

Prof. Dr. Imanol Tellitu
University of the Basque Country
(UPV/EHU)

Química Orgánica

Espectroscopía y Reactividad

Tema 4. Heterociclos.

La química heterocíclica es toda una rama de la química orgánica cuyo estudio requeriría más de un curso completo monográfico. En éste se va a dar las nociones más fundamentales de las que vamos a excluir, salvo algún caso ilustrativo, procedimientos de síntesis de heterociclos, y vamos a referirnos principalmente a su comportamiento químico prestando atención, de modo genérico, a dos aspectos:

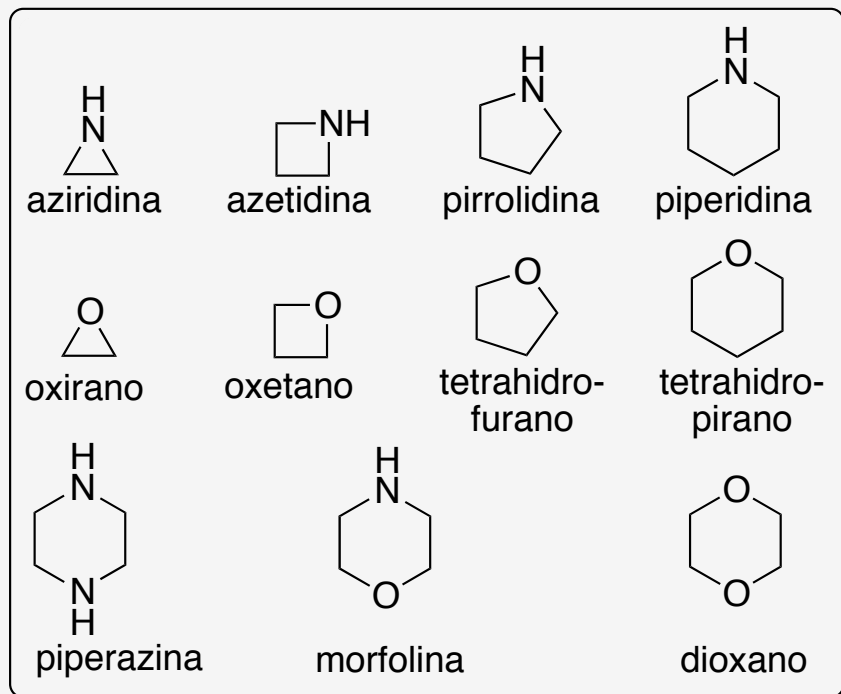
- (1) La comparación entre el comportamiento de heterociclos saturados frente al de sus análogos alifáticos, especialmente en cuanto a su carácter como nucleófilo y como base.
- (2) La comparación entre la reactividad de los heterociclos aromáticos en relación a la que presenta el benceno.

Dada la enorme diversidad estructural que pueden presentar este tipo de compuestos debemos, para este tema, acotar y sistematizar su estudio. Ello lo haremos en base al carácter saturado o aromático (no se considerarán heterociclos parcialmente insaturados) de su estructura, y por otra parte, en base a la naturaleza del heteroátomo que portan.

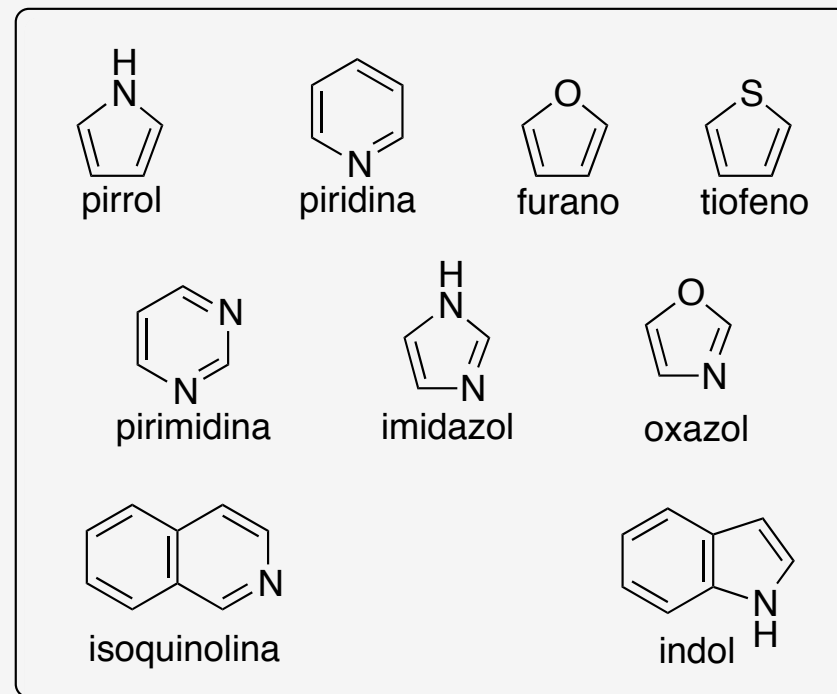
Para ceñirnos a los límites de este curso, los únicos heterociclos que portan más de un heteroátomo aparecerán en el tema siguiente como resultado de ciclaciones dipolares.

TEMA 4. HETEROCICLOS

Definición y clasificación.



Heterociclos saturados

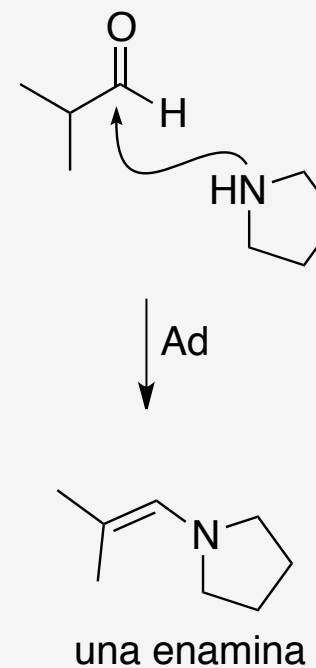
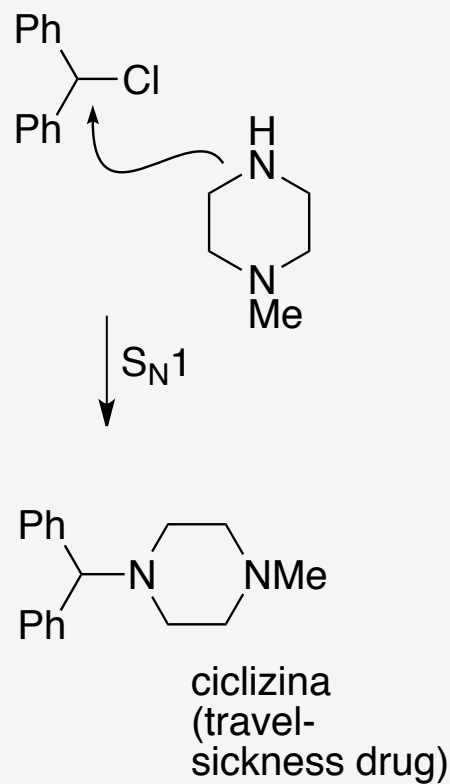
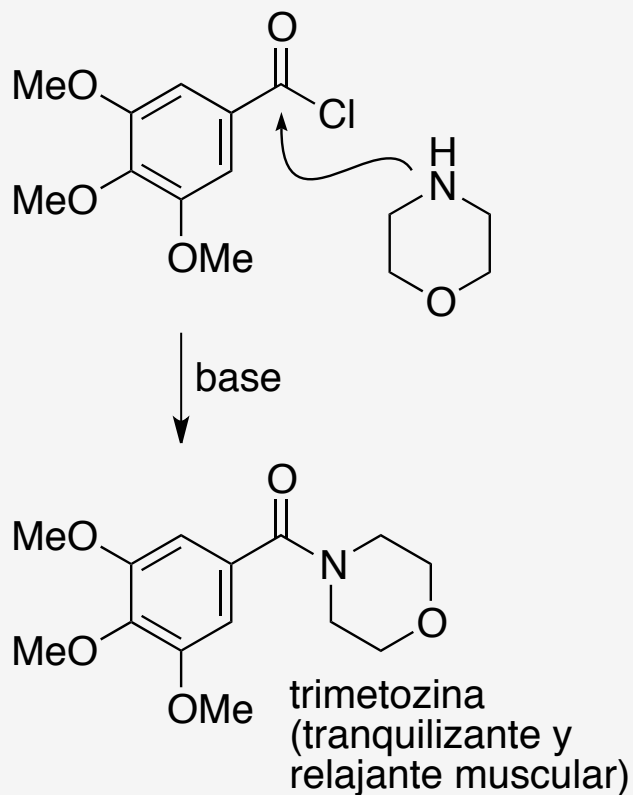


Heterociclos aromáticos

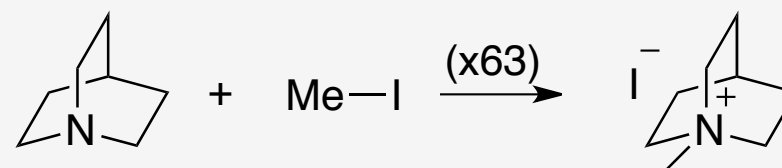
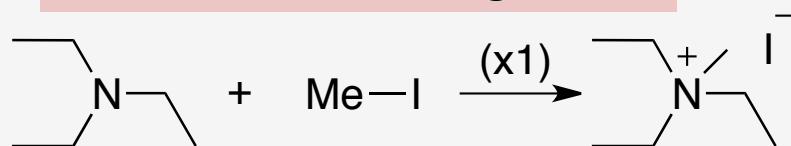
En la figura de arriba se detalla la estructura de unos pocos heterociclos saturados y aromáticos, quizás los más habituales. Se recomienda repasar los conceptos previos de estructura y enlace para conocer y comprender la hibridación, enlace y geometría que presentan los heteroátomos en estos compuestos.

Los heterociclos nitrogenados

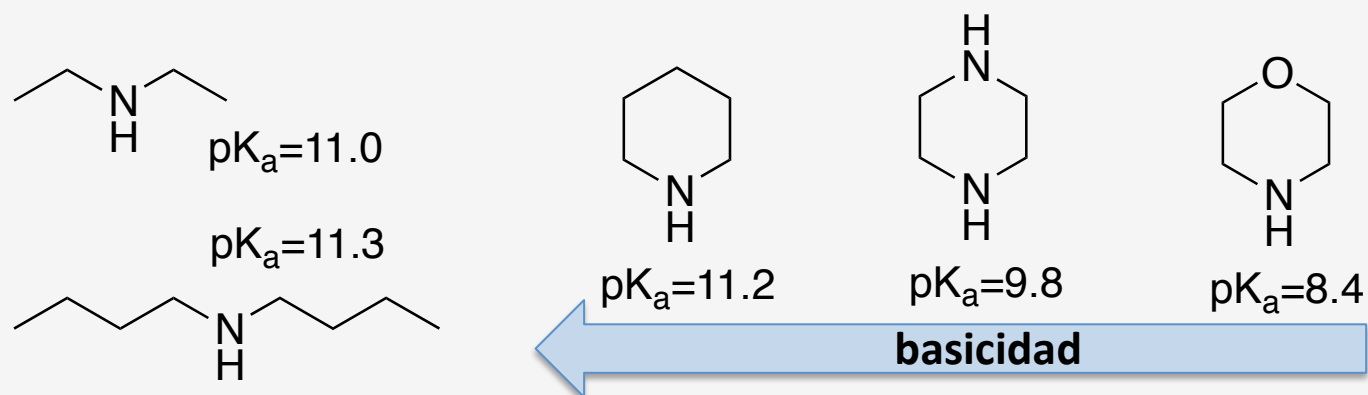
Las aminas cíclicas pueden ser sometidas a las mismas reacciones que sus congéneres lineales. Es decir, pueden ser aciladas, alquiladas y empleadas en reacciones de adición a carbonilo, por ejemplo. Pero, ...



Los heterociclos nitrogenados



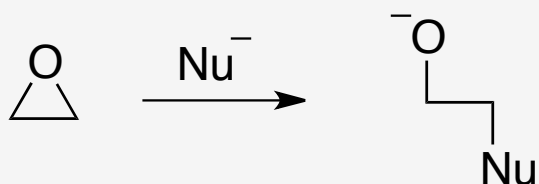
... sin embargo, los heterociclos nitrogenados son aminas más nucleófilas que las lineales, lo cual es resultado de una disminución en el impedimento estérico que las aminas cíclicas muestran debido al “plegamiento” de los sustituyentes dentro del esqueleto cíclico alejándose, por tanto, del centro de reacción. Por ejemplo la reacción de sustitución S_N2 de MeI con una amina es 63 veces más rápida con quinuclidina que con trietilamina. Esta mayor nucleofilia no se manifiesta, obviamente, en un proceso S_N1 (segundo ejemplo de la página anterior) ya que, en este caso, la reactividad viene marcada por la estabilidad del carbocatión intermedio generado, no por el nucleófilo.



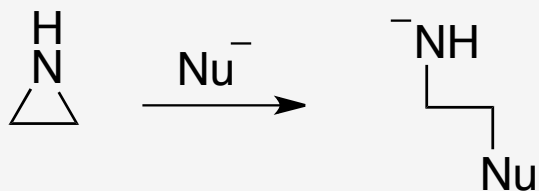
Sin embargo, al ser el protón el electrófilo más pequeño posible, las aminas alifáticas y cíclicas son de similar basicidad; no se manifiestan efectos estéricos. Contrariamente, la presencia de un segundo heteroátomo sí hace disminuir la basicidad debido al efecto inductivo atractor que ejerce.

Los heterociclos nitrogenados

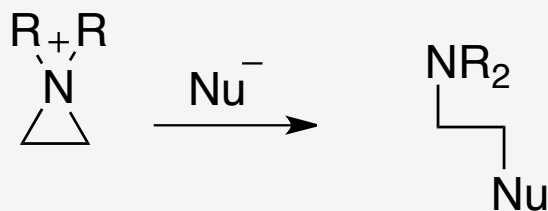
Las aziridinas pueden ser abiertas por nucleófilos de modo similar a los epóxidos sólo en el caso de que se hallen cuaternizadas.



A pesar de que un alcóxido es un mal grupo saliente, la apertura de un epóxido en medio básico mediante una vía S_N2 está favorecida por la liberación de tensión que implica la apertura del anillo oxiránico.



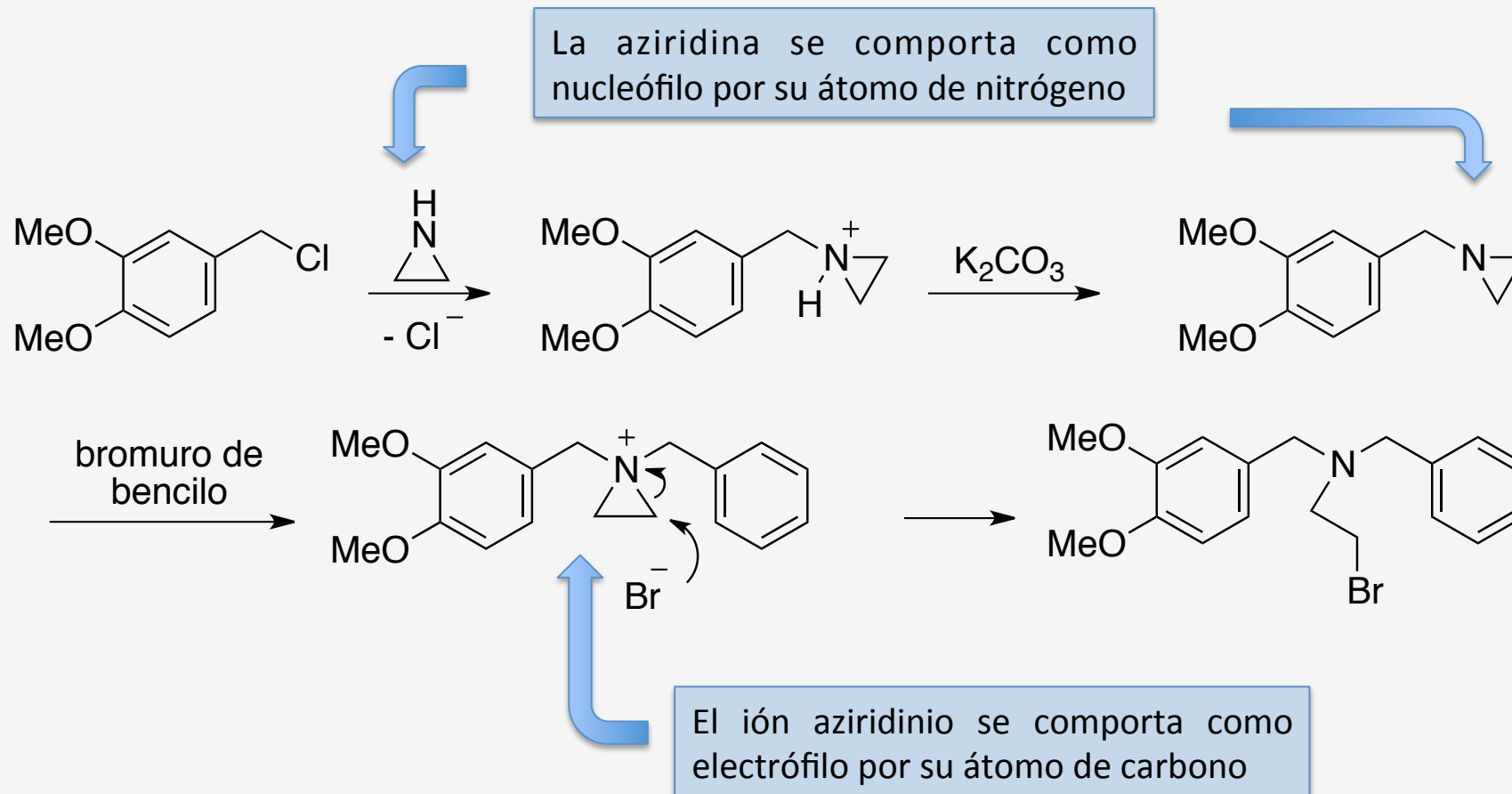
La mayor basicidad de un amiduro en relación a un alcóxido hace que aquél sea un pésimo grupo saliente, por lo que las aziridinas no mostrarán ninguna facilidad para reaccionar con nucleófilos.



Sin embargo, al estar su átomo de nitrógeno cuaternizado, la apertura de un aziridinio deja un resto amino neutro como grupo saliente. El proceso está ahora mucho más favorecido.

Los heterociclos nitrogenados

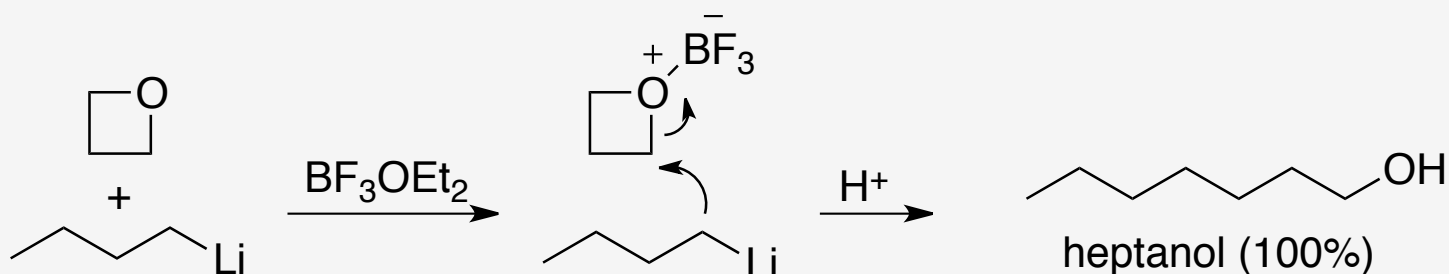
Las aziridinas pueden ser abiertas por nucleófilos de modo similar a los epóxidos sólo en el caso de que su átomo de nitrógeno se halle cuaternizado.



Los heterociclos oxigenados

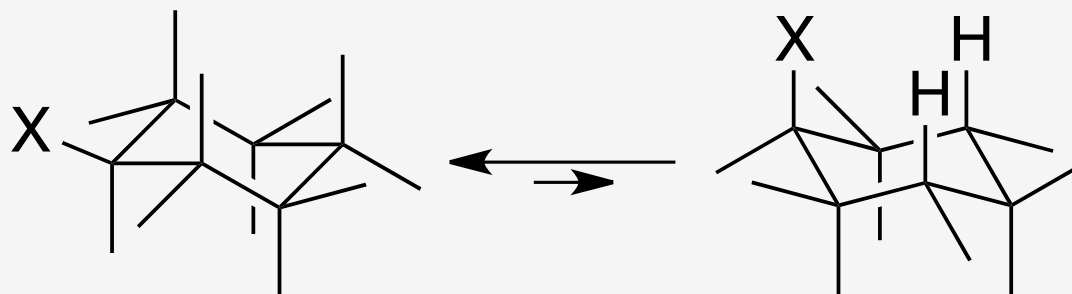
(1) La reactividad básica de los epóxidos ya está estudiada. Se recomienda repasar, de cursos previos, su formación y las reacciones para su apertura, en medio ácido y básico, así como las implicaciones estereoquímicas en cada caso. La liberación de tensión anular que ocurre en su apertura supone el motor de la reacción.

(2) Los heterociclos oxigenados superiores, al igual que los éteres lineales, son poco reactivos y, de hecho, suelen emplearse como disolventes (Et₂O, THF). Para hacerlos reaccionar hay que activarlos con ácidos de Lewis fuertes, muy comúnmente con trifluoruro de boro eterato.



Los heterociclos oxigenados

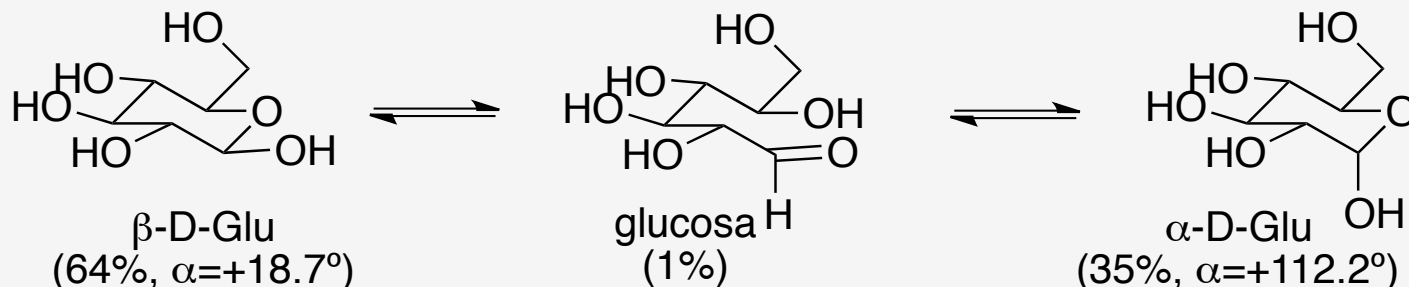
Cuando se comienza a estudiar las primeras nociones de análisis conformacional, se aprende que el ciclohexano tiene una gran tendencia a estabilizarse en forma de silla. En esa conformación característica quedaban definidas 6 posiciones ecuatoriales y otras 6 posiciones axiales. También se aprende que, en el caso de ciclohexanos sustituidos, los sustituyentes tienen tendencia a ubicarse en posiciones ecuatoriales. De otro modo, surgirían interacciones 1,3-diaxiales desestabilizantes. Pero éste no es el caso de los anillos de pirano sustituidos.



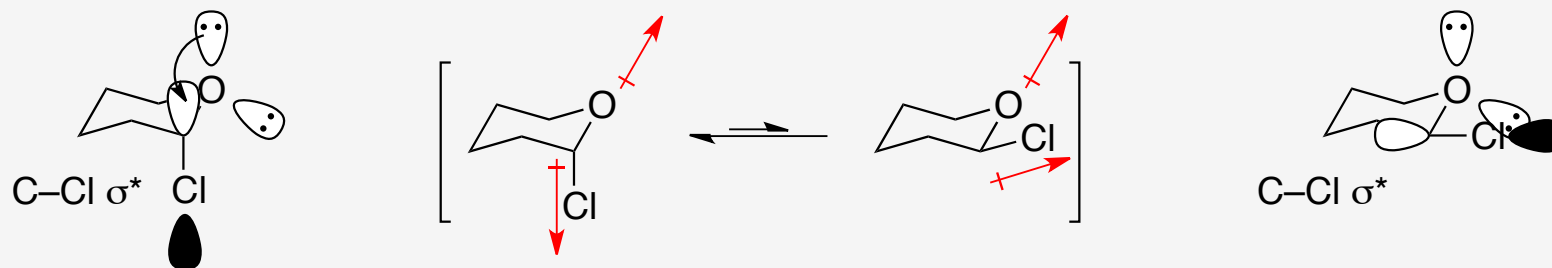
X	F	Cl	Br	OH	Me	Et	<u>i</u> Pr	<u>Bu</u>	<u>Ph</u>	CO ₂ H	CN
Kcal/mol	0.12	0.25	0.25	0.50	0.90	0.95	1.10	2.70	1.50	0.70	0.10

Esta tabla indica la contribución de cada tipo de sustituyente dispuesto con orientación axial al contenido energético de ese conformero en particular.

Los heterociclos oxigenados



La evidencia: La glucosa disuelta en agua se equilibra en estas tres formas. No obstante, la proporción del isómero α -D-Glu es mayor de lo esperado si aplicamos únicamente el criterio de la desestabilización que aporta un sustituyente ubicado en una posición axial. Ha de haber alguna otra razón que lo justifique. Un sustituyente electronegativo ubicado en la posición 2 en cualquier tetrahidropirano tenderá a orientarse en posición axial. A este fenómeno lo llamamos **efecto anomérico**.

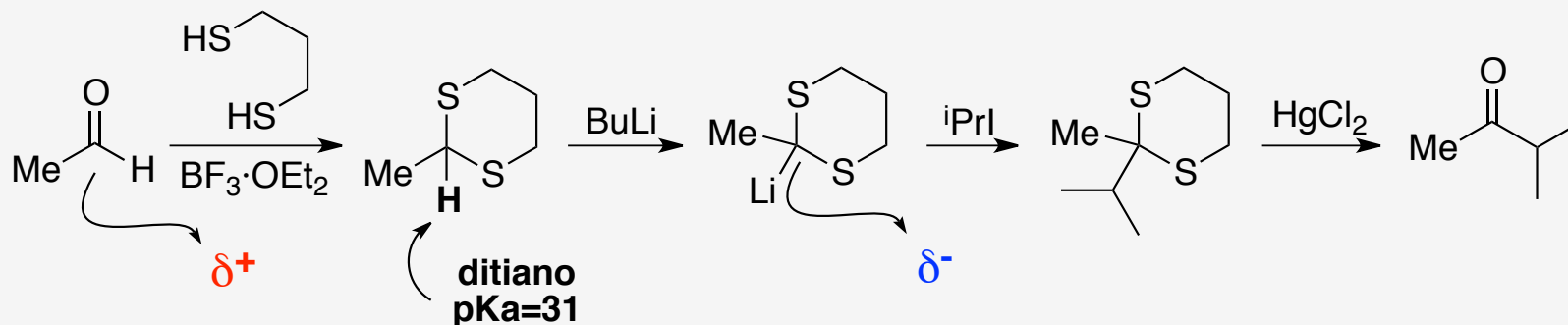


Las razones: (1) Se minimizan las interacciones entre los momentos dipolares de los enlaces implicados (Nota: recuerda cuál es la conformación favorecida en el 1-bromo-2-cloroetano y por qué); (2) Al disponerse paralelos los orbitales implicados, se permite cesión (deslocalización) de carga del par no enlazante del oxígeno hacia el orbital molecular antienlazante C-X vacío y más accesible energéticamente (Nota: compara este concepto con las implicaciones estereoquímicas en un proceso E2).

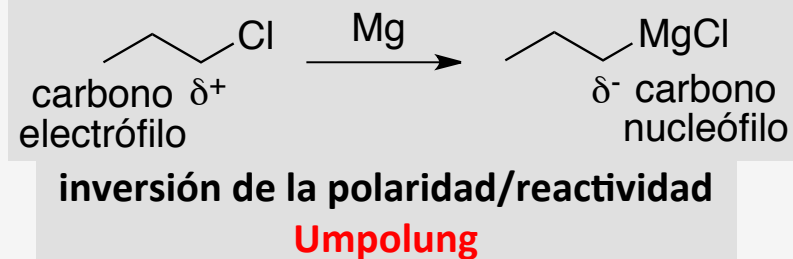
Los heterociclos azufrados

(1) Los átomos de azufre pueden estabilizar cargas negativas adyacentes. Si el pKa del CH₄ es de 65 (medido en DMSO), el del fenil metil tioéter es de 48. ¿La razón? La carga puede deslocalizarse sobre un orbital σ^* C–S.

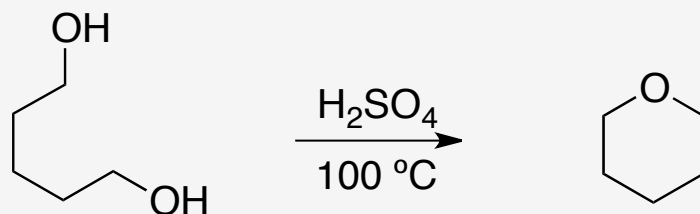
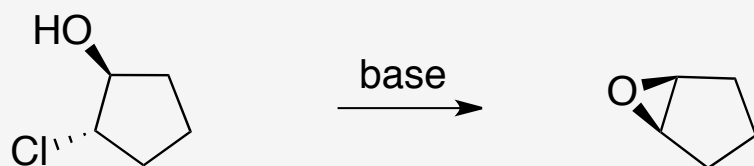
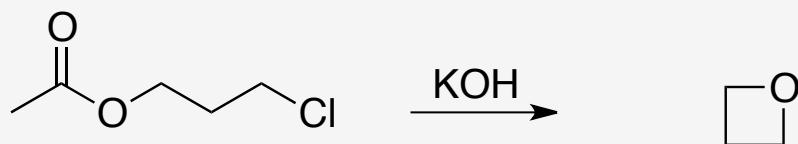
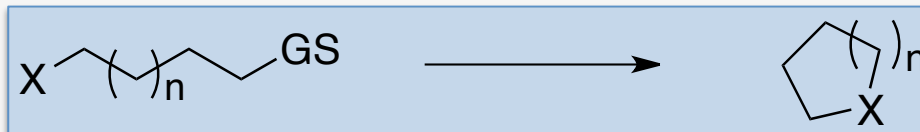
(2) ¿Y si son dos los átomos de azufre adyacentes a la posición a desprotonar?



En ese caso, la acidez del protón adyacente aumenta lo suficiente como para ser fácilmente desprotonado y, en su caso, empleado en un proceso de alquilación. Si el ditiano proviene, por ejemplo, del aldehído de la figura, habremos logrado una inversión de polaridad en ese carbono carbonílico. Se trata de otro ejemplo de “umpolung” que introdujimos en el tema anterior. Recuerda:



Construyamos heterociclos



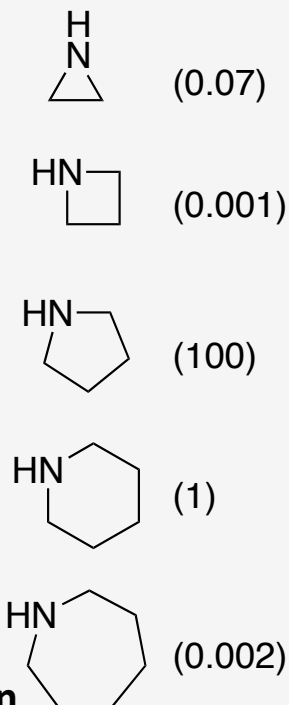
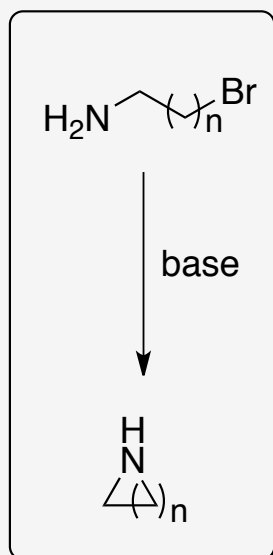
¿puedes describir mecanísticamente estos tres procesos?

Introduciremos en este apartado únicamente dos ideas fundamentales relacionadas con procesos de cierre de anillo a partir de sustratos lineales. De hecho, la presencia de heteroátomos facilita el diseño de un proceso de ciclación otorgándole, generalmente, el papel de nucleófilo.

No obstante, la construcción de heterociclos basada en la unión de dos fragmentos es, probablemente, una estrategia mucho más común que la anterior, pero por su dificultad y, sobre todo, por el volumen de información que requiere para su comprensión escapa del nivel de este curso. Una excepción serán las cicloadiciones dipolares que se tratarán en el siguiente tema.

TEMA 4. HETEROCICLOS
Heterociclos saturados.

Construyamos heterociclos



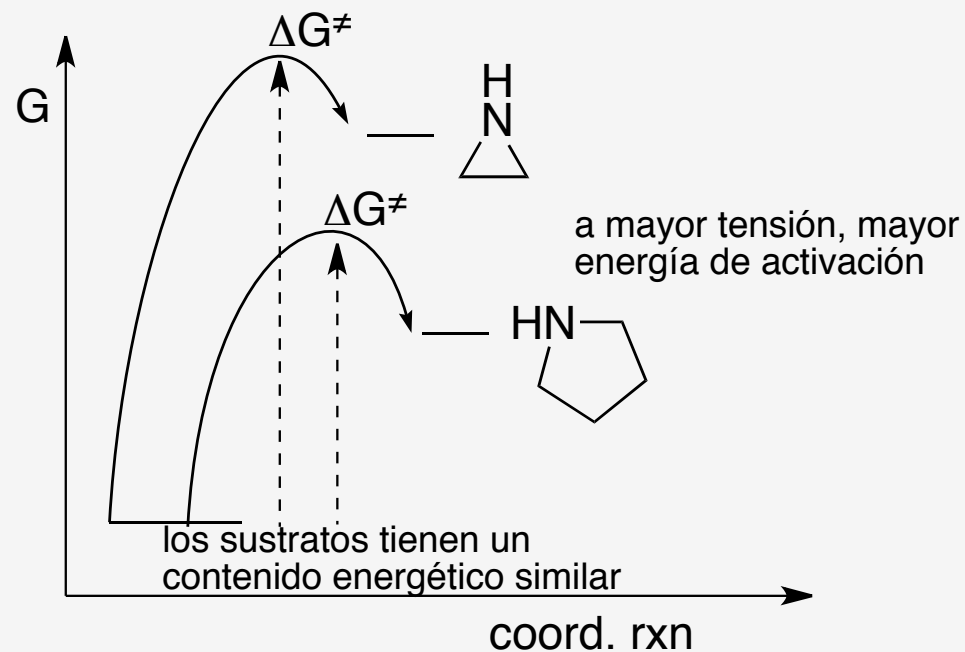
5 > 6 > 3 > 7 > 4

velocidad de reacción

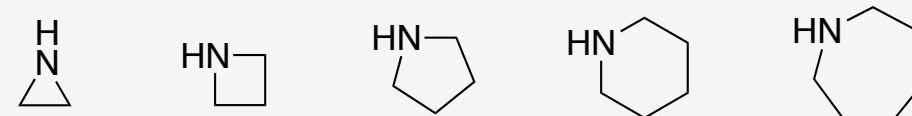
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

Cuanto mayor sea la longitud de cadena en el sustrato, mayor será la pérdida de entropía en el producto de ciclación. Cuanto menor sea la longitud de cadena en el sustrato, mayor será la tensión generada en el producto final.

El éxito en la ciclación depende de un compromiso entre factores entálpicos y entrópicos.



ΔH^\ddagger favorable y ΔS^\ddagger desfavorable

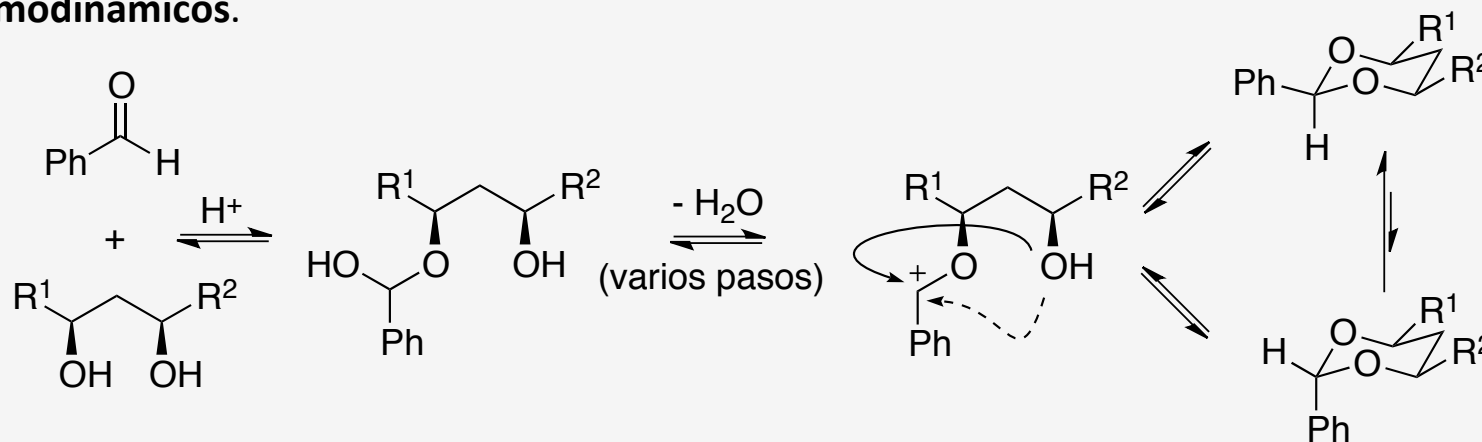


ΔH^\ddagger desfavorable y ΔS^\ddagger menos desfavorable

Nota: el perfil energético de la figura no pretende representar un proceso concertado (una etapa); simplemente restringimos la discusión a lo que ocurre en esa primera etapa, en donde la cinética de la ciclación queda determinada.

Construyamos heterociclos

El ejemplo anterior trataba de **aspectos cinéticos** (ΔH^\ddagger , ΔS^\ddagger), pero en el proceso de ciclación también pueden regir criterios de estabilidad del producto final, es decir, de **aspectos termodinámicos**.

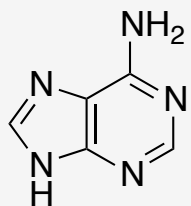


Hay reacciones de formación de anillos que están sujetas a control termodinámico (recuerda el caso de la glucosa), es decir, a la diferente estabilidad de los productos que se relacionan.

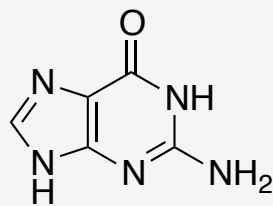
Es el caso de la formación del acetal del benzaldehído a partir de un 1,3-diol. Sabemos que la formación de un acetal está sujeto a control termodinámico. Los equilibrios con los que describimos este proceso se desplazan hacia el producto (diastereoisómero, en este caso) que deje al grupo fenilo en posición ecuatorial, la más estable.

TEMA 4. HETEROCICLOS

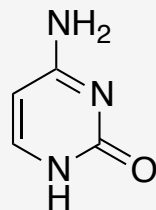
Heterociclos aromáticos.



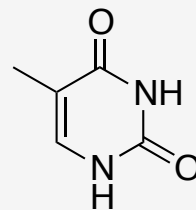
adenina



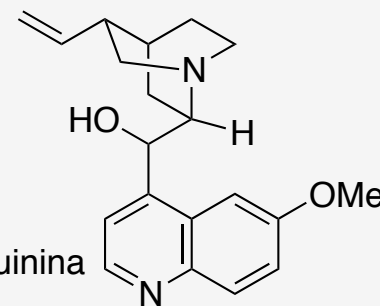
guanina



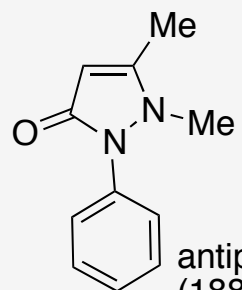
citrosina



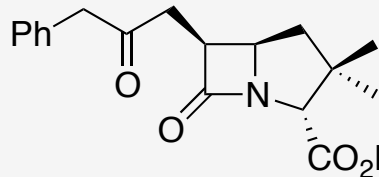
timina



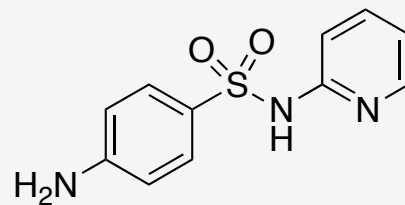
quinina



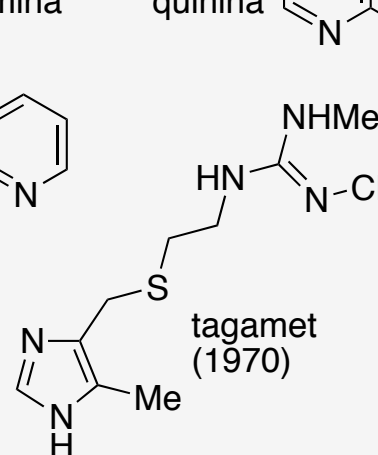
antipirina
(1887)



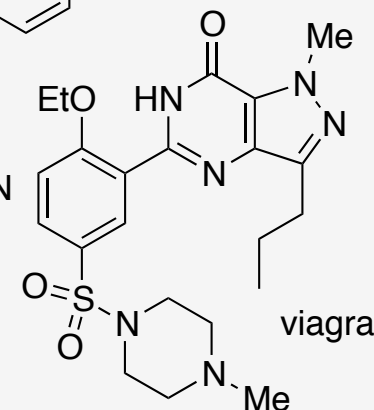
penicilina
(1928)



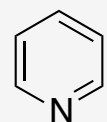
sulfapiridina
(1938)



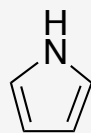
tagamet
(1970)



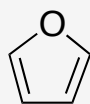
viagra



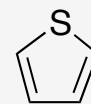
piridina



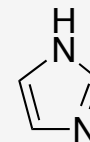
pirrol



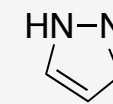
furano



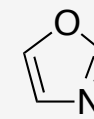
tiofeno



imidazol



pirazol



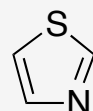
oxazol



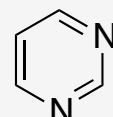
isoxazol



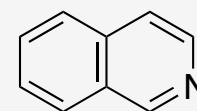
tiazol



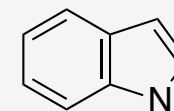
isotiazol



pirimidina



isoquinolina



indol

¿Cuándo un heterociclo es aromático?

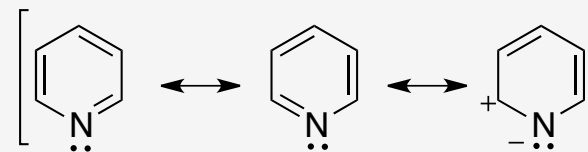
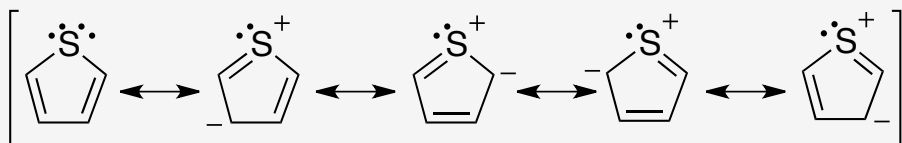
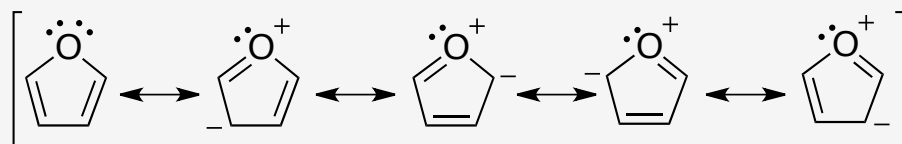
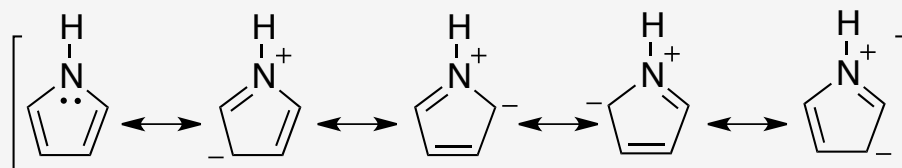
La definición de aromaticidad para un compuesto heterocíclico no es diferente a la que ya conocemos para el benceno, es decir, será un compuesto cíclico plano con $4n+2$ electrones π (6, 10, 14, ...) ubicados en un sistema conjugado (regla de Hückel).

Esta definición teórica tiene también su apoyo en evidencias experimentales:

- (1) una mayor estabilidad;
- (2) longitudes de enlace constantes;
- (3) tendencia a dar reacciones de sustitución y no de adición con electrófilos;
- (4) desapantallamiento acentuado de los protones unidos a él en RMN de protón;
- (5) intensas absorciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en espectroscopía UV;
- (6) tensiones C–H en IR por encima de 3000 cm^{-1} y otras bandas propias de sistemas aromáticos.

Los pares de electrones no enlazantes que los heteroátomos aporten al conjunto de $4n+2$ también serán π en su representación deslocalizada para esa forma resonante.

¿Cuándo un heterociclo es aromático?



La deslocalización propia de los electrones en un sistema aromático se visualiza fácilmente en sus formas resonantes. Pero, en ellas vemos una diferencia significativa entre el pirrol, furano y tiofeno, por una parte, y la piridina, por otra.

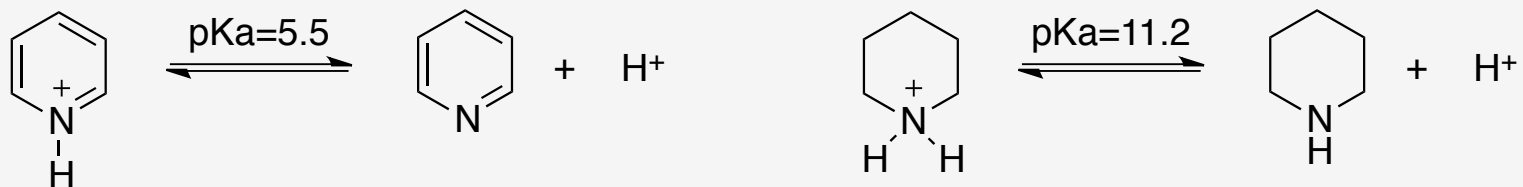
En los primeros, el par de electrones no enlazante del heteroátomo forma parte del conjunto ($4n+2$) y, por lo tanto, el anillo recibe esos electrones. De hecho, en las formas resonantes con separación de carga, la carga negativa se distribuye en el ciclo. Decimos que se trata de un **heterociclo π excedente**; tenemos 6 electrones distribuidos en 5 átomos. Sin embargo, el nitrógeno de la piridina no aporta electrones al sistema. Al contrario, los retira por inducción, y por resonancia queda déficit de carga en el anillo. Es un **heterociclo π deficiente**. (Excedente o deficiente en relación al benceno).

A partir de esta idea podemos predecir el comportamiento de este tipo de heterociclos frente a dos reacciones que conocemos: la sustitución electrófila aromática y la sustitución nucleófila aromática.

La piridina

(1) Por ser deficiente mostrará una menor reactividad que el benceno para la reacción de sustitución electrófila aromática. Su carácter es comparable al del nitrobeneno.

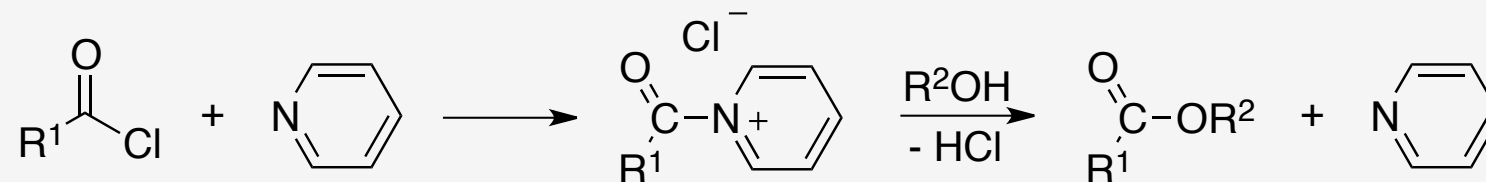
(2) La piridina será una base mucho más fuerte que los otros tres heterociclos porque su par de electrones libre no está involucrado en el sistema aromático y, por lo tanto, estarán más accesibles para reaccionar con un protón. Sin embargo, la piridina no es una base tan fuerte como la piperidina, lo cual puede explicarse en relación a la diferente hibridación de los átomos de nitrógeno en cada caso. (*)



(*) Compara esta explicación con la diferente acidez de los hidrógenos unidos a carbonos sp³, sp² y sp en metano, eteno y etino, respectivamente.

La piridina

(3) Además de carácter básico, la piridina tiene carácter nucleófilo marcado en su nitrógeno, no en el anillo (no conduce fácilmente a procesos de sustitución electrófila aromática).

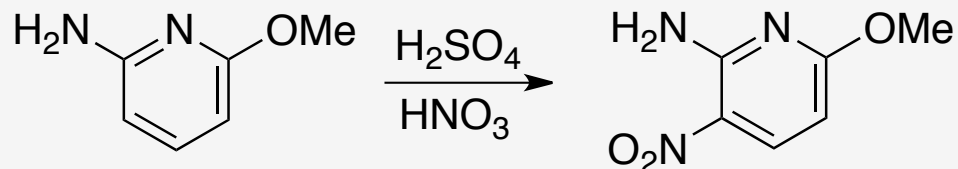


A diferencia de los nucleófilos no aniónicos comunes (agua, alcoholes, aminas), la piridina conduce a productos de sustitución iónicos ya que no tiene un hidrógeno adicional que perder. Eso significa, como en el caso de la figura, que el producto resultante contiene un excelente fragmento electrófilo (el carbono carbonílico) y un excelente grupo saliente (la molécula neutra de piridina). De hecho, el proceso descrito en la figura es muy común para reacciones de acilación en las que la piridina (o también la 4-N,N-dimetilpiridina DMAP) actúan como catalizadores.

El esquema anterior ha de completarse con la presencia estequiométrica de una base (triethylamina, muy comúnmente). En su ausencia, el HCl liberado protonaría la piridina y anularía su actividad catalítica.

La piridina

(4) Insistamos en la idea anterior. En términos orbitálicos podemos explicar la baja nucleofilia del anillo de piridina considerando que la presencia de un heteroátomo (más electronegativo que el carbono) hace disminuir el nivel energético de todos los orbitales.

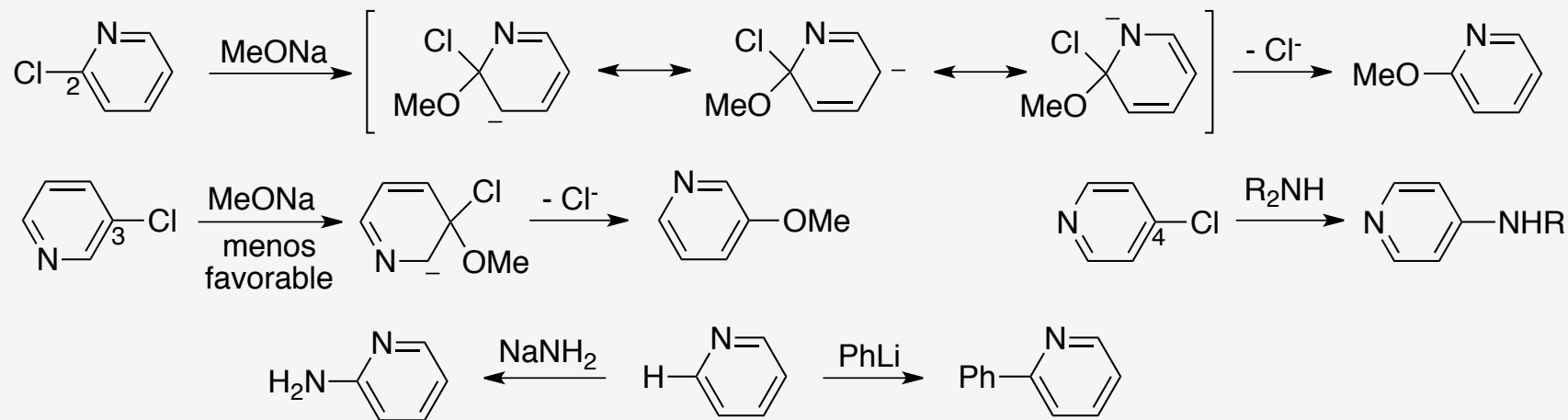


Un HOMO de menor energía resulta en una disminución de la nucleofilia (con respecto al benceno), pero un LUMO de menor energía resulta en un aumento de la electrofilia (con respecto al benceno). Ello significa que la piridina no podrá ser atacada por un electrófilo, no podrá experimentar reacciones de sustitución electrófila aromática (Friedel-Crafts, halogenación, nitración) a no ser que se encuentre muy activada por grupos dadores.

El sustrato de la figura porta dos grupos dadores por resonancia que enriquecen el sistema aromático y compensan, por tanto, la inercia de la piridina frente a procesos de S_EAr .

La piridina

(5) Pero, por la misma razón (la disminución del nivel energético del LUMO), la piridina sí será un buen sustrato para conducir a procesos de sustitución nucleófila aromática, como lo eran sistemas bencénicos muy desactivados como el nitrobenzeno, especialmente en sus posiciones 2 y 4. Esto es debido a que en esas posiciones la carga negativa que queda alojada en el anillo puede deslocalizarse sobre el átomo de nitrógeno, el más electronegativo.

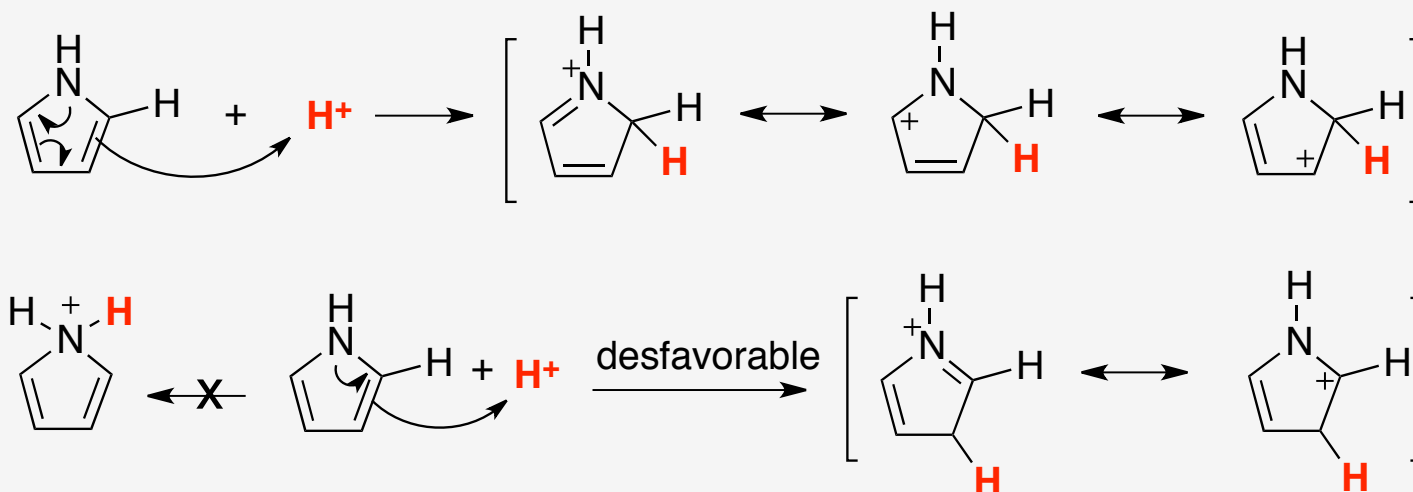


Empleando nucleófilos poderosos (amiduro o fenillitio) la reacción transcurre sobre simple piridina.

El pirrol

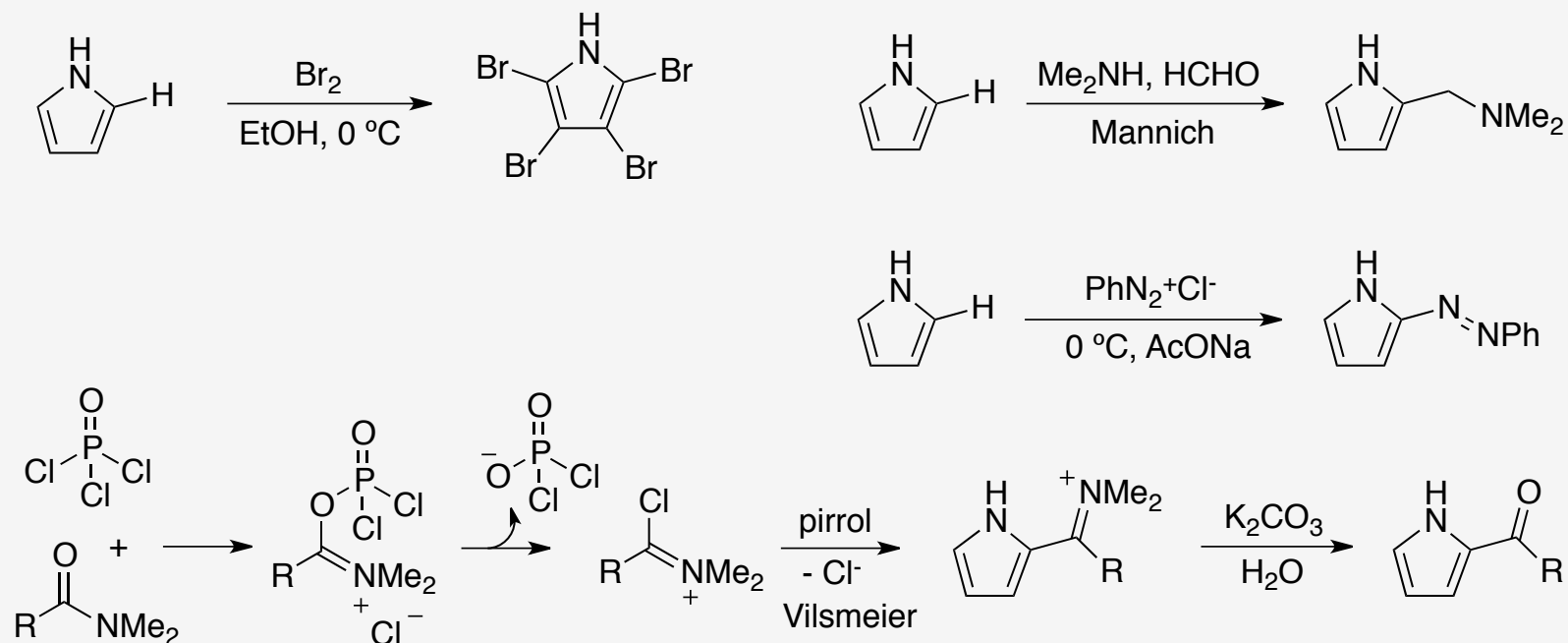
(1) El pirrol es un heterociclo aromático π excedente. Va a tener tendencias opuestas a la piridina en cuanto a su reactividad.

(2) Cuando actúa como una base no se protona sobre el nitrógeno, como la piridina, sino sobre el carbono adyacente. En particular, el tratamiento de pirrol con cantidades catalíticas de H_2SO_4 conduce a su polimerización por las posiciones 2,2.



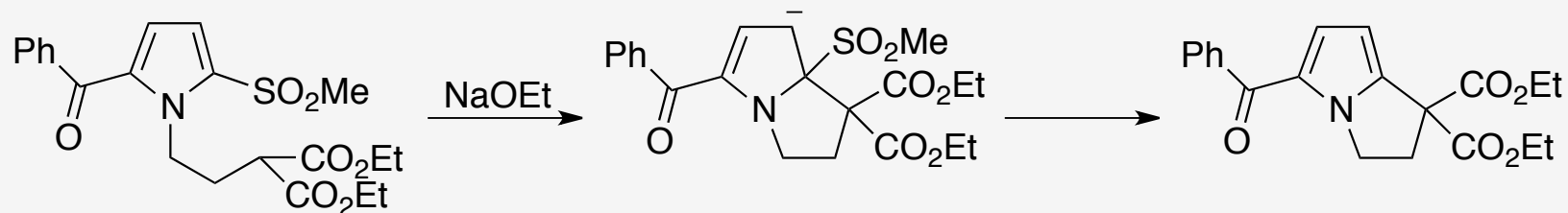
El pirrol

(3) Esa tendencia a protonarse el pirrol en la posición 2 es la misma que la que se observa en su reacción con cualquier otro electrófilo. Su mayor reactividad en comparación con el benceno se manifiesta en el hecho de que no requiere de ácidos de Lewis que catalicen el proceso S_EAr .



El pirrol

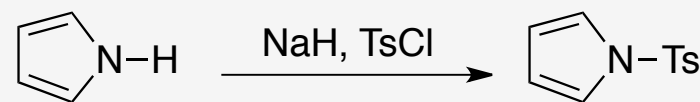
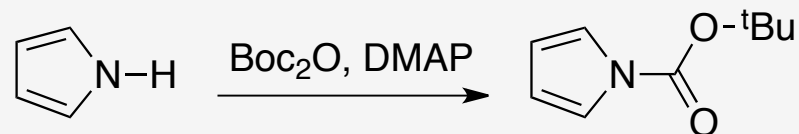
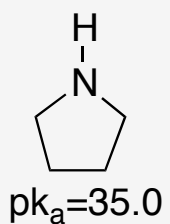
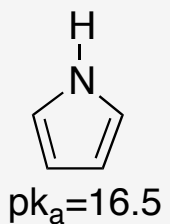
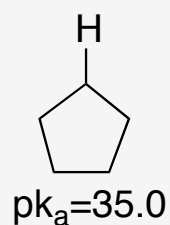
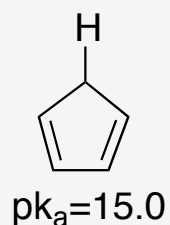
(4) Por las razones ya comentadas, el pirrol sólo conducirá a procesos de S_NAr si está fuertemente desactivado. Estos grupos pueden ser el carbonilo, el nitro o el sulfonilo, por ejemplo.



En el ejemplo de la figura se aplica esta idea a la preparación de un intermedio sintético para la preparación del analgésico ketorolac. El intermedio carbaniónico resultante del primer ataque está estabilizado en varias formas resonantes por lo que el proceso global está muy favorecido.

El pirrol

(5) Si el pirrol se protona, acila, nitra, broma o, en general, reacciona con cualquier electrófilo por su posición 2, ¿qué debemos hacer para que reaccione sobre el nitrógeno? Pues llevar a cabo la reacción en medio básico, y generando el anión nitrogenado.



En los cuatro casos de arriba vemos cómo la aromaticidad del anión resultante hace que la acidez del ciclopentadieno y del pirrol sea muy superior a la de sus análogos saturados. Así, NaH o bases más débiles (DMAP) pueden ser usadas para acilar o alquilar el nitrógeno del pirrol.

El furano y el tiofeno

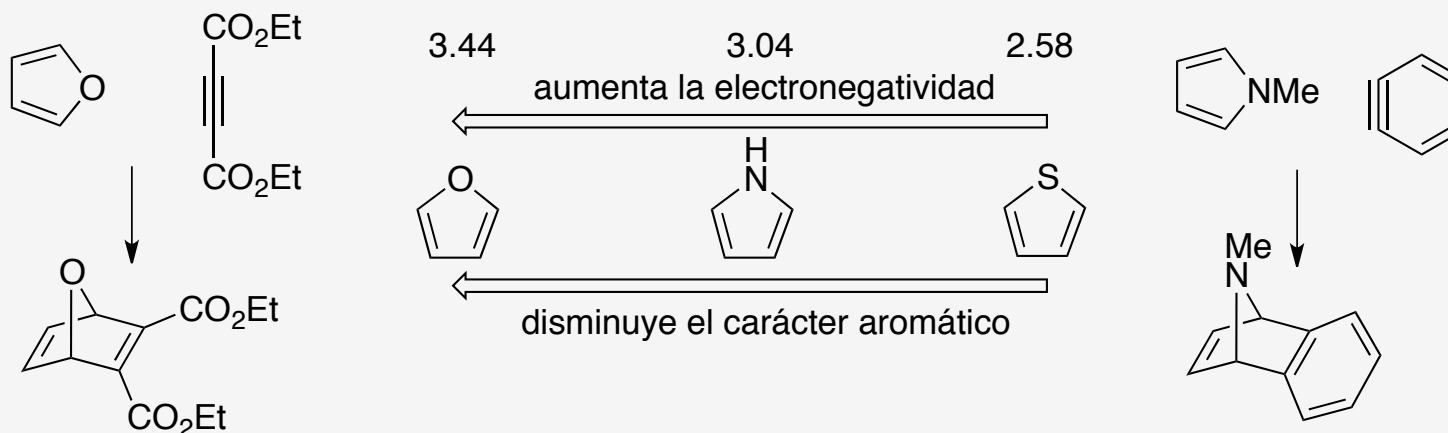
(1) Tanto el furano como el tiofeno experimentan fácilmente procesos de S_EAr , aunque no tan fácilmente como el pirrol. El nitrógeno es un átomo más dador. En esa tendencia le sigue el oxígeno y, finalmente, el azufre (de hecho el tiofeno es similar al benceno en cuanto a reactividad).

La razón de ello es que el azufre deslocaliza sus electrones no enlazantes por el anillo de modo menos eficiente ya que están alojados en un orbital 3p y no 2p, como es el caso del nitrógeno o azufre. Aun así, el furano y el tiofeno se nitrán en las condiciones habituales y se acilan con anhídridos (con ayuda de un ácido de Lewis como el $ZnCl_2$, no tan fuerte como el $AlCl_3$) principalmente en su posición 2.

El furano y el tiofeno

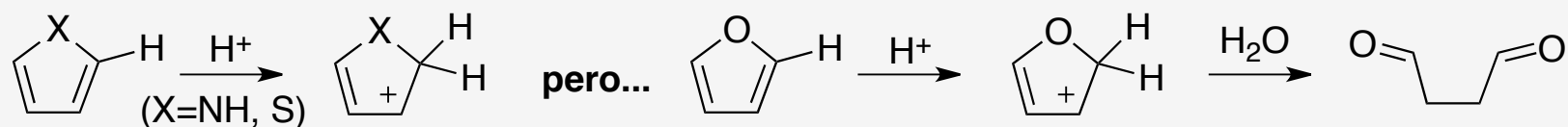
(2) El concepto de aromaticidad no es absoluto, es decir, no se trata de asumir que un compuesto es o no es aromático y, si lo son, lo son en la misma medida. No. La aromaticidad es un concepto que ha de relacionarse con la estabilidad adicional que se adquiere con los átomos ordenados y enlazados de un determinado modo, y se puede graduar.

Por ello, la aromaticidad de los heterociclos se ordena en orden inverso a la electronegatividad de los átomos. Esta situación explica por qué el furano da reacciones propias de los alquenos. Por ejemplo, el furano, y también el pirrol, puede reaccionar a través de un proceso de Diels-Alder como si fuera un dieno.



El furano y el tiofeno

(3) Otro ejemplo del carácter menos marcadamente aromático del furano, y en menor medida del tiofeno, es que puede sufrir reacciones de apertura de anillo.



(4) Finalmente, tratado con BuLi, el furano pueden conducir a los derivados litiados, también en posición 2 como resultado de la coordinación previa Li–O entre ácido y base de Lewis, respectivamente.

