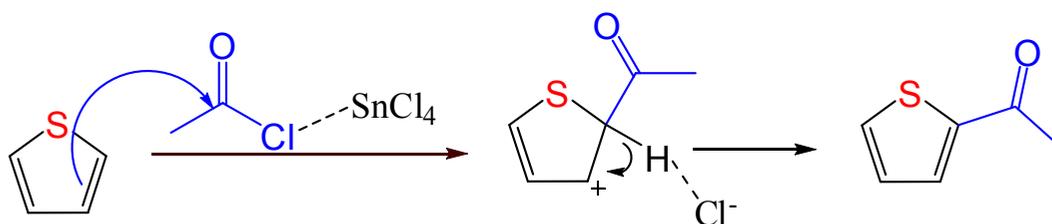


Figura 2.67 Mecanismo de reacción en la acilación del tiofeno.

La acetilación también se puede llevar a cabo utilizando amidas y oxiclорuro de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) como catalizador (Figura 2.68).

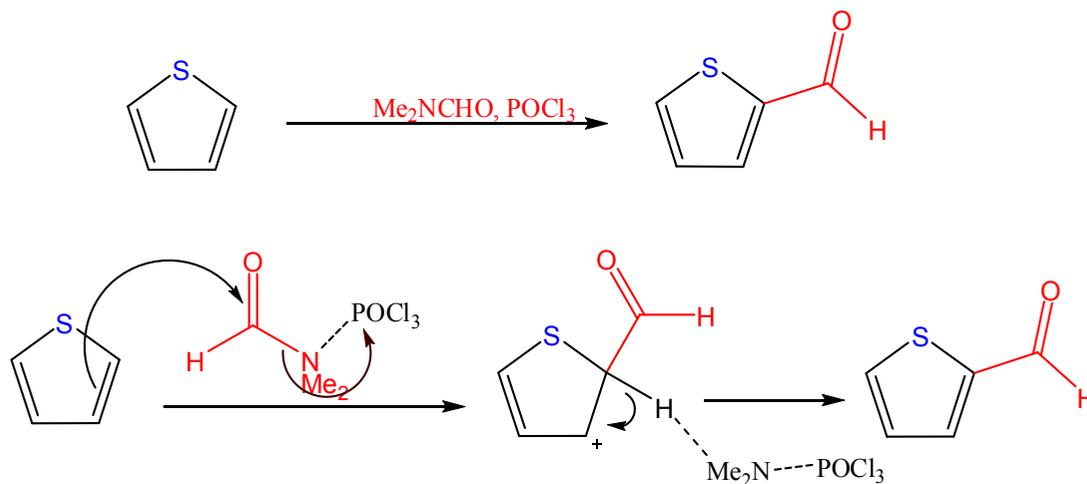


Figura 2.68 Acilación del tiofeno por  $S_EAr$  utilizando formamida y oxiclورو de fósforo como catalizador.

### 2.4.3 Sustitución electrofílica en tiofenos sustituidos

Al igual que en el furano, los tiofenos sustituidos con un grupo electrodonador en la posición 2 reaccionan frente a electrófilos principalmente en las posiciones 5 o en la 3, con una marcada preferencia por la posición 5 (Figura 2.69). Esta regioselectividad se debe a la estabilidad de los intermediarios positivos.

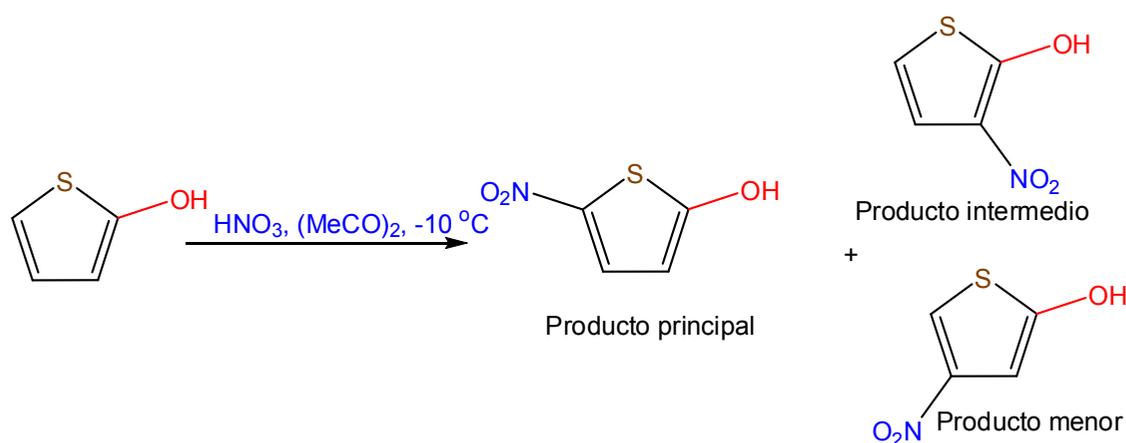


Figura 2.69.- Productos de la nitración del tiofeno sustituidos en C2 por un grupo electrodonador.

Los tiofenos con un grupo electroattractor en la posición 2, reaccionan frente a electrófilos de forma menos selectiva, por lo general son sustituidos en las posiciones 4 o 5, con una ligera preferencia por la posición 4 (Figura 2.70).

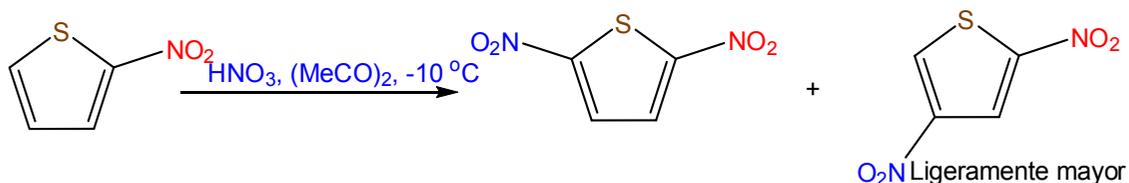
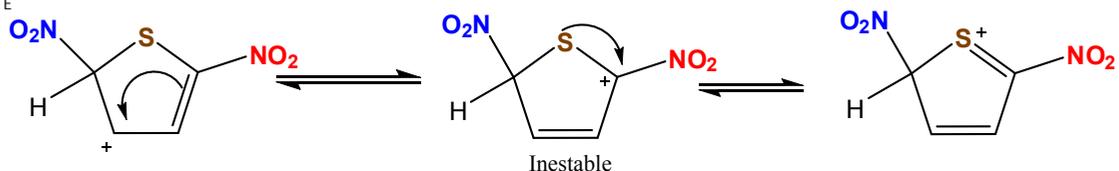


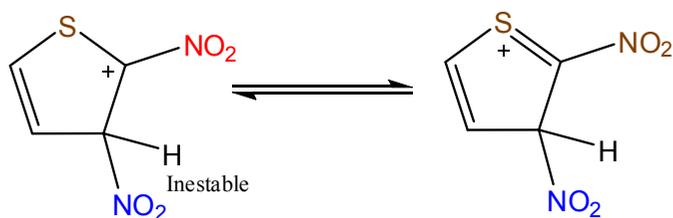
Figura 2.70 Productos de la nitración del tiofeno sustituido en C2 por un grupo electroattractor.

La regioselectividad del 2-nitrotiofeno, se debe a la estabilidad de los intermediarios. En la Figura 2.71, se observa que cuando la sustitución electrofílica se lleva a cabo sobre el carbono 5 o 3, la carga positiva queda sobre el carbono con el grupo electroattractor, lo cual lo convierte en un intermediario inestable, esto no sucede cuando se ataca el carbono 4. Aún cuando el ataque sobre C5 es inestable, la distribución de la carga positiva en más átomos, de alguna forma incrementa su estabilidad (Figura 2.71).

S<sub>E</sub>A sobre C5.



S<sub>E</sub>A sobre C3.



S<sub>E</sub>A sobre C4.

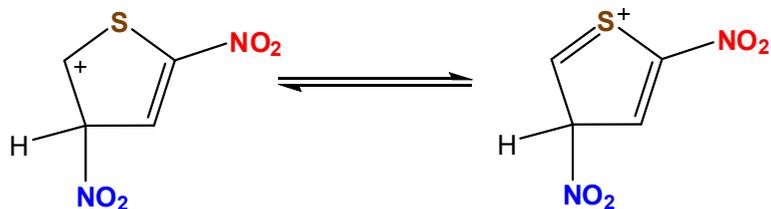


Figura 2.71 Intermediarios catiónicos obtenidos del ataque electrofílico a los diferentes carbonos del 2-nitrotiofeno.

#### 2.4.4.- Sustitución Nucleofílica del Tiofeno

El tiofeno sustituido con uno o más grupos electroattractores, reacciona con nucleófilos para dar reacciones de sustitución nucleofílica aromática. El grupo más susceptible para ser sustituido es el que mayor estabilidad tenga con la carga negativa

(al ser eliminado se queda con el par de electrones del enlace), si hay un halógeno como sustituyente éste grupo será el que se sustituya (Figura 2.72).

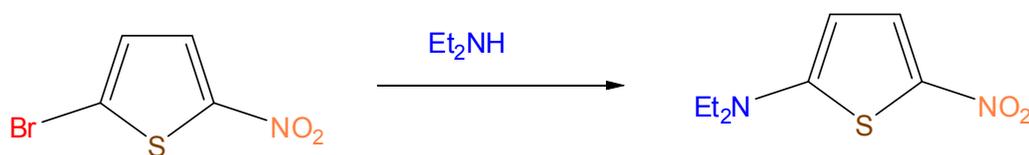


Figura 2.72 Sustitución nucleofílica del 5-bromo-2-nitrotiofeno.

En el mecanismo de reacción presentado en la Figura 2.72, se observa que después del ataque del nucleófilo sobre uno de los carbonos sustituidos se forman diferentes estructuras canónicas con carga negativa como intermediarios, en una de las cuales la carga negativa queda sobre el carbono con el segundo sustituyente, ésta estructura se estabilizada por la atracción electrónica del grupo electrotractor, lo cual permite deslocalizar la carga negativa fuera del anillo, posteriormente hay un reacomodo de electrones que culminan con la eliminación de uno de los sustituyentes iniciales (Figura 2.73).

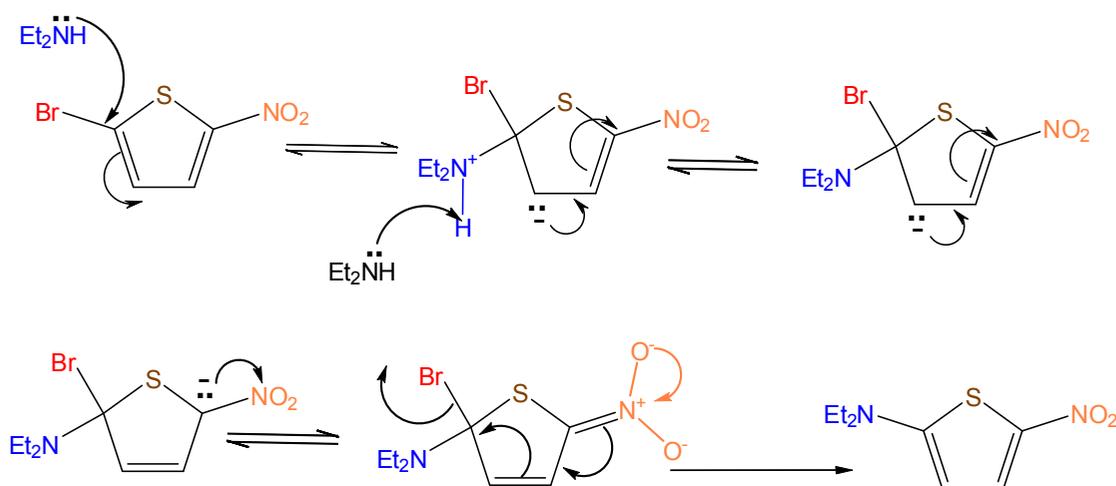


Figura 2.73 Mecanismo de la sustitución nucleofílica del 5-bromo-2-nitrotiofeno.

Es posible llevar acabo la sustitución de un grupo nitro (-NO<sub>2</sub>) unido al tiofeno, utilizando azida de sodio como nucleófilo, para que esto sea posible se requiere que el otro grupo sustituyente unido al tiofeno sea un grupo carbonilo (Figura 2.74).

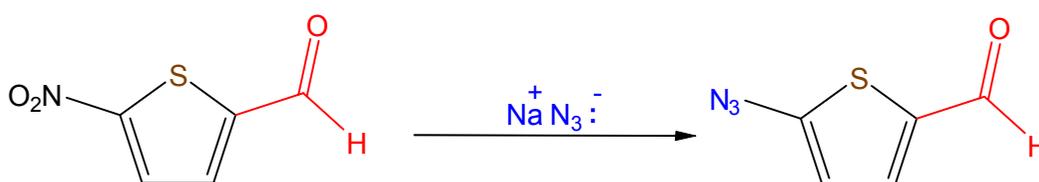


Figura 2.74 Reacción general de la sustitución nucleofílica del 5-carboxi-2-nitrotiofeno con azida de sodio.

#### 2.4.4.1 Cinesustitución del Tiofeno

El tiofeno disustituido con dos grupos  $-\text{NO}_2$  en C3 y C4, presenta la sustitución nucleofílica de un  $-\text{NO}_2$ , en la cual, el nucleófilo ataca al carbono vecino al grupo electroatractor, a este tipo de sustitución se le conoce como cinesustitución (Figura 2.75).

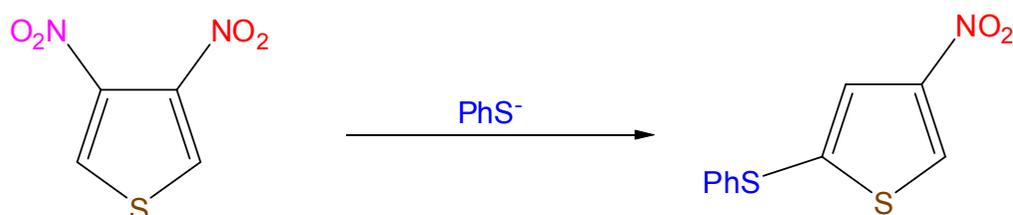


Figura 2.75 Reacción general de la cinesustitución nucleofílica del 4,3-dinitrotiofeno, utilizando el fenilsulfuro como nucleófilo.

Este tipo de sustitución es posible debido a que el 3,4-dinitrotiofeno se encuentra en equilibrio químico con estructuras con una carga positiva sobre el carbono 2 y sobre el azufre (Figura 2.76), razón por la cual, el nucleófilo ataca preferentemente el C2.

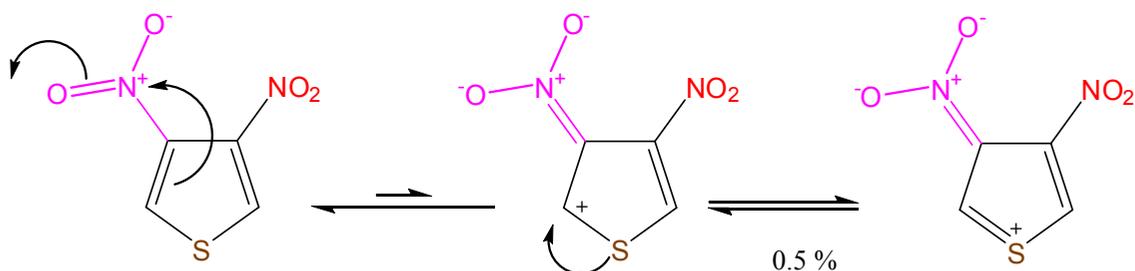


Figura 2.76.- Primera etapa del mecanismo en la cinesustitución nucleofílica del 4,3-dinitrotiofeno, utilizando el fenilsulfuro como nucleófilo.

Además, en el mecanismo de la cinesustitución presentado en la Figura 2.77, se presenta el movimiento de electrones en los intermediarios y la migración del hidrógeno del carbono 2 al carbono 3 (con la carga negativa), lo cual permite el cambio de la carga negativa al carbono 2, y que desde este carbono se ataque el orbital de antienlace C-N del carbono 3 y se elimine el grupo  $-\text{NO}_2$  (Figura 2.77).

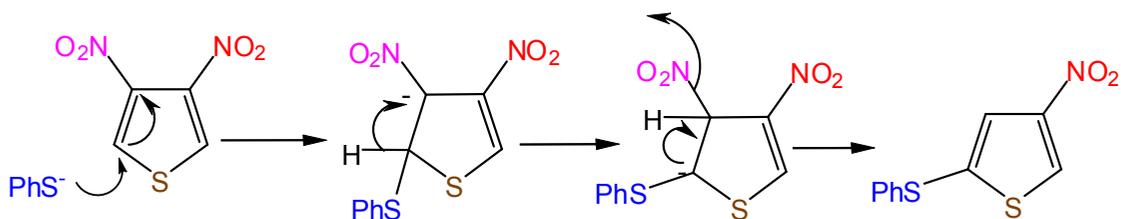


Figura 2.77 Segunda etapa del mecanismo en la cinesustitución nucleofílica del 4,3-dinitrotiofeno, utilizando el fenilsulfuro como nucleófilo.

### 2.4.4.2 Telesustitución del tiofeno

Los tiofenos sustituidos con un grupo electroattractor en el carbono 2, son susceptibles al ataque nucleofílico sobre el carbono 5, a este tipo de sustitución se le conoce como telesustitución (Figura 2.78).

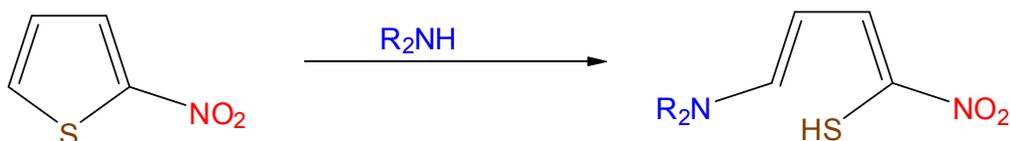


Figura 2.78 Reacción general de la telesustitución nucleofílica del 2-nitrotiofeno, utilizando una di-alquilamina como nucleófilo.

Esta reacción es posible por la atracción del  $\text{NO}_2$  sobre los electrones  $\pi$  del anillo, que genera que un pequeño porcentaje del 2-nitrotiofeno se encuentre con la carga positiva deslocalizada sobre los carbonos C3 y C5 y sobre el azufre, como se muestran en la Figura 2.79.

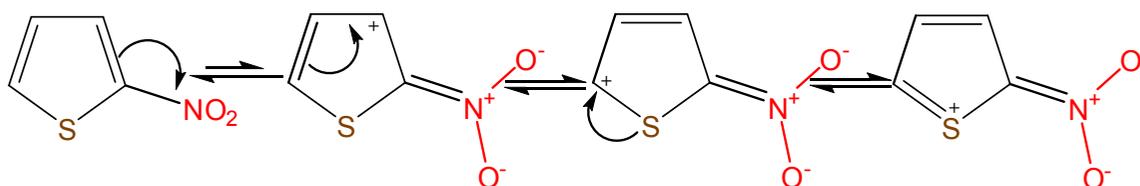


Figura 2.79 Equilibrio químico del 2-nitrotiofeno en solución.

Esta polarización sobre los carbonos del heterociclo permite el ataque nucleofílico sobre el carbono C3 o C2 (preferentemente sobre este último), como en este caso no hay un grupo saliente para eliminar, se rompe el enlace C-S (figura 2.80).

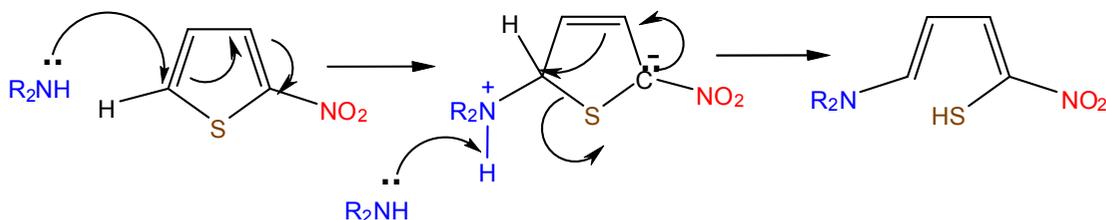


Figura 2.80.- Mecanismo en la telesustitución del 2-nitrotiofeno.

### 2.4.5 Sustitución del tiofeno vía radicales libres

Es posible llevar a cabo la sustitución del tiofeno vía radicales libres al hacerlo reaccionar con 2-cloro-5-yodopirimidina en presencia de luz ultravioleta (Figura 2.81). La sustitución por esta vía se lleva a cabo preferentemente sobre el carbono 2.

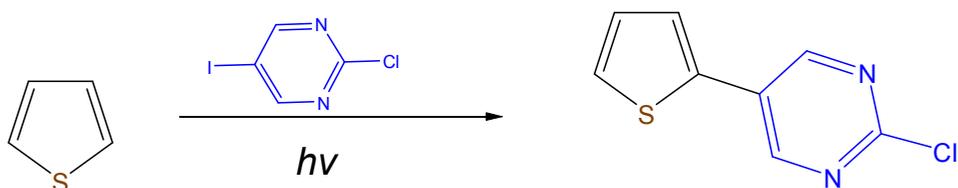


Figura 2.81.- Reacción general de la foto-sustitución del tiofeno.

El mecanismo de reacción de la foto-sustitución del tiofeno se presenta en la Figura 2.82, en la cual se observa que la irradiación ultravioleta rompe en forma homolítica (cada uno de los átomos del enlace se queda con un electrón) el enlace I-C de la pirimidina formando dos radicales libres (el correspondiente a la pirimidina y al yodo), el radical del yodo extrae un hidrógeno (con un electrón) del tiofeno formando un enlace I-H y un nuevo radical libre (del tiofeno), este radical libre reacciona con el radical libre de la pirimidina para formar el producto [2-cloro-5-(2-tiofenil)pirimidina].

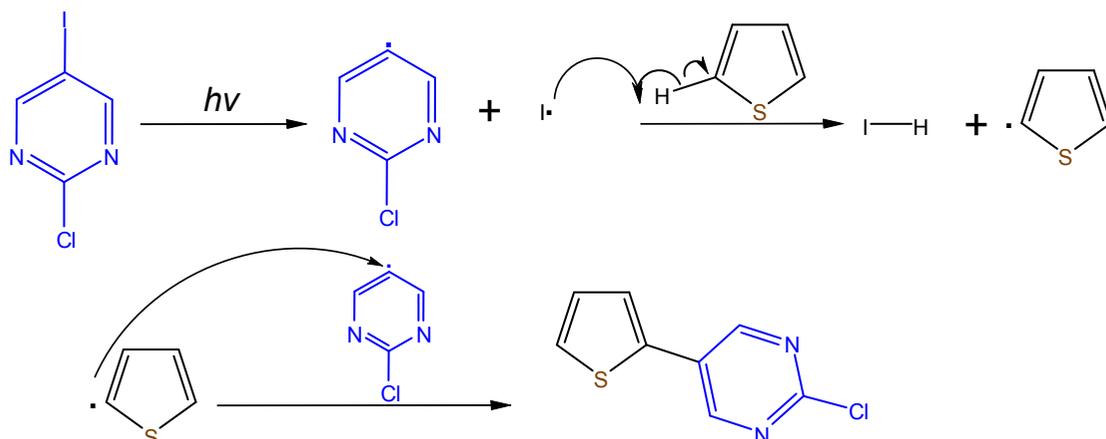


Figura 2.82.- Mecanismo de la foto-sustitución del tiofeno.

También se puede llevar a cabo la bromación del tiofeno vía radicales libres mediante el uso de N-bromosuccinimida (NBS) como fuente del halógeno (Figura 2.83).

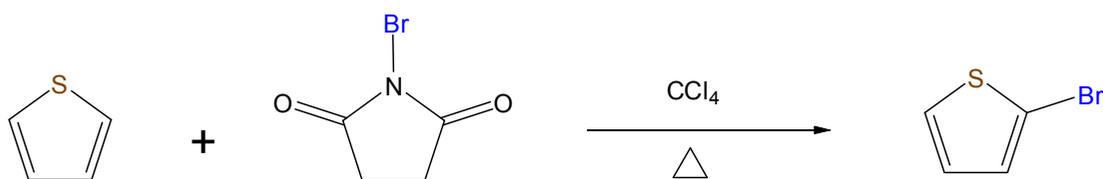


Figura 2.83 Reacción general de la bromación del tiofeno vía radicales libres utilizando la NBS.

El mecanismo de reacción es similar al observado en la reacción presentada en la Figura 2.82, sólo que en este caso se obtienen como producto la succinimida y el 2-bromotiofeno (Figura 2.84).

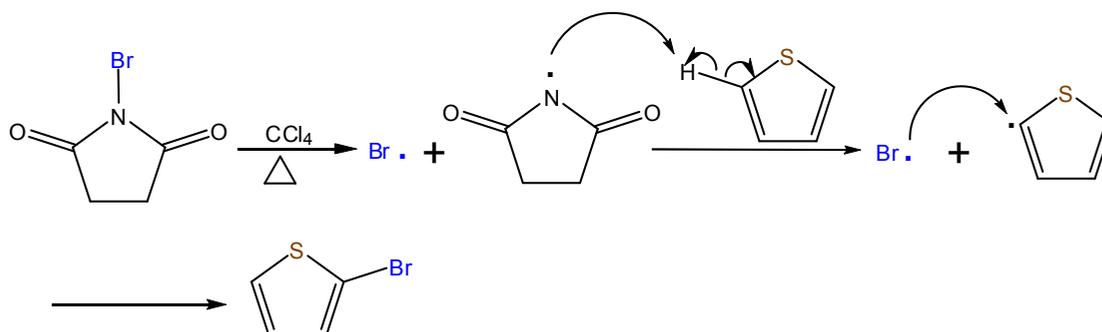


Figura 2.84 Mecanismo en la bromación del tiofeno vía radicales libres utilizando la NBS.

### 2.4.6 Reacciones de cicloadición del tiofeno

El tiofeno al igual que el furano presenta reacciones de cicloadición de Diels-Alder (4+2). En esta reacción el tiofeno se comporta como un 1,3-dieno, que reacciona con un doble enlace (Figura 2.85).

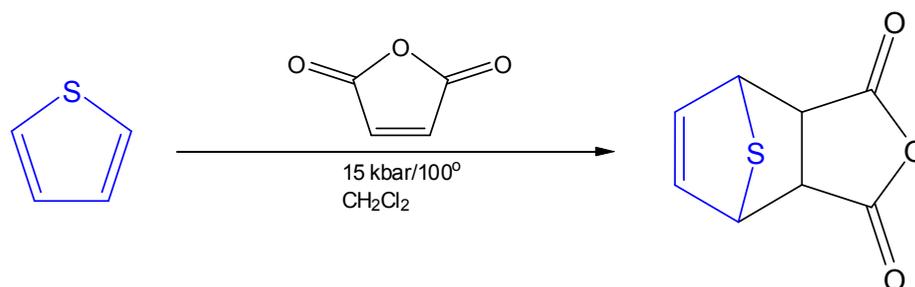


Figura 2.85.- Reacción general de cicloadición del tiofeno.

El proceso de cicloadición se lleva a cabo en un solo paso, o sea que la ruptura de los dobles enlaces y la formación de los dos enlaces C-C y el doble enlace C=C, se lleva a cabo en forma concertada (Figura 2.86).

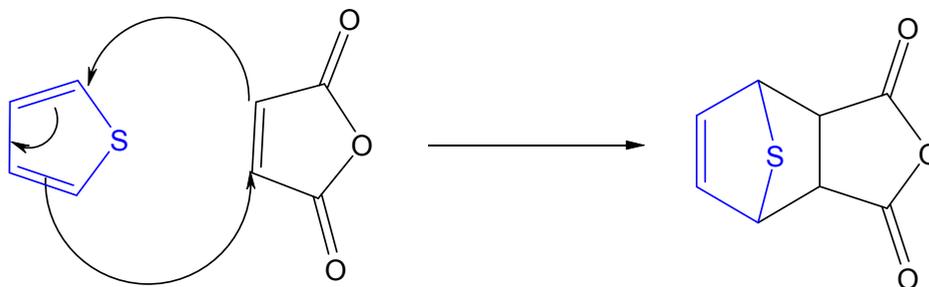


Figura 2.86 m mecanismo de la cicloadición del tiofeno.

Cuando este tipo de reacciones se lleva a cabo entre el tiofeno y un alquino, se obtiene como producto un anillo bencénico y azufre molecular (Figura 2.87).

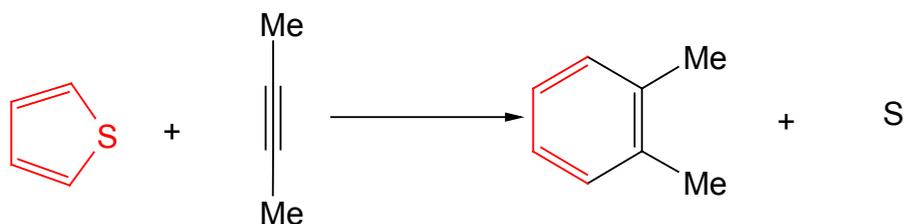


Figura 2.87 Representación de la obtención del benceno vía cicloadición del tiofeno.

En el mecanismo de reacción primeramente se forma el bicyclo correspondiente (Figura 2.88), sin embargo hay un reacomodo de los electrones que forman los enlaces para producir azufre elemental y un benceno (el benceno es muy estable por lo cual esta reacción es termodinámicamente favorable).

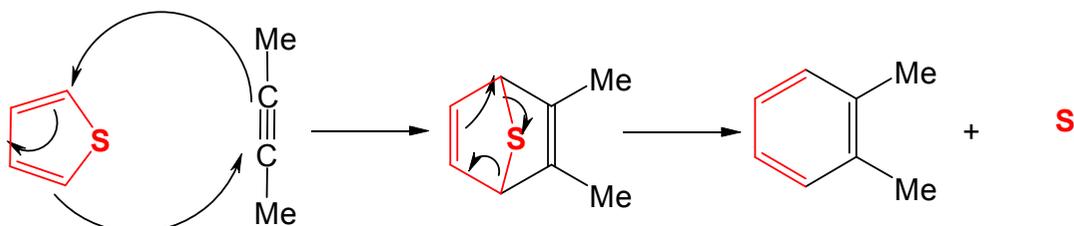


Figura 2.88 Mecanismo de la obtención del benceno vía cicloadición del tiofeno.

## 2.5 Pirrol

### 2.5.1 Introducción

El pirrol es un heterociclo de cinco miembros con un nitrógeno dentro del anillo, a temperatura ambiente el pirrol es líquido, de punto de ebullición de 129 °C, cuando se expone al aire o la luz tiende a oscurecerse. El pirrol es un compuesto aromático (energía de estabilización de 21 kcal/mol), por lo cual todos los elementos del heterociclo presentan una hibridación  $sp^2$ . La mayor densidad electrónica del heterociclo del pirrol está orientada hacia el nitrógeno (Figura 2.89).

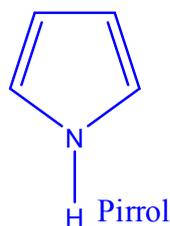


Figura 2.89 Polaridad del pirrol.

El heterociclo del pirrol forma parte de la estructura de las porfirinas del grupo hemo de la hemoglobina (componente de la hemoglobina de la sangre que transporta el oxígeno y bióxido de carbono), la clorofila (compuesto fundamental en la fotosíntesis) y otros productos naturales relacionados, como la vitamina  $B_{12}$  y los pigmentos biliares (Figura 2.90).

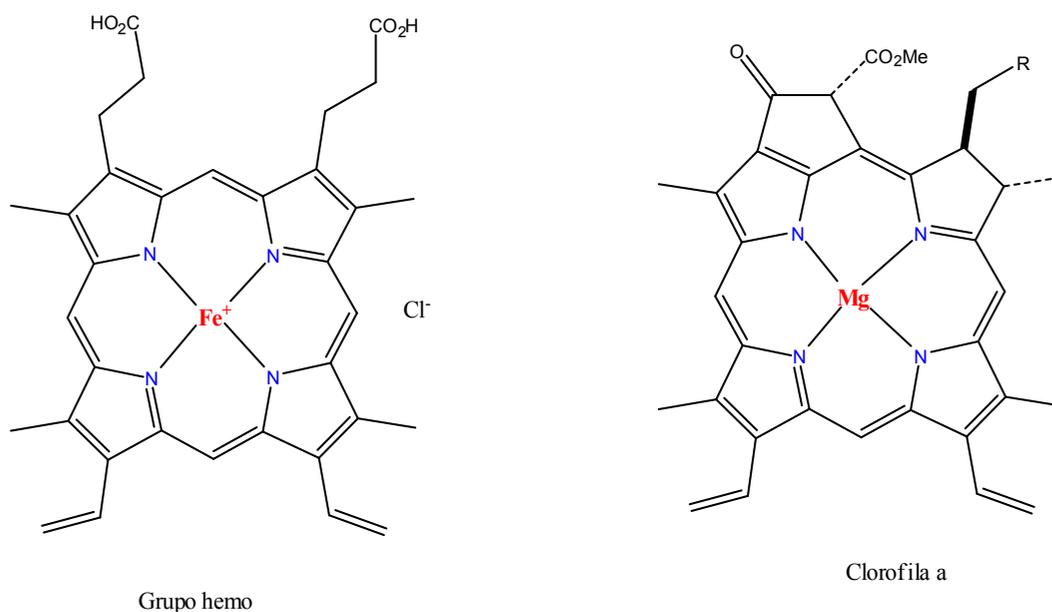


Figura 2.90.- Estructura de la porfirina en la clorofila y hemoglobina.

## 2.5.2 Síntesis del anillo

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.

### 2.5.2.1 Síntesis de Knorr

Este es el método de síntesis del pirrol más utilizado, en el cual se utilizan dos moles de  $\beta$ -acetoacetato de etilo, uno de los cuales se nitra y reduce in situ para dar un  $\alpha$ -aminoacetato que se hace reaccionar con el segundo mol para obtener el heterociclo del pirrol (Figura 2.91).

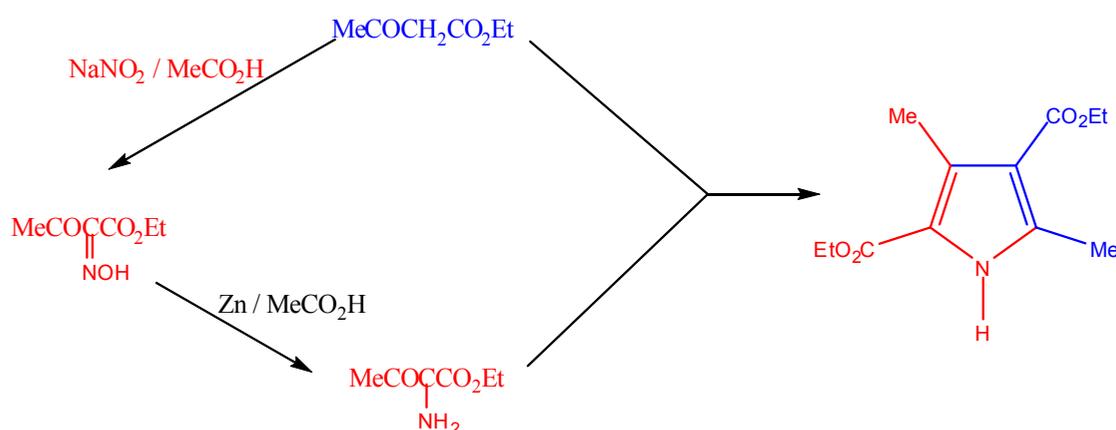


Figura 91.- Reacción general de la síntesis del pirrol por el método de Knorr.

Para entender el mecanismo de la síntesis anterior, es importante saber que los protones de un metileno unido a dos grupos carbonilos (cetonas, aldehídos, ésteres o ácidos orgánicos) son ácidos y que se encuentran en equilibrio con el ión enolato (Figura 2.92).

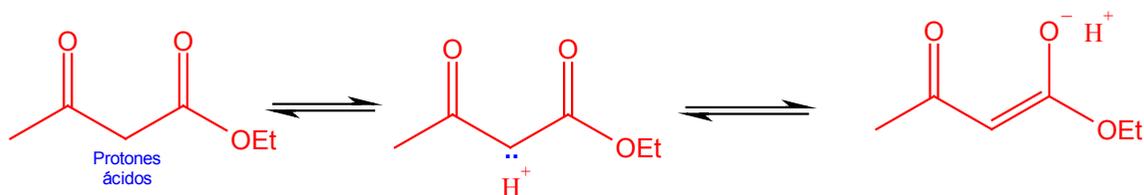


Figura 2.92 Equilibrio del compuesto 1,3-dicarbonílico.

Cuando la carga negativa está sobre el carbono (Figura 2.92), este puede atacar al nitrógeno del nitrito de sodio (Figura 2.93), lo cual se favorece por la coordinación de un protón (del ácido acético) con un oxígeno del ión nitrito, el oxígeno protonado se elimina

junto con el segundo protón del carbono alfa a los grupos carbonilos para obtener la hidroxilimina (después de que el oxígeno unido al nitrógeno toma un protón del ácido).

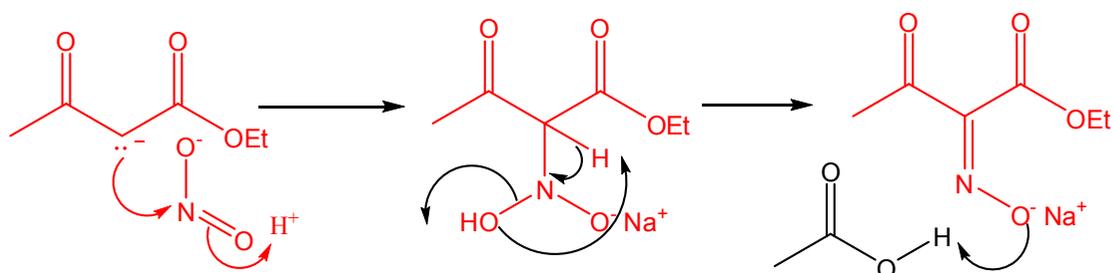


Figura 2.93.- Primer etapa en la síntesis del pirrol por el método de Knorr.

Una vez formada la hidroxilimina puede ser reducida a la amina correspondiente mediante el uso de zinc metálico en ácido acético (Figura 2.94).

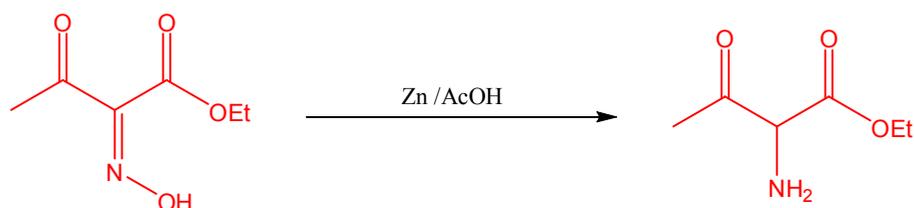


Figura 2.94.- Reducción de la hidroxilamina de la primera etapa en la síntesis del pirrol por el método de Knorr.

Una vez que se obtiene el α-aminocetoéster (Figura 2.94), este puede reaccionar con otro mol del 1,3-cetoéster para dar el pirrol (Figura 2.95).

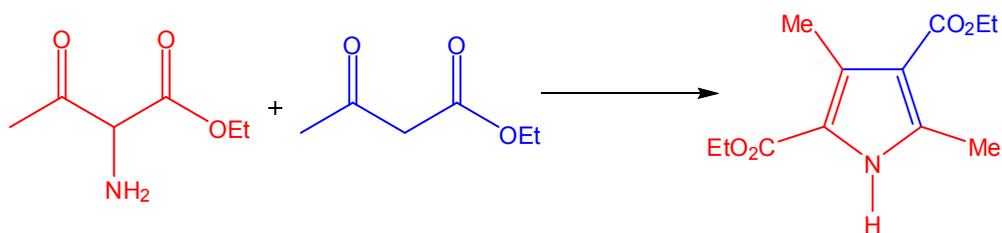


Figura 2.95.- Reacción general de la segunda etapa en la obtención del pirrol por el método de Knorr.

Al inicio de la reacción presentada en la Figura 2.95 se lleva cabo el ataque nucleofílico de la amina primaria sobre el grupo carbonilo de la cetona para obtener la imina correspondiente (Figura 2.96) y una molécula de agua (producto de la eliminación del oxígeno junto con los dos hidrógenos de la amina).

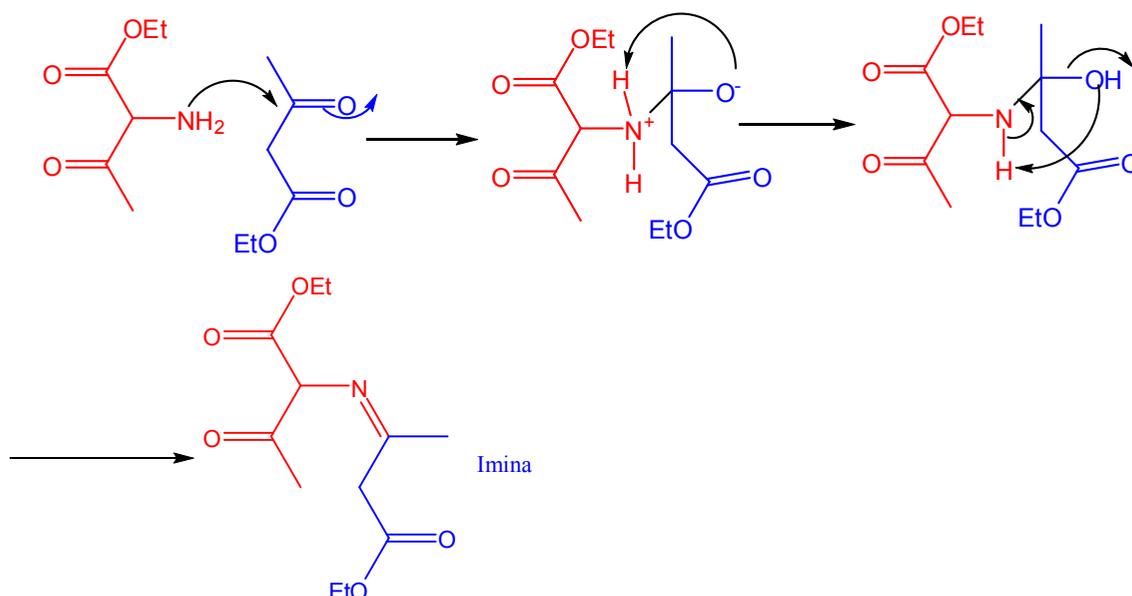


Figura 2.96 Obtención de la imina en la segunda etapa de la síntesis del pirrol.

El grupo funcional imínico (doble enlace carbono nitrógeno N=C) es similar a un grupo carbonilo, por lo cual los hidrógenos unidos al carbono  $\alpha$ , al carbono de la imina y al carbono del éster, son ácidos y se encuentran en equilibrio tautomérico entre la imina y la enamina (figura 2.97).

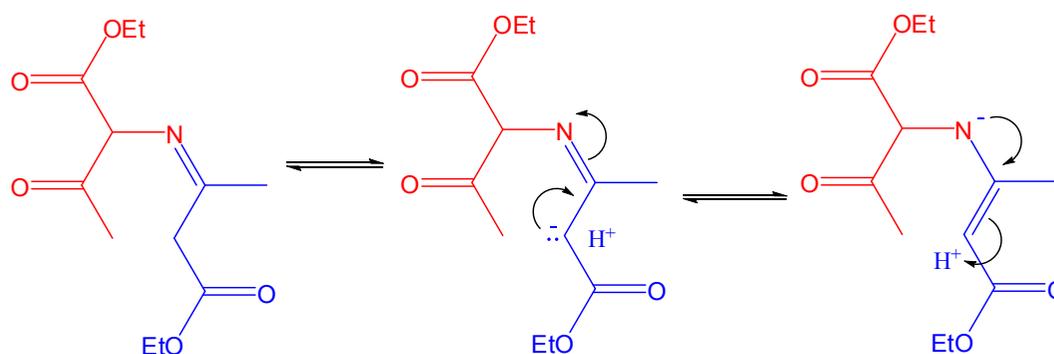


Figura 2.97.- Equilibrio imina-enamina.

Cuando la carga negativa se encuentra localizada sobre el carbono, este también puede atacar al carbono del grupo carbonilo vecino, lo cual formaría un anillo de cinco miembros, los protones de los carbonos 3 y 5 pueden eliminarse para protonar el OH del alcohol y el nitrógeno y sus pares de electrones formar los dos dobles enlaces que generen el sistema aromático del pirrol (Figura 2.98).

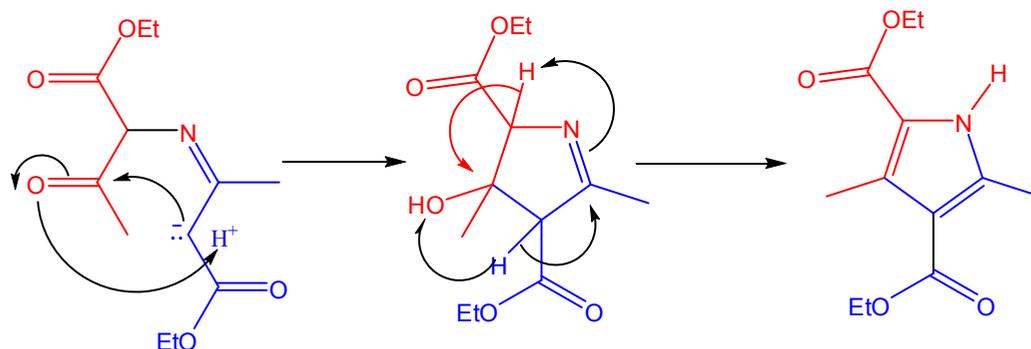


Figura 2.98.- Ciclación y obtención del pirrol por el método de Knorr.

### 2.5.2.2 Síntesis del pirrol por el método de Paal-Knorr

Para la síntesis del pirrol por este método se hacen reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos con aminas primarias (Figura 2.99), es un método muy satisfactorio cuando se dispone de los compuestos dicarbonílicos apropiados.

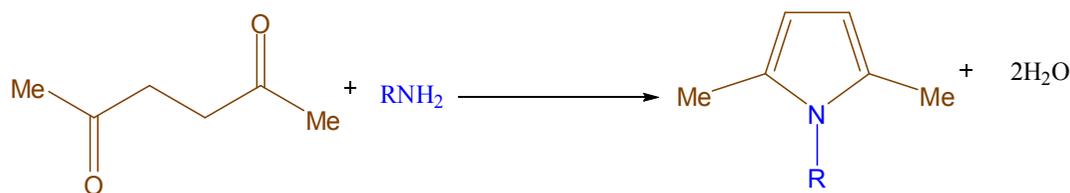


Figura 2.99.- Reacción general de la obtención del pirrol por el método de Paal-Knorr.

La primera etapa de este método de síntesis es la reacción de condensación entre el carbonilo y la amina para producir una imina y agua (Figura 2.100)

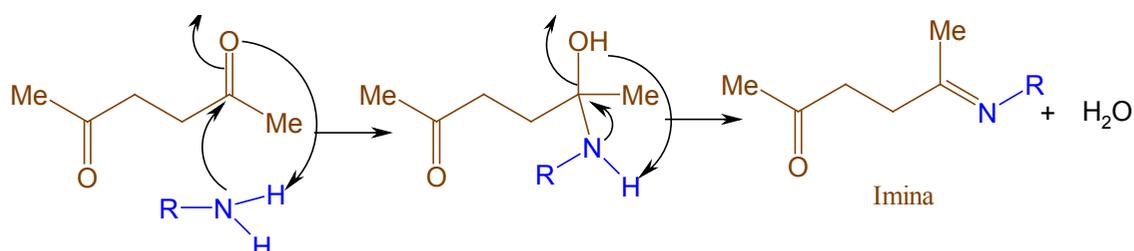


Figura 2.100 Etapa inicial en la obtención del pirrol por el método de Paal-Knorr.

Si giramos 180° el enlace entre los dos metilenos (CH<sub>2</sub>) obtendremos la imina con la conformación presentada en la Figura 2.101.

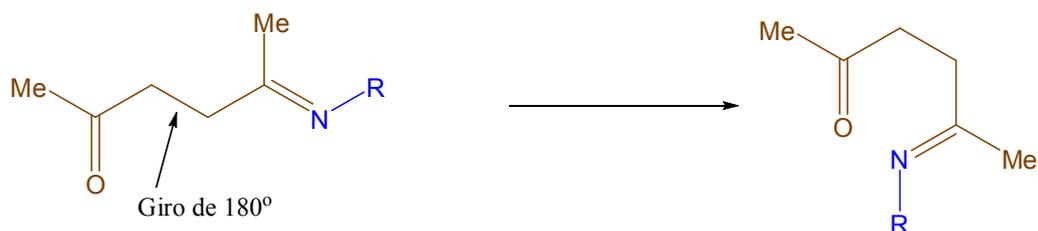


Figura 2. 101 conformaciones de la imina obtenida en la etapa inicial de la obtención del pirrol por el método de Paal-Knorr.

La imina se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina (Figura 2.102).

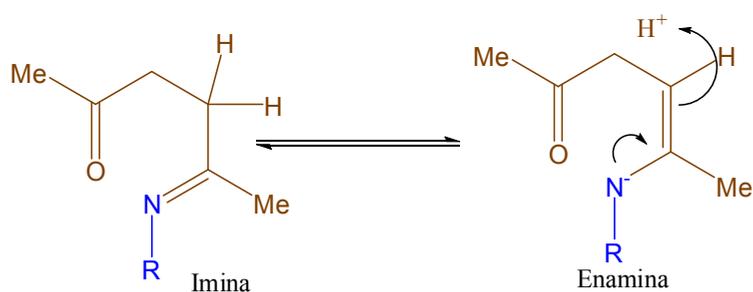


Figura 2.102 Equilibrio imina-enamina obtenidas en la etapa inicial en la obtención del pirrol por el método de Paal-Knorr

Cuando el equilibrio anterior se encuentra en la forma de la 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 (Figura 2.103).

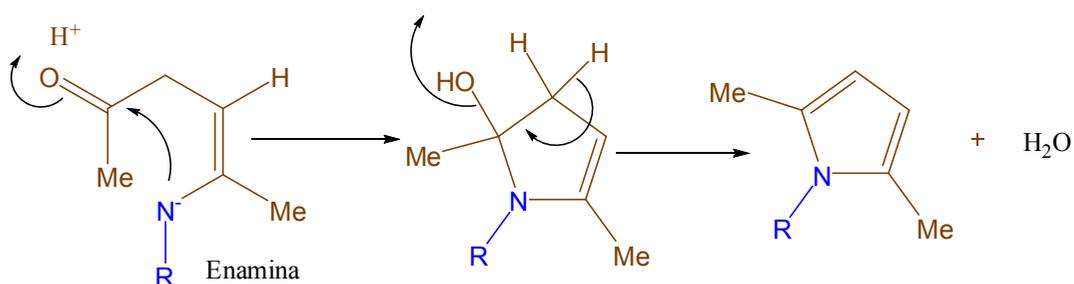


Figura 2.103 Etapa final en la obtención del pirrol por el método de Paal-Knorr

### 2.5.2.3 Síntesis del pirro por el método de Hantzsch

En la síntesis del pirrol por este método se utiliza un  $\beta$ -cetoester con amoniaco ó una amina primaria, el producto se hace reaccionar con una  $\alpha$ -halocetona (Figura 2.104).

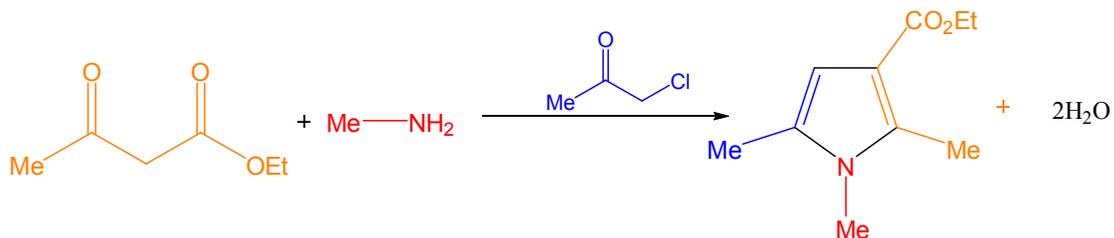


Figura 2.104 Reacción general de la síntesis del pirrol por el método de Hantzsch.

Durante el proceso de síntesis del pirrol por este método el nitrógeno de la amina ataca al carbono base del carbonilo (la cetona), para obtener la imina (Figura 2.105).

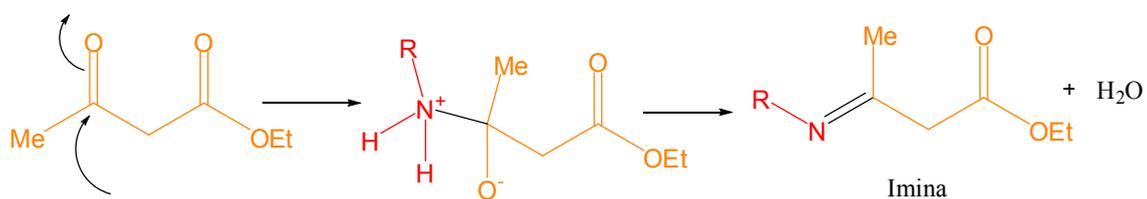


Figura 2.105 Etapa inicial en la obtención del pirrol por el método de Hantzsch.

La imina mostrada en la Figura 2.105 se encuentra en equilibrio tautomérico con la enamina (Figura 2.106).

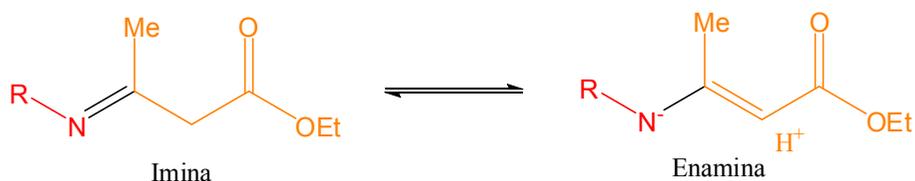


Figura 2.106.-Equilibrio tautomérico imina-enamina.

Una vez formada la imina se adiciona la  $\alpha$ -halocetona, la cual sufre un ataque nucleofílico del nitrógeno sobre el carbonilo, posteriormente el carbono  $\alpha$  al éster ataca al carbono halogenado para cerrar el heterociclo de cinco miembros (Figura 2.107).

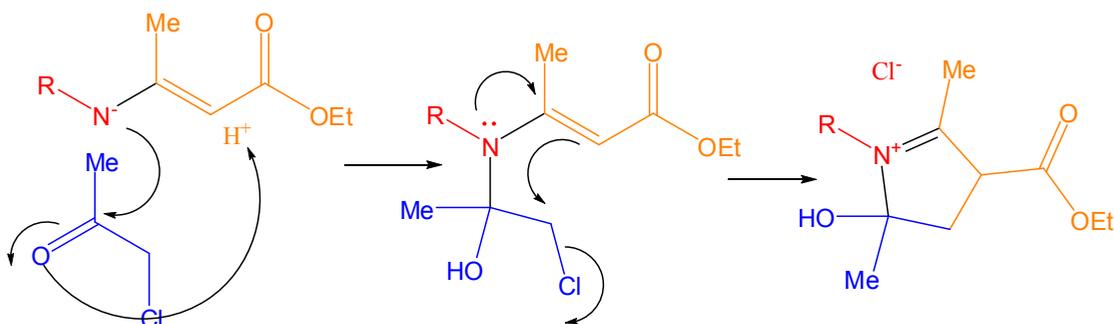


Figura 107.- Etapa intermedia en la obtención del pirrol por el método de Hantzsch.

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 (Figura 2.108).

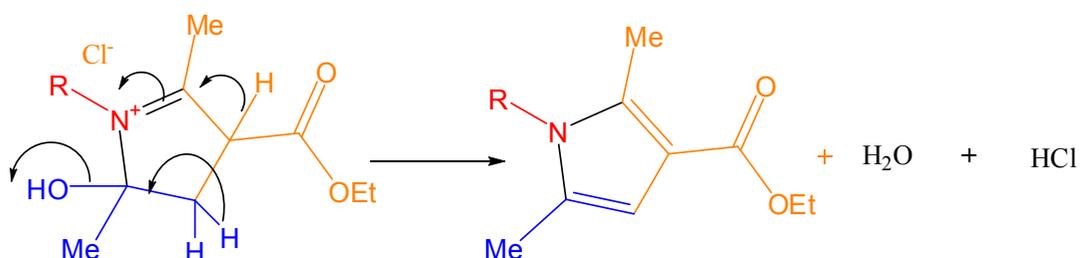


Figura 2.108.- Etapa final en la obtención del pirrol por el método de Hantzsch.

### 2.5.3 Reacciones del pirrol

El pirrol es un heterociclo con aromaticidad intermedia entre el furano y el tiofeno, por lo tanto su reactividad también es intermedia; es menos reactivo que el furano pero más reactivo que el tiofeno. En general se requieren condiciones suaves para desarrollar la sustitución electrofílica aromática, ya que si es tratado con ácidos fuertes el anillo se abre o se polimeriza.

#### 2.5.3.1 Sustitución en el nitrógeno por metales

Cuando el pirrol se hace reaccionar con una sal orgánica derivadas del sodio ó potasio (como un amiduro o un alcóxido de sodio o potasio), se obtiene un anión (anión pirrilio) con la carga negativa sobre el nitrógeno (Figura 2.109).

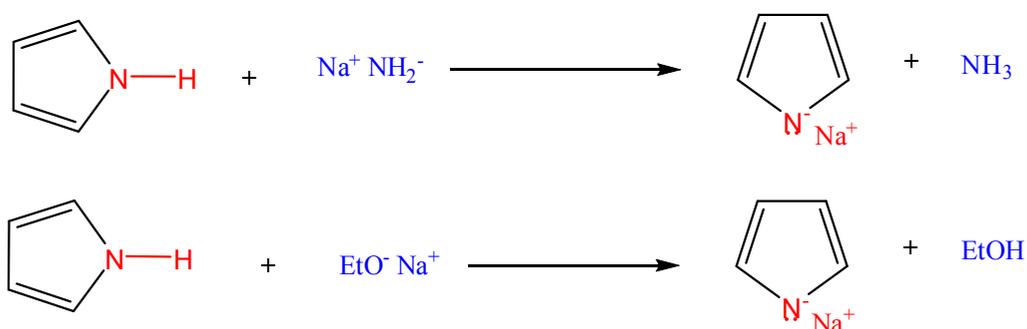


Figura 2.109.- Formación ión pirrilio con bases fuertes.

El ión pirrilio (Figura 2.109) puede ser usado como nucleófilo para dar reacciones de sustitución nucleofílica (Figura 2.110) en presencia de disolventes apróticos polares como el tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfoxido (DMS), etc.

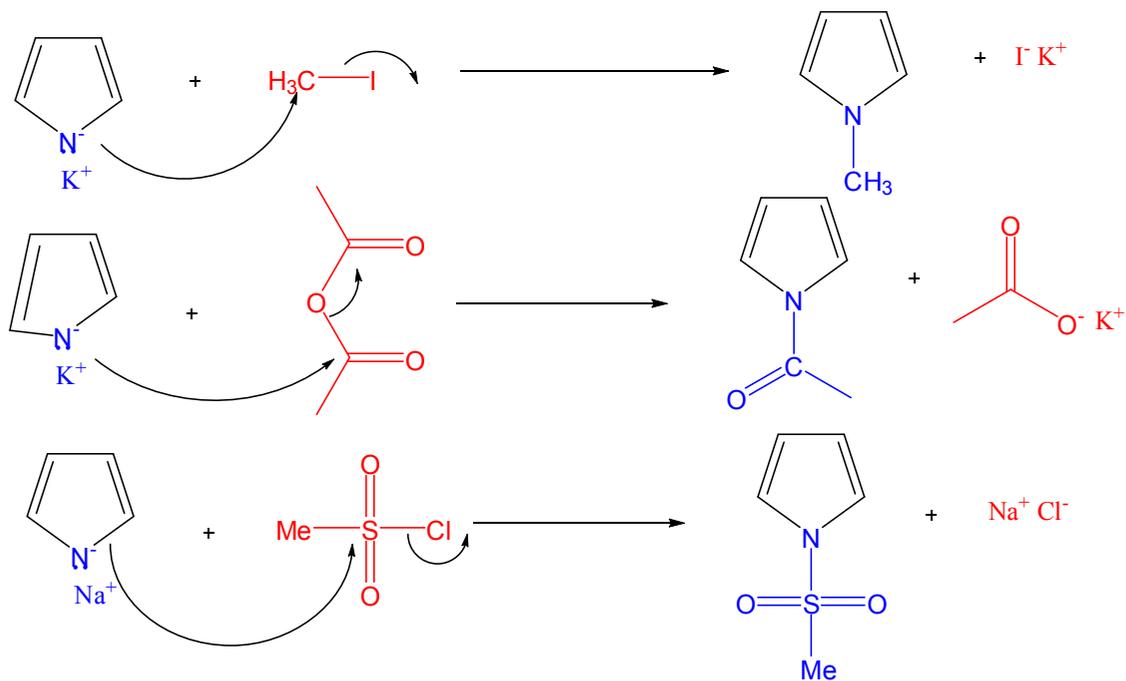


Figura 2.110.- Sustitución nucleofílica del ión pirrilo.

El anión pirrilo puede dar reacciones de carácter nucleofílico frente a cetonas o nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Figura 2.111).

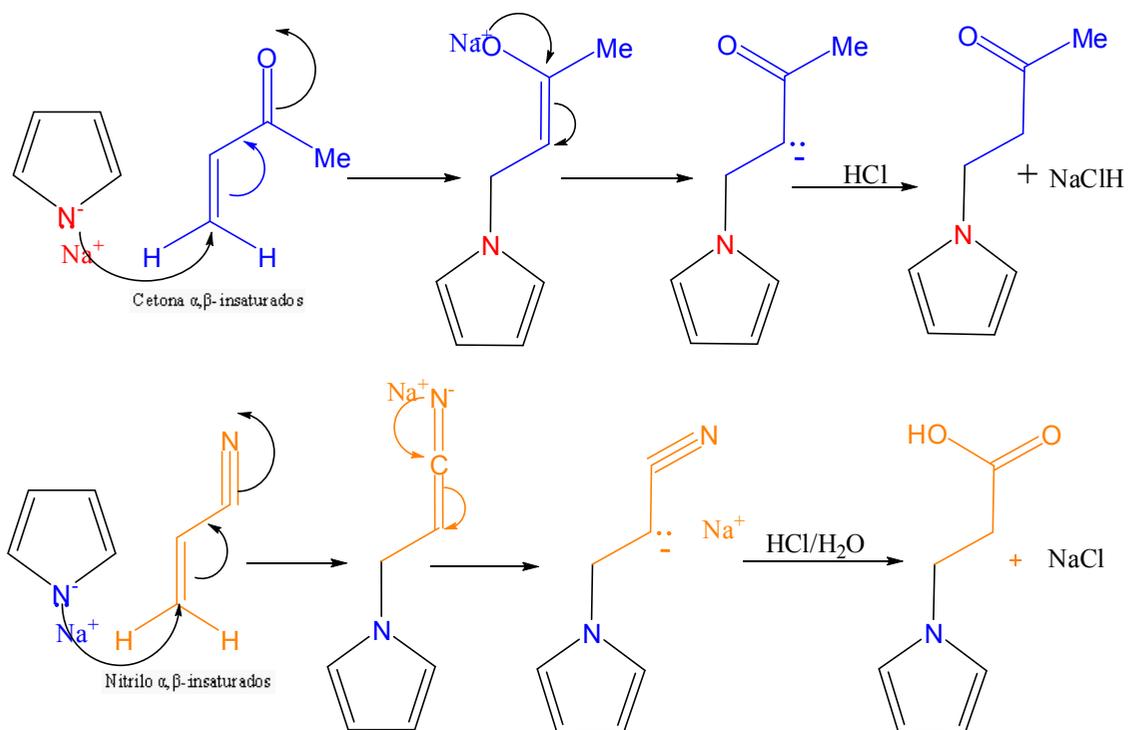


Figura 2.111 Sustitución nucleofílica del ión pirrilo en compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

### 2.5.3.1.1 Reacciones de los metalpirroles

Cuando se hace reaccionar el pirrol con el n-butilio se forma el compuesto organometálico N-litopirrol, el enlace N-Li tiene un alto carácter iónico pero un mayor carácter covalente que el enlace N-Na (Figura 2.109), por lo cual es ligeramente menos reactivo, este compuesto organometálico se hace reaccionar con bromuro de magnesio para formar un reactivo de Grignard (figura 2.112) que es más estable y más fácil de manejar (el carácter iónico del enlace N-Mg es menor).

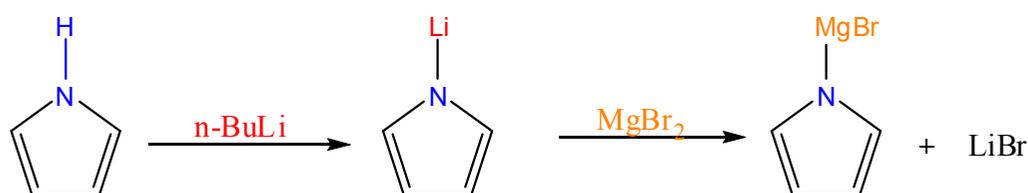


Figura 2.112 Síntesis del reactivo de N-Grignard sobre el nitrógeno del pirrol.

La carga negativa del N-Grignard del pirrol está deslocalizada entre el nitrógeno y los carbonos 2 y 5 del pirrol (Figura 2.113).

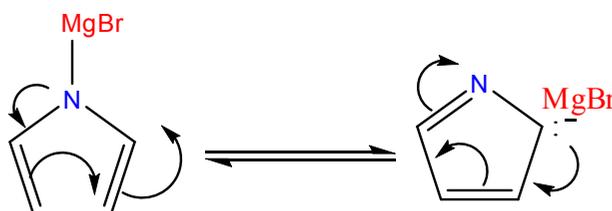


Figura 2.113 Deslocalización de la carga negativa en el reactivo de N-Grignard del pirrol.

Cuando el magnesio está sobre el carbono 2 o 5 es más estable, por lo cual, este intermediario actúa como nucleófilo en las reacciones de sustitución (Figura 2.114).

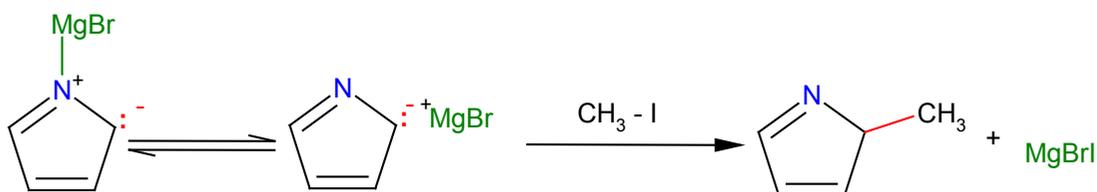


Figura 2.114 Sustitución nucleofílica del reactivo de N-Grignard del pirrol.

El mecanismo de la reacción de la figura anterior se presenta en la Figura 2.115, en la cual se observa que el hidrógeno del carbono con la carga negativa pasa al nitrógeno, y el halógeno del electrófilo (yodometano) se une al magnesio.

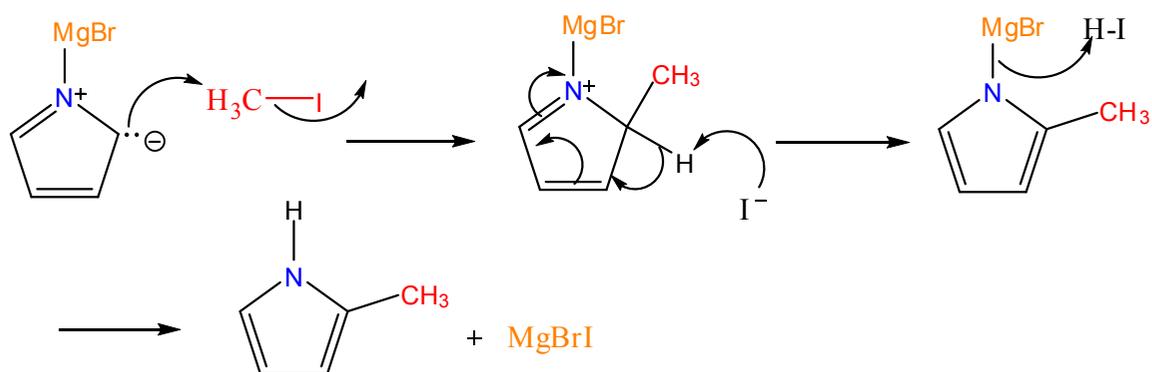


Figura 2.115 Mecanismo de la sustitución nucleofílica del N-Grignard del pirrol.

El reactivo de N-Grignard presentado en las reacciones anteriores se puede utilizar para adicionar un grupo carbonilo sobre el carbono 2 del pirrol o para formar un alcohol con el grupo pirrol unido al carbono base del -OH (Figura 2.116).

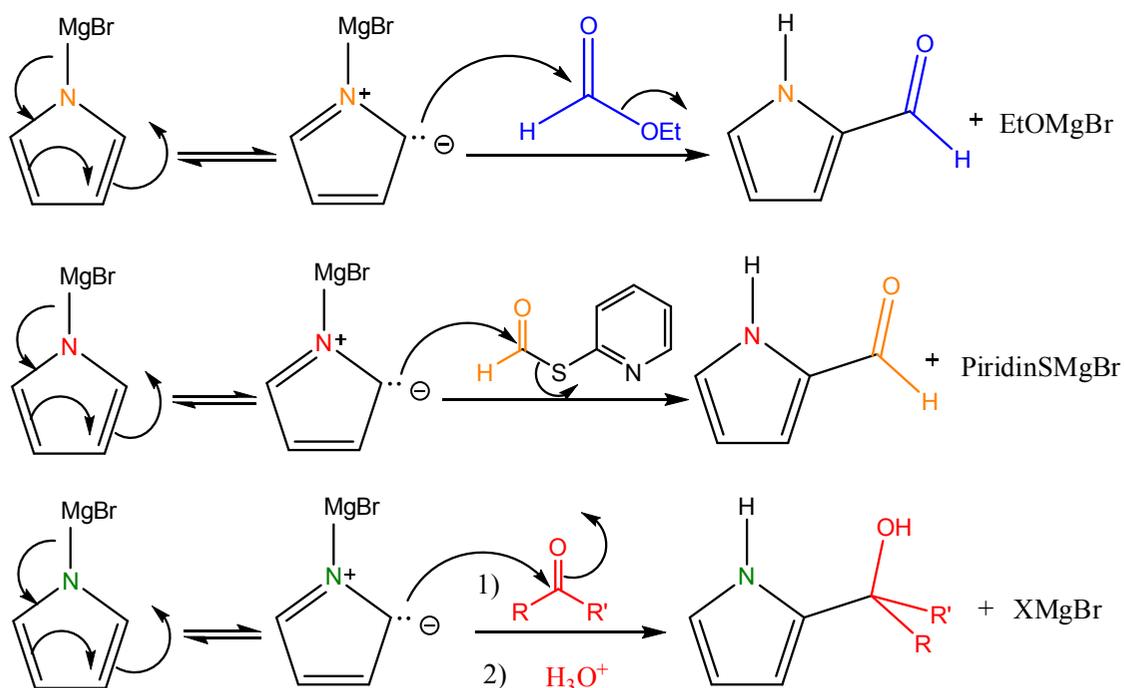


Figura 2.116 Ejemplos del ataque nucleofílico de N-Grignard del pirrol sobre diferentes electrófilos.

Cuando se hace reaccionar el n-butilio con pirroles N-sustituídos, el enlace con el litio se forma sobre el carbono 2 o 5 (Figura 2.117).

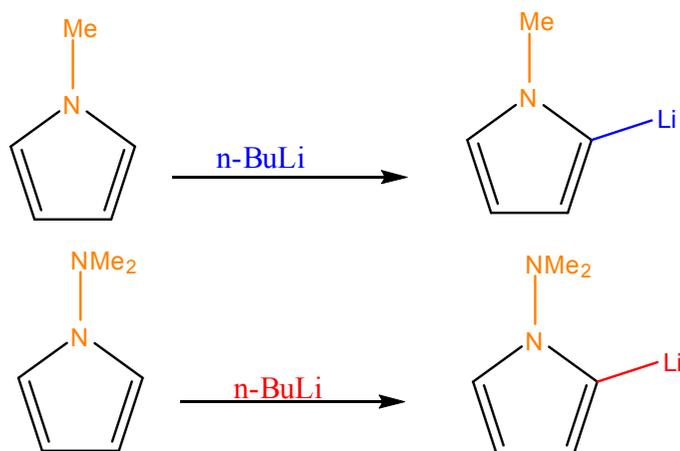


Figura 2.117.- Productos de pirroles N-sustituídos con alquiluros de litio.

El enlace C-Li tiene un mayor carácter covalente que el enlace N-Li, por lo tanto se puede manipular y utilizar como nucleófilo ante electrófilos (Figura 2.118).

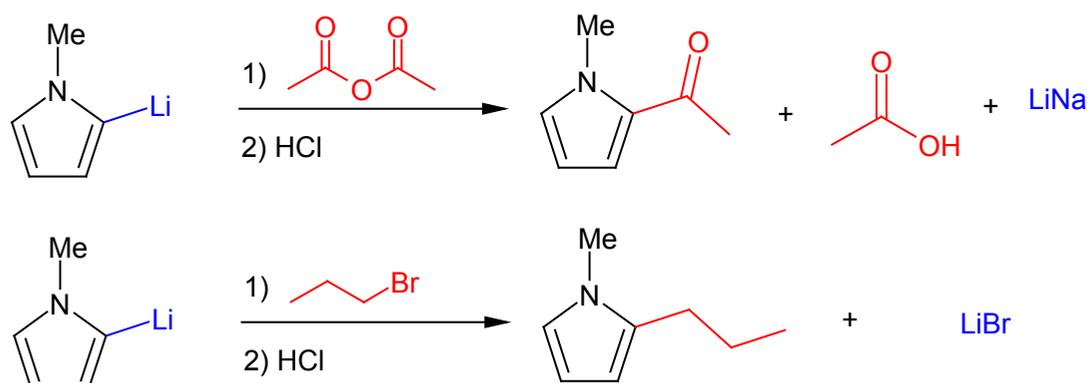


Figura 2.118 Ejemplos del ataque nucleofílico del N-metil-2-litiopirrol sobre diferentes electrófilos.

El mecanismo de reacción es similar en ambos casos, el nucleófilo ataca al carbono con carga positiva (electrófilo), la reacción se concluye al adicionar un ácido a la reacción (Figura 2.119).

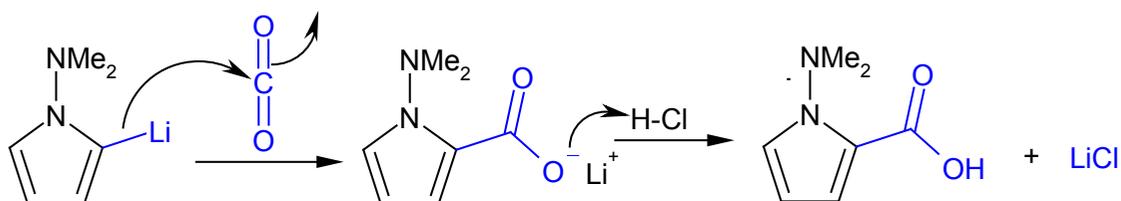


Figura 2.119 Mecanismo de la reacción del N-dimetilamino-2-litiopirrol con el CO<sub>2</sub>.

Si los productos de la Figura 2.117, se hacen reaccionar con bromuro de magnesio ( $\text{MgBr}_2$ ), se puede formar el reactivo de Grignard correspondiente (Figura 2.120), el cual da las reacciones de sustitución nucleofílica presentadas en las Figuras 2.118 y 2.119, la ventaja es que el reactivo de Grignard es más estable y más fácil de manipular.

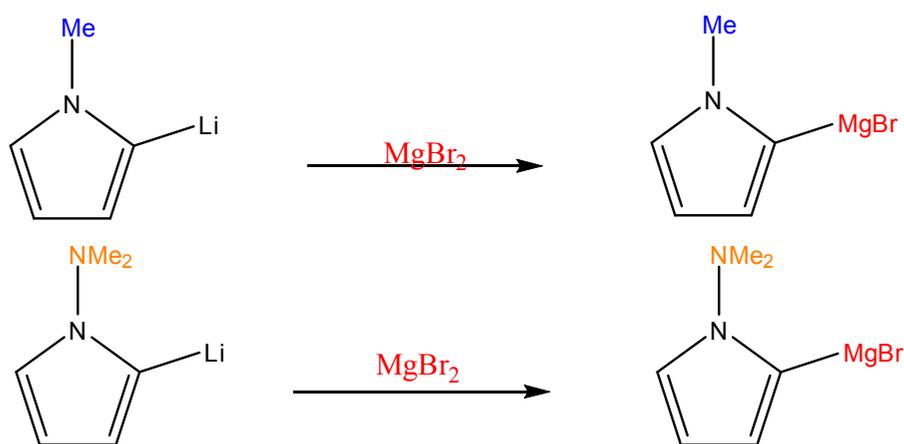
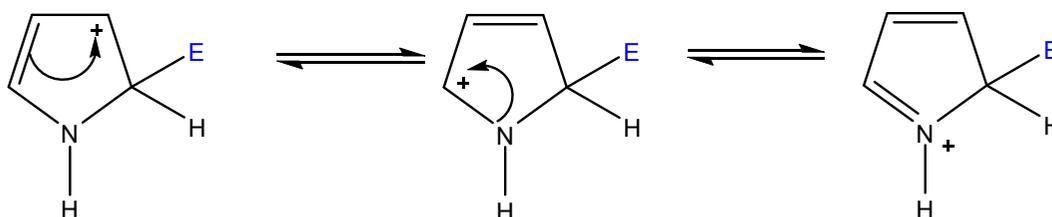


Figura 2.120 Obtención del reactivo de Grignar a partir de 2-litopirroles N-sustituídos.

### 2.5.3.2 Sustitución en el carbono

El ataque de un electrófilo sobre el pirrol conduce a la formación de productos sustituidos en las posiciones 2 y 3, con marcada preferencia por la posición 2. La preferencia esta posición, se debe a la mayor estabilidad del intermediario formado cuando el electrófilo ataca esta posición (Figura 2.121).

Ataque electrofílico sobre el carbono 2.



Ataque electrofílico sobre el carbono 3.

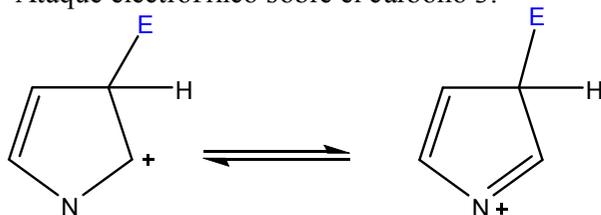


Figura 2.121 Intermediarios catiónicos obtenidos a partir del ataque electrofílico en los diferentes carbonos del pirrol.

En la Figura 2.121 se observa que cuando el electrófilo ataca el carbono 2, la carga positiva se distribuye sobre 3 átomos del anillo, en cambio, cuando ataca al carbono 3, la carga positiva se distribuye sólo sobre dos átomos. Esta es la razón por la cual se prefiere el carbono 2 (el catión es más estable cuando la carga positiva se distribuye sobre más átomos).

### 2.5.3.2.1 Nitración

La nitración del pirrol se lleva a cabo al hacer reaccionar este compuesto con ácido nítrico disuelto en anhídrido acético (Figura 2.122).

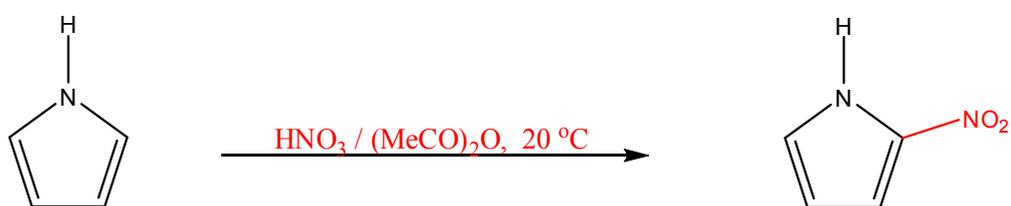


Figura 2.122 Reacción general de la nitración del pirrol.

Cuando se disuelve el ácido nítrico con el anhídrido acético se forma ácido acético y la sal “acetato nitroso” (Figura 2.123).

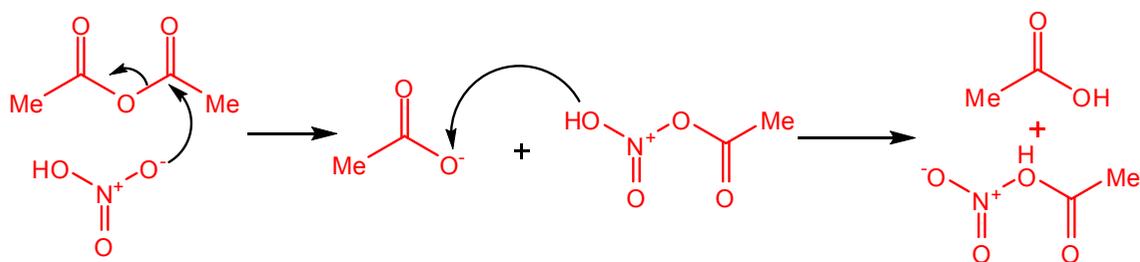


Figura 2.123 Etapa inicial del mecanismo en la nitración del pirrol.

La sal formada reacciona con el pirrol para formar el 2-nitropirrol y el ácido acético (Figura 2.124).

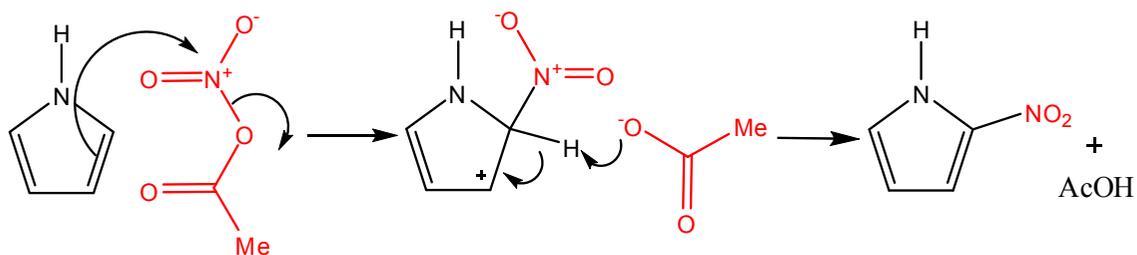


Figura 2.124 Etapa final del mecanismo en la nitración del pirrol.

### 2.5.3.2.2 Sulfonación

La sulfonación del pirrol se lleva a cabo mediante la reacción entre este compuesto con el trióxido de azufre disuelto en piridina (Figura 2.125)

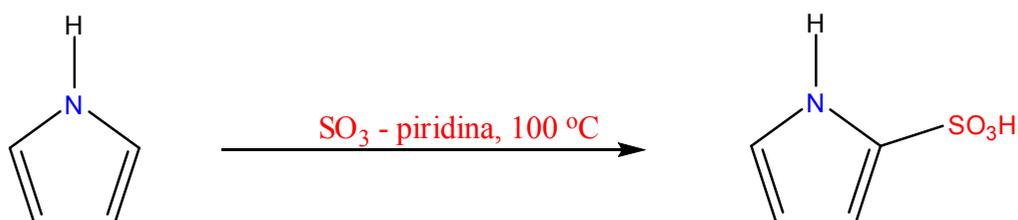


Figura 2.125 Reacción general de la sulfonación del pirrol.

En esta reacción el orbital "n" de la piridina se encuentra coordinado a un orbital "d" vacío del  $\text{SO}_3$ , lo cual de alguna forma coadyuva al ataque de los electrones " $\pi$ " del pirrol (Figura 2.126)

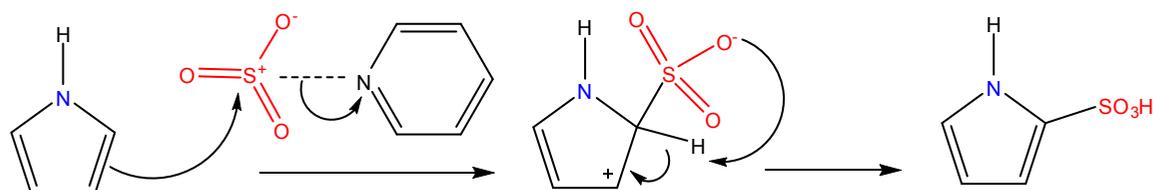


Figura 2.126 Mecanismo de reacción en la sulfonación del pirrol.

### 2.5.3.2.3 Bromación

La bromación del pirrol se lleva a cabo en presencia de la N-bromosuccinimida (Figura 2.127).

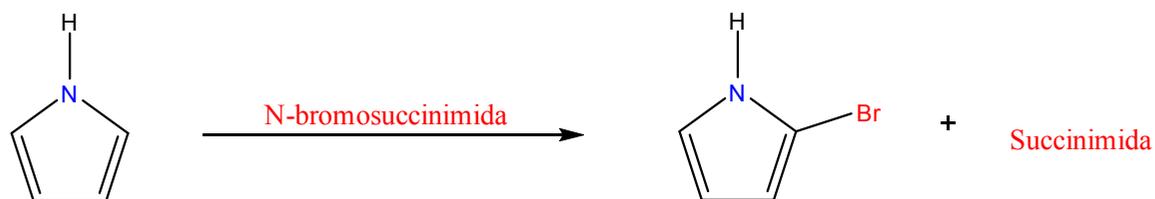


Figura 2.127 Reacción general de la bromación del pirrol con N-bromosuccinimida.

En esta reacción se aprovecha la debilidad del enlace  $\text{Br-N}$ , en el cual el  $\text{Br}$  posee una carga positiva lo cual facilita el ataque del par de electrones del pirrol (Figura 2.128).

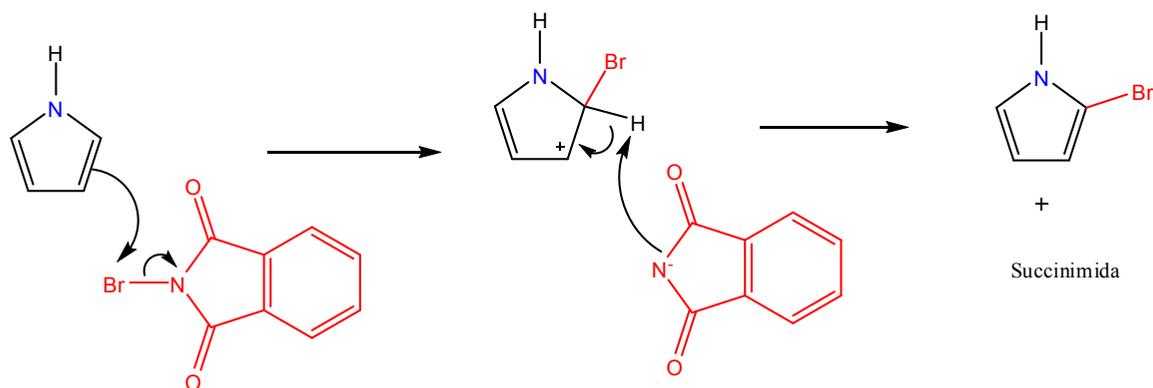


Figura 2.128 Mecanismo reacción en la bromación del pirrol con N-bromosuccinimida.

#### 2.5.3.2.4 Reacción de Ehrlich

Esta reacción es una sustitución electrofílica del pirrol con aldehídos o cetonas en presencia de un catalizador ácido. Esta reacción a menudo conduce a la formación de polímeros (Figura 2.129).

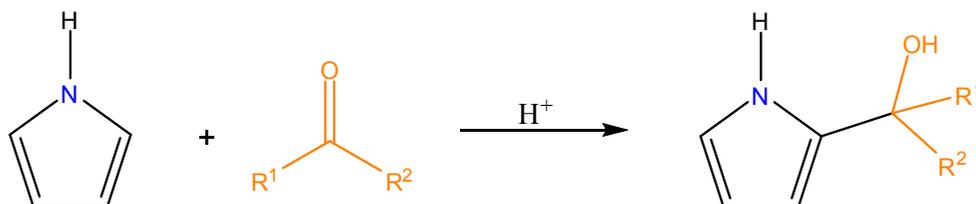


Figura 2.129 Reacción del pirrol con carbonilos utilizando un ácido como catalizador.

En la Figura 2.130, se presenta el proceso durante el cual un par de electrones del pirrol ataca al carbonilo, lo cual se favorece por el incremento de la polaridad al protonarse el oxígeno.

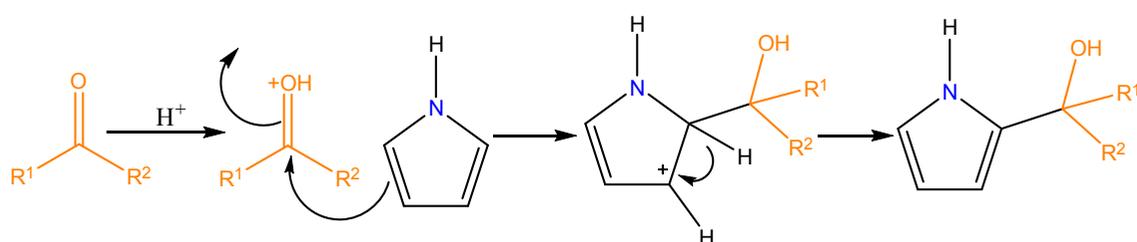


Figura 2.130 Mecanismo de la reacción del pirrol con carbonilos en medio ácido.

El OH del alcohol anterior puede protonarse (en el medio de reacción hay protones del ácido adicionado), para eliminarse como agua ( $H_2O$ ) y formar el catión sobre el nitrógeno y un doble enlace C=C exocíclico (Figura 2.131).

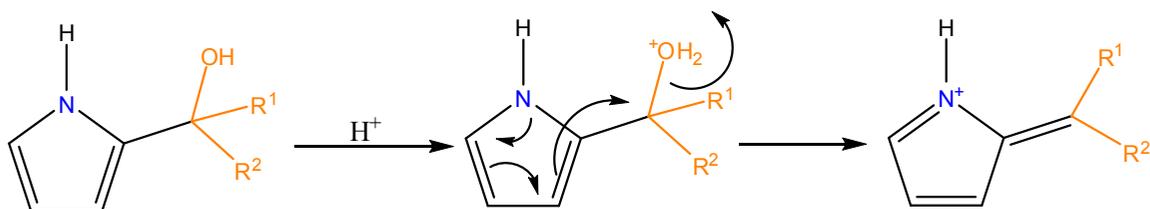


Figura 2.131 Degradación de un alcohol con el carbono base del  $\text{-OH}$  unido al pirrol en medio ácido.

El nitrógeno puede tomar el par de electrones y propiciar un reacomodo de electrones en el cual se genere una carga positiva sobre el carbono exocíclico, este catión puede ser atacado por otro pirrol y formar un dímero (Figura 2.132).

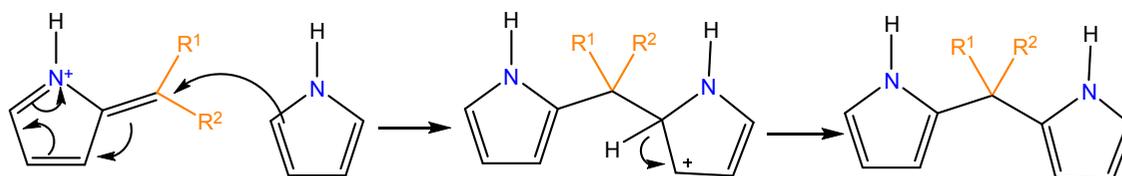


Figura 2.132 Polimerización de pirroles con un doble enlace exocíclico.

El dímero de la Figura 2.133 reacciona con otra unidad protonada del aldehído o cetona y forma un nuevo catión con un doble enlace  $\text{C=C}$  exocíclico (Figura 2.133).

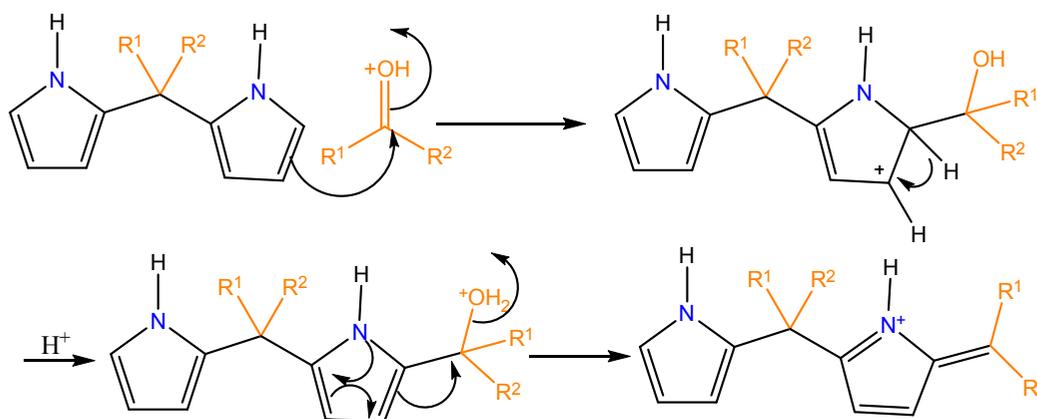


Figura 2.133 Secuencia de la polimerización de pirroles con un doble enlace exocíclico.

Esta reacción puede seguir repitiéndose para formar polímeros (Figura 2.134).

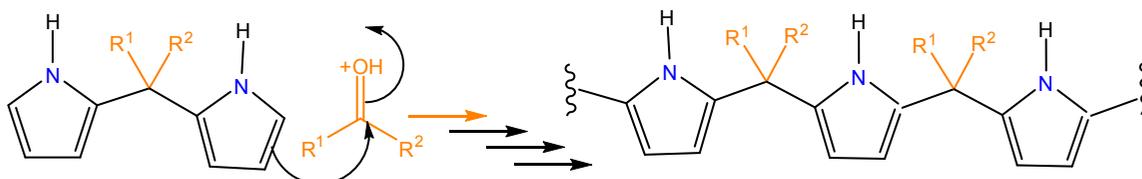


Figura 2.134 Secuencia de la polimerización de pirroles con un doble enlace exocíclico.

### 2.5.3.2.5 Formación de porfirinas mediante la reacción de Ehrlich

En la reacción de Ehrlich es posible separar compuestos cíclicos que contienen varias unidades heterocíclicas con las correspondientes unidades del aldehído o cetona; por ejemplo, el pirrol reacciona con benzaldehído y ácido en presencia de aire para dar la tetrafenilporfirina (Figura 2.135).

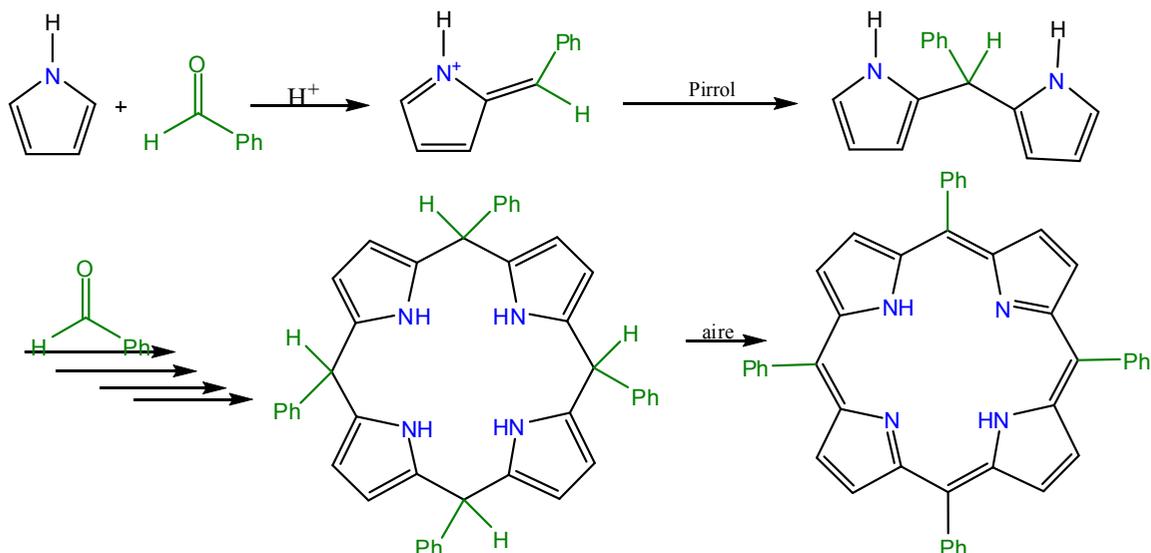


Figura 2.135 Síntesis de porfirinas a partir del pirrol y un aldehído en medio ácido.

### 2.5.3.2.6 La prueba de Ehrlich para identificar pirroles

La llamada prueba de Ehrlich, es una reacción utilizada para determinar la presencia de pirroles, para lo cual se adiciona el 4-dimetilaminobenzaldehído en condiciones ácidas a la solución en donde se considera que existe la presencia de pirroles, al reaccionar el aldehído con un pirrol se forma el catión imínico de la Figura 2.136, el cual presenta una coloración púrpura.

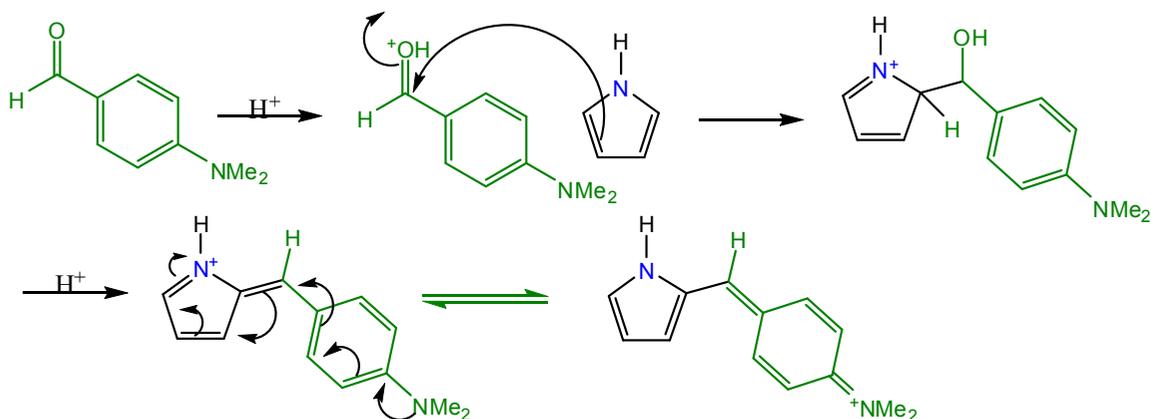


Figura 2.136 Mecanismo de la reacción de Ehrlich.

### 2.5.3.3 Efectos del sustituyente sobre la reactividad del pirrol

Como ya se ha venido discutiendo a lo largo de la presente unidad, los heterociclos aromáticos de cinco miembros son ricos en electrones, por lo cual reaccionan con relativa facilidad con electrófilos para dar reacciones de adición, sustitución electrofílica aromática, sustitución nucleofílica o reacciones de cicloadición. Sin embargo, los heterociclos aromáticos mono sustituidos presentan cambios en su reactividad y los sitios de reacción dependiendo del tipo de sustituyente presente.

Así, por ejemplo, un grupo electrodonador en la posición 2 dirige al ataque electrofílico sobre los carbonos 3 o 5 preferentemente siendo ligeramente mayor el ataque sobre el carbono 5 (Figura 2.137).

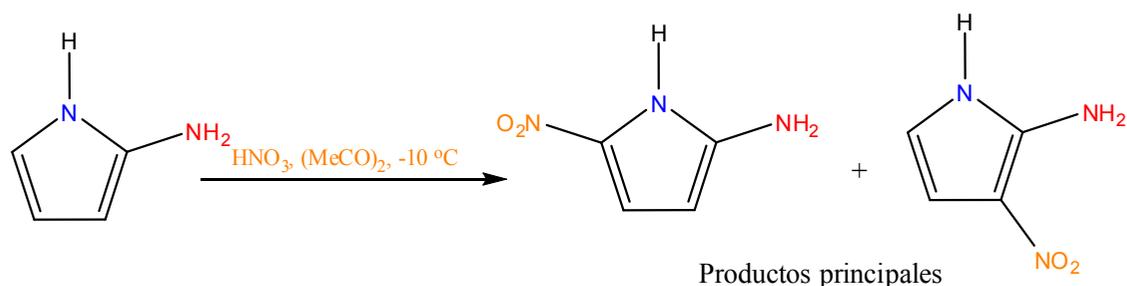
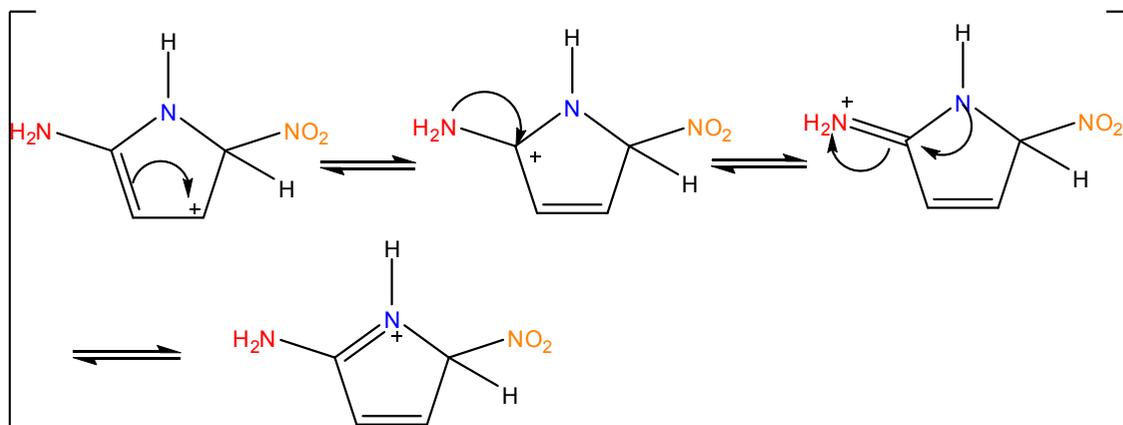


Figura 2.137 Sustitución electrofílica aromática en pirroles activados sobre C2.

La razón principal de la preferencia de los electrófilos por estas posiciones radica en la estabilidad del catión formado durante el estado de transición de la reacción de sustitución. Así, por ejemplo, si se ataca el carbono 3, 4 o 5 se forman los intermediarios del estado de transición presentados en la Figura 2.138.



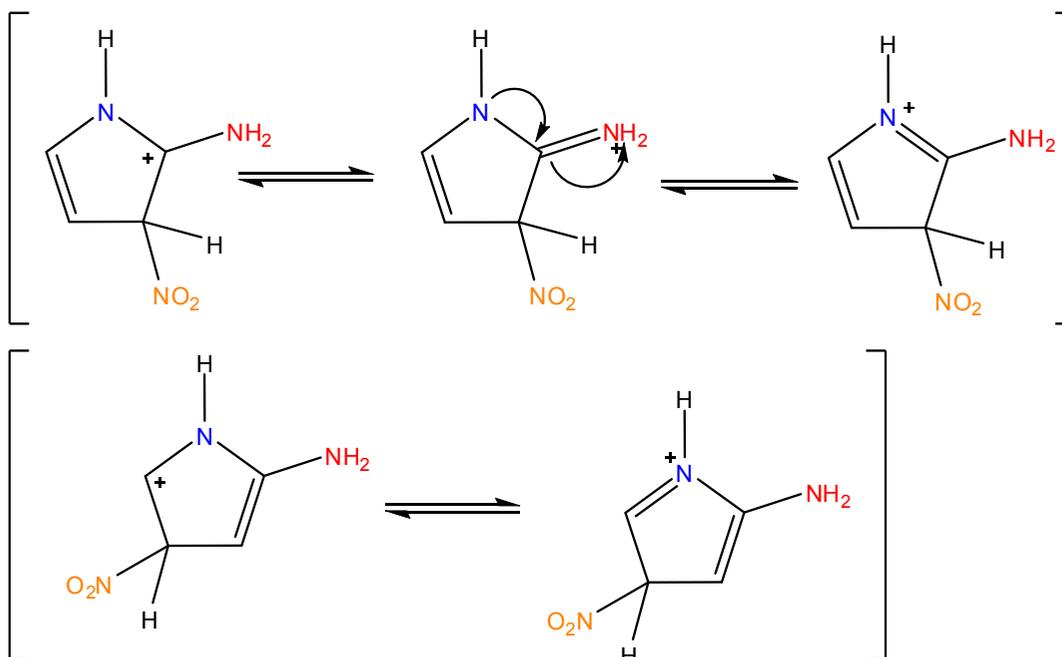


Figura 2.138.- Intermediarios formados a partir del ataque electrofílico sobre los diferentes carbonos de pirroles con un grupo activador en C2.

En cambio un grupo electrotractor unido al pirrol en la posición 2, dirige la sustitución electrofílica sobre la posición 4 y en mucho menor medida a las posiciones 5 o 3 (Figura 2.139).

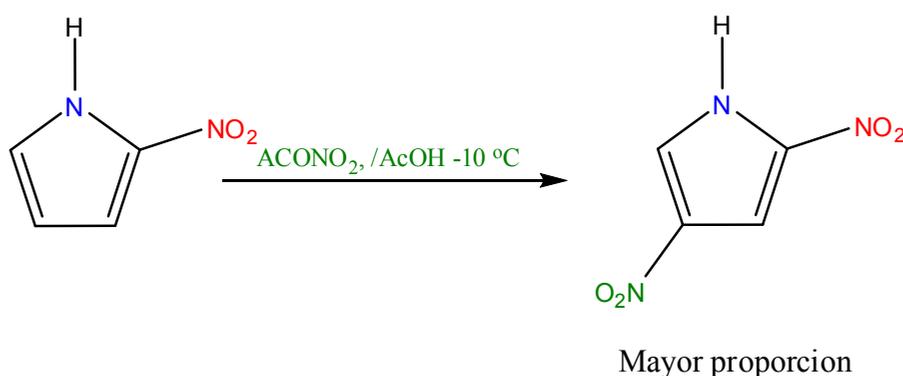


Figura 2.139 Sustitución electrofílica aromática en pirroles con un grupo desactivante en C2.

La razón de la preferencia por la posición cuatro respecto a la cinco o tres, se debe a la estabilidad de los intermediarios catiónicos formados durante el estado de transición de la reacción de sustitución. Así, por ejemplo, cuando el electrófilo ataca al carbono 5, se forman tres formas canónicas en las cuales la carga positiva se encuentra distribuida sobre el carbono 3 (primera), el carbono 2 (segunda) y sobre el nitrógeno (tercera). La segunda estructura catiónica es particularmente inestable debido a que la carga positiva está ubicada

sobre un carbono altamente deficiente en electrones (por la electronegatividad del  $\text{NO}_2$ ), por lo tanto el estado de transición es más energético durante el ataque electrofílico en este carbono. Lo mismo sucede si el electrófilo se une al C3, la carga positiva queda sobre el carbono deficiente en electrones (Figura 2.140).

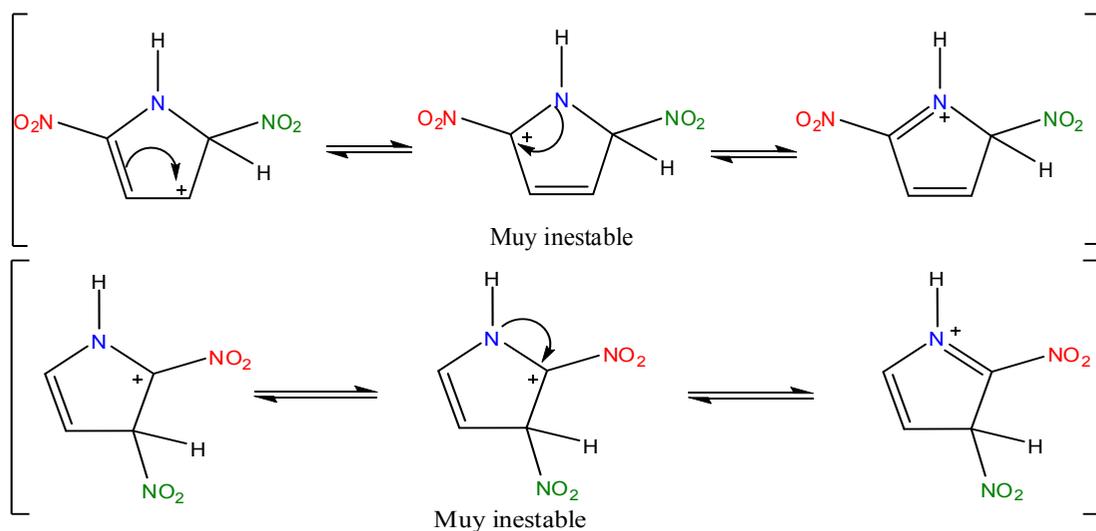


Figura 2.140 Intermediarios producto del ataque electrofílico sobre los carbonos C3 o C5 de pirrololes con un grupo desactivante en C2.

Si el electrófilo es atacado por el carbono 4, la carga positiva en ningún momento queda sobre el carbono con el grupo electroattractor (Figura 2.141), lo cual hace que el intermediario sea más estable y por lo tanto sea más fácil formarlo.

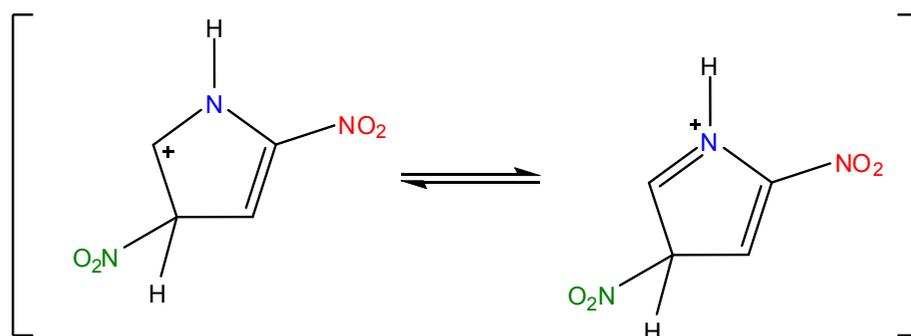


Figura 2.141 Intermediarios producto del ataque electrofílico sobre C4 en pirrololes con un grupo desactivante en C2.

### 2.5.3.5 Reacciones de cicloadición

El pirrolo no presenta reacciones del tipo Diels-Alder (cicloadición), sin embargo, los pirrololes N-sustituidos con un carbonilo presentan este tipo de reacciones con alquinos desactivados (Figura 2.142).

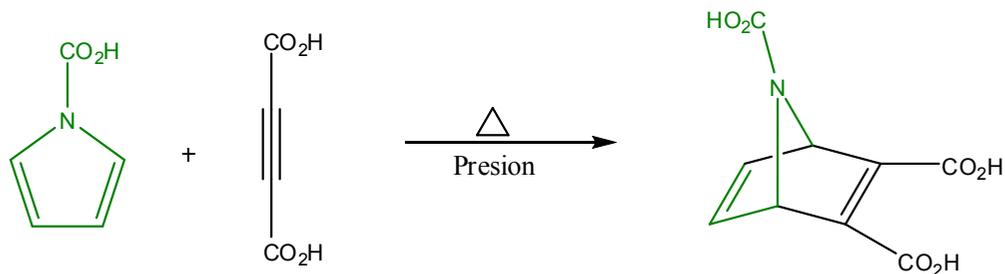


Figura 2.142 Reacción general de la cicloadición del pirrol.

Los pirroles N-sustituidos con un grupo electrodonador, presentan cicloadiciones 2+2 (participan 4 electrones  $\pi$ ) cuando se hace reaccionar con un aldehído o cetona, ésta reacción requiere de la activación con luz ultravioleta para que se lleve a cabo (Figura 2.143).

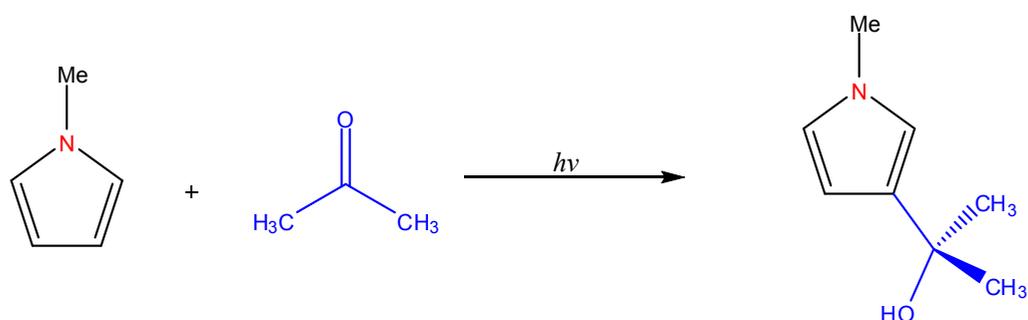


Figura 143.- Reacción general de la foto-cicloadición (2 + 2) el pirrol con un carbonilo.

Al inicio de la reacción de cicloadición 2+2 la solución (con ambos reactivos) se irradia con luz ultravioleta, lo cual promueve la formación del heterociclo de cuatro miembros, sin embargo como este heterociclo es muy inestable hay un reacomodo de los electrones que propicia la apertura del anillo de cuatro átomos y la regeneración del pirrol aromático sustituido en el carbono 3 (Figura 2.144). El protón del carbono tres se une al oxígeno para formar un alcohol.

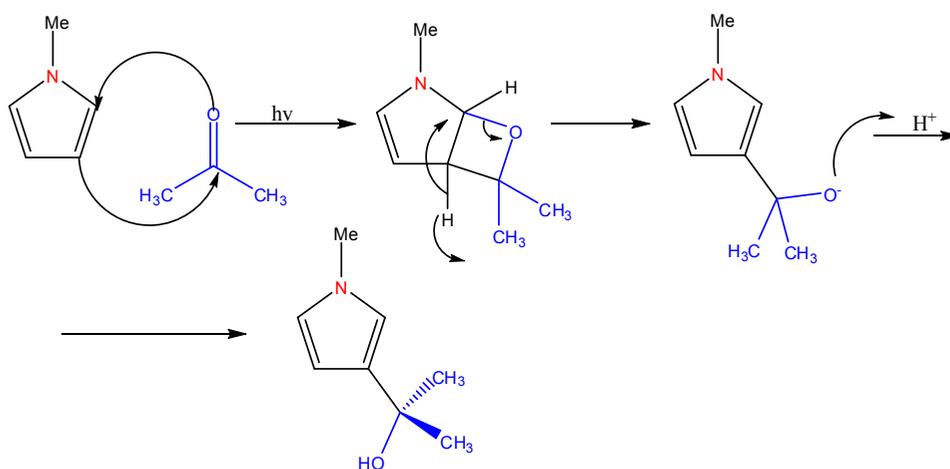


Figura 2.144 Mecanismo de la foto-cicloadición (2 + 2) del pirrol con un carbonilo.

El pirrol presenta reacciones de cicloadición frente a carbenos, este tipo de reacciones no requiere de la presencia de luz ultravioleta (Figura 2.145).

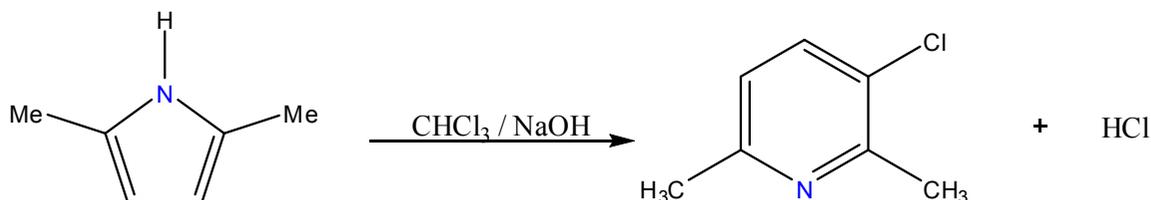


Figura 2.145 Reacción general de la reacción del pirrol con carbenos.

Para el inicio de esta reacción se requiere de la formación del carbeno, lo cual sucede por la reacción del cloroformo en condiciones básicas y calor (Figura 2.146).

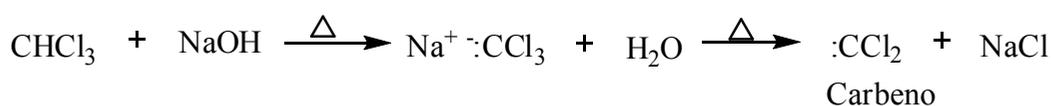


Figura 2.146 Etapa inicial en la reacción del pirrol frente a carbenos.

El carbeno ( $\text{:CCl}_2$ ) formado es un intermediario muy reactivo, y reacciona con los carbonos de un doble enlace del pirrol para formar un biciclo, el cual se descompone para formar piridina (Figura 2.147).

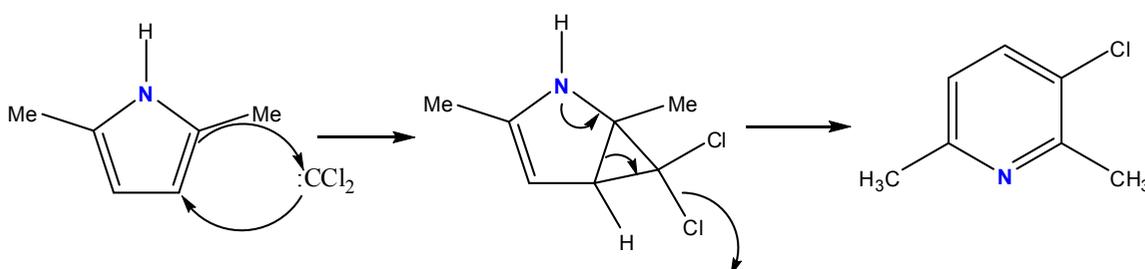


Figura 2.147.- Etapa final en la reacción del pirrol con carbenos.

#### 2.5.4 Propiedades de pirroles sustituidos

Un grupo carbonilo de aldehídos unido al pirrol es muy poco reactivo frente a nucleófilos, esto se debe a que el heterociclo puede donar electrones al carbono (Figura 2.148).

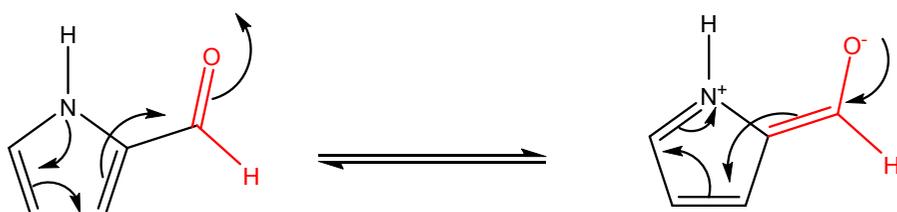


Figura 2.148.- Equilibrio químico del 2-(oxometil)-pirrol

Los 2-(hidroximetil)-pirroles son inestables en medio ácido debido a la protonación del -OH y su eliminación como agua (Figura 2.149).

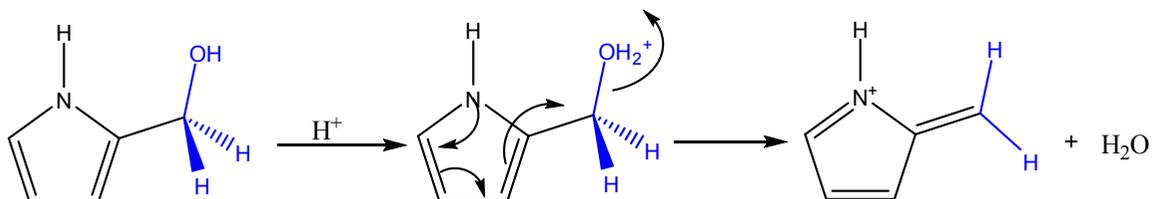


Figura 2.149 Presentación de la degradación de 2-hidroximetilpirrol.

Los ácidos pirrol carboxílicos se descarboxilan con facilidad para dar dióxido de carbono y el pirrol (Figura 2.150).

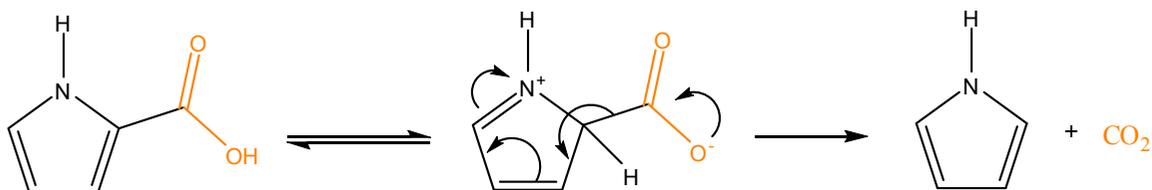


Figura 2.150 Reacción de descarboxilación del 2-carboxipirrol.

Los hidroxipirroles se encuentran en equilibrio tautomérico ceto-enol, con la forma ceto en mayor proporción (Figura 2.151).

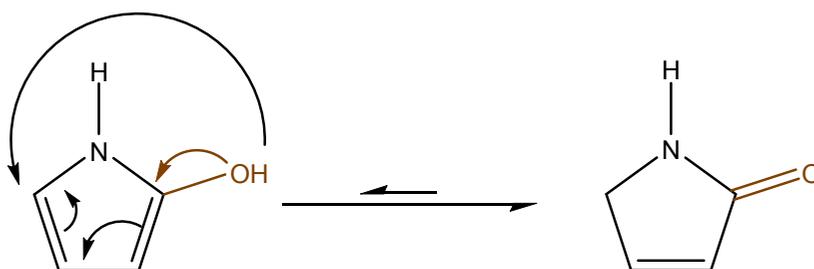


Figura 2.151.- Equilibrio tautomérico de 2-hidroxipirroles.

## 2.6 Indol

### 2.6.1 Descripción del heterociclo

El indol es un pirrol fusionado al benceno (Figura 2.152), a temperatura ambiente es un sólido cristalino volátil, con p.f. de 52 °C, de olor persistente. Es un compuesto aromático, en el cual el orbital de no-enlace del nitrógeno (orbital n) se encuentra conjugado a los orbitales p de los carbonos, presenta una apreciable energía de resonancia, lo cual lo hace ser un compuesto estable a reacciones de adición.

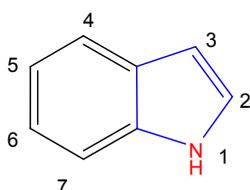


Figura 2.152 Estructura del indol.

### 2.6.2 Derivados del indol de importancia comercial

La investigación en la química de los indoles ha sido, y todavía es, una de las áreas más activas en química heterocíclica. La unidad indólica se presenta en la naturaleza en una amplia variedad de estructuras (se conocen más de mil alcaloides derivados de este compuesto) y muchos de estos compuestos naturales tienen una actividad fisiológica importante. Algunos indoles naturales son derivados monosustituídos sencillos, como el ácido indolil-3-acético, que es un regulador del crecimiento vegetal. La mayor parte de los alcaloides indólicos se derivan del aminoácido (S)-triptófano, 1. Algunos indoles naturales relacionados son la triptamina, 2, la serotonina, 3, y las N,N-dimetilaminas 4-6, que son todos alcaloides alucinógenos.

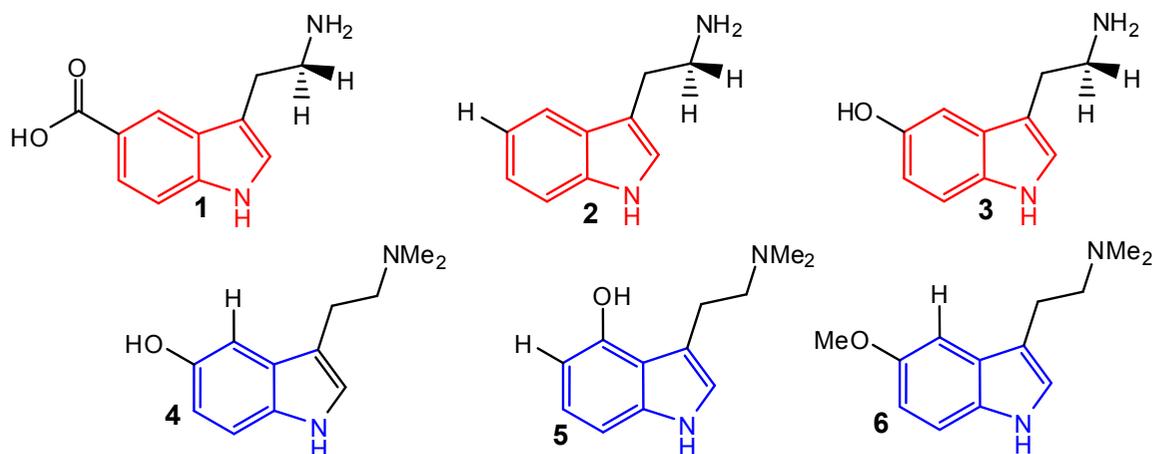


Figura 2.153 Derivados del indol de interés comercial.

La mayoría de los alcaloides del indol que son importantes tienen estructuras mucho más complicadas que estos derivados simples de la triptamina, pero es posible reconocer en ellas la cadena lateral de aminoetilo del triptófano. Los alcaloides del cornezuelo del centeno ofrecen un ejemplo de esto. La ergotamina, **7**, es un alcaloide indólico tetracíclico, con una cadena lateral compleja. Se extrae de un hongo que infecta al centeno, y fue causa de brotes esporádicos de envenenamiento en la Edad Media y en épocas anteriores. Es un poderoso vasoconstrictor, y se le utiliza, como sal del ácido tartárico, para tratar la migraña. Al hidrolizarlo se obtiene ácido lisérgico, **8**. El potente alucinógeno LSD es la N,N-dietilamida del ácido lisérgico, **9** y es un derivado sintético (Figura 2.154).

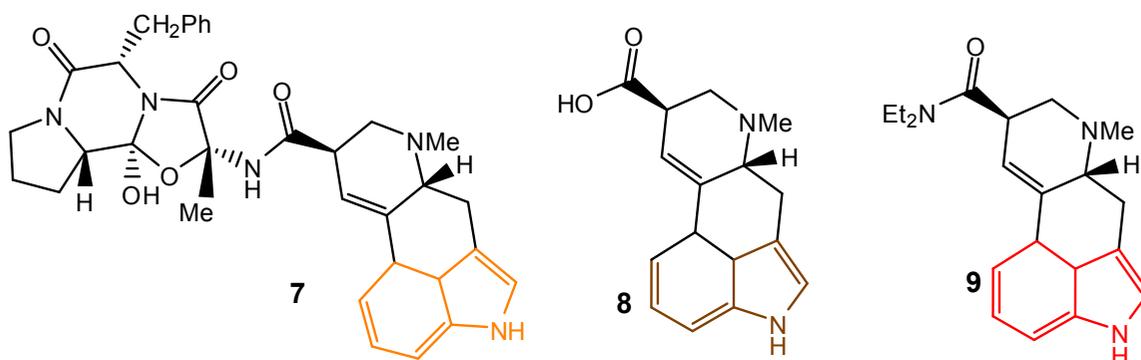


Figura 2.154 Compuestos con el indol de interés comercial.

Un grupo de alcaloides de bis-indol ha inspirado muchos trabajos de investigación a causa de sus propiedades antileucémicas. Estos alcaloides se encuentran en la planta *Catharanthus roseus*, nativa de Madagascar, y que ahora se cultiva en muchos países. El más importante de ellos es, probablemente, la leucocristina, **10** (Figura 2.155), que se emplea para tratar la leucemia en niños, y otros cánceres.

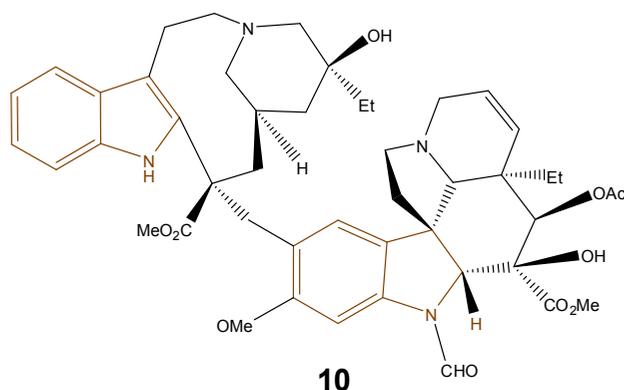


Figura 2.155 Estructura de la leucocristina utilizada en el tratamiento de la leucemia.

### 2.6.3 Síntesis de Indoles

Existe una gran cantidad de métodos para la síntesis de laboratorio de indoles, el método y los reactivos a utilizar dependerá de los sustituyentes que se requiere estén presentes en el producto final.

Las rutas de síntesis más ampliamente utilizadas para obtener el indol son:

- Síntesis de Fisher
- Síntesis de Madelung
- Síntesis de Bishler, Bishler-Mohlau
- Síntesis de Nenitzescu

#### 2.6.3.1 Síntesis de Fisher

Esta síntesis se lleva a cabo por la ciclación de arilhidrazonas mediante calentamiento, por lo general en presencia de un ácido o un ácido de Lewis como catalizador (Figura 2.156).

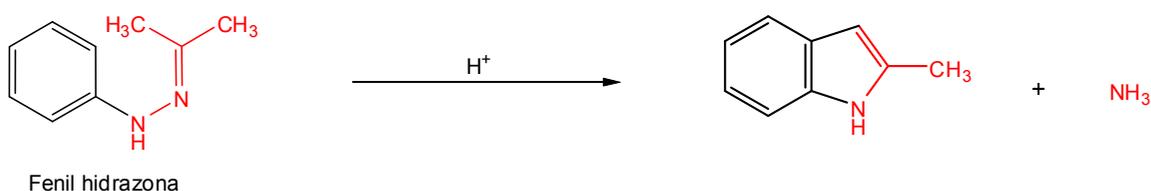


Figura 2.156 Reacción general de la síntesis de indoles por el método de Fisher.

El primer paso para llevar a cabo esta ruta de síntesis es la obtención de la hidrazona, lo cual se realiza al hacer reaccionar la fenil hidrazina con la cetona o el aldehído de interés. El doble enlace C=N (imínico) de la hidrazona está en equilibrio con la enamina (Figura 2.157).

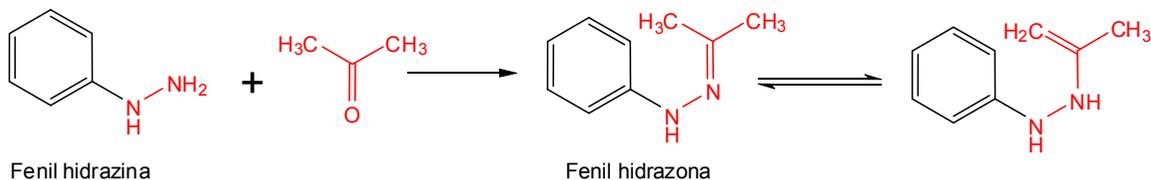


Figura 2.157 Etapa inicial en la síntesis de indoles por el método de Fisher.

El medio ácido protona el nitrógeno de la enamina, lo cual propicia la ruptura del doble enlace N-N y se genera un reacomodo de electrones, que incluye la sustitución electrofílica aromática del benceno sobre el carbono orto para la formación del heterociclo de cinco miembros fusionado al benceno, posteriormente se elimina el grupo amino protonado junto con un protón del CH<sub>2</sub> (Figura 2.158).

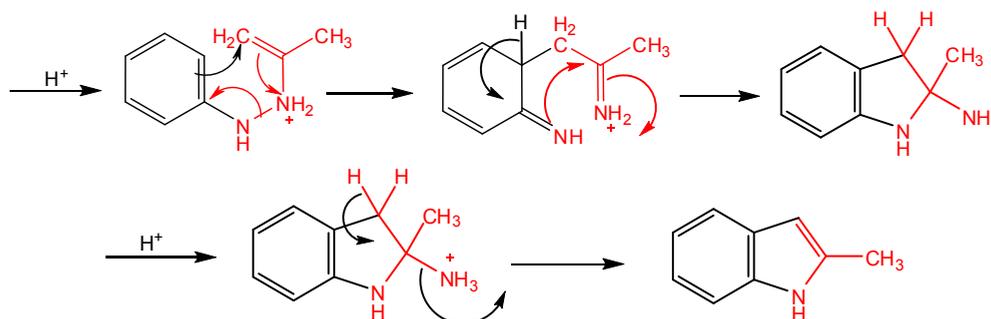


Figura 158.- Etapas intermedia y final en la síntesis del indol por el método de Fisher.

### 2.6.3.2 Síntesis de Madelung

Este proceso de síntesis de indoles se lleva a cabo mediante la ciclación de N-(o-metilfenil)alquilamida, para lo cual se utilizan bases fuertes en condiciones anhidras (ausencia de agua). Actualmente se prefiere el uso de N-BuLi como base porque requiere condiciones de reacción más amigables (Figura 2.159).

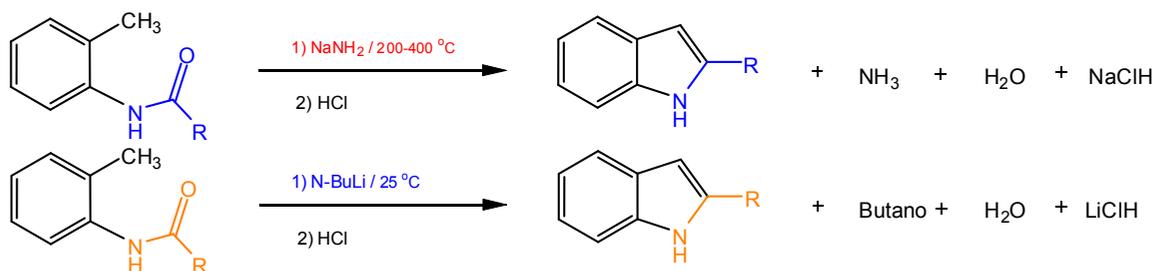


Figura 2.159 Reacción general de la síntesis de indóles por el método de Madelung.

El mecanismo de reacción es similar para ambas condiciones, la base extrae un protón del metilo y uno de la amida, el carbanión bencílico ataca al carbono imínico para cerrar el anillo, el ácido protona al oxígeno y este se elimina junto con un protón del CH<sub>2</sub> como agua (Figura 2.160).

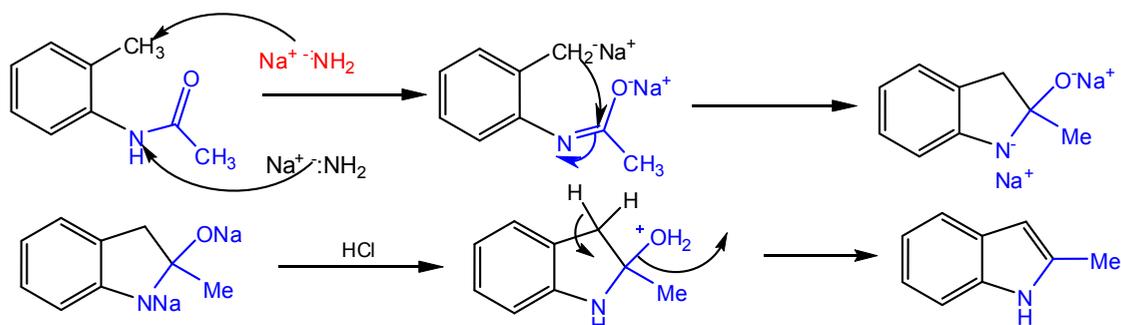


Figura 2.160 Mecanismo en la síntesis de indóles por el método de Madelung.

### 2.6.3.3 Síntesis de Bishler

En este método de síntesis se hace reaccionar una arilamina con una  $\alpha$ -halo,  $\alpha$ -hidroxi o  $\alpha$ -arilaminocetona en presencia de un ácido como catalizador (Figura 2.161).

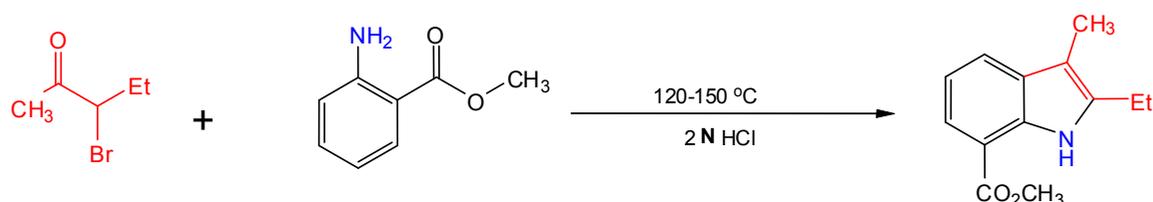


Figura 161 Reacción general de la síntesis de indóles por el método de Bishler.

En el mecanismo de reacción, la amina ataca al carbono halogenado para producir una amina secundaria, los protones del medio ácido protonan al carbonilo de la cetona, lo cual incrementa la carga positiva del carbono base del carbonilo, esto induce el ataque de un par de electrones del benceno sobre este carbono para cerrar el anillo de cinco miembros, la posterior eliminación de una molécula de agua forma el indol insaturado (Figura 2.162).

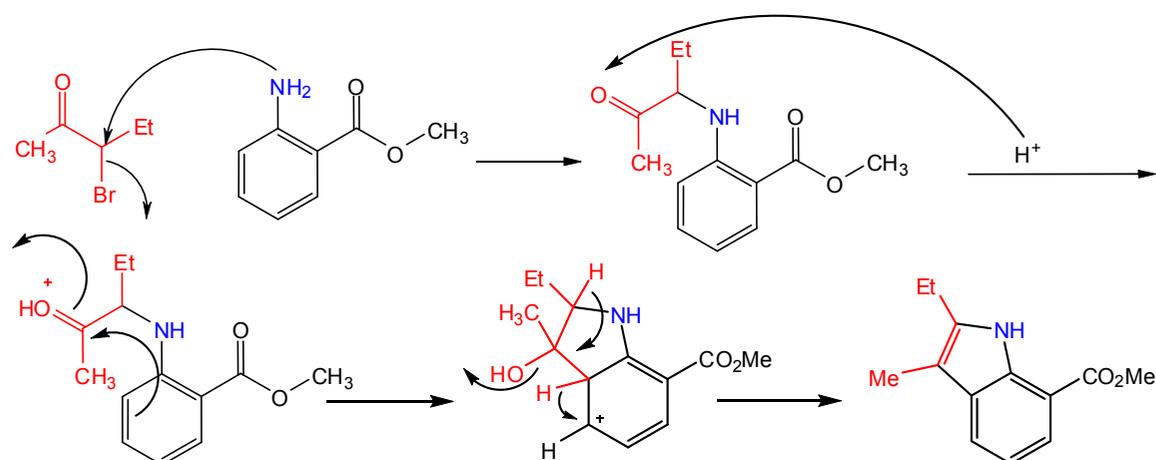


Figura 2.162 Mecanismo de reacción en la síntesis de indóles por el método de Bishler.

### 2.6.3.4 Síntesis de Mohlau-Bishler

Este método de síntesis es similar al método de Bishler, la diferencia estriba en que se utiliza un exceso de la anilina. Una molécula de anilina reacciona con el carbono halogenado mientras que otra reacciona con el grupo carbonilo para formar un intermediario con un doble enlace imínico y una amina protonada (4), la amina protonada se elimina para regenerar la anilina, esta eliminación es asistida por el ataque del par de electrones de un doble enlace C=C del benceno, lo cual cierra el heterociclo de cinco miembros (5), la

posterior eliminación de un protón del benceno y el reacomodo de los electrones produce el indol (Figura 2.163).

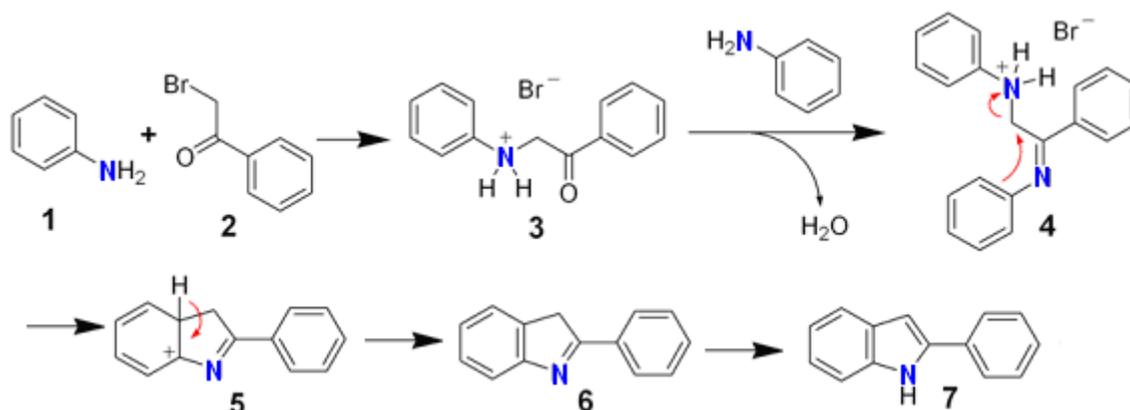


Figura 2.163 Mecanismo en la síntesis de indoles por el método de Mohlau-Bisher.

### 2.6.3.5 Síntesis de Nenitzescu

Este proceso de síntesis junto con el de Fisher es de los más sencillos y económicos para la obtención de indoles, como reactantes se utiliza benzoquinona y una enamina (Figura 2.164).

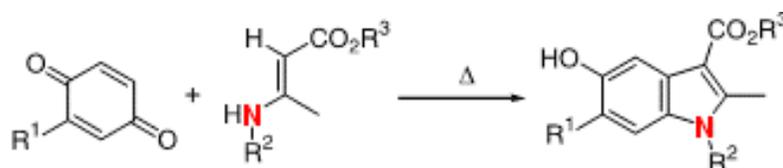


Figura 164 Reacción general en la obtención de indoles por le método de Nenitzescu.

Para entender mejor el mecanismo de reacción es importante mencionar que las benzoquinonas y las amidas están en equilibrio con las estructuras mostradas en la Figura 2.165.

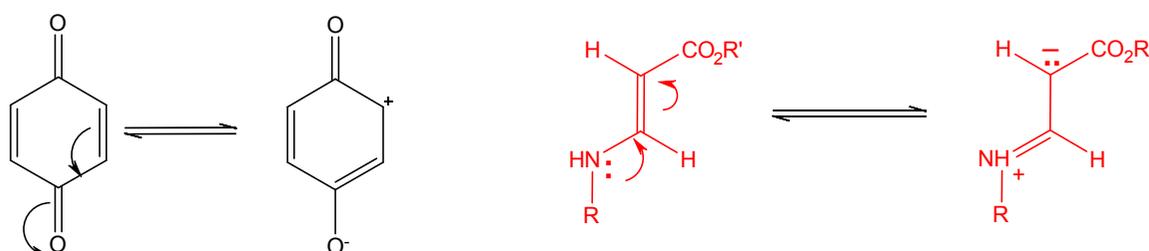


Figura 2.165 Equilibrio químico de la benzoquinona y la enamina.

Este equilibrio se incrementa cuando se aplica calor al medio de reacción, lo cual hace que este método sea más rápido que los anteriores (Figura 2.166)

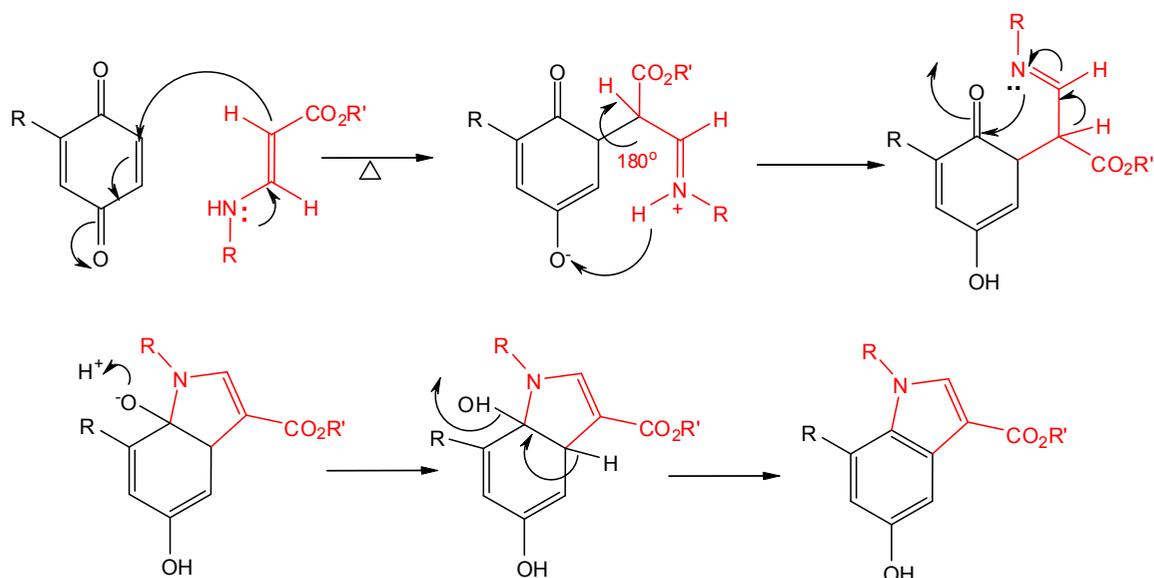


Figura 2.166 Mecanismo en la síntesis de indóles por el método de Nenitzescu.

## 2.6.4 Reacciones de indoles

### 2.6.4.1 Reacciones sobre el nitrógeno.

Al igual que el pirrol los indoles reaccionan con bases fuertes ( $\text{NaH}$ ,  $\text{NaNH}_2$ ,  $\text{NaOMe}$ , etc.), con reactivos de Grignard o el n-butil-litio, para formar los compuestos órgano metálicos correspondientes (Figura 2.167).

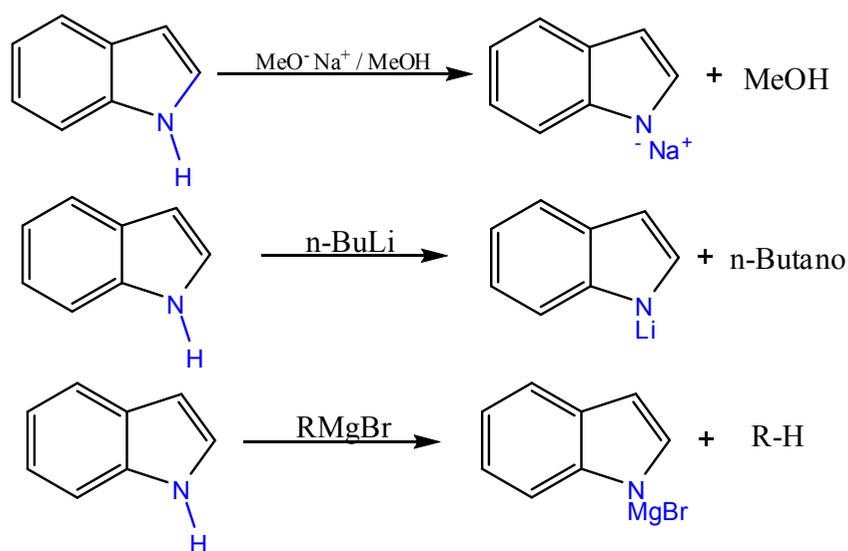


Figura 2.167 Obtención de N-metal-indoles.

Los metal-indoles derivados de sales orgánicas con sodio, se encuentran en equilibrio en dos formas, una con la carga negativa sobre el nitrógeno y otra sobre el carbono tres

(C3), siendo la primera la más estable (preferente). Respecto a los indoles con el litio o el reactivo de Grignard presentan el mismo equilibrio, pero la estructura más estable es la correspondiente con la carga negativa sobre el C3 (Figura 2.168).

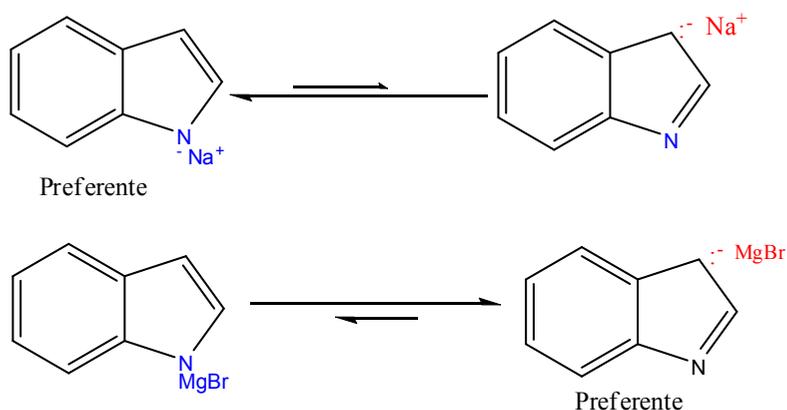


Figura 2.168 Equilibrio químico de los N-metal-indóles

Los metal-indoles se preparan in situ para ser utilizados en reacciones de sustitución nucleofílica, los N-indoluros de sodio reaccionan frente a electrófilos con el nitrógeno (Figura 2.169).

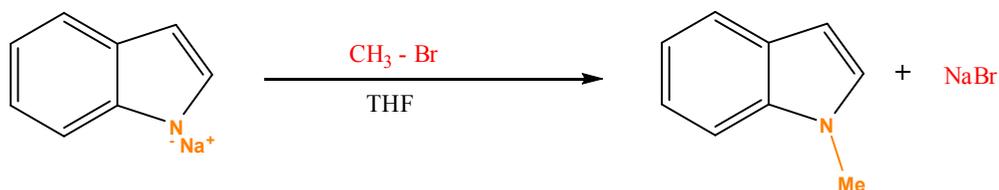


Figura 2.169 Sustitución nucleofílica del N-sodio-indol.

Los indoles N-litiados o con N-MgBr (N-Grignarindol), reaccionan frente a electrófilos con el carbono tres (Figura 2.170).

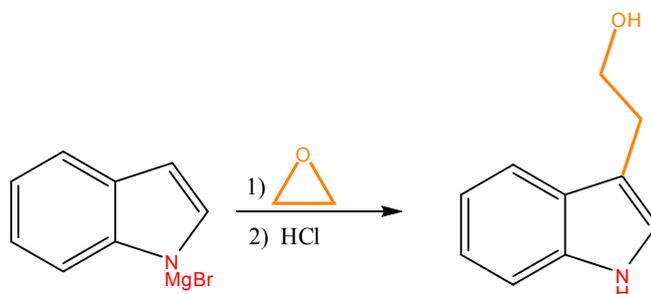


Figura 2.170 Sustitución nucleofílica del N-Grignard-indol.

El ataque nucleofílico con C3 se debe a la estructura preferente del N-bromuro-indolilmagnesio, en la cual la carga negativa está sobre C3, el mecanismo de reacción se presenta en la Figura 2.171.

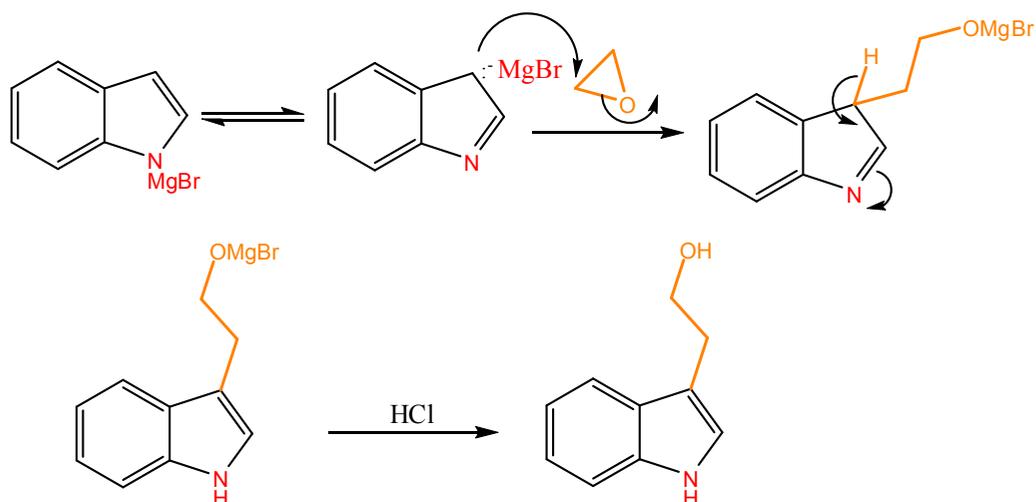


Figura 2.171 Mecanismo de reacción entre el N-Grignard-indol y un electrófilo.

Los N-bromuro-indolilmagnesio sustituidos en C3 reaccionan con este carbono, para posteriormente sufrir la transposición de uno de los dos sustituyentes del C3 hacia el carbono dos (Figura 2.172).

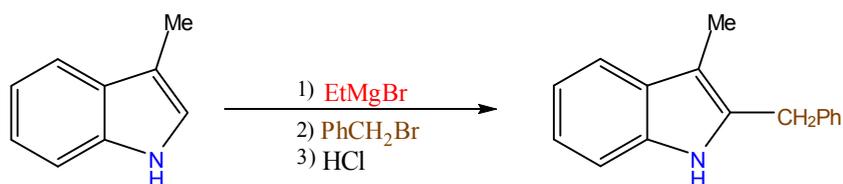


Figura 2.172 Obtención y reacción del N-Grignard-3-metilindol con un electrófilo.

El mecanismo de reacción se presenta en la Figura 2.173, en el cual se observa que el ataque nucleofílico se presenta con el C3, al adicionarle un ácido el nitrógeno se protona, lo cual genera un carbocatión sobre C2, que es un carbocatión secundario, la migración de un grupo de C3 a C2, genera un carbocatión más estable (carbocatión terciario), lo cual es una de las razones para que se presente esta transposición. Es conveniente saber que el grupo que se moverá de C3 a C2 será el grupo que soporte mejor la carga positiva.

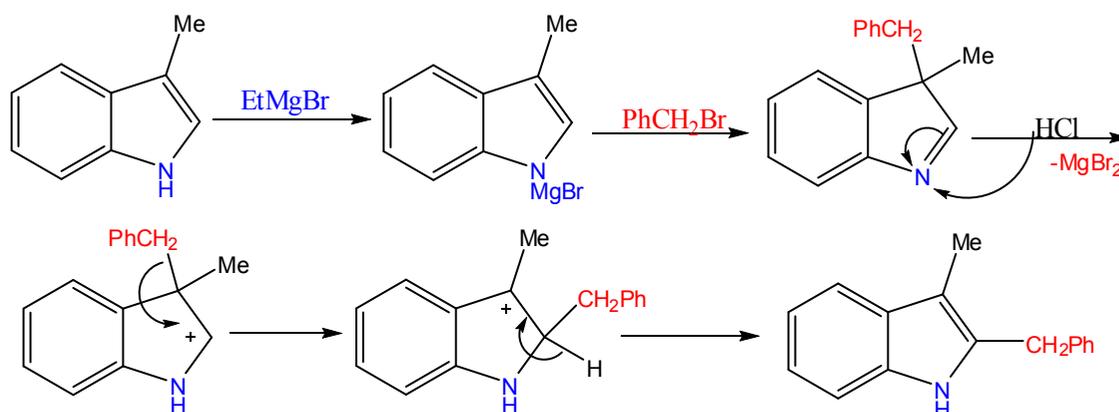


Figura 173 Mecanismo de reacción del N-Grignard-3-metilindol con un electrófilo.

La reacción de N-alquilindoles con n-butil-litio forma el N-alquil-2-litioindol (Figura 2.174).

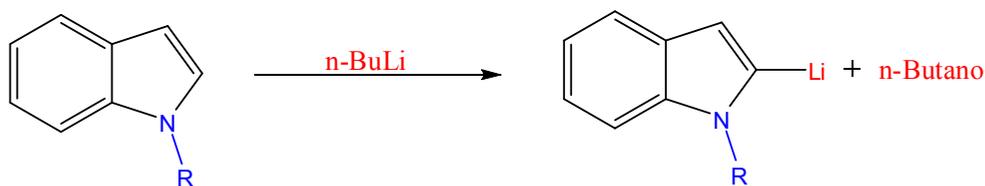


Figura 2.174 Reacción del n-BuLi con N-alquilindoles.

Este compuesto puede utilizarse in situ como nucleófilo o puede hacerse reaccionar con  $\text{MgBr}_2$  para formar un reactivo de Grignard el cual puede ser utilizado posteriormente como nucleófilo (Figura 2.175).

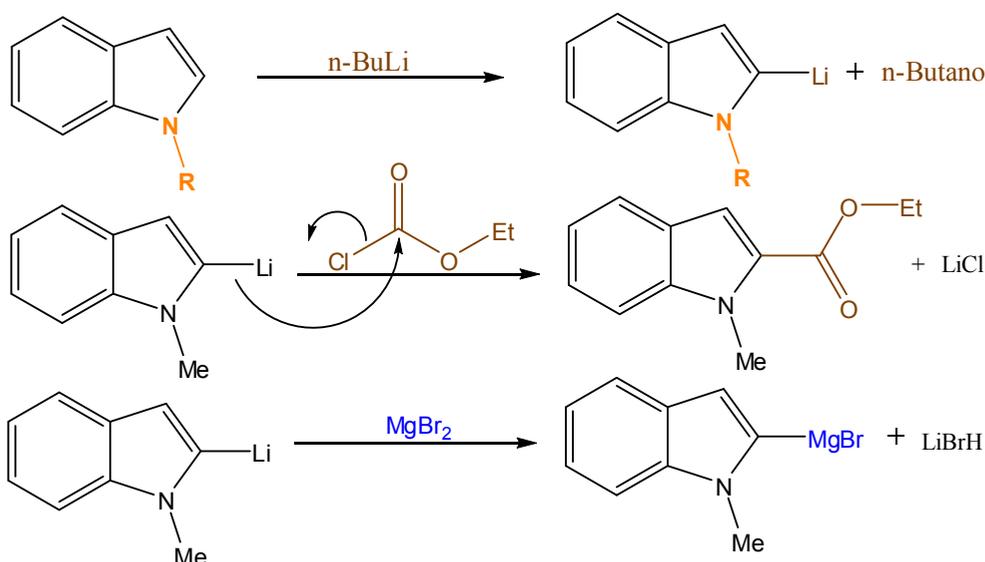


Figura 2.175 Reacciones de N-alquilindoles con bases o electrófilos.

#### 2.6.4.2 Sustitución electrofílica en indoles

El heterociclo de cinco miembros fusionado al anillo del benceno presenta un mayor carácter aromático que el pirrol, por lo cual es ligeramente menos reactivo. Sin embargo, presenta las mismas reacciones que el pirrol frente a electrófilos (halogenación, sulfonación, nitración, acilación, etc). Los electrófilos se unen al C3 del indol preferentemente. Esto se debe a la mayor estabilidad del carbocatión formado (Figura 2.176).

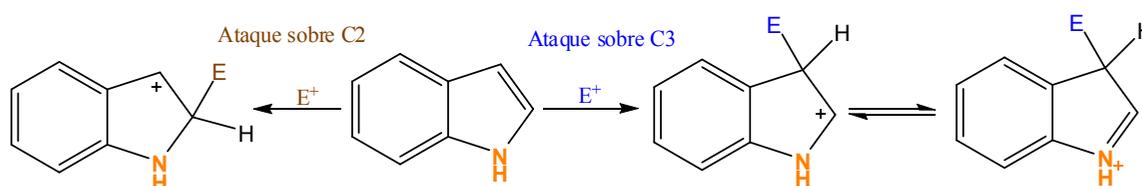


Figura 2.176 Intermediarios catiónicos producto del ataque electrofílico sobre C2 o C3 en el indol.

En la Figura 2.177 se presentan algunas de las reacciones de sustitución electrofílica aromática del indol.

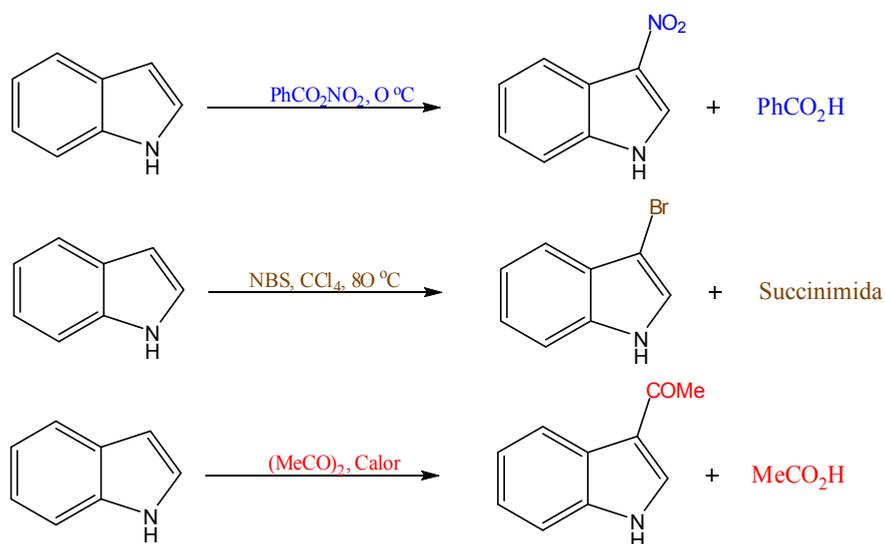


Figura 2.177 Ejemplos de sustitución electrofílica aromática en el indol.

### 2.7.4.3 Oxidación de indoles

Los indoles son compuestos que se oxidan fácilmente por el oxígeno y por otros oxidantes, las reacciones de oxidación del indol son complejas. Al estar expuestos a la luz y al oxígeno se oxida hasta el colorante de telas índigo. El mecanismo de la oxidación del indol hasta la formación de este colorante se presenta en la Figura 2.178.

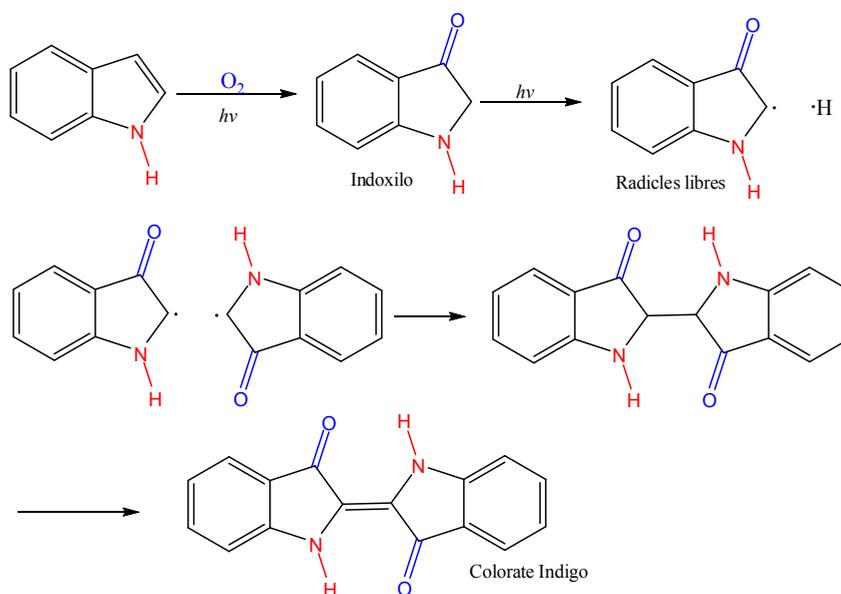


Figura 2.178 Mecanismo y producto de la oxidación de indoles.

Otra reacción de oxidación importante es la correspondiente a la transformación del triptófano hasta la formilquinurena, la ruta de oxidación en el laboratorio incluye la adición de carbonato de sodio (Figura 2.179).

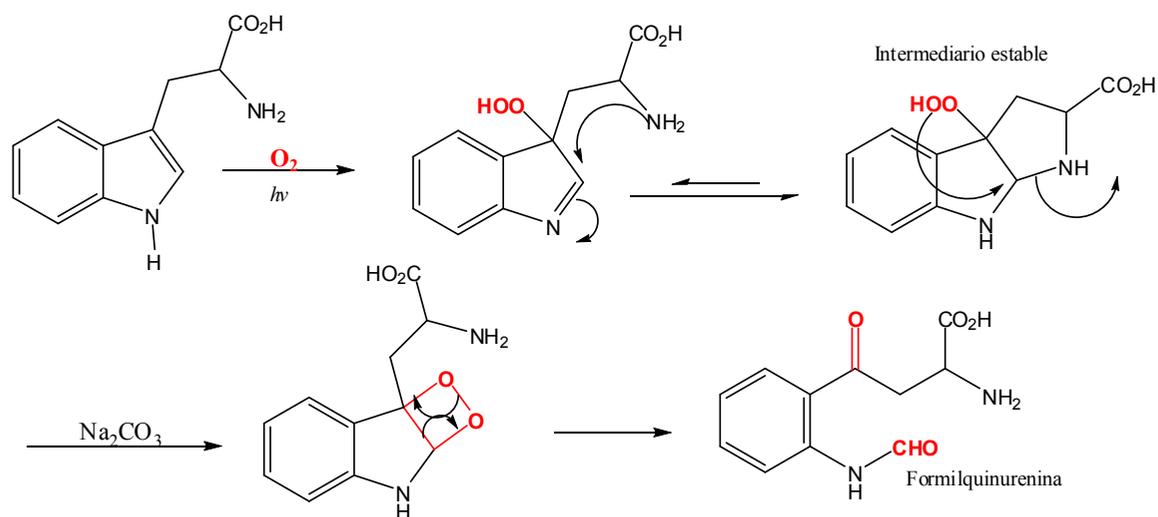


Figura 2.179.- Oxidación del triptófano.

## 2.7 Benzofurano

El benzofurano no es muy común en la naturaleza, sin embargo, se han aislado derivados de este compuesto con actividad biológica, como es el 5-metoxifurano, que posee propiedades bactericidas, y la griseofulvina que es un agente antimicótico (Figura 2.180).

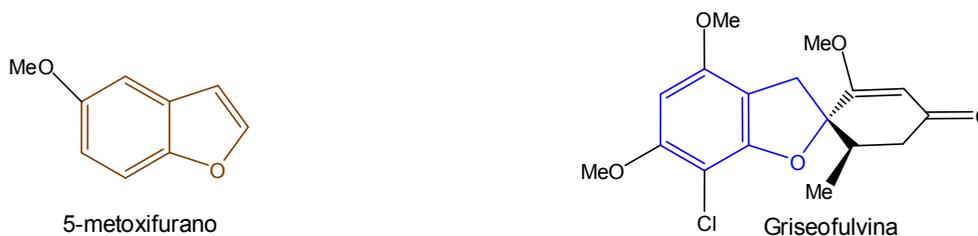


Figura 2.180 Compuestos naturales que tienen al benzofurano en su estructura.

El benzofurano se encuentra en el alquitrán de hulla, pero industrialmente se prepara por la deshidrogenación en fase vapor y ciclación del 2-etilfenol (Figura 2.181). Es posible sintetizar 2-alquibenzofuranos al utilizar alquilos con más de dos carbonos en lugar del etilo.

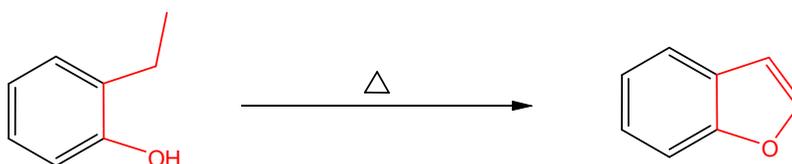


Figura 2.181 Reacción general para la obtención del benzofurano a nivel industrial.

En el laboratorio el benzofurano se sintetiza a partir del 2-hidroxibenzaldehído y la 2-haloacetona (Figura 2.182).

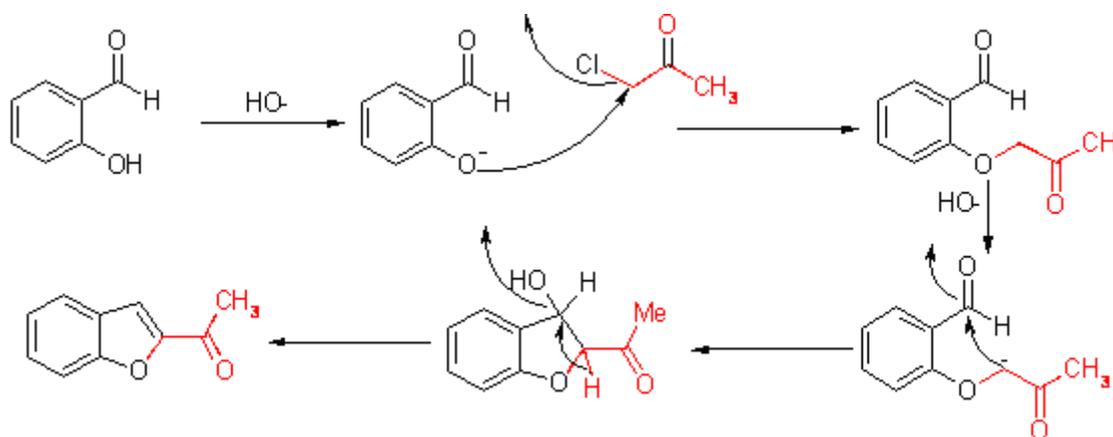


Figura 2.182 Mecanismo en la síntesis del benzofurano.

### 2.7.1 Reacciones del benzofurano

El carácter aromático de este compuesto es débil, razón por lo cual es poco reactivo frente a electrófilos, cuando esta reacción sucede el electrófilo se une al C-2 preferentemente (Figura 2.183). Es evidente que el oxígeno no estabiliza lo suficiente al carbocatión resultante del ataque electrófilico sobre el carbono 3.

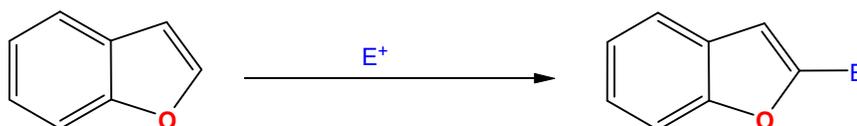


Figura 2.183 Reacción general de la sustitución electrofílica aromática del benzofurano.

El benzofurano reacciona con halógenos para dar productos de adición (Figura 2.184).

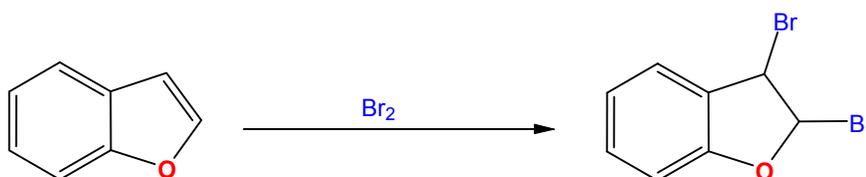


Figura 2.184 Reacción de adición del bromo al benzofurano.

También reacciona con alquiluros de litio produciendo un carbanión con la carga positiva en C-2, el cual se puede utilizar como nucleófilo (Figura 2.185).

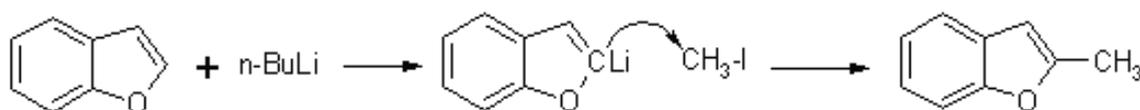


Figura 2.185 Reacción del benzofurano con el  $n-BuLi$  y la reacción del producto con electrófilos.

## 2.8 Benzotiofeno

El sistema anular del benzotiofeno se presenta en la naturaleza, pero sus derivados más importantes se preparan mediante síntesis de laboratorio, y se emplean como colorantes, productos farmacéuticos, plaguicidas y para muchos otros propósitos (Figura 186).

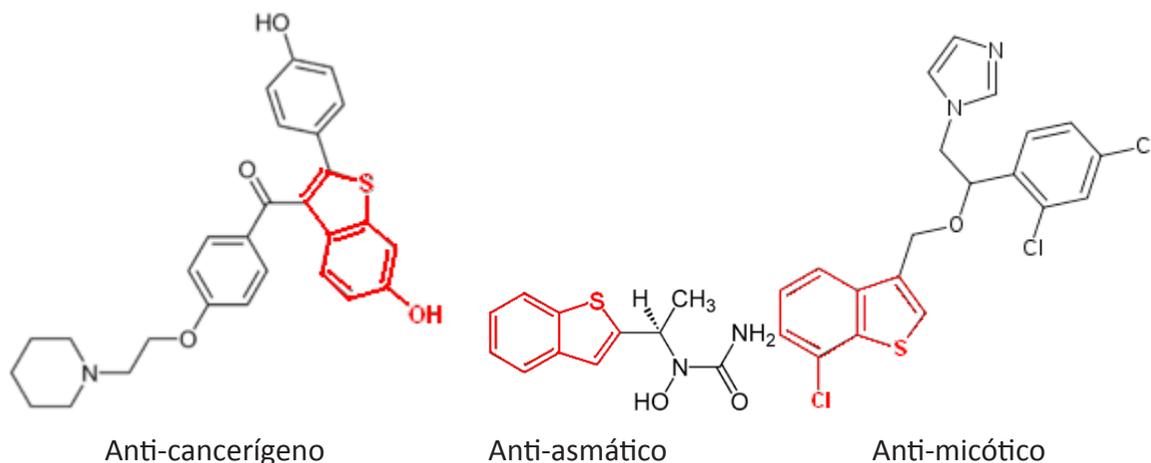


Figura 2.186 Derivados del benzotiofeno de interés comercial.

El benzotiofeno es un sólido térmicamente estable, de bajo punto de fusión y olor parecido al del naftaleno; se encuentra presente en el alquitrán de hulla. Los métodos más importantes de síntesis del anillo son reacciones de ciclación que utilizan bencenos orto-disustituídos como materias primas (Figura 2.187).

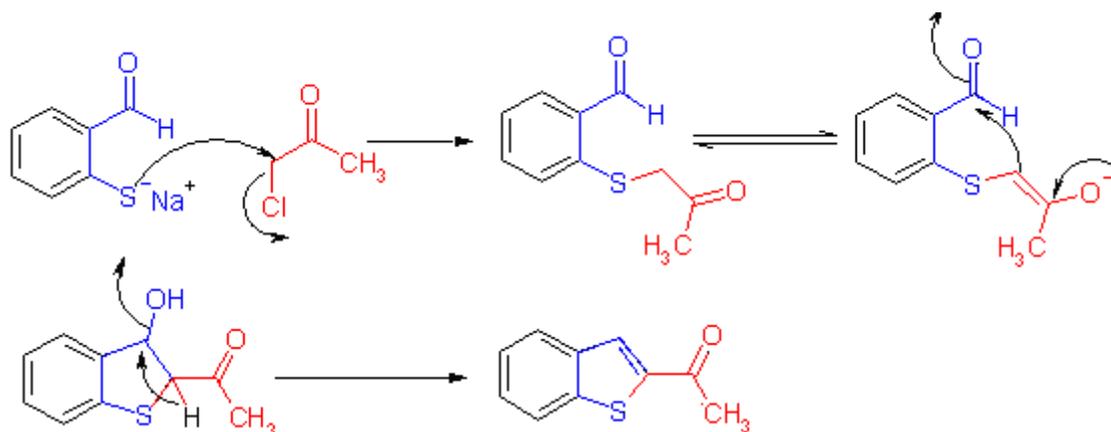


Figura 2.187 Mecanismos de algunas reacciones para lo obtención del benzotiofeno.

### 2.8.1 Reacciones del benzotiofeno

Este compuesto es más estable que el benzofurano, la sustitución electrofílica se lleva a cabo preferentemente en C-3 (Figura 2.188).

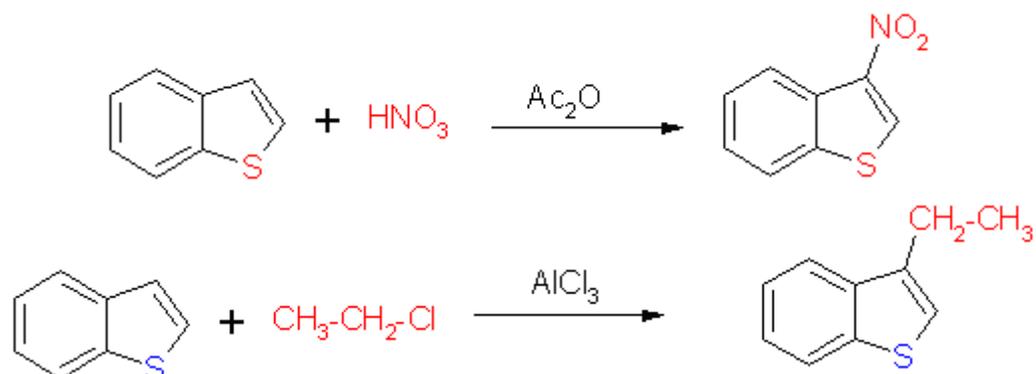


Figura 2.188 Sustitución electrofílica aromática del benzotiofeno.

El benzotiofeno presenta reacciones de cicloadición de diversos tipos sobre el enlace formado por los carbonos C2 y C3 (Figura 2.189).

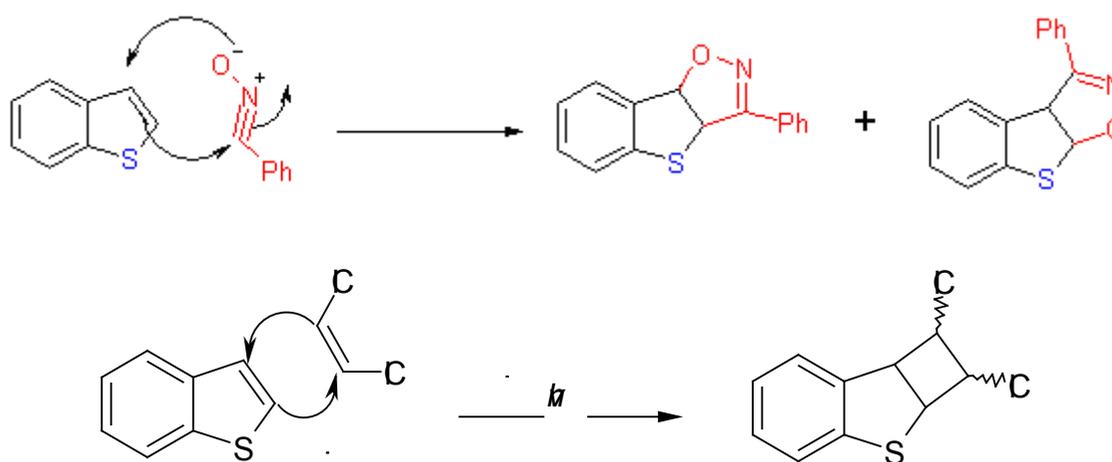


Figura 2.189 Foto-cicloadición 2+2 del benzotiofeno.



# Capítulo 3

Compuestos heterocíclicos de seis miembros con un  
heteroátomo

## 3.1 Piridina

### 3.1.1 Introducción

La piridina es un líquido incoloro, de punto de fusión de  $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$  y de ebullición de  $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ , soluble en agua y con un olor penetrante y desagradable, es altamente tóxica, cuando se inhalan sus vapores causa daños al sistema nervioso, es una base débil.

En la piridina todos los átomos del heterociclo tienen una hibridación  $sp^2$ , por lo cual, existe una nube de electrones  $\pi$  girando alrededor del anillo (Figura 3.1), esto le confiere un alto carácter aromático. De hecho, la energía de estabilización por la aromaticidad es de  $28.5\text{ kcal/mol}$  (la del benceno es de  $35\text{ kcal/mol}$ ). Los carbonos de la piridina se identifican como 1, 2 y 3 ó  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ .

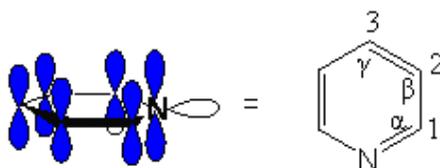


Figura 3.1 Estructura de la piridina con sus orbitales  $\pi$  y la clasificación de los carbonos.

El orbital n del nitrógeno se encuentra perpendicular a los orbitales p, lo cual genera que los electrones de este orbital se puedan coordinar con orbitales vacíos sin perder el heterociclo su aromaticidad.

La mayor electronegatividad del nitrógeno atrae la nube electrónica del heterociclo, lo cual genera que el anillo sea polar (Figura 2.2).

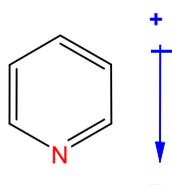


Figura 3.2 Orientación de las densidades electrónicas en la piridina.

La piridina forma parte de una gran cantidad de compuestos presentes en los seres vivos, de entre los cuales el di-nucleótido de nicotinamida y adenina 1 (NAD), el piridoxol 2 (vitamina  $B_6$ ), la nicotina 3 y el ácido nicotínico 4 (vitamina  $B_3$ ) son los más ampliamente conocidos (Figura 3.3).

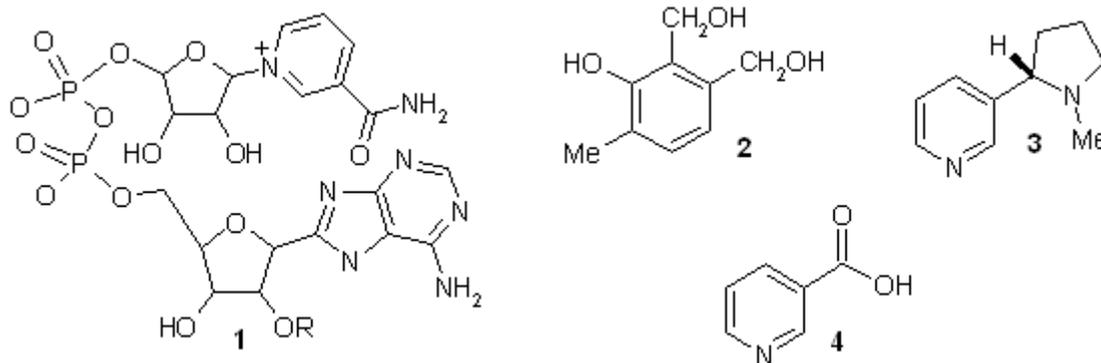


Figura 3.3.- Productos naturales con la piridina en su estructura.

De forma sintética se han preparado una gran cantidad de compuestos con actividad biológica en cuya estructura se encuentra la piridina. Algunos de los cuales son la isoniazida y el 4-(2'-etil)piridiltionamida (usados contra la tuberculosis), el piroxicam **4** (un antiinflamatorio), la nifedipina **5** y la amlodipina **6**, que son eficaces para el tratamiento de la angina de pecho, y el pinacidilo **7**, empleado en el tratamiento de la hipertensión. Además de varios biperidilos que son herbicidas eficaces, en especial el paraquat, **8**, y el diquat, **9** (Figura 3.4).

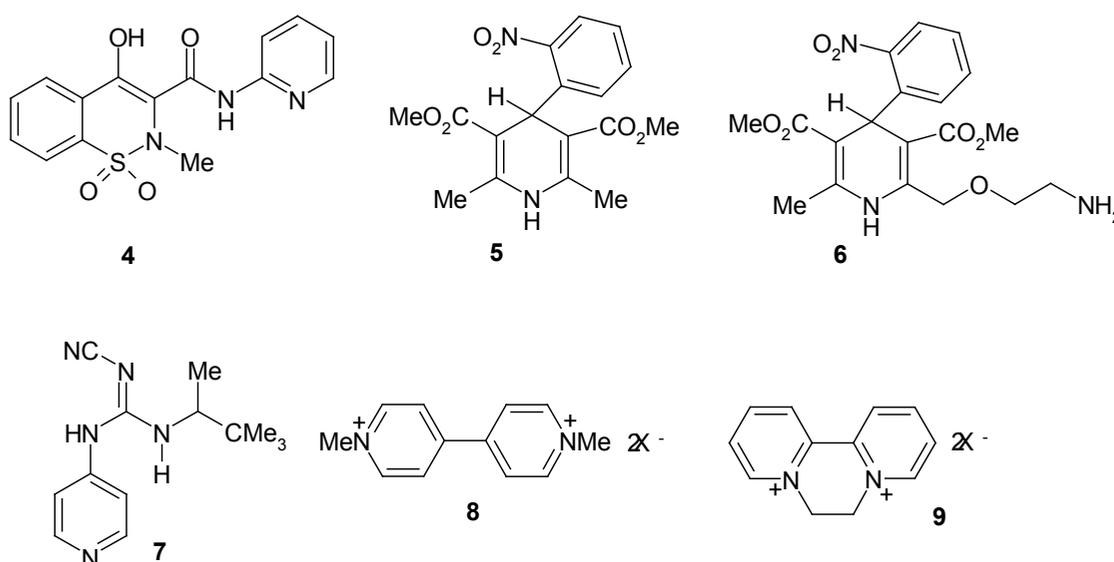


Figura 3.4.- Compuestos de interés comercial con el heterociclo de la piridina obtenidos por síntesis orgánica.

### 3.1.2 Síntesis de la piridina

La piridina y varias alquil piridinas se obtienen del alquitrán de hulla (0.01 %). Industrialmente se obtiene por la reacción del formaldehído, acetaldehído y amoniaco (Figura 2.5).

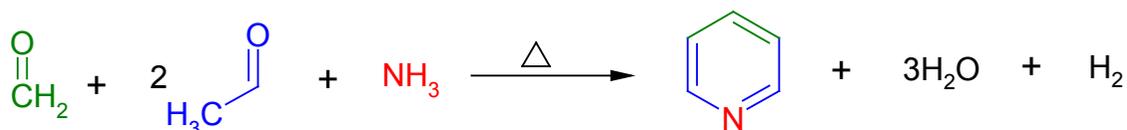


Figura 2.5 Síntesis de la piridina con formaldehído, etanal y amoniaco.

Existen una gran cantidad de métodos para formar el anillo piridínico, el método que se utilice dependerá del derivado piridínico que se necesite. A continuación se describen algunos.

#### 3.1.2.1 Síntesis de Hantzsch

En este método se utilizan compuestos 1,3-dicarbonílicos, aldehídos y amoniaco. En la Figura 3.6, se utiliza dos moles de 3-oxobutanato de metilo (compuesto 1,3-dicarbonílico), benzaldehído y amoniaco para llevar a cabo esta síntesis.

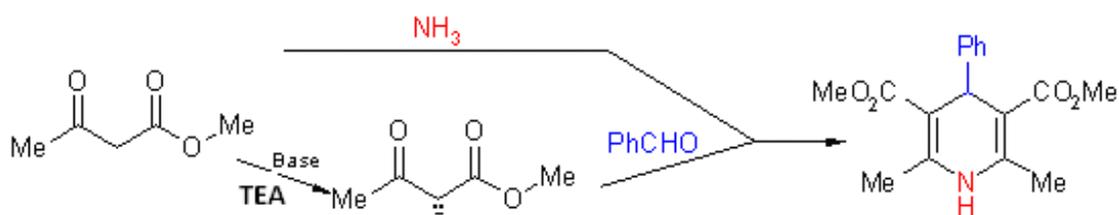


Figura 3.6 Reacción general de la síntesis de piridinas por el método de Hantzsch.

En el mecanismo de síntesis de este método se observa que un mol del compuesto 1,3-dicarbonílico reacciona con el amoniaco formando una amida, y otro mol del dicarbonílico reacciona con la base trietilamina (TEA) para formar el carbanión (este se encuentra en equilibrio ceto-enólico). El carbanión del enolato reacciona con el aldehído (por condensación aldólica) para obtener un dicarbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado, el cual reacciona con la amida reacciona (sobre el carbono  $\beta$ ) para unir ambos compuestos con un enlace C-C (Figura 3.7).

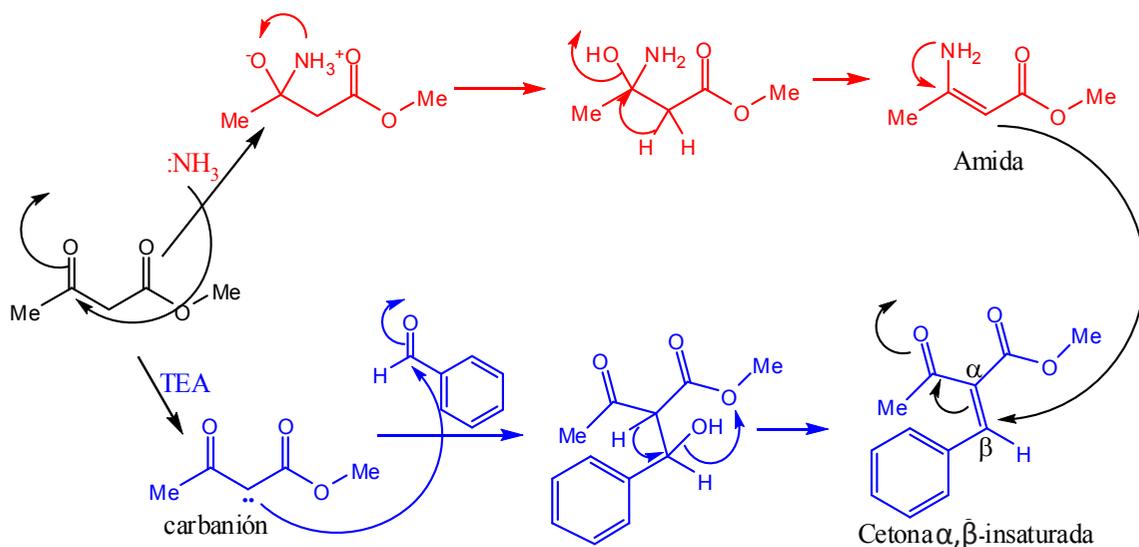


Figura 3.7 Etapa inicial del mecanismo de reacción en la síntesis de piridinas por el método de Hantzsch.

El nitrógeno imínico recupera su par de electrones para formar la amida nuevamente, este nitrógeno ataca al carbonilo de la cetona para formar el heterociclo de seis miembros, la posterior eliminación del  $-\text{OH}$  junto con un protón forma la 1,4-dihidropiridina (Figura 3.8).

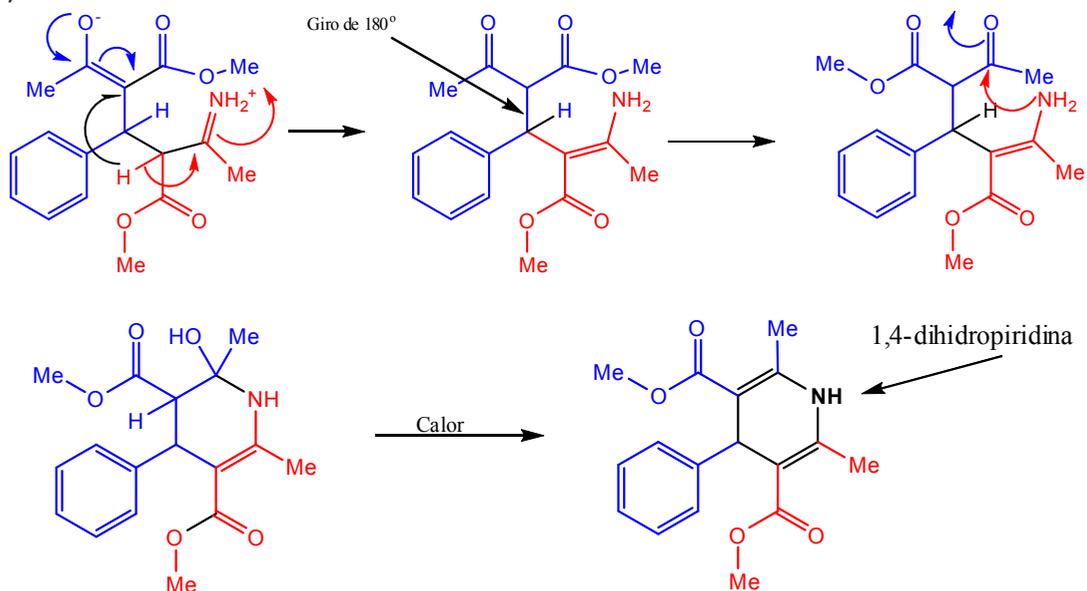


Figura 3.8 Etapas intermedias del mecanismo de reacción en la síntesis de piridinas por el método de Hantzsch.

La 1,4-dihidropiridina es fácil de oxidar para obtener el compuesto totalmente insaturado (Figura 3.9). Los agentes oxidantes pueden ser un peróxido, perácido,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{NaClO}_4$ , etc.

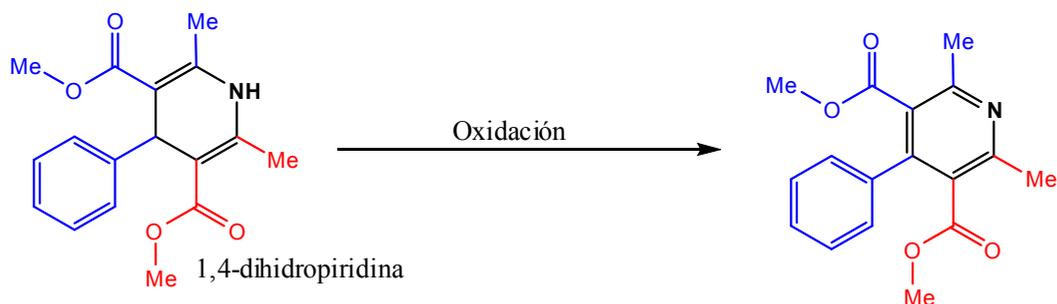


Figura 3.9 Etapa final del mecanismo de reacción en la síntesis de piridinas por el método de Hantzsch.

### 3.1.2.2. Otros métodos de síntesis de piridinas

Otro método de síntesis de la piridina es mediante la reacción de compuestos 1,5-dicarbonílicos con amoníaco, en este método se obtiene la 1,4-dihidropiridina, la cual mediante un agente oxidante se convierte al compuesto aromático (Figura 3.10).

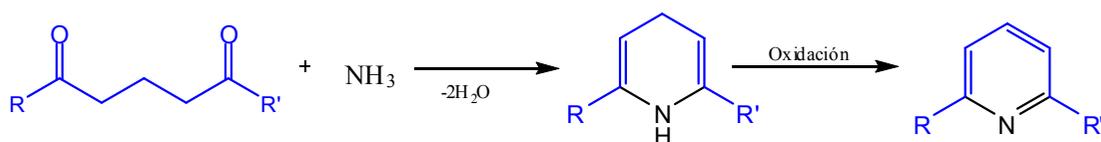


Figura 3.10.- Obtención de piridinas por la reacción entre compuestos 1,5-dicarbonílicos y el amoníaco.

El mecanismo de la reacción mostrada en la Figura 3.10, son dos reacciones de condensación, en las cuales se eliminan dos moléculas de agua para formar la dienamina correspondiente, a esta se le adiciona peróxido de hidrógeno para formar la piridina (Figura 3.11).

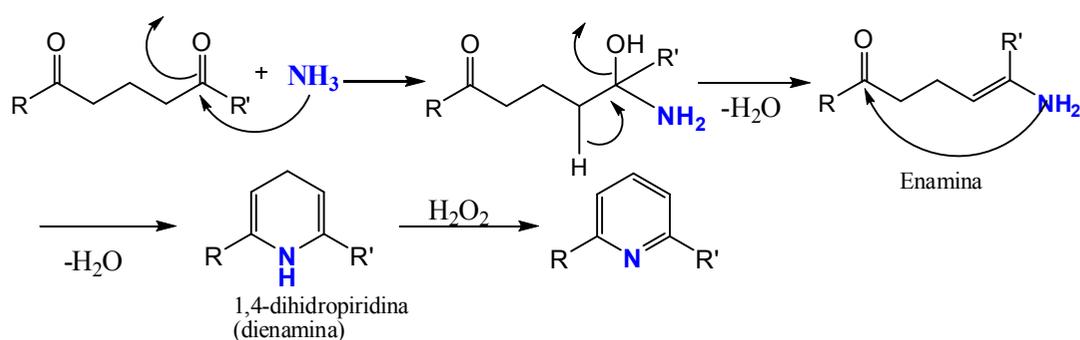


Figura 3.11 Mecanismo de reacción de 1,5-dicarbonilos y amoníaco.

Para evitar la oxidación en el último paso de la Figura 3.11, se puede utilizar la hidroxilamina, así, mediante la aplicación de calor y la eliminación de tres moléculas de agua se obtiene la piridina (Figura 3.12).

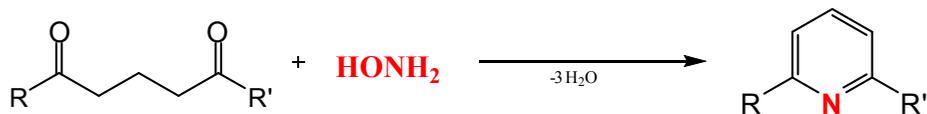


Figura 3.12 Reacción general para la obtención de piridinas utilizando 1,5-dicarbonilos con la hidroxilamina

En otro método de síntesis de la piridina se utiliza el perclorato de N-(3-(dimetilamino)-2-alquilalilidene)-N-metilmetanamonio y el (E)-3-aminobut-2-enonitrilo (Figura 3.13).

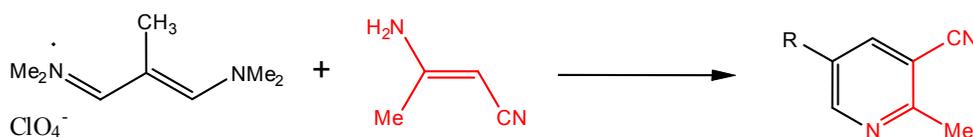


Figura 3.13 Reacción general para la obtención de piridinas con sales de iminio-enamina con  $\beta$ -aminonitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

El mecanismo de esta reacción se inicia por el ataque nucleofílico de la amina primaria al carbono imínico, se elimina el nitrógeno (protonado) con los dos dimetilos y se forma un doble enlace N=C, hay un reareglo electrocíclico y se forma el heterociclo de seis miembros, se elimina el nitrógeno sobre C4 como dietilamina para generar el sistema aromático (Figura 3.14).

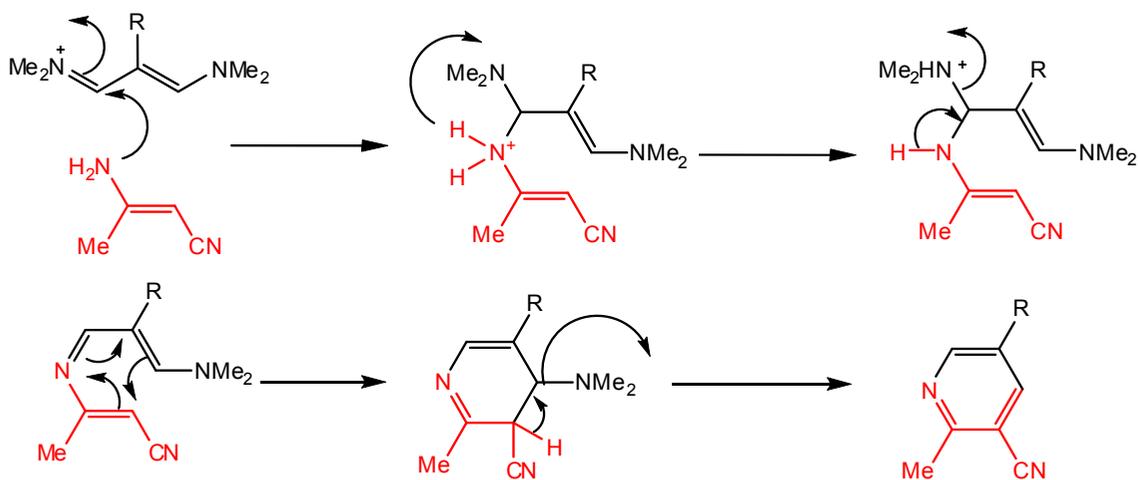


Figura 3.14 Mecanismo de reacción en la obtención de piridinas con sales de iminio-enamina y  $\beta$ -aminonitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

### 3.1.3 Comportamiento químico de las piridinas

Con base a los criterios de tamaño y aromaticidad, la piridina es el compuesto que más se asemeja al benceno. Sin embargo, la presencia del átomo de nitrógeno en el anillo representa una perturbación importante en la distribución de los electrones en el

heterociclo (Figura 3.2). El orbital “n” le confiere cierto carácter básico al nitrógeno del heterociclo, este orbital de no enlace tiene una orientación perpendicular a los electrones  $\pi$  del anillo, por lo cual puede reaccionar con un electrófilo para formar el ión “piridinio” sin afectar la aromaticidad del heterociclo (Figura 3.15).

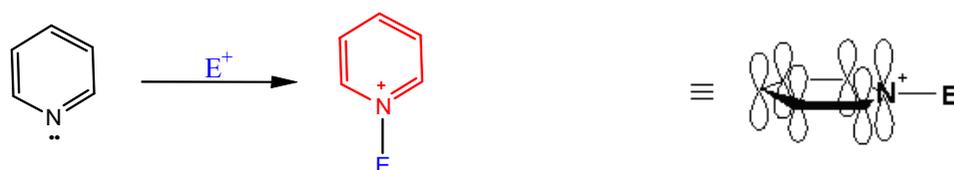


Figura 3.15 Reacción general de la piridina con electrófilos.

### 3.1.4 Reacciones de sustitución electrofílica

La capacidad nucleofílica del orbital de no enlace del nitrógeno dificulta la sustitución electrofílica, debido a que este reacciona con los electrófilos desactivando al heterociclo, ya que se genera una carga positiva sobre el nitrógeno, lo cual incrementa la energía de activación para formar un segundo catión sobre los carbonos del anillo (Figura 3.16). Lo anterior hace que la piridina sea  $1 \times 10^{-7}$  veces menos reactiva que el benceno en reacciones de sustitución electrofílica.

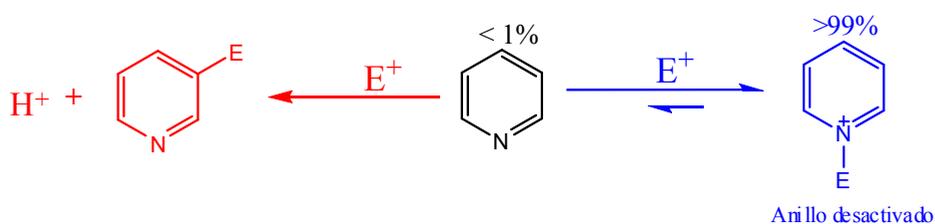


Figura 3.16 Equilibrio en la reacción de la piridina con electrófilos.

La sustitución electrofílica sobre los carbonos de la piridina se dificulta principalmente por dos razones, por un lado el electrófilo se consume al reaccionar rápidamente con el par de electrones no compartidos del nitrógeno del heterociclo, la extensión de esta reacción dependerá de la concentración del electrófilo y de la basicidad de la piridina. Usualmente la formación del ión piridinio es mayor al 99%. Por otro lado, sólo existe un pequeño porcentaje de la piridina libre, lo cual hace difícil que se encuentren dos moléculas (una piridina y un electrófilo) con la energía suficiente para que se lleve a cabo la reacción de sustitución sobre los carbonos de la piridina.

La energía de activación que requiere la reacción del nitrógeno con el electrófilo, es mucho menor que la requerida para la sustitución electrofílica sobre los carbonos del anillo (Figura 3.17).

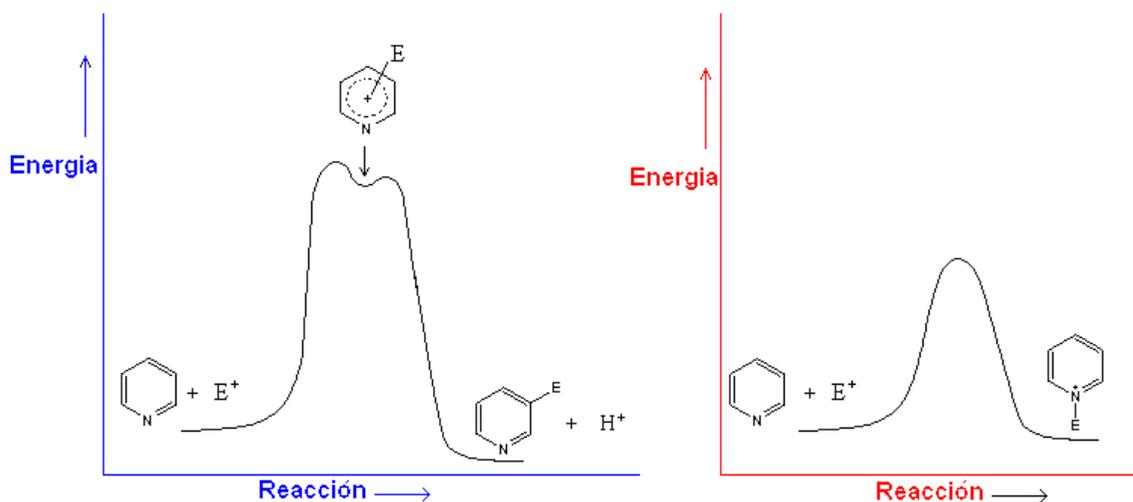


Figura 3.17 Diagramas de la energías de activación de las diferentes reacciones de la piridina con electrófilos.

### 3.1.4.1 Reacciones de adición sobre el nitrógeno

La piridina forma una sal cristalina cuando se trata con ácidos fuertes, si se disuelve en un disolvente aprótico como el éter, diclorometano o benceno y se le adiciona un ácido, forma un precipitado en el fondo del recipiente (Figura 3.18).

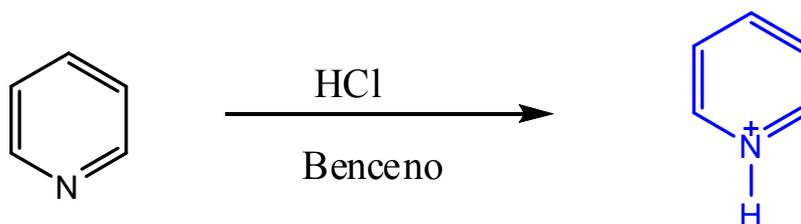


Figura 3.18 Protonación de la piridina en medio ácido.

La basicidad de la piridina es menor ( $pK_a = 5$ ) a la correspondiente a aminas alifáticas terciarias ( $pK_a \approx 10$ ), sin embargo el hecho de que el nitrógeno de la piridina sea plano (hibridación  $sp^2$ ) y que la carga positiva (del ión piridinio) se distribuya sobre el anillo, le confiere una capacidad nucleofílica similar a las aminas saturadas. De esta forma es posible llevar a cabo las reacciones de nitración, acilación, metilación, halogenación, etc., sobre el nitrógeno (Figura 3.19).

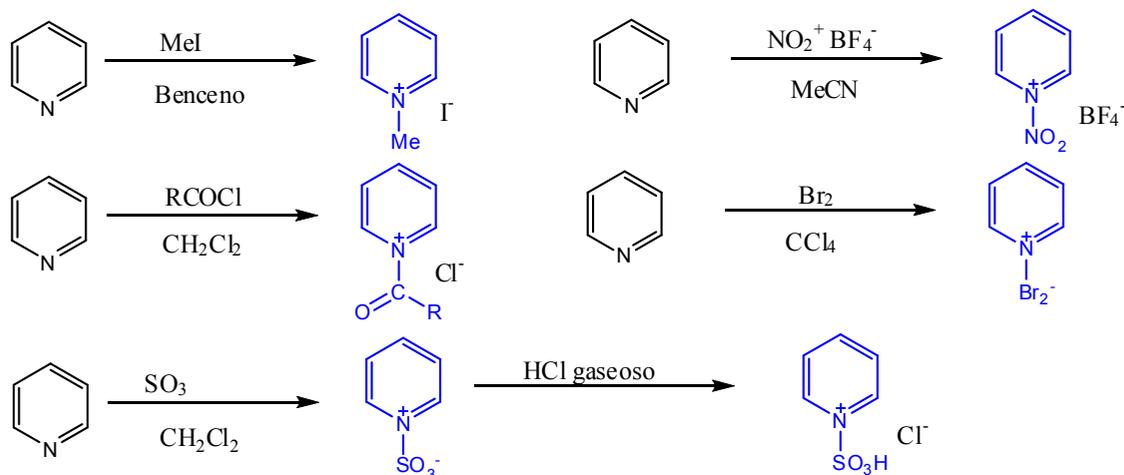


Figura 3.19 Reacciones del nitrógeno de la piridina.

El mecanismo de reacción de las reacciones presentadas en la Figura 3.19, es similar en todos los casos el nucleófilo (nitrógeno piridínico) ataca al átomo deficiente en electrones (electrófilo) y se elimina a un grupo saliente (Figura 3.20).

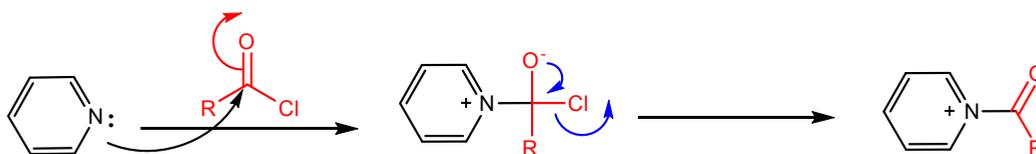


Figura 3.20 Mecanismo en las reacciones del nitrógeno de la piridina.

El primer producto de la sulfonación de la piridina (Figura 3.19) presenta las dos cargas (positiva y negativa) en el mismo compuesto, sin embargo, este compuesto es inestable, debido a que las cargas están separadas por dos enlaces (esta distancia disminuye la estabilidad entre las cargas). El producto de la reacción de la piridina con un peróxido o perácido produce la oxidación del nitrógeno piridínico (Figura 3.21), las cargas positiva y negativa se autoestabilizan, lo cual lo hace un compuesto estable.

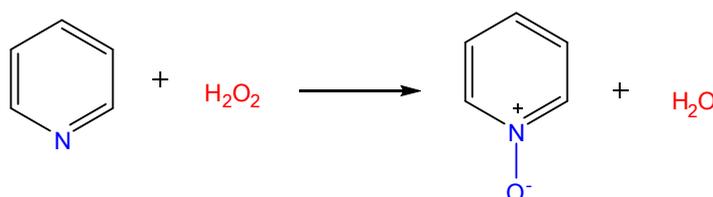


Figura 3.21 Producto de la oxidación de la piridina.

La carga negativa del oxígeno se distribuye sobre los carbonos 2, 4 y 6 del heterociclo (Figura 3.22).

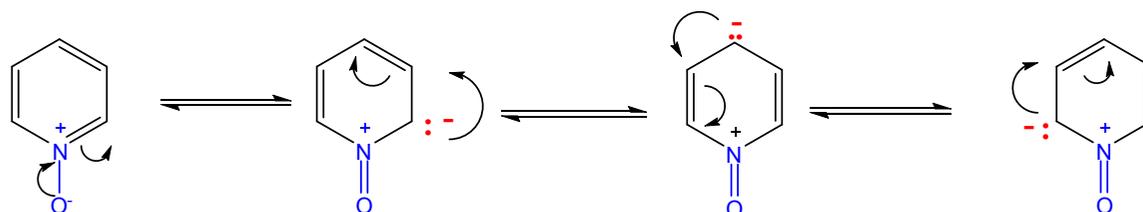


Figura 3.22 Equilibrio de las diferentes estructuras aniónicas de la N-oxidopiridina.

### 3.1.4.2 Reacciones de sustitución sobre los carbonos

En la mayoría de los casos la sustitución electrofílica sobre los carbonos de la piridina es mucho más lenta que la sustitución electrofílica sobre el benceno. La razón se debe a que el electrófilo prefiere reaccionar con los electrones de no enlace del nitrógeno, lo cual forma un intermediario bastante estable que es mucho menos reactivo que la piridina. En la Figura 3.23 se observa que hay un equilibrio entre la piridina y el electrófilo y la sal que se forma, sin embargo el equilibrio está inclinado casi por completa hacia la forma ionizada.

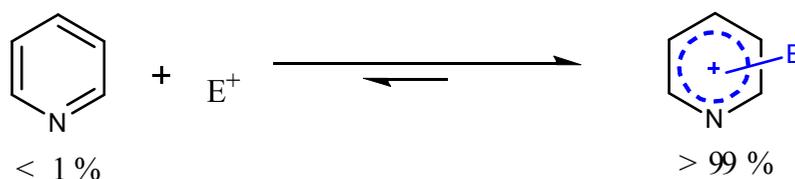


Figura 3.23 Equilibrio de la piridina con electrófilos.

Para llevar a cabo la reacción de sustitución electrofílica sobre los carbonos de la piridina se requieren condiciones bastante agresivas, aún así, los rendimientos son muy bajos. En piridinas sin sustituyentes el electrófilo se une preferentemente sobre el carbono 3 o  $\beta$  (Figura 3.24).



Figura 3.24 Regio-selectividad del ataque electrofílico a la piridina.

La razón de esta regio-selectividad la podemos entender al observar los diferentes intermediarios cationicos obtenidos cuando el electrófilo ataca cada uno de los diferentes carbonos (Figura 3.25).

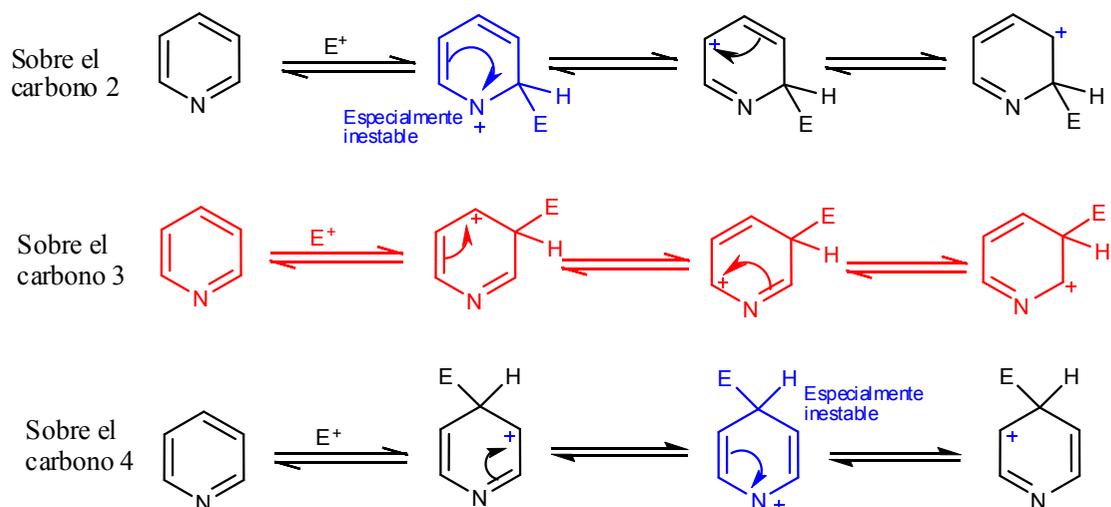


Figura 3.25 Intermediarios catiónicos producto del ataque electrofílico sobre los diferentes carbonos de la piridina.

En la Figura 3.25 se observa que cuando el electrófilo se une al carbono 2 o 4, en una de las formas canónicas del carbocatión intermediario, la carga positiva se encuentra sobre el nitrógeno, este carbocatión es muy inestable debido a que el nitrógeno solamente tiene 6 electrones (esta formando 3 enlaces) en su último nivel de energía. Cuando el electrófilo ataca al carbono 3 de la piridina, en ninguna de las formas canónicas del catión intermediario la carga positiva está sobre el nitrógeno, lo cual de alguna forma lo hace más estable y por ende más fácil de formarlo. Por lo tanto, el estado de transición que requiere menor energía de activación es cuando el electrófilo ataca al carbono 3.

En la Figura 26, se presentan diferentes reacciones de sustitución electrofílica sobre la piridina así como las condiciones requeridas para llevarlas a cabo. Los mecanismos de reacción son similares a los correspondientes en el benceno. La alquilación de Friedel-Crafts y la acilación, no es posible llevarlas a cabo sobre la piridina. Es importante mencionar que estas dos reacciones no se pueden llevar a cabo sobre el nitrobenzénico o en bencenos sustituidos con grupos que tienen pares de electrones no compartidos como alcoholes, éteres, aminas, etc.

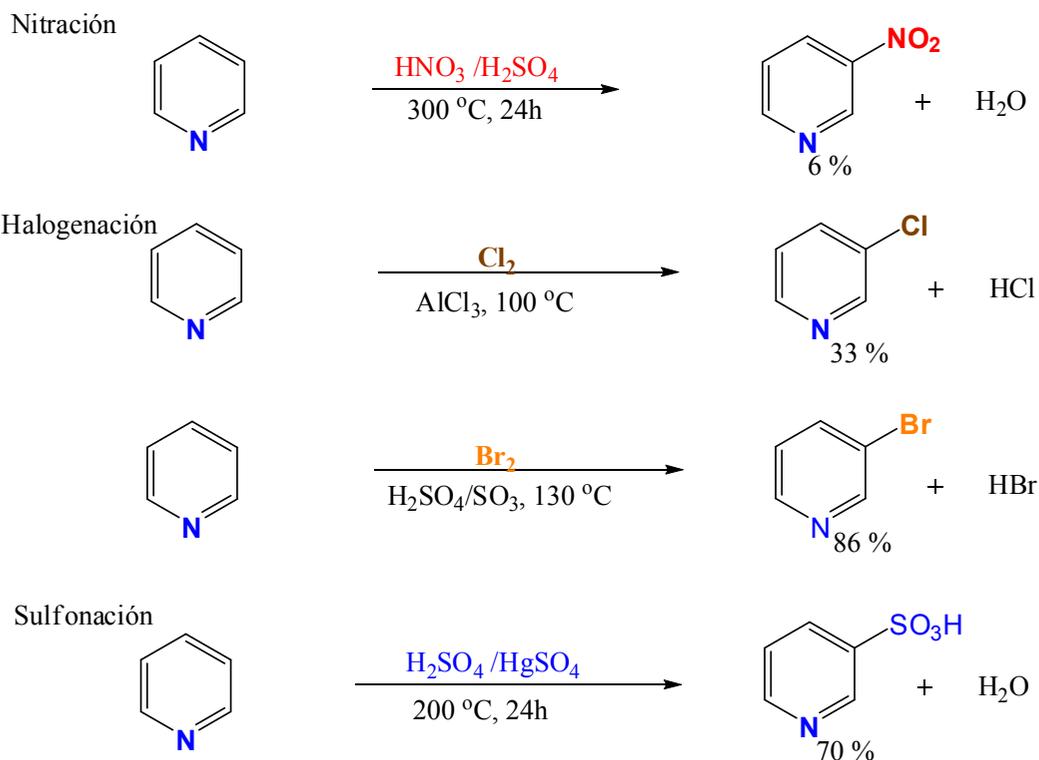


Figura 3.26 Diferentes reacciones de sustitución electrofílica aromática de la piridina.

Las piridinas sustituidas con grupos electrodonadores activan el anillo de forma similar al benceno. En la Figura 3.27 se presentan algunas reacciones de sustitución electrofílica sobre piridinas sustituidas con grupos electrodonadores, en estas reacciones se observa que las condiciones de reacción son mucho más amigables que sus similares sin sustituyentes.

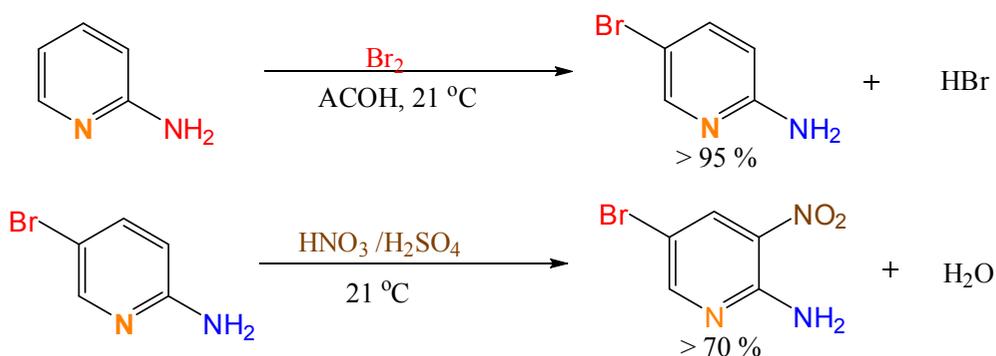


Figura 3.27 Regio-selectividad en la sustitución electrofílica aromática en piridinas sustituidas con grupos electrodonadores.

En piridinas con un grupo electrodonador sobre el carbono 3, la sustitución electrofílica se lleva a cabo sobre el carbono 2 preferentemente (Figura 3.28).

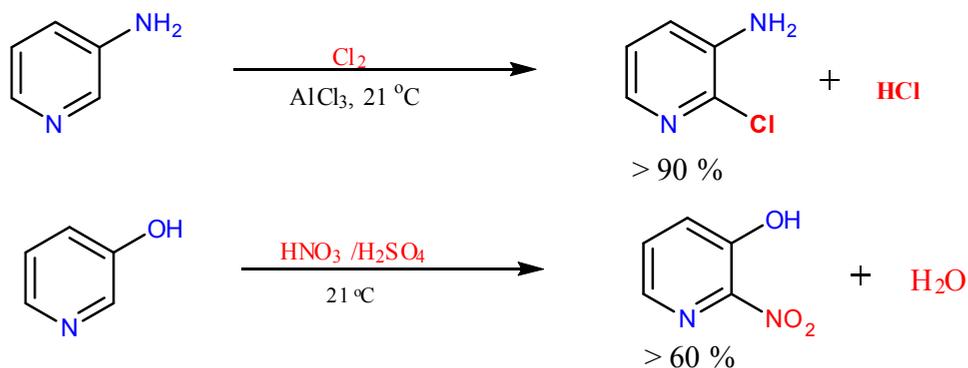


Figura 3.28 Regio-selectividad en la sustitución electrofílica aromática en piridinas sustituidas con grupos electrodonadores.

Las piridinas sustituidas con un grupo electrodonador presentan la reacción de Manich, la adición del electrófilos en esta reacción depende de la posición que ocupe el grupo activante sobre la piridina, si se encuentra sobre C3 el electrófilo se adiciona sobre C2 (Figura 3.29), si el grupo electrodonador esta en C4 o C2 la sustitución será sobre C3.

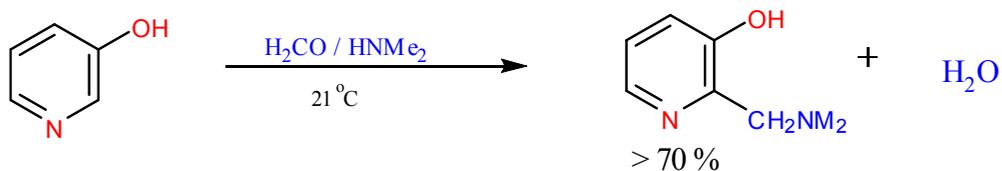


Figura 3.29 Regio-selectividad de la sustitución electrofílica aromática en piridinas 3-sustituidas con grupos electrodonadores.

El mecanismo de reacción de la sustitución electrofílica de la base de Manich a la 3-hidroxipiridina, se presenta en la Figura 3.30.

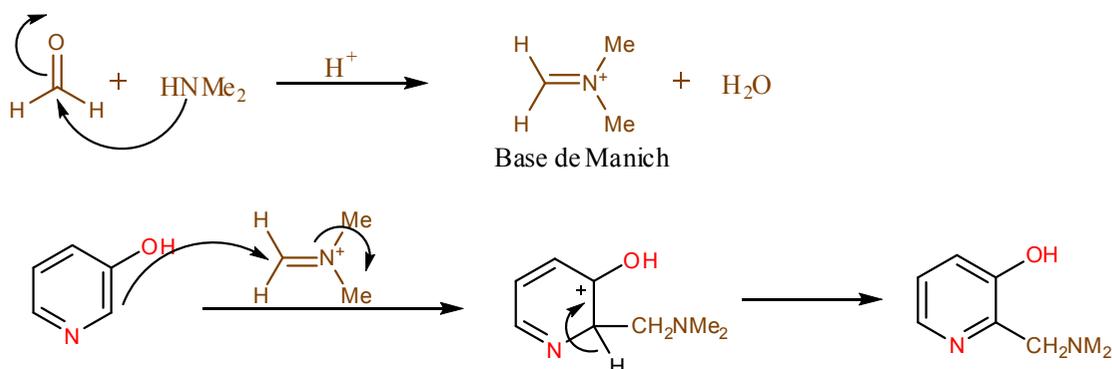


Figura 3.30 Mecanismo de la reacción de Mannich en piridinas 3-sustituidas con un grupo activante.

Un técnica útil en la sustitución electrofílica sobre los carbonos de la piridina consiste en primero oxidar el nitrógeno de la piridina, y posteriormente llevar a cabo la sustitución electrofílica (Figura 3.31). Esta técnica además de proteger al nitrógeno, también activa al anillo de la piridina haciéndolo más reactivo en las posiciones 2 o 4. La eliminación del oxígeno del nitrógeno se lleva a cabo adicionando  $\text{POCl}_3$  al producto de la reacción.

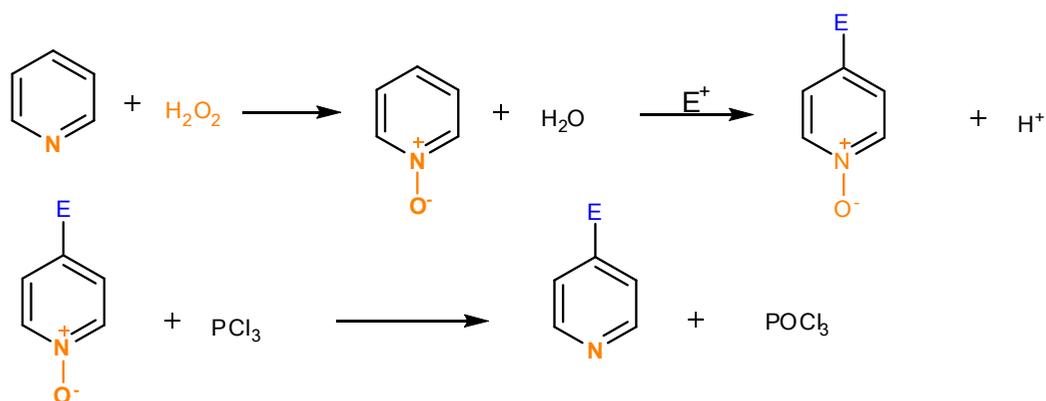


Figura 3.31 Sustitución electrofílica aromática en N-óxido-piridinas.

El mecanismo por el cual se lleva a cabo la sustitución electrofílica de la N-óxido-piridina se presenta en la Figura 3.32.

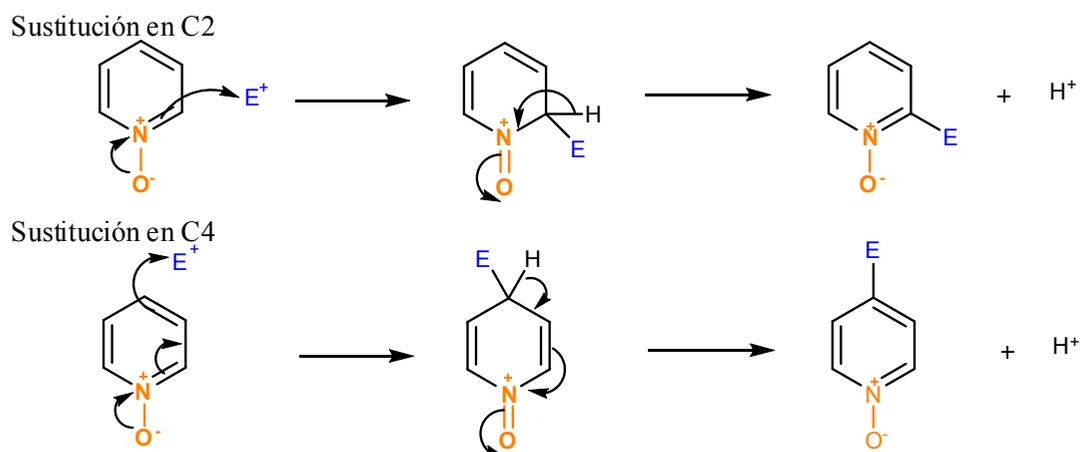


Figura 3.32 Mecanismo de la sustitución electrofílica aromática de N-óxido-piridinas.

Los N-óxidos de piridina permiten llevar a cabo las reacciones presentadas en la Figura 3.32, en condiciones más amigables y con mayores rendimientos, el inconveniente es que el ataque electrofílico sucede sobre C2 o C4, obteniéndose dos isómeros.

### 3.1.4.3 Reacciones de sustitución nucleofílica

Así como la sustitución electrofílica aromática es una reacción característica del benceno, la sustitución nucleofílica aromática lo es para la piridina. En general la sustitución nucleofílica en las piridinas es mucho más sencilla que en el benceno. Las posiciones en las cuáles es más fácil que se lleve a cabo la sustitución son sobre los carbonos C2, C4 o C6 (Figura 3.33).

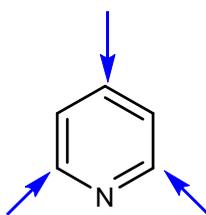


Figura 3.33 Carbonos con menor densidad electrónica en la piridina.

Esto se debe a que son las posiciones en las cuales los intermediarios aniónicos que se forman son más estables (Figura 3.34).

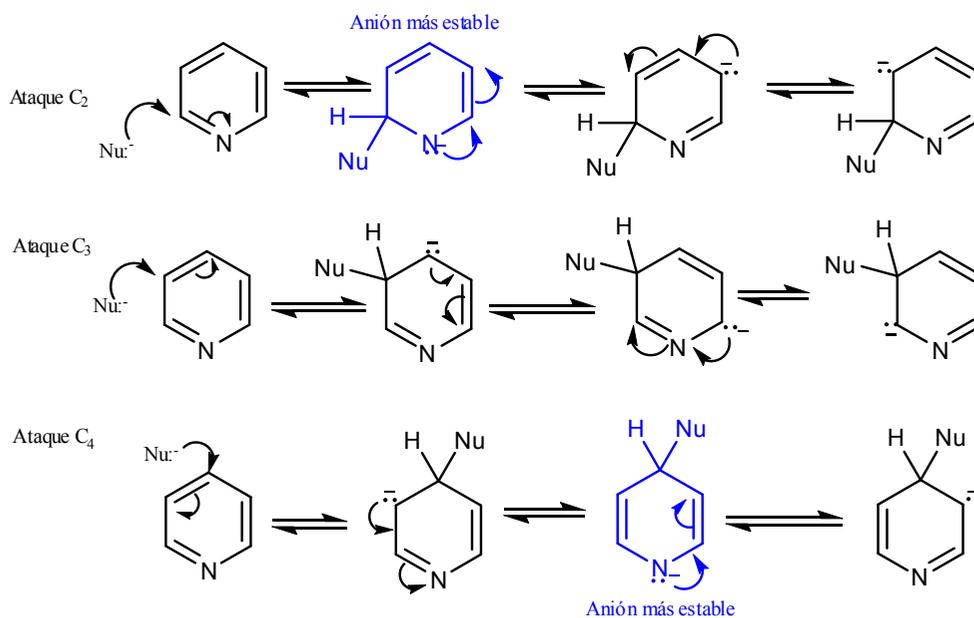


Figura 3.34 Diferentes intermediarios aniónicos producto del ataque nucleofílico sobre los diferentes carbonos de la piridina.

Así por ejemplo, los alquil-metales (reactivos de Grignar, alquil litios, etc.), o las bases fuertes, reaccionan con la piridina sustituyendo al hidrógeno de los carbonos 2 o 4 (Figura 3.35).

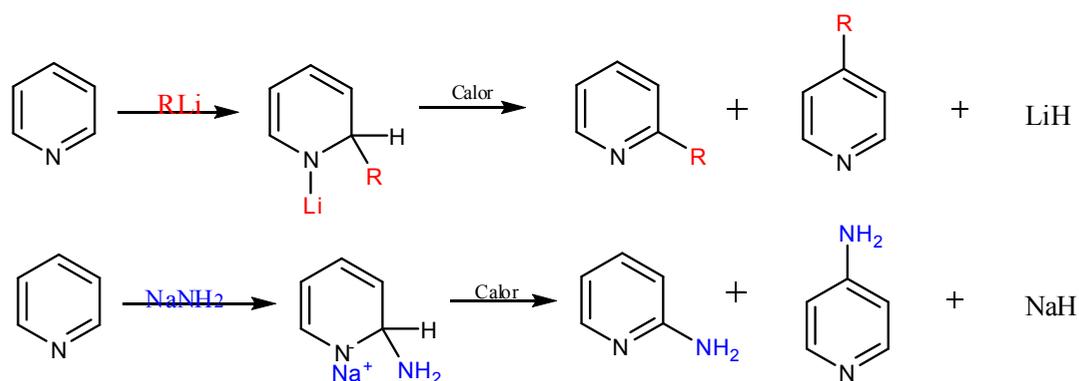


Figura 3.35 Sustitución nucleofílica sobre piridinas.

Las piridinas sustituidas en los carbonos con buenos grupos salientes, son fácilmente sustituidas por nucleófilos (Figura 3.36).

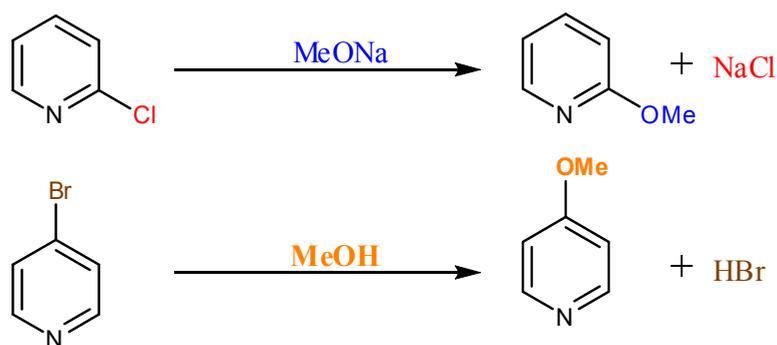


Figura 3.36 Sustitución nucleofílica sobre piridinas sustituidas con grupos salientes.

La sustitución nucleofílica se puede llevar cabo fácilmente sobre piridinas sustituidas en el nitrógeno (sales de piridinio). Sin embargo, cuando esta reacción de sustitución se lleva a cabo el heterociclo se abre.

### 3.1.5 Conversión de sales de pirilio en sales de piridinio.

Es posible obtener una piridina N-sustituida haciendo reaccionar el ión pirilio con una amina primaria (Figura 3.37). Este ión presenta cierto carácter aromático (por lo cual es estable).

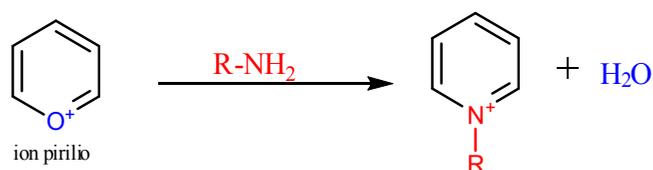


Figura 3.37 Obtención del ión alquil piridinio a partir del ión pirilio.

La reacción de la Figura 3.37 es una doble sustitución nucleofílica, primeramente el nitrógeno ataca al carbono 2 (con el doble enlace), dona un protón al oxígeno para abrir el ciclo, posteriormente ataca al carbono base del  $-OH$  para formar un nuevo heterociclo (Figura 3.38).

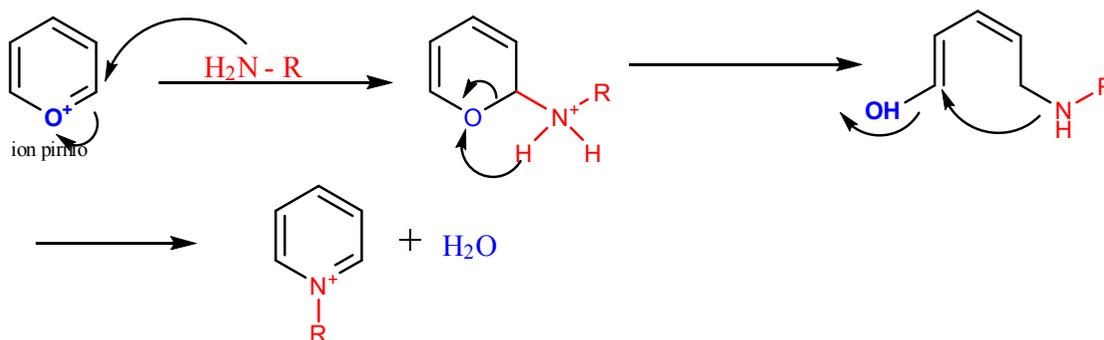


Figura 3.38 Mecanismo de reacción en la conversión del ión pirilio al ión N-alquilpiridinio.

### 3.1.6 Deshidropiridinas

Las reacciones de sustitución nucleofílica de 3-halopiridinas utilizando amiduro de potasio (en amoníaco) o t-butoxido de potasio (en t-butanol), proceden por un mecanismo de eliminación-adición (mecanismo diferente al explicado en la sustitución nucleofílica). En este mecanismo primeramente se elimina el protón de C4 y se elimina el halógeno para formar como intermediario la 3,4-deshidropiridina, este intermediario puede reaccionar con diferentes reactivos para dar reacciones de adición (Figura 3.39).

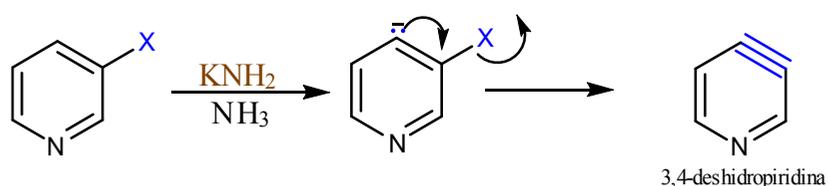


Figura 3.39 Mecanismo de reacción en la obtención de la 3,4-deshidropiridina.

En la Figura 3.40 se presentan los productos de las reacciones de adición de la 3,4-deshidropiridina.

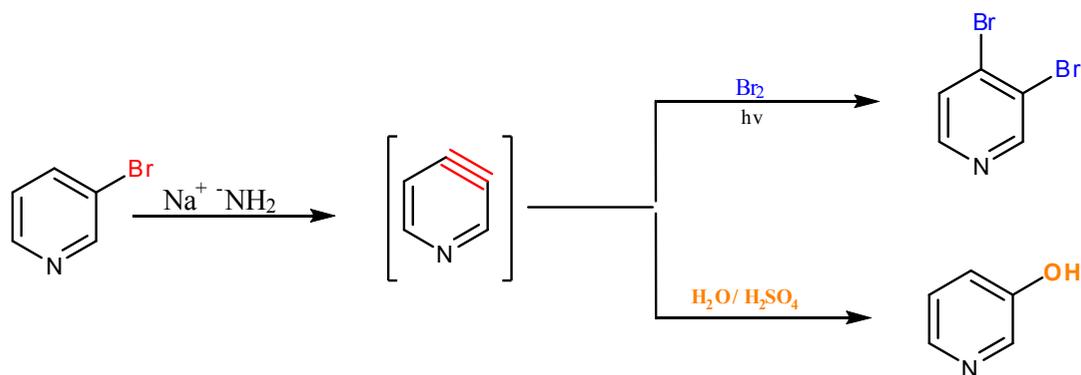


Figura 3.40 Reacciones de adición de la 3,4-deshidropiridina.

### 3.1.7 Alquil piridinas

Un pequeño porcentaje de la 2-, o 4-alkilpiridina se encuentra en equilibrio tautomérico con la estructura con un doble enlace exocíclico (Figura 3.41).

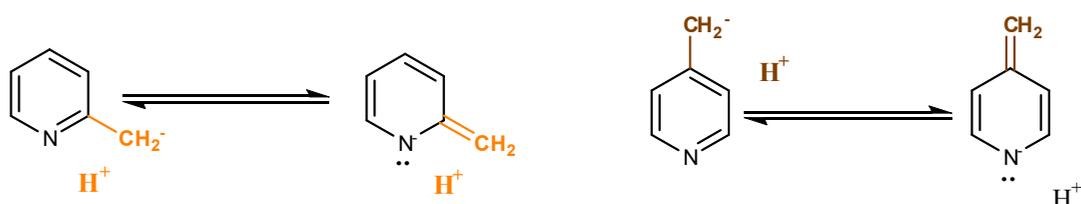


Figura 41 Equilibrio de las 2 o 4 alquilpiridinas.

El porcentaje de los tautómeros se incrementa si a la solución con la 2- o 4-alkilpiridina se le adiciona una base fuerte, el compuesto ionizado (en el equilibrio) se puede utilizar como nucleófilo (Figura 3.42).

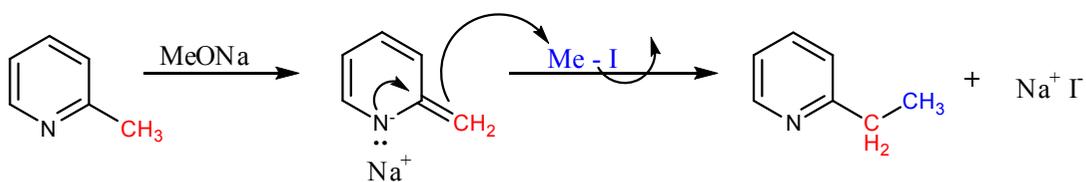


Figura 3.42 Reacciones de 2-metilpiridinas con bases y su uso como nucleófilo.

## 3.2 Quinolininas e Isoquinolininas

La quinolina y la isoquinolina son dos compuestos en los cuales la piridina se encuentra fusionada a un benceno (Figura 3.43). Ambos sistemas anulares se presentan en la naturaleza y han sido aislados del alquitrán de hulla. La quinolina es un líquido incoloro de olor penetrante y desagradable,  $pf = -15\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $pe = 238\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La isoquinolina es un líquido incoloro de olor desagradable,  $pf = 27\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $pe = 242\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

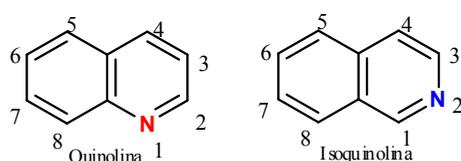


Figura 3.43 Estructura de la quinolina e isoquinolina.

### 3.2.1 Derivados de importancia comercial

El alcaloide quinina, 1, es un medicamento tradicional contra la malaria. El esqueleto de la quinolina se ha empleado desde entonces como base para el diseño de muchos compuestos sintéticos contra la malaria, de los cuales la cloroquina, 2, es un ejemplo. Los colorantes cianina, 3, son también quinolininas de importancia comercial. El derivado tetrahydroquinolinico oxamniquina, 4, se utiliza para erradicar los esquistosomas (*Schistosoma mansoni*), que son una causa importante de enfermedad en las regiones tropicales. La papaverina, 5, un alcaloide del opio, es un relajante no específico del músculo liso y un vasodilatador.

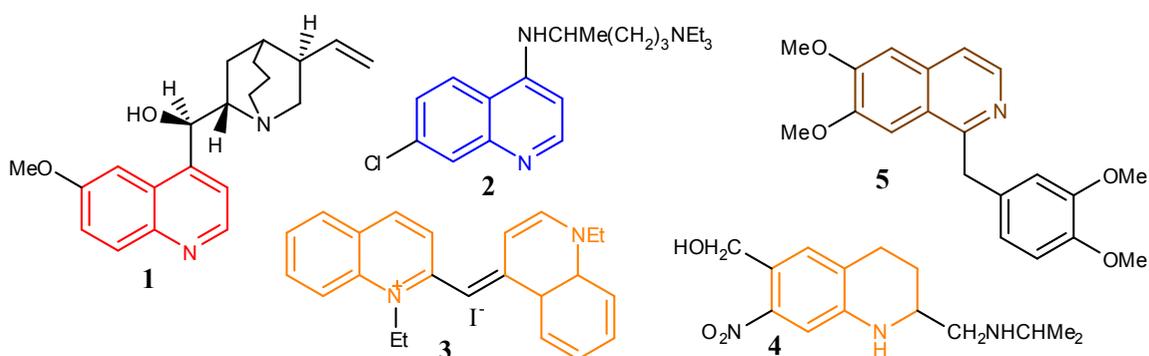


Figura 3.44 Compuestos de interés comercial con la quinolina e isoquinolina en su estructura.

### 3.2.2 Síntesis de quinolinas

Para la síntesis de quinolinas existen diferentes métodos, el que se utilice dependerá de los sustituyentes y su posición en el producto final. Las síntesis que veremos en el presente capítulo serán las de: Skraup, Doebner-Vonmiller, Combes y Friendlander.

#### 3.2.2.1 Síntesis de Skraup

En este método de síntesis se utiliza glicerina y ácido sulfúrico concentrado para obtener el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado [(a) acroleína], el aldehído se hace reaccionar con anilina (b). La reacción de adición se conoce como adición conjugada, esto debido a que el nitrógeno ataca al carbono  $\beta$ , el aminoaldehído (c) formado se protona e induce el ataque de un par de electrones del anillo aromático formando el heterociclo de seis miembros (d), se elimina un protón para regenerar la aromaticidad del benceno y se elimina el  $-\text{OH}$  para formar un doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  (e), se aplica calor para eliminar una molécula de  $\text{H}_2$  y generar el doble enlace  $\text{C}=\text{N}$  (Figura 3.45).

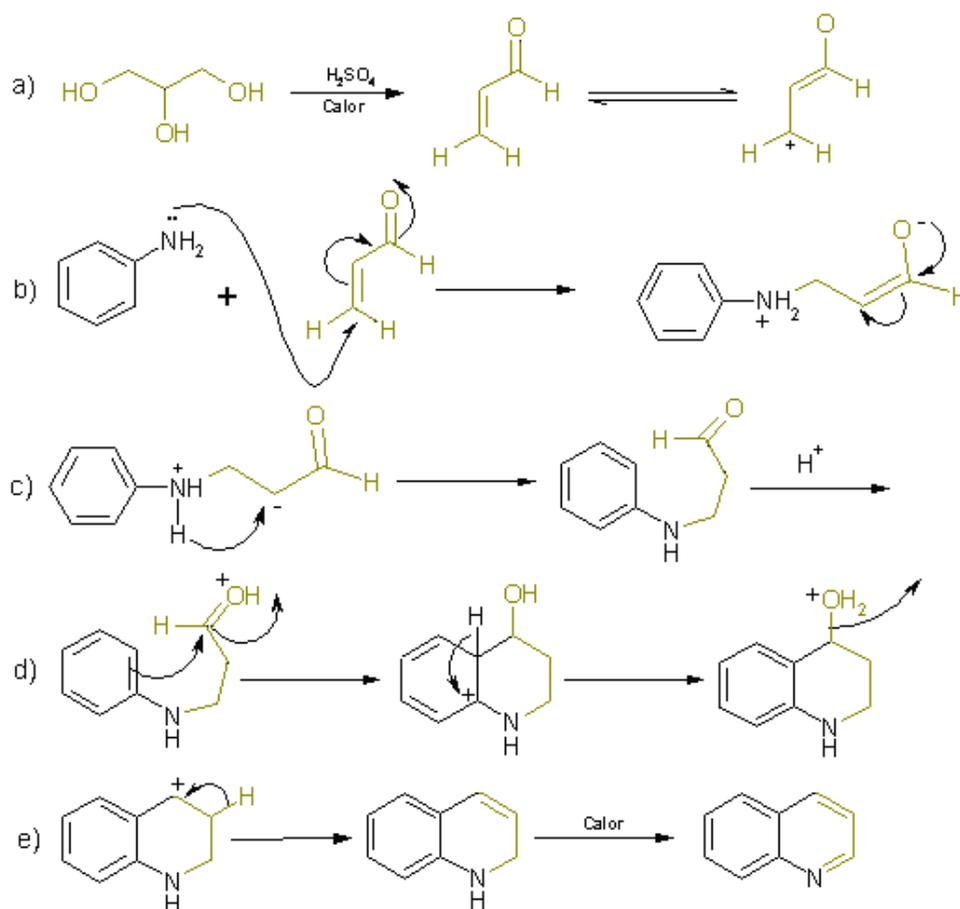


Figura 3.45 Mecanismo de reacción en la síntesis de la quinolina por el método de Skraup.

### 3.2.2.2 Síntesis de Doebner-Vonmiller

Este método es similar al desarrollado por Skraup, la diferencia estriba en que se utilizan aldehídos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sustituidos, el mecanismo es exactamente igual (Figura 3.46).

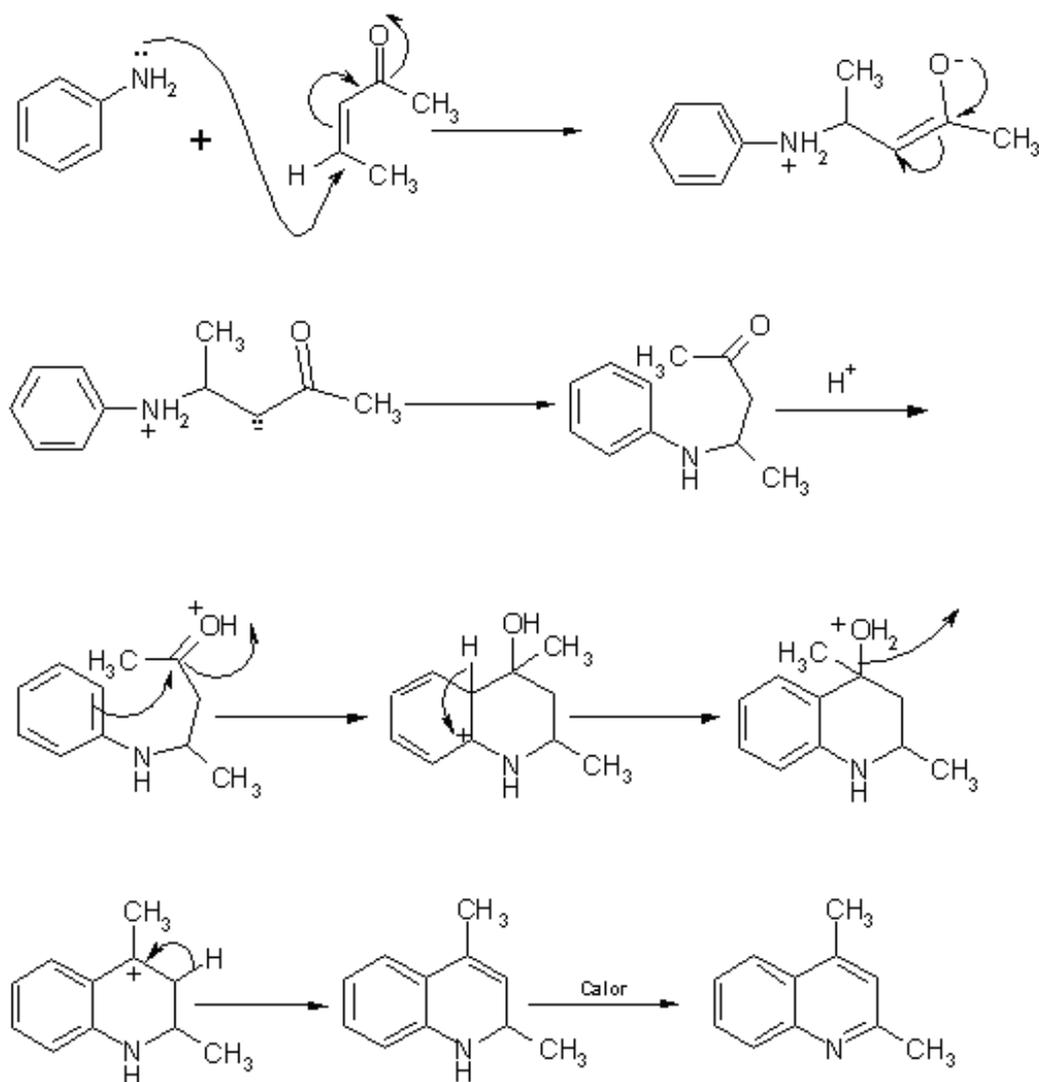


Figura 3.46 Mecanismo de reacción en la síntesis de la quinolina por el método de Doebner-Vonmiller.

### 3.2.2.3 Síntesis de Combes

En este método la anilina se hace reaccionar con una 1,3-dicetona, 1,3-dialdehído o 1,3-aldocetona en presencia de un catalizador ácido (Figura 3.47).

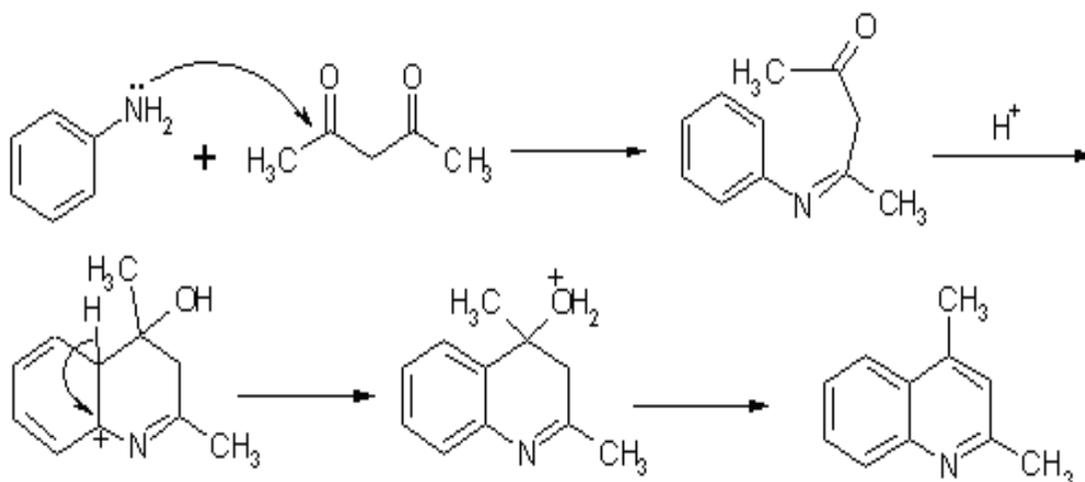


Figura 47.- Presentación del mecanismo de reacción en la síntesis de la quinolina por el método de Combes.

### 3.2.2.4 Síntesis de Frielander

En esta síntesis se utiliza un *o*-aminobenzaldehído y una metil-cetona o metil-aldehído. La primera etapa de esta reacción es una condensación para formar la imina, que está en equilibrio tautomérico con la enamina, en ésta última forma ataca al carbonilo para formar un alcohol y formar el heterociclo, el  $\text{-OH}$  se elimina como agua y forma un segundo doble enlace en el anillo de seis miembros (Figura 3.48).

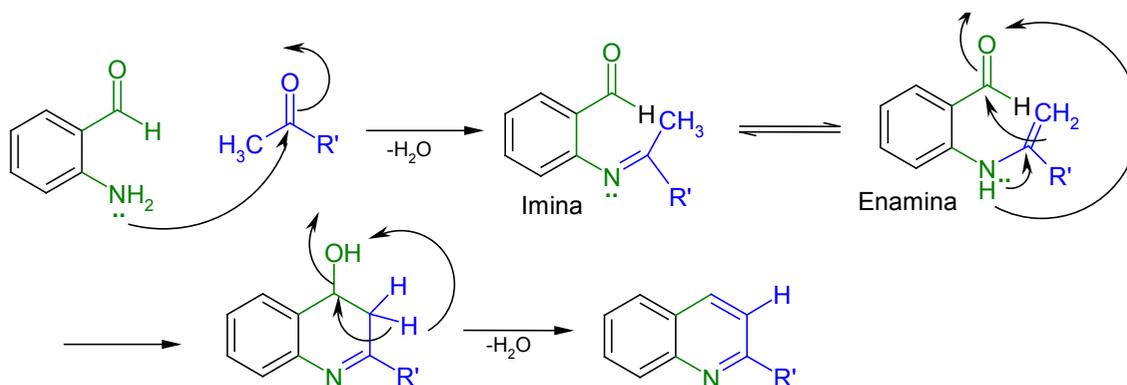


Figura 3.48 Mecanismo de reacción en la síntesis de la quinolina por el método de Frielander.

La aplicación de este método en síntesis es limitada, debido a la dificultad para obtener el *orto*-aminobenzaldehído. Una opción de este método es utilizar el *orto*-nitrobenzaldehído con una cetona que tenga un metileno. Esta reacción se lleva a cabo en dos etapas, primeramente se lleva a cabo la condensación aldólica en presencia de una base fuerte y posteriormente se realiza la reducción del grupo nitró, para cerrar el heterociclo (Figura 3.49).

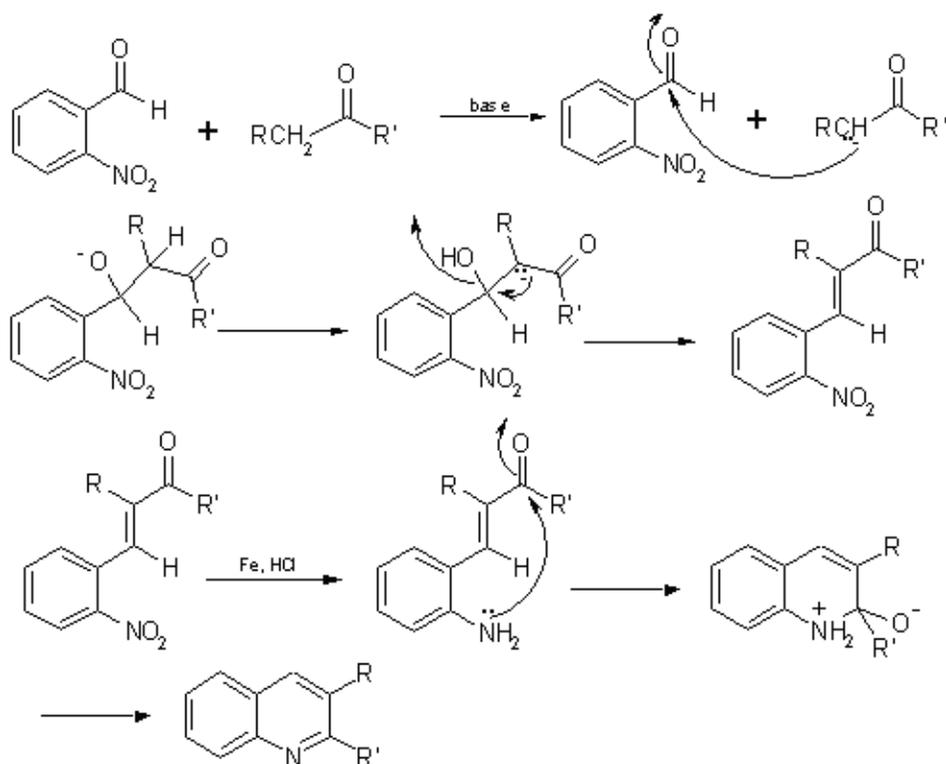


Figura 3.49 Mecanismo de reacción en la síntesis de la quinolina por el método de Frielander.

### 3.2.3 Síntesis de Isoquinoleinas

Para la síntesis de isoquinoleinas utilizaremos los métodos desarrollados por Bischler-Napierlarsky, Pictet-Gams y Pomeranz-Fritsch.

#### 3.2.3.1 Síntesis de Bischler-Napieralski

En éste método se utiliza como materia prima una  $\beta$ -feniletilamina y un halogenuro de acilo, se hacen reaccionar y el producto se deshidrata con ácido de Lewis como el tricloruro de fósforo, por último se deshidrogena calentando el producto en la superficie de un metal de transición como Pd, Ni o Pt (Figura 3.50).

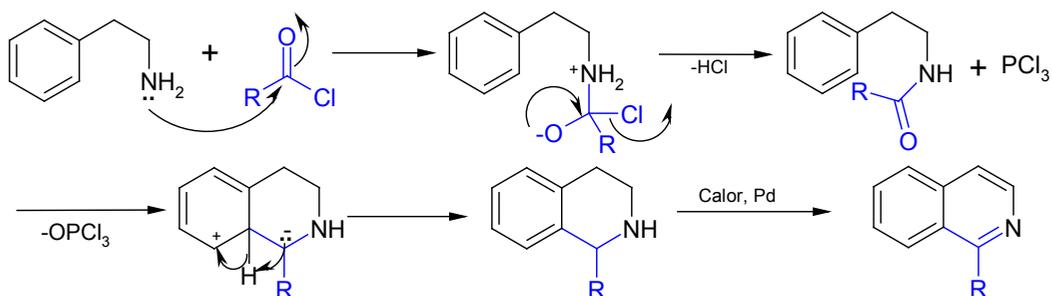


Figura 3.50 Síntesis de isoquinolina por el método de Bischler-Napieralski.

### 3.2.3.2 Síntesis de Pictet-Gams.

En este método se utiliza como materia prima una alquil cetona, ácido nitroso y un halogenuro de acilo. En este método se evita la deshidrogenación, ya que la aromatización del heterociclo se lleva a cabo por deshidratación (Figura 3.51).

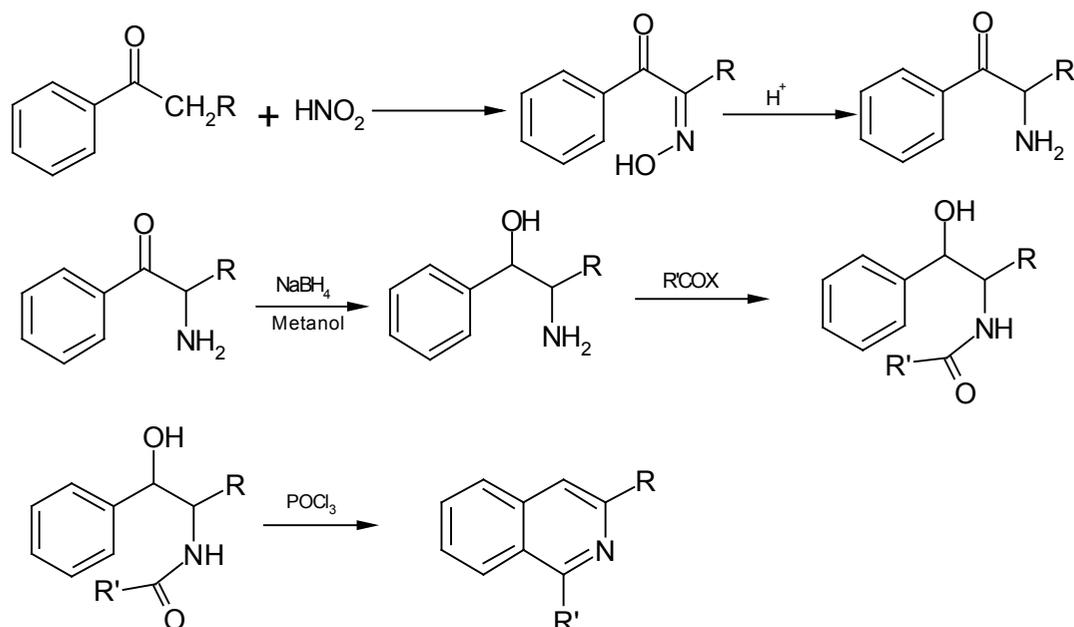


Figura 3.51 Mecanismo de reacción en la síntesis de la isoquinolina por el método de Pictet-Gams.

### 3.2.3.3 Síntesis de Pictet-Spengler.

En este método se utiliza una  $\beta$ -fenilamina con un aldehído y es catalizada con un ácido (Figura 3.52).

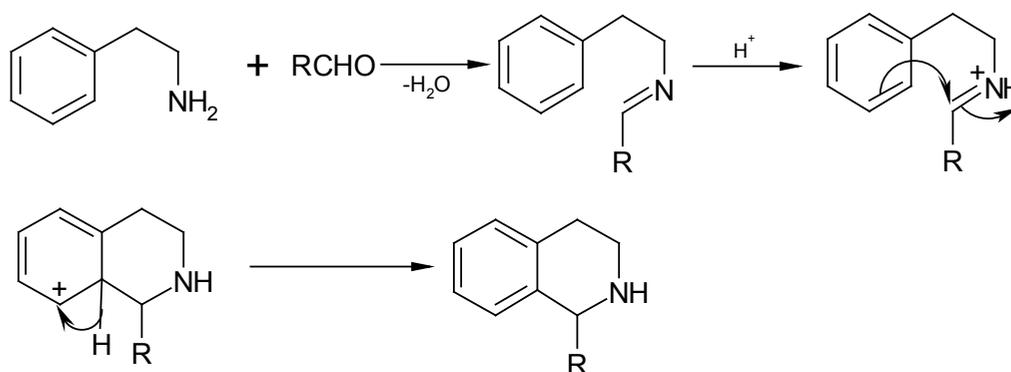


Figura 3.52 Mecanismo de reacción en la síntesis de la isoquinolina por el método de Pictet-Spengler.

### 3.2.3.4 Síntesis de Pomeranz-Fritsch

En éste método se utiliza el benzaldehído y un aminocetal y un ácido como catalizador (Figura 3.53).

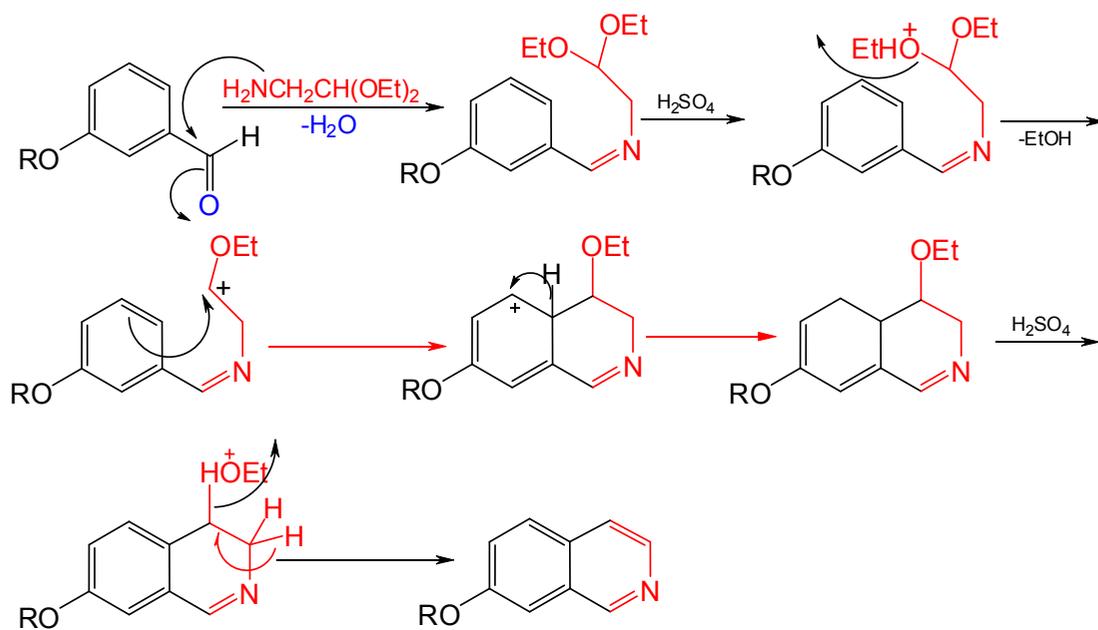


Figura 3.53 Mecanismo de reacción en la síntesis de la isoquinolina por el método de Pomeranz-Fritsch.

### 3.2.4 Comportamiento químico de quinolinas e isoquinolinas

Tanto la quinolina como la isoquinolina son sistemas aromáticos con una estabilidad de resonancia de  $\approx 33$  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 esta la del benceno. En las quinolinas e isoquinolinas al igual que en la piridina el orbital de no enlace del nitrógeno reacciona como amina terciaria, por lo tanto frente a electrófilos, el orbital "n" del nitrógeno es el primero que reacciona para formar los cationes quinolinio e isoquinolinio respectivamente (Figura 3.54).

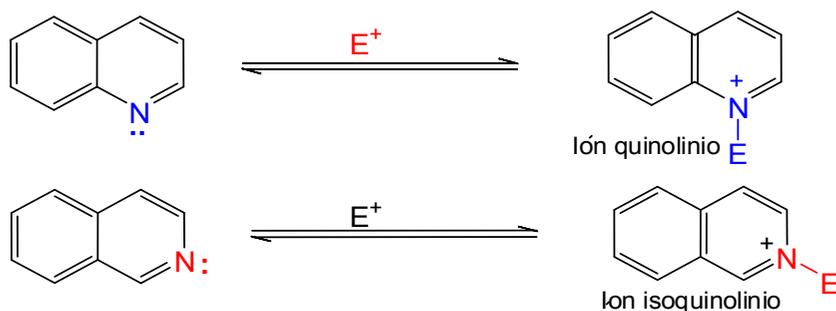


Figura 3.54.- Equilibrio de quinolinas e isoquinolinas frente a electrófilos.

En la Figura 3.55 se observa que en la nitración a 25 °C, la quinolina e isoquinolina son mucho más reactivas que la piridina, pero mucho menos reactivas que el benceno.

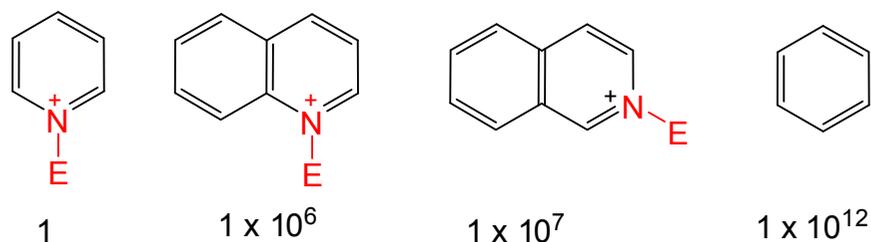


Figura 3.55 Reactividad de las sales de piridinio, quinolinio, isoquinolinio y el benceno.

La sustitución electrofílica aromática de la quinolina e isoquinolina en condiciones similares a las que se utilizarían en el benceno, el electrófilo se une preferentemente sobre el carbono cinco (C5) o sobre el carbono ocho (C8). En condiciones violentas (alta temperatura) la  $S_EAr$  se da preferentemente sobre C7. Para llevar a cabo la  $S_EAr$  sobre C3 (parte piridínica de la quinolina) se requieren condiciones especiales de reacción, en la parte piridínica de la isoquinolina no es posible llevar a cabo la reacción de  $S_EAr$ .

El hecho de que el nitrógeno del heterociclo reaccione primeramente con el electrófilo y forme el catión correspondiente, esto desactiva el sistema, la parte más desactivada es la correspondiente a la piridina, por lo cual los carbonos de la parte bencénica presentan una reactividad mayor (Figura 3.56).

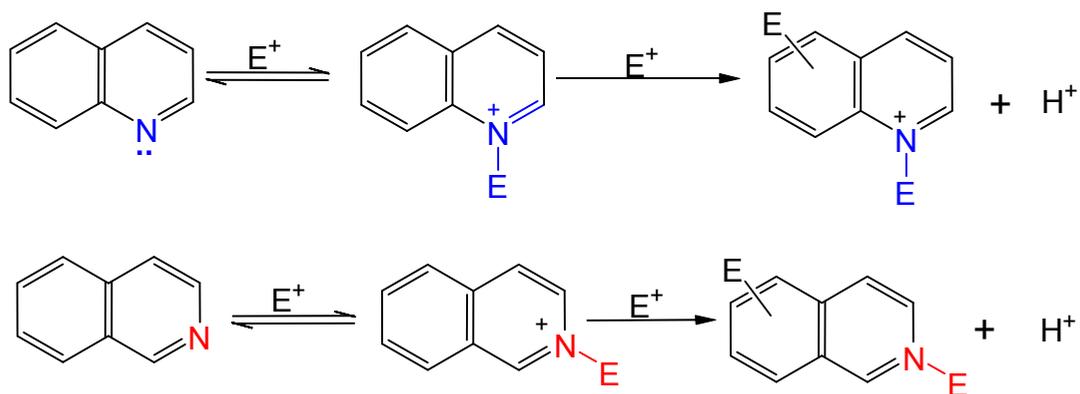


Figura 3.56 Sustitución electrofílica aromática de quinolinas e isoquinolinas.

Cuando la sustitución electrofílica se lleva a cabo sobre el anillo aromático del benceno (en quinolinas e isoquinolinas), se sustituyen preferentemente los carbonos 5 u 8, lo cual se debe a que el carbocatión que se forma (producto del ataque electrofílico a estos carbonos) permanece preferentemente sobre el benceno, con una menor conjugación a la

parte piridínica que está desactivada por el electrófilo unido al nitrógeno (Figura 3.57). Por la misma razón estos carbonos son los preferidos en la  $S_EAr$  en la isoquinolina.

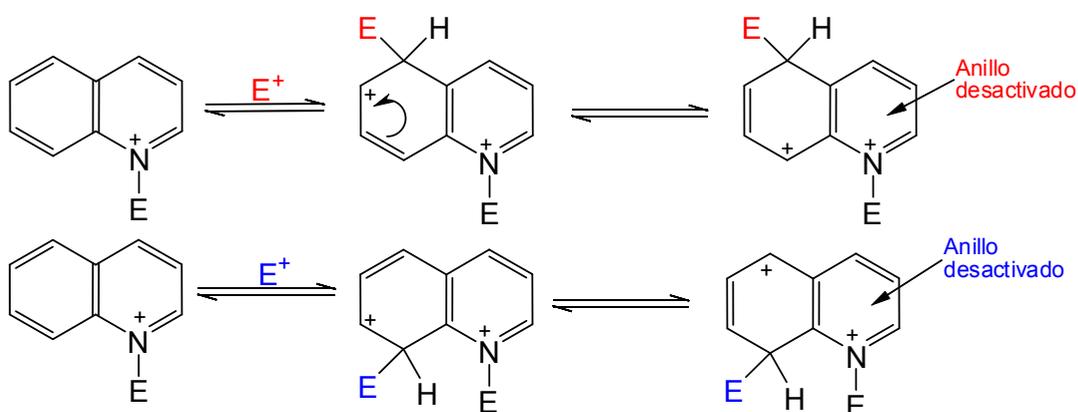


Figura 3.57 Intermediarios producto del ataque electrofílico sobre C5 o C8 de quinolinas.

La conjugación de los orbitales  $\pi$  de la parte piridínica al carbocatión requiere mucha energía debido a que se estaría introduciendo una segunda carga positiva al heterociclo (Figura 3.58).

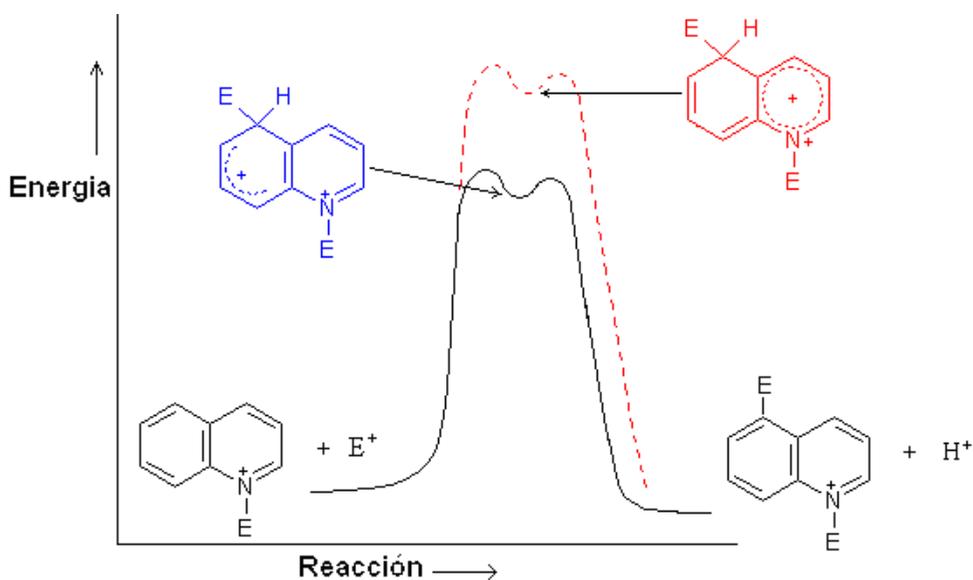


Figura 3.58 Diagrama de las energías de activación y distribución de cargas en la  $S_EAr$  en C5 del ión quinolinio.

El regio-selectividad del electrófilo entre C5 o C8, dependerá de la posición de la carga positiva del catión quinolinio o isoquinolinio. En el primero, cuando la carga positiva está sobre el nitrógeno, el C5 está activado (es susceptible al ataque electrofílico) y C8 desactivado, en cambio cuando la carga positiva está sobre C4, se activa C8 y se desactiva C5. En el isoquinolinio solo se desactiva C8 (Figura 3.59), por lo cual este compuesto presentara la  $S_EAr$  preferentemente sobre C5.

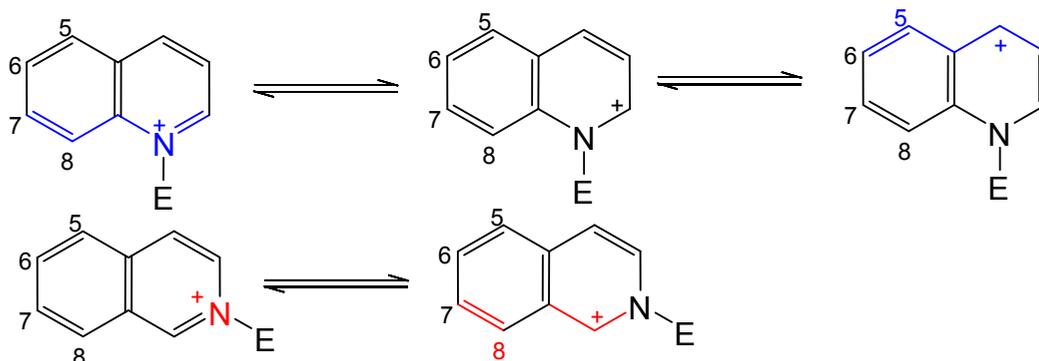


Figura 3.59 Desactivación por la posición de la carga positiva.

### 3.2.4.1 Sustitución electrofílica aromática en quinolinas e isoquinolinas

Como ya se describió la  $S_EAr$  en las quinolinas e isoquinolinas ocurre preferentemente sobre C5 o C8.

#### 3.2.4.1.1 Nitración

La nitración de la quinolina ocurre casi en la misma proporción sobre C5 o C8, sin embargo en la isoquinolina la nitración se presenta preferentemente sobre C5 (Figura 3.60).

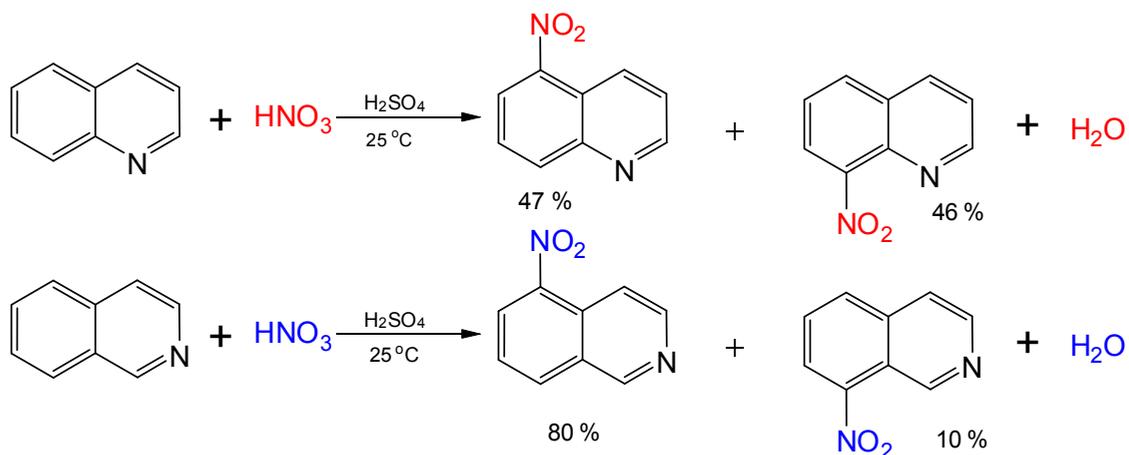


Figura 3.60.- Productos en la nitración de quinolina e isoquinolina.

#### 3.2.4.1.2 Halogenación

Ambas benzopiridinas presentan reacciones de halogenación (cloración y bromación), en la quinolina se obtienen los productos halogenados en C5 o C8 en la misma proporción, pero en la isoquinolina se obtiene casi exclusivamente el compuesto halogenado en C5 (Figura 3.61).

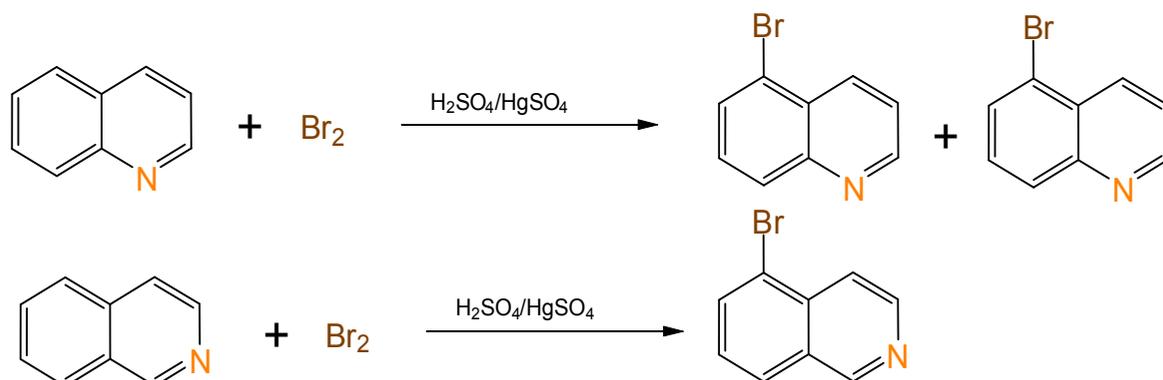


Figura 3.61 Bromación a la quinolinas e isoquinolina.

Si la reacción de halogenación se lleva a cabo utilizando el AlCl<sub>3</sub> o FeBr<sub>3</sub> sobre la quinolina sólo se obtiene el producto halogenado sobre C5, esto se debe a que el ácido de Lewis se coordina al nitrógeno y genera impedimento estérico al ataque electrofílico sobre C8 (Figura 3.62).

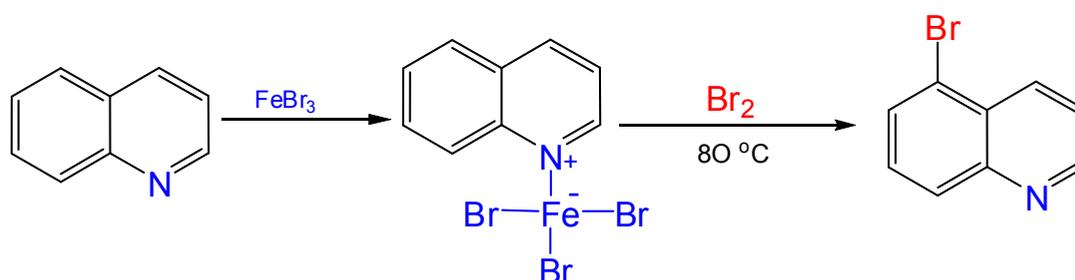


Figura 3.62 Bromación de la quinolina utilizando FeBr<sub>3</sub> como catalizador.

### 3.2.4.1.3 Sulfonación

La posición de la sulfonación de la quinolina con SO<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 sulfonados se transforman en la 6-sulfonilquinolina (Figura 3.63). La sulfonación de la isoquinolina es al inverso, a baja temperatura se obtiene la 5-sulfonilisoquinolina y con forme se incrementa la temperatura se incrementa la proporción de la 8-sulfonilisoquinolina.

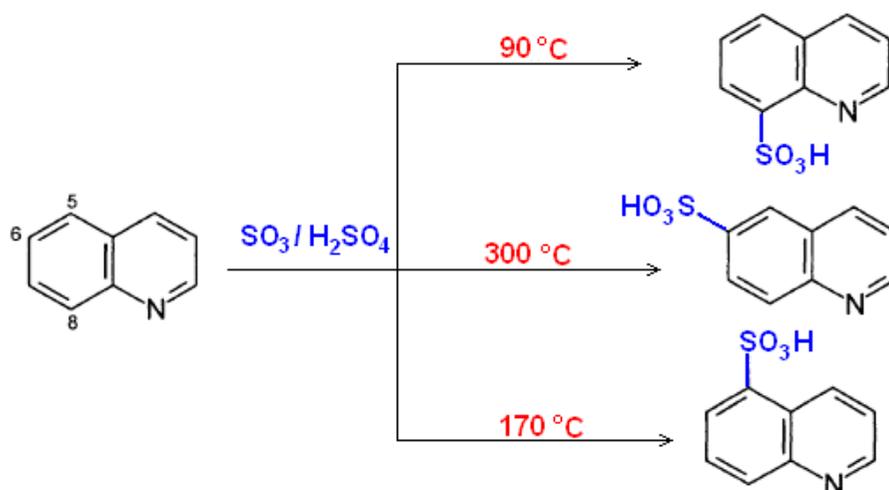


Figura 3.63 Sulfonación de la quinolina a diferentes temperaturas.

Una característica de las quinolinas es que el nitrógeno heterocíclico puede reaccionar con electrófilos y posteriormente sufrir la adición de un nucleófilo sobre el carbono 2, para dar productos de adición. Este producto puede ser atacado por un electrófilo sobre C3 y posteriormente por eliminación regenerar el sistema aromático (Figura 3.64).

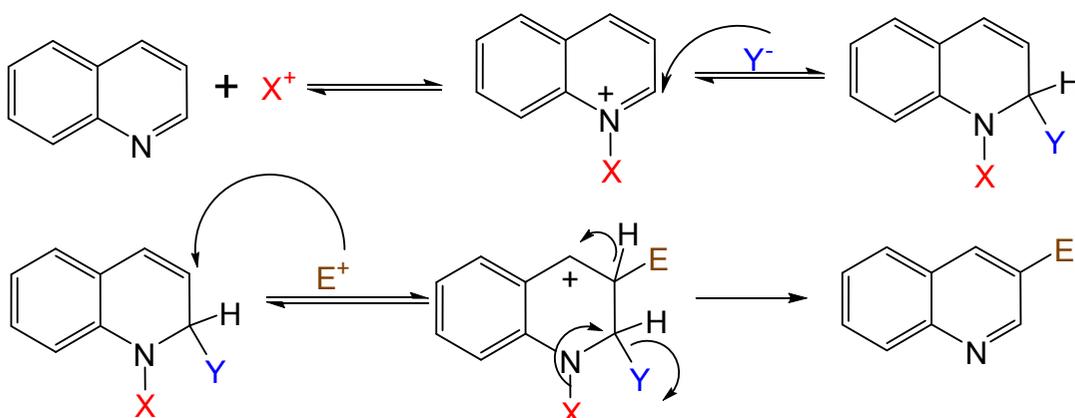


Figura 3.64 Mecanismo de la adición-eliminación en la quinolinas.

Un ejemplo de este tipo de reacción, es la bromación de la quinolina sobre el C3 a 25 °C, utilizando  $\text{CCl}_4$  como disolvente y piridina como base (Figura 3.65).



Figura 3.65.- Producto de la adición-eliminación del bromo a la quinolinas.

El mecanismo propuesto para explicar este producto es el que se presenta en la Figura 3.66.

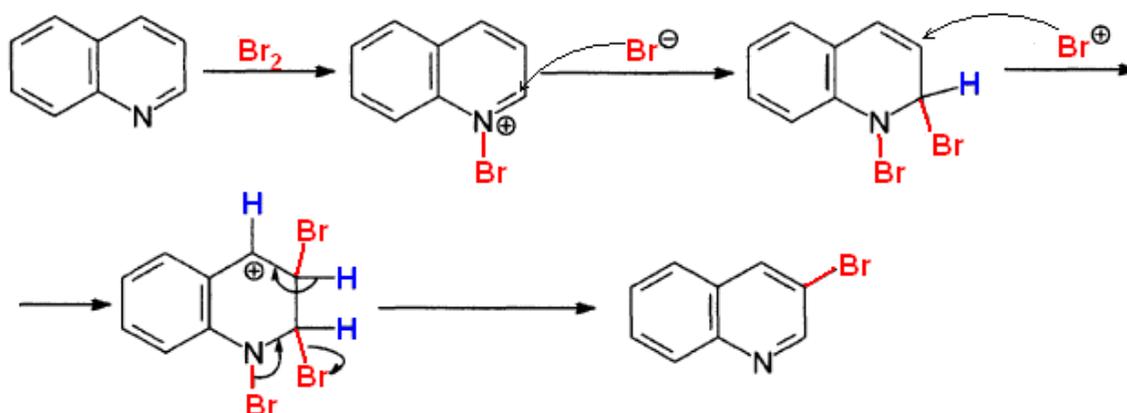


Figura 3.66 Mecanismo de reacción en la adición-eliminación del bromo a la quinolina.

### 3.2.5 Sustitución nucleofílica aromática en quinolinas e isoquinolinas

La  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  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 (amiduros, alquiluros de litio, carbaniones) con los carbonos 2 y 4 ( $\alpha$  y  $\gamma$ ), la isoquinolina presenta reacciones de sustitución nucleofílica sólo sobre el carbono 1 (Figura 3.67).

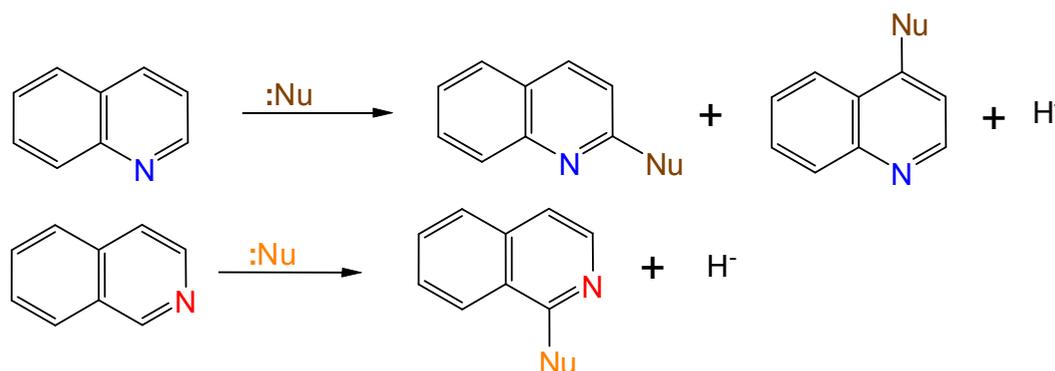


Figura 3.67 Sustitución nucleofílica sobre la quinolina e isoquinolina.

En la Figura 68, se presentan ejemplos de la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  sobre la quinolina e isoquinolina, el intermediario en ambos compuestos tiene una carga negativa sobre el nitrógeno, se le adiciona un agente oxidante 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.

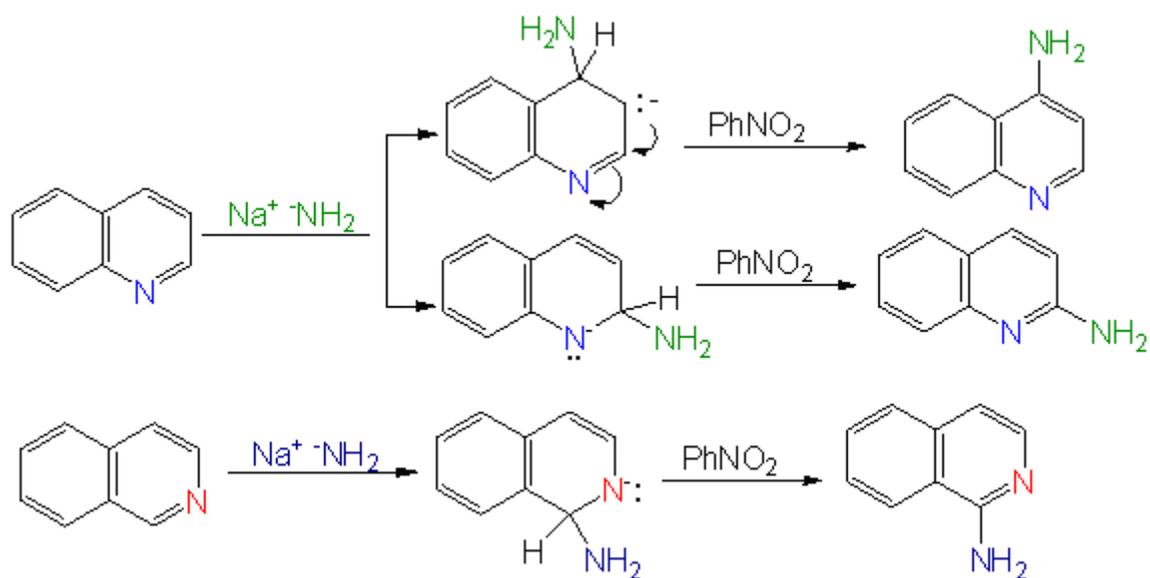


Figura 3.68 Ejemplos de la sustitución nucleofílica sobre la quinolina e isoquinolina.

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 (Figura 3.69).

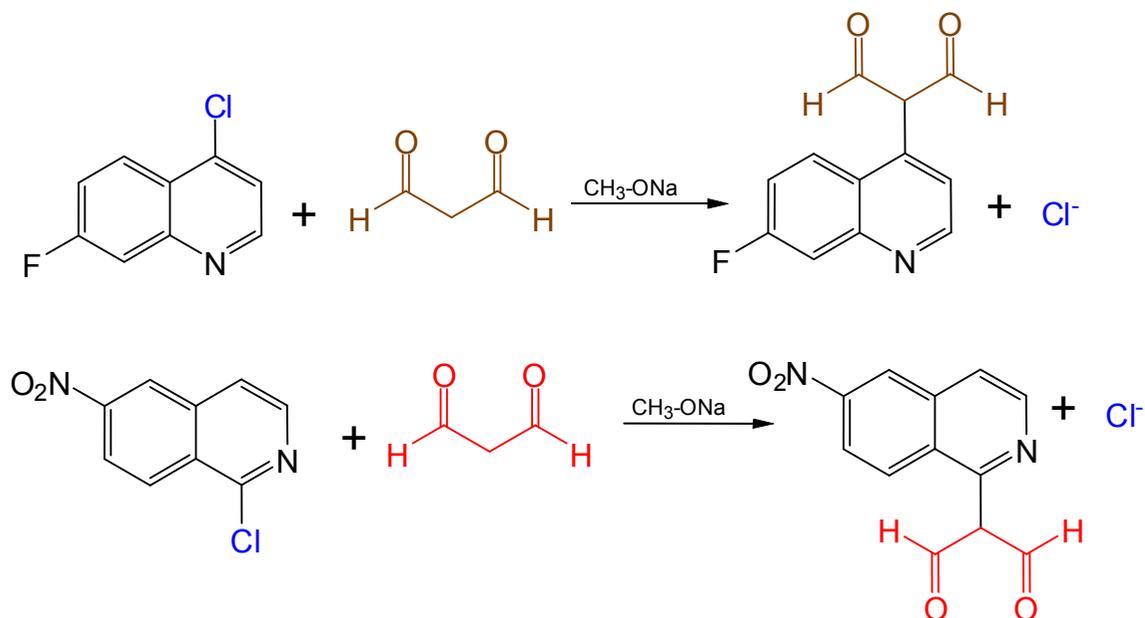


Figura 3.69 Sustitución nucleofílica sobre la quinolina e isoquinolina sustituidas con halógenos.

El mecanismo de la reacción presentada en la Figura 3.69, primeramente se forma el carbanión sobre el carbono  $\alpha$  a los carbonilos, y posteriormente éste ataca al carbono con el grupo saliente (Figura 3.70).

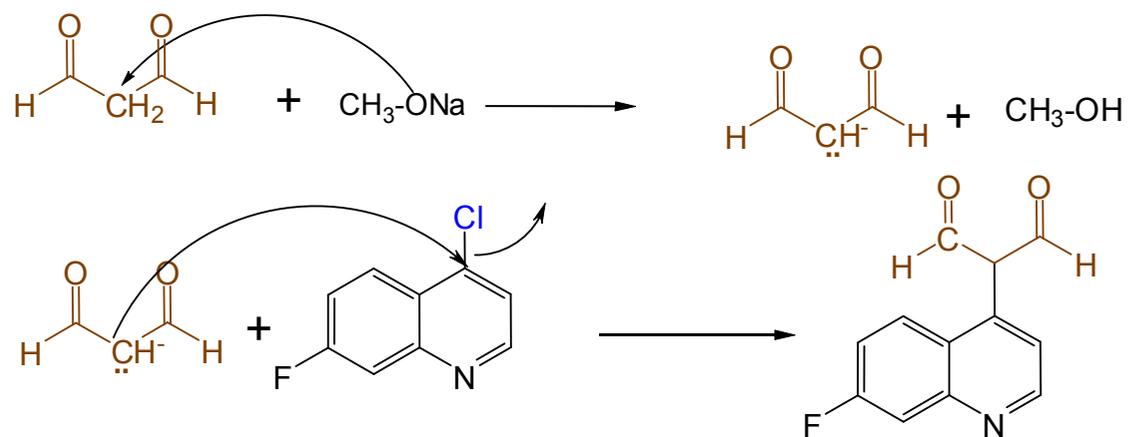


Figura 3.70 Mecanismo de reacción en la sustitución nucleofílica en la 4-cloro-7-fluorquinolina con un carbanión.

### 3.3 Alfa pironas

La lactona totalmente insaturada 2H-piran-2-ona (Figura 3.71) se nombra comúnmente como  $\alpha$ -pirona. Es un líquido incoloro, con un punto de ebullición de 103 °C (20 mm Hg). Reacciona como a una lactona y a como un dieno conjugado.

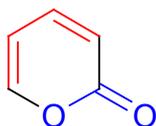


Figura 3.71.- Estructura de la  $\alpha$ -pirona

Este compuesto normalmente se encuentra en equilibrio tautomérico con el ión pirilio (Figura 3.72).

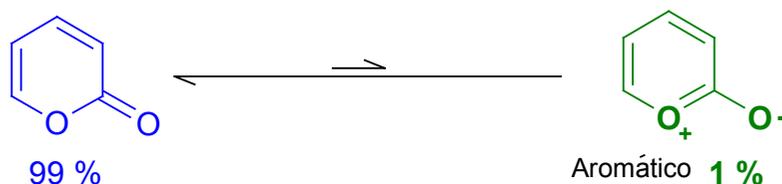


Figura 3.72 Equilibrio tautomérico de la  $\alpha$ -pirona y el ión pirilio.

En el espectro de RMN de la  $\alpha$ -pirona no se observa que tenga corrientes diamagnéticas por lo cual no se considera un compuesto aromático.

En la naturaleza la  $\alpha$ -pirona se encuentra formando parte de esteroides bioactivos. Como por ejemplo los brasinoesteroides A y B (Figura 3.73A y 3.73B) que aceleran el crecimiento de plantas. El ácido deshidroacético (C) se utiliza como fungicida de frutas.

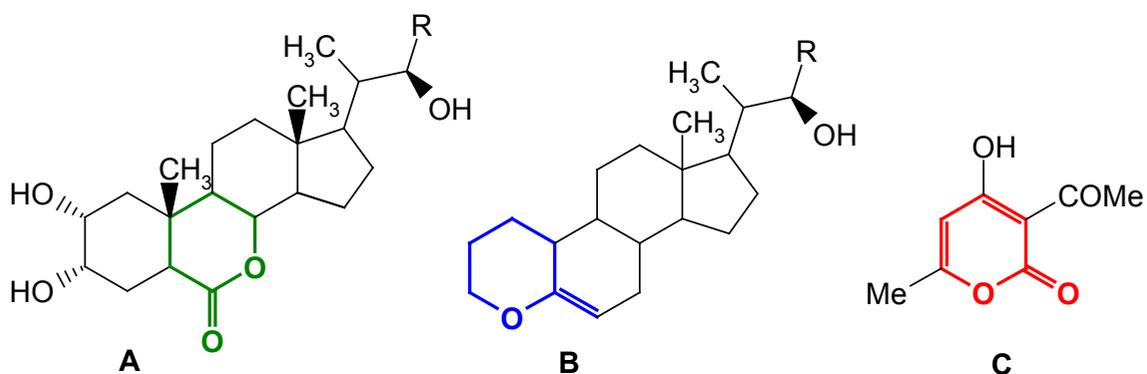


Figura 3.73 Estructuras de compuestos de interés comercial que contienen la estructura de la  $\alpha$ -pirona.

Las  $\alpha$ -pironas son intermediarios útiles en síntesis de compuestos con actividad farmacológica. En la Figura 3.74, se presentan algunas reacciones de síntesis en las que intervienen  $\alpha$ -pironas.

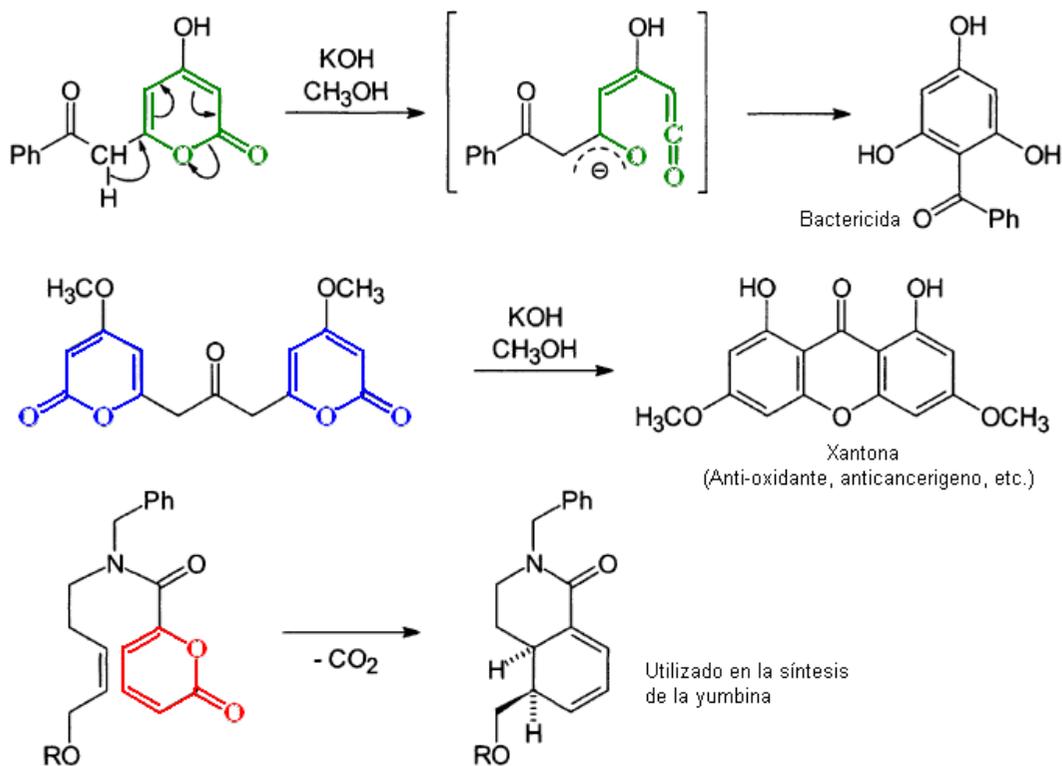


Figura 3.74 Síntesis de compuestos con actividad biológica a partir de  $\alpha$ -pironas.

### 3.3.1 Síntesis del anillo

Para la síntesis del heterociclo existen diferentes métodos, en el presente capítulo describiremos tres de los más conocidos.

#### 3.3.1.1 Síntesis de $\alpha$ -pirona utilizando ácido 3-butenico y formaldehído.

Esta reacción se lleva a cabo en dos pasos, en el primero se forma el heterociclo y es catalizado por un ácido, en el segundo se agrega N-bromosuccinimida (NBS) y trietilamina (TEA) para formar el segundo doble enlace (Figura 3.75)

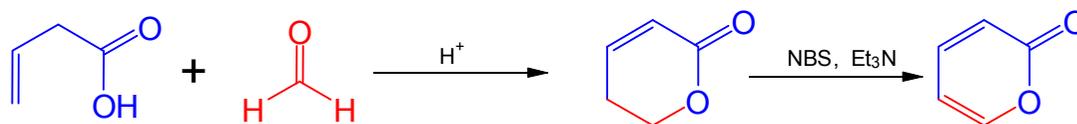


Figura 3.75 Síntesis de la  $\alpha$ -pirona con ácido 3-butenico y formaldehído.

En la Figura 3.76, se presenta el mecanismo de la reacción anterior, en el cual se muestra que el catalizador ácido protona al oxígeno del formaldehído, esto facilita el ataque nucleofílico del oxígeno del ácido orgánico para formar un alcohol y un éter protonado (3.76a). El  $\text{-OH}$  se elimina como una molécula de agua formando un carbocatión estabilizado por el oxígeno, el carbono positivo es atacado por el par de electrones del doble enlace  $\text{C}=\text{C}$  para cerrar el heterociclo (3.76b) y formar un doble enlace nuevo. Se adiciona NBS y TEA para formar el segundo doble enlace (3.76c).

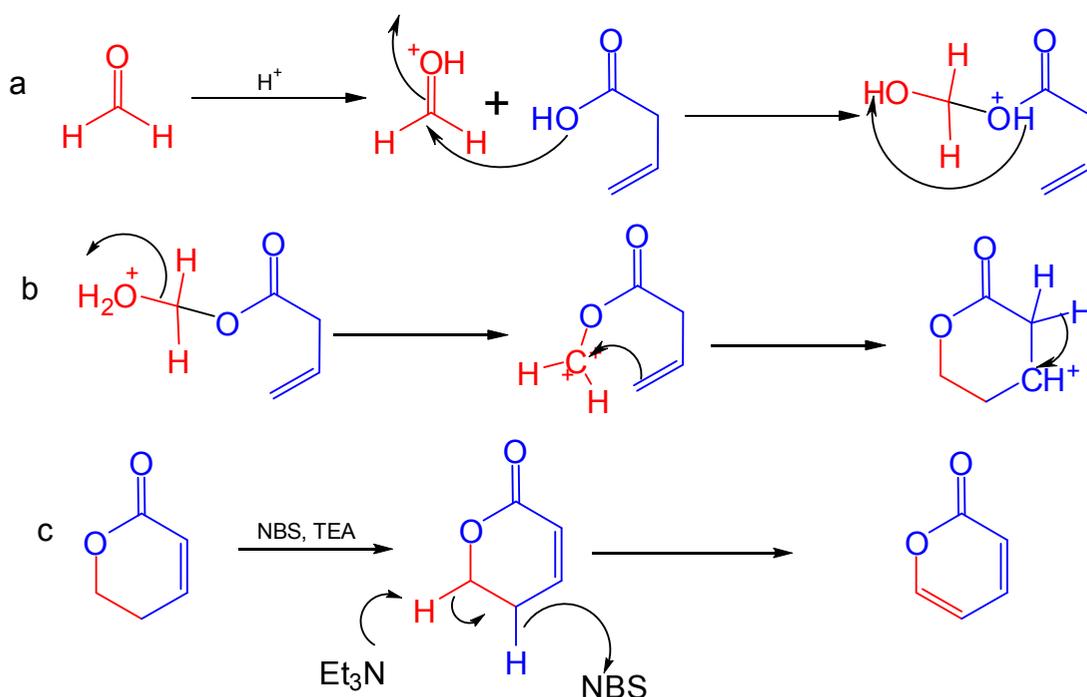


Figura 3.76 Mecanismo de reacción en la síntesis de la  $\alpha$ -pirona con ácido 3-butenico y formaldehído.

### 3.3.1.2 Síntesis de $\alpha$ -pirona utilizando $\beta$ -ceto-ésteres.

En este método se utilizan dos moléculas de  $\beta$ -ceto-ésteres y un ácido como catalizador (Figura 3.77).

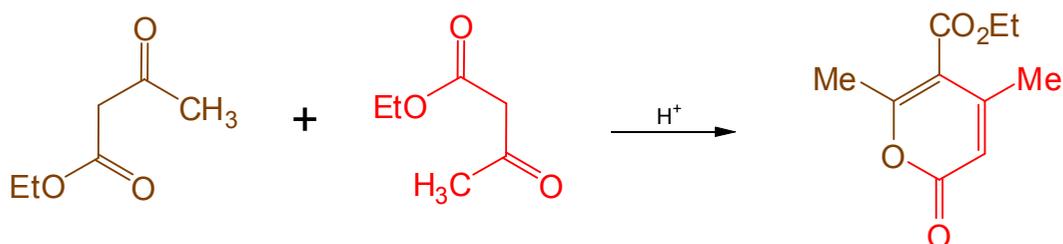


Figura 3.77 Síntesis de  $\alpha$ -pironas a partir de  $\beta$ -ceto-ésteres.

El mecanismo de la reacción anterior se presenta en la Figura 3.78, en el cual se observa que el ácido protona el oxígeno de la cetona, lo cual facilita el ataque del oxígeno del éster (3.78a), se elimina el  $-OH$  como molécula de agua para formar un doble enlace  $C=C$ , los electrones de este doble enlace atacan al carbonilo protonado de la otra molécula (3.78b). Por eliminación se forman los dobles enlaces (3.78c).

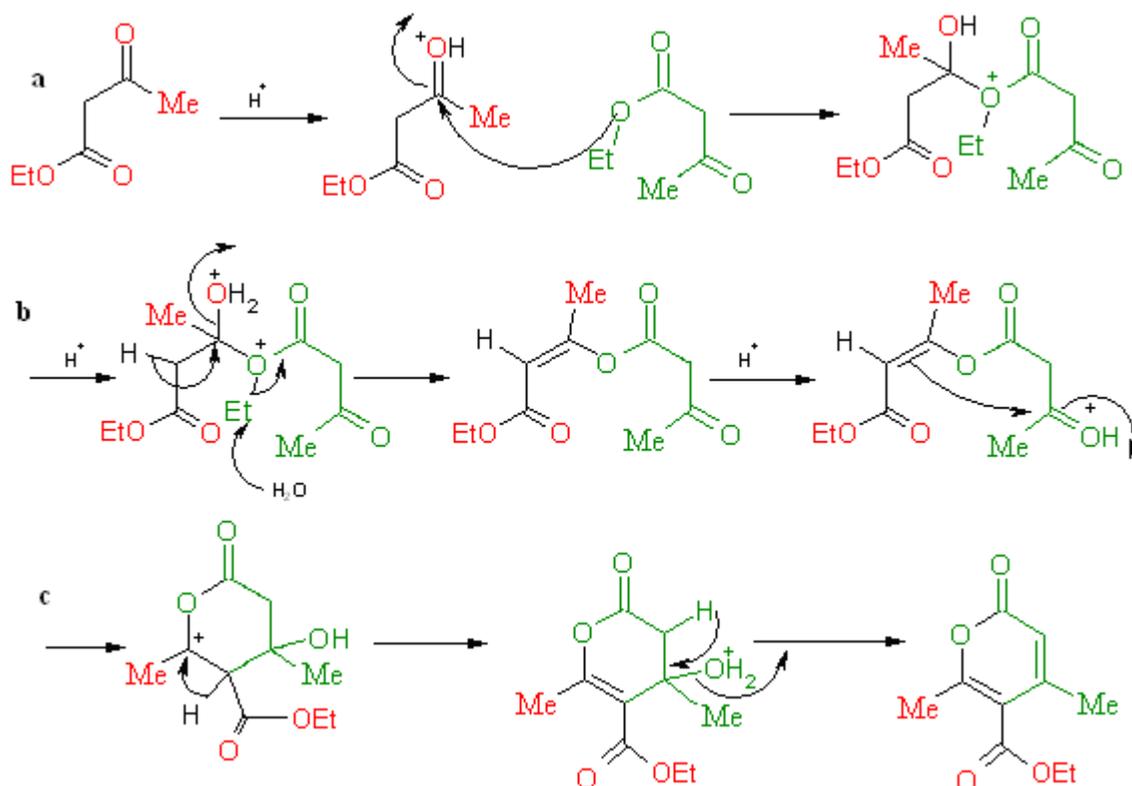


Figura 3.78 Mecanismo de la síntesis de  $\alpha$ -pironas a partir de  $\beta$ -ceto-ésteres.

### 3.3.1.3 Síntesis con dicetonas y ésteres

En este método de síntesis de  $\alpha$ -pironas se utilizan compuestos 1,3-dicarbonílicos (generalmente dicetonas) y ésteres con un grupo alquino sobre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ , esta reacción es catalizada por una base (Figura 3.79).

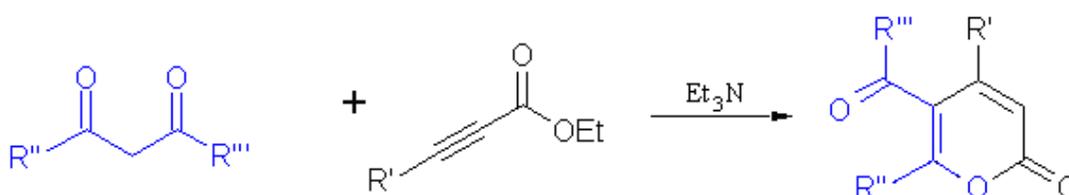


Figura 3.79 Síntesis de  $\alpha$ -pironas a partir 1,3-dicarbonílicos y ésteres.

El mecanismo de la reacción anterior se presenta en la Figura 3.80, se inicia cuando la base extrae un protón ácido del carbono  $\alpha$  a los carbonilos de la dicetona (3.80a), el carbanión formado ataca al carbono  $\beta$  del triple enlace del éster para formar un nuevo enlace C-C y un carbanión sobre un carbono vinílico, la carga negativa de este carbono extrae un protón del carbono  $\alpha$  a los carbonilos y se forma un doble enlace C=C y una carga negativa sobre el oxígeno (3.80b), este oxígeno ataca al carbonilo del éster para formar el heterociclo de seis miembros (3.80c).

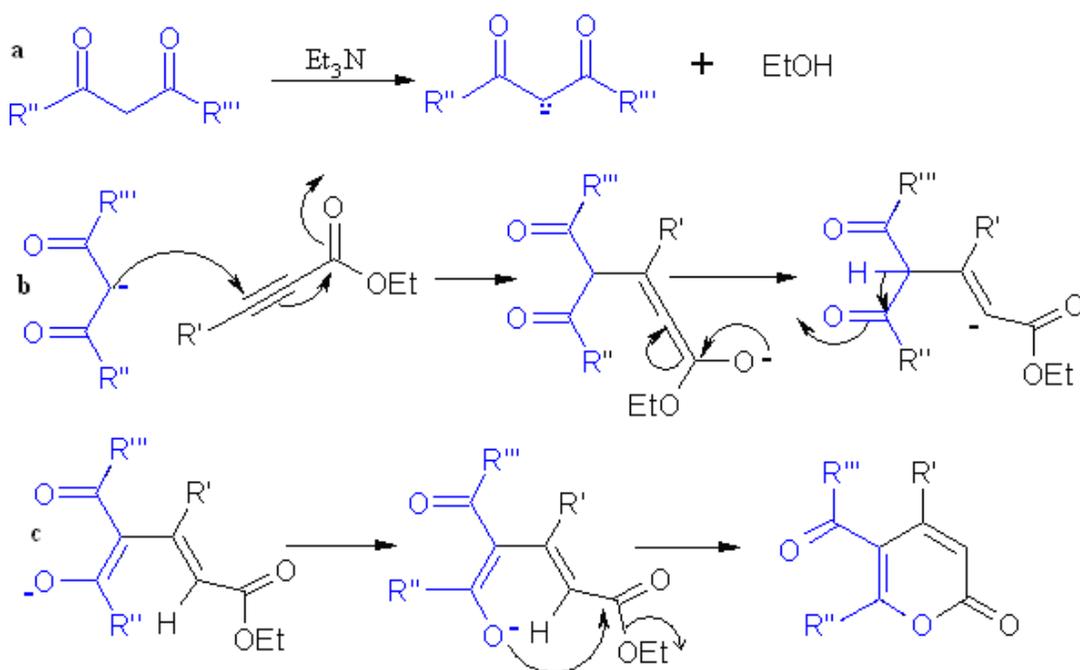


Figura 3.80 Mecanismo de reacción en la síntesis de  $\alpha$ -pironas a partir 1,3-dicarbonilos y ésteres.

### 3.3.2 Sustitución electrofílica de $\alpha$ -pironas

Las  $\alpha$ -pironas reaccionan frente a electrófilos en las posiciones 3 y 5 que son las posiciones que activa el oxígeno de heterociclo (Figura 3.81).

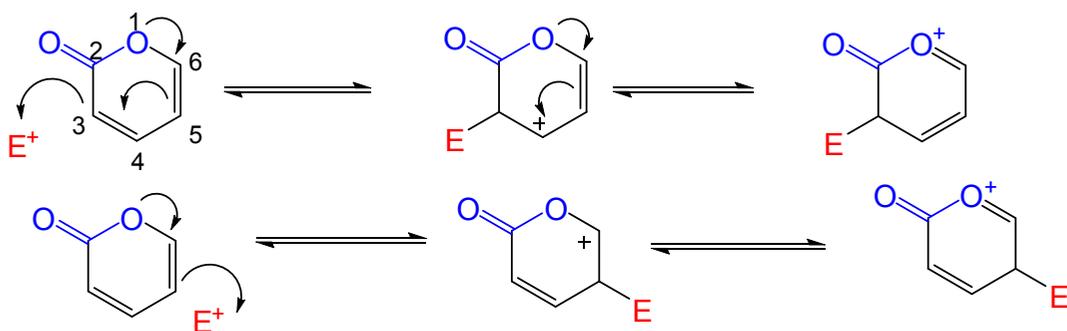


Figura 3.81 Intermediarios catiónicos en la sustitución electrofílica de  $\alpha$ -pironas.

Sin embargo, el ataque inicial de un electrófilo es sobre el oxígeno exocíclico para generar el catión pirilio como intermediario (catión aromático), durante el proceso de sustitución electrofílica el electrófilo se traspone a las posiciones 3 o 5 (Figura 3.82).

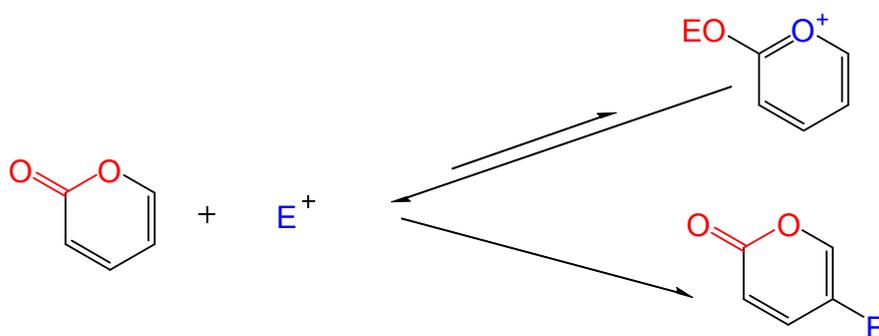


Figura 3.82 Equilibrio químico de la  $\alpha$ -pirona frente a electrófilos.

Aún cuando la  $\alpha$ -pirona no es aromática, si presenta reacciones de sustitución electrofílica sobre sus carbonos. Esto se debe a la estabilidad del sistema insaturado, en el cual están conjugados 5 carbonos con hibridación  $sp^2$ . En la Figura 3.83 se presenta la reacción de alquilación de la  $\alpha$ -pirona, utilizando el metilo como electrófilo.

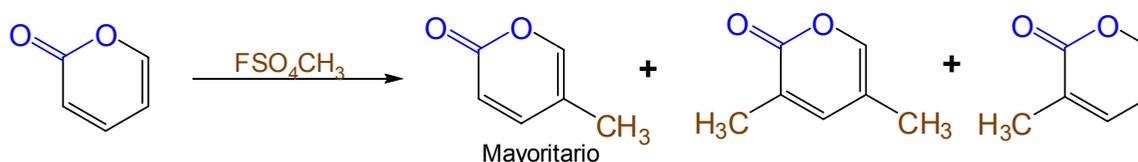


Figura 3.83 Metilación de la  $\alpha$ -pirona por sustitución electrofílica.

En la nitración de la  $\alpha$ -pirona solo se obtiene la 5-nitro- $\alpha$ -pirona (Figura 3.84)

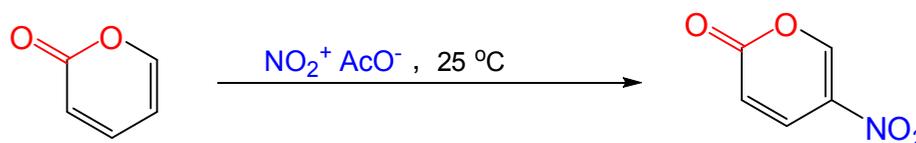


Figura 3.84 Nitración de la  $\alpha$ -pirona por sustitución electrofílica.

La orientación bromación depende de la temperatura de reacción a  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  se obtiene el compuesto dibromado producto de la reacción de adición sobre los carbonos 5 y 6 (Figura 3.85).

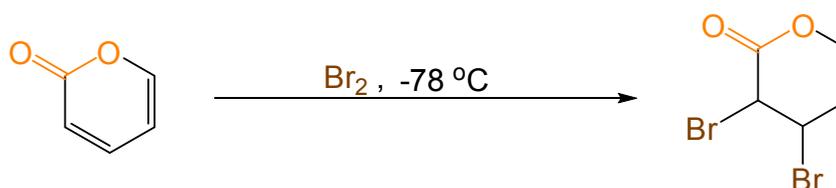


Figura 3.85 Adición de una molécula de bromo a la  $\alpha$ -pirona.

Si la reacción se lleva a cabo a 77 °C se obtiene la 3-bromo- $\alpha$ -pirona, producto de la adición 1,4 al dieno y la posterior eliminación del bromo en el carbono 5 (Figura 3.86).

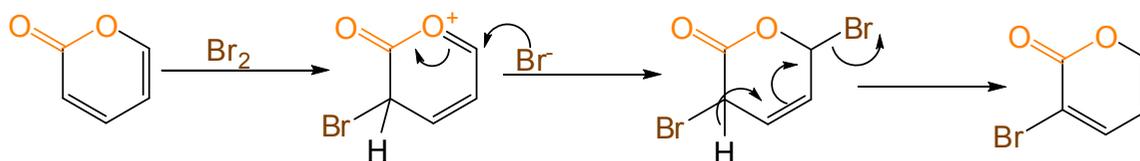


Figura 3.86 Adición de un átomo de Br a la  $\alpha$ -pirona por sustitución electrofílica.

La reacción más útil de la  $\alpha$ -pirona en la síntesis de compuestos más complejos, es la ciclación de Diels-Alder (Figura 3.87), en esta reacción puede reaccionar con alquinos, alquenos, nitrilos, etc.

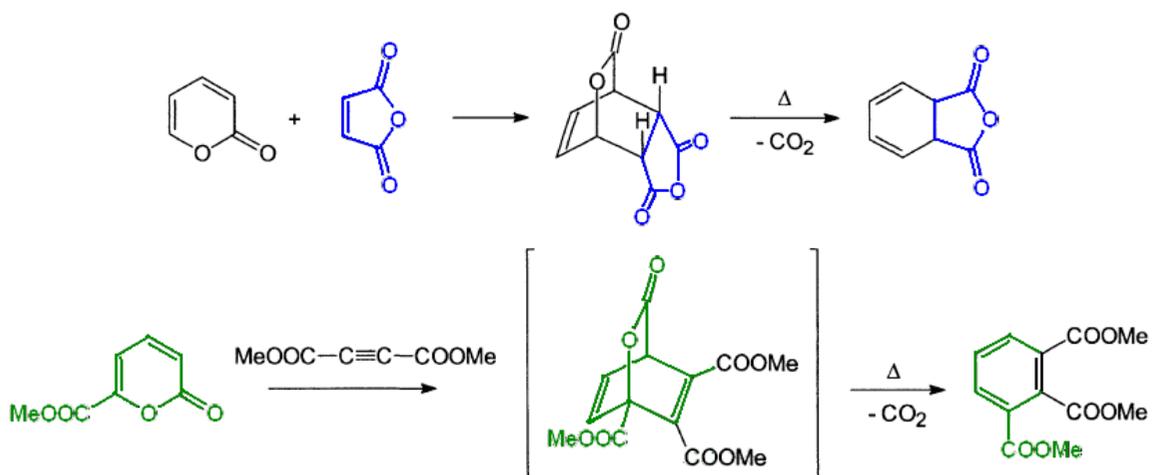


Figura 3.87 Obtención del benceno por cicloadición de la  $\alpha$ -pirona.

La  $\alpha$ -pirona reacciona con aminas primarias para producir la correspondiente  $\delta$ -lactama (Figura 3.88).

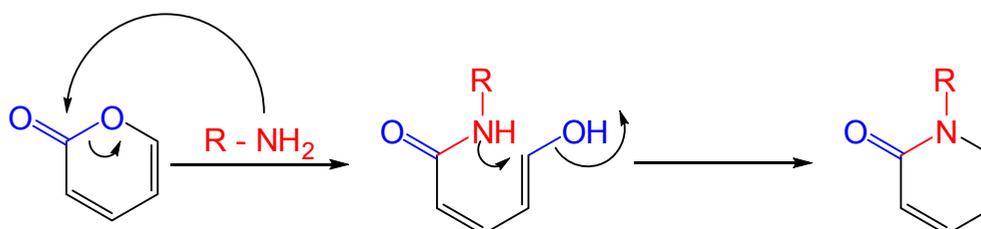


Figura 3.88 Obtención de la  $\delta$ -lactama a partir de la  $\alpha$ -pirona.

### 3.4 Gamma pironas

En el sistema anular de la  $\gamma$ -pirona (4H-piran-4-ona), el oxígeno del pirano y el carbonilo se encuentran en lados opuestos del heterociclo de seis miembros (Figura 3.89). Es un compuesto sólido cristalino a 25 °C, con un punto de fusión de 32 °C.

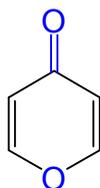


Figura 3.89 Estructura de la  $\gamma$ -pirona.

Este compuesto presenta algunos derivados sencillos en la naturaleza, como el maltol que se encuentra en las agujas de los pinos y el ácido kójico que produce un hongo del género *Aspergillus* (Figura 3.90).

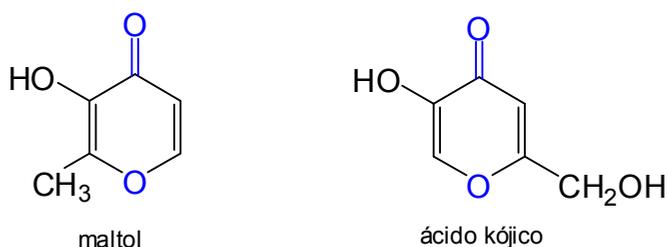


Figura 3.90 Derivados naturales de la  $\gamma$ -pironas.

#### 3.4.1 Síntesis de g-pironas

Aún cuando pueden existir una gran cantidad de métodos de síntesis para la  $\beta$ -pirona, el más común y fácil, es en el cual se utilizan compuestos 1,3,5-dicarbonílicos (Figura 3.91).

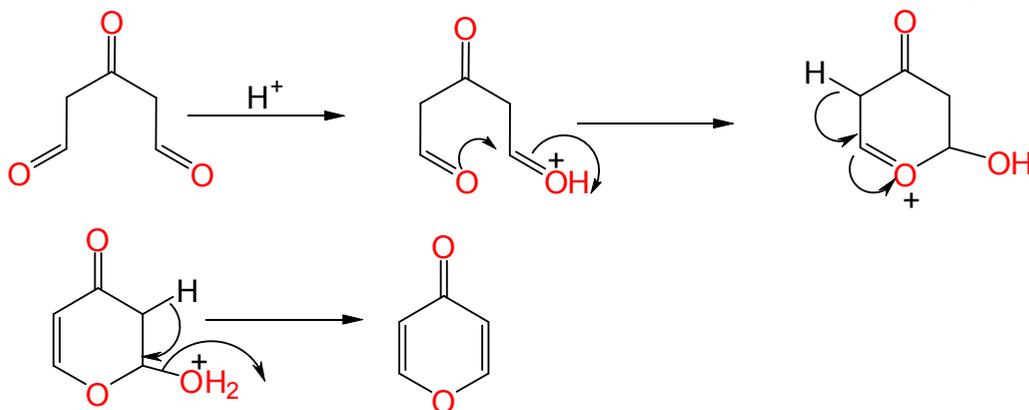


Figura 3.91 Mecanismo de la síntesis de  $\gamma$ -pironas con compuestos 1,3,5-dicarbonílicos.

### 3.4.2 Comportamiento químico de las $\gamma$ -pironas

Al igual que en las  $\alpha$ -pironas, las  $\gamma$ -pironas presentan reacciones de sustitución electrofílica, de sustitución nucleofílica y de adición. Las posiciones activadas por el oxígeno heterocíclico para el ataque de electrófilos son sobre C3 y C5 (Figura 3.92).

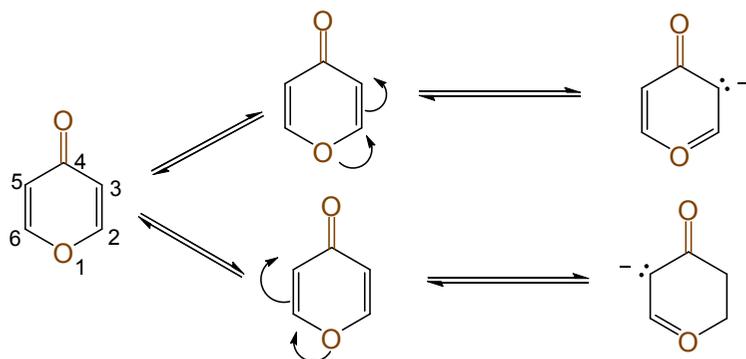


Figura 3.92 Posiciones activadas en la  $\gamma$ -pironas.

En la sustitución electrofílica de las  $\gamma$ -pironas el electrófilo primero ataca al oxígeno del carbonilo, para posteriormente cambiarse a los carbonos 3 o 5 (Figura 3.93).

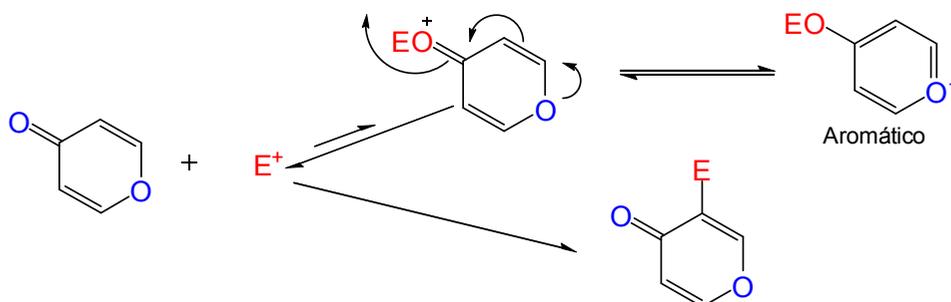


Figura 3.93 Equilibrio de la  $\gamma$ -pirona frente a electrófilos.

En la Figura 3.94, se presenta la nitración y bromación de la  $\gamma$ -pirona.

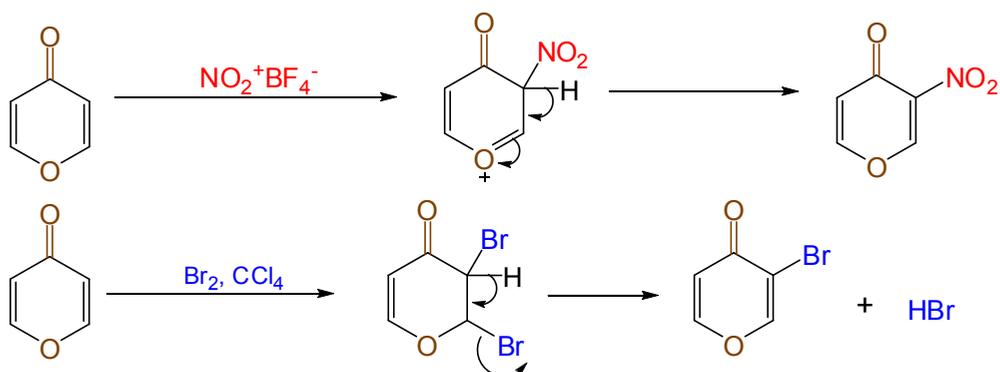


Figura 3.94 Nitración y bromación de la  $\gamma$ -pirona.

La  $\gamma$ -pirona presenta las reacciones típicas de una cetona, así puede reaccionar con el reactivo de Grignard para producir alcoholes terciarios, con aminas primarias para obtener iminas, etc (Figura 3.95).

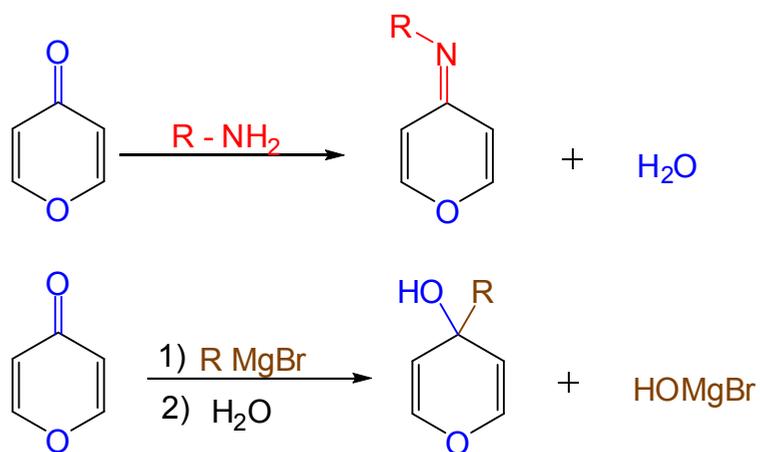


Figura 3.95 Reacciones frente a nucleófilos de la  $\gamma$ -pironas.

### 3.5 Sistemas benzofusionados.

Los sistemas análogos del catión pirilio, la  $\alpha$ -pirona y  $\gamma$ -pirona fusionados al benceno representan los sistemas anulares de grupos importantes de productos naturales. Estos sistemas son el catión benzopirilio, la cumarina y la cromona (Figura 3.96).

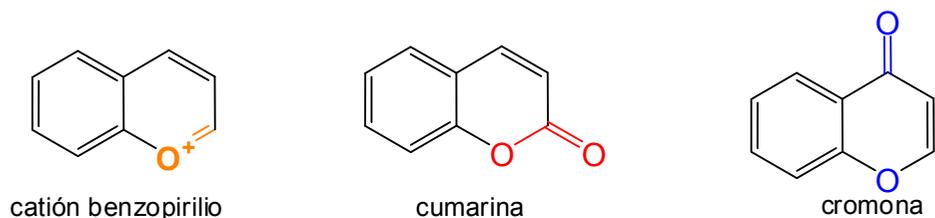


Figura 3.96 Estructura del ión benzopirilio, la cumarina y la cromona.

En la Figura 3.97 se presentan algunos productos naturales de interés en los que se encuentran sistemas benzofusionados.

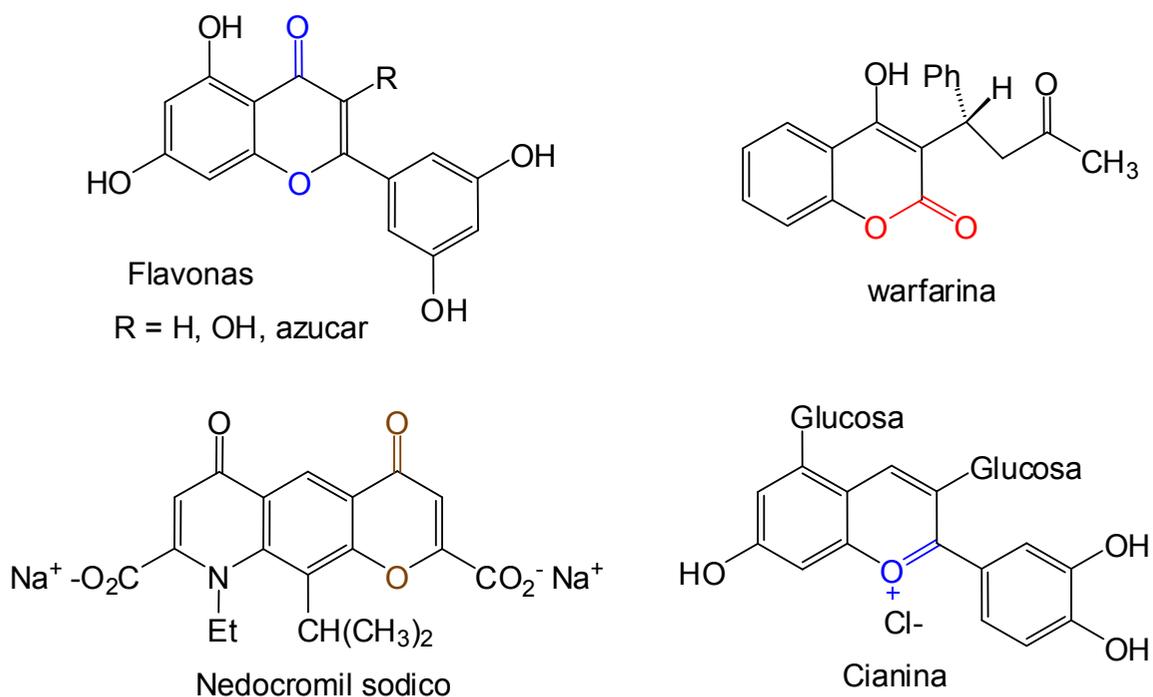


Figura 3.97 Compuestos naturales de interés comercial con sistemas benzofusionados.

#### 3.5.1.- Nomenclatura

Los nombres de los compuestos se derivan a partir del sistema benzofusionado que contengan. En la numeración de los anillos al oxígeno le corresponde el 1 (Figura 3.98).

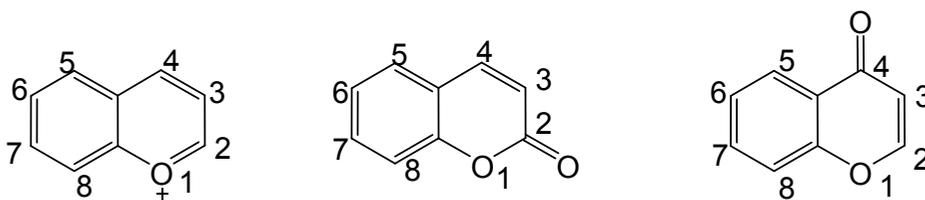


Figura 3.98 Numeración del ión benzopirilio, la cumarina y la cromona

En la Figura 3.99 se presentan algunos ejemplos.

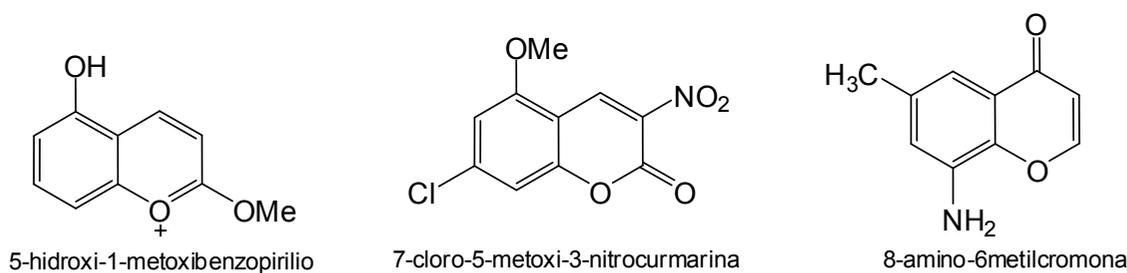


Figura 3.99 Nombres de derivados del ión benzopirilio, la cumarina y la cromona.

### 3.5.2 Síntesis de la cumarina, cromona y del catión benzopirilio

#### 3.5.2.1 Cumarina

En uno de los métodos más sencillos para la síntesis de la cumarina se utiliza como materia prima el *o*-hidroxibenzaldehído (Figura 3.100) y compuestos 1,3-dicarboxilos (di-ácidos), catalizados por una base (NaOH, Et<sub>3</sub>N, piridina, etc.).

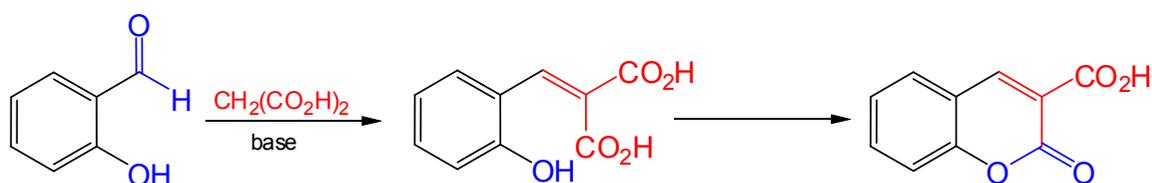


Figura 3.100 Síntesis de la cumarina.

En esta síntesis la base (generalmente la base es el disolvente) extrae un protón del carbono alfa a los carboxilos (del di-ácido) para formar un carbanión (Figura 3.101), éste ataca al carbonilo del benzaldehído para formar un enlace C-C (3.101a), la carga negativa sobre el oxígeno se lleva al segundo protón ácido para luego eliminarse como -OH y formar un doble enlace C=C, el grupo hidroxilo del fenol ataca uno de los carboxilos para formar el heterociclo de seis miembros y se elimina otro grupo -OH junto con el protón del fenol (3.101b), para formar la cumarina (3.101c).

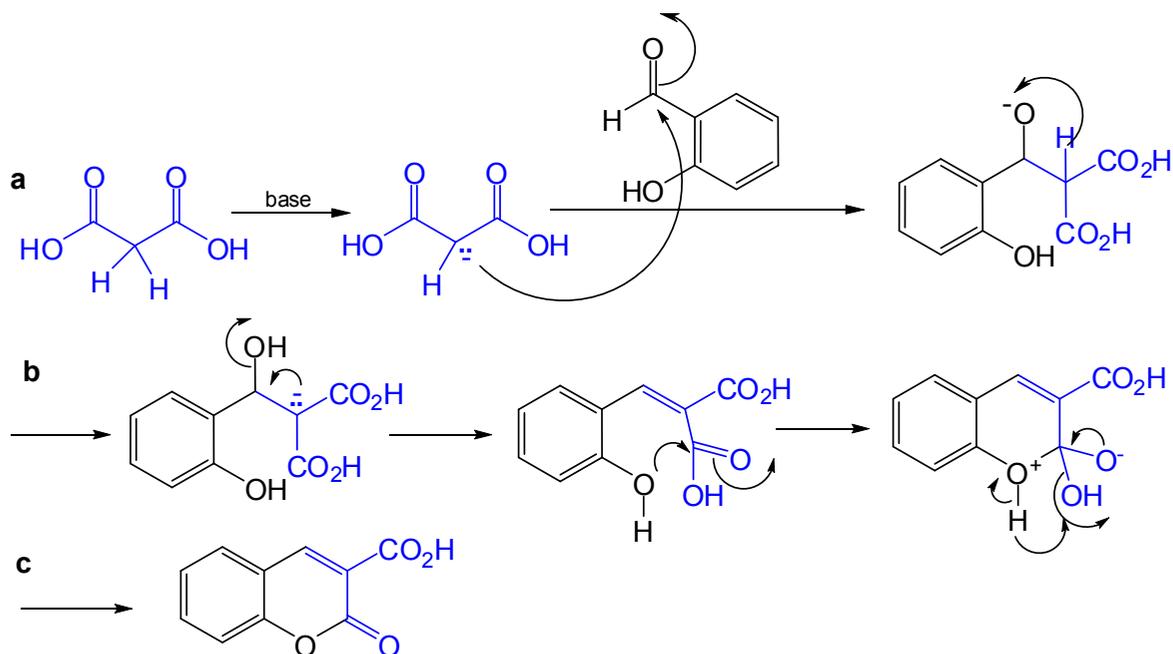


Figura 3.101 Mecanismo de reacción en la síntesis de la cumarina.

### 3.5.2.2 Síntesis de Cromonas

En la síntesis de estos compuestos se utiliza como material de partida al *o*-(metilcetona)-fenol con un éster, la reacción es catalizada por una base dura ( $\text{NaH}$ ,  $\text{CaH}_2$ ,  $\text{NaNH}_2$ , etc) en la primera etapa. En la segunda etapa se adiciona un ácido para formar el heterociclo (Figura 3.102).

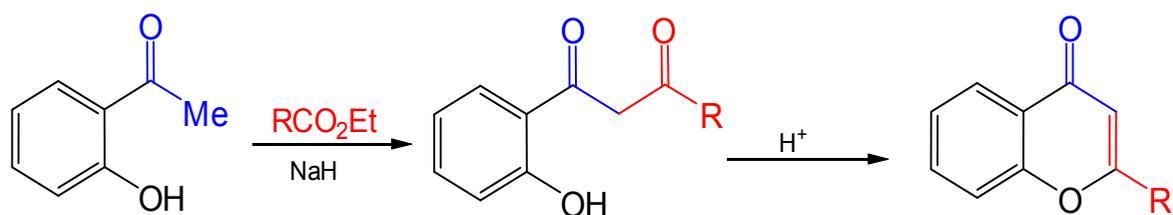


Figura 3.102 Síntesis de la cromona.

En este proceso de síntesis se utiliza una base fuerte para formar el carbanión que inicia la reacción al atacar al carbonilo del éster, se forma un enlace C-C, se elimina el grupo alcóxido (etóxido en este caso) y se obtiene un grupo carbonilo sobre el carbono 3. Para acelerar la formación del heterociclo de seis átomos mediante el ataque del grupo  $-\text{OH}$  del fenol al carbonilo en C3, se adiciona un ácido (Figura 3.103).

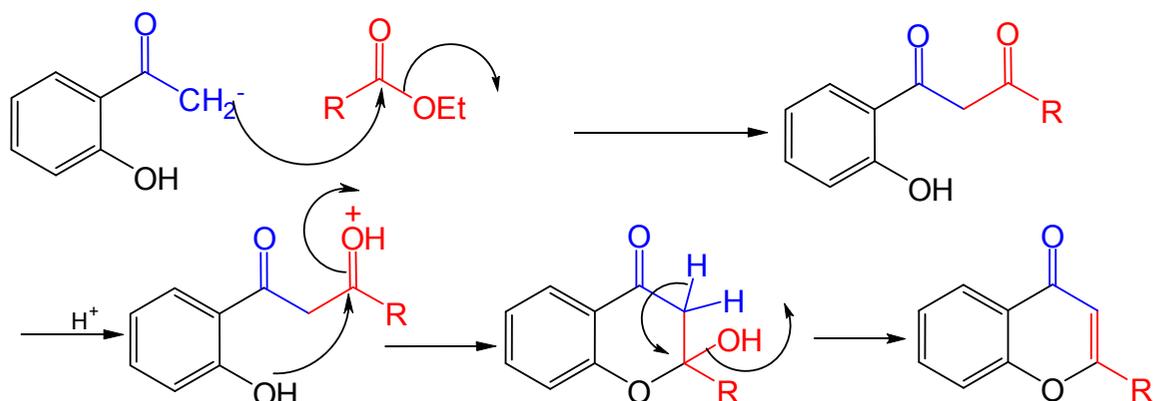


Figura 3.103 Mecanismo de reacción en la síntesis de la cromona.

### 3.5.2.3 Síntesis del catión benzopirilio

Para la síntesis de este compuesto se utiliza el o-hidroxibenzaldehído y el etanal o una cetona con el grupo carbonilo sobre C2, esta reacción se lleva a cabo en dos etapas, la primera es catalizada por una base fuerte, y la segunda por un ácido (Figura 3.104).

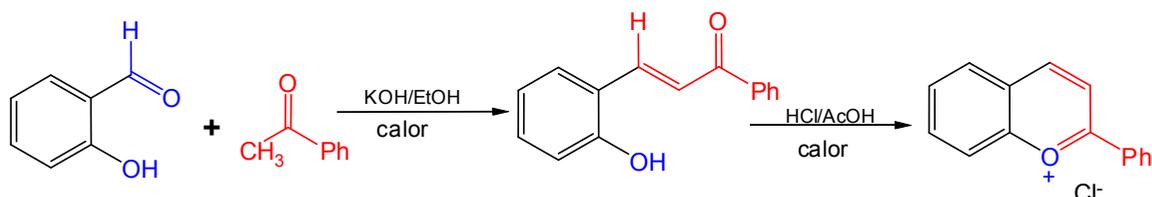


Figura 3.104 Síntesis de ión benzopirilio.

El mecanismo de reacción es similar al presentado en la síntesis de cromonas (Figura 3.105).

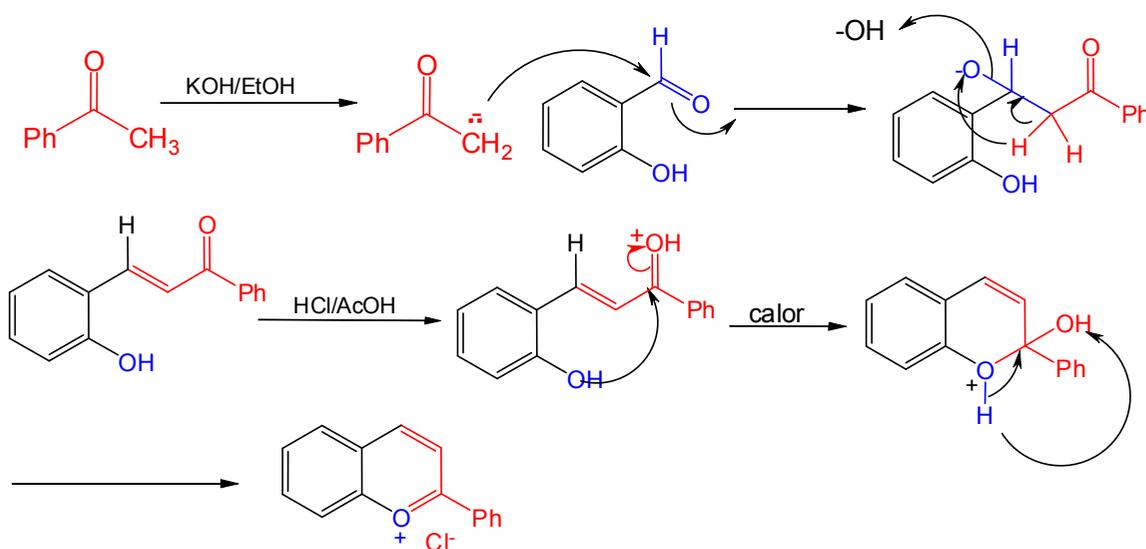


Figura 3.105 Mecanismo de reacción en la síntesis del ión benzopirilio.

### 3.5.3 Reacciones del catión benzopirilio, la cumarina y la cromona.

Los dos anillos del catión benzopirilio, la cumarina y la cromona presentan un comportamiento químico diferente. El anillo con la lactona (cromona y cumarina) presentan reacciones similares a la  $\gamma$ -pirona y la  $\alpha$ -pirona respectivamente. La sustitución electrofílica se lleva a cabo preferentemente sobre el carbono tres (C3), lo cual se debe a la estabilidad que aporta el oxígeno al deslocalizar la carga positiva (Figura 3.106).

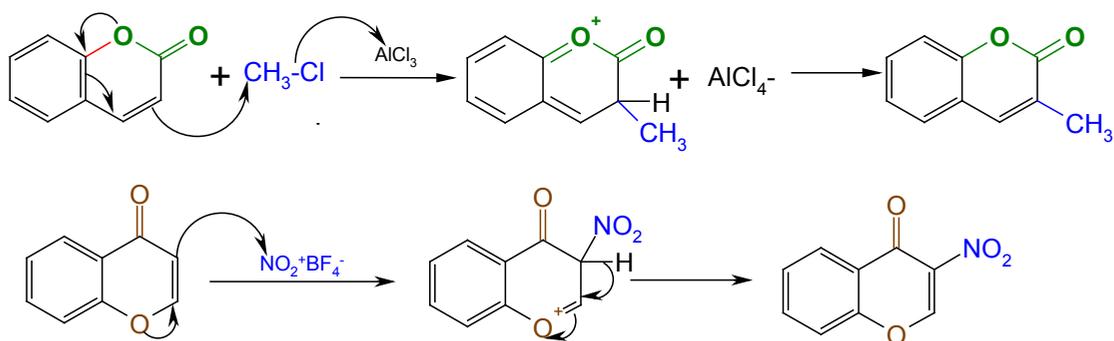


Figura 3.106 Sustitución electrofílica sobre el heterociclo de la cumarina y la cromona.

La parte del benceno reacciona frente a electrófilos preferentemente con el carbono 8, esto se debe a la estabilidad que proporciona el oxígeno del heterociclo al carbocatión intermedio (Figura 3.107).

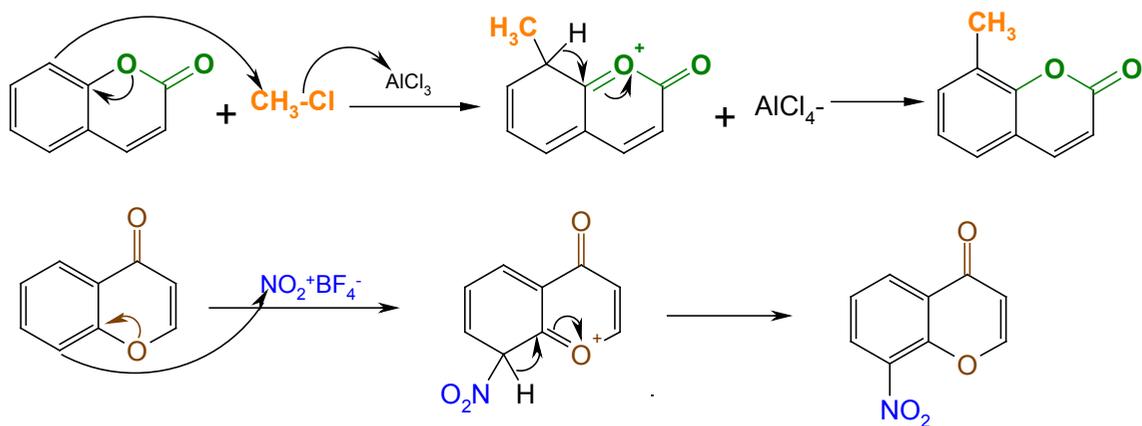


Figura 3.107 Sustitución electrofílica sobre el benceno en la cumarina y la cromona.

En la sustitución electrofílica de la cromona y cumarina se obtiene una mezcla de productos sustituidos en los carbonos del heterociclo y del benceno.



# Capítulo IV

## Anillos de cinco miembros con dos heteroátomos

## 4.1 Imidazol

El imidazol es un sólido amarillo pálido de punto de fusión de 89 °C y punto de ebullición de 256 °C, es un heterociclo plano de cinco átomos con dos nitrógenos en las posiciones 1 y 3 (Figura 4.1), todos los átomos del heterociclo presentan una hibridación  $sp^2$  (tiene 6 electrones  $\pi$ ), por lo cual el anillo tiene una apreciable energía de resonancia (aromático). El imidazol presenta un comportamiento combinado entre el pirrol (por el NH) y la piridina (por el N).

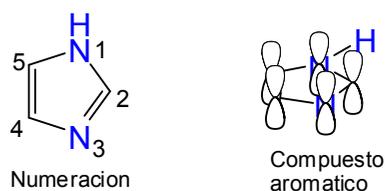


Figura 4.1 Estructura, numeración y orbitales  $\pi$  del imidazol.

El punto de ebullición y de fusión tan elevados se debe a que las moléculas del imidazol se encuentran coordinadas por un puente de hidrógeno (Figura 4.2).

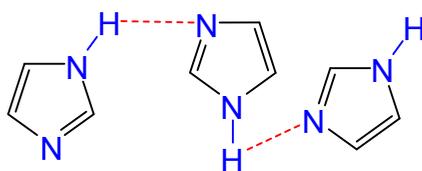


Figura 4.2 Estructura de la red formada por puentes de hidrógeno en el imidazol.

### 4.1.1 Nomenclatura

Los compuestos con el grupo imidazolidínico con grupos alquilo, hidroxilo, amino, o halógeno, se nombran como derivados del imidazol (Figura 4.3).

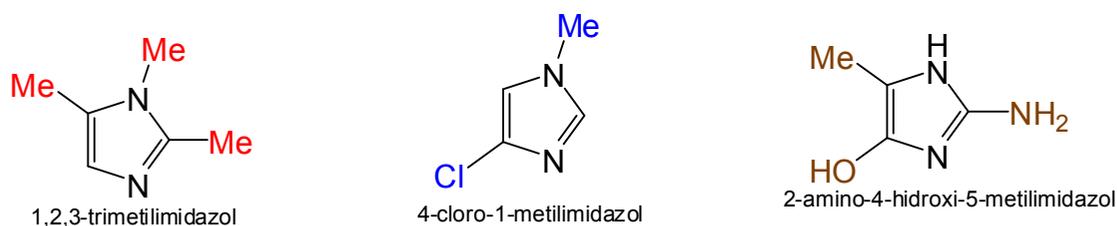


Figura 4.3 Nombre de algunos compuestos derivados del imidazol.

### 4.1.2 Importancia Comercial

Este compuestos se ha utilizado como base para la síntesis de una gran cantidad de compuestos con actividad biológica, además, se encuentra en muchos compuestos naturales de importancia comercial, así por ejemplo: se encuentra formando parte del aminoácido esencial histidina, la azomicina, que es un antibiótico natural, el metronidazol,

utilizado contra parásitos intestinales y un radiosensibilizador en terapia de rayos X. Otros compuestos con el anillo imidazolidínico son útiles agentes antimicóticos como el bifonazol y el clotrimazol (Figura 4.4).

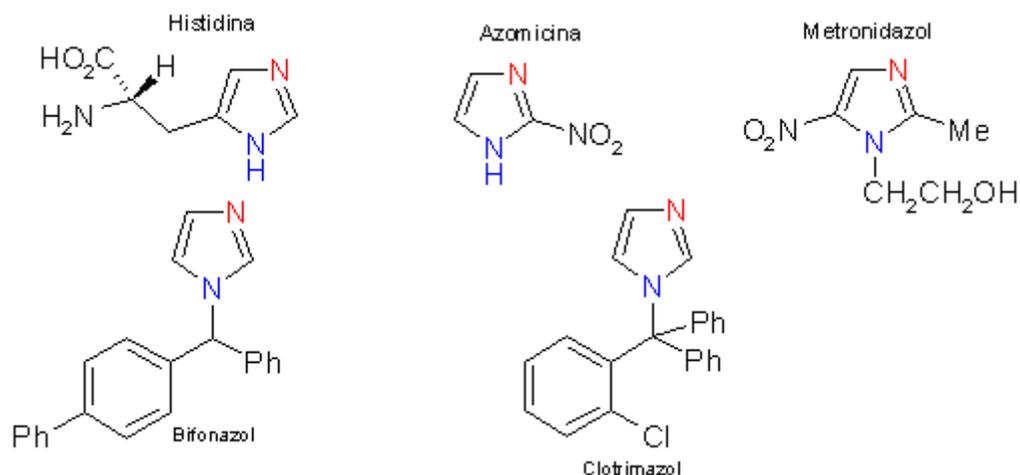


Figura 4.4 Estructura de algunos compuestos de interés comercial con el imidazol en su estructura.

### 4.1.3 Síntesis del anillo del imidazol

#### 4.1.3.1 Síntesis de Bredereck

En este método se utiliza una  $\alpha$ -hidroxicetona con 2 moles de formamida (Figura 4.5).



Figura 4.5 Síntesis de imidazoles por el método de Bredereck.

La reacción presentada en la Figura 4.5, se inicia con el ataque nucleofílico del nitrógeno de la amida al carbono del carbonilo, para formar por condensación (eliminación de una molécula de agua) una imina, la cual está en equilibrio tautomérico con la enamida (Figura 4.6a), uno de los carbonos del doble enlace C=C de la enamida tiene un grupo –OH (enol), el cual está en equilibrio tautomérico con la forma ceto (el –OH pasa a ser un carbonilo). El carbonilo sufre el ataque nucleofílico por el nitrógeno de la segunda molécula de la amida, el carbonilo de esta amida es atacado por el nitrógeno de la amida inicial lo cual cierra el heterociclo de cinco miembros con dos nitrógenos (Figura 4.6b), posteriormente por eliminación de los grupos –OH junto con hidrógenos de los átomos vecinos se obtiene la estructura insaturada aromática (Figura 4.6c).

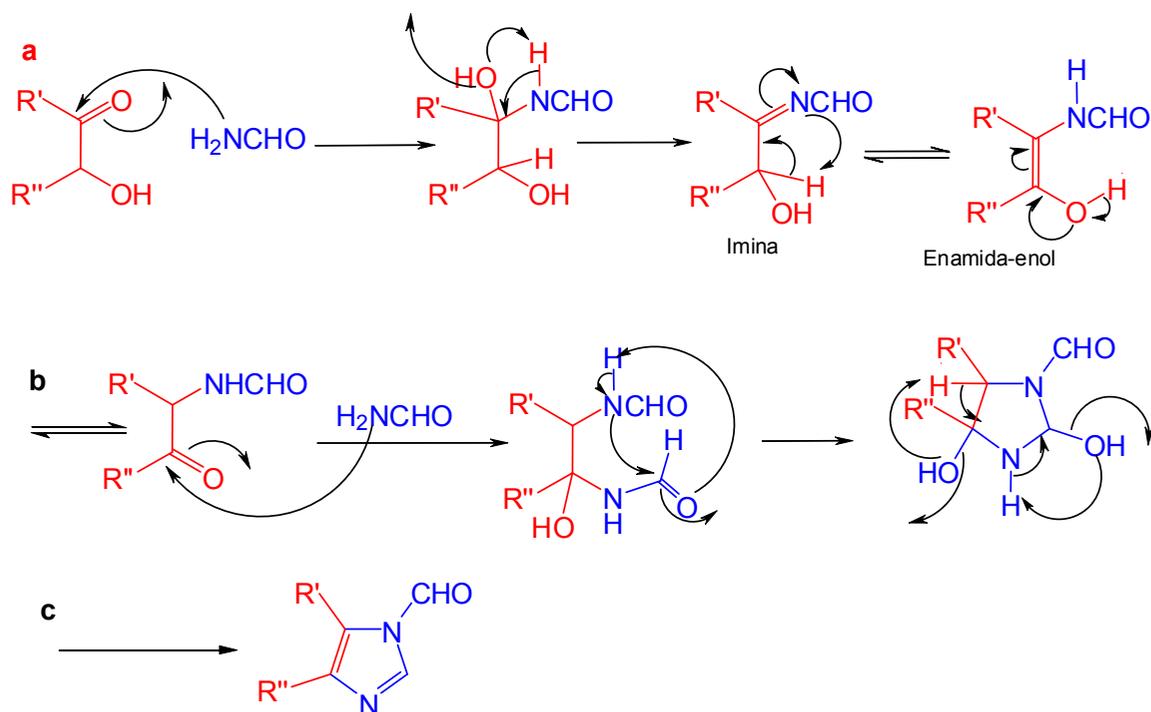


Figura 4.6 Mecanismo de síntesis de imidazoles por el método de Bredereck.

#### 4.1.3.2 Síntesis de Marckwald

En este proceso de síntesis del imidazol se utiliza una  $\alpha$ -aminocetona con el aminonitrilo (Figura 4.7).

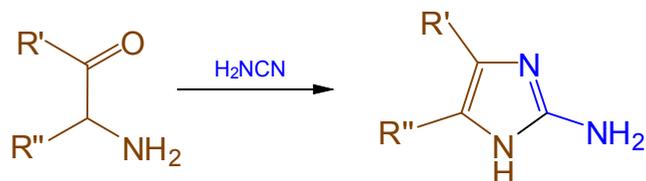


Figura 4.7 Síntesis de imidazoles por el método de Marckwald.

El mecanismo de reacción de la Figura 4.7, es similar al descrito para la Figura 4.6, el nitrógeno del aminonitrilo ataca al carbonilo para formar una amida por eliminación de una molécula de agua, el nitrógeno de la  $\alpha$ -aminocetona ataca al carbono del nitrilo para formar un doble enlace  $N=C$  y los dos nitrógenos de la amina migran al nitrógeno del nitrilo (Figura 4.8).

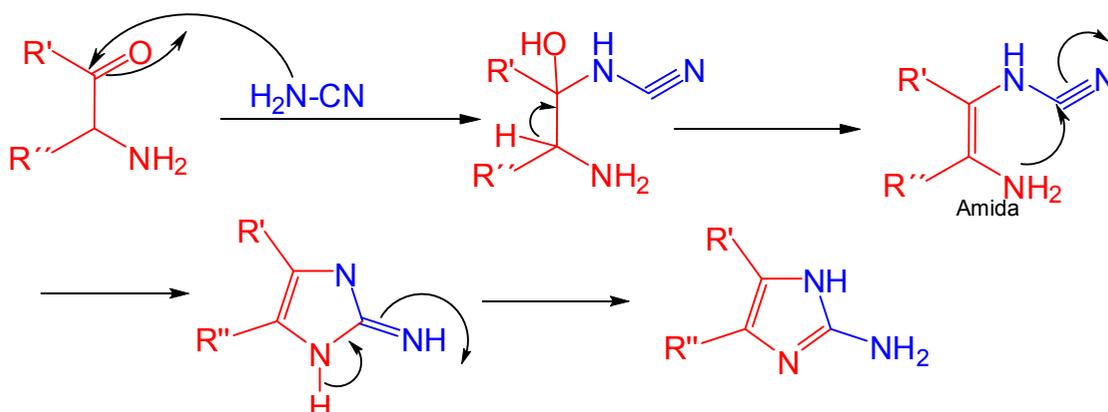


Figura 4.8 Mecanismo de síntesis de imidazoles por el método de Marckwald.

#### 4.1.4 Reacciones del anillo del imidazol

El nitrógeno con el par de electrones no compartidos es similar al nitrógeno de la piridina, por lo cual actúa como nucleófilo (Figura 4.9).

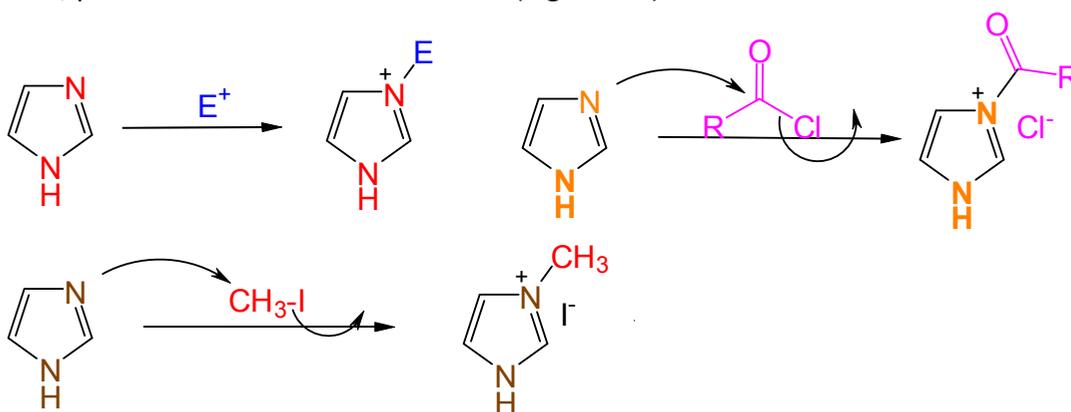


Figura 4.9 Mecanismo de las reacciones de sustitución electrofílica sobre el nitrógeno del imidazol.

Cuando se utiliza una base fuerte es posible separar el protón del N-H y este nitrógeno puede reaccionar fácilmente con electrófilos (Figura 4.10).

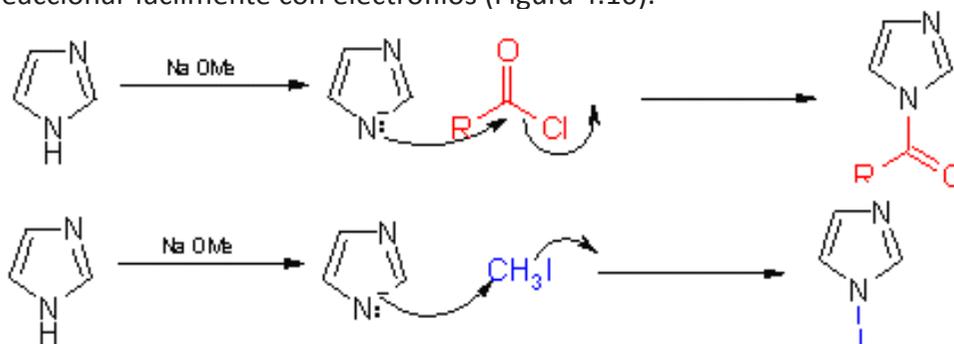


Figura 4.10 Obtención de una carga negativa en el imidazol y su reacción frente a electrófilos.

##### 4.1.4.1 Sustitución electrofílica en el imidazol.

Aún cuando el imidazol presenta un fuerte carácter de aromaticidad, no presenta sustitución electrofílica aromática, esto se debe al carácter nucleofílico de los nitrógenos del

heterociclo, sin embargo, cuando ambos nitrógenos se encuentran sustituidos es posible llevar a cabo la sustitución electrofílica sobre el carbono 4 (Figura 4.11).

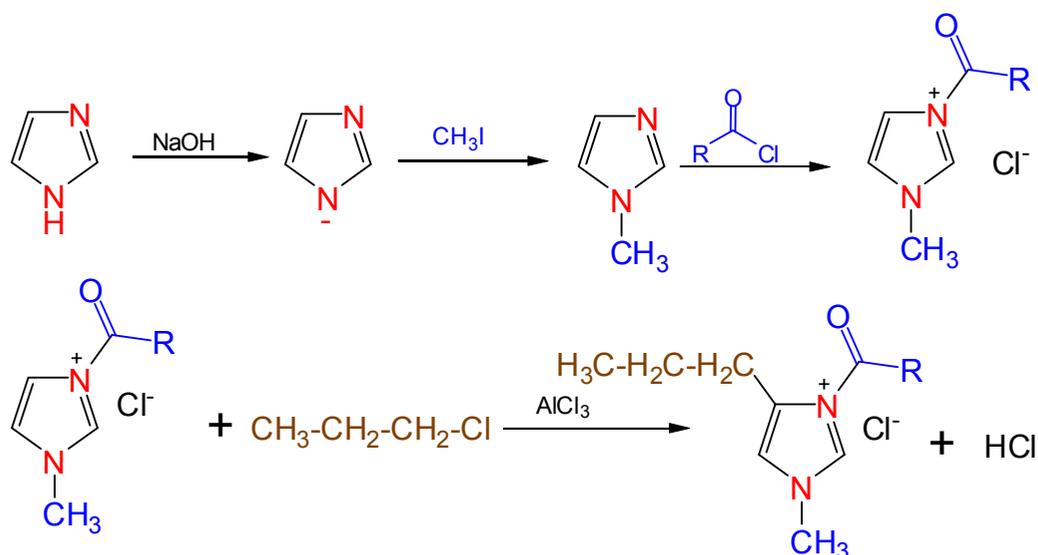


Figura 4.11 Ataque nucleofílico de los dos nitrógenos del imidazol sobre electrófilos.

La sustitución se lleva a cabo preferentemente sobre el carbono 4, debido a la estabilidad del carbocatión que se genera, ya que el nitrógeno (sin carga positiva) puede donar su par de electrones para deslocalizar la carga (Figura 4.12).

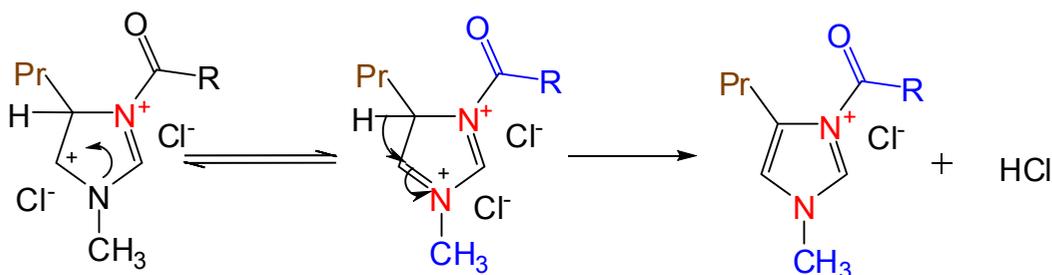


Figura 4.12 Sustitución electrofílica sobre los carbonos del imidazol.

El imidazol N-sustituido se puede hacer reaccionar con una base fuerte (NaH, NaNH<sub>2</sub>, NaOMe, etc.), se forma un carbanión (ion negativo) con la carga sobre el carbono 2, este carbanión puede reaccionar con un electrófilo para producir un compuesto sustituido sobre C-2 (Figura 4.13).

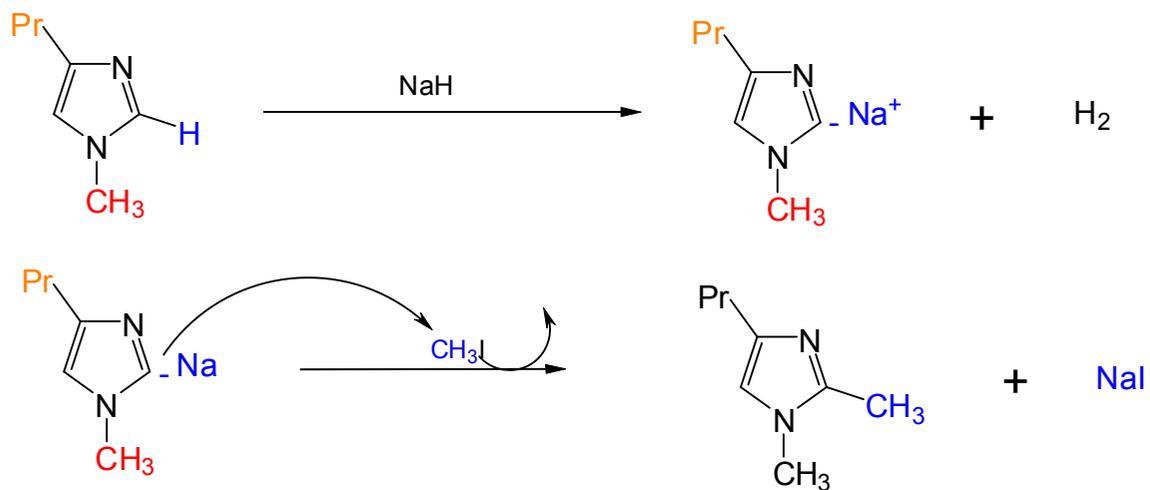


Figura 4.13 Formación de un carbanión en imidazoles N-sustituídos y su uso como nucleófilo.

## 4.2 Pirazol

El pirazol es un heterociclo de cinco átomos con dos nitrógenos contiguos (Figura 4.14), todos los átomos que componen el heterociclo presentan una hibridación  $sp^2$ , por lo cual están conjugados en el anillo seis electrones pi (cumplen con la regla de aromaticidad de Hückel) este compuesto es aromático (similar al imidazol). El pirazol al igual que el imidazol está clasificado como un alcaloide.



Figura 4.14 Estructura del pirazol.

Es un sólido cristalino de punto de fusión de  $66\text{ }^\circ\text{C}$  y punto de ebullición de  $188\text{ }^\circ\text{C}$ . El protón unido a uno de los nitrógenos se está intercambiando sobre ambos, de hecho se encuentran como dímeros, en el cual dos moléculas del pirazol están compartiendo sus hidrógenos por dos puentes de hidrógeno (Figura 4.15).

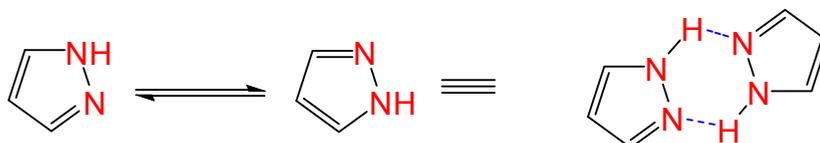


Figura 4.15 Dímero formado en solución por el pirazol.

Los derivados de estos heterociclos son compuestos aromáticos estables. Muchos de ellos han sido utilizados comercialmente como productos farmacéuticos, plaguicidas y colorantes. Algunos ejemplos son: Sal de pirazolio 1 (difenzoquat), un herbicida foliar, la fenilbutazona, 2, un fármaco antiinflamatorio, utilizado para la artritis y la tartrazina 3, que se emplea como colorante en la industria alimenticia.

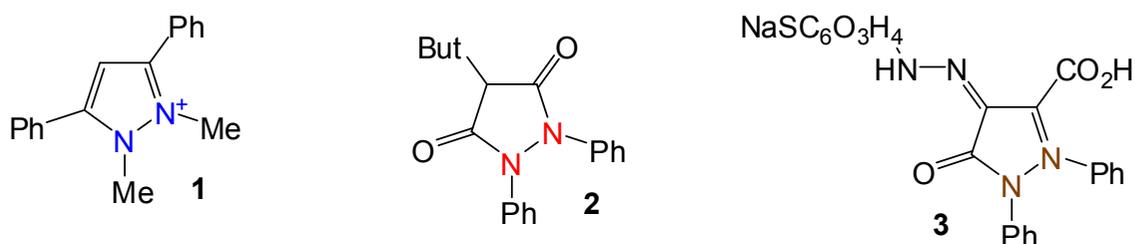


Figura 4.16 Compuestos con el pirazol en su estructura de interés comercial.

#### 4.2.1 Síntesis del anillo

Para la síntesis de este compuesto existe una gran cantidad de métodos, en todos se utilizan compuestos con dos nitrógenos unidos como materia prima. En uno de los métodos más versátiles se utiliza la hidrazina y un compuesto 1,3-dicarbonílico (Figura 4.17).

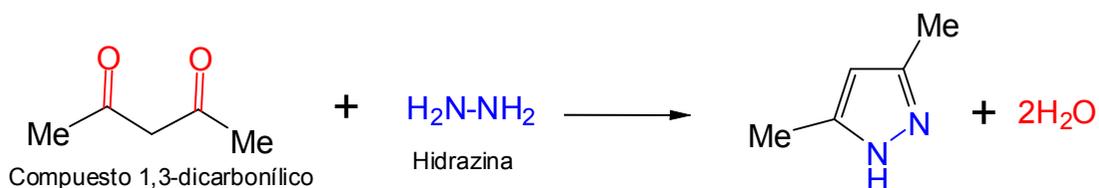


Figura 4.17 Síntesis del pirazol.

El mecanismo de reacción es una doble condensación; en la primera se forma una imina y en la segunda se forma una enamina (Figura 4.18).

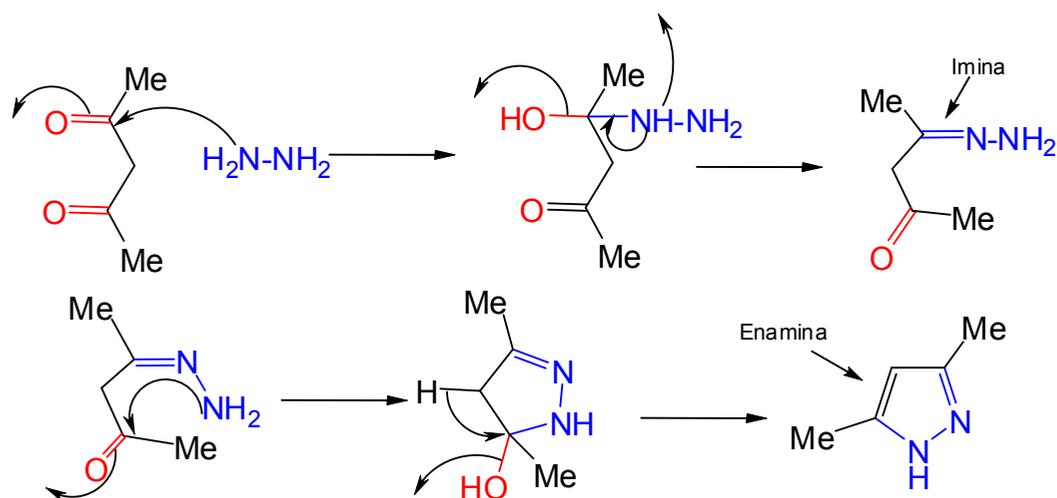


Figura 4.18 Mecanismo de síntesis del pirazol.

#### 4.2.2 Reacciones de sustitución electrofílica del pirazol

Al igual que el imidazol y la piridina, en el pirazol uno de los nitrógenos presenta un orbital de no enlace, lo cual hace que este nitrógeno sea básico, y en presencia de un electrófilo este sea el primero que reaccione (Figura 4.19).

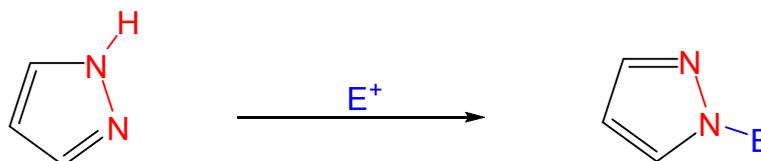


Figura 4.19 Reacción general del pirazol con electrófilos.

La reacción de sustitución electrofílica se presenta generalmente sobre el nitrógeno (Figura 4.20).

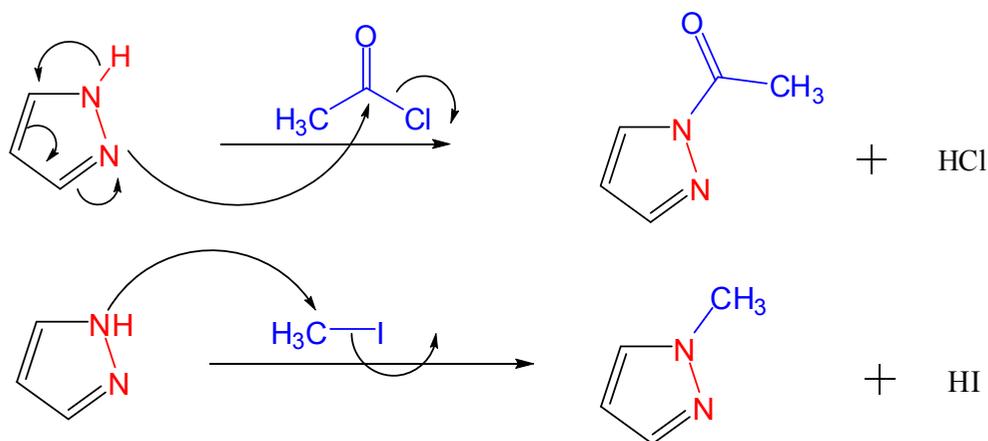


Figura 4.20 Mecanismo de la sustitución electrofílica del pirazol sobre el nitrógeno.

En pirazoles sustituidos se obtiene una mezcla de dos compuestos dada la naturaleza bidentada (Figura 4.21).

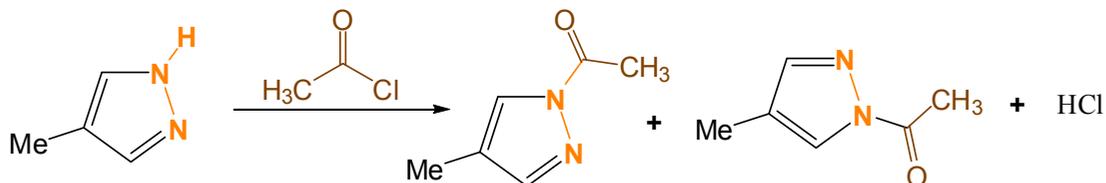


Figura 4.21 Sustitución electrofílica sobre el nitrógeno en pirazoles C-sustituidos.

La sustitución electrofílica sobre los carbonos se presenta sólo en pirazoles N-sustituidos, y se ataca al carbono 4 preferentemente (Figura 4.22).

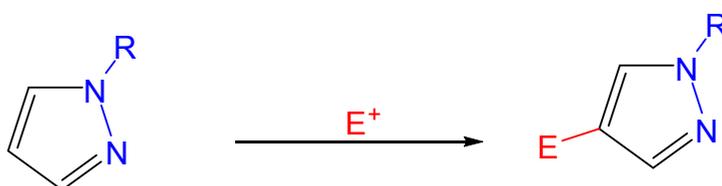


Figura 4.22 Sustitución electrofílica en pirazoles N-sustituidos.

La reactividad de los pirazoles N-sustituidos frente a electrófilos, es similar a la observada en el benceno (Figura 4.23).

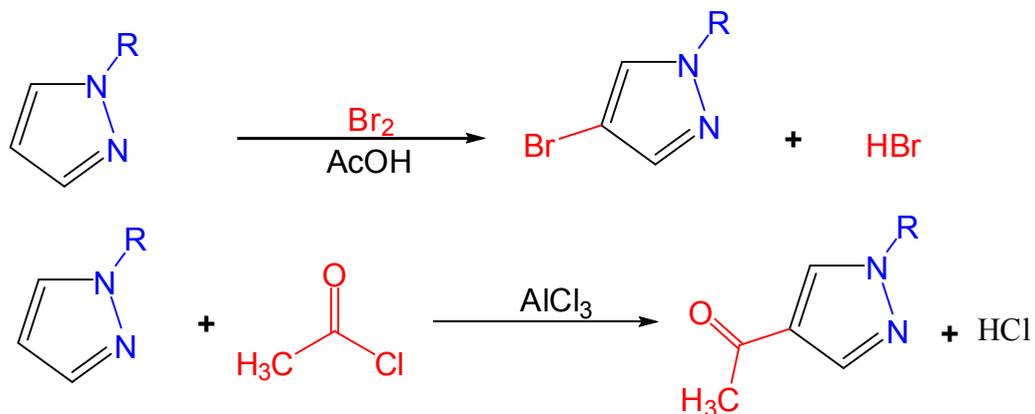


Figura 4.23 Ejemplos de la sustitución electrofílica en pirazoles N-sustituídos.

Las bases fuertes extraen el protón del nitrógeno 1 del pirazol, formando un nucleófilo (Figura 4.24).

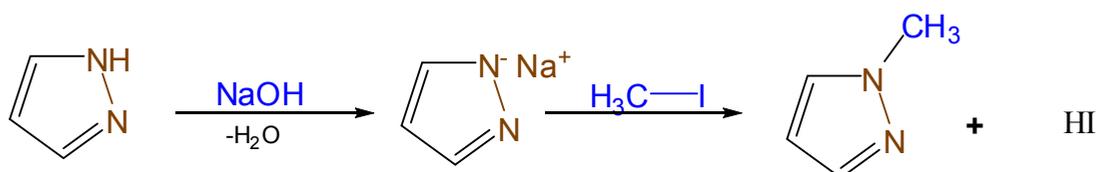


Figura 24 Formación de una carga negativa sobre N1 y su uso como nucleófilo.

### 4.3 Oxazoles y tiazoles

El oxazol y el tiazol son heterociclos similares al imidazol, sólo que en lugar de dos nitrógenos el oxazol tiene un nitrógeno y un oxígeno, y el tiazol un nitrógeno y un azufre. En ambos compuestos el nitrógeno ocupa la posición tres (Figura 4.25).

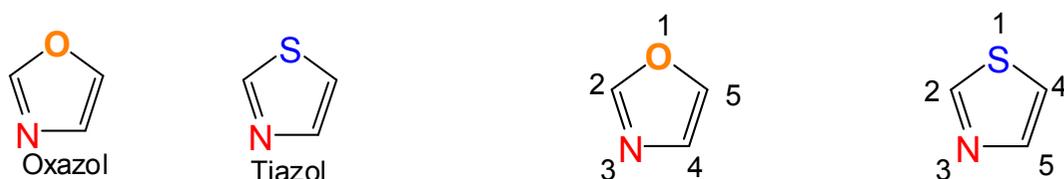


Figura 4.25 Estructura y numeración del oxazol y tiazol.

El sistema anular del oxazol casi no se encuentra en la naturaleza y no tiene derivados naturales importantes. En contraste, el sistema anular del tiazol es muy frecuente en los productos naturales. El ejemplo más importante es la vitamina B<sup>1</sup> (tiamina), 1, que contiene un sistema anular de pirimidina y otro de tiazol. La luciferina 2 de la luciérnaga es derivado benzotiazolilo. Varias  $\beta$ -lactamas semisintéticas modernas contienen unidades de 2-aminotiazol en la cadena lateral; la cefotaxima, 3, constituye un ejemplo (Figura 4.26).

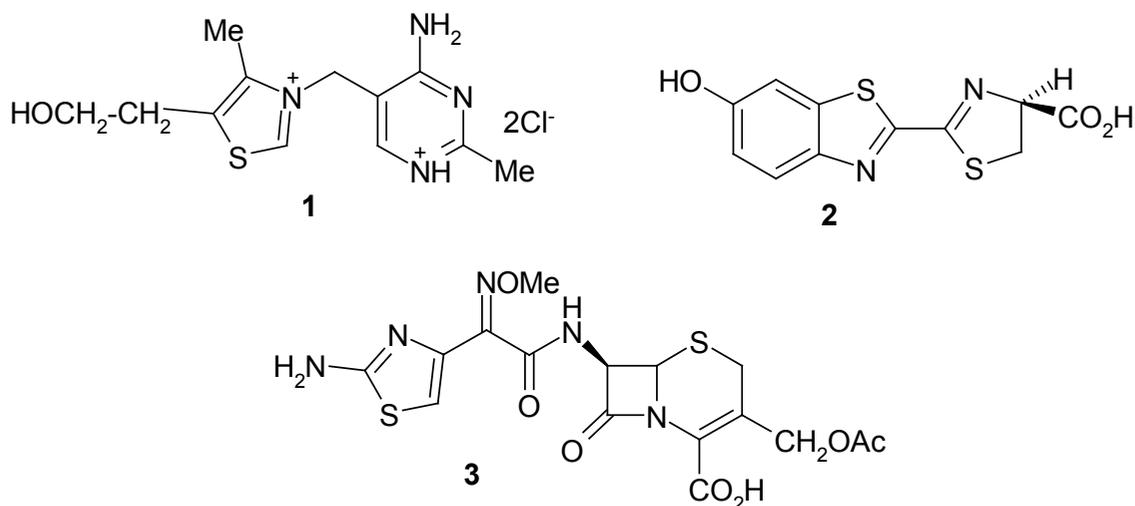


Figura 4.26 Compuestos de interés comercial con el heterociclo del tiazol en su estructura.

#### 4.3.1 Síntesis de los anillos (oxazoles y tiazoles)

Antes de mencionar la síntesis de estos compuestos, considero importante hacer hincapié en que los grupos amida y tioamida presentan un equilibrio químico, similar al grupo carboxilo de un ácido orgánico (Figura 4.27).

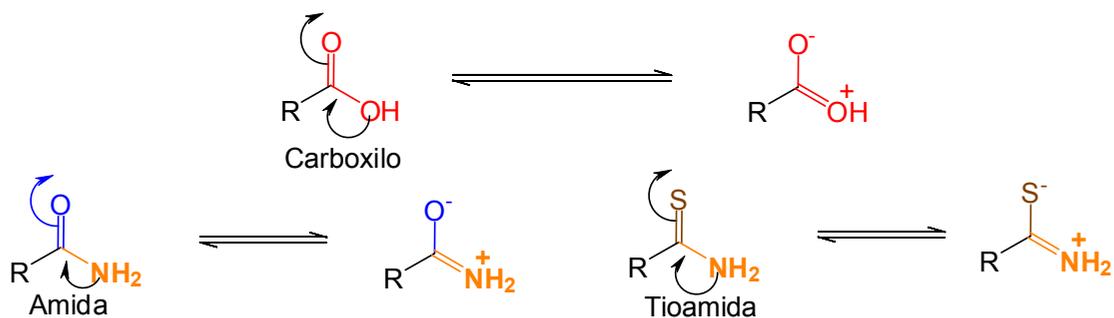


Figura 4.27 Equilibrio químico de un ácido, amida y tioamida.

#### 4.3.1.1 Síntesis de Hantzsch para tiazoles

En esta síntesis se utiliza como material de partida una  $\alpha$ -haloacetona (o  $\alpha$ -haloaldehído) y una tioformamida, este reactivo puede o no estar sustituido en el carbono (Figura 4.28).

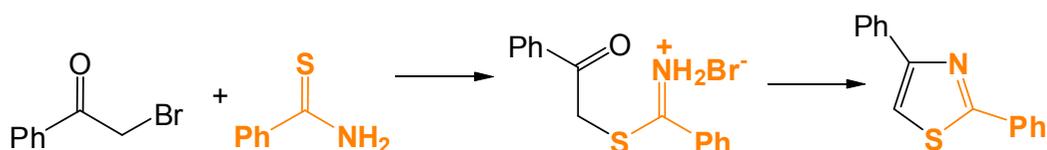


Figura 28.-Síntesis de tiazoles por el método de Hantzsch.

El mecanismo de reacción de Hantzsch para tiazoles se presenta en la Figura 4.29.

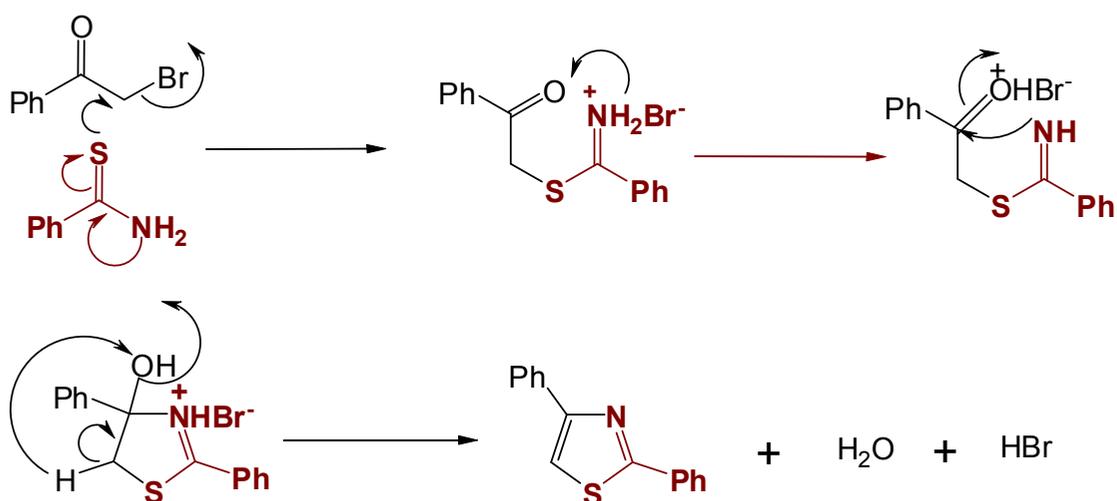


Figura 4.29 Mecanismo en la síntesis de tiazoles por el método de Hantzsch.

#### 4.3.1.2 Síntesis de Hantzsch para oxazoles

En este proceso de síntesis al igual que para los tiazoles se utiliza una  $\alpha$ -haloacetona (o  $\alpha$ -haloaldehído) con una amida, la amida puede estar o no sustituida sobre el carbono (Figura 4.30).

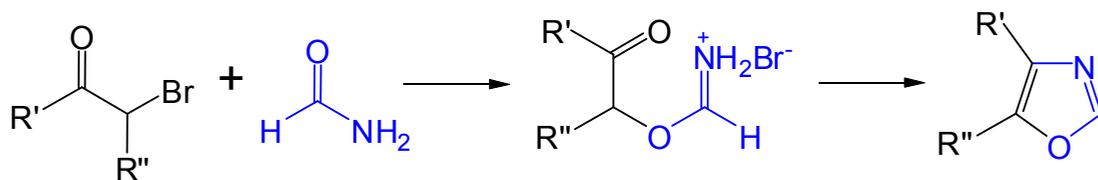


Figura 4.30 Síntesis de oxazoles por el método de Hantzsch.

El mecanismo de la reacción de Hantzsch para oxazoles se presenta en la Figura 4.31.

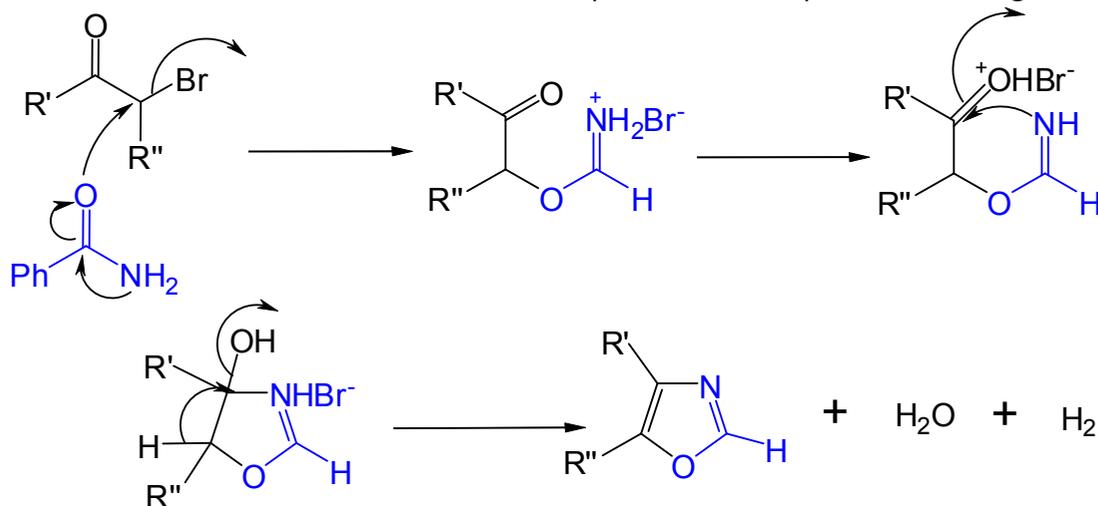


Figura 4.31 Mecanismo en la síntesis de oxazoles por el método de Hantzsch

#### 4.3.2 Propiedades químicas de oxazoles y tiazoles

El oxazol es una base muy débil, por lo cual no reacciona como nucleófilo, en cambio el tiazol si presenta esta reacción (Figura 4.32).

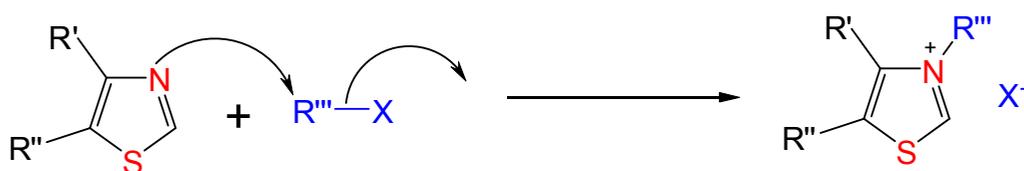
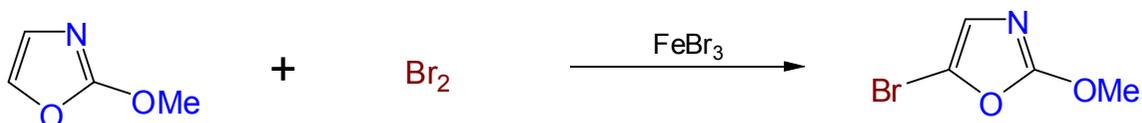


Figura 4.32 Ataque nucleofílico del nitrógeno del tiazol sobre electrófilos.

Los tiazoles y oxazoles reaccionan frente a electrófilos preferentemente con el C-5 y luego el C-4. Pero en ambos compuestos para que la sustitución electrofílica se lleve a cabo se requiere que tengan sustituyentes electrodonadores (en el tiazol el ataque electrofílico es más fácil). La bromación y la mercuración (con acetato mercúrico) son las reacciones más representativas de sustitución electrofílica de oxazoles (Figura 4.33).



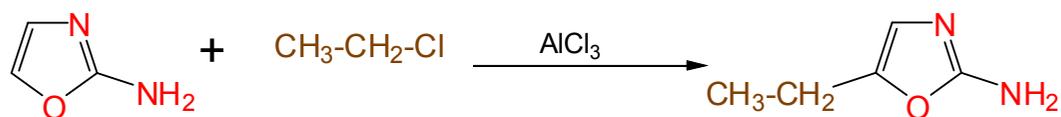


Figura 4.33 Sustitución electrofílica sobre oxazoles C2-activados.

El tiazol es más reactivo frente a electrófilos y esta reacción se puede dar inclusive sin tener sustituyentes (Figura 4.34).

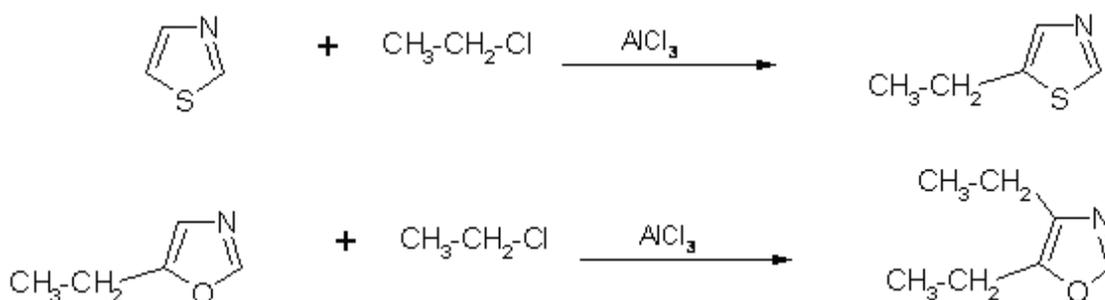


Figura 4.34 Sustitución electrofílica en oxazoles y tiazoles.

#### 4.3.3 Sustitución nucleofílica

Los oxazoles y tiazoles con un grupo saliente (como un halógeno) en la posición 2 reaccionan sin dificultad con nucleófilos para dar productos de sustitución (Figura 4.35).

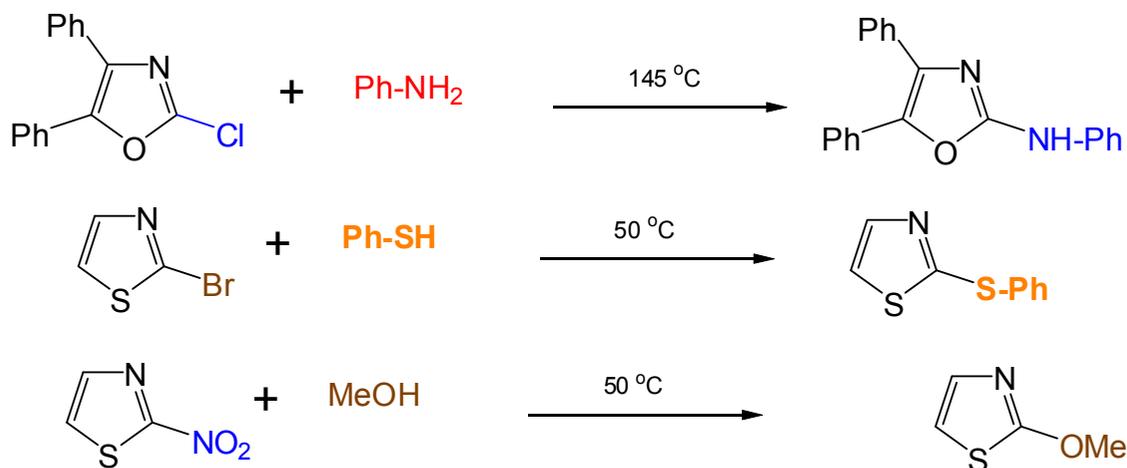


Figura 4.35 Sustitución nucleofílica sobre oxazoles y tiazoles.

##### 4.3.3.1 Reacciones de Diels-Alder en los oxazoles

Una de las reacciones más importantes de los oxazoles es la de Diles-Alder. El sistema anular es menos nucleofílico en C-2 y C-5 que el furano, y un grupo electrodonador (por lo general, un grupo etoxi) facilita la reacción con dienofilos. Así por ejemplo, la obtención de la piridina a partir del oxazol y el nitroeteno es una reacción muy útil (Figura 4.36).

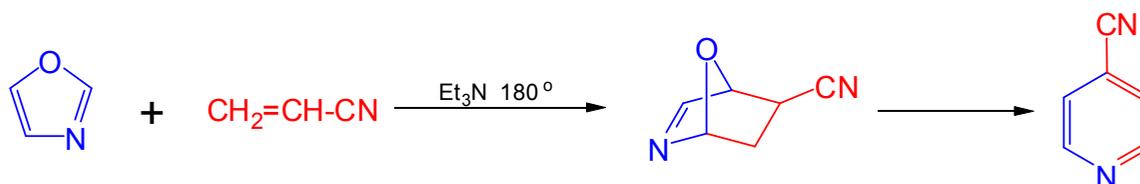


Figura 4.36 Reacción de cicloadición del oxazol para formar la piridina.

El mecanismo de reacción en la síntesis de piridinas a partir de oxazoles se presenta en la Figura 4.37.

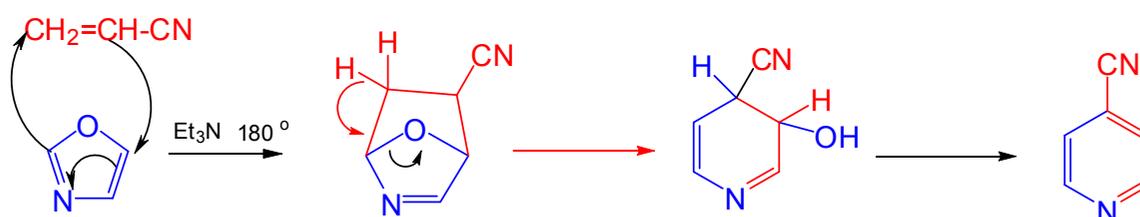


Figura 4.37 Mecanismo de la reacción de cicloadición del oxazol para formar la piridina.

Obtención del furano a partir del oxazol por Diels-Alder (Figura 4.38).

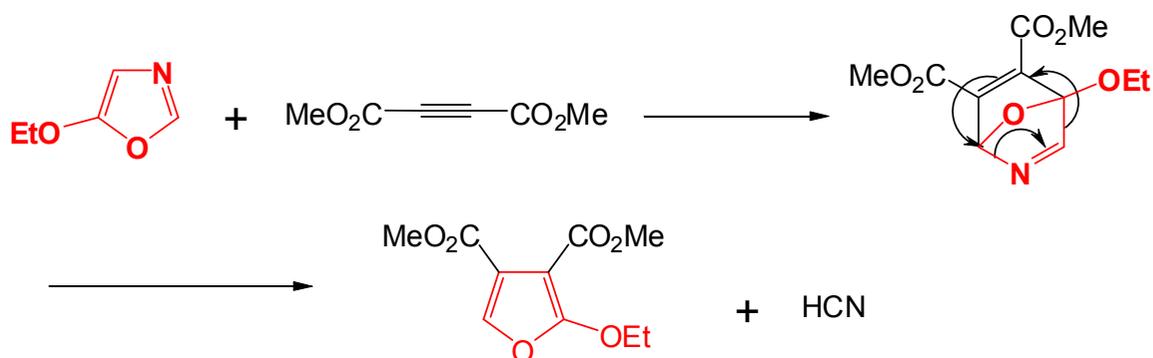


Figura 4.38 Obtención del furano por cicloadición del oxazol.

Síntesis de Piridoxol (vitamina  $\text{B}_6$ ) por adición Diles-Alder (Figura 4.39).

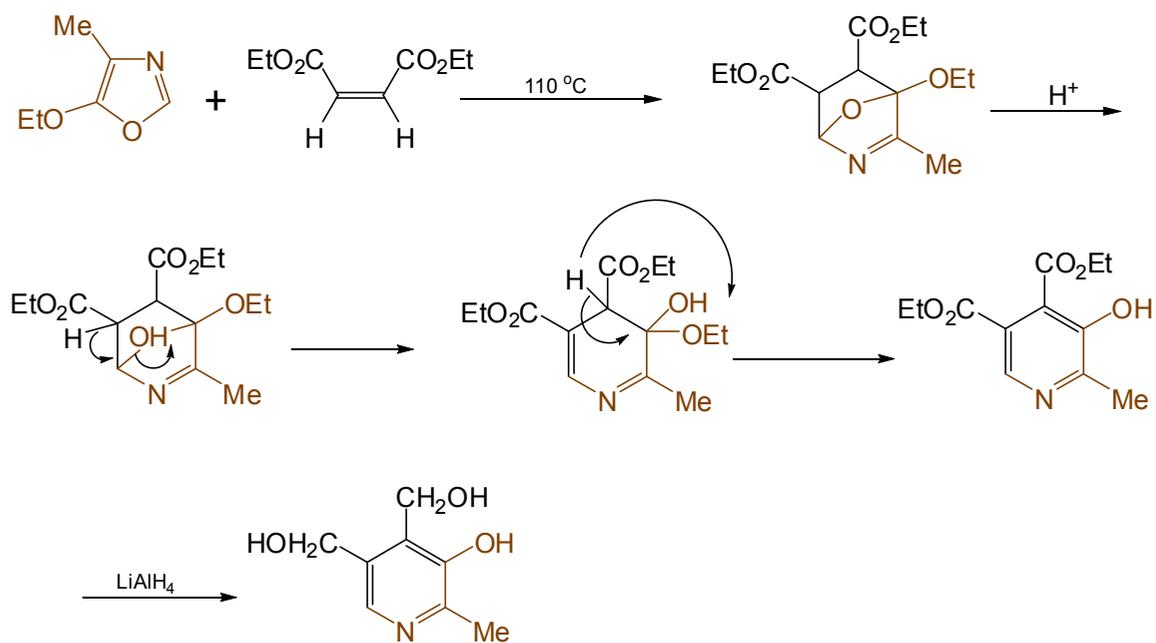


Figura 4.39 Mecanismo de reacción para la obtención de la vitamina B<sub>6</sub>



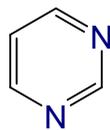
# Capítulo V

**Heterociclos de seis miembros con dos nitrógenos  
como heteroátomos**

---

## 5.1 Pirimidinas

La pirimidina es un heterociclo aromático de seis átomos con dos nitrógenos (diazina), es similar al benceno, del cual dos CH fueron sustituidos por nitrógenos (Figura 5.1). Es un líquido incoloro de olor penetrante, punto de fusión de 22 °C y punto de ebullición 123 °C.



Pirimidina

Figura 5.1 Estructura de la pirimidina.

La química de este heterociclo es muy importante por formar parte de nucleótidos que forman el ADN, éste heterociclo se encuentra formando parte de una gran cantidad de compuestos que tienen actividad biológica (Figura 5.2).

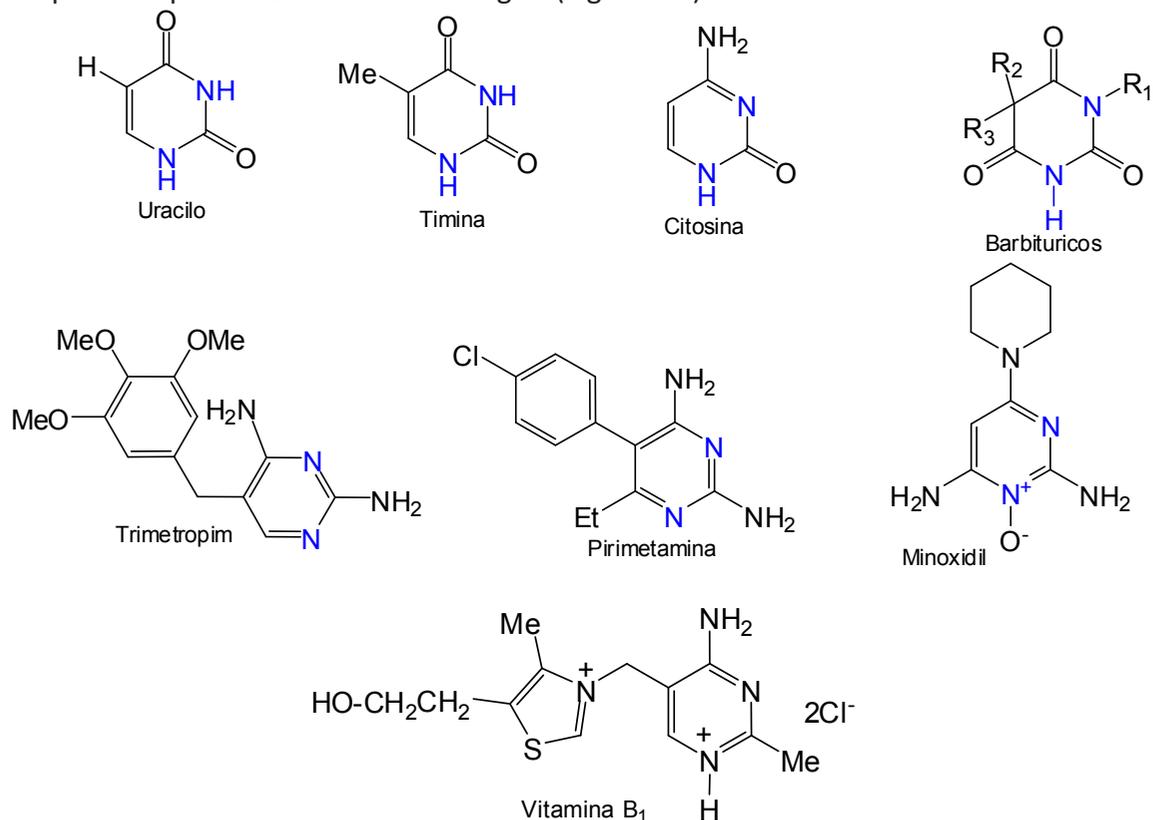


Figura 5.2 Compuestos naturales de interés comercial.

### 5.1.1 Síntesis de pirimidinas.

a) Síntesis de pirimidinas a partir de la formamida y un carbonilo  $\alpha,\beta$ -insaturado con un grupo saliente sobre el carbono  $\beta$  (Figura 5.3).

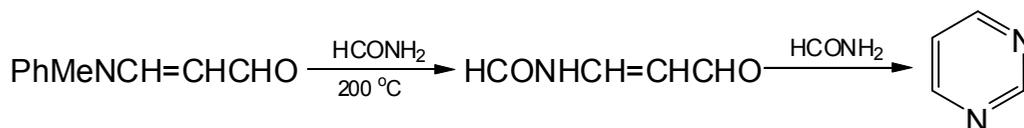


Figura 5.3 Síntesis de la pirimidina.

El mecanismo de la síntesis anterior (Figura 5.3) se presenta en la Figura 5.4.

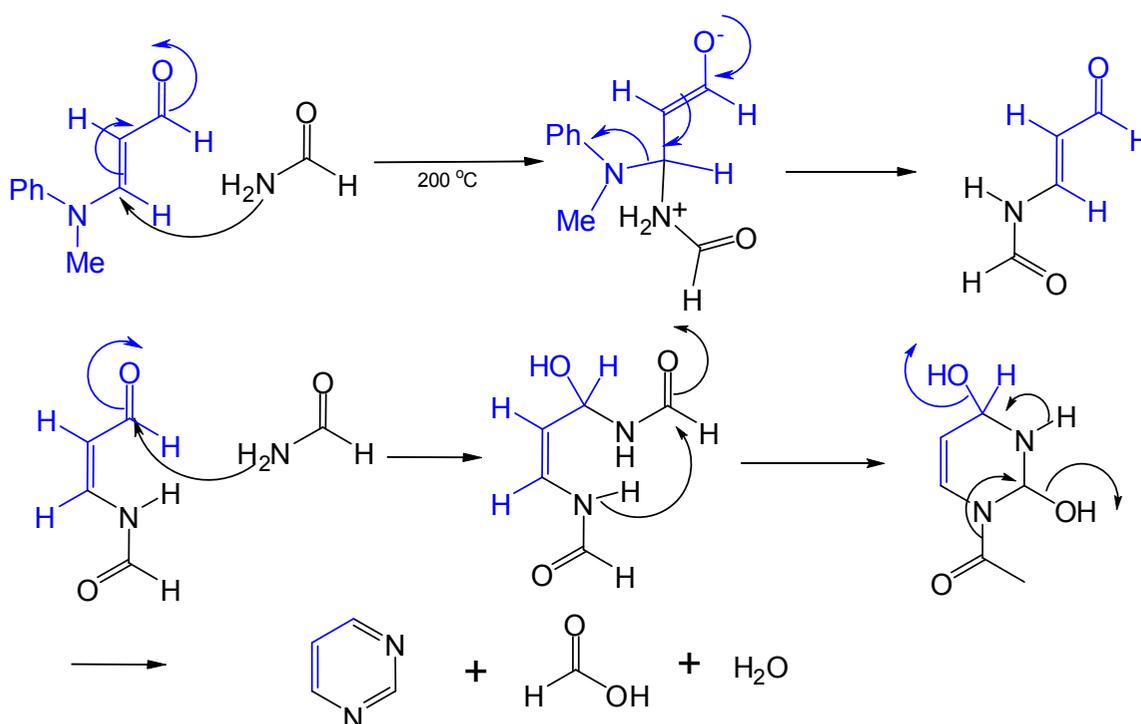


Figura 5.4 Mecanismo de síntesis de la pirimidina.

b) Síntesis de pirimidinas a partir de la 1-aminoformamida y un ácido con un triple enlace entre los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$ , catalizada por ácido fosfórico (Figura 5.5).

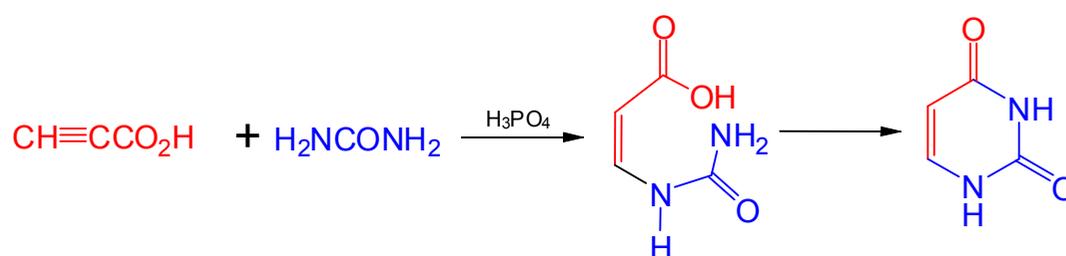


Figura 5.5 Síntesis de pirimidinas a partir de 1-aminoformamida.

El mecanismo de la reacción anterior se presenta en la Figura 5.6.

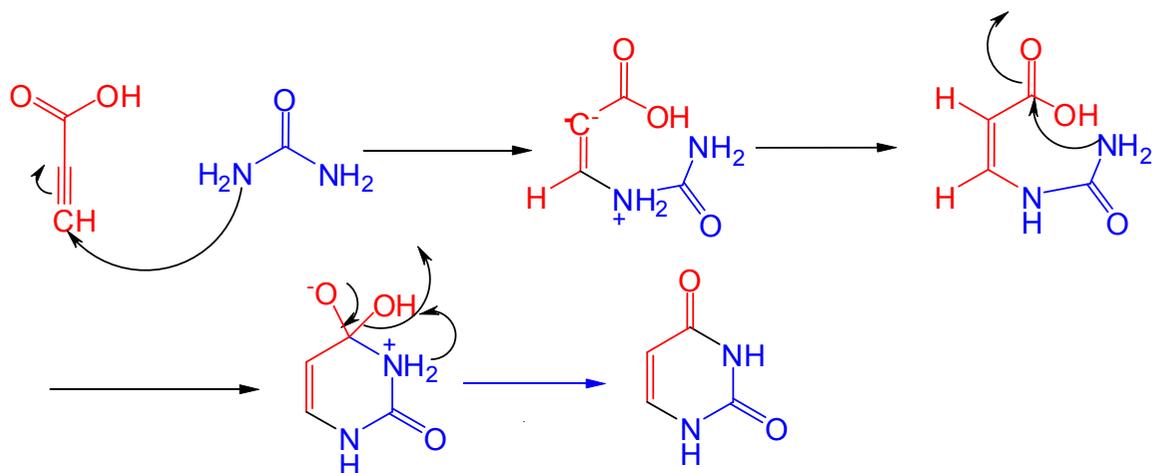


Figura 5.6 Mecanismo de síntesis de la pirimidina a partir de 1-aminofomaldeído.

c) Síntesis de pirimidinas a partir de la 1-aminofomaldeído y un  $\beta$ -nitriloacetal utilizando bases fuertes como catalizadores (Figura 5.7).

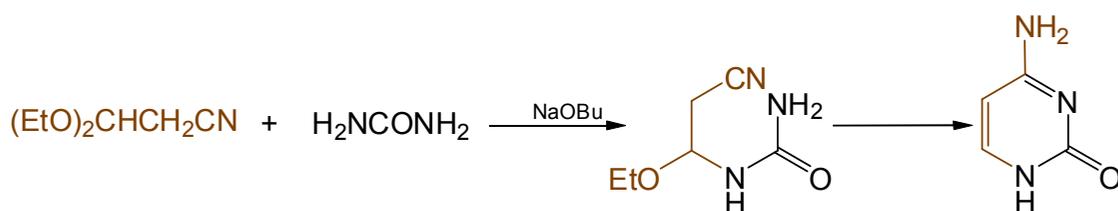


Figura 5.7 Síntesis de pirimidinas a partir de 1-aminofomaldeído y  $\beta$ -nitriloacetal.

El mecanismo de la reacción anterior se presenta en la Figura 5.8.

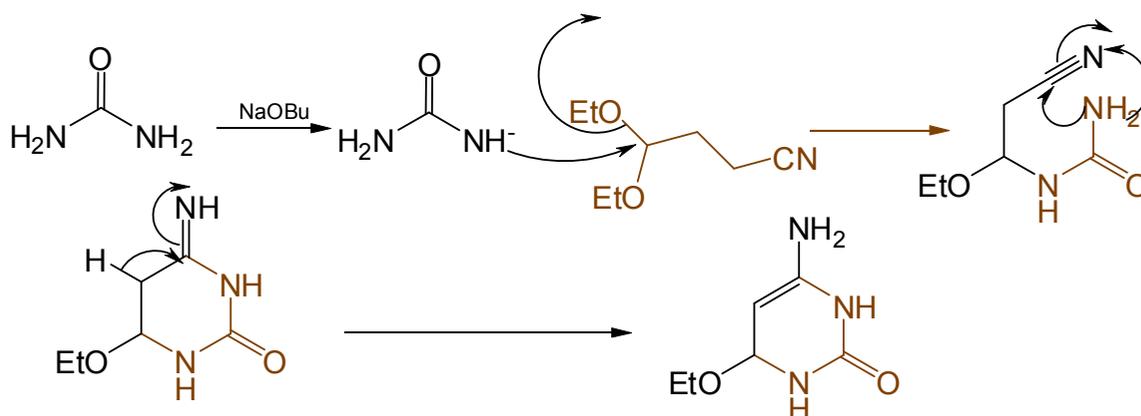


Figura 5.8 Mecanismo de síntesis de pirimidinas a partir de 1-aminofomaldeído y  $\beta$ -nitriloacetal.

### 5.1.2 Reacciones de pirimidinas

Los átomos de nitrógeno de la pirimidina pueden actuar como nucleófilos y pueden dar reacciones de alquilación, de hecho cuando tienen grupos electroattractores son susceptibles a la acilación. Las pirimidinas con grupos alquilo o alcoxidos se pueden N-oxidar (Figura 5.9).

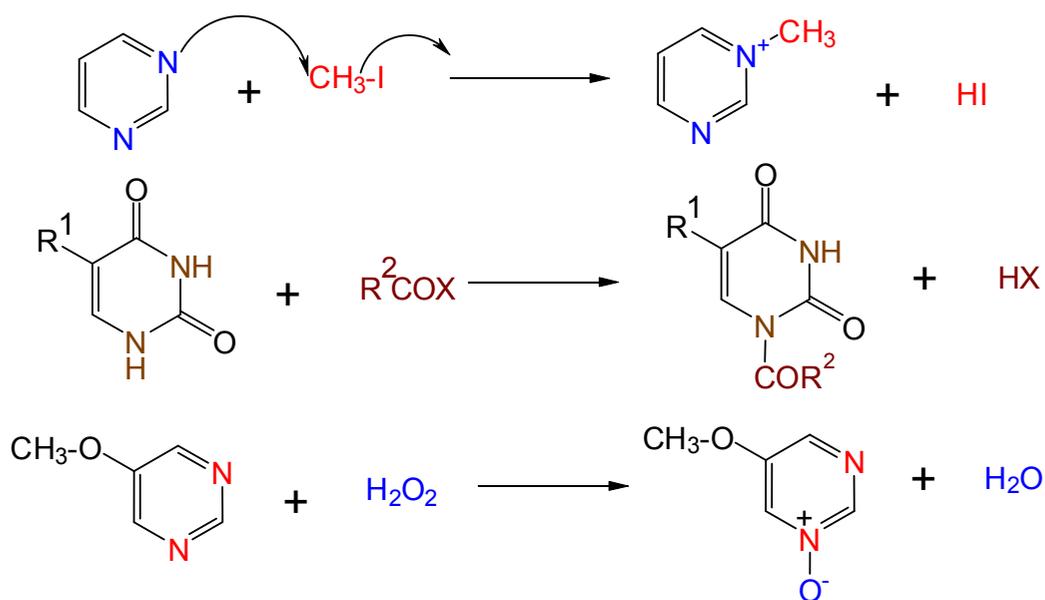


Figura 5.9 Reacciones de pirimidinas.

La sustitución electrofílica en las pirimidinas son particularmente difíciles, pero cuando se encuentra sustituidas con grupos electrodonadores se puede llevar a cabo si el C-5 (este carbono se encuentra en posición meta a cada nitrógeno) no está sustituido (Figura 5.10).

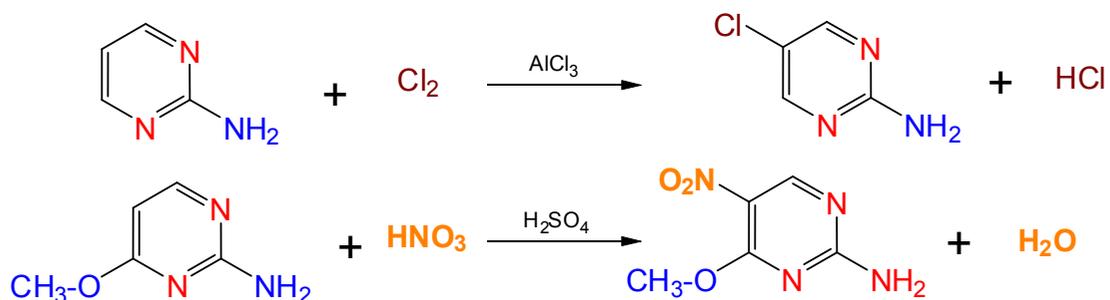


Figura 5.10 Reacciones de sustitución electrofílica sobre los carbonos de pirimidinas.

La sustitución nucleofílica es común en las pirimidinas, principalmente si los grupos salientes se encuentran en uno de los carbonos 2, 4 y 6, de las cuales la posición 4 es preferente (Figura 5.11).

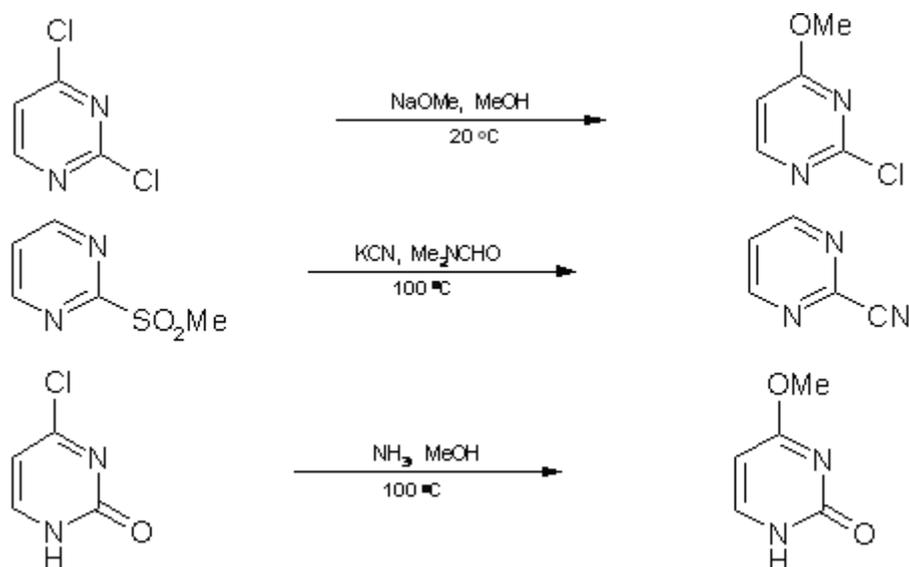


Figura 5.11 Reacciones de sustitución nucleofílica sobre las pirimidinas.

### 5.1.3.- Transposición de Dimroth

Esta reacción la presentan pirimidinas N-alkiladas y con un doble enlace imínico exocíclico sobre C2. En esta reacción hay una migración del grupo alquilo sobre N1 al nitrógeno sobre C2 (Figuras 5.12 y 5.13).

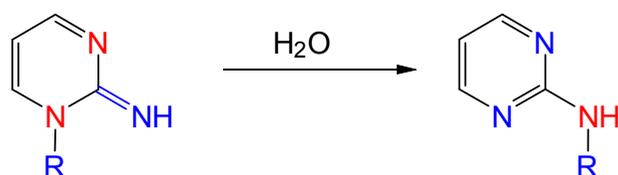


Figura 5.12 Transposición de Dimroth.

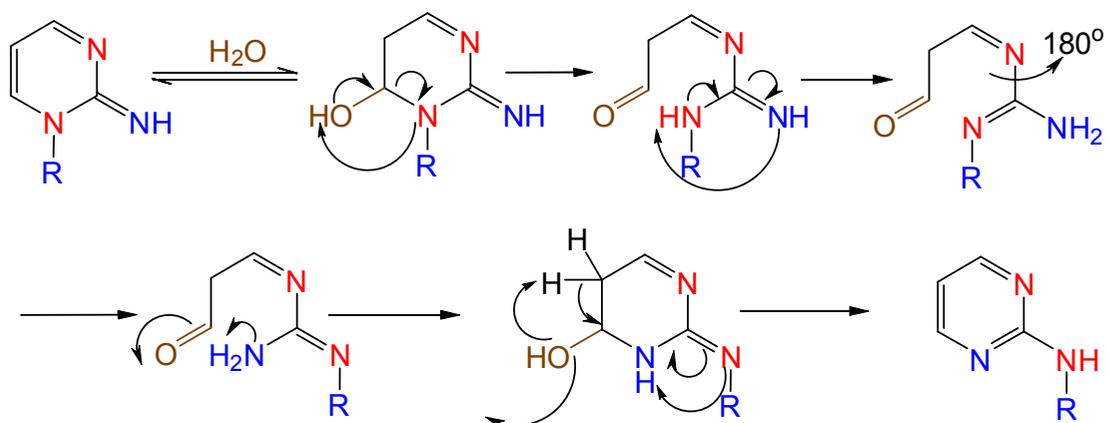


Figura 5.13 Mecanismo en la transposición de Dimroth.

## 5.2 Purinas

La purina es una base nitrogenada, un compuesto aromático heterocíclico, la estructura de la purina son dos heterociclos fusionados (uno de seis y el otro de cinco átomos), los anillos tienen dos nitrógenos c/u (Figura 5.14), tres de los nitrógenos son básicos (tienen un par de electrones no compartidos), la enumeración de las purinas es como se presenta en la siguiente figura (observe que es diferente a lo comúnmente aceptado).

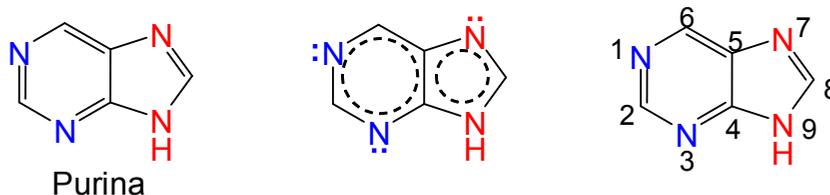


Figura 5.14 Estructura de la purina

El sistema de la purina forma el esqueleto de las bases de ácidos nucleicos (Figura 5.15) adenina 1, guanina 2, ácido úrico 3, la cafeína 4, la mecaptopurina (anticancerígena) 5 y la azotopina 6 (agente inmunodepresor).

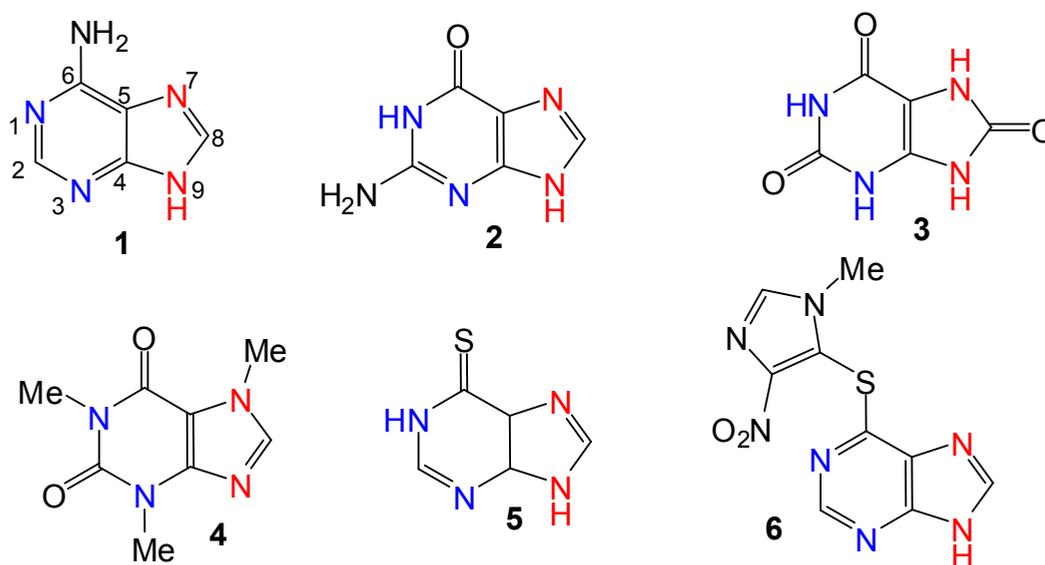


Figura 5.15 Compuestos naturales con el esqueleto de la purina.

### 5.2.1 Síntesis de purinas.

Las purinas se pueden sintetizar a partir de pirimidinas o de imidazoles.

### 5.2.1.1 Síntesis a partir pirimidinas y un ácido orgánico.

En este proceso de síntesis se utilizan pirimidinas con aminas primarias en las posiciones 4 y 5, que se hacen reaccionar con ácidos orgánicos ó halogenuros de acilo (Figura 5.16).

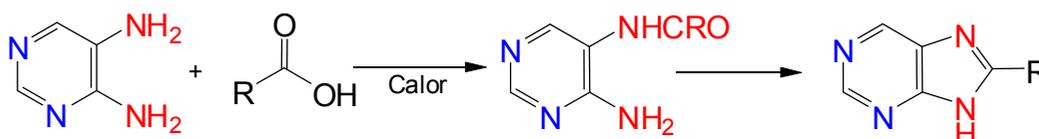


Figura 56.- Síntesis de la purina a partir de ácidos orgánicos.

El mecanismo de la reacción anterior se presenta en la Figura 5.17.

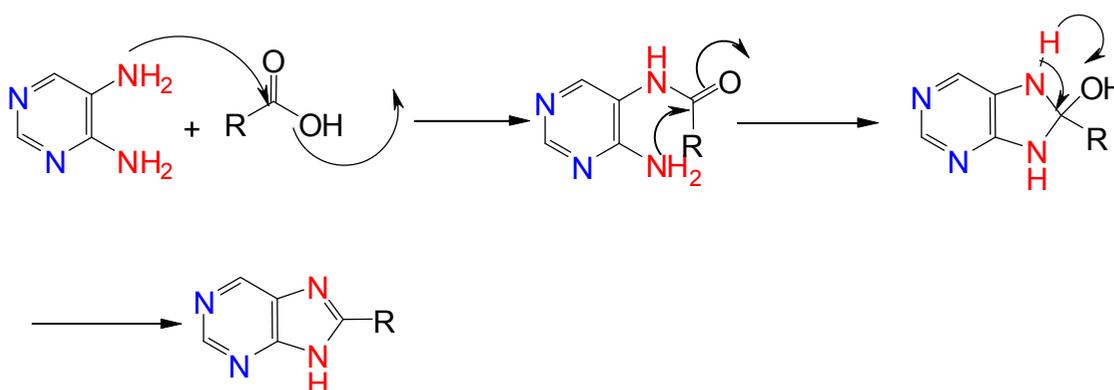


Figura 5.17 Mecanismo de síntesis de la purina.

### 5.2.1.2 Síntesis a partir de imidazoles

En este método de síntesis se utiliza el imidazol sustituido en la posición 4 con una amida, tioamida ó un nitrilo, y sobre el carbono 5 una amina primaria. El imidazol se hará reaccionar con un electrófilo que contenga los sustituyente que necesitamos (Figura 5.18).

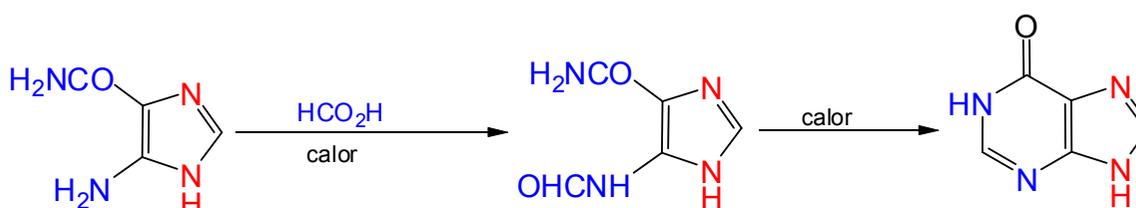


Figura 5.18 Síntesis de la purina a partir de imidazoles.

El mecanismo de la reacción de la Figura 5.18 se presenta en la Figura 5.19.

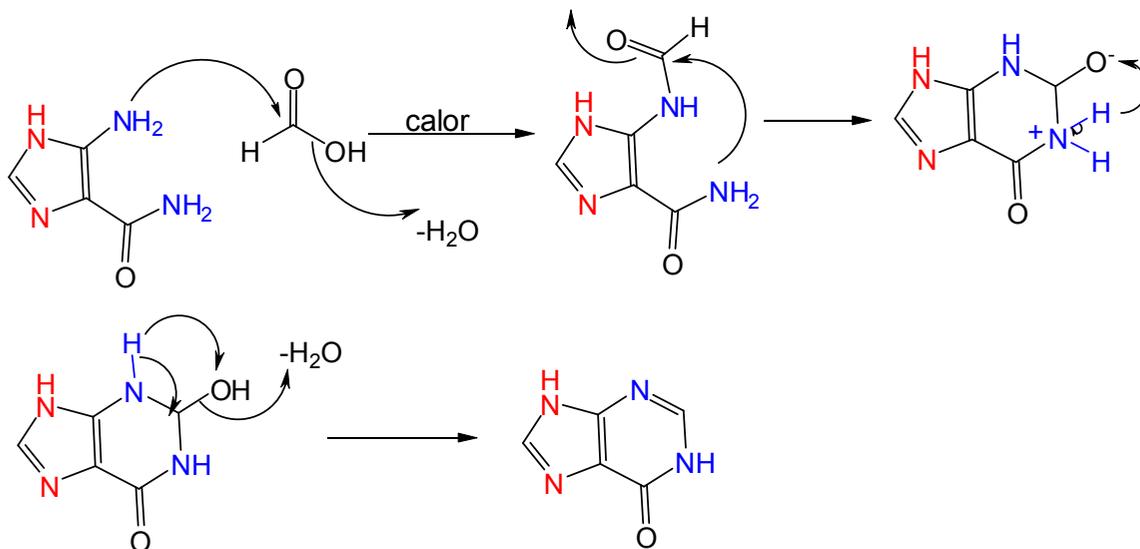


Figura 5.19 Mecanismo de la síntesis de purinas a partir de imidazoles.

### 5.2.1.3 Síntesis de Troube

La síntesis de Troube se utiliza un derivado de la pirimidina con grupos amino en las posiciones 5 y 6 (puede tener uno o más sustituyentes en el anillo), los electrófilos para la ciclación del anillo de cinco miembros se utilizan, formamida, ortoformatos, halogenuros de ácido y otros reactivos similares en lugar de ácido fórmico (Figura 5.20).

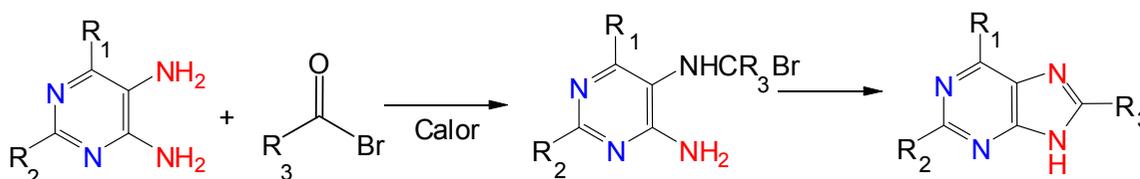


Figura 5.20 Síntesis general de purinas por el método de Troube.

El mecanismo de la síntesis de Troube se presenta en la Figura 5.21.

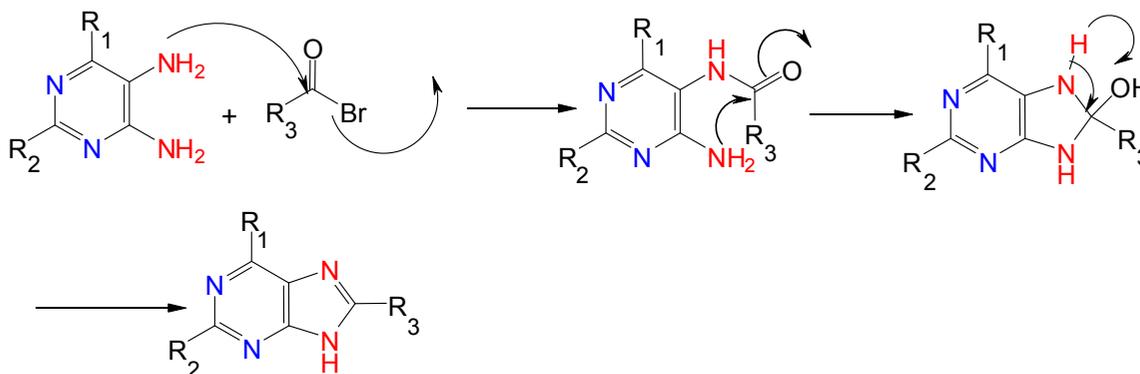


Figura 5.21 Mecanismo de la síntesis de purinas por el método de Troube.

## 5.2.2 Reacciones de las purinas

Las purinas son bases débiles, sin embargo en un medio ácido débil se puede protonar el nitrógeno 1 (Figura 5.22), en un medio ácido fuerte el protón se está moviendo sobre los diferentes nitrógenos (Figura 5.23), o también abrirse el anillo de cinco miembros para formar la 4,5-diaminas y ácido fórmico (Figura 5.24).

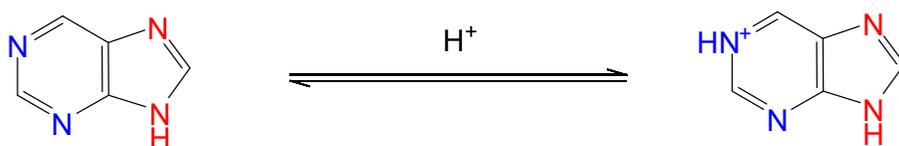


Figura 5.22 Equilibrio químico de la purina en solución acida diluida.

Medio moderadamente ácido.

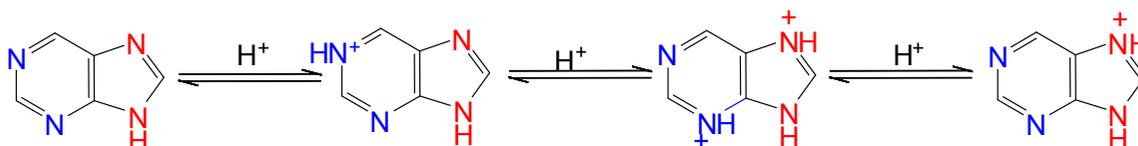


Figura 5.23 Equilibrio químico de la purina en solución moderadamente ácida.

Medio fuertemente ácido.



Figura 5.24 Reacción de la purina con un ácido fuerte.

La purina puede alquilarse sobre los nitrógenos 7 y 9 (Figura 5.25).

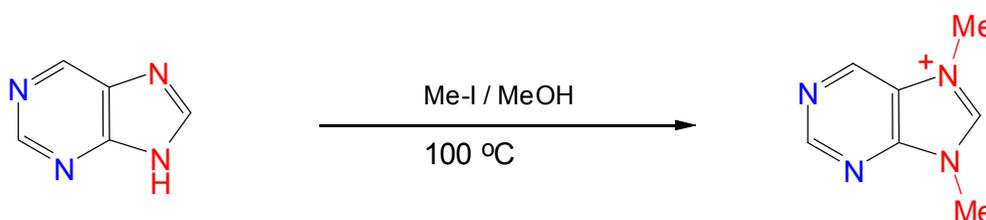


Figura 5.25 Reacción de sustitución nucleofílica de la purina sobre electrófilos.

La purina puede reaccionar con los halogenuros de acilo con los nitrógenos 7 y 9 (Figura 5.26).

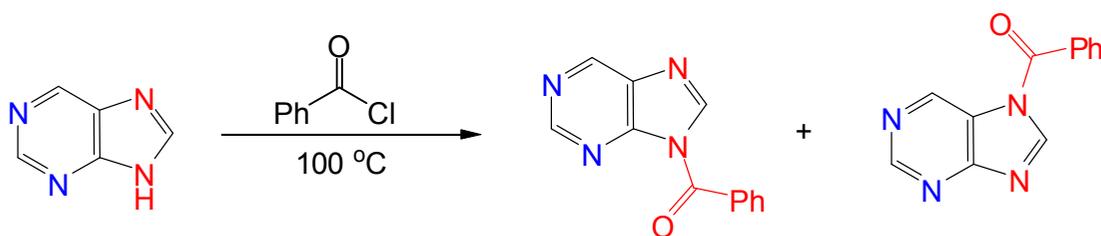


Figura 5.26 Reacción de sustitución nucleofílica de la purina sobre electrófilos.

Las purinas sustituidas con el nitrógeno 9, presentan la  $S_EAr$  sobre el carbono 8 (Figura 5.27).

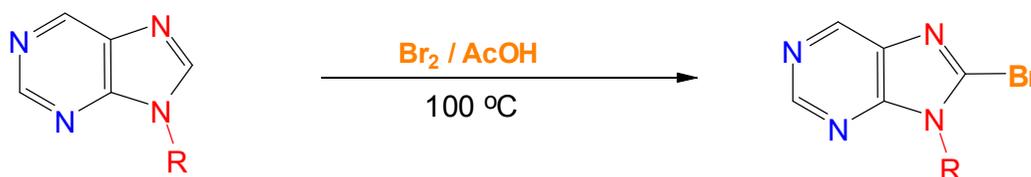


Figura 6.27 Bromación de la purina.

#### Bibliografía Consultada.

- R. M. Acheson, *Química Heterocíclica*, 3ª edición, Publicaciones Cultural, México D.F., 1981
- D. W. Young, *Heterocyclic Chemistry* / D. W. Young Longman, London ; New York, 1975
- J A. Joule, G. F. Smith, *Heterocyclic Chemistry*. Van Nos- trand Reinhold Co., New York, 1972
- L. A. Paquette, *Fundamentos de Química Heterociclíca*, Editorial Limusa, México, D.F., 1987.
- T. L. Gilchrist, *Heterocyclic Chemistry*, 2nd ed., Wiley, New York, 1992.
- G. R. Newkome, W. W. Paudler, *Contemporary Heterocyclic Chemistry. Syntheses, Reactions, and Applications*, Wiley: New York, 1982
- A. R. Katritzky, *Handbook of Heterocyclic Chemistr.* Pergamon Press. Nueva York, 1986.
- T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles; Structures, Reaction, Synthesis and Aplications*, Wiley-VCH, Germany, 2003.