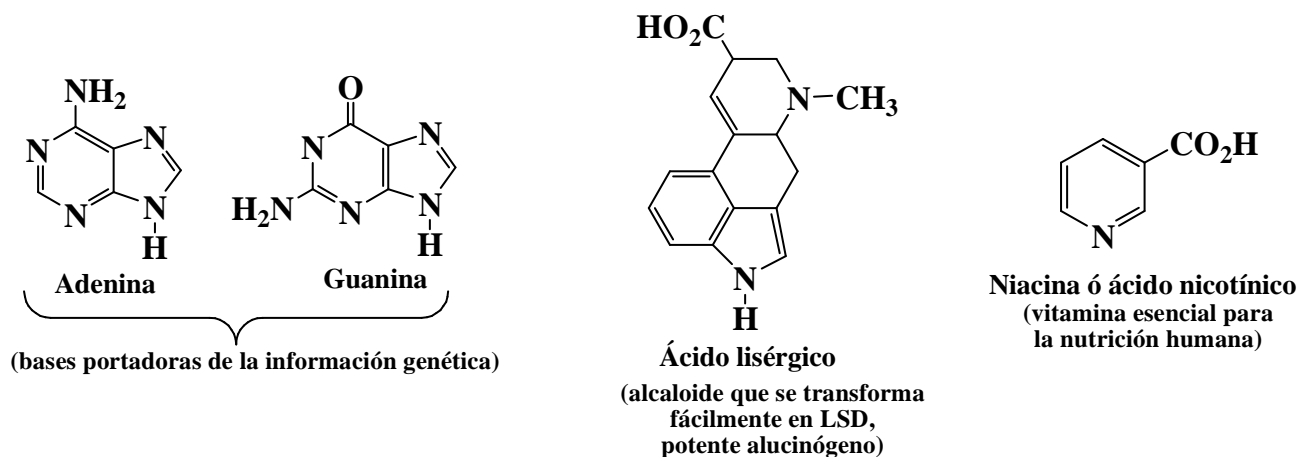


Tema 9 Compuestos heterocíclicos.

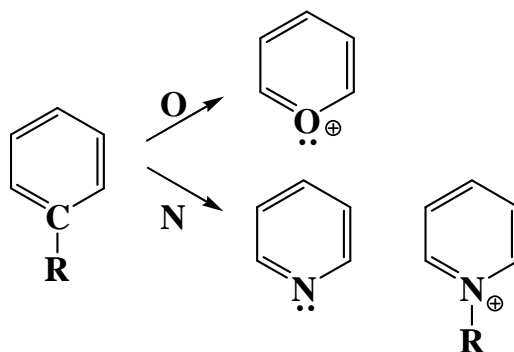
9.1 AROMATICIDAD Y REACTIVIDAD.

Los heterociclos son moléculas cíclicas que contienen al menos un átomo diferente del carbono en su estructura anular (generalmente O, S y N).

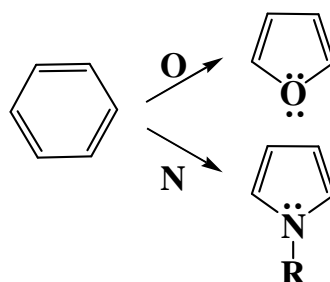


Existen dos familias, creadas por dos procedimientos formales de los carbociclos aromáticos:

1. Un carbono es reemplazado por un heteroátomo isoelectrónico.



2. Un doble enlace carbono-carbono es formalmente reemplazado por un heteroátomo con par de electrones no compartidos.

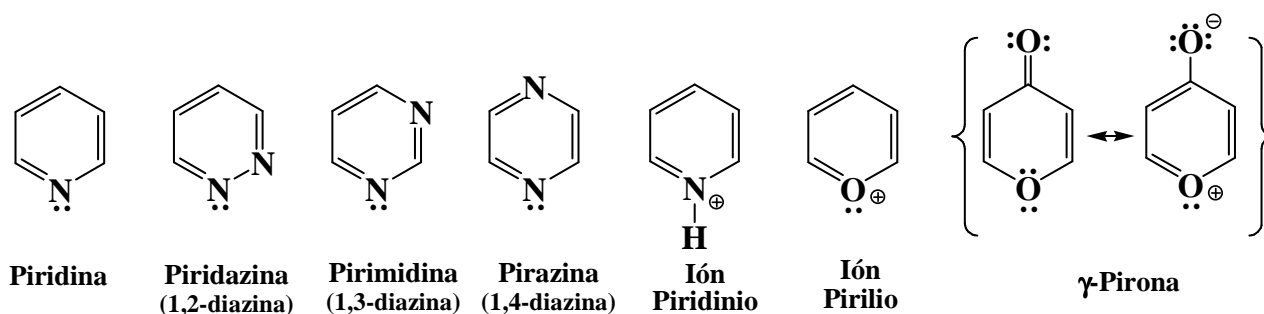


En ambos casos el efecto es lograr la estabilidad y lograr la aromaticidad por deslocalización de electrones π en el ciclo.

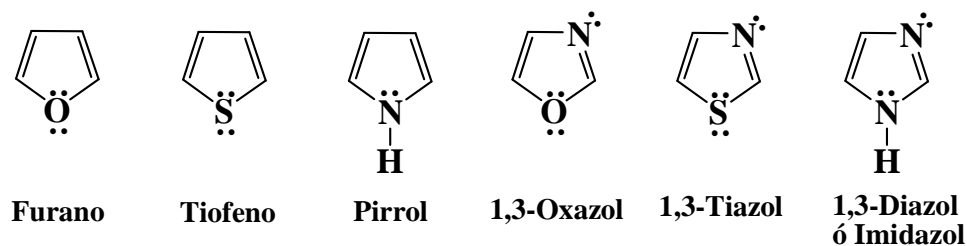
9.1.1. Nomenclatura.

Heteroátomo \Rightarrow prefijo	Tamaño anillo \Rightarrow sufijo
Oxa (oxígeno)	-ol (5 miembros)
Tia (azufre)	-ina (6 miembros)
Aza (nitrógeno)	-epina (7 miembros)

a) Heterociclos de 6 miembros más típicos:

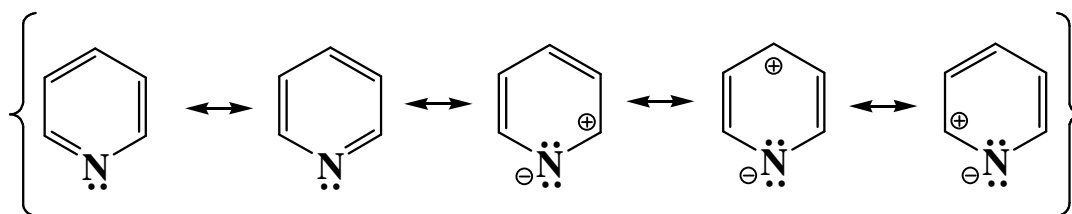


b) Heterociclos de 5 miembros más típicos:

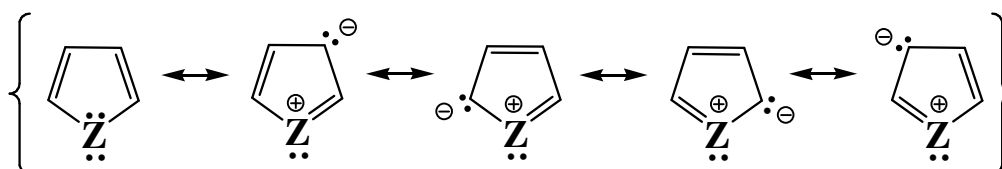


9.1.2. Carácter aromático.

En cuanto a los anillos de seis miembros, tienen el mismo ciclo de seis electrones π del benceno y su deslocalización y aromaticidad parecen las mismas que en el benceno.



En cuanto a los heterociclos de cinco miembros, también tienen seis electrones π en un ciclo hecho de $(2\pi + p)$ orbitales que exhiben una deslocalización similar a la que presentan los orbitales de una molécula cíclica, anillo plano.



Basicidad.

La reactividad del heteroátomo como base en estos anillos, dependerá de la disponibilidad de su par de electrones para enlazarse a un ácido.

En el pirrol, el par de electrones está implicado en la resonancia y solo puede actuar como base por pérdida de resonancia.

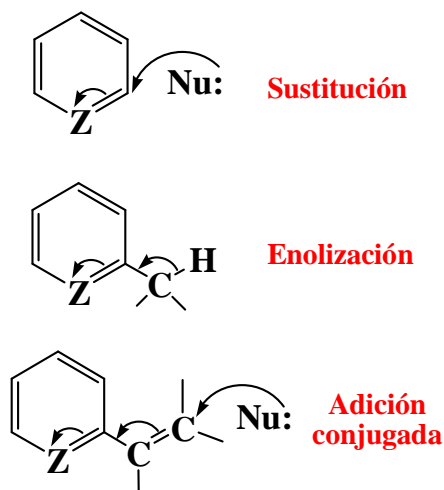
En la piridina, el par de electrones del heteroátomo no está envuelto en la resonancia, y por tanto, puede actuar como base.

Reactividad.

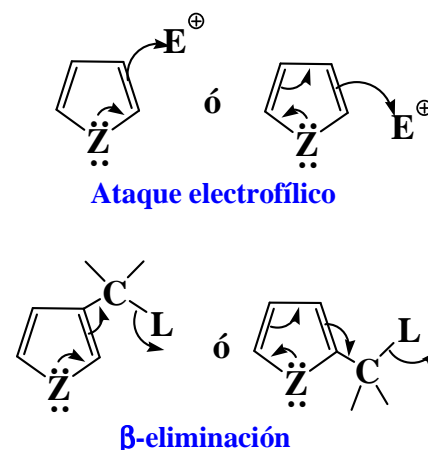
Dan reacciones de Sustitución, nunca de Adición, pues se perdería la estabilización por resonancia.

Sin embargo, según el tipo de heterociclo la reacción preferente tendrá modos opuestos: los de seis miembros actúan de electrófilos y los de cinco miembros de nucleófilos.

Heterociclos de 6 miembros



Heterociclos de 5 miembros



9.2 HETEROCICLOS DE CINCO MIEMBROS.

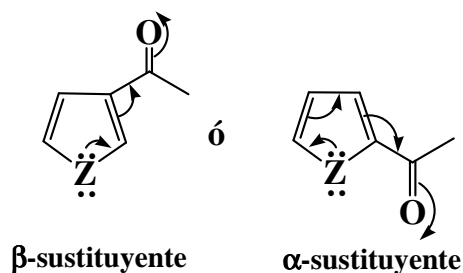
Las características comunes son las siguientes:

A. Efectos de la estabilidad por resonancia.

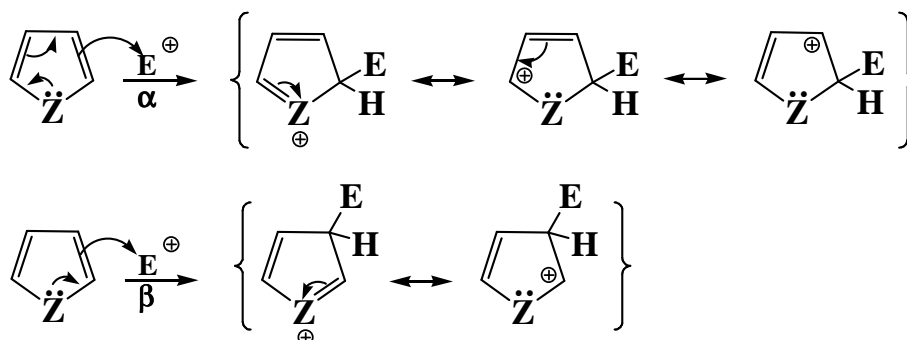
1. Reacciona con los electrófilos a través de los carbonos más que de los heteroátomos.
2. Se recupera la aromaticidad después del ataque electrofílico, con lo que el resultado es de sustitución.
3. La hidrogenación de sus dobles enlaces son dificultosas como en el caso del benceno.

B. Reactividad ante los electrófilos.

1. Son más reactivos que el benceno: tiofeno > pirrol > furano.
 2. Ambas posiciones “ α ” y “ β ” son reactivas, con una ligera preferencia por la “ α ”.
 3. Son susceptibles a la oxidación.
 4. Los sustituyentes presentes pueden afectar la velocidad y posición del ataque electrofílico (exactamente igual que en el benceno).
- Sustituyentes electrón-donantes, aumentarían la reactividad y por tanto la inestabilidad (son poco conocidos).
 - Sustituyentes electrón-atractor, disminuyen la reactividad y aumentan la estabilidad del anillo, por la existencia de formas resonantes añadidas.

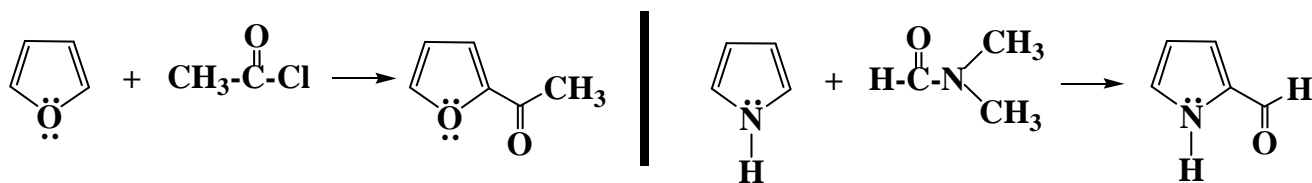


9.2.1. Reactividad.



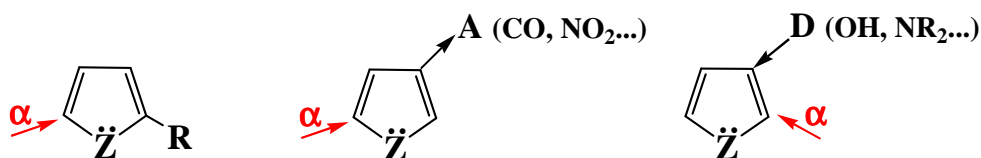
La reacción en la posición “ α ” es preferida ya que implica un estado de transición con más estabilidad por resonancia.

Las reacciones de Friedel-Crafts transcurren con éxito en condiciones suaves, así la acilación no requiere la adición de ácidos de Lewis.

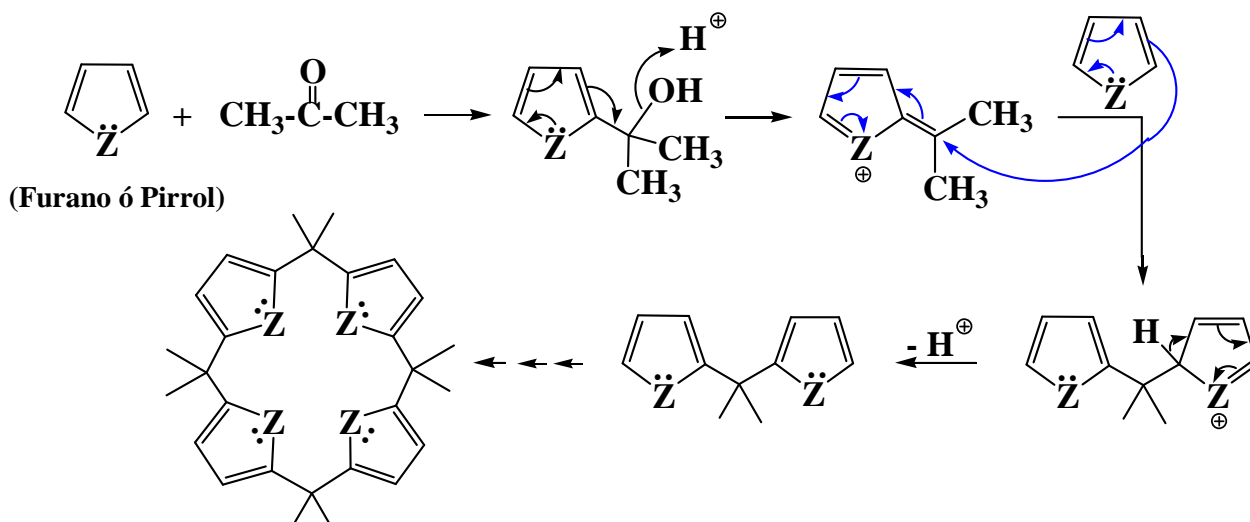


En cuanto al efecto director:

- Si una posición “ α ” no está sustituida, la sustitución ocurre ahí.
- Si existen varias posibilidades, la posición preferida al ataque se puede deducir por examen de resonancia de todos los estados de transición posibles. En resumen:



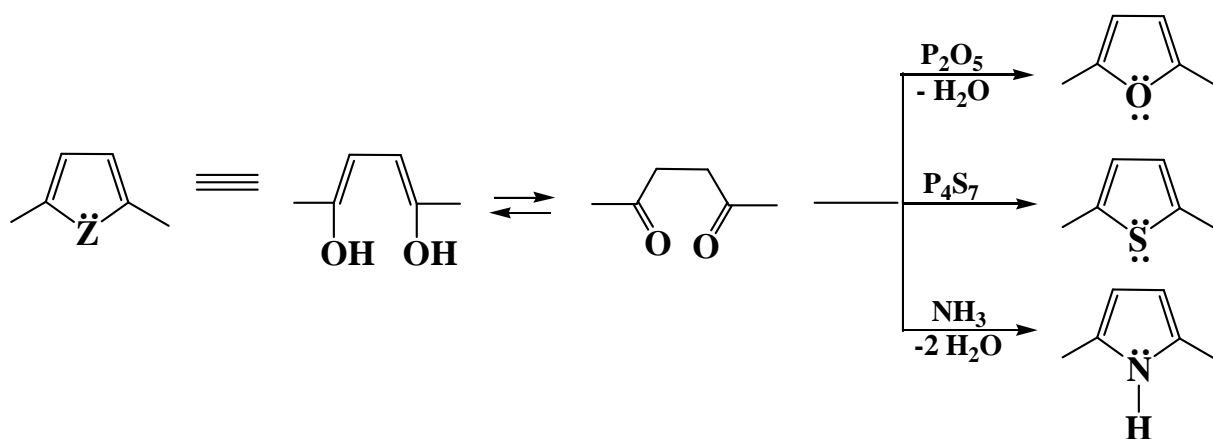
- También reaccionan con aldehidos y cetonas en una reacción similar a la acilación. El alcohol intermedio se elimina para formar un electrófilo, que sufre el ataque de un heterociclo sin reaccionar.



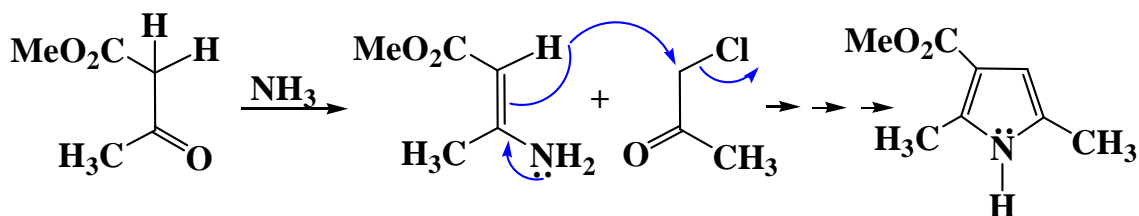
En varias etapas obtenemos polímeros o tetrámeros cíclicos, similares a las porfirinas naturales.

9.2.2. Síntesis.

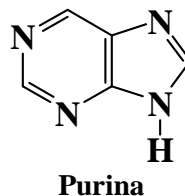
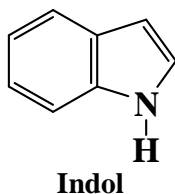
Todos los heterociclos de cinco miembros son formalmente enoles de compuestos 1,4-dicarbonílicos que se les hace reaccionar con el apropiado heteroátomo (H_2O , NH_3 , H_2S , S_2^-).



A su vez el compuesto 1,4-dicarbonílico podría provenir de la alquilación de un enol con un α -carbonilcompuesto. Ejemplo:



Heterociclos fusionados a anillos bencénicos, presentan reactividad similar a la de los heterociclos sin fusionar, aunque la posición β es ahora algo más reactiva.

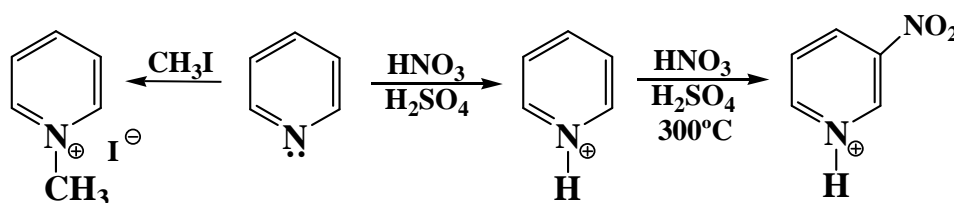


9.3 HETEROCÍCLOS DE SEIS MIEMBROS.

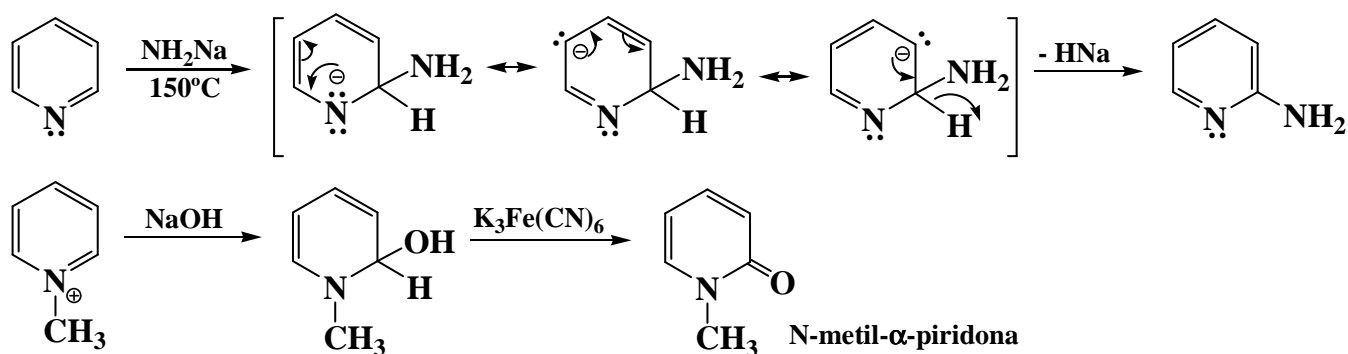
Hablar de heterociclos de seis miembros, es hablar de la piridina. Su estabilidad y fuerte tendencia a recuperar la aromaticidad, da lugar a reacciones de sustitución, igual que con el benceno.

9.3.1. Reactividad del anillo.

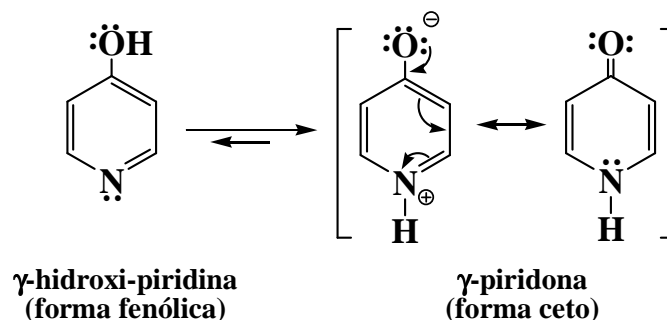
Actuación como electrófilos:



Actuación como nucleófilos.

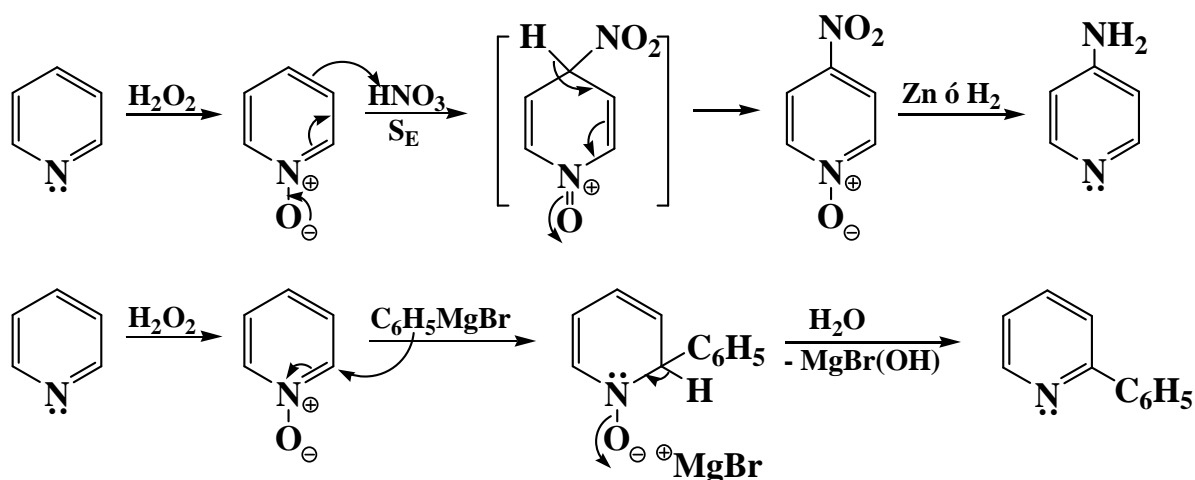


Los amino-sustituyentes existen en su forma normal de amino-piridinas, pero las α - y γ -hidroxipiridinas prefieren su tautómero “ceto”, es decir las α - y γ -piridonas ya que estas se encuentran estabilizadas por resonancia. Las β -hidroxipiridinas existen en su forma “fenólica”, aunque es posible el tautómero “ceto”.



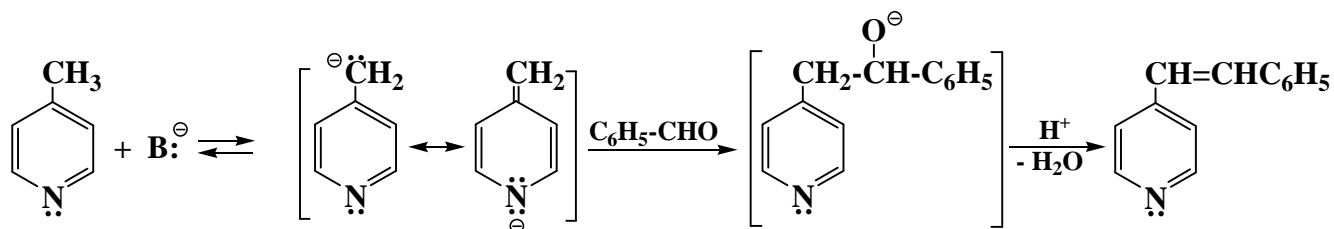
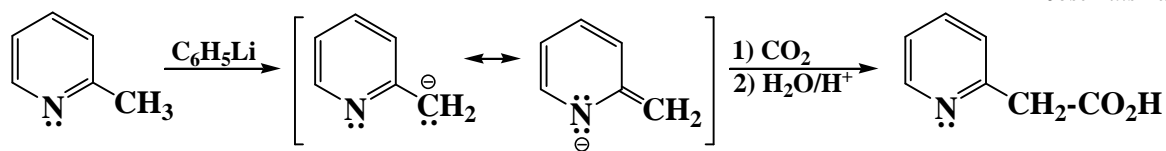
Con sustituyentes electrón-donantes en el anillo se puede dar la sustitución electrofílica, orientada en “orto” y “para” como en el benceno.

Así por ejemplo: el n-oxido-piridina acepta nucleófilos y electrófilos.

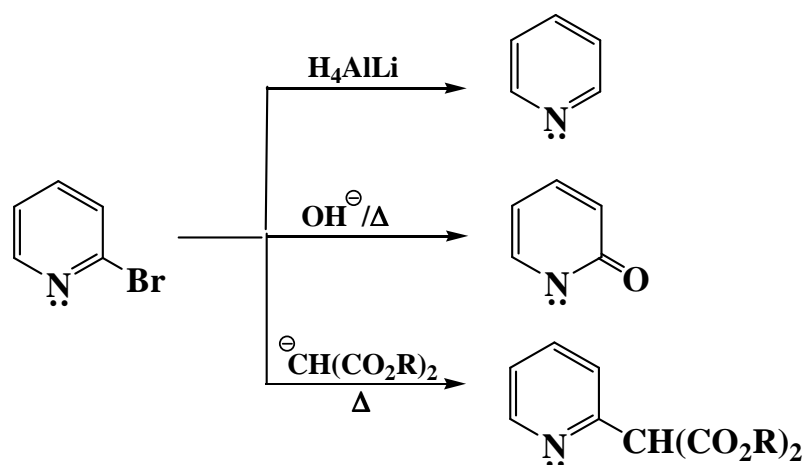


9.3.2. Reactividad en la cadena lateral.

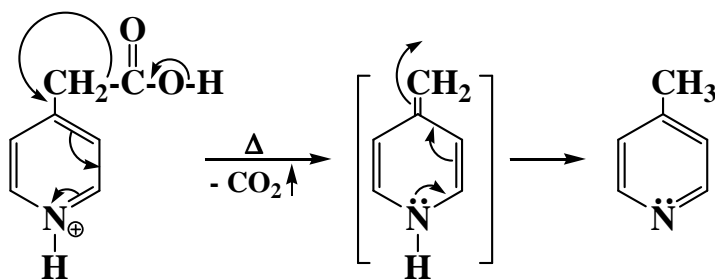
Los grupos metilos unidos al núcleo de piridina en las posiciones α - o γ - son más ácidos que el $-CH_3$ del tolueno, y sus aniones son nucleófilos similares a los enolatos en su compartimiento.



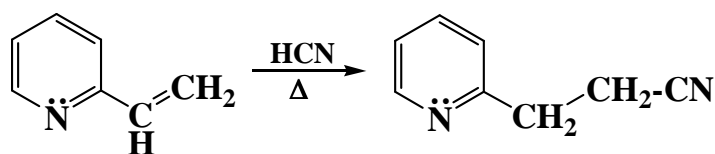
Otras reacciones de sustitución nucleófila similar a las que ocurren con los derivados de ácidos carboxílicos.



Los ácidos α - y γ -piridilacéticos pueden descarboxilarse (análogos a los β -cetoácidos).

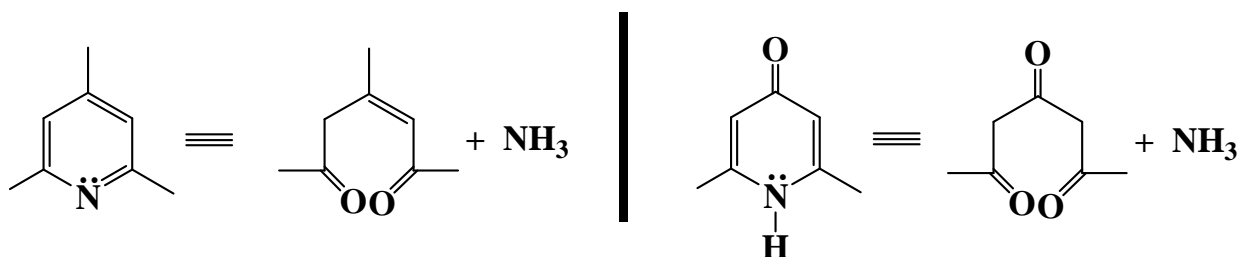


Las α - y γ -vinilpiridinas dan adición conjugada fácilmente.

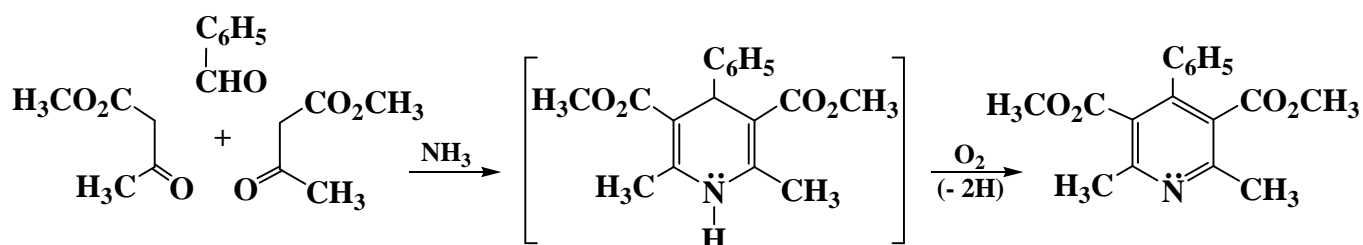


9.3.3. Síntesis.

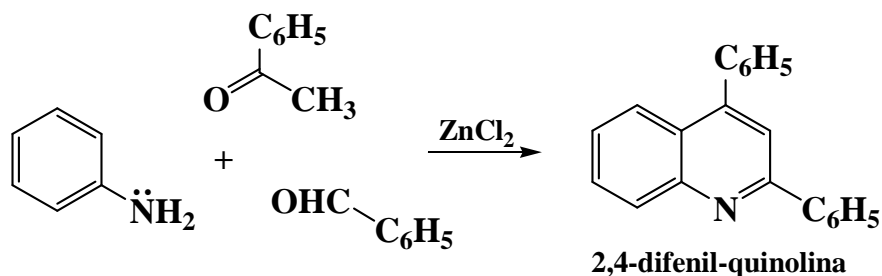
La retrosíntesis de piridinas y piridonas da lugar a compuestos dicarbonílicos, los cuales pueden obtenerse por condensación aldólica o de Claisen.



Ejemplo:



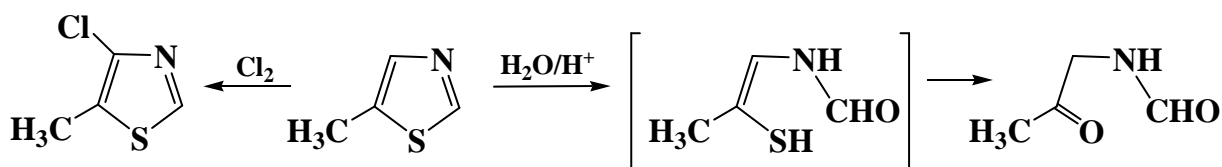
Piridinas fusionadas a anillos aromáticos, tales como: Quinoleina e Isoquinoleina, muestran reactividad similar al heterociclo sin fusionar. Se sintetizan de anilinas por acilación de Friedel-Crafts.



9.4 HETEROCICLOS DE DOS O MÁS HETEROÁTOMOS.

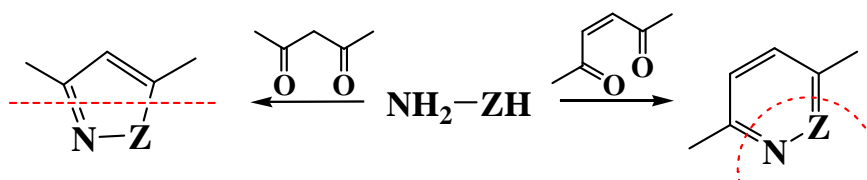
Los heterociclos conocidos con dos o más heteroátomos son los que se obtienen por sustitución de uno o más centros "CH" por "N", los cuatro más conocidos: Piridina, tiofeno, pirrol y furano. Con lo que podemos obtener tres diazinas de la piridina, y dos azoles de cada tipo de heterociclo de cinco miembros.

- Las diazinas son más reactivos al ataque nucleofílico y menos reactivos al ataque electrofílico que la piridina. Son también menos básicas.
- Los azoles exhiben un balance entre la reactividad a electrófilos mostrada por los heterociclos de cinco miembros simples, y la aceptación de nucleófilos tipo cetona característica de la piridina, y en general de todos los anillos que contienen el enlace C=N.

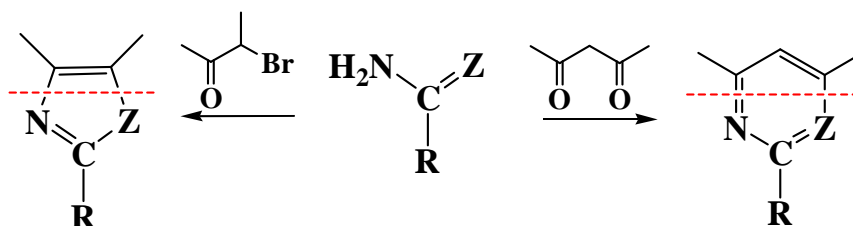


En cuanto a la **síntesis**:

- Los 1,2-diazoles, oxazoles y diazinas se logran vía NH_2OH ó $\text{NH}_2\text{-NH}_2$ con el compuesto 1,3- ó 1,4-dicarbonílico correspondiente.

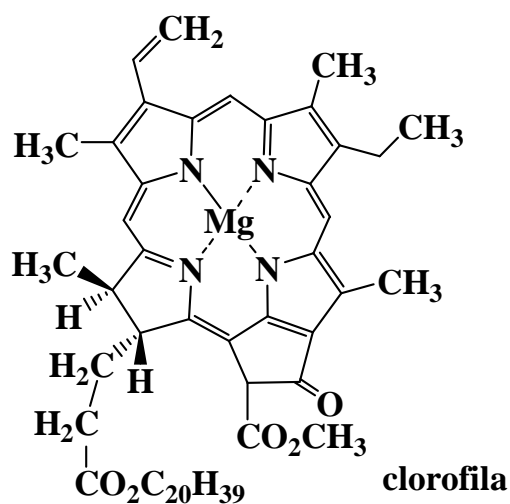


- Los 1,3-diazoles y diazinas son sintetizados de amidas, tioamidas o amidinas con α -halo-cetonas o compuestos 1,3-dicarbonílicos.

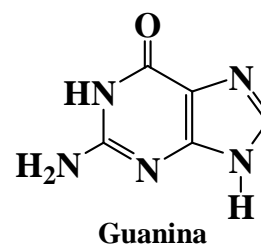
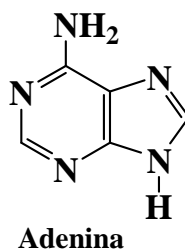
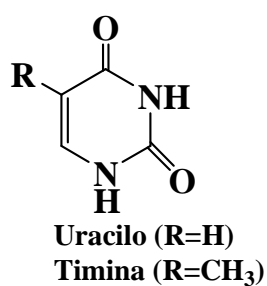
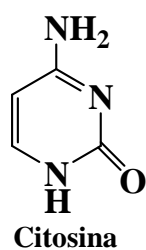


9.5 IMPORTANCIA DE LOS HETEROCICLOS.

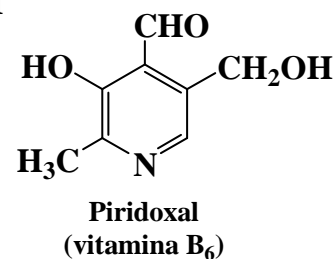
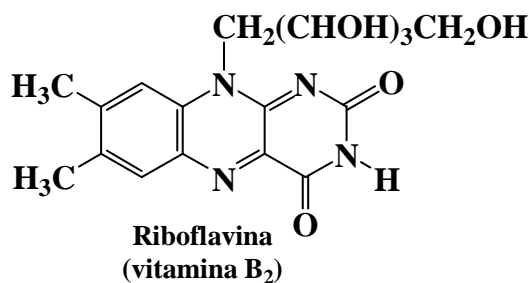
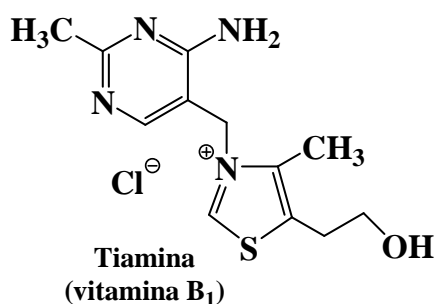
La mayoría de los pigmentos de las plantas y animales son tetrapirroles cíclicos.



En el campo de la bioquímica, podemos citar las bases púricas y pirimidínicas que constituyen el código del DNA, que determina las características genéticas de todos los seres vivos.



Las vitaminas que actúan en el cuerpo como los sitios activos de las enzimas, las cuales controlan la mayor parte de las reacciones metabólicas.



No solo los heterociclos procedentes de fuente natural exhiben actividades fisiológicas. También los sintéticos se han utilizado como drogas y antibióticos en medicina.

