

# FUNDAMENTOS DE QUIMICA HETEROCICLICA

Paquette

[medilibros.com](http://medilibros.com)



LIMUSA

presentan los métodos de síntesis de oxiranos, aziridinas y episulfuros según métodos generales de formación. Las reacciones se estudian de manera similar. En el capítulo 10 se observa una alteración de estilo aún mayor en la presentación. Cualquier comentario y sugerencia constructiva respecto a estas innovaciones serán bienvenidos.

Los ejercicios de problemas, tomados de la bibliografía disponible, están después de cada capítulo, con excepción del capítulo 11. Se observará que muchos pueden resolverse con los conocimientos expuestos en el texto, aunque hay algunos más difíciles. En resumen, se desea que los ejercicios sean interesantes, estimulantes y que planteen un reto en su resolución; para que los estudiantes no se sientan frustrados, hay referencias bibliográficas en cada caso.

Escribir este libro hubiese sido muy laborioso sin contar con los diversos trabajos especializados de química heterocíclica disponibles. Se han incorporado referencias amplias a dichos trabajos para que se pueda tener acceso con facilidad a temas más avanzados.

Agradezco de manera especial al Profesor James A. Moore la lectura del manuscrito y su importante contribución a la versión final del texto ya que hizo innumerables comentarios penetrantes e inteligentes. La tarea de leer las diversas pruebas del texto en distintas etapas de preparación se simplificó gracias a los esfuerzos de los señores Donald Kuhla y Robert L. Haluska, quienes en la actualidad son estudiantes de posgrado del Departamento de Química. Por último, quiero expresar de manera especial mi gratitud a la señorita Donna Winkel, que no sólo transcribió el manuscrito en su totalidad, sino también comprobó muchas referencias e hizo sugerencias de gran utilidad.

Leo A. Paquette

*Columbus, Ohio*

# Contenido

<b>Prólogo del editor</b>	<b>7</b>
<b>Prólogo</b>	<b>9</b>
<b>1 Anillos de tres miembros con un heteroátomo</b>	<b>17</b>
Métodos de síntesis	18
Inserción directa del heteroátomo a un doble enlace carbono-carbono	18
Reacciones de inserción del metileno	22
Métodos de ciclización	25
Reacciones de condensación	36
Reacciones	39
Apertura nucleofílica del anillo	39
Apertura electrofílica del anillo	44
Otros procesos de apertura del anillo	48
Reacciones con extrusión del heteroátomo	51

Transposiciones	54
Ejercicios	58
Referencias y notas	65
<b>2 Anillos de tres miembros con dos heteroátomos</b>	<b>75</b>
Métodos de síntesis	75
Reacciones	78
Reacciones con fisión del anillo	78
Reacciones con retención del anillo	83
Ejercicios	84
Referencias y notas	85
<b>3 Anillos heterocíclicos de cuatro miembros</b>	<b>87</b>
Métodos de síntesis	88
Reacciones de ciclización	88
Rutas de combinación directa	95
Reacciones	99
Apertura electrofílica de anillos	100
Apertura nucleofílica de anillos	102
Ejercicios	105
Referencias y notas	108
<b>4 Furano, pirrol y tiofeno</b>	<b>113</b>
Métodos de síntesis	117
Síntesis de Paal-Knorr	119
Síntesis de furano de Feist-Benary y síntesis de pirroles de Hantzsch	120
Síntesis de pirroles de Knorr	121
Síntesis de tiofenos de Hinsberg	123
Empleo de ésteres acetilendicarboxílicos	124
Reacciones	125
Sustituciones electrofílicas	125
Sustituciones nucleofílicas y por radicales	136
Ruptura del anillo y reacciones de adición	143
Ejercicios	146
Referencias y notas	150

<b>5</b>	<b>Anillos heterocíclicos condensados de cinco miembros</b>	<b>157</b>
	Métodos de síntesis	159
	Síntesis de indoles de Fischer	159
	Síntesis de indoles de Madelung	161
	Síntesis de indoles de Reissert	162
	Síntesis de indoles de Nenitzescu	163
	Síntesis de indoles de Bischler	165
	Síntesis de benzofurano y benzo [b] tiofeno	166
	Reacciones	168
	Sustitución electrofílica	168
	Sustituciones nucleofílicas y por radicales	175
	Ejercicios	180
	Referencias y notas	183
<b>6</b>	<b>Azoles</b>	<b>189</b>
	Métodos de síntesis	192
	Azoles 1,2	192
	Azoles 1,3	196
	Reacciones	199
	Sustitución electrofílica	199
	Sustituciones nucleofílicas y por radicales	204
	Sales de azolio cuaternarias	209
	Reactividad de las cadenas laterales	212
	Ejercicios	217
	Referencias y notas	220
<b>7</b>	<b>El grupo de las piridinas</b>	<b>225</b>
	Métodos de síntesis	228
	Reacciones	231
	Sustitución electrofílica	231
	Sustitución nucleofílica	237
	Sustitución por radicales	245
	Reactividad de las cadenas laterales	246
	Ejercicios	261
	Referencias y notas	265

<b>8</b>	<b>Quinolina e isoquinolina</b>	<b>273</b>
	Métodos de síntesis	274
	Síntesis de quinolinas de Skraup	274
	Síntesis de Friedlander y Pfitzinger	277
	Otras síntesis de quinolinas	278
	Síntesis de Bischler-Napieralski	281
	Síntesis de Pictet-Spengler	284
	Síntesis de Pomerantz-Fritsch	285
	Reacciones	286
	Sustitución electrofílica	286
	Sustitución nucleofílica y por radicales	288
	Reactividad de las cadenas laterales	292
	Ejercicios	299
	Referencias y notas	302
<b>9</b>	<b>Diazinas y s-Triazina</b>	<b>307</b>
	Métodos de síntesis	310
	Reacciones	318
	Sustitución electrofílica	318
	Sustitución nucleofílica	320
	Reactividad de cadenas laterales	325
	Ejercicios	328
	Referencias y notas	331
<b>10</b>	<b>Otros principios de síntesis de heterociclos</b>	<b>335</b>
	Reacciones de cicloadición	335
	Isomerizaciones de enlace-valencia	341
	Condensaciones de enaminas	344
	Ejercicios	351
	Referencias y notas	354
<b>11</b>	<b>Algunos heterociclos de interés biológico</b>	<b>357</b>
	Antibióticos $\beta$ -lactámicos	357
	Porfirinas	358

Contenido	15
Productos naturales relacionados con el indol	363
Compuestos derivados de la piridina: las coenzimas piridínicas	367
Tiamina y productos naturales relacionados con pirimidina y la purina	372
Sistema del anillo pteridínico: ácido fólico y riboflavina	378
Referencias y notas	380
<b>Apéndice: Nomenclatura de los compuestos heterocíclicos</b>	<b>383</b>
<b>Índice</b>	<b>389</b>

8/209

8/209

8/209

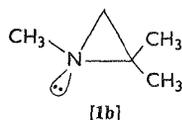
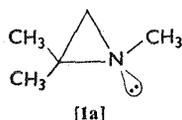
8/209

# 1

## Anillos de tres miembros con un heteroátomo

La característica principal de los anillos de tres miembros con un heteroátomo es su reactividad ante gran diversidad de reactivos, efecto provocado sin duda por la compresión de ángulos de enlace que forzosamente se observa en estas moléculas. La introducción de un doble enlace sirve para aumentar la tensión del sistema que se esté estudiando. Así, las aziridinas tienen mayor reactividad que las aminas comunes, y las 1H-azirinas aún no han sido sintetizadas (aunque se conocen las 2H-azirinas, ver páginas 31-34).

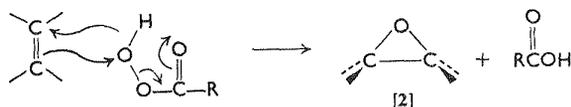
De los tres compuestos saturados análogos, epóxidos, aziridinas y episulfuros, el segundo grupo resulta muy interesante debido a que el nitrógeno sustituyente no se encuentra en el mismo plano que el anillo, lo cual permite que derivados adecuados del mismo puedan separarse como enantiómeros ópticamente activos, por ejemplo [1a] y [1b]. No obstante, debido a la facilidad con que el nitrógeno experimenta inversión de configuración, el producto [1] existe a temperatura ambiente como una mezcla que se interconvierte con rapidez;<sup>1</sup> de hecho, la velocidad del proceso de inversión es tal, que las aziridinas sustituidas con asimetría molecular que puede atribuirse a nitrógeno trivalente, sólo pueden resolverse a temperaturas inferiores a  $-50^{\circ}$ .<sup>2</sup> Por otra parte, la inversión del nitrógeno en aziridinas se efectúa con suficiente lentitud (en sentido relativo) por debajo de la temperatura ambiente, como para permitir la determinación directa de la frecuencia de inversión por resonancia magnética nuclear (r.m.n).<sup>2,3</sup>



## MÉTODOS DE SINTESIS

### Inserción directa del heteroátomo en un doble enlace carbono-carbono

La preparación directa de epóxidos [2] a partir de olefinas puede efectuarse por diversos métodos; el que se emplea con más frecuencia y de aplicación general es la oxidación con perácido.<sup>4</sup> Entre los diversos perácidos que se han empleado con este fin, el ácido *m*-cloroperbenzoico es el agente oxidante más conveniente. Este reactivo se encuentra disponible en el comercio,<sup>6</sup> reacciona con velocidad algo mayor que los ácidos peracético y perbenzoico, y resulta ideal para epoxidaciones que requieren tiempo largo de reacción, debido a su excelente estabilidad.



Como los epóxidos sufren apertura de anillo con facilidad (ver página 39) en presencia de ácidos carboxílicos con la suficiente acidez, las reacciones que se efectúan con ácidos perfórmico, trifluoroperacético, monopermaleico y peracético (en soluciones no amortiguadas) por lo general producen formación de monoésteres de 1,2-dioles;<sup>7</sup> por tanto, estos reactivos resultan menos satisfactorios.

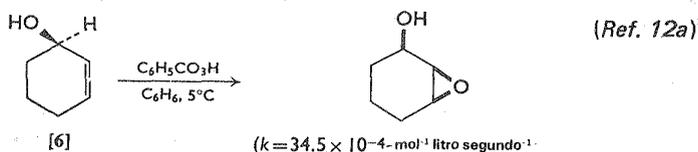
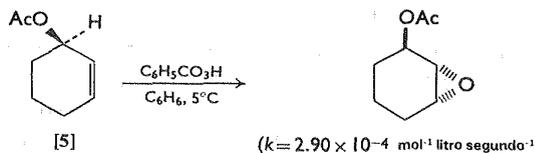
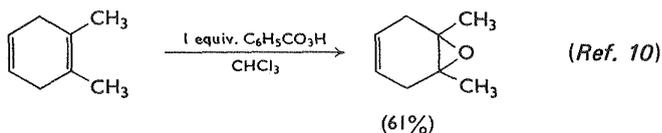
La reacción de epoxidación se efectúa mediante ataque electrofílico del perácido sobre el doble enlace, como se indicó con anterioridad.<sup>8</sup> Según este mecanismo, se ha demostrado ampliamente que la velocidad de epoxidación es muy sensible a la densidad electrónica en el doble enlace (Tabla 1-1). Así, mientras que la sustitución alquímica produce aumento pronunciado de la velocidad (las olefinas cíclicas se epoxidizan a velocidades comparables con las de análogos de cadena abierta), los dobles enlaces conjugados con anillos aromáticos reaccionan con mayor lentitud. Por consiguiente, la selectividad se logra con gran facilidad.

La oxidación de olefinas con perácidos es altamente estereoespecífica como lo demuestra el hecho de que el *cis*-cicloocteno produce [3] y el *trans*-cicloocteno produce [4].<sup>11</sup>

Debido a lo voluminoso del perácido en el estado de transición que lleva a la epoxidación, el ataque se efectúa por lo general por el lado de menor impedimento (por ejemplo, [5]).<sup>12</sup> No obstante, la dirección de ataque del perácido puede estar

Tabla 1-1 Secuencia de velocidades de reacción con ácido peracético<sup>9</sup>

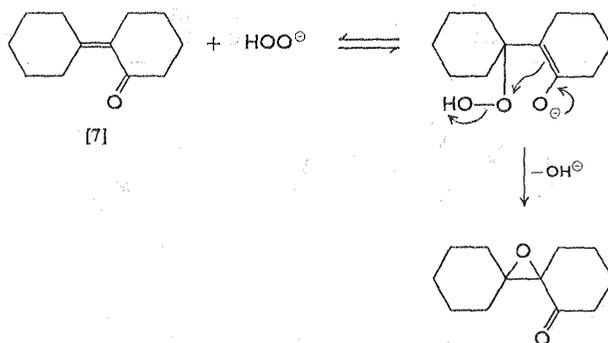
Compuesto	Velocidad	Compuesto	Velocidad
CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	1	R <sub>2</sub> C=CH <sub>2</sub>	500
RCH=CH <sub>2</sub>	24	R <sub>2</sub> C=CHR	6500
RCH=CHR	500	R <sub>2</sub> C=CR <sub>2</sub>	Muy rápida



influida por grupos polares. En el caso de [6], por ejemplo, el enlace de hidrógeno entre el grupo oxhidrilo y el perácido no sólo invierte la estereoquímica del ataque electrofílico, sino también produce aumento significativo de la velocidad.<sup>12a, b</sup>

Cuando el enlace olefínico se encuentra conjugado con un grupo que atrae electrones fuertemente, como el carbonilo o el ciano, la velocidad de epoxidación se hace más lenta, o la reacción deja de efectuarse. Para sistemas de este tipo se suele emplear la epoxidación con peróxido de hidrógeno alcalino. La reacción se efectúa mediante una adición de Michael del anión hidroperóxido al sistema

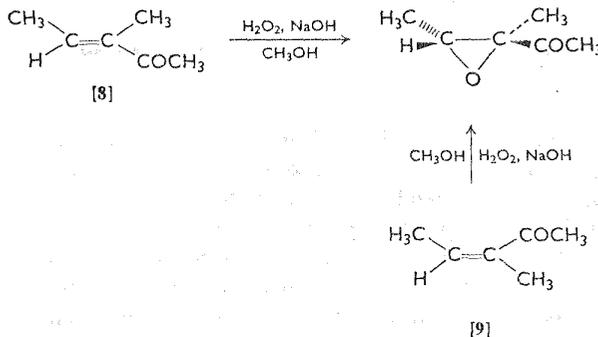
insaturado, seguida por desplazamiento intramolecular del ion oxhidrilo<sup>14</sup> como se ilustra en el caso de [7]. Existe una diferencia fundamental entre la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino y la epoxidación con perácido. Mientras que la segunda es estereoespecífica, la primera no lo es; sin embargo por lo general suele



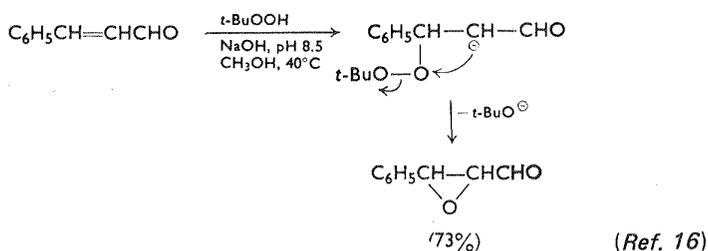
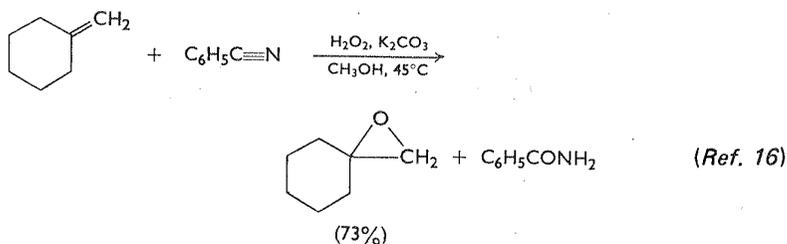
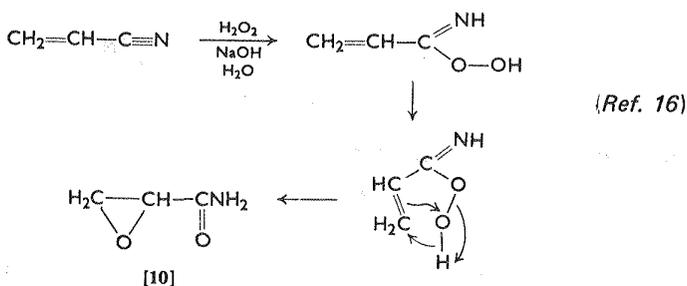
(Ref. 13)

formarse un solo epóxido, pero no guarda relación estereoquímica alguna con el reaccionante;<sup>4c</sup> por ejemplo, la oxidación con peróxido alcalino de las cetonas isómeras [8] y [9], produce el mismo epóxido.<sup>4c,15</sup>

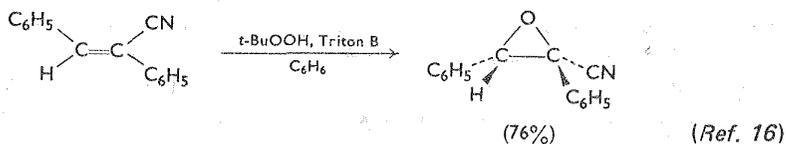
Los nitrilos  $\alpha, \beta$ -insaturados en estas condiciones, producen  $\alpha, \beta$ -epoxiamidas (por ejemplo [10]). Es probable que la reacción se efectúa vía un intermediario del ácido peroximídico que funciona como reactivo electrofílico.<sup>16</sup> El ácido peroximídico intermediario, derivado del benzonitrilo, epoxida con rapidez a las olefinas en condiciones neutras y podría emplearse para obtener epóxidos sensibles a ácidos.<sup>16</sup>



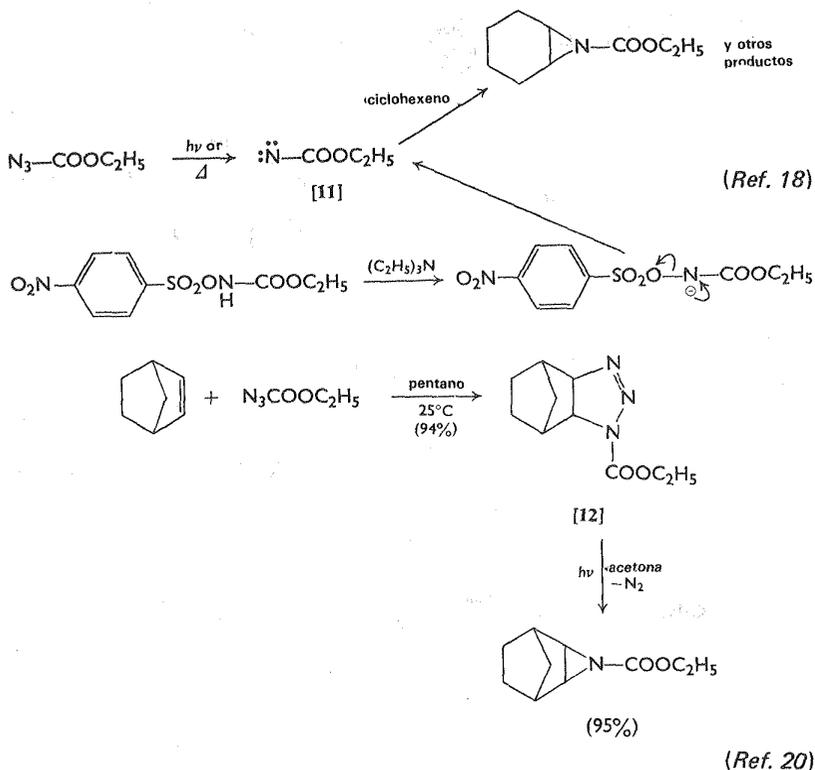
(Ref. 15)



Una variación importante del método del peróxido de hidrógeno alcalino es el uso del hidroperóxido de *ter*-butilo.<sup>16,17</sup> Con este agente la epoxidación de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados no produce hidratación del grupo ciano.



Las aziridinas pueden prepararse por inserción directa de nitrenos (por ejemplo [11]) a enlaces olefínicos.<sup>18</sup> No obstante, el empleo de nitrenos de alta energía produce la formación considerable de subproductos. En contraste, se puede preparar una aziridina pura permitiendo que la azida reaccione al principio con la

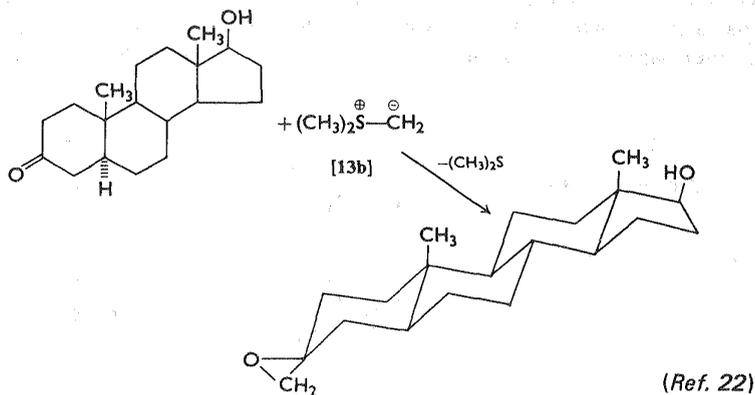
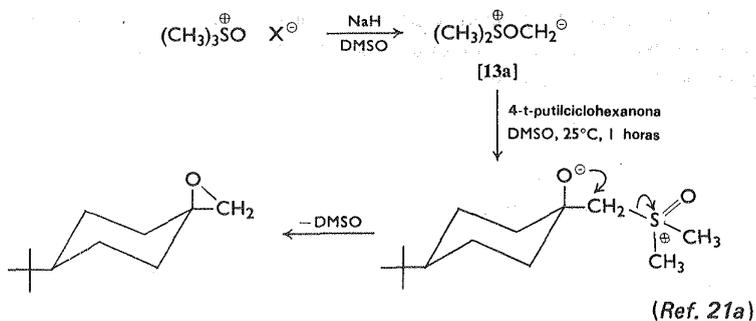


olefina mediante adición 1,3-dipolar<sup>19</sup> para formar una 1,2,3-triazolina (por ejemplo [12]), que después se puede descomponer en forma cuantitativa por radiación ultravioleta.<sup>20</sup>

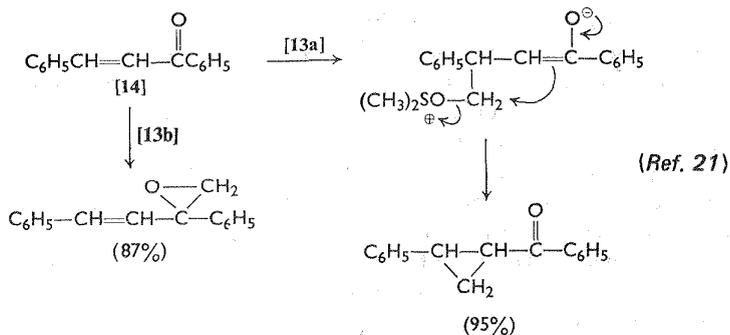
### Reacciones de inserción del metileno

La reacción del metiluro de dimetiloxosulfonio [13a] con aldehídos y cetonas aromáticos y no conjugados, produce la transferencia de un grupo metileno del fliido al grupo carbonilo y se obtienen epóxidos.<sup>21</sup> La transferencia de metileno se efectúa también con el metiluro de dimetilsulfonio, de mayor reactividad [13b], pero se observa una diferencia importante entre los dos reactivos. El ataque nucleofílico de [13a] sobre el grupo carbonilo suele efectuarse por el lado con menor impedimento para producir un enlace ecuatorial carbono-carbono, mientras que [13b] reacciona estereoespecíficamente en dirección opuesta. Esta inversión de estereoquímica se ha atribuido a la mayor estabilidad, menor reactividad y mayor volumen de [13a], en comparación con [13b].<sup>22</sup>

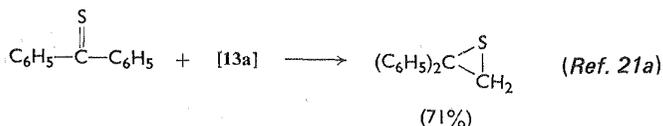
Otra diferencia fundamental entre estos fliidos se observa en su reacción con



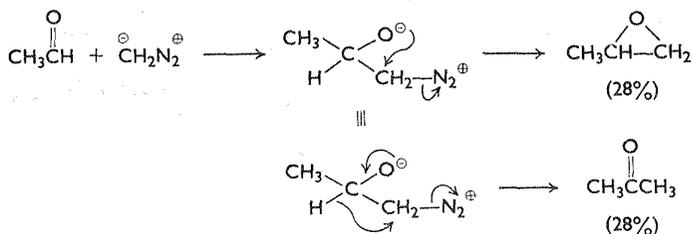
cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Así, la reacción de [13b] con benzalacetofenona produce sólo el epóxido correspondiente; no obstante, [13a] produce exclusivamente la ciclopropil cetona porque experimenta preferencialmente adición de Michael.<sup>21</sup>



Los episulfuros se pueden preparar por transferencia de metileno a tiocetonas, pero pruebas similares con uniones  $C=N$  produjeron diversos productos, y sólo uno de ellos fue una aziridina.<sup>21a</sup>



El diazometano y sus derivados reaccionan con muchos aldehídos y cetonas produciendo epóxidos, pero también se forman aldehídos y cetonas de cadena más larga, y puede ser difícil separar el óxido deseado de la mezcla. La reacción es muy sensible a la naturaleza del sustituyente y suele ser difícil predecir qué

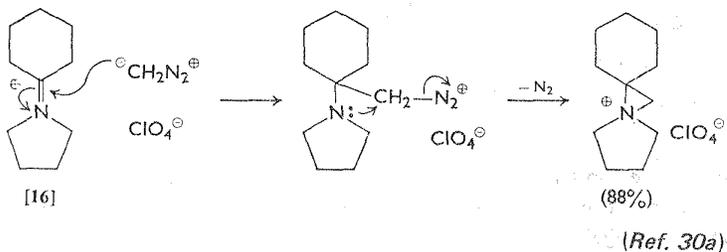
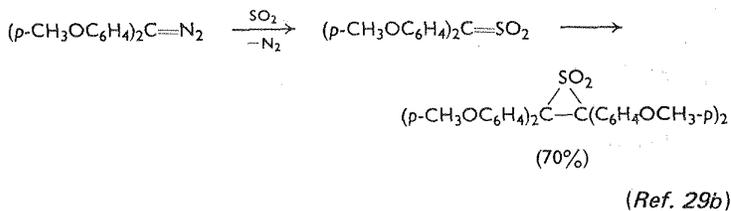
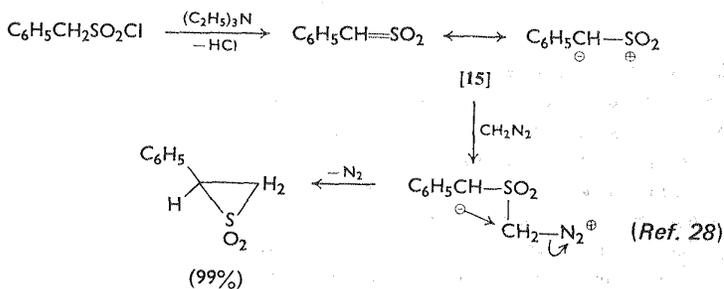
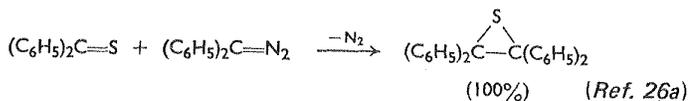


(Ref. 23)

productos se van a obtener. No obstante, el proceso es muy empleado y los resultados obtenidos han sido tema de numerosos artículos.<sup>7a,24</sup> El tratamiento de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con diazometano no produce epóxidos sino por lo general produce pirazolinás.

Las bases de Schiff suelen formar 1,2,3-triazolinás al ser tratadas con diazometano,<sup>25</sup> pero las tiocetonas aromáticas se han convertido con éxito a episulfuros por interacción con arildiazometanos.<sup>26a</sup> La generación de sulfenos (como [15]), grupo de intermediarios reactivos que se sabe que sufren ataque nucleofílico por reactivos ricos en electrones,<sup>27</sup> producen episulfonas en presencia de diazometanos.<sup>28</sup> Las episulfonas se pueden producir directamente por reacción de diazometano y sus derivados con dióxido de azufre.<sup>29</sup> El mecanismo de esta última condensación implica tal vez la formación inicial de sulfeno, seguida de una adición nucleofílica similar de una segunda molécula del compuesto diazo.

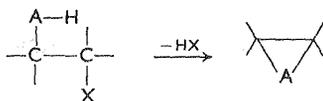
El tratamiento de percloratos de iminio ternario (por ejemplo [16]) y fluoroboratos con diazometano produce sales de aziridinio.<sup>30</sup> Los aniones perclorato y fluoroborato fueron elegidos debido a su bajo orden de nucleofilidad, que los



hace incapaces de abrir el anillo de tres miembros con carga positiva, de gran reactividad (ver página 48). Esta reacción tiene gran aplicabilidad y puede emplearse para preparar gran variedad de sales de aziridinio.<sup>30</sup>

### Métodos de ciclización

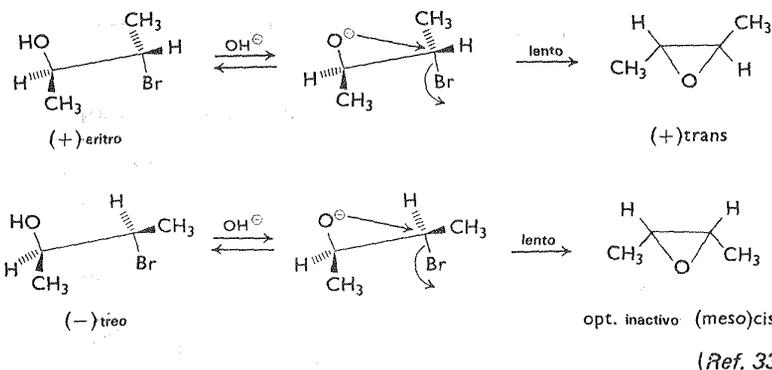
La preparación de anillos heterocíclicos de tres miembros mediante diversas reacciones de ciclización es conveniente, general y suele ser el método preferido (excepto quizás en el caso de los epóxidos).<sup>31</sup> Aunque existen muchas reacciones



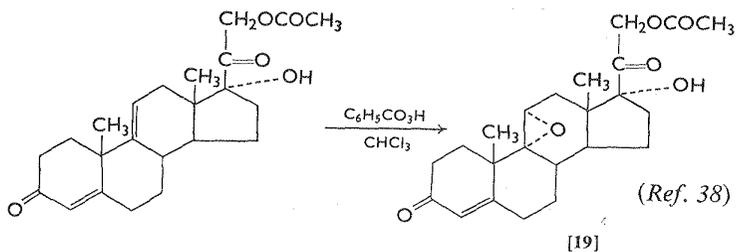
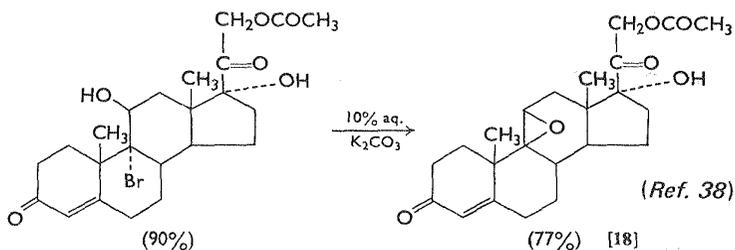
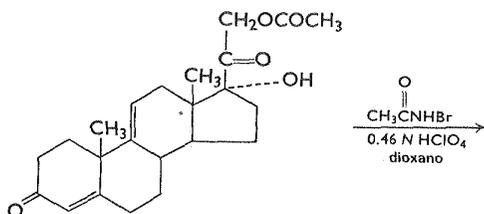
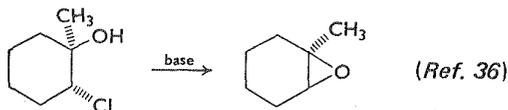
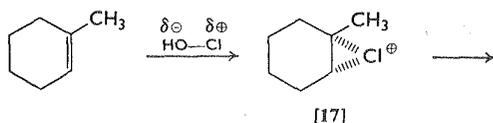
A = O, NH, S

de este tipo, todas se efectúan siguiendo el mismo mecanismo: es decir, la ciclización se produce por ataque trasero del heteroátomo ( $O^-$ ,  $NH_2^-$ ,  $S^-$ , etc.) sobre el átomo de carbono al que está unido el grupo saliente. Por tanto, se produce inversión de configuración en este lugar.

La reacción de una halohidrina con álcali es de segundo orden desde el punto de vista cinético, de primer orden en cada componente y se efectúa mediante formación rápida de un anión alcóxido seguida por una ciclización a menor velocidad.<sup>32</sup> La reacción de desplazamiento no se limita a átomos de halógeno, y puede



efectuarse con cualquier buen grupo saliente como el tosilato o la trimetilamina. No obstante, como es sencillo obtener *trans*-halohidrinadas mediante la adición de ácidos hipohalosos<sup>34</sup> a olefinas, suelen emplearse con frecuencia estas sustancias. Se cree que la reacción de hipohalogenación se efectúa mediante ataque electrofílico del halógeno con carga positiva sobre el sitio de insaturación, y se observa la formación de un ion halonio intermediario (por ejemplo [17]), que es atacado subsecuentemente por agua en el lugar de la mayor estabilización del ion carbenio incipiente para producir *trans*-halohidrinadas. La reacción es estereoespecífica y procede por adición del ion halonio por el lado de menor impedimento;<sup>36,37</sup> como la subsiguiente formación del epóxido provoca inversión de configuración en un centro, el resultado general es que el átomo de oxígeno queda en el lado con mayor impedimento (por ejemplo [18]). Esto contrasta de manera directa con la oxidación mediante perácidos, en la que por lo general el oxígeno se inserta en el lado con menor impedimento (ver página 20) (por ejemplo [19]).<sup>38,39</sup>



La velocidad de formación de epóxidos a partir de halohidrinas puede aumentar introduciendo sustituyentes (tabla 1-2). Es evidente que la formación de pequeños anillos se ve favorecida por sustituciones de este tipo, como en el caso de [20].<sup>41</sup> La naturaleza de la reacción halohidrina-epóxido se demuestra de manera más clara con halohidrinas derivadas de olefinas cíclicas. Así, la formación de epóxido ocurre varios miles de veces más rápido en el isómero diaxial [21] que en el

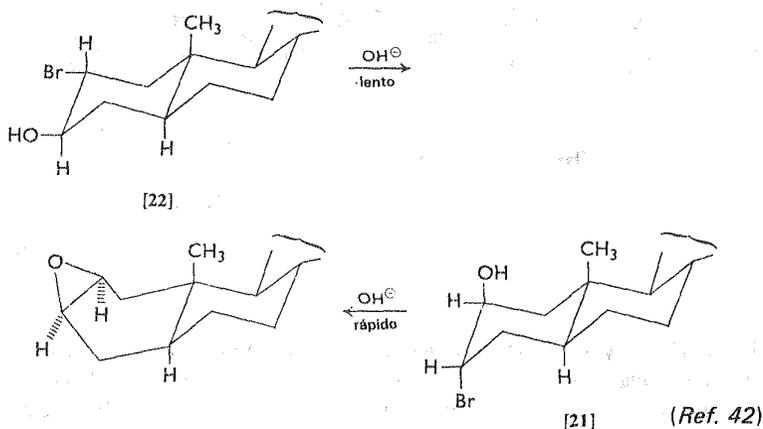
Tabla 1-2 Secuencia de velocidad de reacción con álcali<sup>40</sup>

Compuesto	Velocidad	Compuesto	Velocidad
HO—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	0.31	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO—CH}_2\text{—C—Cl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	77
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO—CH}_2\text{—CH—Cl} \end{array}$	1.7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO—C—CH—Cl} \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	424
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO—CH—CH}_2\text{Cl} \end{array}$	6.5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{HO—CH—C—Cl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	633
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{HO—C—CH}_2\text{Cl} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	78	HO—C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> —C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	3600

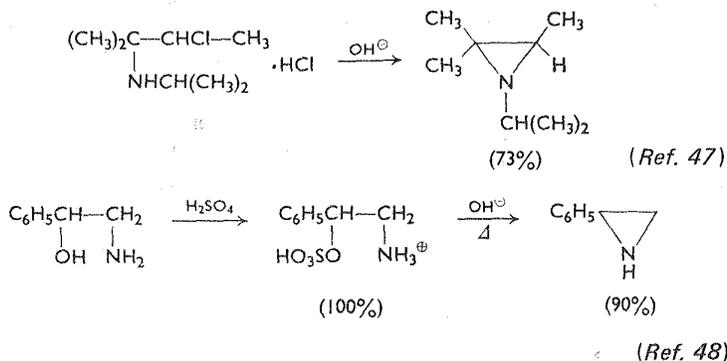


(Ref. 41)

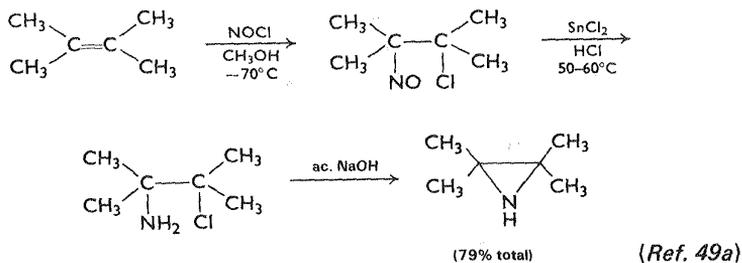
isómero diecuatorial [22].<sup>42</sup> Mientras las *trans*-halohidrinas del tipo mencionado con anterioridad se ciclizan vía cierre de anillo *trans* y con inversión Walden en el lugar de desplazamiento para dar el *cis*-epóxido, las *cis*-halohidrinas reaccionan muy lentamente con álcalis y cuando se llega a producir la reacción se obtienen compuestos carbonílicos.<sup>43</sup>



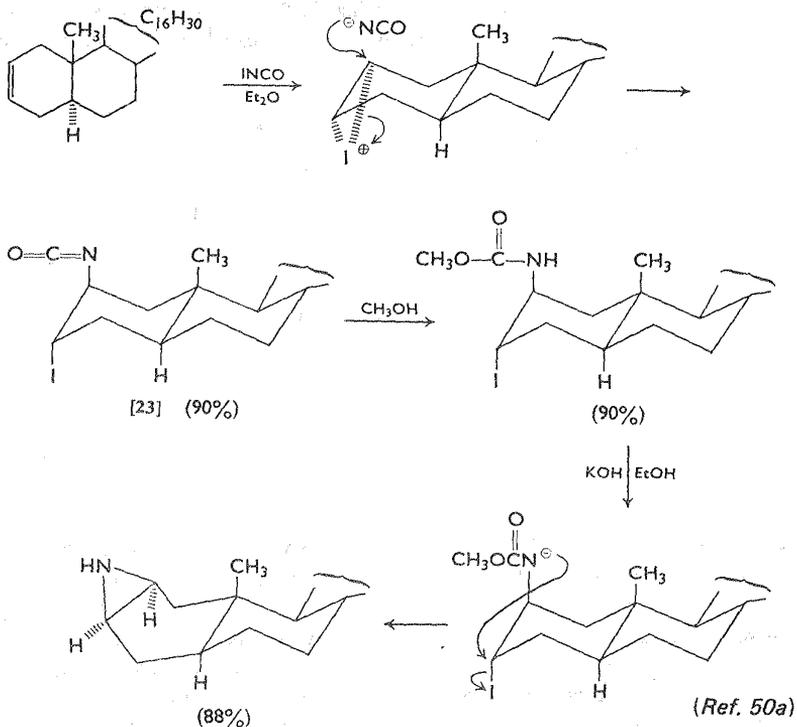
Los mejores métodos para preparar aziridinas son las reacciones de ciclización. Las síntesis tradicionales consisten en la conversión de un  $\beta$ -amino alcohol (obtenido por lo general por reacción de epóxidos con aminiaco o a un amina primaria, ver página 39) a  $\beta$ -haloamina (método de Gabriel<sup>44</sup>) o a un  $\beta$ -amino sulfato ácido (método de Wenker<sup>45</sup>) seguido de tratamiento con álcali.<sup>46</sup> La síntesis de Gabriel



no sirve para preparar 2,2,3,3-tetraalquilaziridinas debido a la dificultad de obtener las cloraminas necesarias. Una preparación exclusiva para heterociclos de este tipo (que no obstante parece fallar cuando se emplean alquenos menos sustituidos) consiste en una secuencia de tres pasos que incluyen cloronitrosación de un tetraalquiletileno, reducción del cloruro nitroso y ciclización con base.<sup>49</sup> Un método de preparación más reciente, que parece ser de utilidad general, permite convertir olefinas de cualquier grado de sustitución a aziridinas.<sup>50</sup> La olefina se trata con

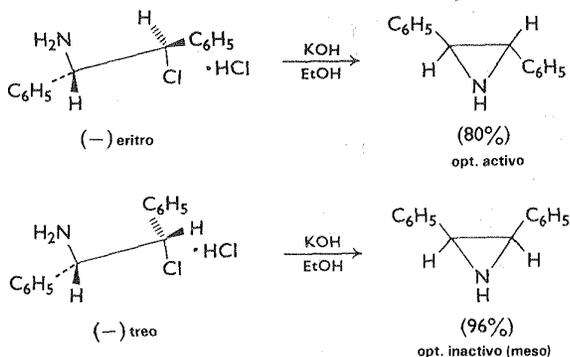


isocianato de yodo, reactivo que se sabe reacciona vía ion yodonio para dar el  $\beta$ -yodo-isocianato *trans*-diaxial [23]; esta sustancia, al ser calentada con metanol produce el  $\beta$ -yodocarbamato correspondiente. Al tratar el  $\beta$ -yodocarbamato con álcali en medio alcohólico se forma la aziridina con buen rendimiento. La cinética de esta ciclización indica que <sup>50c</sup> la formación de anillo procede por abstracción rápida del protón del carbamato seguida de la formación del anillo que determina



la velocidad. La N-carbalcoxiáziridina intermedia se saponifica y descarboxila con rapidez al irse formando.

La formación de anillo por el método de Gabriel se efectúa como un proceso cinético de primer orden según el desplazamiento intramolecular del átomo de halógeno por el grupo amino libre.<sup>51</sup> Las ciclizaciones son estereoespecíficas y se producen con inversión en el carbono unido al grupo que sale.<sup>52</sup>



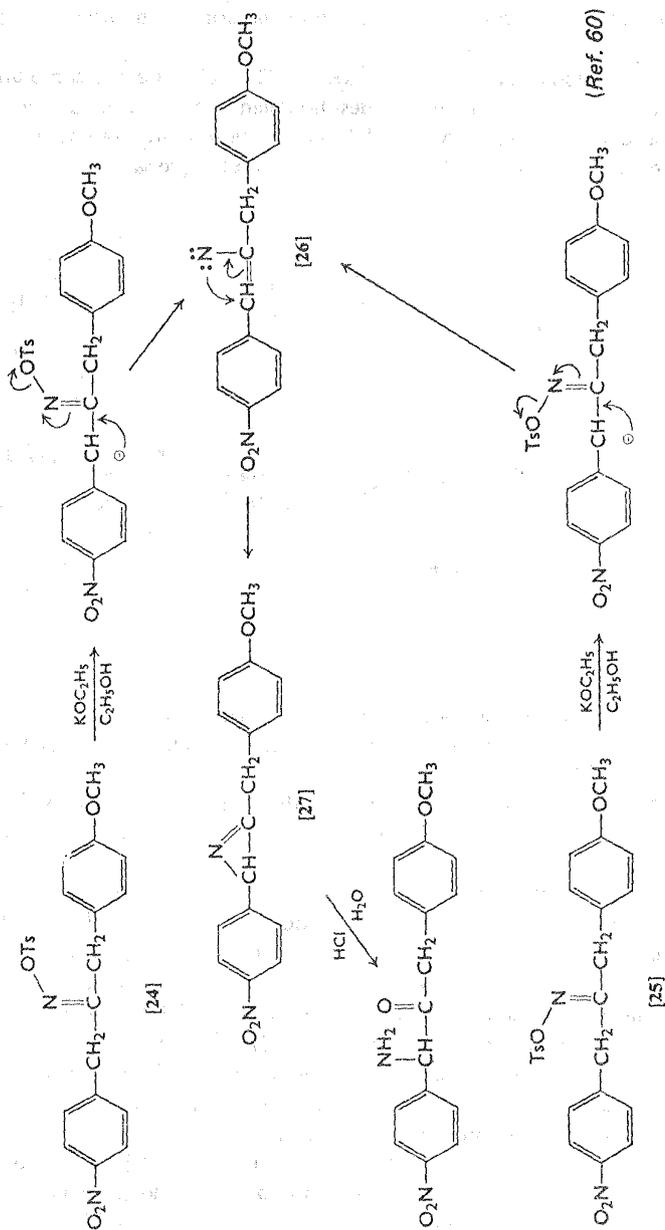
(Ref. 53)

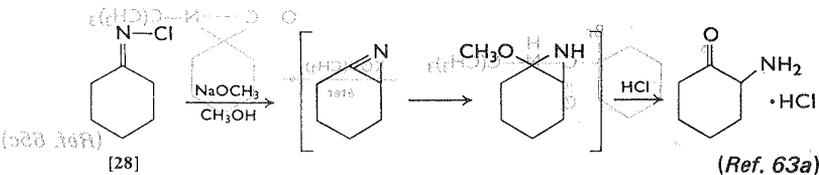
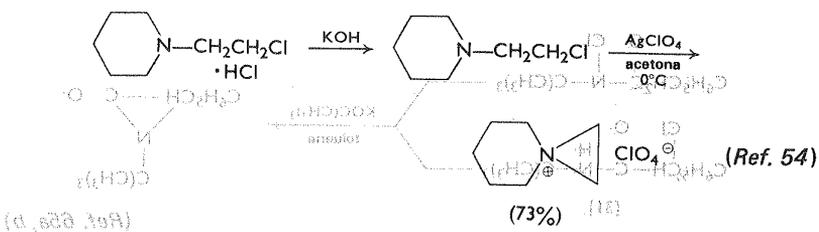
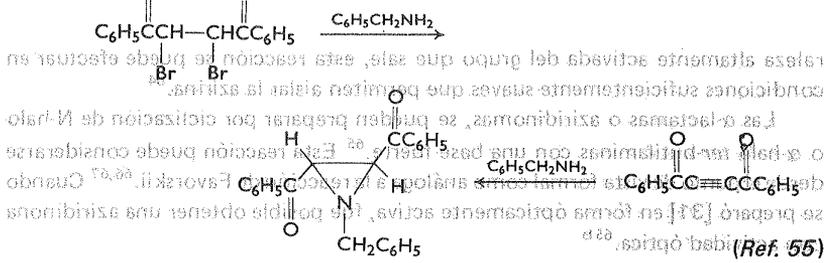
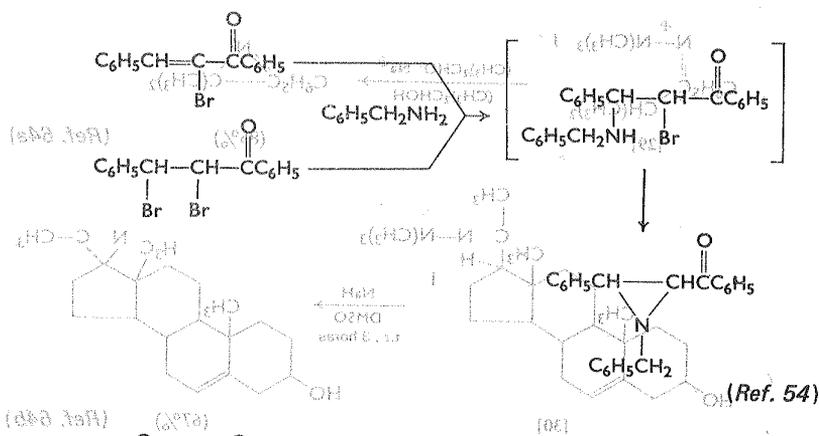
En las siguientes reacciones se ilustran diversas variantes de la síntesis de Gabriel. Las propiedades físicas y químicas de las benzoilaziridinas resultantes han sido descritas.<sup>56</sup>

Se han sintetizado percloratos de aziridinio estables a partir de  $\beta$ -cloroetilaminas, tratándolas con perclorato de plata<sup>57</sup> (para un estudio más a fondo, ver página 48).

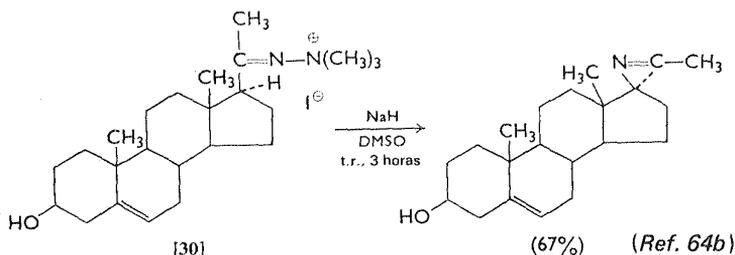
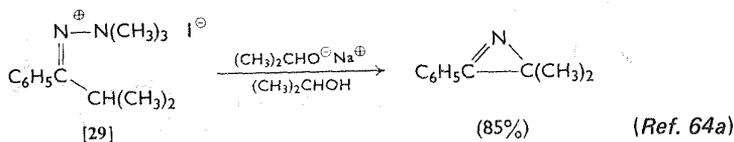
Al tratar un arilsulfonato de cetoxima (por ejemplo [24]) con base seguida por hidrólisis ácida, se obtiene una  $\alpha$ -aminocetona (transposición de Neber).<sup>58,59</sup> El mecanismo de esta transposición tal vez incluye la sustracción inicial del protón  $\alpha$  mediante una base para formar el carbanión, seguido de una pérdida de tosilato para producir un nitreno  $\alpha,\beta$ -insaturado (por ejemplo [26]), el cual ataca al doble enlace para dar una azirina (por ejemplo [27]).<sup>60,61</sup> Por tanto, la transposición de Neber no sigue los mecanismos generales de ciclización descritos con anterioridad (ver página 25). El esquema siguiente se debe a que se ha observado que el tosilato de la cetoxima (sin o anti) tiene poca o ninguna influencia en la dirección de la reacción.<sup>59b,60</sup> Como se ilustra en los casos [24] y [25] el grupo amino incipiente se inserta exclusivamente sobre el átomo de carbono que tiene el hidrógeno más ácido (es decir, el carbanión enolato, de mayor estabilidad).<sup>62</sup>

Desde el punto de vista sintético, parece difícil aislar aziridinas mediante la transposición de Neber; es el mismo caso de la transposición catalizada con base de N-clorocetiminas (por ejemplo [28]) para obtener  $\alpha$ -aminocetonas.<sup>63</sup> No obs-



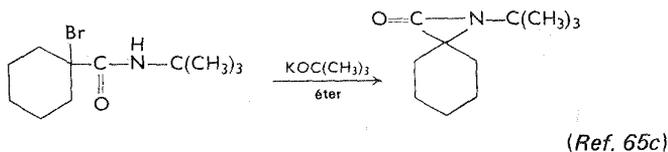
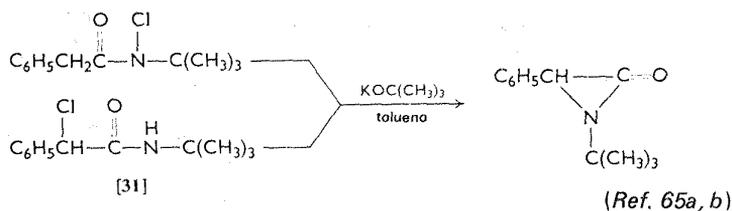


Se han descrito diversas reacciones de ciclización que producen epóxidos, tanto hace poco se ha introducido una modificación de estas reacciones en la cual el yodometilato de la dimetilhidrazona de una cetona (por ejemplo [29] y [30]) se emplea en vez del tosilato de la oxima o N-clorocetimina. Debido a la natu-

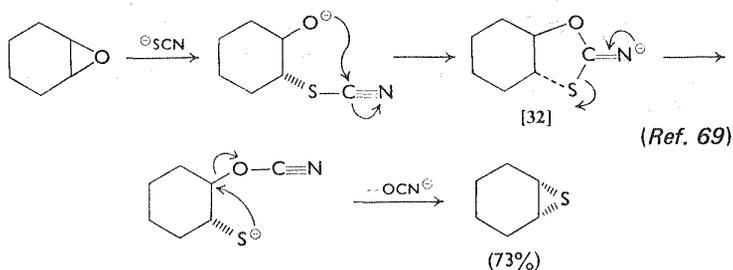


raleza altamente activada del grupo que sale, esta reacción se puede efectuar en condiciones suficientemente suaves que permiten aislar la azirina.<sup>64</sup>

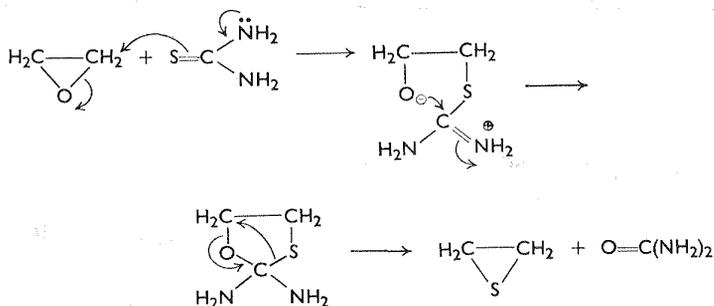
Las  $\alpha$ -lactamas o aziridinomas, se pueden preparar por ciclización de N-halo o  $\alpha$ -halo *ter*-butilaminas con una base fuerte.<sup>65</sup> Esta reacción puede considerarse desde el punto de vista formal como análoga a la reacción de Favorskii.<sup>66,67</sup> Cuando se preparó [31] en forma ópticamente activa, fue posible obtener una aziridinona con actividad óptica.<sup>65b</sup>



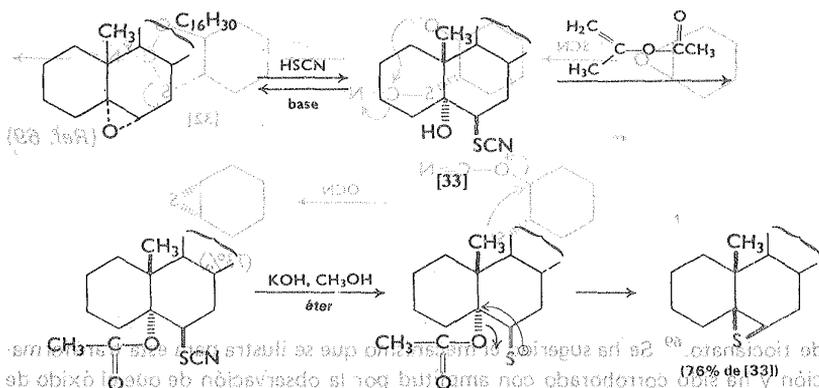
Se han descrito diversas reacciones de ciclización que producen episulfuros, entre las cuales pueden citarse la dehidrohalogenación de 2-haloetanioles y la deshidratación de 2-hidroxietanioles;<sup>68</sup> sin embargo, la síntesis que se emplea con más frecuencia es la conversión directa de epóxidos a episulfuros con sales



de tiocianato.<sup>69</sup> Se ha sugerido el mecanismo que se ilustra para esta transformación y ha sido corroborado con amplitud por la observación de que el óxido de ciclopenteno no es afectado por las condiciones normales de reacción debido a la tensión considerable necesaria para formar un biciclo con fusión trans [3.3.0] intermediario, análogo a [32].<sup>69,70</sup> Los epóxidos reaccionan con tiourea mediante un mecanismo análogo a la secuencia anterior.<sup>71</sup> Ambos mecanismos requieren que el episulfuro resultante tenga una configuración opuesta a la del epóxido inicial.

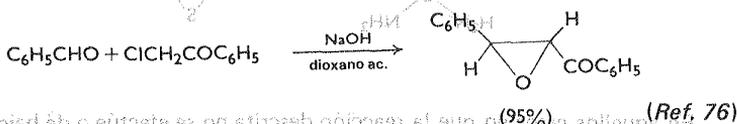
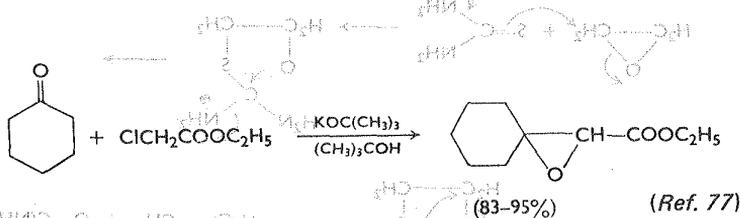


En aquellos casos en que la reacción descrita no se efectúe o dé bajos rendimientos, se ha observado la conveniencia de romper inicialmente el anillo de epóxido a un  $\alpha$ -hidroxi-xantato, un tiocianato o un acetato de tiol.<sup>72,73</sup> No obstante, en ciertos casos, como [33], el tratamiento directo del hidroxi tiocianato con base, provoca desplazamiento del grupo tiocianato por el anión óxido de forma análoga a la reacción de halohidrinás, y se recupera el epóxido inicial. Esto se puede remediar con facilidad convirtiendo en primer lugar el grupo oxhidrilo a su acetato; el subsiguiente tratamiento con base produce hidrólisis preferencial desde el punto de vista cinético del tiocianato para producir el anión sulfuro que desplaza al ion acetato para dar el episulfuro con configuración invertida.



### Reacciones de condensación

La condensación de una cetona o aldehído aromático con un  $\alpha$ -haloéster o cetona<sup>74</sup> en presencia de una base fuerte (reacción de Darzens) produce un derivado  $\alpha,\beta$ -epoxi carbonílico.<sup>75</sup> Desde el punto de vista cinético la reacción es de tercer orden, y de primer orden para cada uno de los tres componentes.<sup>76</sup> La reac-

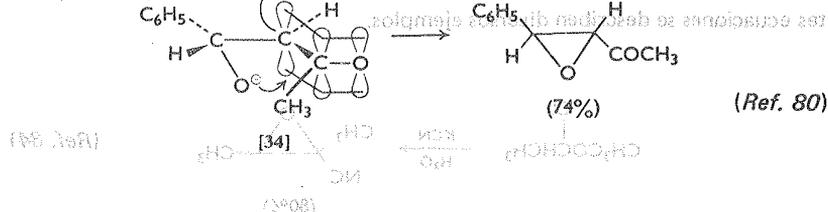


ción de Darzens se efectúa de manera estereoselectiva para dar epóxidos *trans*. Aunque los isómeros *trans* son los productos favorecidos cinéticamente, la exposición prolongada de compuestos de este tipo a álcalis puede producir epimerización a los epóxidos *cis*.<sup>78</sup> Esta estereoquímica ha sido justificada recientemente basándose en el control estereoelectrónico en el colapso del anión de la  $\alpha$ -halohidrina determinante de la velocidad;<sup>79</sup> así, en la condensación de benzaldehído con cloro-acetona, el grupo carbonilo ayuda a que se cierre el anillo (por ejemplo [34]).

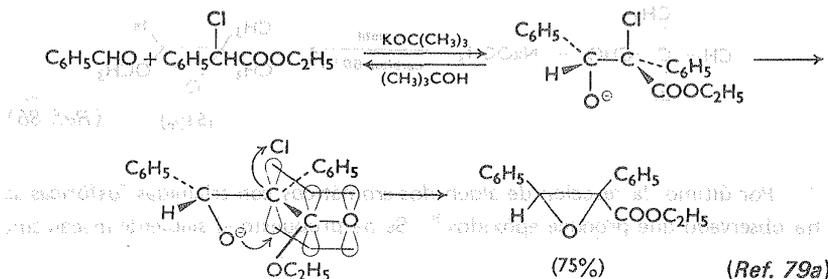
con grupos carbonílicos no producen el clorhidrato de la epóxido, sino que se forman los epóxidos de la epóxido. Este resultado se puede explicar en términos de la teoría de los orbitales moleculares. El grupo carbonilo actúa como un grupo electrón-aceptor, lo que reduce la densidad electrónica en el átomo de carbono  $\alpha$ . Como resultado, la reacción de ciclización se vuelve menos favorable cuando el grupo carbonilo y un sustituyente  $\beta$  de gran tamaño se encuentran en posición cis con respecto al otro.

En las reacciones que se muestran por mecanismos similares se observan en la

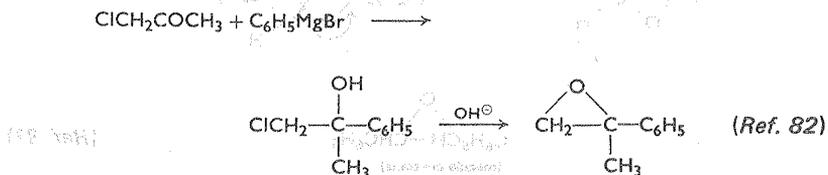
siguiente reacción de ciclización de un compuesto  $\alpha$ -halocetona con un grupo carbonilo y un sustituyente  $\beta$  de gran tamaño, en la siguiente



Quando el epóxido resultante tiene tres sustituyentes, el estereoisómero resultante suele tener la función carbonilo en posición trans con respecto al grupo de mayor tamaño en el átomo de carbono  $\beta$ . En ambas situaciones que se acaban de describir, la ayuda estereoelectrónica en la reacción de ciclización es estéricamente desfavorable cuando el grupo carbonilo y un sustituyente  $\beta$  de gran tamaño se encuentran en posición cis uno con respecto al otro.

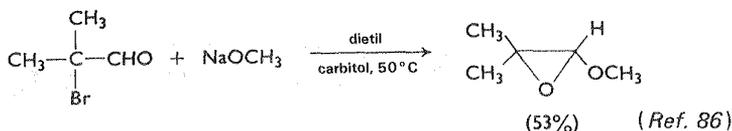
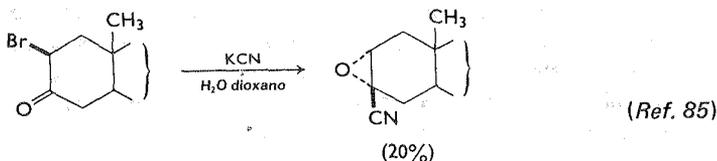
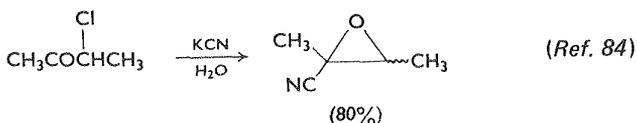


La reacción de  $\alpha$ -halocetonas con reactivos de Grignard y subsiguiente deshidroalogenación de las halohidrinás resultantes con álcali, también produce epóxidos.<sup>81</sup> Sin embargo, a menudo se observa que este proceso da lugar a productos anormales de transposición.<sup>43,81b,83</sup> Además, las  $\alpha$ -halocetonas ramificadas

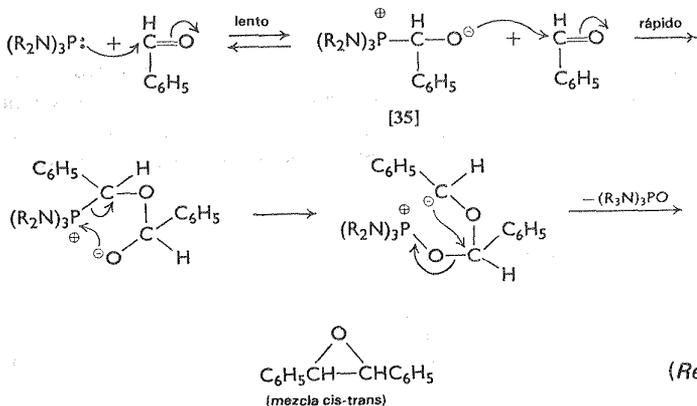


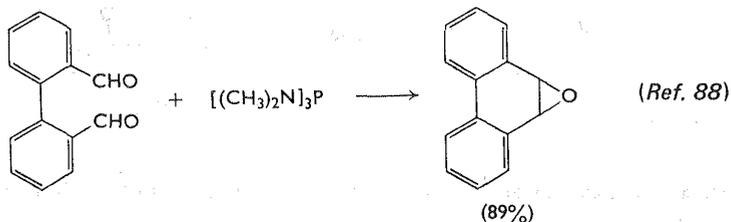
con grupos carbonilo impedidos no producen la clorhidrina deseada, sino que suelen experimentar desplazamientos sencillos de haluros.<sup>81a</sup> Por consiguiente, resulta obvio que este método para sintetizar epóxidos 1,1-disustituídos no es de tipo general.

Otras reacciones que se efectúan por mecanismos análogos se observan en la adición de iones cianuro y alcóxido a compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos; en las siguientes ecuaciones se describen diversos ejemplos.



Por último, la reacción de aldehídos aromáticos con triamidas fosfóricas se ha observado que produce epóxidos.<sup>87</sup> Se ha propuesto el siguiente mecanismo





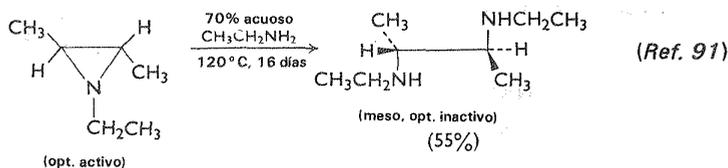
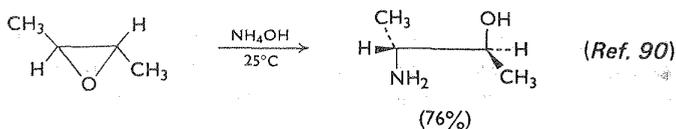
de transformación. La presencia de un grupo electronegativo sobre el anillo aromático favorece la formación de epóxido, mientras que los sustituyentes donadores de electrones favorecen la formación de aductos intermediarios del tipo de [35].<sup>87</sup>

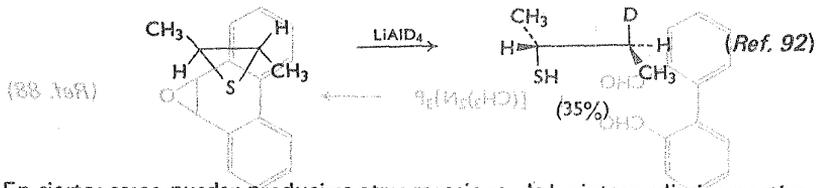
## REACCIONES

Los anillos de tres miembros monoheteroatómicos son extremadamente susceptibles a reacciones de ruptura del anillo debido a que así se alivia la energía de tensión del mismo. Por este motivo, estas sustancias se pueden convertir a gran diversidad de compuestos funcionalizados. Con las excepciones que se citan más adelante, las aziridinas muestran comportamiento característico de aminas alifáticas secundarias; reacciones de este tipo, por no ser características de anillos de tres miembros, no se estudian aquí.<sup>89</sup>

### Apertura nucleofílica del anillo

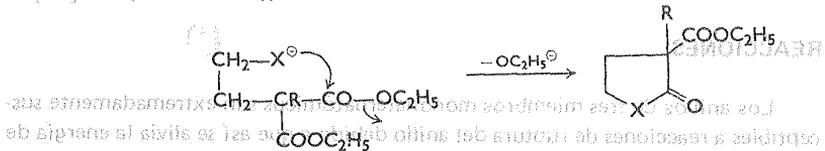
Se ha demostrado que los procesos de ruptura del anillo iniciados por reactivos nucleofílicos proceden mediante una inversión de configuración extensa, aunque no total, en el punto de ataque:





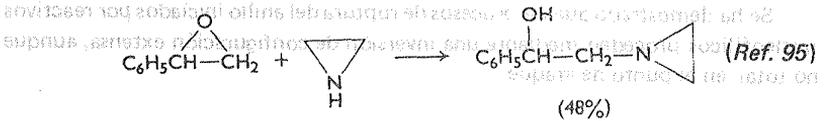
En ciertos casos, pueden producirse otras reacciones de los intermedios reactivos de anillo abierto:

La presencia de un grupo electronegativo sobre el átomo de oxígeno favorece la formación de epóxidos, mientras que la presencia de un grupo electropositivo favorece la formación de aductos intermedios del tipo de [2.3].

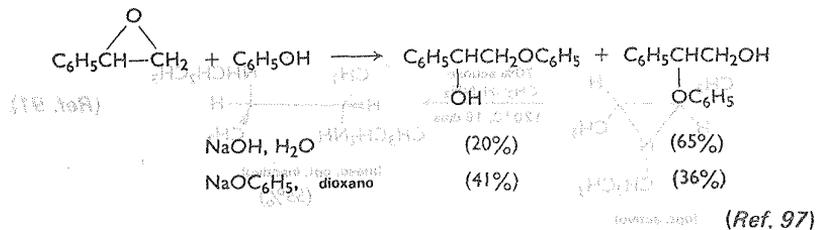


Los anillos de tres miembros asimétricos muestran un comportamiento característico de anillos de tres miembros. En el caso de anillos de tres miembros asimétricos, la ruptura del anillo puede efectuarse en dos puntos. Con frecuencia el nucleófilo ataca de preferencia al átomo de carbono con menor impedimento, por lo que suele predominar la ruptura

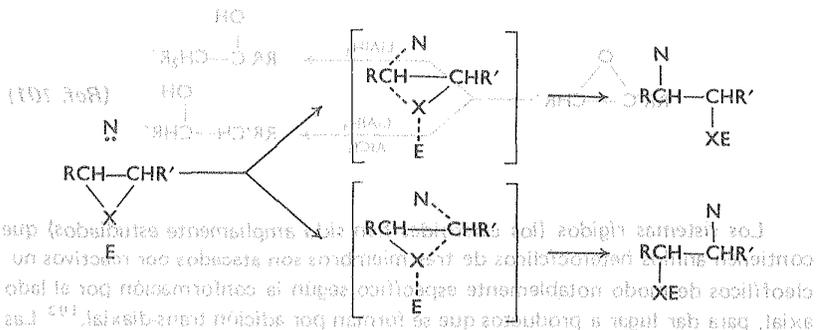
de un punto de los puntos. No obstante, es difícil predecir cómo se efectuarán estas reacciones, ya que la proporción de los productos se puede ver afectada con facilidad por cambios de disolvente y por la proporción de los reactivos. Los hechos



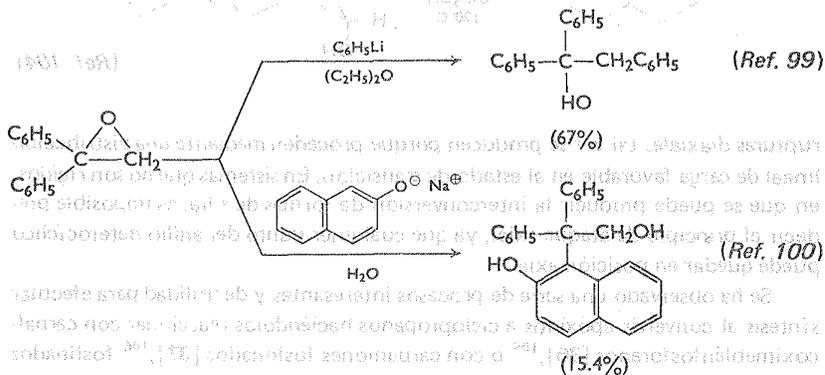
Los hechos



diversos y al parecer contradictorios por lo que respecta a la apertura de anillos tensionados de este tipo se pueden correlacionar en términos de un mecanismo de "jalon y empuje".<sup>98</sup> Según este concepto, los principales factores que afectan a estos procesos son, el acercamiento del reactivo nucleofílico (N), la ruptura del enlace

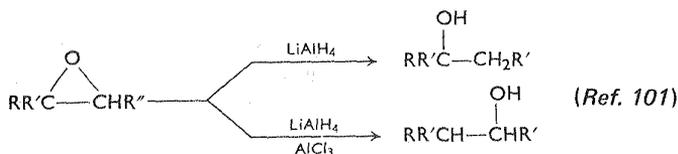


C-X, y el efecto del reactivo electrofílico (E, disolvente en desplazamientos nucleofílicos o protón en reacciones electrofílicas). Como resultado, los factores estéricos suelen tener menos influencia de la usual, y en cambio aumenta considerablemente la sensibilidad a factores como disolvente, resonancia, y a la presencia de sustituyentes donadores de electrones. En el óxido de 1,1-difeniletieno, por ejemplo, las consideraciones estéricas favorecerían al ataque en el carbono que tiene el metileno, pero la ruptura del enlace se ve favorecida por estabilización por resonancia del ion carbonio incipiente, por lo que es más fácil el ataque al átomo de carbono terciario.<sup>96</sup> Este tipo de reacción se ve favorecido, como era

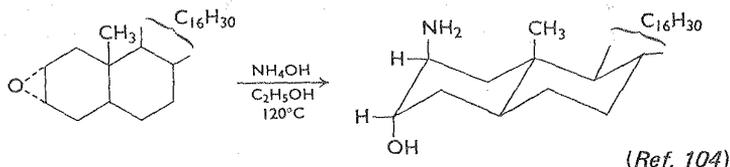
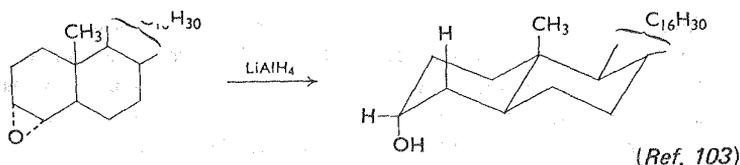


de esperarse, por disolventes con alto poder de ionización. De naturaleza similar, la reducción con hidruro de litio y aluminio de epóxidos asimétricos produce carbi-

noles con mayor grado de sustitución, mientras que reducciones similares en presencia de halogenuros de aluminio producen carbinolos con menor grado de sustitución.<sup>101</sup>

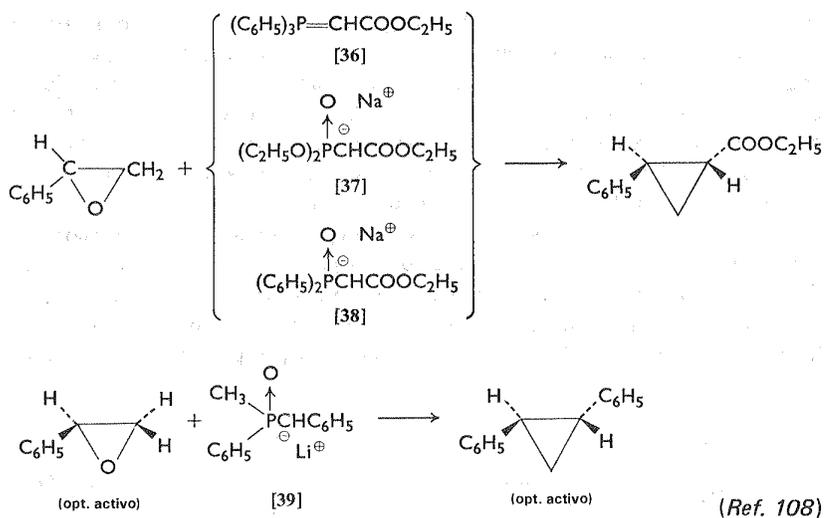


Los sistemas rígidos (los esteroides han sido ampliamente estudiados) que contienen anillos heterocíclicos de tres miembros son atacados por reactivos nucleofílicos de modo notablemente específico según la conformación por el lado axial, para dar lugar a productos que se forman por adición trans-diaxial.<sup>102</sup> Las

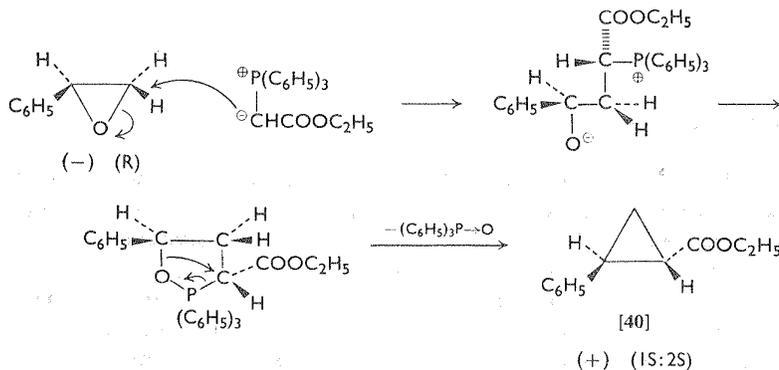


rupturas diaxiales tal vez se producen porque proceden mediante una distribución lineal de carga favorable en el estado de transición. En sistemas que no son rígidos, en que se puede producir la interconversión de formas de silla, es imposible predecir el principio de ataque axial, ya que cualquier punto del anillo heterocíclico puede quedar en posición axial.

Se ha observado una serie de procesos interesantes y de utilidad para efectuar síntesis al convertir epóxidos a ciclopropanos haciéndolos reaccionar con carbalcoximetilénfosforanos [36],<sup>105</sup> o con carbaniones fosfonados [37],<sup>106</sup> fosfinados [38],<sup>107</sup> y de óxido de fosfina [39].<sup>107,108</sup> Los carbaniones fosfonados [37] son más reactivos que [36], lo que permite que las síntesis se efectúen a temperaturas considerablemente inferiores (85° en vez de 200° C) dando lugar a que se obtengan rendimientos más elevados con los reactivos mencionados en primer término.

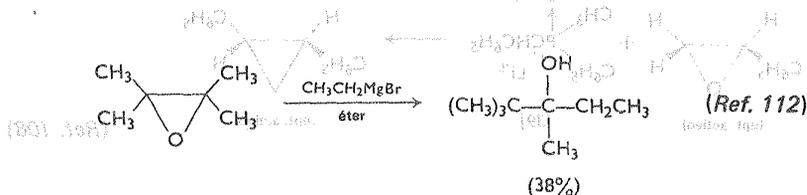


El empleo de nucleófilos de tipo [36], [37] y [38] se restringe a aquellos derivados que contengan un sustituyente estabilizador de carbaniones como el grupo carboxi o ciano. Es evidente de inmediato la utilidad de carbaniones de óxido de fosfina [39] cuando no existen restricciones de este tipo. De especial importancia en estas reacciones es saber que los epóxidos con actividad óptica producen derivados de ciclopropano también con actividad óptica; además, como se ilustra a continuación, la reacción se produce principalmente con inversión de configuración.<sup>109,110</sup> En esencia, el mecanismo de reacciones de este tipo se lleva a cabo siguiendo los mismos pasos (aunque sin duda existen algunas diferencias en dis-

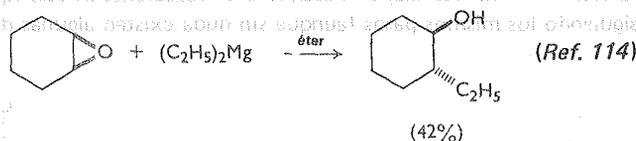


tribuciones electrónicas transitorias), mediante un ataque inicial  $S_N2$  en el carbono del epóxido que tenga menor impedimento por carbanión nucleofílico, para provocar la ruptura del anillo. El zwitterion resultante tal vez forme un anillo de cinco miembros que contiene fósforo, que se descompone posteriormente (en uno o más pasos) para dar el producto observado. La formación de ciclopropanos no es estereoespecífica pero sí predominan los isómeros *trans* y en el caso de [40] el isómero *trans* es el único ciclopropano que se observa.

La reacción de reactivos de Grignard con epóxidos se ha empleado con frecuencia como una ruta para obtener alcoholes primarios que tengan dos átomos de carbono adicionales,<sup>111</sup> no obstante, suelen observarse transposiciones en estas condiciones.<sup>7c</sup> Se ha deducido que estas transposiciones se deben al componente halogenuro del reactivo de Grignard, que isomeriza (ver página 54) el epóxido a



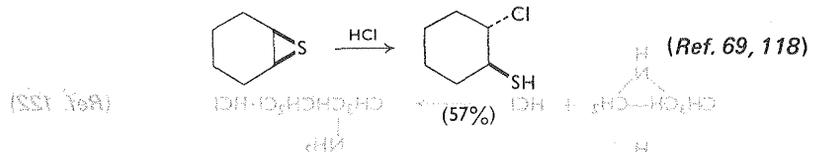
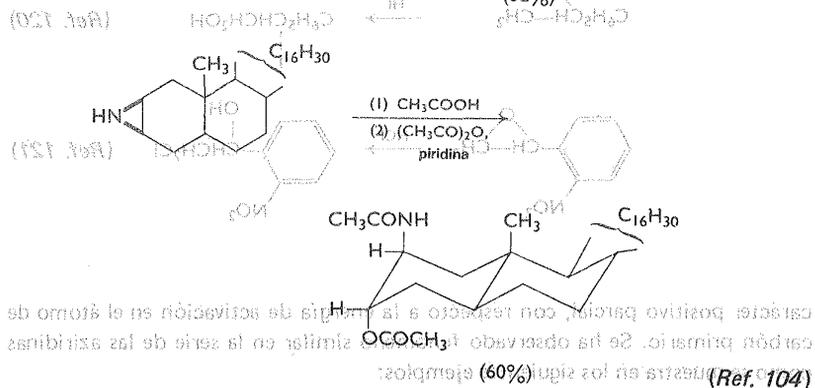
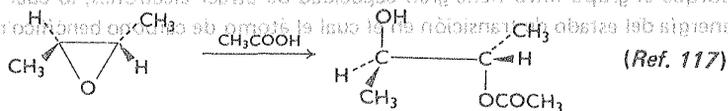
aldehído, que reacciona posteriormente en forma normal con el reactivo de Grignard. La sustitución del reactivo de Grignard por dialquilmagnesio suele eliminar las transposiciones en los casos en que tienden a ocurrir.<sup>113</sup>



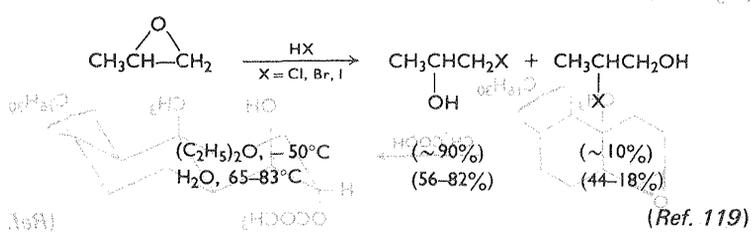
### Apertura electrofílica del anillo

Las reacciones de ruptura de anillos de tres miembros monoheteroatómicos se aceleran de manera considerable en medios ácidos, como indican las observaciones de que el ácido bromhídrico se adiciona con rapidez al óxido de etileno a  $-78^{\circ}\text{C}$  para dar bromhidrina etílica<sup>115</sup> y que la etilénimina y el sulfuro de etileno se polarizan con facilidad, y en ocasiones en forma explosiva, en presencia de ácidos y condiciones no controladas. Desde el punto de vista estereoquímico, estos procesos suelen ocurrir de modo estereoespecífico, con inversión de configuración en el punto de ataque. Los experimentos demuestran que no suelen generarse iones carbonio totalmente desarrollados en procesos elec-

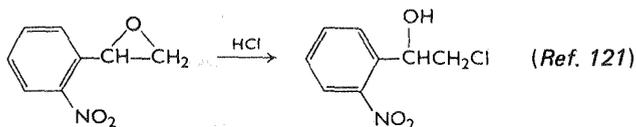
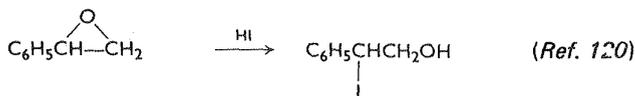
trifílicos de este tipo<sup>116</sup> y concuerdan con la interpretación mecánica que se basa en la teoría del mecanismo de "jalón y empuje" descrito con anterioridad (ver página 40); el ácido trifílico en la reacción de hidrogeno en el átomo de carbono más sustituido de un epóxido sustituido asimétricamente se debe a la presencia de un grupo electrón-empujante en el átomo de carbono más sustituido.



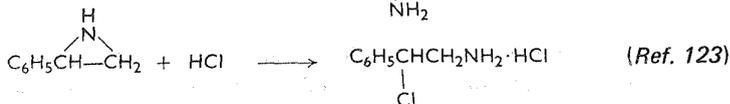
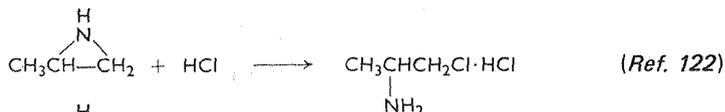
En reacciones con epóxidos sustituidos asimétricamente, se pueden obtener dos productos, y el sitio de ruptura del anillo dependerá en gran parte de factores como el disolvente y la distribución electrónica del sustrato (ver página 41). En el siguiente ejemplo la proporción de los productos se altera notablemente en favor del átomo de carbono más sustituido al emplear un medio polar como el agua en vez de no polar, como el éter, para efectuar la reacción:



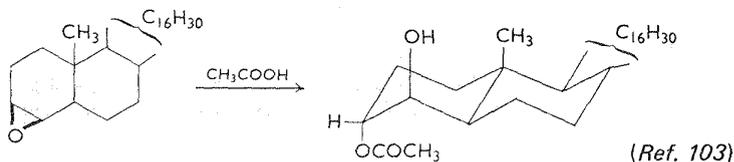
Los sustituyentes ejercen poderoso efecto por lo que respecta al sitio en que se abre el anillo, como se ilustra mediante la ruptura del óxido de estireno con yoduro de hidrógeno en dirección del ion bencil carbonio incipiente. En contraste, el ácido clorhídrico se adiciona al óxido de *o*-nitroestireno en sentido opuesto porque el grupo nitro tiene gran capacidad de atraer electrones, lo cual eleva la energía del estado de transición en el cual el átomo de carbono bencílico muestra

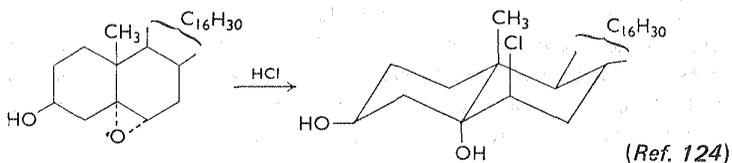


carácter positivo parcial, con respecto a la energía de activación en el átomo de carbón primario. Se ha observado fenómeno similar en la serie de las aziridinas como se muestra en los siguientes ejemplos:

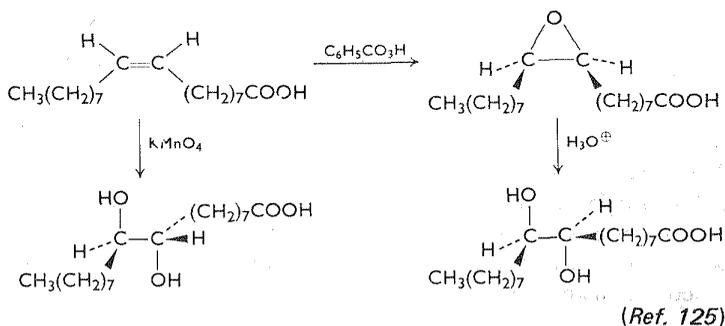


El principio del ataque axial en los procesos de apertura del anillo asimismo es válido en condiciones electrofílicas (ver también el ejemplo de la aziridina, página 45).

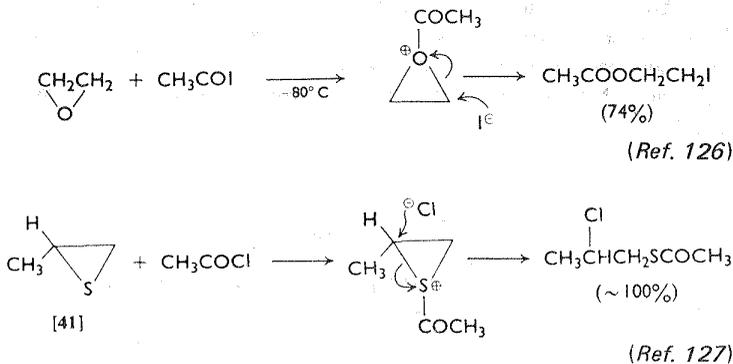




Puede deducirse con facilidad que al ser atacados los epóxidos, aziridinas y episulfuros por ácidos hidrohlogenados, se obtienen halohidronas, haloetilaminas o haloetilmercaptanos, respectivamente, de los cuales se pueden resintetizar los productos iniciales mediante tratamiento con base. Esta estereoespecificidad ha sido empleada con ventaja en el caso de los epóxidos para preparar glicoles que son isómeros de los glicoles que se obtienen por tratamiento de olefinas con reactivos como el permanganato de potasio (que da adición *cis*). Esta aplicación se demuestra a continuación:

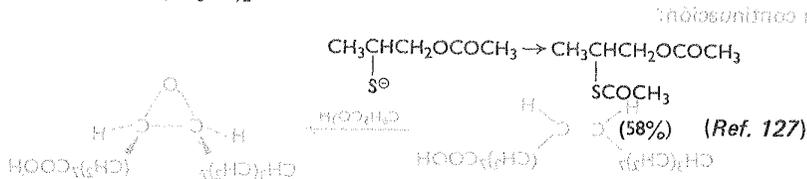


La reacción de epóxidos y episulfuros con cloruros de ácidos se cree que se efectúa mediante ataque electrofílico del reactivo en el heteroátomo para producir



una sal de onio intermediaria, la cual, debido a su elevada reactividad, es atacada con facilidad y rapidez por el anión en el átomo de carbono, con ruptura del anillo. La ruta estereoquímica de esta reacción sigue el modelo común de adición trans.<sup>69</sup> Es interesante observar que el episulfuro [41] reacciona con anhídrido acético en piridina para abrirse en dirección opuesta a la que se observa con cloruro de acetilo.

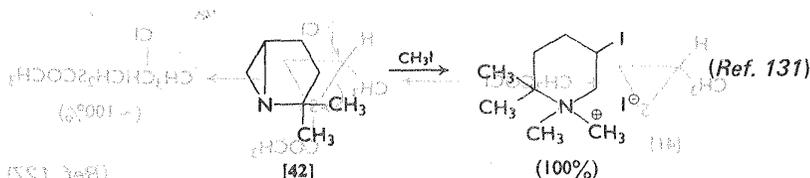
Se sabe que los episulfuros reaccionan con facilidad con ácidos para dar sulfonios y sulfonios de piridina. En el caso de los episulfuros, la reacción con anhídrido acético en piridina da lugar a un sulfonio de piridina, el cual es atacado por el anión acetato en el átomo de carbono, con ruptura del anillo. La ruta estereoquímica de esta reacción sigue el modelo común de adición trans.<sup>69</sup> Es interesante observar que el episulfuro [41] reacciona con anhídrido acético en piridina para abrirse en dirección opuesta a la que se observa con cloruro de acetilo.



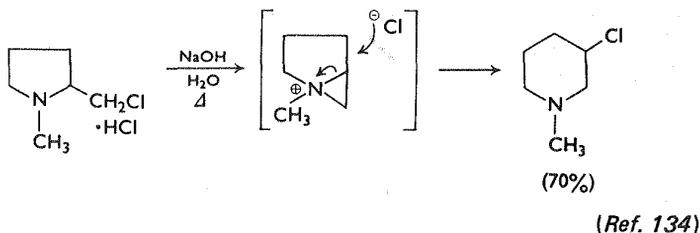
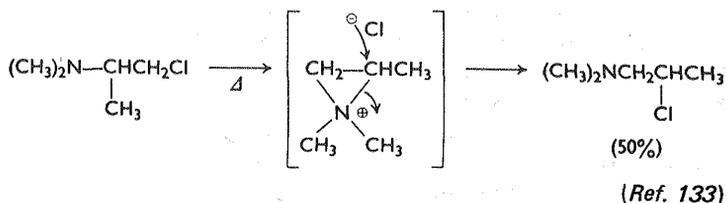
Parece que, en contraste con este último caso, en el que la sal de onio tal vez participa de manera directa y por consiguiente se favorece el estado de transición en el que se ataca el átomo de carbono más sustituido, la reacción en piridina procede por ataque directo del ion acetato sobre el episulfuro libre y el impedimento estérico es el factor más importante.

### Otros procesos de apertura del anillo

Las aziridinas protonadas de sales cuaternarias de aziridinio son excepcionalmente reactivas hacia nucleófilos, y los intentos para obtenerlas por lo general desembocan en ruptura del anillo (ver [42], por ejemplo). No obstante, se ha podido aislar estos compuestos cuando se emplean aniones de baja nucleofilia como sulfonato de picrilo,<sup>128</sup> perchlorato<sup>30</sup> y fluoroborato<sup>30</sup> y *p*-toluen sulfonato,<sup>129</sup> aunque se han citado ejemplos de metiloduros de aziridina monoméricos estables.<sup>130</sup>

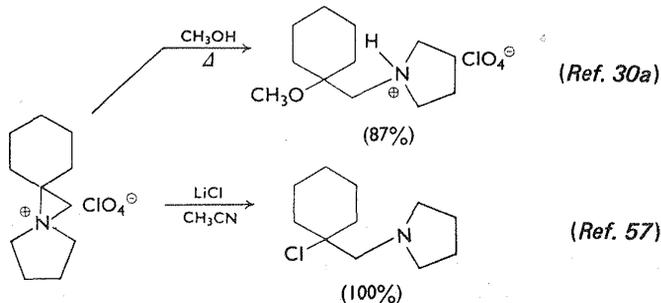


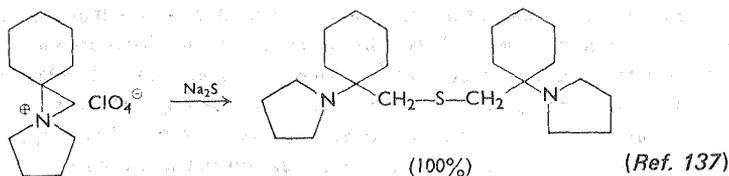
El proceso inverso, es decir, la ciclización de una  $\beta$ -haloetilamina a un catión de aziridinio ocurre durante la salvólisis de aminas de este tipo, como se ha observado mediante métodos cinéticos.<sup>132</sup> Además, otras reacciones de estas sustancias, como las transposiciones que se citan a continuación, sólo pueden explicarse considerando la formación de intermediarios de aziridinio. Además, se cree que el mecanismo de acción biológica de mostazas nitrogenadas abarca la alquilación de grupos funcionales de importancia metabólica mediante sales de aziridinio in-



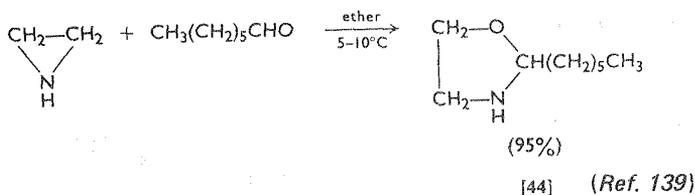
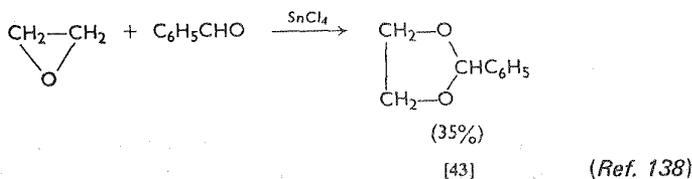
termediarias.<sup>135</sup> En realidad, es posible aislar percloratos de aziridinio estables de la reacción de  $\beta$ -cloroetilaminas con perclorato de plata en acetona fría (ver página 33).<sup>57,136</sup>

La reacción de sales de aziridinio con diversos reactivos nucleofílicos produce, como era de esperarse, productos del rompimiento del anillo. A continuación se dan varios ejemplos:

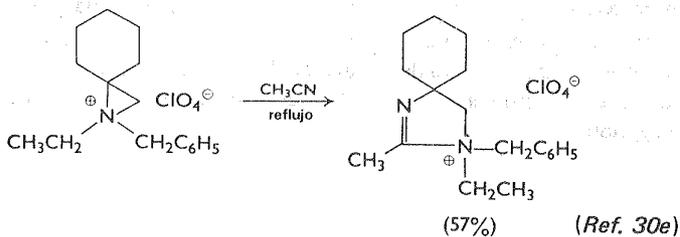
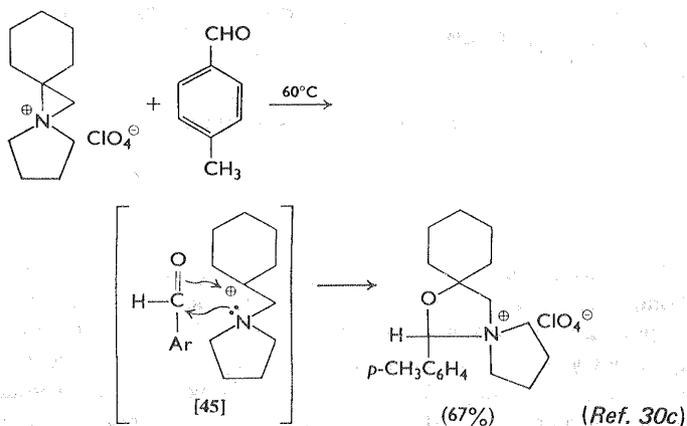




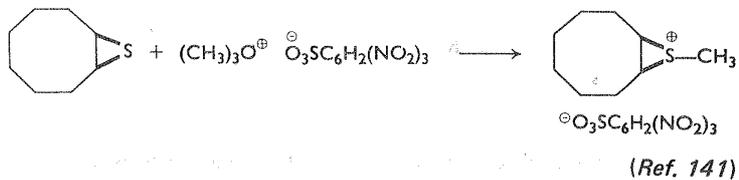
Los epóxidos y las aziridinas se condensan con rapidez con compuestos carbonílicos para dar dioxolanos [43] y oxazolidinas [44], respectivamente.<sup>138,139</sup> Por analogía, las sales de aziridinio se condensan con aldehídos, cetonas y nitrilos a temperaturas moderadas, con expansión del anillo de aziridinio.<sup>30cd</sup> Las reacciones de sales de aziridinio pueden describirse en general según la nucleofilidad del reactivo atacante. Cuando la especie que ataca es muy nucleofílica el producto será aquél en que se produzca la ruptura del enlace C—N menos sustituido. Si la especie atacante es un nucleófilo relativamente débil, la reacción se puede considerar como una ionización con ruptura del anillo de tres miembros para dar el ion carbonio más estable (por ejemplo, [45]), que reaccionará a continuación con el nucleófilo débil.



También se han observado rupturas del anillo al tratar de alquilar episulfuros con yoduro de metilo; suelen obtenerse olefinas (para un estudio más amplio de esta reacción, ver la página 53). Es posible aislar sales estables de episulfonio empleando aniones de baja nucleofilidad, como el anión 2,4,6-trinitrobenzensulfónico. Las

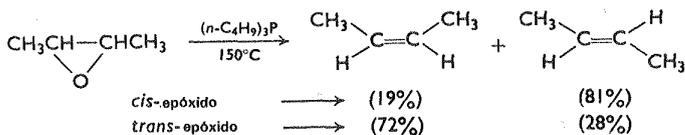


sales de este tipo se rompen con rapidez con reactivos nucleofílicos, con lo que se produce una adición trans neta.<sup>142</sup>



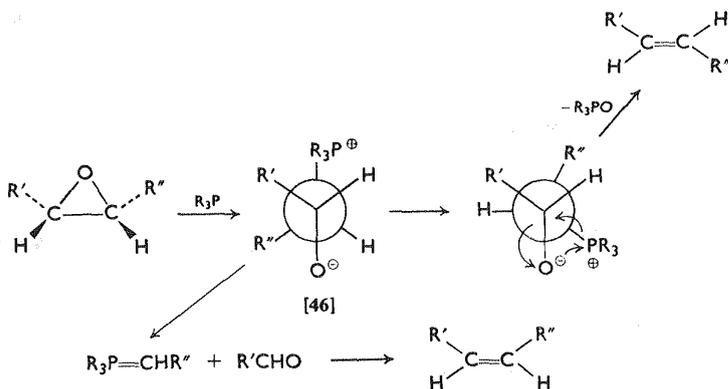
### Reacciones con extrusión del heteroátomo

Los epóxidos se pueden desoxigenar con facilidad mediante fosfinas terciarias a temperaturas elevadas ( $150\text{-}200^\circ\text{C}$ ), produciéndose olefinas.<sup>143</sup> Tal vez la reac-

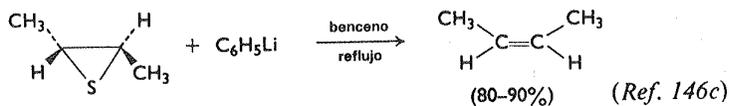
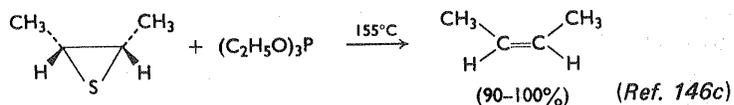


(Ref. 143a)

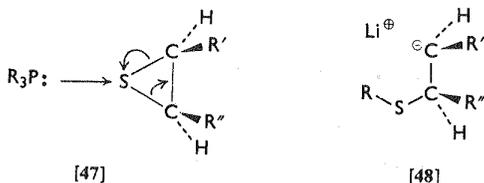
ción se efectúa por ataque nucleofílico de la fosfina terciaria en un átomo de carbono del epóxido, con lo que se obtiene un producto similar a las betaínas [46], el cual, al efectuarse una rotación de  $180^\circ$  en el enlace central carbono-carbono, se rompe y libera el óxido de *ter*-fosfina para dar como producto predominante una olefina de configuración opuesta a la del epóxido inicial. El producto olefínico en menor proporción, tal vez surge debido a la propensión de los ílidos a formar betaínas en forma reversible;<sup>144</sup> así, la descomposición de [46] a un ílido y un aldehído, seguida de una recombinación tipo Wittig de estas dos moléculas, debe producir cierta cantidad de olefina *cis*.<sup>145</sup> Los experimentos de control han demostrado que la isomerización de 2-butenos no se efectúa en las condiciones de la reacción.<sup>143a</sup>



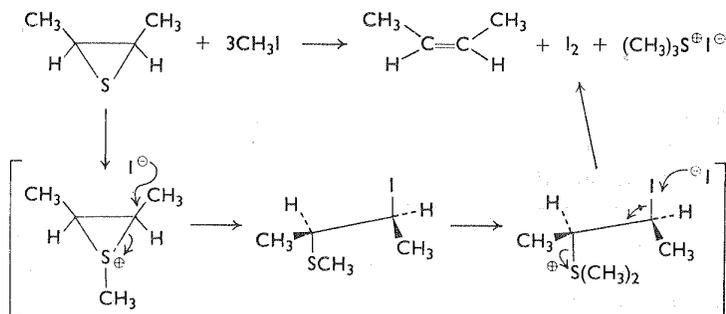
En contraste, el tratamiento de episulfuros con fosfinas terciarias<sup>143a,146b</sup> o fosfitos<sup>146a,c,d</sup> produce una eliminación estereoespecífica del azufre mayor al 97% del anillo de tres miembros, formándose olefinas con la configuración original del heterociclo. Se obtuvo una estereoespecificidad similar con fenillitio.<sup>146c,147</sup> La reacción de fosfinas terciarias con episulfuros es bimolecular, de primer orden para cada reactivo y la velocidad no depende de disolventes con diversas constantes dieléctricas, lo que indica que la separación de carga tiene poca importancia en el



estado de transición del paso que controla la velocidad. Estos resultados excluyen un mecanismo como el que prevalece en el caso de los epóxidos, y favorecen un proceso concertado con ataque nucleofílico del fósforo sobre el azufre como se indica en [47]. La reacción de desulfuración de organolitio se ha formulado incluyendo [48],<sup>147</sup> pero como se mantiene la geometría del heterociclo inicial, el intermediario postulado debe tener una existencia muy breve, en caso de que se forme.

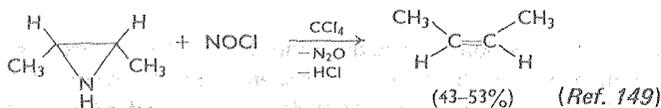


Como se mencionó en la página 50, la reacción de episulfuros con yoduro de metilo produce formación de olefinas. De interés intrínseco resulta el hecho de que esta reacción tenga más de 97% de estereoselectividad.<sup>140</sup> La ruta principal para esta transformación abarca formación inicial de una sal de episulfonio, como se ilustra en las siguientes ecuaciones. Se han obtenido pruebas de este mecanis-



mo utilizando bromuro de metilo como agente para la alquilación, lográndose aislar el bromuro de  $\beta$ -bromosulfonio y el  $\beta$ -bromosulfuro; estas sustancias pueden convertirse a su vez a olefinas al tratarse con ion yoduro o con yodo en las condiciones originales de reacción.<sup>148</sup>

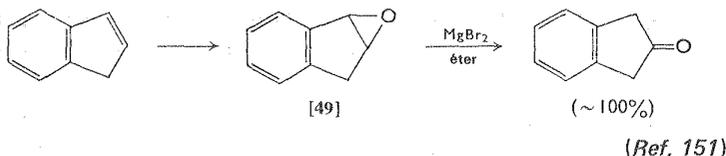
La reacción de aziridinas con agentes nitrosantes como cloruro de nitrosilo o nitrito de metilo ocasiona la formación de olefinas con más del 99% de desaminación estereoselectiva.<sup>149,150</sup> Estas transformaciones se efectúan vía inter-



mediarios de N-nitrosoaziridina que se pueden aislar a temperaturas inferiores a  $-20^\circ\text{C}$ , pero que se descomponen a los productos observados a temperaturas más elevadas.

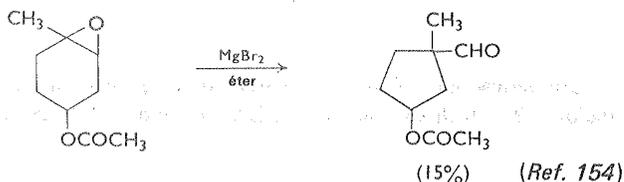
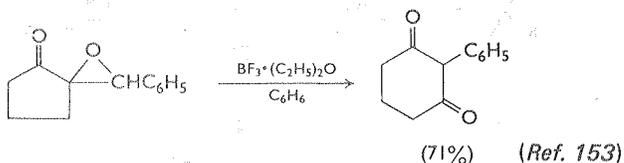
### Transposiciones

Aunque se sabe que ciertos epóxidos simples experimentan isomerización térmica a compuestos carbonílicos, las transposiciones de epóxidos, por lo general, suelen efectuarse con facilidad y conveniencia con catalizadores ácidos como ácido mineral en solución acuosa, etearato de trifluoruro de boro en benceno, o bromuro de magnesio anhidro en benceno o éter.<sup>7</sup> Estas conversiones son de especial interés porque constituyen un método sencillo para convertir olefinas a compuestos carbonílicos. El producto carbonílico que se forme a partir

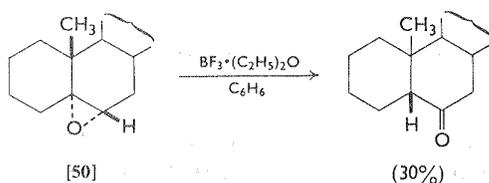


de determinado epóxido dependerá de la facilidad de ruptura de uno u otro enlace carbono-oxígeno, y de las capacidades migratorias relativas de los distintos grupos sustituyentes. Por ejemplo, en el óxido de indeno [49] la ruptura preferencial es en el enlace C—O que produce la formación de un ion carbonio bencílico, por lo cual se obtiene 2-indanona.<sup>152</sup> De hecho, los epóxidos monoaril sustituidos se transponen invariablemente para dar cetonas no conjugadas. La capacidad migratoria relativa de diversos grupos suele tener el siguiente orden: arilo > acilo >

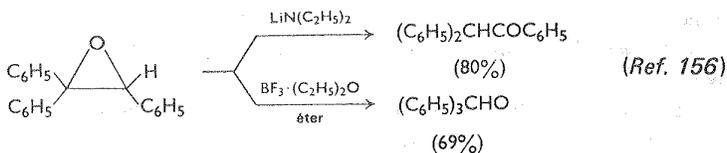
H>etilo>metilo (hay que observar que los desplazamientos de hidruro son favorecidos por un margen considerable con respecto a la migración de grupos alquilo). En ciertos casos, la transposición puede estar acompañada de expansión o contracción del anillo.



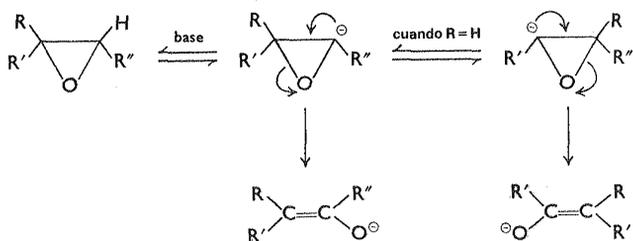
Se ha demostrado que la transposición de epóxidos a cetonas bajo la influencia de ácido de Lewis es estereoespecífica.<sup>155</sup> Por ejemplo, el epóxido esteroideal [50] produce únicamente la  $\beta$ ,6-cetona menos estable al ser sometido a tratamiento con etearato de trifluoruro de boro en benceno.



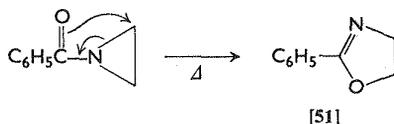
Las bases fuertes también pueden producir la transposición de ciertos epóxidos (las bases no deben ser aquellas que rompan el anillo de preferencia mediante ataque nucleofílico sobre un átomo de carbono de epóxido) y los productos di-



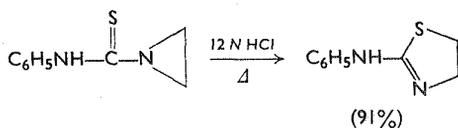
fieren con frecuencia de los que se aíslan en condiciones ácidas, como se ilustra a continuación. El curso de isomerizaciones catalizadas con base de este tipo puede describirse como sigue:



Los derivados de N-acilo de la etilenimina se convierten con facilidad por destilación a 2-oxazolinas 2-sustituidas (por ejemplo, [51]). La transposición se pro-



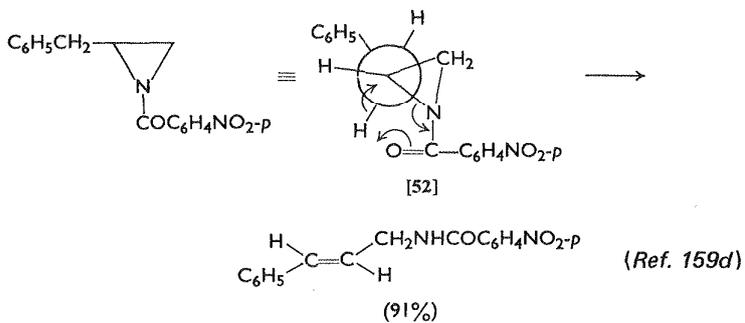
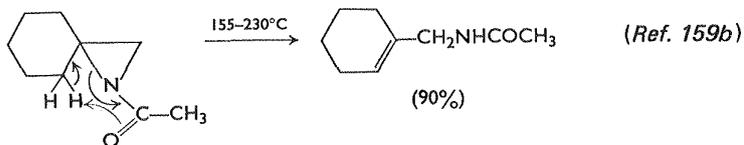
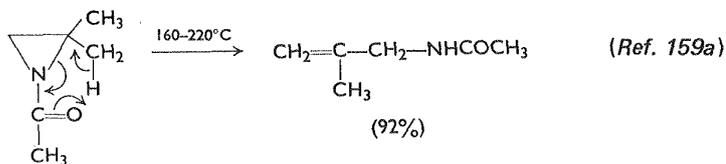
(Ref. 157)



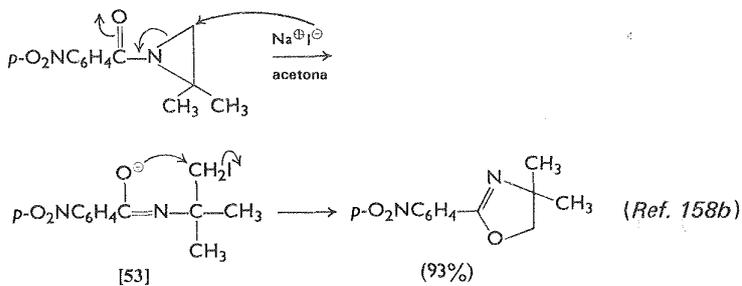
(Ref. 158a)

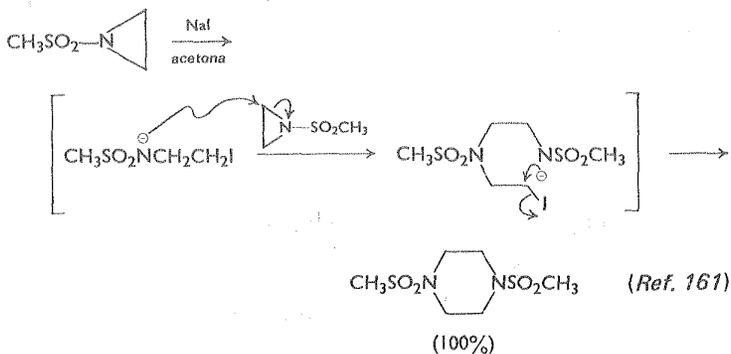
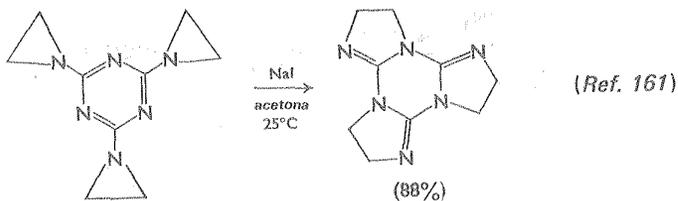
duce por ataque intramolecular de oxígeno carbonílico sobre el carbono del anillo para provocar la ruptura del sistema. La fuerza que favorece a este proceso es el alivio de la tensión que produce la apertura del anillo de tres miembros. Transposiciones similares se producen bajo la influencia de catalizadores ácidos.<sup>158</sup> En contraste, la pirólisis de derivados de N-acilo de aziridinas homólogas produce isomerización a N-alil amidas.<sup>159</sup> Estas transposiciones se efectúan vía estados de transición en los cuales se produce una transferencia intramolecular de protón de un carbono de la cadena lateral al oxígeno, al mismo tiempo que se abre el anillo de tres miembros (como se muestra), y hay una eliminación cis estereoespecífica (ver [52]) como se observa en la reacción de Chugaev y en la pirólisis de óxido de amina de Cope.

El ion yoduro (y el ion tiocianato), es un catalizador eficaz para la isomerización de derivados de aziridina.<sup>160</sup> Estas transposiciones deben efectuarse por



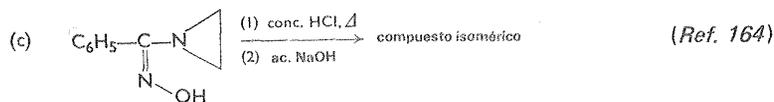
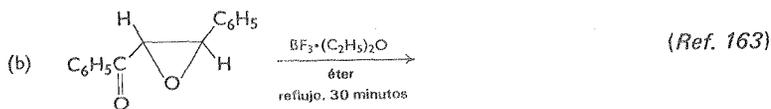
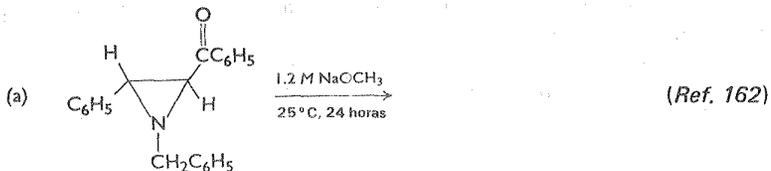
ataque nucleofílico del ion yoduro sobre el átomo de carbono menos sustituido de la aziridina, para dar un intermediario yodoetilado como [53] el cual se convierte al producto como se muestra. Cuando es difícil que se forme un intermediario del tipo de [53], suele producirse una dimerización.

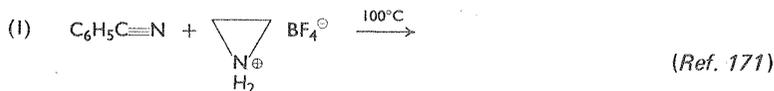
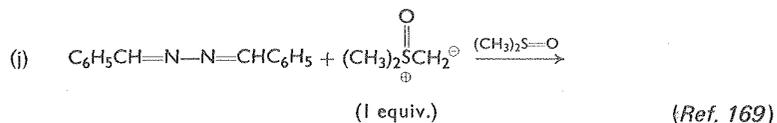
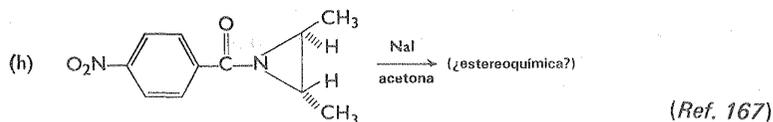
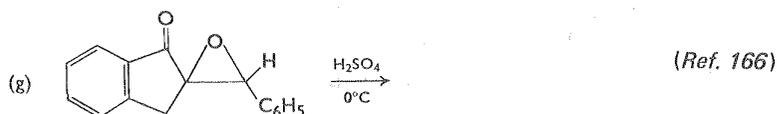
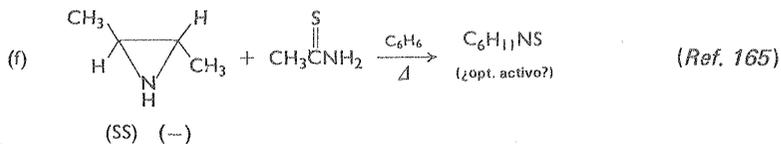
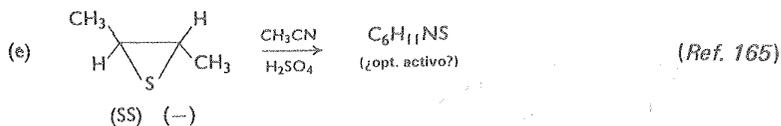
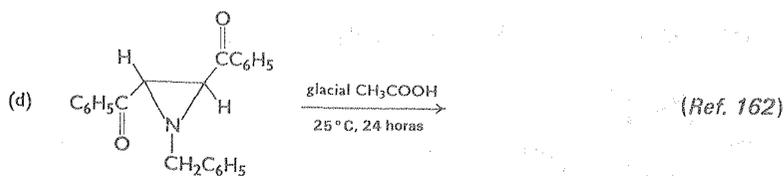


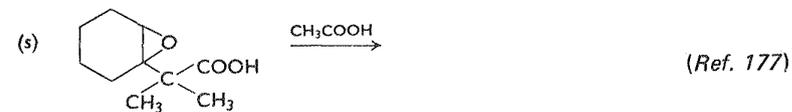
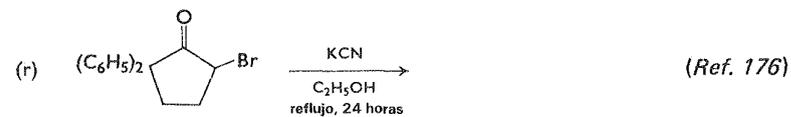
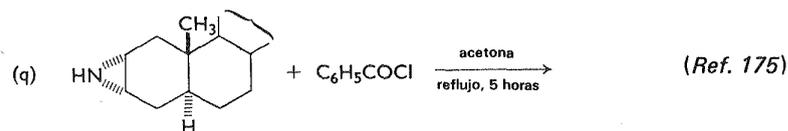
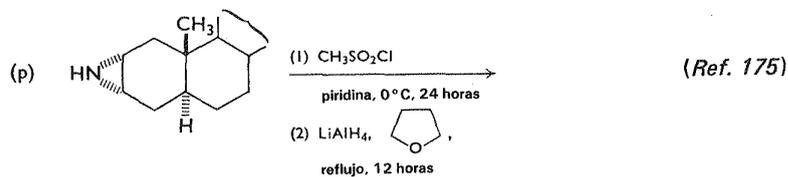
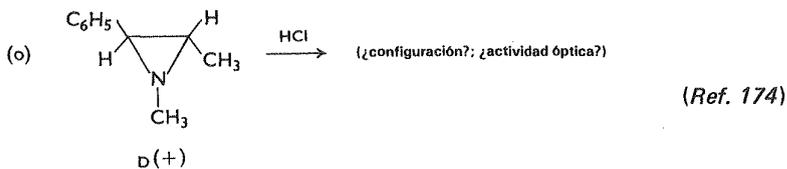
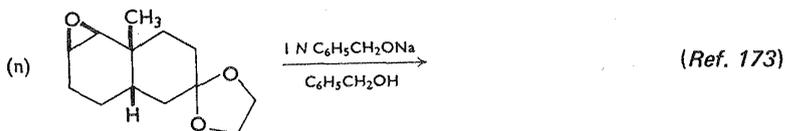
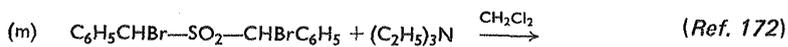


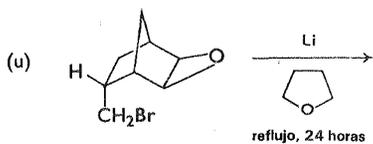
## Ejercicios

1. Prediga los principales productos de las siguientes reacciones:

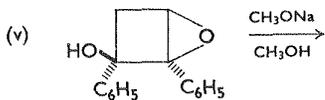




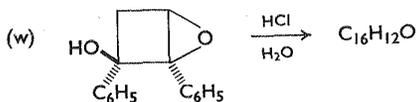




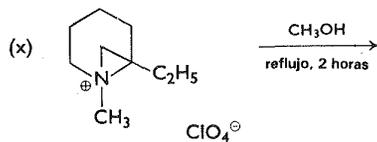
(Ref. 179)



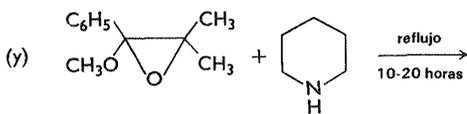
(Ref. 180)



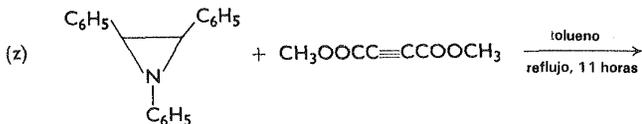
(Ref. 180)



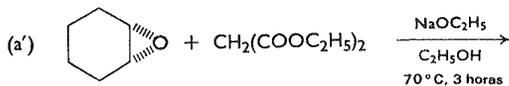
(Ref. 181)



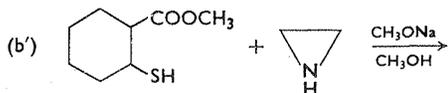
(Ref. 182)



(Ref. 183)

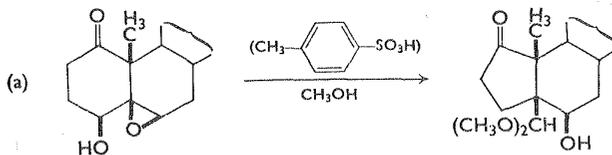


(Ref. 184)

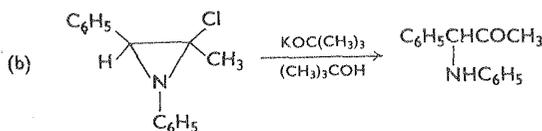


(Ref. 185)

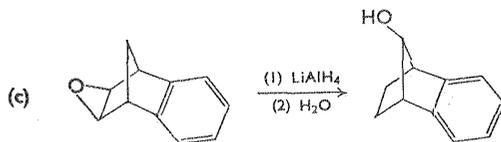
2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones:



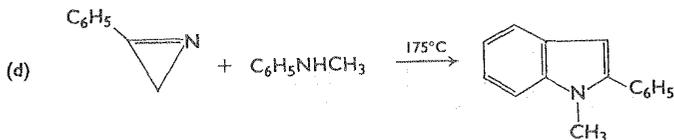
(Ref. 186)



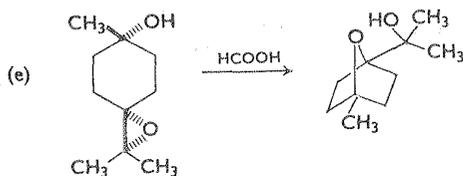
(Ref. 187)



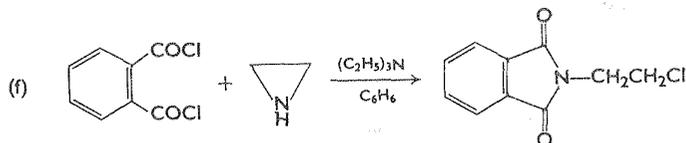
(Ref. 188)



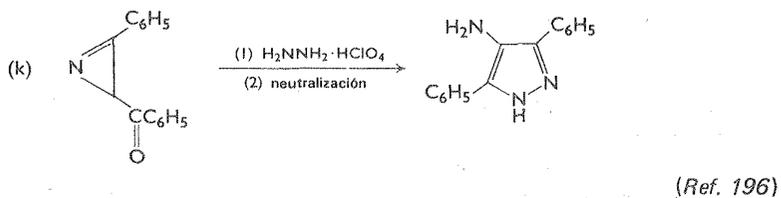
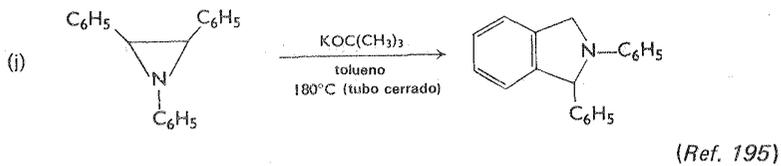
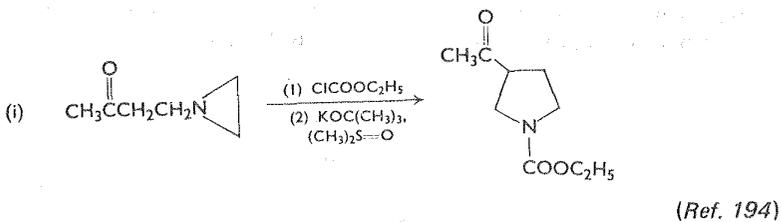
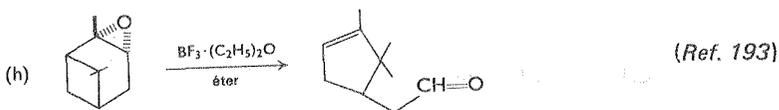
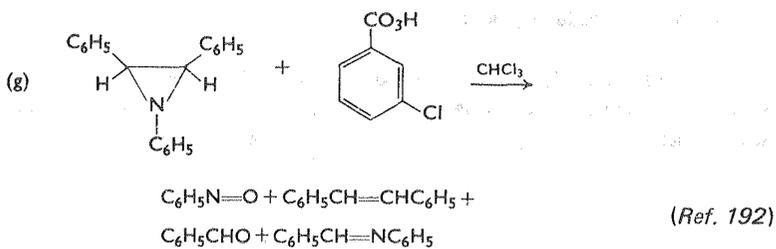
(Ref. 189)



(Ref. 190)

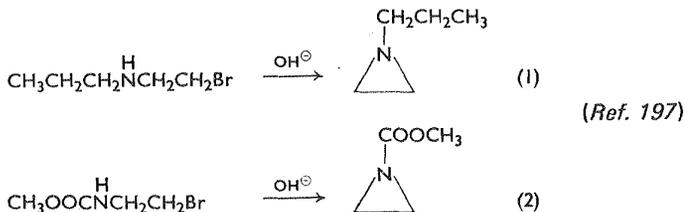


(Ref. 191)

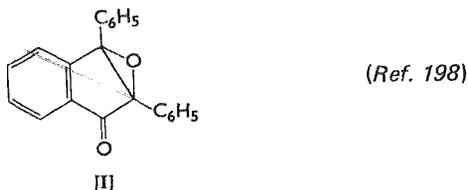


## 3. Explique cada uno de los siguientes resultados:

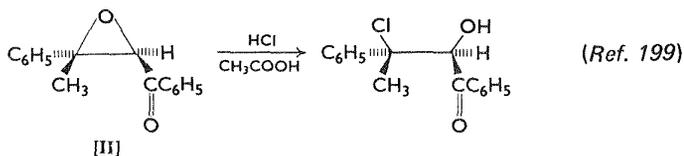
a) La reacción (1) se efectúa con dependencia de primer orden con respecto al sustrato orgánico y con dependencia de orden cero respecto al álcali, mientras que la reacción (2) es de primer orden para cada componente:



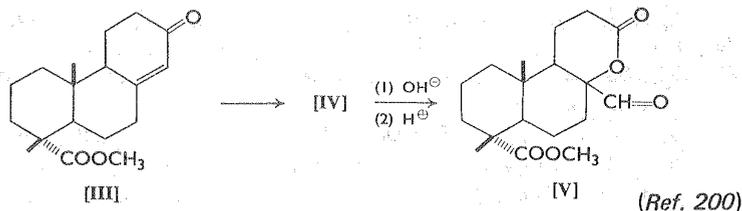
b) La epoxicetona [I] al ser irradiada o calentada se convierte a un compuesto isomérico de color rojo. Al eliminar la fuente de energía se obtiene nuevamente el compuesto [I] incoloro. ¿Qué estructura tiene el isómero rojo?



c) Al romperse el anillo de la epoxicetona [III], se *retiene* la configuración en vez de efectuarse la inversión de configuración usual.



d) Al tratar [III] con exceso de ácido *m*-cloroperbenzoico en cloruro de metileno se adicionan *dos* átomos de oxígeno para dar [IV] ( $\nu_{\text{máx}}^{\text{CCl}_4}$  1754 y 1709  $\text{cm}^{-1}$ ). En medio básico, [IV] experimenta una transposición sencilla a [V]. Diga la estructura de [IV] y describa el mecanismo mediante el cual se transforma a [V].



## Referencias y notas

1) El lector debe convencerse de que la inversión de configuración del átomo de nitrógeno en [1a] seguida de rotación de  $180^{\circ}$  de la estructura resultante da [1b].

2) A. T. Bottini y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5126 (1956); *ibid.*, **80**, 5203 (1958); A. Loewenstein, J. F. Neumer, y J. D. Roberts, *ibid.*, **82**, 3599 (1960); A. T. Bottini, R. L. VanEtten, y A. J. Davidson, *ibid.*, **87**, 755 (1965).

3) Examen similar de los espectros de r.m.n. de derivados de azetidina piroldina, piperidina y morfolina demostró que la inversión de la configuración de nitrógeno en estos anillos de mayor tamaño era demasiado rápida para medirse, aún a  $-77^{\circ}\text{C}$ .

4) a) D. Swern, *Chem. Revs.*, **45**, 1 (1949); b) D. Swern, *Org. Reactions*, **7**, 378 (1953); c) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1965, capítulo 5.

5) N. N. Schwartz y J. H. Blumberg, *J. Org. Chem.*, **29**, 1976 (1964).

6) The F.M.C. Corp., Nueva York, N.Y.

7) a) A. Rosowsky A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte I, Interscience, Nueva York, 1964, capítulo 1; b) R. E. Parker y N. S. Isaac, *Chem. Revs.*, **59**, 737 (1959); c) S. Winstein y R. B. Henderson en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1950, capítulo 1.

8) a) P. D. Bartlett, *Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)*, **11**, 51 (1950); b) B. M. Lynch y K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1525.

9) D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1692 (1947).

10) W. Hüchel y V. Wörffel, *Chem. Ber.*, **88**, 338 (1955).

11) A. C. Cope, S W. Fenton, y C. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5884 (1952); A. C. Cope, A. Fournier, Jr., y H. E. Simmonds, Jr., *ibid.*, **79**, 3905 (1957).

12) a) H. B. Henbest y R. A. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1958; b) H. B. Henbest, *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 159; c) B. Rickborn y S. Y. Lwo, *J. Org. Chem.*, **30**, 2212 (1965).

13) J. Reese, *Chem. Ber.*, **75**, 384 (1942).

14) C. A. Bunton y G. J. Minkoff, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 665.

15) H. E. Zimmerman, L. Singer, y B. S. Thyagarajan, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 108 (1959); H. O. House y R. S. Ro, *ibid.*, **80**, 2428 (1958).

16) G. B. Payne y P. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **26**, 651 (1961); G. B. Payne, P. H. Deming, y P. H. Williams, *ibid.*, **26**, 659 (1961); G. B. Payne, *ibid.*, **26**, 663, 668 (1961); G. B. Payne, *Tetrahedron*, **18**, 763 (1962); Y. Ogata y Y. Sawaki, *ibid.*, **20**, 2065 (1964).

17) N. C. Yang y R. A. Finneg, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5845 (1958).

18) W. Lwowski y T. W. Mattingly, Jr., *ibid.*, **87**, 1947 (1965); W. Lwowski y T. J. Maricich, *ibid.*, **86**, 3164 (1964); K. Hafner y C. König, *Angew. Chem.*, **75**, 89 (1963) y referencias allí citadas.

19) R. Huisgen, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **2**, 565, 633 (1963).

20) P. Scheiner, *J. Org. Chem.*, **30**, 7 (1965).

21) a) E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1345, 1353 (1965) y referencias allí citadas; b) V. Franzen y H. E. Driessen, *Tetrahedron Letters*, 661 (1962).

22) C. E. Cook, R. C. Corley, y M. E. Wall, *ibid.*, 891 (1965).

23) P. Pöhls, Inaug. diss. Univ. Marburg, Alemania, 1934.

24) B. Eistert en *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, Interscience, Nueva York, 1948, pp. 513-570; C. D. Gutsche, *Org. Reactions*, **8**, 364 (1954).

25) A. Mustafa, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 234; G. D. Buckley, *ibid.*, **1954**, 1850; ver también, A. L. Logothetis, *J. Org. Chem.*, **29**, 3049 (1964) en donde la reacción de diazometano con fluoro iminas se ha observado que ocurre fácilmente y produce aziridinas.

26) a) H. Staudinger y J. Siegwart, *Helv. Chim. Acta*, **3**, 833 (1920); b) La interacción directa de compuestos diazo con azufre también produce episulfuros: N. Latif y I. Fathy, *J. Org. Chem.*, **27**, 1633 (1962); N. Latif, I. Fathy, y B. Haggag, *Tetrahedron Letters*, 1155 (1965). es probable que estas condensaciones se produzcan vía un intermediario de tiocetona.

27) L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **29**, 2851 (1964) y referencias allí citadas.

28) G. Opitz y K. Fischer, *Angew. Chem.*, **77**, 41 (1965).

29) a) H. Staudinger y F. Pfenninger, *Chem. Ber.*, **49**, 1941 (1916); b) L. v. Vargha y E. Kovacs, *ibid.*, **75**, 794 (1942); c) G. Hesse, E. Reichold, y S. Majmudar, *ibid.*, **90**, 2106 (1957); d) G. Hesse y S. Majmudar, *ibid.*, **93**, 1129 (1960); e) N. P. Neureiter y F. G. Bordwell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1209 (1963).

30) a) N. J. Leonard y K. Jann, *ibid.*, **82**, 6418 (1960); **84**, 4806 (1962); b) N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis, y C. K. Steinhardt, *J. Org. Chem.*, **28**, 1499 (1963); c) N. J. Leonard, E. F. Kiefer, y L. E. Brady, *ibid.*, **28**, 2850 (1963); d) N. J. Leonard, J. V. Paukstelis, y L. E. Brady, *ibid.*, **29**, 3383 (1964); e) N. J. Leonard y L. E. Bray, *ibid.*, **30**, 817 (1965); f) N. J. Leonard, *Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)*, **26**, 211 (1965).

31) En ciertos casos, es más conveniente la epoxidación de olefinas; sin embargo, esta reacción y la ciclodeshidrohalogenación de halohidrinas etilénicas constituyen las principales síntesis de epóxidos.

32) Para un resumen de diversas investigaciones cinéticas, ver referencia 7a, página 104.

33) S. Winstein y H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2845 (1939).

34) Los reactivos más empleados para generar ácidos hipohalosos *in situ* son la N-haloacetamidas y las N-halosuccinimidas en presencia de ácido perclórico en solución acuosa; ver R. Filler, *Chem. Revs.*, **63**, 21 (1963).

35) a) S. Winstein y L. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4368 4373 (1954) y las referencias allí citadas; b) también se han observado efectos poco usuales: J. G. Traynham y O. S. Pascual, *ibid.*, **79**, 2341 (1957); J. G. Traynham y O. S. Pascual, *Tetrahedron*, **7**, 165 (1959).

36) P. D. Bartlett y R. H. Rosenwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1990 (1934); P. D. Bartlett, *ibid.*, **57**, 224 (1935).

37) P. D. Bartlett y R. V. White, *ibid.*, **56**, 2785 (1934); S. Winstein y R. E. Buckles, *ibid.*, **64**, 2780, 2787, 2791, 2796 (1942); S. Winstein y L. L. Ingraham, *ibid.*, **74**, 1160 (1952); S. Winstein y H. J. Lucas, *ibid.*, **61**, 1576, 2845 (1939); R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 401.

38) J. Fried y E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1130 (1957).

39) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, y G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, Nueva York, 1965, p. 284.

40) H. Nilsson y L. Smith. *Z. Physik. Chem.*, **166A**, 136 (1933) y referencias allí citadas.

41) A. A. Petrov, *J. Gen. Chem. (U.S.S.R.)*, **11**, 713 (1941); *Chem. Abstr.*, **36**, 404 (1942).

42) D. H. R. Barton, D. A. Lewis, y J. F. McGhie, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2907.

43) Ver por ejemplo. D. Y. Curtin y R. J. Harder, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2357 (1960).

44) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **21**, 1049 (1888); S. Gabriel y R. Stelzner, *ibid.*, **28**, 2929 (1895).

45) H. Wenker, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2328 (1935).

46) a) J. S. Fentonon R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1950, capítulo 2; b) P. E. Fantaen A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte I, Interscience, Nueva York, 1964, capítulo 2.

47) G. F. Hennion y P. E. Butler, *J. Org. Chem.*, **27**, 2089 (1962).

48) S. J. Brois, *ibid.*, **27**, 3532 (1962).

49) a) G. L. Closs y S. J. Brois, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6068 (1960); b) J. Meinwald, Y. C. Meinwald, y T. N. Baker, III, *ibid.*, **86**, 4074 (1964); E. Vogel, M. Biskup, W. Pretzer, y W. A. Böll, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **3**, 642 (1964).

50) a) A. Hassner y C. Heathcock, *Tetrahedron Letters*, 393 (1963); 1125 (1964); b) A. Hassner y C. Heathcock, *Tetrahedron*, **20**, 1037 (1964); c) A. Hassner y C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **29**, 3640 (1964).

51) H. Freundlich y G. Salomon, *Z. Physik. Chem.*, **166A**, 161, 179 (1933) y artículos anteriores; G. Salomon, *Helv. Chim. Acta*, **16**, 1361 (1933); **19**, 743 (1936); P. L. Levins y Z. B. Papanastassiou, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 826 (1965) y referencias pertinentes allí citadas.

52) Se ha observado que la síntesis de Wenker no es estereoespecífica cuando

el grupo oxhidrilo del amino alcohol se encuentra sobre un átomo de carbono tipo bencílico, ver referencia 46b, página 534.

53) A. Weissberger y H. Bach, *Chem. Ber.*, **64**, 1095 (1931); **65**, 631 (1932).

54) N. H. Cromwell, R. D. Badson, y C. E. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 312 (1943).

55) A. B. Turner, H. W. Heine, J. Irving, y J. B. Bush, Jr., *ibid.*, **87**, 1050 (1965).

56) N. H. Cromwell, *Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)*, **19**, 215 (1958).

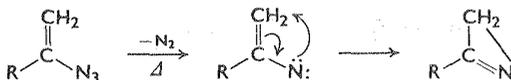
57) N. J. Leonard y J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, **30**, 821 (1965).

58) a) C. O'Brien, *Chem. Revs.*, **64**, 81 (1964); b) D. J. Cram y M. J. Hatch, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 33 (1953).

59) Los tosilatos de aldoxima al reaccionar con bases experimentan eliminación *E2* de ácido *p*-toluensulfónico con formación de nitrilos o insonitrilos: a) E. Mueller y B. Narr, *Z. Naturforsch.*, **16B**, 845 (1961); b) M. S. Hatch y D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 38 (1953).

60) H. O. House y W. Berkowitz, *J. Org. Chem.*, **28**, 2271 (1963).

61) La inserción de nitrenos insaturados a dobles enlaces como ruta para



preparar azirina ha sido reportada por: G. Smolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4483 (1961); G. Smolinsky, *J. Org. Chem.*, **27**, 3557 (1962); L. Horner, A. Christmann, y A. Gross, *Chem. Ber.*, **96**, 399 (1963).

62) Aunque un desplazamiento directo 1,3 de tosilato por el carbanión en un proceso concertado aún no ha sido comprobada,<sup>60</sup> el proceso parece poco probable porque a) sería necesario que se efectuase un desplazamiento  $S_N2$  en algún átomo con enlaces múltiples y b) los desplazamientos frontales, que serían necesarios en el caso [25], son muy desfavorables.

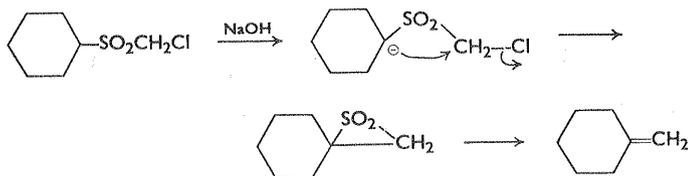
63) a) G. H. Alt y W. S. Knowles, *J. Org. Chem.*, **25**, 2047 (1960); b) H. E. Baumgarten y J. M. Petersen, *ibid.*, **28**, 2369 (1963); H. E. Baumgarten, J. E. Dirks, J. M. Petersen, y D. C. Wolf, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4422 (1960); H. E. Baumgarten y J. M. Petersen, *ibid.*, **82**, 459 (1960) H. E. Baumgarten y F. A. Bower, *ibid.*, **76**, 5461 (1954).

64) a) R. F. Parcell, *Chem. Ind. (Londres)*, 1963, 1396; b) D. F. Morrow, M. E. Butler, y E. C. Y. Huang, *J. Org. Chem.*, **30**, 579 (1965).

65) a) H. E. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4975 (1962); b) H. E. Baumgarten, J. F. Fuerholzaer, R. D. Clark, y R. D. Thompson, *ibid.*, **85**, 3303 (1963); c) J. C. Sheehan y I. Lengyel, *ibid.*, **86**, 746 (1964) y otras referencias pertinentes citadas en estos artículos.

66) A. S. Kende, *Org. Reactions*, **11**, 261 (1960).

67) Otro proceso de naturaleza similar a la reacción de Favorskii es la transposición de Ramberg-Bäcklund de  $\alpha$ -halosulfonas, por ejemplo: que se efectúa vía

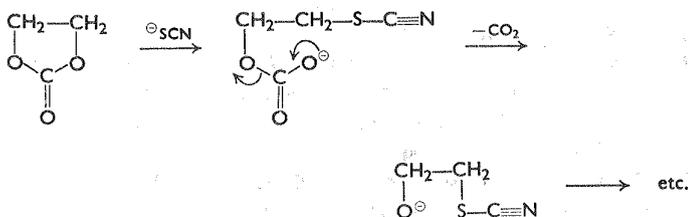


un intermediario de episulfona para dar una olefina. No obstante, esta reacción no puede emplearse para la síntesis de episulfonas porque dichos compuestos pierden con rapidez los elementos de dióxido de azufre (para producir olefinas) en el medio alcalino necesario para la transposición. Ver L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4085, 4089, 4383 (1964) para las referencias más importantes.

68) a) D. D. Reynolds y D. L. Fieldsen A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte I, Interscience. Nueva York, 1964, capítulo 3; b) A. Schönbergen E. Müller (ed.), *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1955, pp. 153 y siguientes.

69) E. E. Van Tamelen, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3444 (1951).

70) La fusión de carbonato de etileno con tiocianato de potasio produce sulfuro de etileno: S. Searles y E. F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3168 (1958). Se ha propuesto el siguiente mecanismo similar:

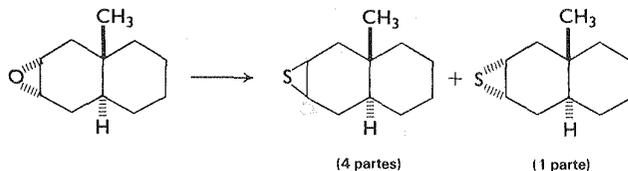


71) C. C. J. Culvenor, W. Davies, y W. E. Savige, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4480, y referencias citadas en este artículo.

72) a) L. Goodman, A. Benitez, y B. R. Baker, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1680 (1958); b) D. A. Ligtner y C. Djerassi, *Tetrahedron*, **21**, 583 (1965).

73) Este procedimiento también sirve para minimizar la formación de mezclas al emplear epóxidos de mayor peso molecular. Por ejemplo, la reacción de epóxido de (+)-*trans*-9-metildecalina-2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ , con tiocianato de potasio a reflujo en etanol se efectúa lentamente para dar una mezcla 4:1 de los episulfuros que se muestran.

La última sustancia tal vez se debe a la reacción del episulfuro formado inicialmente con tiocianato.



74) Como regla general, los derivados  $\alpha$ -clorados se emplean más que sus análogos de bromo o yodo, porque producen menos subproductos. En casos en que el derivado clorado da únicamente el compuesto epóxido deseado, los análogos de bromo y yodo dan productos de alquilación o una mezcla de ambos.

75) a) M. S. Newman y B. J. Magerlein, *Org. Reactions*, **5**, 413 (1949); b) M. Ballester, *Chem. Revs.*, **55**, 283 (1955).

76) M. Ballester y P. D. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 2042 (1953).

77) R. H. Hunt, L. J. Chinn, y W. S. Johnson, *Org. Syn.*, Coll. Vol. **4**, 459 (1963).

78) J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 5175 (1952); H. H. Wasserman, N. E. Aubrey, y H. E. Zimmerman, *ibid.*, **75**, 96 (1953); H. H. Wasserman y J. B. Brows, *J. Org. Chem.*, **19**, 515 (1954); C. L. Stevens, R. J. Church, y V. J. Traynelis, *ibid.*, **19**, 533 (1954); N. H. Cromwell y R. A. Setterquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5752 (1954).

79) a) H. E. Zimmerman y L. Ahramjian, *ibid.*, **82**, 5459 (1960); b) C. C. Tung, A. J. Speziale, y H. W. Frazier, *J. Org. Chem.*, **28**, 1514 (1963).

80) H. Kwart y L. G. Kirk, *ibid.*, **22**, 116, 1755 (1957).

81) a) M. S. Kharasch y O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Non-Metallic Compounds*, Prentice-Hall, Nueva York, 1954, pp. 181 *et seq.*, b) T. A. Geissman y R. I. Akawie, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1993 (1951); c) R. L. Huang, *J. Org. Chem.*, **19**, 1363 (1954); d) R. L. Huang, *J. Chem. Soc.*, 2539 (1954); e) F. Ya. Perveev y F. Ya. Statsevich, *Zh. Obshch. Khim.*, **30**, 3558 (1960) y artículos anteriores.

82) M. Tiffeneau, *Compt. Rend.*, **134**, 774 (1902).

83) Comparar a) H. O. House, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3070, 5083 (1955);

b) S. M. Naqvi, J. P. Horwitz, y R. F. Filler, *ibid.*, **79**, 6283 (1957).

84) R. Justoni, *Gazz. Chim. Ital.*, **69**, 378 (1939).

85) F. Winternitz, C. Menon, y E. Arnal, *Bull. Soc. Chim. Francia*, **1960**, 505.

86) C. L. Stevens y B. T. Gillis, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3448 (1957).

87) V. Mark, *ibid.*, **85**, 1884 (1963).

88) M. S. Newman y S. Blum, *ibid.*, **86**, 5598 (1964).

89) Para un resumen completo de este tema, ver referencia 46.

90) F. H. Dickey, W. Fickett, y H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 944

- 91) R. Ghirardelli y H. J. Lucas, *ibid.*, **79**, 734 (1957).
- 92) G. K. Helmkamp y N. Schnantz, *Tetrahedron*, **2**, 304 (1958).
- 93) W. Traube y E. Lehmann, *Chem. Ber.*, **32**, 720 (1899).
- 94) H. Stamm, *Angew. Chem.*, **74**, 694 (1962).
- 95) A. Funke y G. Benoit, *Bull. Soc. Chim. Francia*, **1953**, 1021.
- 96) Para un estudio más completo al respecto ver: Elielen M. S. Newman (ed.), *Steric Effects in Organic Chemistry*, Wiley, Nueva York, 1956, pp. 106-114.
- 97) C. O. Guss, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3460 (1949); C. O. Guss y H. R. Williams, *J. Org. Chem.*, **16**, 1809 (1951).
- 98) A. Feldstein y C. A. Vanderwerf, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1626 (1954); R. Fuchs y C. A. Vanderwerf, *ibid.*, **76**, 1631 (1954).
- 99) S. J. Cristol, J. R. Douglass, y J. S. Meek, *ibid.*, **73**, 816 (1951).
- 100) C. O. Guss, R. Rosenthal, y R. F. Brow, *ibid.*, **75**, 2393 (1953).
- 101) M. N. Reck y E. L. Eliel, *ibid.*, **84**, 2356 (1962); E. L. Eliel y M. N. Reck, *ibid.*, **82**, 1362 (1960); E. L. Eliel y D. W. Delmonte *ibid.*, **80**, 1744 (1958).
- 102) A. Fürst y Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **32**, 275 (1949).
- 103) A. Fürst y R. Scotoni, Jr., *ibid.*, **36**, 1332 (1953).
- 104) A. Hassner y C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, **30**, 1748 (1965).
- 105) D. B. Denney y M. J. Boskin, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6330 (1959); D. B. Denney, J. J. Vill, y M. J. Boskin, *ibid.*, **84**, 3944 (1962).
- 106) W. S. Wadsworth, Jr., y W. D. Emmons, *ibid.*, **83**, 1733 (1961).
- 107) L. Horner, H. Hoffman, y V. G. Toscano, *Chem. Ber.*, **95**, 536 (1962); ver también L. Horner, H. Hoffman, W. Klink, H. Ertel y V. G. Toscano, *ibid.*, **95**, 581 (1962).
- 108) I. Tömösközi, *Chem. Ind. (Londres)*, 689 (1965).
- 109) I. Tömösközi, *Tetrahedron*, **19**, 1969 (1963).
- 110) Y. Inouye, T. Sugita, y H. M. Walborsky, *ibid.*, **20**, 1695 (1964).
- 111) N. G. Gaylord y E. I. Becker, *Chem. Revs.*, **49**, 413 (1951).
- 112) F. H. Norton y H. B. Hass, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 2147 (1936).
- 113) Para un estudio completo de la reacción de epóxidos con reactivos organometálicos ver referencia 7a, página 386 en adelante.
- 114) P. D. Bartlett y C. M. Berry, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 2683 (1934).
- 115) O. Mass y E. H. Boomer, *ibid.*, **44**, 1709 (1922); para evidencia cinética al respecto ver: J. N. Brønste, M. Kilpatrick, y M. Kilpatrick *ibid.*, **57**, 428 (1929).
- 116) Una excepción a la regla que se cita con frecuencia es el hecho de que el ácido clorhídrico reacciona con *cis*- o *trans*-2, 3-difeniletilénimina para dar una mezcla de los dos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -dibencilos (lo que demuestra que se efectúan adiciones *cis* y *trans*): A. Weissberger y H. Bach, *Chem. Ber.*, **65**, 631 (1932). No obstante, esté no es el caso de los óxidos *cis* y *trans*-estilbénicos relacionados, que se abren estereoespecíficamente: D. Reulos, *Compt. Rend.*, **216**, 714 (1943); **218**, 795 (1944).

- 117) S. Wintein y H. J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1581 (1939).
- 118) C. C. J. Culvenor, W. Davies, y N. S. Heath, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 282.
- 119) C. A. Stewart y C. A. Vanderwerf, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1259 (1954).
- 120) M. Tiffeneu y E. Fourneau, *Compt. Rend.*, **146**, 697 (1908); A. Orekhoff y M. Tiffeneu, *Bull. Soc. Chim. Francia*, **37**, 1410 (1925).
- 121) F. Arndt, J. Amende, y W. Ender, *Monatsh. Chem.*, **59**, 202 (1932).
- 122) S. Gabriel y H. Ohle, *Chem. Ber.*, **50**, 804 (1917).
- 123) F. Wolfheim, *ibid.*, **47**, 1440 (1914).
- 124) R. A. Baxter y F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 613; P. N. Chakravorty y R. H. Levin, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 2317 (1942).
- 125) D. Atherton y T. P. Hilditch, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 204.
- 126) E. L. Gustus y P. G. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 378 (1933).
- 127) W. Davies y E. W. Savige, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 317.
- 128) C. Golumbic, J. S. Fruton, y M. Bergmann, *J. Org. Chem.*, **11**, 518 (1946); N. B. Chapman y J. W. James, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2103; J. F. Allen y N. B. Chapman, *ibid.*, **1960**, 1482.
- 129) A. T. Bottini, B. F. Dowden, y R. L. Van Etten, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3250 (1965).
- 130) P. E. Fanta, L. J. Pandya, W. R. Groskopf, y H.-J. Su., *J. Org. Chem.*, **28**, 413 (1963); A. T. Bottini y R. L. Van Etten, *ibid.*, **30**, 575 (1965); G. K. Helmkamp, R. D. Clark, y J. R. Koskinen, *ibid.*, **30**, 666 (1965). Hay que observar que los metiloduros de este tipo se equilibran rápidamente con las 2-yodoalquilaminas correspondientes: A. T. Bottini, B. F. Dowden, y L. Sousa, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3249 (1965).
- 131) A. L. Logothetis, *ibid.*, **87**, 749 (1965).
- 132) P. D. Bartlett, S. D. Ross, y C. G. Swain, *ibid.*, **69**, 2971 (1947); P. D. Bartlett, J. W. Davis, S. D. Ross, y C. G. Swain, *ibid.*, **69**, 2977 (1947); P. D. Bartlett, S. D. Ross, y C. G. Swain, *ibid.*, **71**, 1415 (1949).
- 133) E. M. Schultz y J. M. Sprague, *ibid.*, **70**, 48 (1948).
- 134) R. C. Fuson y C. L. Zirkle, *ibid.*, **70**, 2760 (1948).
- 135) W. C. G. Ross, *Biological Alkylating Agents*, Butterworths, Londres, Inglaterra, 1962.
- 136) N. J. Leonard y J. V. Paukstelis, *J. Org. Chem.*, **28**, 3021 (1963).
- 137) J. V. Paukstelis, Tesis de doctorado, University of Illinois, Urbana, 1964.
- 138) M. T. Bogert y R. L. Roblin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3741 (1933).
- 139) J. B. Doughty, C. L. Lazell, y A. R. Collett, *ibid.*, **72**, 2866 (1950).
- 140) G. K. Helmkamp y D. J. Pettitt, *J. Org. Chem.*, **25**, 1754 (1960), ver también referencia 141.
- 141) D. J. Pettitt y G. K. Helmkamp, *ibid.*, **28**, 2932 (1963).
- 142) G. K. Helmkamp, B. A. Olsen, y D. J. Pettitt, *ibid.*, **30**, 676 (1965), ver también D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3883 (1949); N. Kharasch y A. J. Havlik, *ibid.*, **75**, 3734 (1953); N. R. Slobodkin y Kharasch, *ibid.*, **82**, 5837 (1960).
- 143) a) M. J. Boskin y D. B. Denney, *Chem. Ind. (Londres)*, 330 (1959); b) D. E. Bissing y A. J. Speziale, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2683 (1965).

- 144) A. J. Speziale y D. E. Bissing, *ibid.*, **85**, 1888, 3878 (1963).
- 145) H. O. House y G. Rasmusson, *J. Org. Chem.*, **26**, 4278 (1961), ver también 4c, p. 253.
- 146) a) R. E. Davis, *J. Org. Chem.*, **23**, 1767 (1958); b) D. B. Denney y M. J. Boskin, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4736 (1960); c) N. P. Neureiter y F. G. Bordwell, *ibid.*, **81**, 578 (1959); d) R. D. Schultz y R. L. Jacobs, *J. Org. Chem.*, **23**, 1799 (1958).
- 147) F. G. Bordwell, H. M. Andersen, y B. M. Pitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1082 (1954).
- 148) G. K. Helmkamp y D. J. Pettitt, *J. Org. Chem.*, **29**, 3258 (1964).
- 149) R. D. Clark y G. K. Helmkamp, *ibid.*, **29**, 1316 (1964).
- 150) Las aziridinas también pueden desaminarse con facilidad empleando 3-nitro-N-nitrosocarbazol: C. L. Bumgardner, K. S. McCallum, y J. P. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4417 (1961).
- 151) B. Tchoubar, *Compt. Rend.*, **214**, 117 (1942), ver también J. E. Horan y R. W. Schiessler, *Org. Syn.*, **41**, 53 (1961).
- 152) Se sabe que el bromuro de magnesio convierte inicialmente los epóxidos a derivados de bromohidrina antes de que se efectúe la transposición.<sup>83</sup>
- 153) H. O. House y R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4394 (1956).
- 154) E. A. Braude, A. A. Webb, y M. V. S. Sultanbawa, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3328.
- 155) H. B. Henbest y T. I. Wrigley, *ibid.*, **1957**, 4596.
- 156) A. C. Cope, P. A. Trumbull, y E. R. Trumbull, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2844 (1958).
- 157) S. Gabriel y R. Stelzner, *Chem. Ber.*, **28**, 2929 (1895).
- 158) a) A. S. Deutsch y P. E. Fanta, *J. Org. Chem.*, **21**, 892 (1956); b) H. W. Heine y Z. Proctor, *ibid.*, **23**, 1554 (1958); c) H. W. Heine, M. E. Fetter, y E. M. Nicholson, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2202 (1959).
- 159) a) P. E. Fanta y A. S. Deutsch, *J. Org. Chem.*, **23**, 72 (1958); b) P. D. Talukdar y P. E. Fanta, *ibid.*, **24**, 526 (1959); c) D. V. Kashelkar y P. E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4927 (1960); d) D. V. Kashelkar y P. E. Fanta, *ibid.*, **82**, 4930 (1960).
- 160) Para un resumen de las transposiciones de las aziridinas, ver H. W. Heine, *Angew. Chem.*, **74**, 772 (1962); *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **1**, 528 (1962). Ejemplos más recientes han sido descritos por H. W. Heine y A. C. Brooker, *J. Org. Chem.*, **27**, 2943 (1962); H. W. Heine, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2743 (1963); H. W. Whitlock, Jr., y G. L. Smith, *tetrahedron Letters*, 1389 (1965).
- 161) H. W. Heine, W. G. Kenyon, y E. M. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2570 (1961).
- 162) A. B. Turner, H. W. Heine, J. Irving, y J. B. Bush, Jr., *ibid.*, **87**, 1050 (1965).
- 163) H. O. House, *ibid.*, **76**, 1235 (1954).
- 164) P. Rajagopalan y C. N. Talaty, *ibid.*, **88**, 5048 (1966).
- 165) J. R. Lowell, Jr., y G. K. Helmkamp, *ibid.*, **88**, 768 (1966).

- 166) J. W. Ager, F. A. Eastwood, y R. Robinson, *Tetrahedron*, **Suppl. No. 7**, 277 (1966).
- 167) H. W. Heine, D. C. King, y L. A. Portland, *J. Org. Chem.*, **31**, 2662 (1966).
- 168) L. A. Paquette y L. S. Wittenbrook, *Chem. Commun.*, **1966**, 471.
- 169) R. Huisgen, R. Sustmann, y K. Bunge, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 3603.
- 170) H. M. Walborski y D. F. Loncrini, *J. Org. Chem.*, **22**, 1117 (1957).
- 171) E. Pfeil y U. Harder, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **4**, 518 (1965).
- 172) L. A. Carpino y L. V. McAdams, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5804 (1965).
- 173) C. Heathcock, *ibid.*, **88**, 4110 (1966).
- 174) S. J. Brois y G. P. Beardsley, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5113.
- 175) K. Ponsold y D. Klemm, *Chem. Ber.*, **99**, 1502 (1966).
- 176) S. S. Kulp, V. B. Fish, y N. R. Easton, *J. Med. Pharm. Chem.*, **6**, 516 (1963).
- 177) J. Falbe, H.-J. Schulze-Steinen, y F. Korte, *Chem. Ber.*, **97**, 1096 (1964).
- 178) H. W. Whitlock, Jr., y G. L. Smith, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 1389.
- 179) R. R. Sauers, R. A. Parent, y S. B. Damle, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2257 (1966).
- 180) A. Padwa, *ibid.*, **87**, 4205 (1965).
- 181) N. J. Leonard, K. Jahn, J. V. Paukstelis, y C. K. Steinhardt, *J. Org. Chem.*, **28**, 1499 (1963).
- 182) C. L. Stevens y C. H. Chang, *ibid.*, **27**, 4392 (1962).
- 183) H. W. Heine y R. Peavy, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 3123; A. Padwa y L. Hamilton, *ibid.*, **1965**, 4363.
- 184) J. A. Marshall y N. Cohen, *J. Org. Chem.*, **30**, 3475 (1965).
- 185) F. Jakob y P. Schlack, *Chem. Ber.*, **96**, 88 (1963).
- 186) D. Lavie, Y. Kashamm, E. Glotter, y N. Danielli, *J. Chem. Soc. (C)*. **1966**, 1757.
- 187) J. A. Deyrup y R. B. Greenwald, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5091.
- 188) P. D. Bartlett y W. P. Giddings, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1240 (1960).
- 189) G. Smolinsky y B. I. Feuer, *J. Org. Chem.*, **31**, 1423 (1966).
- 190) R. M. Bowman, A. Chambers, y W. R. Jackson, *J. Chem. Soc. (C)*. **1966**, 1296.
- 191) H. W. Heine, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2743 (1963).
- 192) A. Padwa y L. Hamilton, *J. Org. Chem.*, **31**, 1995 (1966).
- 193) M. P. Hartshorn, D. N. Kirk, y A. F. A. Wallis, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 5494.
- 194) J. E. Dolfini y D. M. Dolfini, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2053.
- 195) H. W. Heine y F. Scholer, *ibid.*, **1964**, 3667.
- 196) E. F. Ullman y B. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1844 (1966).
- 197) W. J. Gensler y B. A. Brooks, *J. Org. Chem.*, **31**, 568 (1966).
- 198) E. F. Ullman y J. E. Milks, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3814 (1964).
- 199) H. H. Wassermann y N. E. Aubrey, *ibid.*, **78**, 1726 (1956).
- 200) C. W. J. Chang y S. W. Pelletier, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 5483.

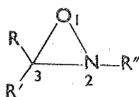




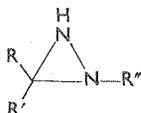
# 2

## Anillos de tres miembros con dos heteroátomos

Los sistemas de anillos de tres miembros monoheteroatómicos se conocieron desde el siglo XIX, pero no se habían sintetizado anillos de tres miembros con dos heteroátomos antes de 1950. Desde esta fecha, la química de los oxaziranos [1], diaziridinas [2] y diazirinas [3] se ha desarrollado con rapidez.<sup>1</sup> Como se ve en la siguiente sección, la energía de tensión desfavorable en estas moléculas no se refleja en la facilidad con que se pueden sintetizar. Sin embargo, su reactividad es muy elevada y poseen ciertas propiedades poco usuales.



[1]



[2]

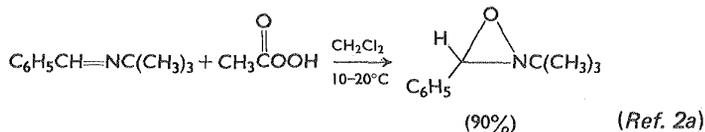


[3]

### MÉTODOS DE SÍNTESIS

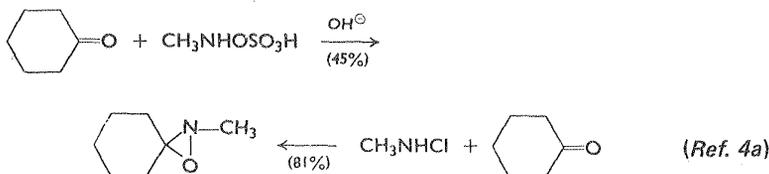
La preparación de estos compuestos se logra con facilidad mediante la inserción directa de un heteroátomo adecuado a un doble enlace carbonílico o imínico. Así, los oxaziranos se sintetizan de manera conveniente mediante oxidación de iminas con perácidos orgánicos.<sup>2,3</sup> Debido a que se puede emplear gran diversi-

dad de iminas para esta síntesis, (de aminas primarias y cetonas o aldehídos), y como el paso de oxidación es de tipo general, esta reacción constituye una síntesis de oxaziranos de gran aplicabilidad. Las principales limitaciones del proceso residen en la inestabilidad de algunas iminas y unos cuantos oxaziranos en condicio-

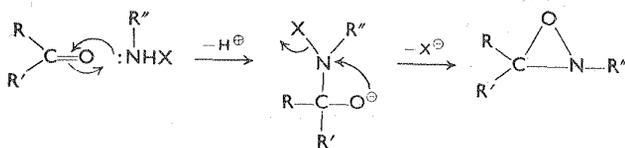


nes ácidas. Esta oxidación es notablemente selectiva porque puede efectuarse en presencia de grupos funcionales que por lo normal reaccionarían con los perácidos.

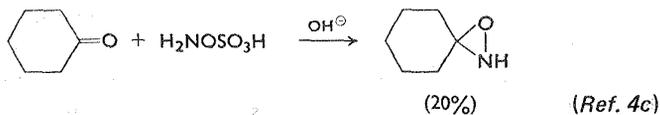
La reacción de cetonas y aldehídos con ácidos hidroxilamino-O-sulfónicos o cloraminas en solución alcalina, constituye una alternativa de gran utilidad para obtener oxaziranos.<sup>4</sup> Se cree que la formación del anillo de tres miembros se



efectúa mediante la adición 1, 2 inicial del componente que contiene nitrógeno al grupo carbonilo seguida por un desplazamiento intramolecular  $S_N2$ , como se indica a continuación:

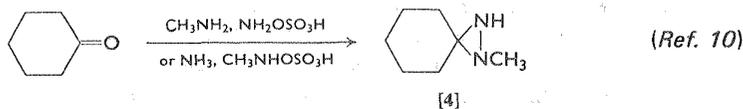
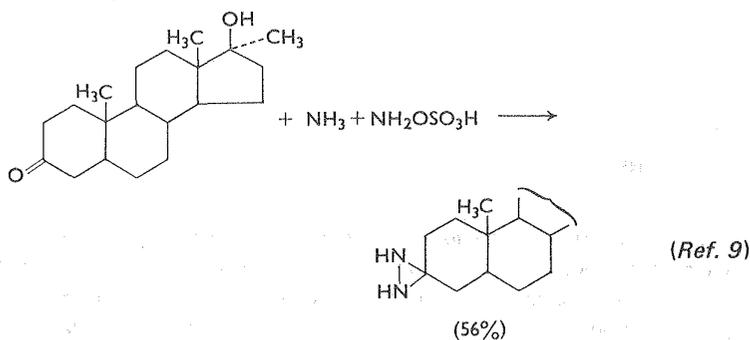
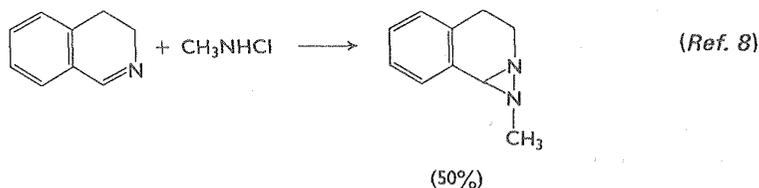


Aunque muchos oxaziranos tienen estabilidad limitada en medio alcalino, (ver página 81), estas reacciones llegan a su término con facilidad a  $0^\circ\text{C}$  (a menudo en un minuto) y por consiguiente, pueden competir con éxito con la descomposición del producto. Este método sintético es una valiosa adición a la reacción de perácidos e iminas, porque permite preparar oxaziranos sin un sustituyente en el nitrógeno.

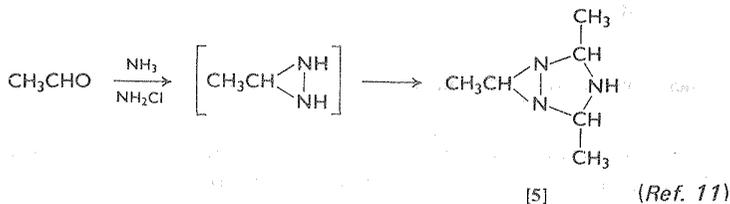


La adición de ozono<sup>5</sup> y peróxido de hidrógeno<sup>6</sup> a bases de Schiff, también produce oxaziranos, pero hay pocos detalles al respecto.

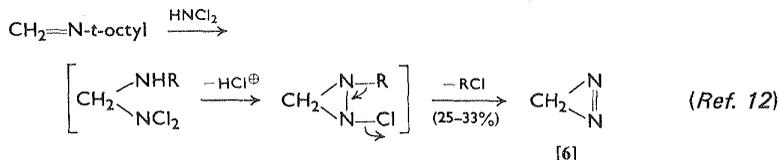
Una reacción de mecanismo muy similar es la adición de ácidos hidroxilamín-O-sulfónicos o cloraminas a bases de Schiff para producir diaziridinas.<sup>7</sup> Se conocen diversas variaciones de esta reacción, incluyendo la generación de la imina *in situ*, y a continuación se dan algunos ejemplos.



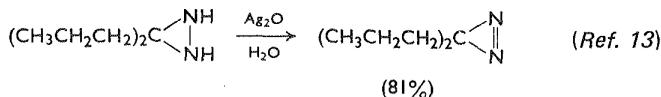
La preparación de [4] por dos rutas, establece con claridad la equivalencia de los dos átomos de nitrógeno. Cuando se tratan aldehídos con amoníaco y cloramina, con frecuencia las diaziridinas resultantes no se pueden aislar porque se produce una condensación rápida para dar triazolinas como [5].



La diazirina [6] se puede preparar mediante la reacción de dicloramina con ter-octilazometina;<sup>12</sup> no obstante, en general cuando se requiere obtener diazi-



rinas se recurre a la oxidación fácil de las diaziridinas correspondientes con reactivos como óxido de plata, permanganato alcalino u óxido de mercurio amarillo. Esta última síntesis es general y produce elevados rendimientos.



## REACCIONES

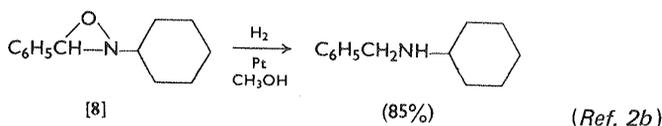
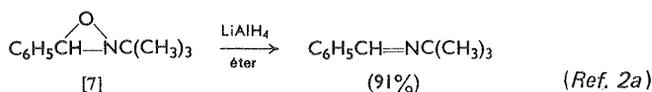
Los oxaziranos son compuestos oxigenados activos, comparables en gran parte a los peróxidos orgánicos, y pueden titularse yodométricamente con yoduro de potasio en ácido acético.<sup>14</sup> El anillo de oxazirano suele descomponerse lentamente en presencia de ácidos fuertes, pero es estable ante reactivos básicos débiles (no obstante ver la página 81). La estabilidad de este grupo de heterociclos varía en forma considerable con la naturaleza y el número de sustituyentes.

Las diaziridinas, que también son un tipo de agentes oxidantes, suelen ser más estables que los oxaziranos,<sup>15</sup> son ligeramente básicas y forman sales, pero también se hidrolizan con rapidez en solución ácida para dar un compuesto carbonílico y una hidrazina.<sup>16</sup> El anillo de diaziridina es estable ante reactivos alcalinos.

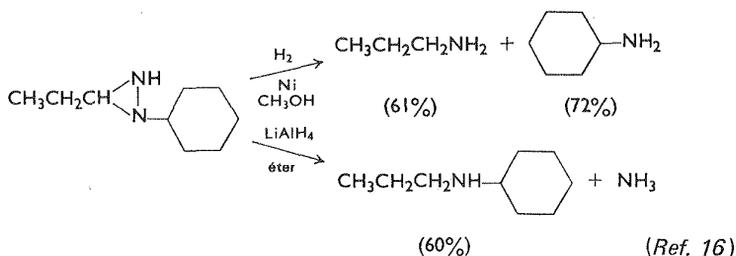
Las diazirinas, aunque son isómeros compuestos diazoalifáticos, presentan diferencias notables (son más estables y de reactividad mucho menor) en sus propiedades, a excepción de su naturaleza explosiva (en los derivados de bajo peso molecular). Los ácidos<sup>13</sup> y los álcalis<sup>17</sup> no reaccionan con el anillo a temperatura ambiente.

### Reacciones con fisión del anillo

El anillo de los oxaziranos de tres miembros se rompe en todas sus reacciones, en contraste con los anillos de diaziridina y diazirina, en los cuales puede haber

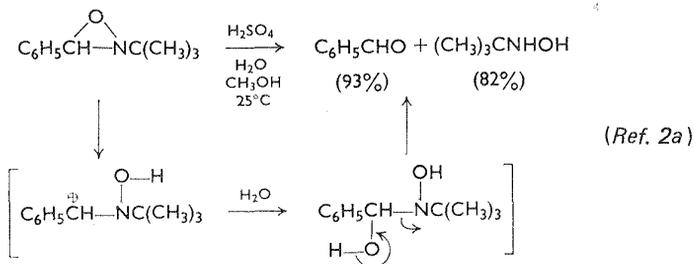


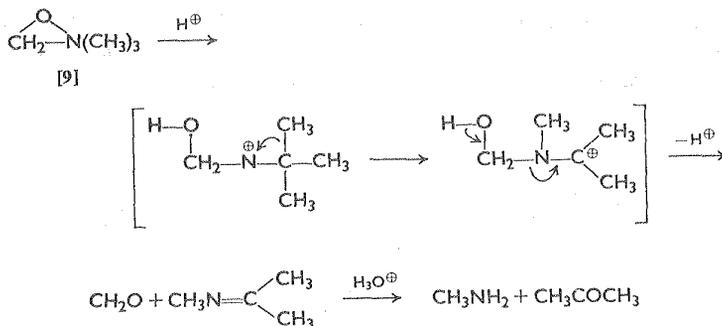
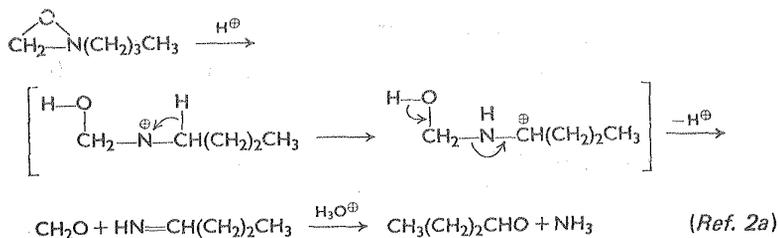
sustitución sobre el nitrógeno (ver página 82). Por ejemplo, la reducción de [7] con hidruro de litio y aluminio o de [8] con hidrógeno, da la imina y amina secundaria correspondientes respectivamente.<sup>18</sup> La hidrogenación catalítica de diaziridinas consume dos moles de hidrógeno y se forman dos aminas.



En contraste, el hidruro de litio y aluminio, únicamente reduce a las diaziridinas que tengan cuando menos un átomo de nitrógeno no sustituido;<sup>19</sup> en este caso nuevamente se produce ruptura del enlace N-N, pero los productos suelen diferir de los que se forman en condiciones de hidrogenación.

La hidrólisis ácida de 3-ariloxaziranos se produce con formación de un aldehído aromático y una alquil hidroxilamina. Se cree que esta reacción procede vía una protonación sobre el oxígeno seguida por ruptura del enlace C-O para producir un ion carbonio bencílico estable que reacciona como se muestra a continuación. En el caso de los alquil oxaziranos se sigue una ruta distinta que probablemente se efectúa vía la formación de una especie de nitrógeno deficiente en electrones. Cuando se encuentra algún átomo de hidrógeno en el átomo de carbono vecino, se





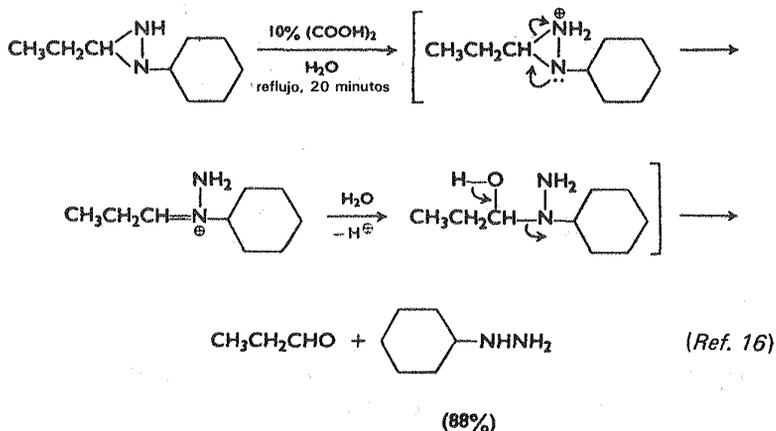
produce un desplazamiento de hidruro; pero en los demás casos, como [9], se observa la migración del grupo alquilo.

Se ha observado que la hidrólisis ácida de diaziridinas sigue una cinética de primer orden.<sup>20</sup> Aunque la influencia de los sustituyentes del nitrógeno tienen poco efecto sobre la velocidad, un aumento de sustituyentes en el átomo de carbono acelera notablemente el proceso hidrolítico, tabla 2.1. Estos datos consti-

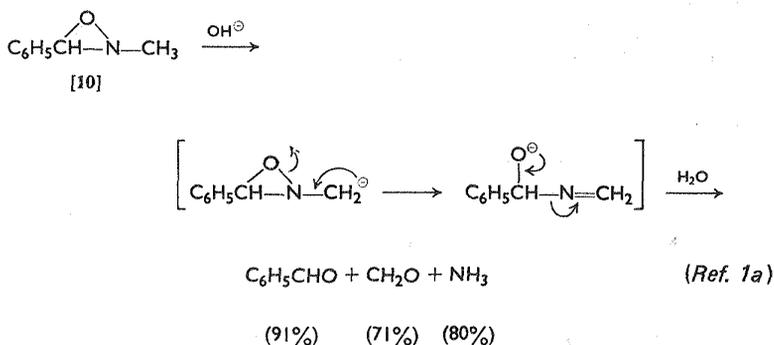
TABLA 2-1 Vida de algunas aziridinas en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>2N a 35°C<sup>20</sup>

Compuesto	Vida media, minutos
	2
	1630
	35,000

tuyen una evidencia de peso para un mecanismo que involucre una ruptura iónica del ion diaziridino determinante de la velocidad, como se observa a continuación:



Aunque el anillo de oxazirano en sí es estable a reactivos básicos, los oxaziranos que tienen un sustituyente 2-metileno ó 2-metnilo como [10], reaccionan vigorosamente con álcali en solución acuosa y alcohólica, produciéndose amoniaco en forma cuantitativa. Se cree que esta reacción se efectúa mediante formación de un carbanión sobre el grupo sustituyente, que posteriormente se degrada a productos carbonílicos.



La transposición de oxaziranos en condiciones térmicas resulta interesante; nuevamente se observa una diferencia de comportamiento entre derivados aril- y

alquil-sustituídos. Los primeros se isomerizan a temperaturas elevadas a nitronas (por ejemplo [11]) con buenos rendimientos, mientras que los últimos suelen

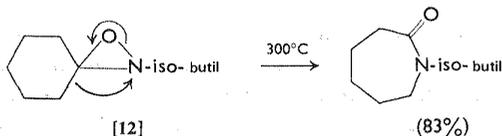


(Ref. 2a, 21)



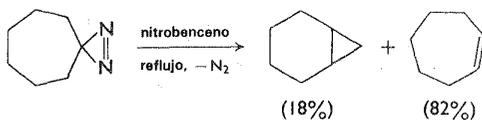
(Ref. 2a)

producir amidas.<sup>21</sup> Como sucede en ciertas transposiciones de epóxidos (ver página 54), los oxaziranos de construcción adecuada como [12] pueden experimentar expansión del anillo durante la transposición.

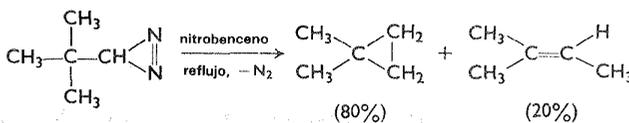


(Ref. 2a)

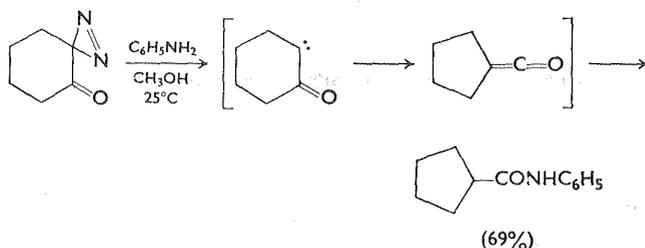
La descomposición térmica o fotoquímica de diazirinas, se efectúa con evolución de nitrógeno y formación de intermediarios carbenoides,<sup>22</sup> lo que ocurra con el carbeno dependerá, por supuesto, de la estructura molecular.<sup>23</sup> En las siguientes ecuaciones se ilustran ejemplos de algunos casos estudiados.



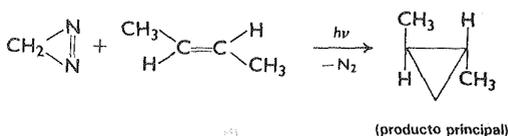
(Ref. 22b)



(Ref. 22b)



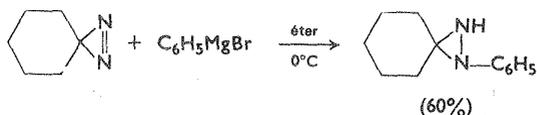
La fotólisis de diazirina en presencia de *trans*-2-buteno produce principalmente *trans*-ciclopropano; como la adición al doble enlace es estereoespecífica, el metileno que se genera de la diazirina probablemente esté en estado de singulete.



(Ref. 22a)

### Reacciones con retención del anillo

Un procedimiento sintético interesante y de gran utilidad en esta categoría es la adición de reactivos de Grignard a diazirinas. La reacción general se produce instantáneamente a 0°C.



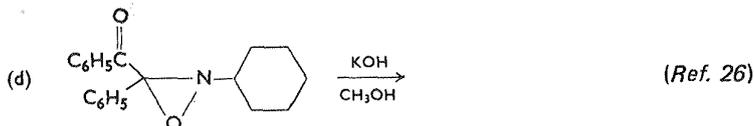
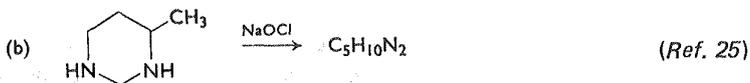
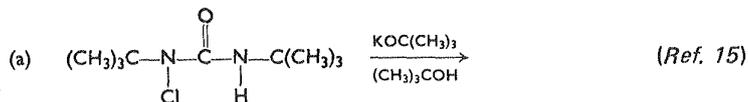
Las diazirinas que contienen cuando menos un grupo N-H, experimentan ciertas reacciones características de aminas secundarias, de las cuales la condensación con cloral es tan sólo un ejemplo.<sup>1a</sup>



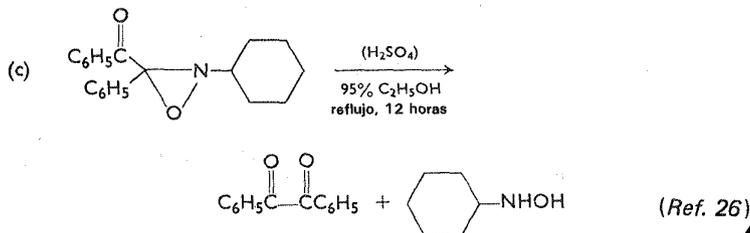
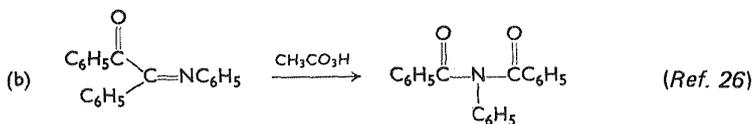
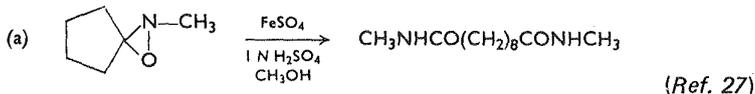
(Ref. 17)

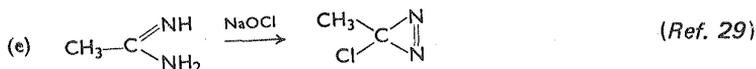
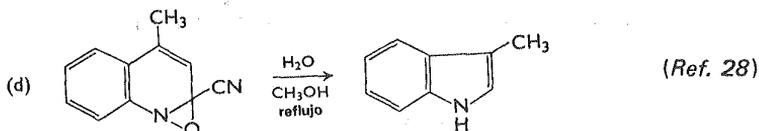
## Ejercicios

1. Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:



2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes formaciones:





### Referencias y Notas

1) a) E. Schmitz A. R. Katritzky (ed.), *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, Academic Press, Nueva York, 1963, p. 83. b) E. Schmitz, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **3**, 333 (1964); (c) W. D. Emmons en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte I, Interscience, Nueva York, 1964, Capitulo 4.

2) a) W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 6208 (1956); **79**, 5739 (1957); b) L. Horner y E. Jürgens, *Chem. Ber.*, **90**, 2184 (1957); c) H. Krimm, K. Hamann, y K. Bauer, U. S. Pat. No. 2,784,182 Fechado Marzo 5, 1957.

3) La reacción entre perácido e imina probablemente se efectúa mediante un estado de transición similar al que se vio con anterioridad en el caso de epoxidaciones (ver página 2).

4) a) E. Schmitz, R. Ohme, y D. Murawki, *Chem. Ber.*, **98**, 2516 (1956); b) E. Schmitz, R. Ohme, y S. Schramm, *ibid.*, **97**, 2512 (1964); c) E. Schmitz, R. Ohme, y D. Murawski, *Angew. Chem.*, **73**, 708 (1961).

5) M. Schulz, D. Becker, y A. Rieche, *Angew. Chem Intern. Ed.*, **4**, 525 (1965); A. H. Riebel, R. E. Erickson, C. J. Abshire, y P. S. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1801 (1960); J. S. Belew y J. T. Person, *Chem. Ind. (Londres)*, **1959**, 1246.

6) E. Höft y A. Rieche, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **4**, 524 (1965).

7) Para un resumen de referencias sobre este tema ver la referencia 1a.

8) E. Schmitz, *Angew. Chem.*, **71**, 127 (1959).

9) R. F. R. Church, A. S. Kende, y M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2665 (1965). Estos autores encontraron que las diaziridinas de esteroide se forman con rendimiento moderado y sólo en ciertas ocasiones, y que la formación del anillo depende de restricciones electrónicas y estéricas.

10) E. Schmitz, R. Ohme, y R. D. Schmidt, *Chem. Bert.*, **95**, 2714 (1962).

11) E. Schmitz, *ibid.*, **95**, 688 (1962).

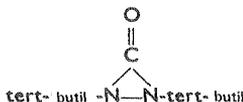
12) W. H. Graham, *J. Org. Chem.*, **30**, 2108 (1965), ver también *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1063 (1962).

13) E. Schmitz. y R. Ohme, *Chem Ber.*, **94**, 2166 (1961).

14) Siguiendo la estequiometría que se da a continuación:



15) La mayoría de las diaziridinas se pueden calentar a 100°C sin que haya cambios; la di-ter-butildiaziridinora tan sólo experimenta una ligera des-



composición en 2 horas a 175°C. [F. D. Greene y J. C. Stowell, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3569 (1964)].

16) E. Schmitz y D. Habisch, *Chem. Ber.*, **95**, 680 (1962).

17) E. Schmitz y R. Ohme, *ibid.*, **95**, 795 (1962).

18) La reducción con hidruro de litio y aluminio de oxaziranos 2-sustituídos, tan sólo produce aminas secundarias<sup>2a</sup> por motivos estéricos o electrónicos.



19) Las 1, 2-dialquilaziridinas no son atacadas por este reactivo.

20) Cs. Szánay y E. Schmitz, *Chem. Ber.*, **95**, 1759 (1962).

21) a) M. F. Hawthorne y R. D. Strahm, *J. Org. Chem.*, **22**, 1263 (1957); b) J. S. Splitter y M. Calvin, *ibid.*, **30**, 3427 (1965);

22) a) H. M. Frey y I. D. R. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3101; **1964**, 4700; **1963**, 3514, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 79, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2647 (1962);

b) E. Schmitz, D. Habisch, y A. Stark, *Angew. Chem.*, **75**, 723 (1963).

23) J. Hine, *Divalent Carbon*, Ronald Press, Nueva York, 1964, W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, Nueva York, 1964.

24) E. Schmitz, A. Stark, y C. Horig, *Chem. Ber.*, **98**, 2509 (1965).

25) R. Ohme, E. Schmitz, y P. Dolge, *ibid.*, **99**, 2104 (1966).

26) A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4365 (1965).

27) E. Schmitz y D. Murawski, *Chem. Ber.*, **98**, 2525 (1965).

28) C. Kaneko y S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **14** 555 (1966).

29) W. H. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4396 (1965).



# 3

## Anillos heterocíclicos de cuatro miembros

Los anillos heterocíclicos de cuatro miembros tienen propiedades químicas que son considerablemente distintas de las de anillos menores y mayores. Por ejemplo, el oxetano [1], la azetidina [2] y el tietano [3] suelen ser, por lo general, más estables que sus congéneres de tres miembros, y se requieren condiciones más



[1]



[2]

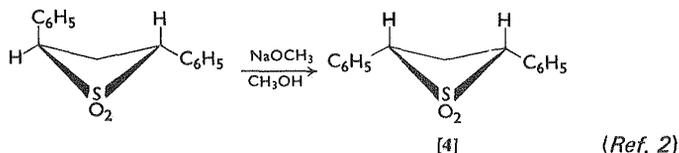


[3]

vigorous para provocar la ruptura de los anillos. Las  $\beta$ -lactamas y las  $\beta$ -lactonas, por otra parte, son considerablemente más reactivas que sistemas análogos con anillos mayores. El último grupo compuesto mencionado es muy susceptible a reacciones que incluyen el grupo carbonilo y por lo general el anillo se rompe con facilidad. A continuación se ilustran estos fenómenos.

Las investigaciones espectroscópicas de [1] y [3]<sup>1</sup> indican que estas moléculas son virtualmente planares (simetría  $C_{2v}$ ) y no cuadradas (debido a que el tamaño del heteroátomo es mayor que el átomo de carbono). La propensión de estos heterociclos a la coplanaridad, en comparación con el ciclobutano que for-

ma un pliegue, se ha atribuido a una reducción en el número de interacciones de no enlace entre grupos metilénicos. Al restaurarse este factor estérico como, por ejemplo, en los dióxidos de tietano, se forma un pliegue pronunciado como se observa en el hecho de que el dióxido de *cis*-2,4-difeniltietano [4] es más estable que el isómero *trans*.<sup>2</sup>



## MÉTODOS DE SINTESIS

### Reacciones de ciclización

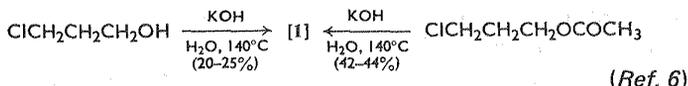
El método que en la actualidad se emplea con más frecuencia para preparar anillos heterocíclicos de cuatro miembros es la ciclización. Por lo general estos procesos suelen efectuarse con lentitud; véase tabla 3.1. Las constantes cinéticas de segundo orden determinadas para la ciclización intramolecular de diversos cloroalcoholes en solución alcalina, sugieren que los  $\gamma$ -cloroalcoholes a 80°C se ciclizan a una velocidad  $10^{-2}$  veces más lenta que los  $\beta$ -cloroalcoholes comparables a 20°C.<sup>3</sup> Por consiguiente, las primeras síntesis tuvieron que afrontar muchas complicaciones. No obstante, en la actualidad se han desarrollado diversas variaciones que han mejorado no sólo los rendimientos sino la aplicabilidad de este método químico, haciéndolo de tipo general.

Por ejemplo, los oxetanos se preparaban inicialmente con bajos rendimientos por ciclización de 1,3-Halohidrinás con álcali y ya pueden obtenerse mejores ren-

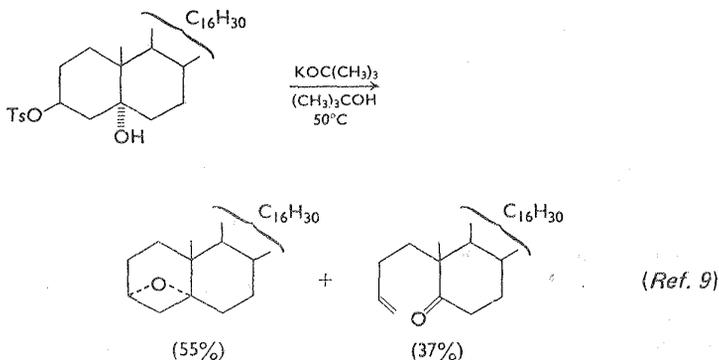
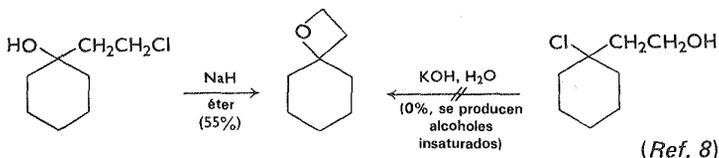
**Tabla 3-1** ■ Constantes cinéticas de primer orden (25°C) para ciclización de bromo alquilaminas<sup>4</sup>

Amina	Constante cinética
$\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	0.036
$\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	0.0005
$\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	~30
$\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$	0.5
$\text{Br}(\text{CH}_2)_6\text{NH}_2$	0.001

dimientos acetilando previamente las halohidrinas y haciendo reaccionar a continuación los acetyl derivados con base.<sup>5</sup> El grupo acetato sirve tal vez para limitar la concentración de anión alcóxido presente en la solución en cualquier momen-

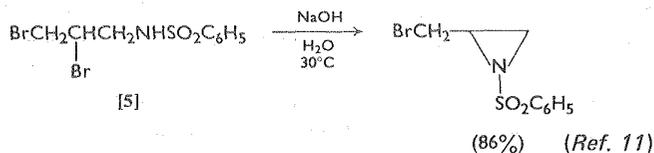


to, con lo que se favorece así el proceso de ciclización con respecto al de polimerización intermolecular. En contraste con el caso de la preparación análoga de epóxidos, en la cual la sustitución acelera invariablemente el proceso de ciclización (ver página 28), el efecto de la sustitución alquílica en la síntesis de oxetano depende notablemente de la posición en que se encuentra unido dicho grupo. Los rendimientos aumentan cuando hay sustitución alquílica sobre el carbono del carbinol, pero disminuyen notablemente cuando esta sustitución se encuentra en los átomos que tienen halógenos (porque predomina la eliminación E<sub>2</sub>) o en los átomos de carbono centrales.<sup>7</sup>

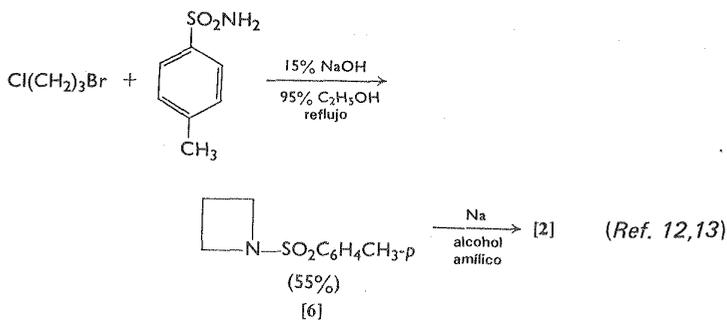


En ocasiones los monotosilatos y monobrosilatos de 1,3-dioles son más accesibles, y se ha logrado convertir moléculas con este tipo de funciones a oxetanos.

Las azetidinas se preparan con frecuencia por desplazamiento nucleofílico intramolecular de algún buen grupo saliente en la posición  $\gamma$  de una cadena de tres carbonos, en presencia de un grupo amino, o el anión de un grupo sulfonamida.<sup>10</sup> No puede emplearse el mismo método para todas las azetidinas porque se presentan diversos problemas según el tipo de sustituyentes. La ciclización alcalina [5] para dar exclusivamente una aziridina (no se observa formación de azetidina) demuestra de nuevo las diferencias cinéticas mencionadas antes.

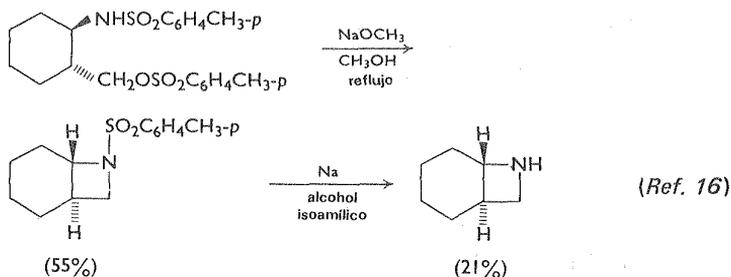
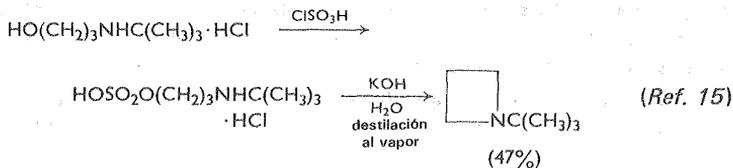
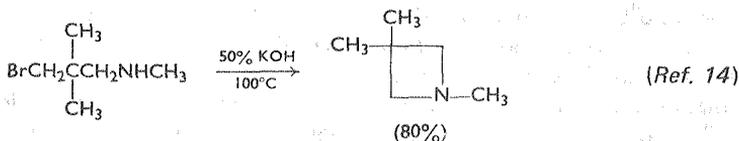


La azetidina [2] se obtiene con facilidad por dialquilación de clorobromo trimetileno con p-toluénsulfonamida,<sup>12</sup> seguida de reducción de [6] con sodio

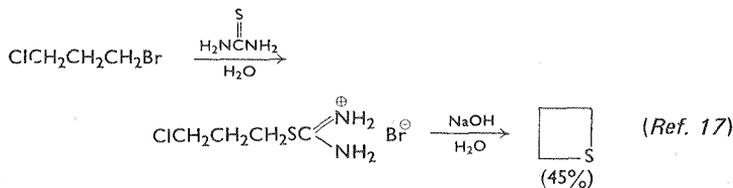


y alcohol amílico. La conversión de [6] a [2] puede lograrse sólo mediante un proceso reductivo de este tipo porque por lo general los anillos de azetidina no resisten tratamientos hidrolíticos drásticos. En las próximas ecuaciones se dan ejemplos de diversos métodos de obtención de azetidinas.

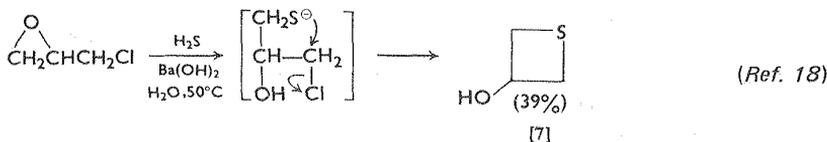
Aunque la síntesis de tietanos plantean problemas similares a los que se encuentran para obtener [1] y [2], pueden obtenerse buenos rendimientos mediante modificaciones apropiadas. Por ejemplo, si bien 1,3-dicloropropano reacciona con sulfuro de sodio anhidro en solución de etanol para dar [3] con rendimientos de 20 a 30%, se puede obtener el mismo producto con mucho mejor rendimiento convirtiendo primeramente el 1-bromo-3-cloro-propano a su sal de monotiuronio y efectuando la descomposición alcalina de este intermediario.<sup>17</sup> De nuevo, en



este caso el éxito de la obtención tal vez se deba a la liberación progresiva del ion mercapturo altamente nucleofílico en la solución. La condensación de epiclorhi-

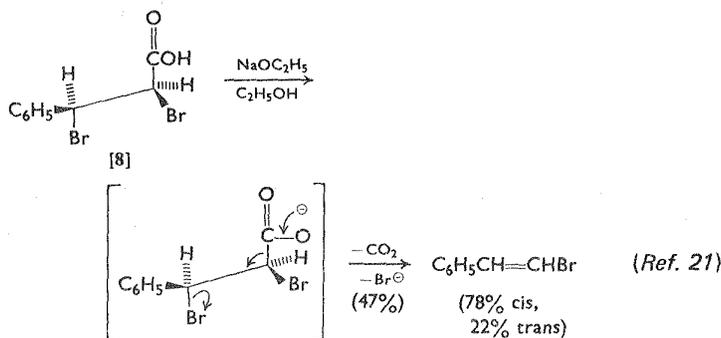
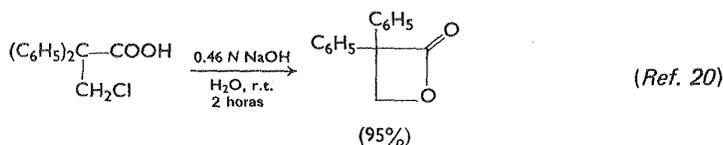


drina con hidrosulfuro de bario produce la formación de 3-tietanol [7].<sup>18</sup> Como el 3-cloro-2-hidroxi-propanotiol puede aislarse con facilidad en las mismas condi-



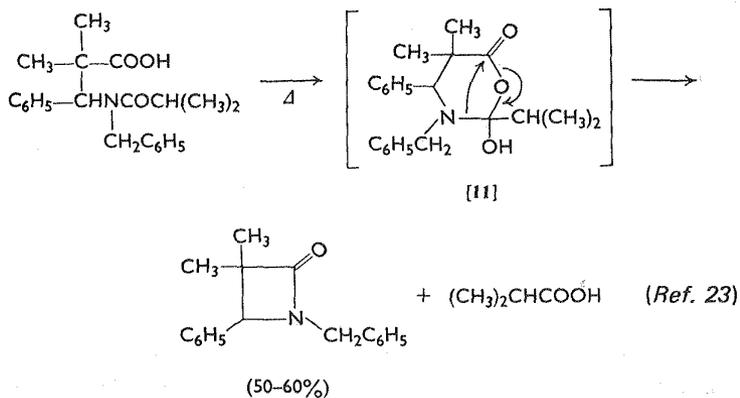
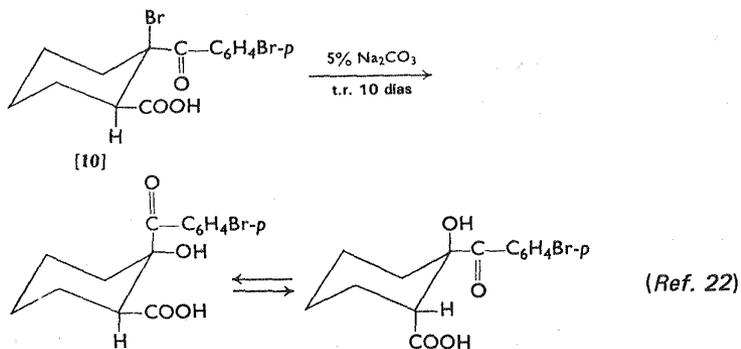
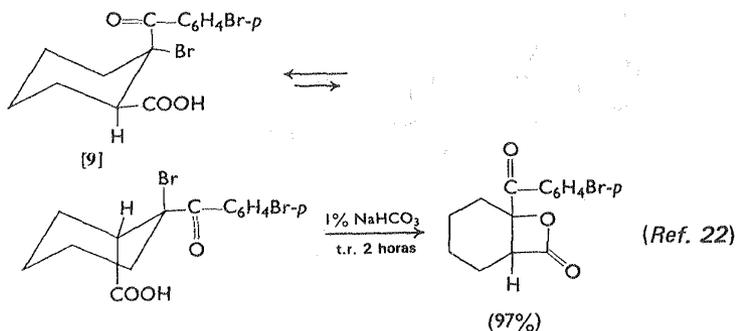
ciones a 0°C, tal vez se forme un mercapturo intermediario en este proceso.

La preparación directa de  $\beta$ -lactonas o  $\beta$ -lactamas por deshidratación térmica de los ácidos  $\beta$ -hidroxi o  $\beta$ -aminopropiónico, no suele llevarse a cabo con éxito quizás debido a la facilidad con que estas sustancias experimentan eliminación  $\beta$ .<sup>19</sup> No obstante, la reacción  $\beta$ -haloácidos con un equivalente de base a temperatura ambiente o muy cercana a ella en condiciones de pH estrictamente controlado, puede emplearse para generar  $\beta$ -lactonas. Aunque este método en ocasiones se complica por la formación de un alqueno a través de una eliminación con ruta descarboxilación. Esta complicación, que suele ser frecuente cuando el haloácido es  $\alpha$ -disustituido, se debe a una eliminación interna en la que se pierde dióxido de carbono y un ion haluro, como en [8]. Se demuestra en forma clara que las

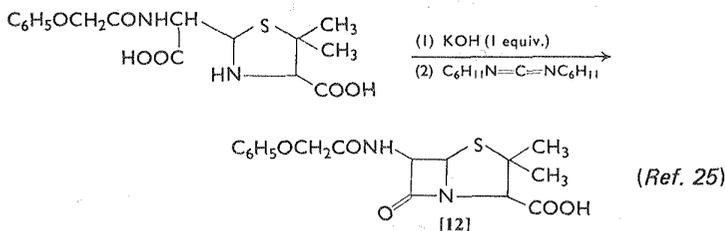
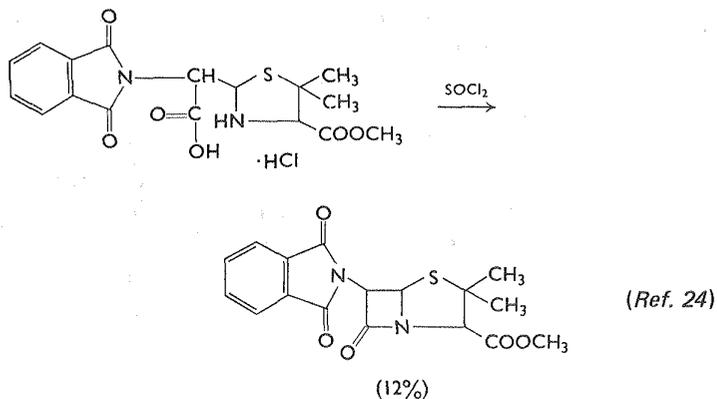


ciclizaciones son estereoespecíficas y se producen con inversión de configuración en el átomo de carbono que tiene el átomo de halógeno mediante el comportamiento de [9] y [10]. En este último ejemplo, como el anión carboxilato no puede aproximarse por motivos estéricos a la cadena principal del átomo de carbono vecino, se produce una solvólisis normal.

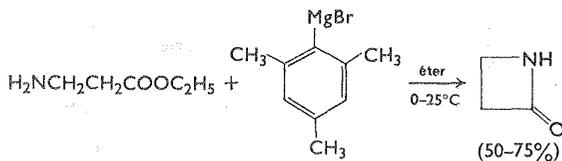
Aunque los ácidos  $\beta$ -aminopropiónicos no producen  $\beta$ -lactamas al ser calentados, los derivados acilados de muchos ácidos de este tipo pueden ser transformados térmicamente a heterociclos de cuatro miembros. El éxito del método se ha atribuido a la formación de intermediarios como hidroxi lactonas [11].<sup>19b</sup> En ocasiones se han empleado reactivos como cloruro de acetilo, tricloruro de fósforo y cloruro de tionilo para cerrar el anillo de  $\beta$ -aminoácidos; no obstante, estos reactivos han sido desplazados casi en su totalidad recientemente desde la apari-



ción de las carbodiimidas. El logro más notable con reactivos de este tipo ha sido la síntesis total de la penicilina V [12].<sup>25</sup>

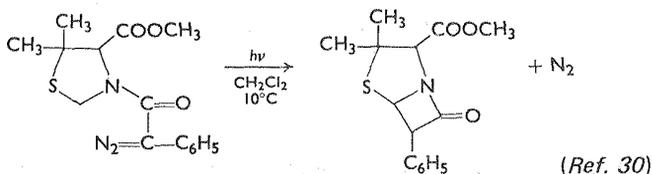
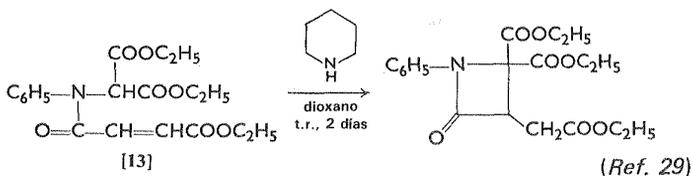
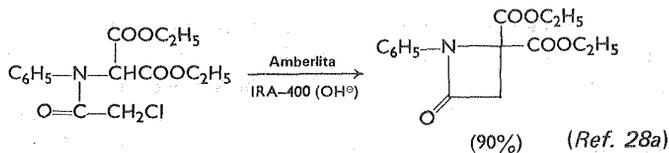


La reacción de ésteres de  $\beta$ -aminoácidos con reactivos de Grignard a menudo se emplea para preparar  $\beta$ -lactamas y, en realidad, constituye el mejor método para preparar el compuesto principal de la serie. El impedimento estérico en el bromuro



(Ref. 26)

de mesitil magnesio evita que se efectúe una condensación posterior en el grupo carbonilo reactivo. Se han investigado otros procesos diversos incluyendo alquilación intramolecular, y los dos más importantes son la formación del anillo catalizado con base de cloroacetamidomalonatos de dietilo N-sustituídos<sup>27, 28</sup> y la adición intramolecular tipo Michael de acilamidas sustituidas como [13].<sup>29</sup> Aunque ambos procedimientos por lo general producen  $\beta$ -lactamas con alto rendimien-

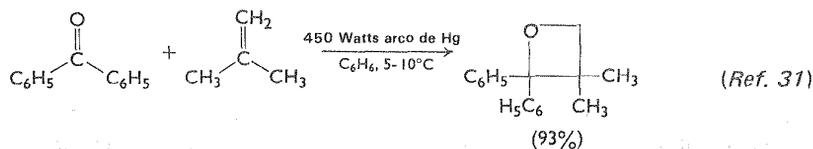


to, su defecto es que los heterociclos resultantes tienen uno o dos grupos carbaldo en posición 4, lo cual impide que los métodos sean generales.

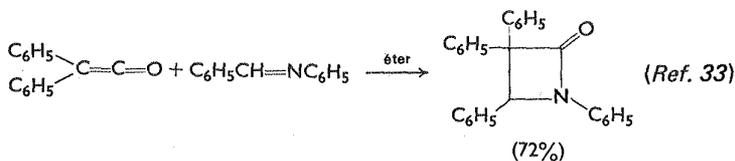
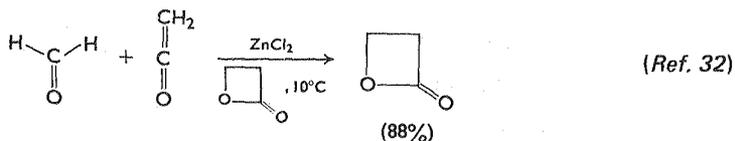
Un nuevo método de síntesis para obtener  $\beta$ -lactamas que emplea  $\alpha$ -diazoa- midas, tal vez sea de aplicabilidad general.<sup>30</sup>

### Rutas de combinación directa

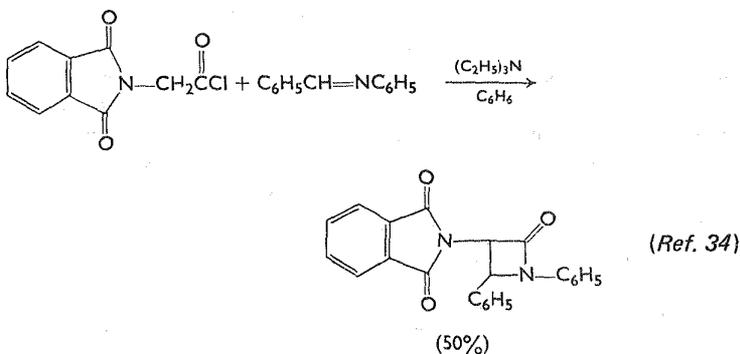
Otros métodos para preparar ciertos sistemas heterocíclicos de cuatro miembros se siguen mediante la combinación de dos componentes bifuncionales. Por ejemplo, la fotocicloación de compuestos carbonílicos a olefinas produce la formación de oxetano vía el estado  $n \rightarrow \pi^*$  carbonilo.<sup>31</sup> Se observan reacciones competitivas cuando la olefina tiene átomos de hidrógeno que puedan ser extraídos con facilidad (con lo que se producen carbinoles o pinacoles) o cuando se forman productos derivados del triplete  $\pi \rightarrow \pi^*$  del dieno. Se ha dicho para generalizar, que las cetonas que no se reducen a carbinoles al ser irradiadas en alcohol isopropílico, no pueden formar oxetanos.<sup>31</sup>



La condensación de cetenos con compuestos carbonílicos, por lo general en presencia de catalizadores como ácido bórico, cloruro de zinc o eterato de trifluoruro de boro, suele dar buenos rendimientos de  $\beta$ -lactonas. Las condiciones de reacción, en especial el pH, se deben controlar con cuidado para reducir al mínimo las reacciones secundarias posibles. Los cetocetenos también reaccionan

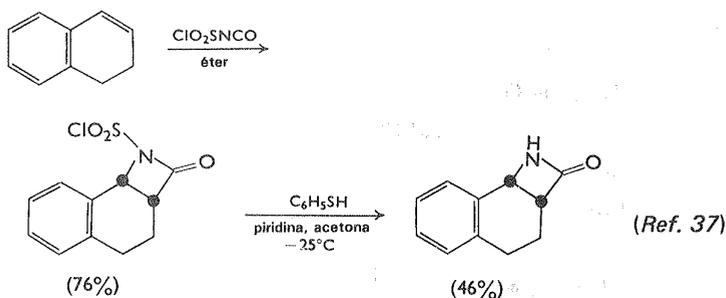
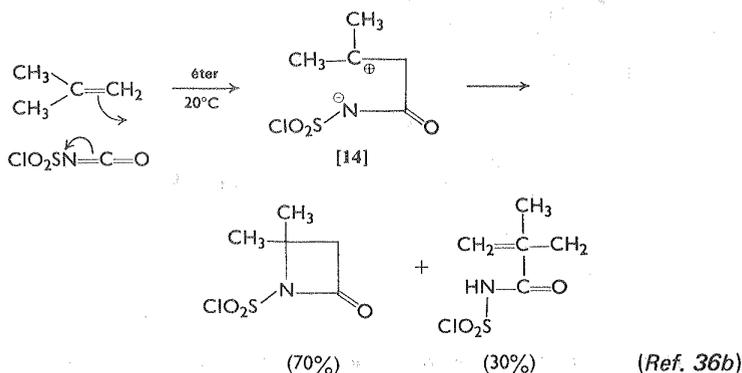


con facilidad con iminas a temperaturas ordinarias para producir  $\beta$ -lactamas con buenos rendimientos, pero no se ha logrado efectuar la sustitución de cetenos monosustituídos en la cicloadición debido a que reaccionan con demasiada lentitud y tienden a polimerizarse.<sup>19b</sup> Los acil aminocetenos generados *in situ* mediante reacción de un cloruro ácido con una amina terciaria, se condensan con iminas para dar acil amino- $\beta$ -lactamas con buenos rendimientos.<sup>19b</sup> Aún no se ha establecido el alcance de esta reacción de cicloadición, pero es evidente que el proceso no es de tipo general para todos los cloruros de ácido o iminas.

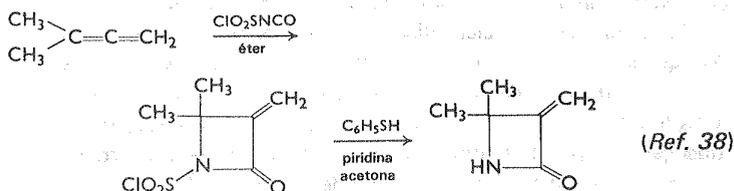


El isocianato de clorosulfonilo reacciona con diversas olefinas para formar los N-clorosulfonil- $\beta$ -lactamas correspondientes,<sup>35</sup> de los cuales se puede eliminar el

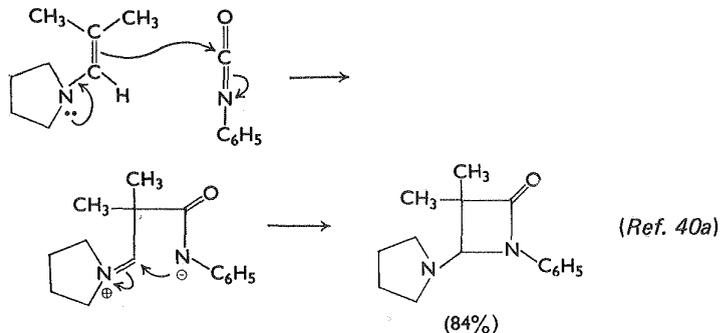
grupo clorosulfonilo con relativa facilidad. El producto de cicloadición puede estar contaminado con frecuencia con isómeros de cadena lineal; en ciertos casos, estos isómeros pueden predominar.<sup>36</sup> Según los productos observados, se puede dedu-



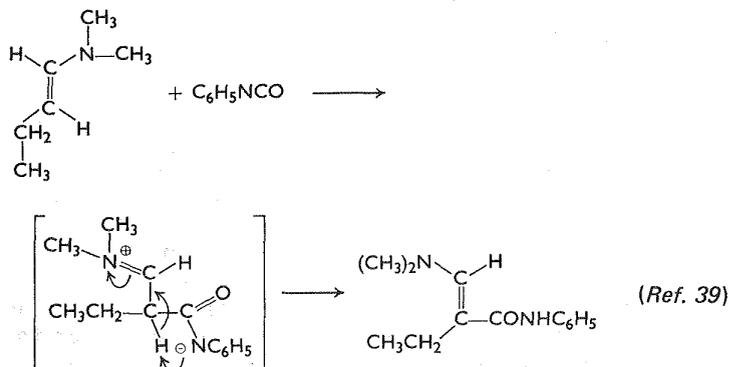
cir que el mecanismo de la reacción incluye un ataque electrofílico en la posición del doble enlace por el grupo isocianato; tal vez se forma una especie dipolar como [14]. Este zwitterion puede reaccionar formando el anillo heterocíclico o mediante un desplazamiento prototrópico para producir amidas de N-clorosulfonilo de cadena abierta. Otra aplicación de utilidad para esta reacción es la adición de isocianato de clorosulfonilo a alenos.<sup>38</sup>



Es posible obtener  $\beta$ -amino- $\beta$ -lactamas haciendo reaccionar cantidades equimolares de un isocianato y una enamina  $\beta,\beta'$ -disustituidas.<sup>39,40</sup>

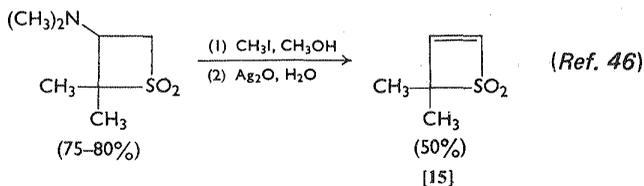
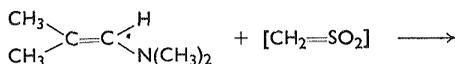
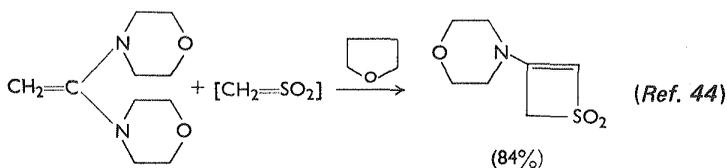
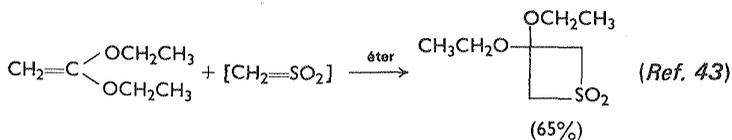
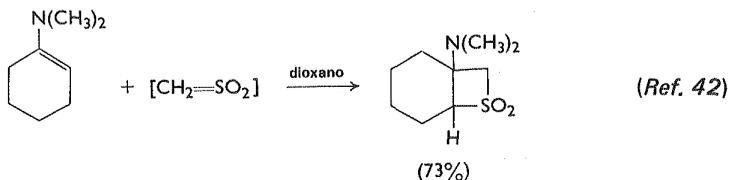


No obstante, los requisitos estructurales de la enamina son muy específicos, ya que las enaminas  $\beta$ -monosustituidas al parecer no forman  $\beta$ -lactamas estables; sólo



se observan productos de cadena abierta. Es probable que se siga un mecanismo con abstracción de un hidrógeno en posición  $\beta$  en forma exclusiva.<sup>39,40b</sup>

Las enaminas y otras olefinas activadas de manera apropiada como acetales ceténicos o aminales ceténicos reaccionan con sulfenos (ver página 24) tal vez mediante una ruta de cicloación,<sup>41</sup> para dar derivados de dióxido de tietano. Aunque la reacción se ha empleado mucho desde su descubrimiento,<sup>45</sup> en especial porque el dióxido de 3-aminotietano sirve como precursor excelente para las sulfonas de tieteno correspondientes, como [15],<sup>46</sup> la reacción no parece ser de tipo general, ya que se obtienen compuestos de cadena abierta con algunos reaccionantes y en determinados sistemas de disolventes.<sup>47</sup>

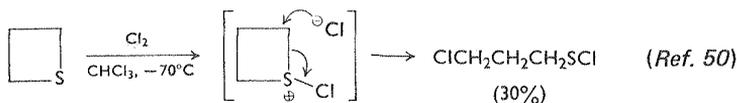
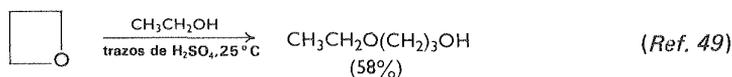
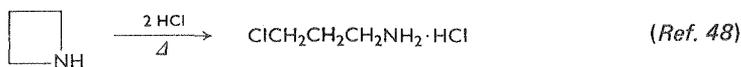


## REACCIONES

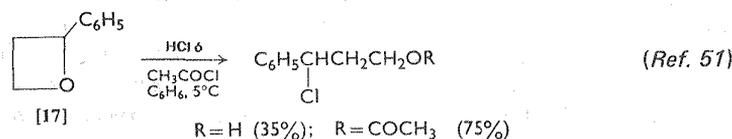
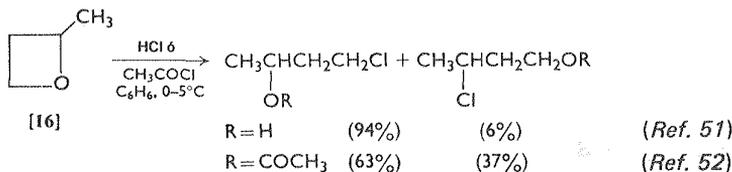
Los heterociclos de cuatro miembros sufren muchas de las transformaciones características de sus homólogos inferiores (capítulo 1), pero por lo general presentan menor grado de reactividad debido a que hay menor tensión en el anillo. Por consiguiente, las reacciones características de estos sistemas son principalmente rupturas del anillo. De nuevo se hace la aclaración de que no se hablará de procesos que no sean característicos de los anillos de cuatro miembros.

## Apertura electrofílica de anillos

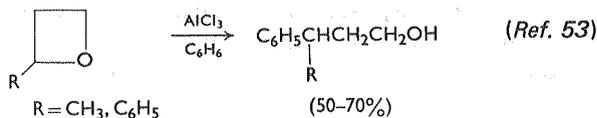
Por lo general, los oxetanos, azetidinas y tetranos suelen ser especialmente susceptibles al ataque de reactivos electrofílicos, y los anillos se rompen con facilidad. Las reacciones no catalizadas, en contraste, se efectúan con mucha lentitud. La dirección de ruptura del anillo de oxetanos asiméricamente sustituidos, no siempre se puede predecir ya que el proceso no es estrictamente  $S_N1$ ; las pruebas indican que existe un mecanismo de "empuje y jalón" (ver página 40), en el cual no siempre se generan iones carbonio totalmente desarrollados. De manera similar a epóxidos análogos (ver página 46), el 2-metil-oxetano [16] parece reaccionar con cloruro de hidrógeno o cloruro de acetilo vía un ion oxonio intermediario



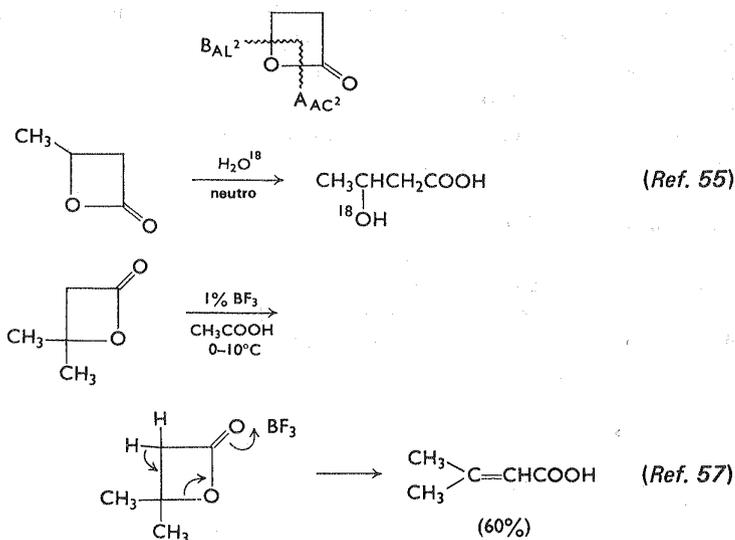
que es atacado posteriormente en el carbono  $\alpha$  con menor impedimento, mientras que el 2-feniloxetano [17] da únicamente productos resultantes de la generación de un ion carbonio bencílico. En contraste, la reacción Friedel-Crafts de [16] y [17] con benceno en presencia de cloruro de aluminio da exclusivamente



los 3-aryl-1-propanoles correspondientes.<sup>53</sup> Es evidente que en estos últimos ejemplos es necesario que existan intermediarios catiónicos, ya que los tipos de apertura de anillo favorecen al ion carbonio más estable.

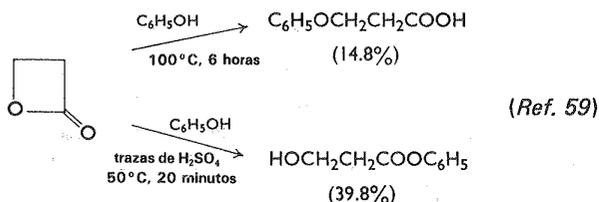


Aunque como era de esperarse, las  $\beta$ -lactonas se hidrolizan con rapidez a  $\beta$ -hidroxiácidos en medios acuosos, o el mecanismo de esta hidratación varía según el pH empleado. Por ejemplo, en ácido fuerte los heterociclos de este tipo se rompen mediante la heterólisis bimolecular de oxígeno acílico ( $A_{AC}2$ ) (para ésteres y  $\gamma$ -lactonas), mientras que en solución neutra o levemente ácida se produce una heterólisis bimolecular de oxígeno alquílico ( $B_{AL}2$ ).<sup>54</sup> Los distintos tipos de ruptura se hacen aparentes al emplear  $\text{H}_2\text{O}^{18}$ ,<sup>55</sup> o al someter  $\beta$ -lactonas 3-sustituidas con actividad óptica a hidrólisis.<sup>56</sup> Como ilustra la siguiente ecuación, ciertas  $\beta$ -lactonas se convierten exotérmicamente a ácidos acrílicos sustituidos con ácidos sulfúrico concentrado o trifluoruro de boro.



Como era de esperarse según la explicación anterior, los alcoholes reaccionan con  $\beta$ -lactonas en condiciones neutras (muy lentamente) o débilmente ácidas

(con rapidez), mediante ruptura de anillo por el oxígeno alquílico para dar ácidos  $\beta$ -alcoxiopropiónicos y sus ésteres, ésteres hidracrílicos y poliésteres.<sup>5,8</sup> El fenol y la  $\beta$ -propiolactona reaccionan con lentitud a temperatura ambiente para dar ácido  $\beta$ -fenoxipropiónico. No obstante, en presencia de cantidades catalíticas de ácido sulfúrico se produce un cambio notable en la reacción; se aísla el hidroacrilato de fenilo, que se produce por fisión del oxígeno alquílico.<sup>5,9</sup> Esta aparente paradoja se debe a que la basicidad del fenol es mucho menor que la del metanol.

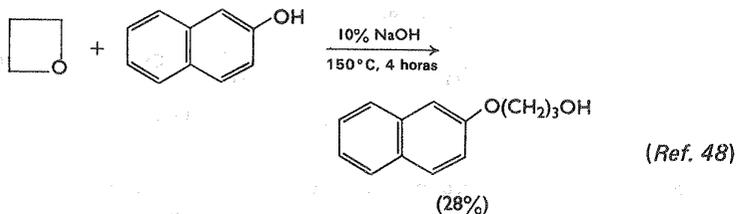


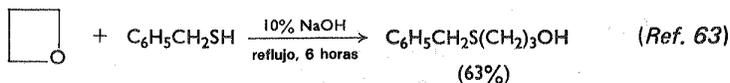
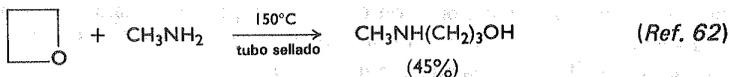
Como resultado, la concentración de ácido refleja en metanol el ataque no catalizado de disolvente sobre el éster con anillo de cuatro miembros, mientras que en fenol revela el mecanismo limitante catalizado con ácido, como se puede observar en soluciones fuertemente ácidas en agua o metanol.<sup>60</sup>

Por último, la hidrólisis catalizada con ácido de  $\beta$ -lactamas parece ser más lenta que la hidrólisis alcalina (ver página 105), y por este motivo se le ha puesto muy poca atención. Los heterociclos de este tipo, aunque tienen reactividad muy inferior a la de las  $\beta$ -lactonas, tienen reactividad mucho mayor que las amidas normales, con excepción de las  $\beta$ -lactamas altamente sustituidas, que son especialmente estables a la hidrólisis ácida.

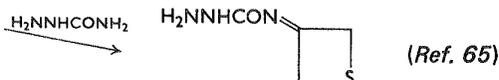
### Apertura nucleofílica de anillos

Los heterociclos de cuatro miembros reaccionan con nucleófilos a velocidad notablemente lenta en comparación con los anillos de tres miembros. Por ejemplo, el oxetano se rompe en presencia de ion hidróxido con una lentitud  $10^3$  veces menor que el óxido de etileno;<sup>61</sup> con otros aniones las reacciones deben efectuarse

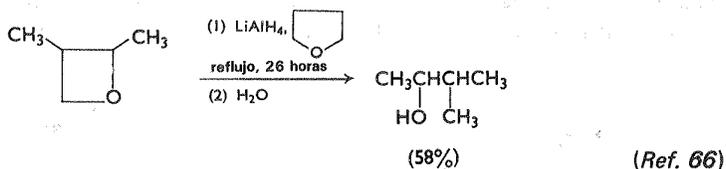
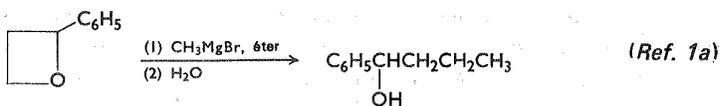




durante lapsos largos y a temperaturas elevadas para lograr rendimientos moderados. A diferencia de sus homólogos de menor tamaño, las azetidinas y los tietanos son bastante resistentes a la acción de bases y nucleófilos, propiedad que se refleja en los métodos de síntesis empleados en su preparación (ver explicación anterior). Además, diversos tietanos funcionalizados se han tratado con reactivos nucleofílicos sin evidencia de ruptura del anillo.

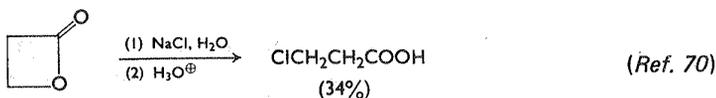
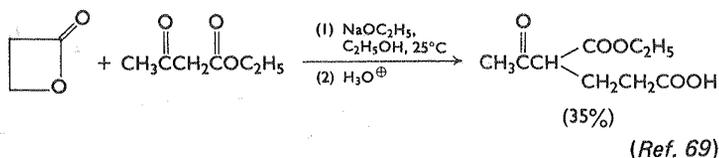
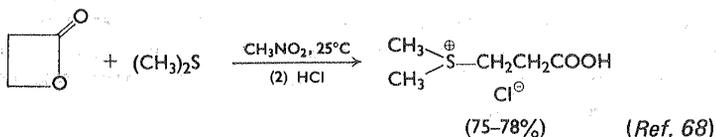
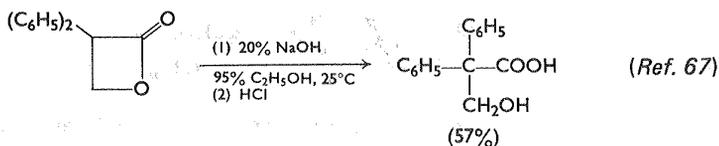


Cuando se hacen reaccionar anillos de cuatro miembros, el átomo de carbono con menor impedimento es atacado por el nucleófilo, y predomina uno de los productos.

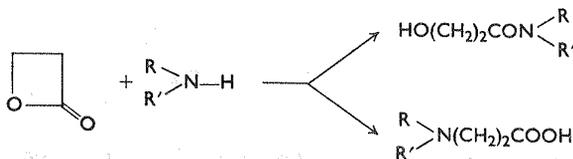


La reacción de  $\beta$ -lactonas con reactivos nucleofílicos (incluyendo la hidrólisis alcalina) se efectúa en general por el mecanismo de heterólisis de oxígeno alquílico bimolecular para dar una sal de propionato  $\beta$  sustituido. En los siguientes ejemplos se ilustra este fenómeno. No obstante, estas reacciones a menudo se complican

porque el heterociclo reacciona con el disolvente, la  $\beta$ -lactona se polimeriza o se produce una poliadición por ataque nucleofílico de los aniones carboxilato recién generados sobre la  $\beta$ -lactona que aún no ha reaccionado.



En contraste, la reacción de  $\beta$ -lactonas con amoníaco o aminas no produce polímeros ni oligómeros en cantidades significativas. En casos de este tipo, la ruptura se produce en ambas posiciones posibles y las proporciones relativas de los productos dependen, por orden de importancia, de la naturaleza de la amina empleada, del medio de reacción y del orden de adición de los reaccionantes. Aún no se interpretan estos resultados de manera apropiada, pero se han desarro-



llado algunas reglas empíricas. Por ejemplo, aunque la forma en que se romperá el anillo no puede relacionarse con el grado de basicidad de la amina, se sabe que

empleando agua como disolvente la formación de hidracrilamida se favorece, mientras que en acetonitrilo o alcohol *ter*-butílico los principales productos son aminoácidos. Además, cuando se añade la amina y la  $\beta$ -lactona el principal producto es el aminoácido, mientras que cuando se efectúa la adición en sentido inverso, se observa la formación de la amida.<sup>71</sup>

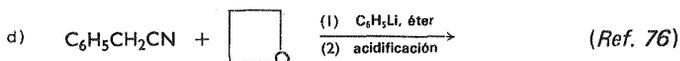
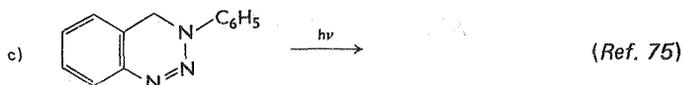
La hidrólisis alcalina de  $\beta$ -lactamas es de gran aplicabilidad y por lo general se obtienen  $\beta$ -aminoácidos en rendimientos elevados. La cinética de estas reacciones varía mucho según la naturaleza y número de sustituyentes en el anillo. En la tabla 3-2 se incluyó la *N*-metilacetamida para facilitar la comparación con un sistema libre de tensiones.

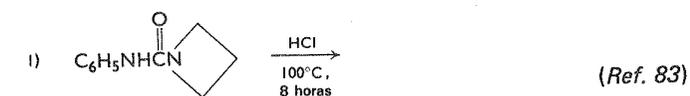
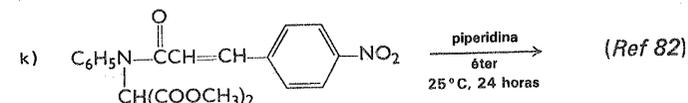
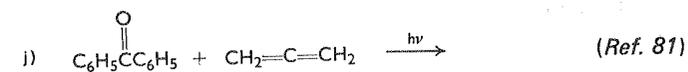
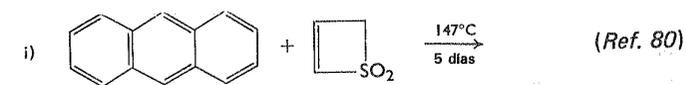
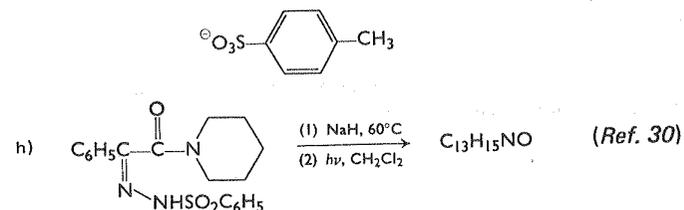
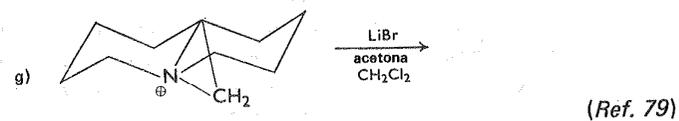
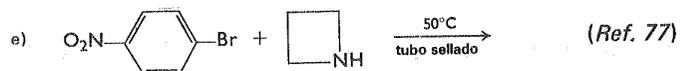
**Tabla 3-2** ■ Constantes cinéticas aparentes de segundo orden para la hidrólisis de  $\beta$ -lactamas (NaOH 0.5 N en etanol de 85°/o, 50° C)

Sustituyentes	$10^{-2}k_2$ (litro mol <sup>-1</sup> segundo <sup>-1</sup> )
Ninguno	13.0
1-bencil	1.7
1-bencil-4fenil	1.0
1-bencil-3,3-dimetil-4-fenil	0.04
<i>N</i> -metilacetamida	0.03

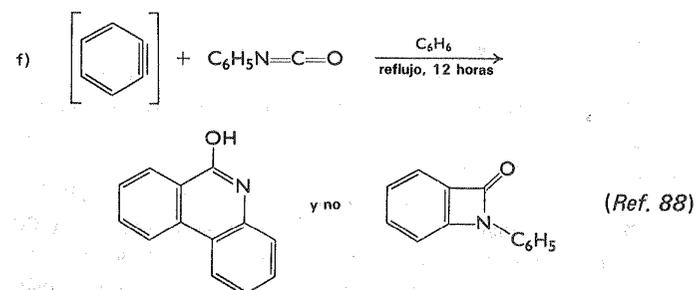
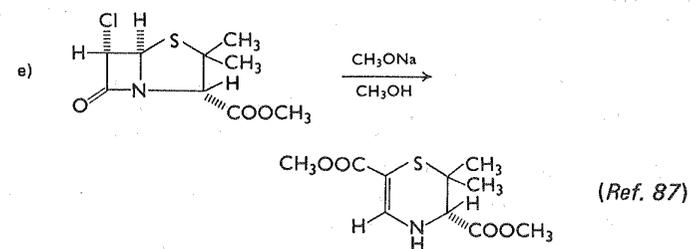
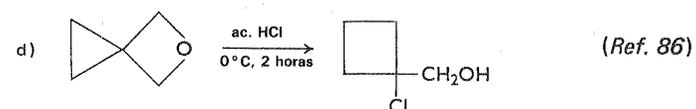
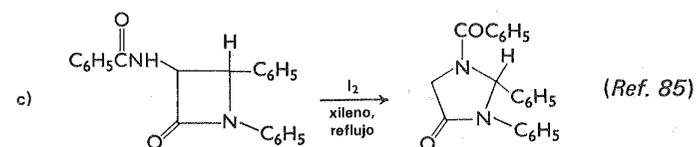
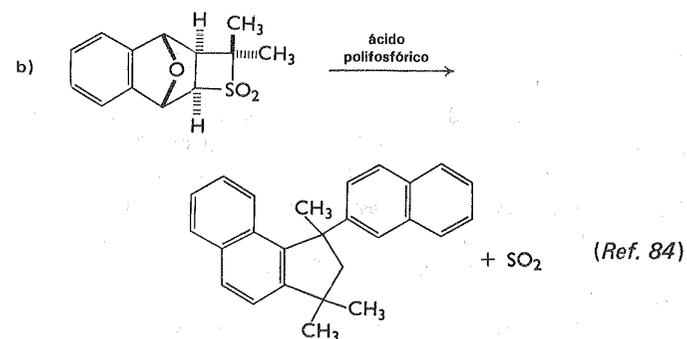
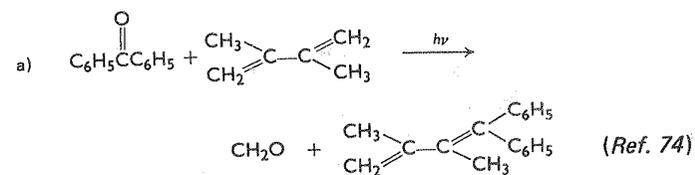
## Ejercicios

1. Prediga el principal producto de las siguientes reacciones:





2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones:



## Referencias y Notas

1) a) Oxetano: S. Searles, Jr., en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte II, Interscience, Nueva York, 1964, Capítulo 9; b) Tioetanos: Y. Etienne, R. Soulas, y H. Lumbroso, en A. Weissberger (ed.), *ibid.*, Capítulo 5; M. Sander, *Chem. Rev.*, **66**, 341 (1966).

2) R. M. Dodson y G. Klose, *Chem. Ind. (Londres)*, 450 (1963).

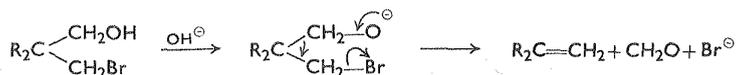
3) a) G. Forsberg, *Acta Chem. Scand.*, **8**, 135 (1954); b) W. P. Evans, *Z. Physik. Chem.*, **7**, 337 (1891).

4) H. Freundlich y H. Kroepelin, *ibid.*, **122**, 39 (1926).

5) a) S. Searles, Jr., K. A. Pollart, y F. Block, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 952 (1957); b) D. C. Dittmer, W. R. Hertler, y H. Winicov, *ibid.*, **79**, 4431 (1957).

6) C. R. Noller, *Org. Syn., Coll Vol.* **3**, 835 (1955).

7) Este último tipo de sustitución favorece la siguiente reacción de fragmentación:



S. Searles, Jr., y M. J. Gortatowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3030 (1953); S. Searles, Jr., R. G. Nickerson, y W. K. Witsuepe, *J. Org. Chem.*, **24**, 1839 (1959) (1959).

8) A. Rosowsky y D. S. Tarbell, *ibid.*, **26**, 2255 (1961).

9) R. B. Clayton, H. B. Henbest, y M. Smith, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1982.

10) a) J. A. Moore en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte II, Interscience, Nueva York, 1964, Capítulo 7: b) S. A. Ballard y D. S. Melstromen R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1950, Capítulo 3.

11) W. J. Gensler, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1843 (1948).

12) S. Searles, Jr., M. Tamres, F. Block y L. A. Quaterman, *ibid.*, **78**, 4917 (1956).

13) F. C. Schaeffer, *ibid.*, **77**, 5928 (1955).

14) C. Mannich y G. Baumgarten, *Chem. Ber.*, **70**, 210 (1937).

15) A. T. Bottini y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5203 (1958).

16) E. J. Moriconi y P. S. Mazzocchi, Abstr. 150th Meeting Am. Chem. Soc., Sept. 1965, p. 18S.

17) F. G. Bordwell y B. M. Pitt, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 572 (1955).

18) D. C. Dittmer y M. E. Christy, *J. Org. Chem.*, **26**, 1324 (1961).

19) a)  $\beta$ -Lactones: H. E. Zaugg, *Org. Reactions*, **8**, 305 (1954); Y Etienne y N. Fischer, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 19, Parte II, Interscience, Nueva York, 1964, Capítulo 6; b)  $\beta$ -Lactams: J. C.

- Sheehan y E. J. Corey, *Org. Reactions*, **9**, 388 (1957).
- 20) H. E. Zaugg, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2998 (1950).
- 21) E. Grovenstein, Jr., y D. E. Lee, *ibid.*, **75**, 2639 (1953).
- 22) P. D. Bartlett y P. N. Rylander, *ibid.*, **73**, 4275 (1951), E. P. Kohler y J. E. Jansen, *ibid.*, **60**, 2142 (1938).
- 23) H. Staudinger, H. W. Klever, y P. Kober, *Ann. Chem.*, **374**, 1 (1910).
- 24) J. C. Sheehan y K. R. Henery-Logan, y D. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3292 (1953).
- 25) J. C. Sheehan y K. R. Henery-Logan, *ibid.*, **81**, 3098 (1959).
- 26) S. Searles, Jr., y R. E. Wann, *Chem. Ind. (Londres)*, 2097 (1964).
- 27) J. C. Sheehan y A. K. Bose, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1761 (1951); **72** 5158 (1950).
- 28) a) B. G. Chatterjee, V. V. Rao, and B. N. G. Mazumdar, *J. Org. Chem.*, **30**, 4101 (1965); b) ver también A. K. Bose, B. N. G. Mazumdar, y B. G. Chatterjee, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2382 (1960).
- 29) A. K. Bose, M. S. Manhas, y R. M. Ramer, *Tetrahedron*, **21**, 449 (1965).
- 30) E. J. Corey y A. M. Felix, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2518 (1965).
- 31) D. R. Arnold, R. L. Hinman, y A. H. Glick, *Tetrahedron Letters*, No. **22**, 1425 (1964) y las principales referencias allí citadas.
- 32) H. J. Hagemeyer, Jr. *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 765 (1949).
- 33) H. Staudinger, *Ann. Chem.*, **356**, 51 (1907).
- 34) J. C. Sheehan y J. J. Ryan, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1204 (1951).
- 35) H. Ulrich, *Chem. Rev.*, **65**, 369 (1965).
- 36) a) R. Graf, *Chem. Ber.*, **89**, 1071 (1956); b) R. Graf, *Ann. Chem.*, **661**, 111 (1963); c) H. Joffmann y H. J. Diehr, *Tetrahedron Letters*, No. **27**, 1875 (1963).
- 37) E. J. Moriconi y P. H. Mazzochi, *J. Org. Chem.*, **31**, 1372 (1966).
- 38) E. J. Moriconi y J. F. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3657 (1966).
- 39) M. Perelman y S. A. Mizsak, *ibid.*, **84**, 4988 (1962).
- 40) a) G. Opitz y J. Koch, *Angew. Chem.*, **75**, 167 (1963); b) S. Hüning, *ibid.*, **71**, 312 (1959); D. Clemens y W. Emmons, *J. Org. Chem.*, **26**, 767 (1961); G. Berchtold, *ibid.*, **26**, 3043 (1961); S. Hüning, H. Hubner, y E. Benzing, *Chem. Ber.*, **95**, 926 (1962).
- 41) I. J. Borowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1146 (1964).
- 42) L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **30**, 629 (1964).
- 43) W. E. Truce y J. R. Norell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3231 (1963).
- 44) R. H. Hasek, P. G. Gott, R. H. Meen, y J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **28**, 2496 (1963).
- 45) G. Stork y I. J. Borowitz, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 313 (1962); G. Opitz y H. Adolph, *Angew. Chem.*, **74**, 77 (1962).
- 46) W. E. Truce, J. R. Norell, J. E. Richman, y J. P. Walsh, *Tetrahedron Letters*, No. **25**, 1677 (1963).

- 47) L. A. Paquette y M. Rosen, *ibid.*, No. 3, 311 (1966); W. E. Truce y P. N. Son, *J. Org. Chem.*, **30**, 71 (1965), G. Opitz y H. Schemp, *Ann. Chem.*, **684**, 103 (1965).
- 48) S. Searles y C. F. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 56 (1954).
- 49) S. A. Ballard y D. S. Melstromen R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1950, Capítulo 3.
- 50) J. M. Stewart y C. H. Burnside, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 243 (1953).
- 51) S. Searles, Jr., K. A. Pollart, y E. F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 952 (1959).
- 52) C. G. Derick y D. W. Bissell, *ibid.*, **38**, 2478 (1916).
- 53) S. Searles, Jr., y colaboradores, trabajo no publicado.
- 54) a) F. A. Long y M. Purchase, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3267 (1950); b) P. D. Bartlett y G. Small, *ibid.*, **72**, 4867 (1950); c) A. R. Olson y P. V. Youle, *ibid.*, **73**, 2468 (1951); d) J. O. Edwards., *ibid.*, **76**, 1540 (1954).
- 55) A. R. Olson y R. J. Miller, *ibid.*, **60**, 2687 (1938).
- 56) A. R. Olson y J. L. Hyde, *ibid.*, **63**, 2459 (1941).
- 57) R. Hart, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **58**, 255 (1949).
- 58) T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, J. T. Gregory, y W. L. Beears, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1004 (1948).
- 59) T. L. Gresham J. E. Jansen, R. A. Bankert, W. L. Beears, y M. G. Prendergast, *ibid.*, **71**, 661 (1949).
- 60) P. D. Bartlett y P. N. Rylander, *ibid.*, **73**, 4273 (1951).
- 61) J. G. Pritchard y F. A. Long, *ibid.*, **80**, 4162 (1960).
- 62) S. Searles y V. P. Gregory, *ibid.*, **76**, 2789 (1954).
- 63) S. Searles, *ibid.*, **73**, 4515 (1951).
- 64) R. Mayer y K. F. Funk, *Angew. Chem.*, **73**, 578 (1961).
- 65) H. Prinzbach y G. V. Veh, *Z. Naturforsch.*, **16b**, 763 (1961).
- 66) S. Searles, Jr. K. A. Pollart, y E. F. Lutz, *Am. Chem. Soc.*, **79**, 948 (1957).
- 67) H. Zaugg, *ibid.*, **72**, 3001 (1950).
- 68) N. F. Blau y C. G. Stuckwisch, *ibid.*, **73**, 2355 (1951).
- 69) T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, M. R. Frederick, y W. L. Beears, *ibid.*, **73**, 2345 (1951).
- 70) T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, y J. T. Gregory *ibid.*, **70**, 999 (1948).
- 71) T. L. Gresham, J. E. Jansen, F. W. Shaver, R. A. Banker, y F. T. Fidorek, *ibid.*, **73**, 3168 (1951).
- 72) A. D. Holley y R. W. Holley, *ibid.*, **72**, 2771 (1950); **71**, 2124, 2129 (1949).
- 73) C. L. Bumgardner, K. S. McCallum, y J. P. Freeman, *ibid.*, **83**, 4417 (1961).
- 74) J. Saltiel, R. M. Coates, y W. G. Dauben, *ibid.*, **88**, 2745 (1966).
- 75) E. M. Burgess y L. McCullagh, *ibid.*, **88**, 1580 (1966).
- 76) L. L. Darko y J. G. Cannon, *Tetrahedron Letters*, No. 4, 423 (1966).

- 77) L. W. Deady, G. J. Leary, R. D. Topsom, y J. Vaughan, *J. Org. Chem.* **28**, 511 (1963).
- 78) P. Yates A. G. Szabo, *Tetrahedron Letters*, No. 9, 485 (1965).
- 79) G. Fodor, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1040 (1966).
- 80) D. C. Dittmer y M. E. Christy, *ibid.*, **84**, 399 (1962).
- 81) D. R. Arnold y A. H. Glick, *Chem. Commun*, **1966**, 813.
- 82) A. K. Bose, M. S. Manhas, y R. M. Ramer, *Tetrahedron*, **21**, 449 (1965).
- 83) Y. Iwakura, A. Nabeya, T. Nishiguchi, y Y. Ichikawa, *J. Org. Chem.*, **30**, 3410 (1965).
- 84) L. A. Paquette y T. R. Phillips, *ibid.*, **30**, 3883 (1965).
- 85) C. W. Bird, *Tetrahedron*, **22**, 2489 (1966)
- 86) S. Searles, Jr. y E. F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3674 (1959).
- 87) I. McMillan y R. J. Stoodley, *Tetrahedron Letters*, No. 11, 1205 (1966).
- 88) J. C. Sheehan y G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 3247 (1965).



# 4

## Furano, pirrol y tiofeno

Los sistemas de anillos monoheteroatómicos insaturados de cinco miembros, furano [1], pirrol [2] y tiofeno [3], contienen un componente cis-dienoide en su estructura, pero no suelen presentar reactividades características de moléculas análogas



[1]



[2]

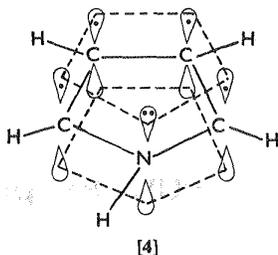


[3]

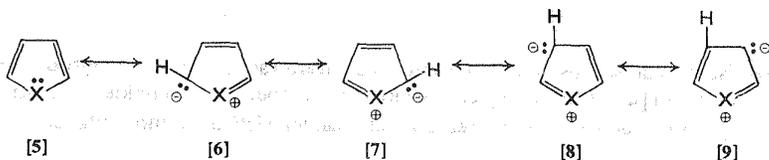
tales como el ciclopentadieno. En vez de ello, las reacciones de estos heterociclos (ver más adelante), sugieren que todos ellos están dotados de un carácter aromático considerable aunque existe una gran variedad en sus propiedades químicas.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista del orbital molecular, estas moléculas pueden describirse como formadas por pentágonos planares con átomos de carbono de hibridación  $sp^2$ . Cada uno de los cuatro átomos de carbono tiene un electrón en el orbital  $p_z$  y el heteroátomo tiene dos electrones  $p$ . Estos orbitales  $p$  se superponen produciéndose nubes- $\pi$  por encima y por debajo del anillo (como en el ejemplo del pirrol [4]); como las nubes- $\pi$  contienen 6 electrones, existe una capa estable y cerrada de electrones (el "sexteto aromático") que da estabilidad al anillo.

Otra descripción desde el punto de vista del enlace-valencia considera a estas moléculas como híbridos de resonancia de diversas estructuras. Esta descripción explica gráficamente el resultado de la deslocalización del par de electrones no compartidos del heteroátomo, es decir, el grado de carga negativa que tienen los carbo-



nos del anillo. La estructura [5] es la que contribuye más porque en ella no existe separación de carga; de las estructuras resonantes restantes, la [6] y la [7] quizá predominen más que la [8] y la [9] debido a la menor separación de carga entre



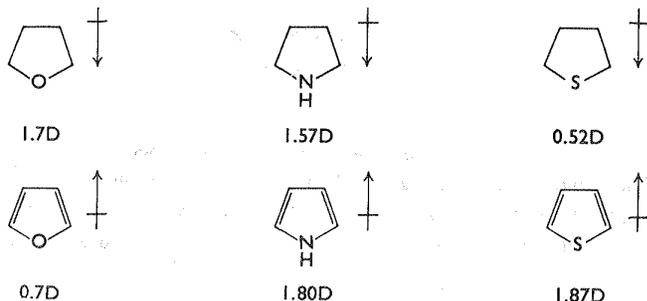
ellas y porque el cromóforo está conjugado (en contraposición con la conjugación cruzada en las dos últimas fórmulas). Es de considerable importancia el hecho de que, aunque es posible escribir dos estructuras resonantes para el benceno, sólo existe una estructura de enlace-valencia sin separación de carga para el furano, tiofeno y pirrol. Esta limitación se refleja en los calores de combustión experimentales y calculados, lo que demuestra que las energías de estabilización de los heterociclos corresponden aproximadamente a la mitad de la del benceno; ver tabla 4-1. Además, como las electronegatividades de los heteroátomos son del orden siguiente: oxígeno > nitrógeno > azufre, las estructuras de resonancia [6], [7] son de menor importancia en el caso de furano, en relación al pirrol y al tiofeno (el oxígeno se resiste más a ceder su par de electrones), y por consiguiente el furano es el menos "aromático" de los tres heterociclos.

Se tienen otras pruebas en favor de las estructuras deslocalizadas, por mediciones de la longitud de enlace (la longitud de los enlaces heterocíclicos es intermedia

**Tabla 4-1** Calores de combustión y energías de estabilización de heterociclos de cinco miembros<sup>2</sup>

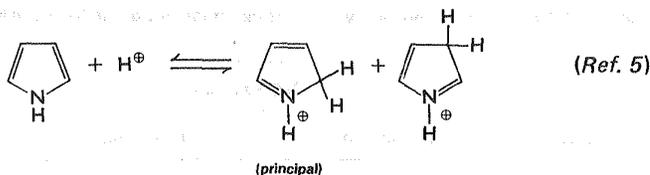
Compuesto	$\Delta H$ , <i>kal/mole</i>		
	Experimental	Calculado	E.E.
Benceno	789	827	37.9
Furano	507	523	16
Pirrol	578	594	16
Tiofeno	612	623	11

entre los enlaces usuales simples y dobles), espectros de microondas y ultravioleta, y momentos dipolares. En estos últimos estudios, mediante la comparación de los momentos dipolares de los heterociclos con los de compuestos de referencia apropiados con vectores dipolo conocidos (los extremos de las flechas apuntan hacia el extremo negativo del dipolo), se sabrá que existe deslocalización del par de electrones del anillo, por lo cual hay aportaciones significativas de las estructuras polares de resonancia.

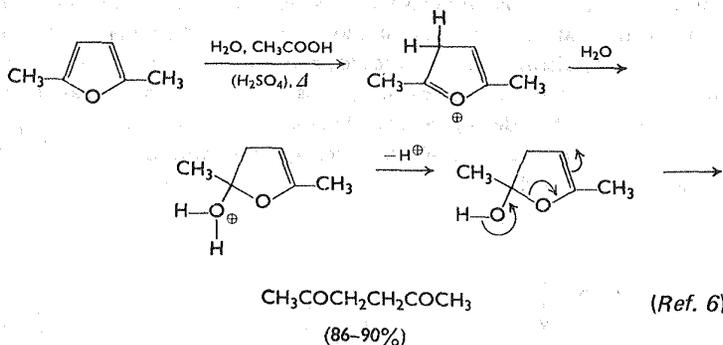


Por consiguiente, la aromaticidad de estos heterociclos depende de los dos electrones que el heteroátomo aporta al sistema- $\pi$ . En el caso del pirrol este requisito impide que el átomo de nitrógeno tenga el par de electrones comúnmente asociados con aminas orgánicas, y por tanto el pirrol, sólo puede formar una sal a expensas de su carácter aromático. Por tanto el pirrol es una base muy débil ( $pK_a = 0.4$ ), que en realidad se protona de preferencia en un átomo de carbono del anillo en ácido fuerte<sup>3</sup> y que se polimeriza en estas condiciones probablemente por ataque de una molécula de pirrol no protonada sobre su ácido conjugado.<sup>4</sup>

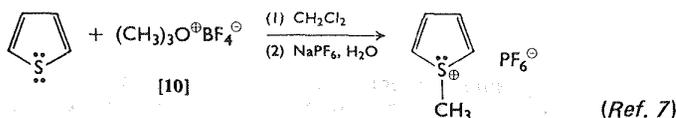
Los furanos reaccionan violentamente con ácidos fuertes, pero la hidrólisis cuidadosa en ácidos minerales diluidos puede producir compuestos 1,4-dicarbonílicos con buenos rendimientos. La presencia de sustituyentes sustractores de electro-



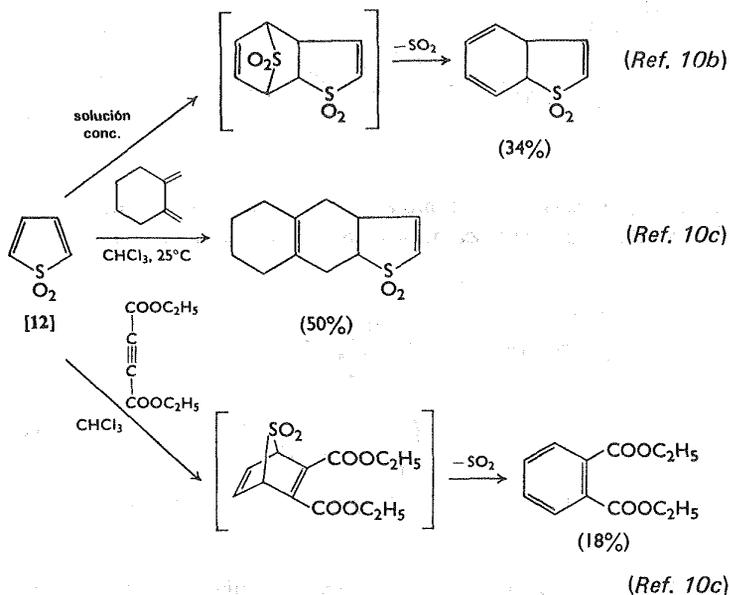
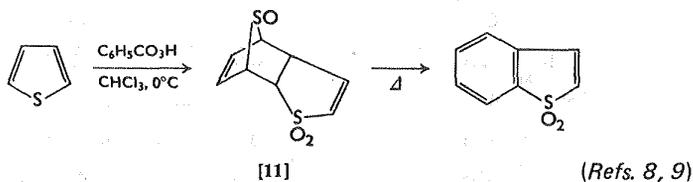
nes en el núcleo del furano, disminuye la basicidad del heterociclo y lo hace más estable frente a ácidos inorgánicos.



El tiofeno, aunque carece prácticamente de propiedades básicas, sí reacciona con el reactivo de Meerwein [10] produciendo una sal estable de *s*-metiltiofeno.<sup>7</sup> Por tanto, parece que el par de electrones "adicionales" de azufre no compartidos puede coordinarse en ciertos casos sin que el anillo se destruya. Al intentar oxidar



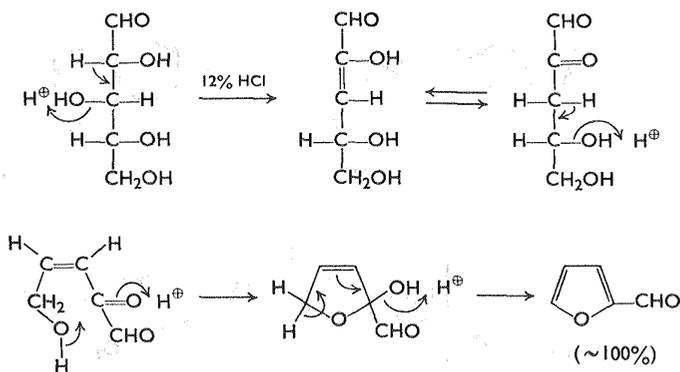
al tiofeno se produce [11], que probablemente procede por una reacción de Diels-Alder del sulfóxido de tiofeno intermediario sobre la sulfona de tiofeno. Se ha logrado sintetizar 1,1-dióxido de tiofeno [12] en seis pasos a partir de sulfona de butadieno,<sup>10a</sup> pero sólo es estable en solución diluida. Tiene gran reactividad y puede actuar como dieno o dienófilo en la reacción de Diels-Alder. A continuación se dan varios ejemplos. Así, las reacciones de [12] son características de un compuesto insaturado, no de una especie aromática. También se ha obteni-



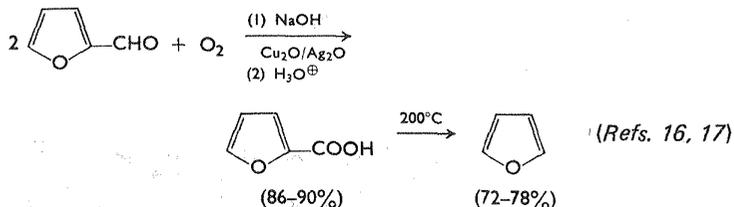
do 1-óxido de tiofeno en solución, pero su estabilidad es inferior a la de [12], y se dimeriza espontáneamente mediante una reacción similar característica de los dienos.

## MÉTODOS DE SÍNTESIS

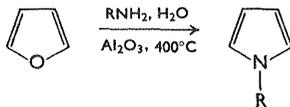
El furano [1] se puede obtener económicamente de su derivado 2-aldehído, el furfural, que a su vez se obtiene con facilidad por hidrólisis de polisacáridos de cáscaras de avena o de otras sustancias naturales que contienen fragmentos de pentosa, como mazorcas de maíz<sup>12</sup> y paja. Al hacer pasar el aldehído en fase vapor sobre catalizadores como el níquel (280°C)<sup>15</sup> o cal (350°C)<sup>14</sup> se obtienen altos rendimientos de furano. Otra alternativa es convertir el furfural en ácido furoico mediante la reacción de Cannizzaro,<sup>15</sup> o de preferencia mediante oxidación atmos-



férica en presencia de sales cuprosas y de plata en medio alcalino;<sup>16</sup> a continuación puede efectuarse una descarboxilación térmica del ácido a furano.<sup>17</sup>

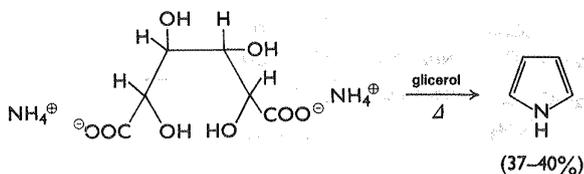


El pirrol [2] se prepara comercialmente mediante destilación fraccionada de alquitrán de hulla y aceite de hueso, o haciendo pasar furano, amoníaco y vapor sobre un catalizador de alúmina a 400°C. En el segundo proceso se puede sustituir el amoníaco por una amina primaria, y en este caso se obtiene un pirrol 1-sustituido.

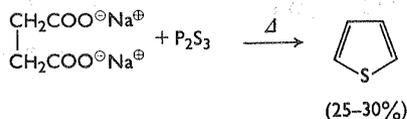


Otro método mejor para obtener pirroles a partir de furanos emplea los intermedios 2,5-dialcoxitetrahydrofuranos (ver página 143). El pirrol también se puede obtener en el laboratorio en forma conveniente calentando mucato de amonio;<sup>18</sup> a temperaturas elevadas, la sal de amonio se disocia dando ácido libre, que sufre deshidratación, descarboxilación y por último ciclización con el amoníaco.

La síntesis comercial de tiofeno [3] se efectúa mediante ciclización de butano,



(Ref. 18)

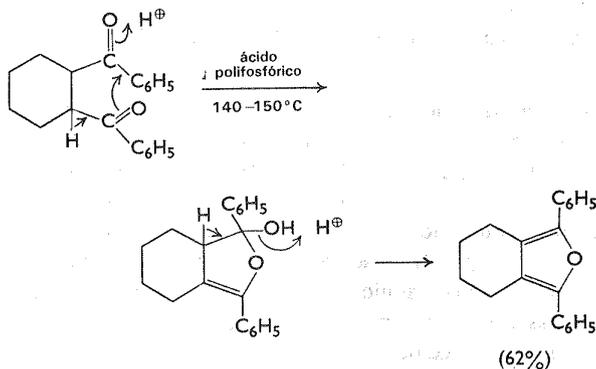


(Ref. 20a)

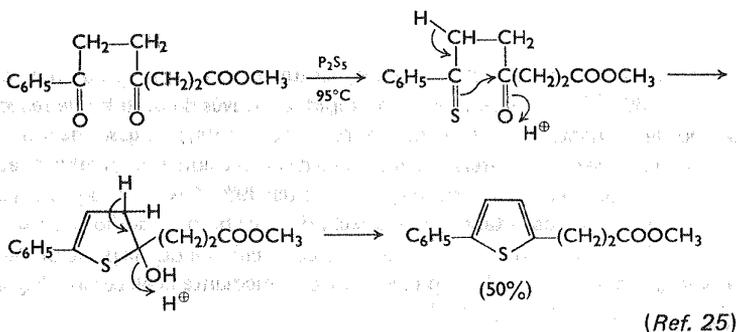
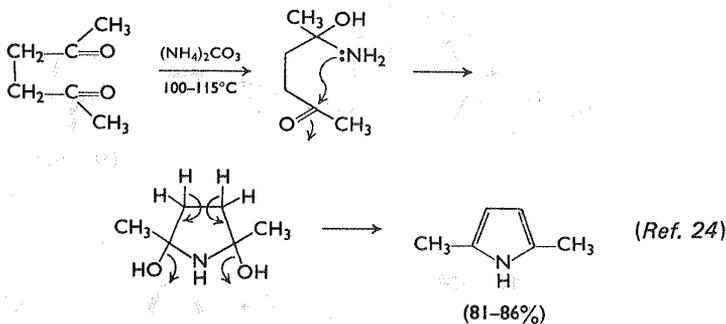
butadieno o butenos con azufre; los constituyentes se someten a un precalentamiento a  $600^{\circ}\text{C}$  y se hacen pasar con rapidez a través de un tubo de reacción (el tiempo de contacto es de 1 segundo aproximadamente); los gases de salida se enfrían con rapidez. Los materiales que quedan sin reaccionar se someten a recirculación, y el tiofeno redistilado tiene una pureza del 99%.<sup>19</sup> A escala de laboratorio, el tiofeno se prepara calentando una mezcla de succinato de sodio y trisulfuro de fósforo.<sup>20</sup> En este método se aprovecha la condición de que la posición de los sustituyentes en el heterociclo se puede controlar mediante la elección adecuada del ácido succínico sustituido.<sup>20b,21</sup>

### Síntesis de Paal-Knorr<sup>22</sup>

El procedimiento general por medio del cual se calienta un compuesto 1,4-dicarbonílico enolizable con un agente deshidratante, ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{ZnCl}_2$ , etc), o bien, con amoníaco o una amina primaria, o con un sulfuro inorgánico, recibe



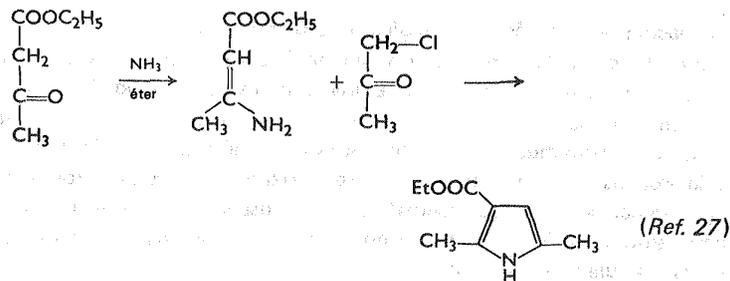
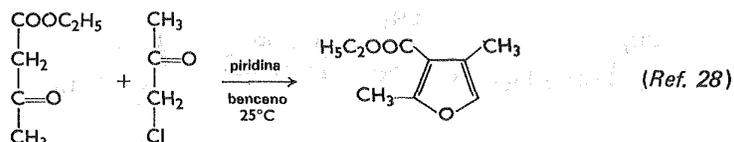
(Ref. 23)



el nombre de síntesis de Paal-Knorr. Como existe gran cantidad de compuestos dicarbónicos de este tipo, la reacción puede aplicarse en muchos casos. El mecanismo de este grupo de reacciones se ha estudiado poco, pero a continuación se sugieren las rutas probables. La fuerza motriz en todos estos procesos se debe a la estabilización que se logra al formarse el heterociclo aromático.

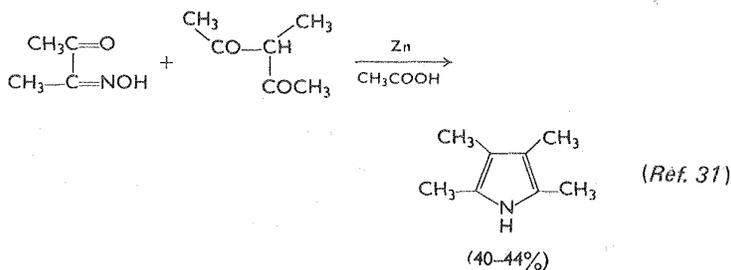
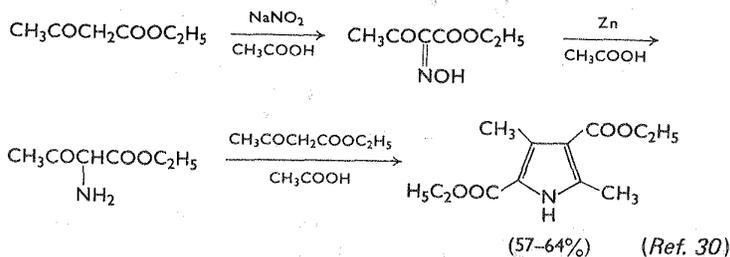
#### Síntesis de furano de Feist-Benary y síntesis de pirroles de Hantzsch<sup>27</sup>

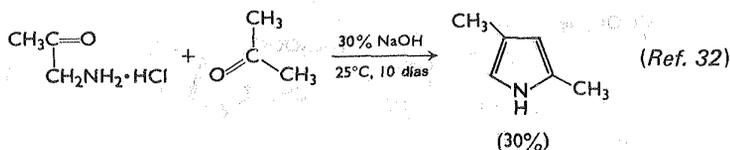
La reacción de una  $\alpha$ -halocetona o aldehído con un  $\beta$ -ceto éster (o  $\beta$ -dicetona) en presencia de una base tal como hidróxido de sodio o piridina, conduce a la formación de furanos. Cuando una base nitrogenada como el amoníaco o una amina primaria participa en la reacción, la reacción con el cetoéster precede a la condensación con el componente halocarbonílico, produciéndose predominantemente pirrol. Es probable que la primera reacción se efectúe mediante una O-alkilación inicial, seguida por un cierre del anillo  $\text{C}_3\text{—C}_4$ . Cuando se pueden formar enaminas como intermediarias se producen pirroles en cuyo caso se sigue la ruta usual de C-alkilación de enaminas seguida por ciclización  $\text{N—C}_2$ .



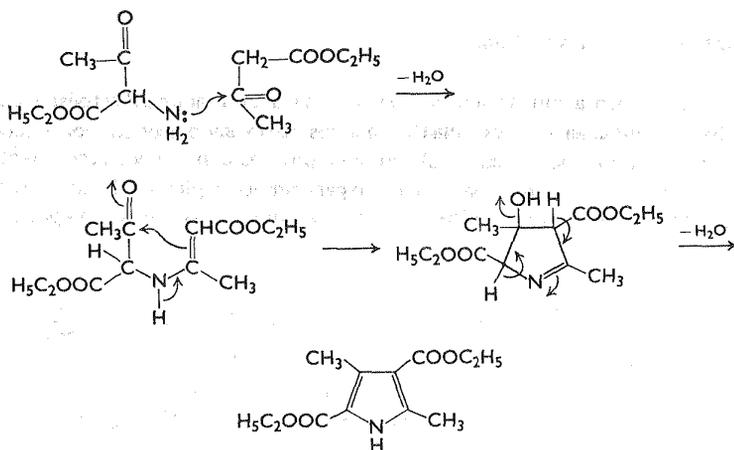
### Síntesis de pirroles de Knorr<sup>29</sup>

La condensación de una  $\alpha$ -aminocetona o un  $\alpha$ -amino- $\beta$ -cetoéster con una cetona o cetoéster en presencia de reactivos como ácido acético (con frecuencia) o álcalis (con menor frecuencia), produce pirroles con buenos rendimientos. La reacción de Knorr constituye el método para sintetizar pirroles de tipo más general aplicable en la mayoría de los casos. Las  $\alpha$ -aminocetonas se suelen preparar por

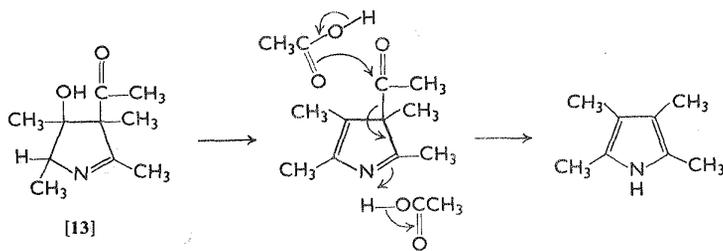




nitrosación de  $\beta$ -cetoésteres o  $\beta$ -dicetonas para dar la oxima correspondiente, la cual posteriormente se reduce con zinc en ácido acético. Por lo general el anillo se cierra de manera más conveniente preparando y condensando la  $\alpha$ -aminocetona en la misma operación;<sup>3,3</sup> las condiciones de reducción no afectan al correctivo. Se han efectuado muchas variaciones de esta reacción; la limitación primaria reside en la propensión de la  $\alpha$ -aminocetona a dimerizarse.<sup>34</sup> cuando la cetona o el cetoéster no tienen suficiente reactividad para condensarse con rapidez. Los detalles del mecanismo de la síntesis de Knorr no han sido investigados, pero es probable que se siga la siguiente secuencia:

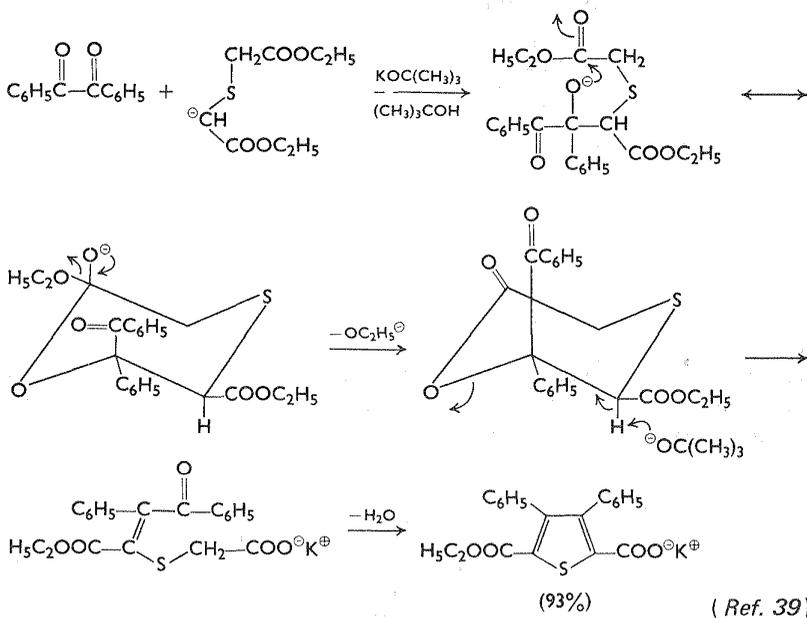
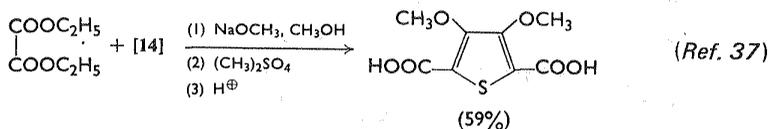
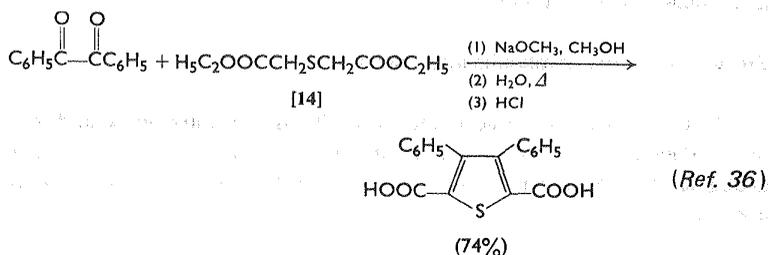


En el segundo ejemplo citado arriba, se forma el intermediario [13] y la desalación produce el pirrol probablemente como sigue:



Síntesis de tiofenos de Hinsberg<sup>35</sup>

La reacción de  $\alpha$ -dicetonas,  $\alpha$ -haloésteres y ésteres oxálicos con tiodiacetato de dietilo [14] en condiciones de Claisen (por lo general alcóxido de sodio en alcohol) produce derivados del tiofeno con buenos rendimientos y de tipo bastante general.<sup>20b</sup> Por lo común, la reacción se efectúa diluyendo la mezcla alcohólica alcalina con agua, sometiendo brevemente la solución a reflujo y aislando el ácido

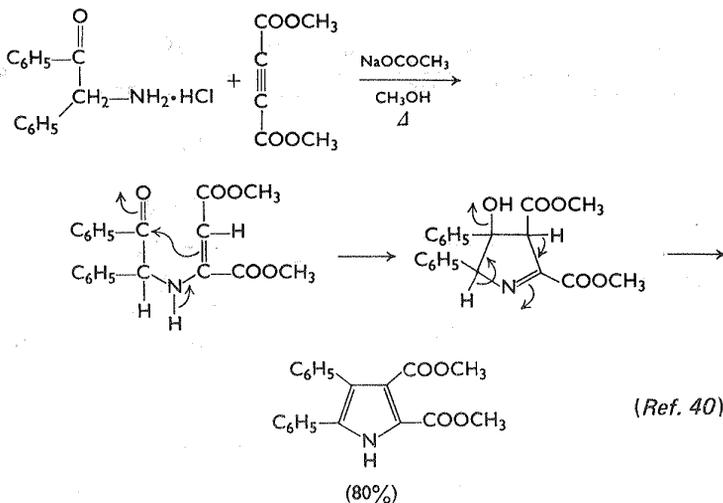


dicarboxílico libre que se forma. Este método es de especial interés porque los ácidos dicarboxílicos de tiofeno se descarboxilan con facilidad (mediante pirólisis) para dar los tiofenos 3,4-disustituídos. Además, variando el componente de éster de azufre a análogos de oxígeno, selenio y nitrógeno, se pueden preparar los heterociclos correspondientes.<sup>38</sup>

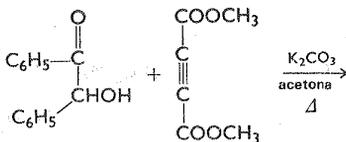
De la literatura parece deducirse que los diésteres son productos primarios en la reacción de Hinsberg,<sup>20b</sup> pero en la actualidad se sabe que se producen moléculas mitad éster y mitad ácido, debido a un proceso con mecanismo análogo a la condensación de Stobbe.<sup>39</sup>

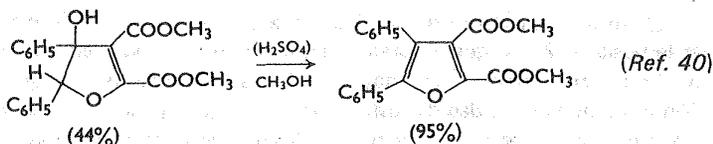
### Empleo de ésteres acetilendicarboxílicos

La reacción de ésteres acetilendicarboxílicos con gran diversidad de nucleófilos produce derivados de furano, pirrol y tiofeno. El mecanismo de las adiciones probablemente es una adición de Michael seguida por ciclización, como se ve a continuación:



Se han logrado aislar algunos hidroxihidro heterociclos que se han "aromatizado" en forma independiente.<sup>40</sup> Este último paso recuerda el mecanismo de la síntesis de pirroles de Knorr (ver página 121).

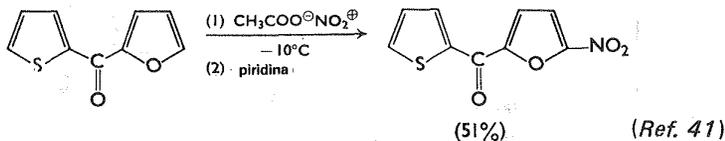




## REACCIONES

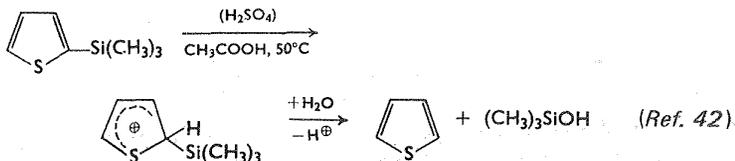
### Sustituciones electrofílicas

El furano, el pirrol y el tiofeno muestran gran reactividad ante los agentes electrofílicos comunes; de hecho, su reactividad recuerda considerablemente a la de los derivados bencénicos más reactivos, los fenoles y las anilinas. Este aumento de susceptibilidad al ataque electrofílico se debe a la distribución asimétrica de carga en dichos heterociclos, debido a la cual los átomos de carbono del anillo tienen más carga negativa que en el benceno (ver página 114). De los tres sistemas, el furano es ligeramente más reactivo que el pirrol, y el tiofeno es el menos reactivo; la siguiente reacción competitiva ilustra lo anterior en cierta forma:



Con relación a esto, se conoce con cierta precisión la mayor reactividad de las posiciones 2 y 3 del tiofeno con respecto a cualquier posición del benceno. La relación de las velocidades de protodesililación (ejemplificada para el isómero 2, a continuación) para los derivados sustituidos en 2 y 3 del tiofeno ( $k_2/k_3$ ) es 43.5. En comparación con el benceno, los factores parciales cinéticos se transforman en 5000 y 115 para las posiciones 2- y 3- respectivamente.<sup>42</sup>

El tiofeno es mucho más estable a los ácidos que el furano o el pirrol; esto permite que las condiciones para la sustitución electrofílica del tiofeno sean más amplias, mientras que para los otros dos heterociclos es necesario evitar medios fuertemente ácidos, que favorecerían la polimerización.



La sustitución electrofílica de estos compuestos, de preferencia se efectúa en la posición 2-, porque el estado de transición del ataque en este punto tiene menor energía (debido a una mayor estabilización de resonancia) que en la posición 3. Como la velocidad de sustitución en cualquier posición depende de la diferencia de energía entre el estado basal de los reaccionantes y el estado de transición particular, el proceso que se efectúe mediante el estado de transición más estable se llevará a cabo con mayor rapidez (ver figura 4.1).

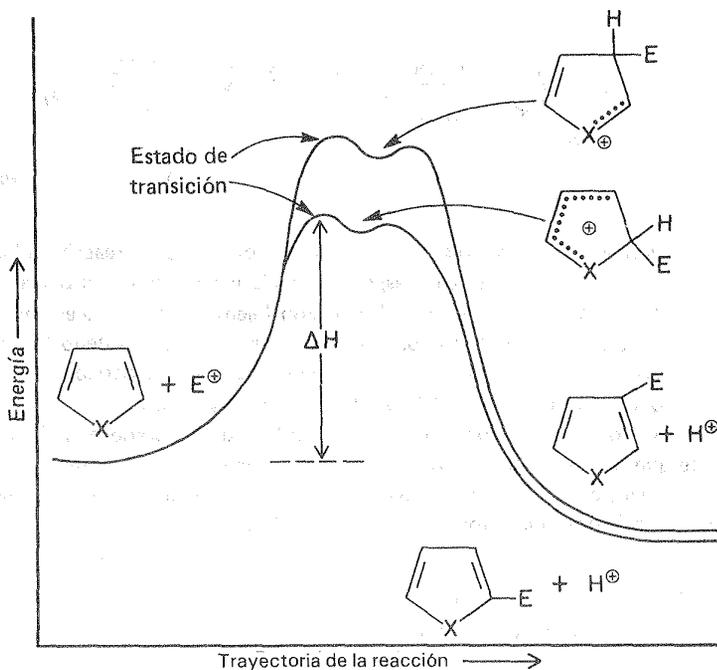
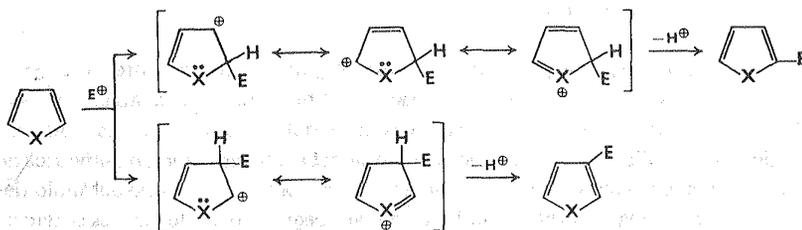
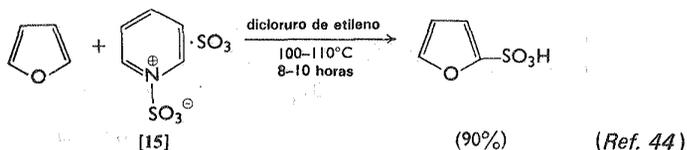


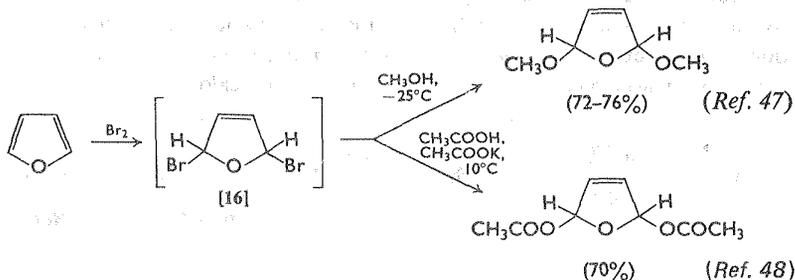
Figura 4.1 Diagrama de energía para la sustitución electrofílica de heterociclos insaturados de cinco miembros en las posiciones 2 y 3.

La sulfonación del tiofeno se efectúa con rapidez en ácido sulfúrico al 95% a la temperatura ambiente para dar ácido tiofén-2-sulfónico con rendimiento de 69-76%.<sup>43</sup> No se pueden emplear condiciones ácidas tan fuertes para furano y pirrol, pero con sulfonato de 1-proto 1-piridinio [15] se pueden obtener los ácidos 2-sulfónicos respectivos con rendimientos del 90%.<sup>44</sup> Es conveniente observar que el benceno y sus homólogos no se sulfonan con este reactivo, pero que sin embargo tiene suficiente reactividad para efectuar la sustitución del anisol y del tiofeno (86%).<sup>45</sup>

La halogenación directa del furano es muy fuerte, y casi nunca se pueden aislar productos útiles porque el halogenuro de hidrógeno liberado produce polimerización.<sup>46</sup> No obstante, en condiciones leves el bromo se adiciona al furano formando el intermediario inestable [16], que se solvolyza con rapidez con el medio empleado. El furano se forma con dibromuro de dioxano a 0°C para dar 2-bromofurano con buen rendimiento,<sup>49</sup> el mecanismo mediante el cual se produce esta reacción



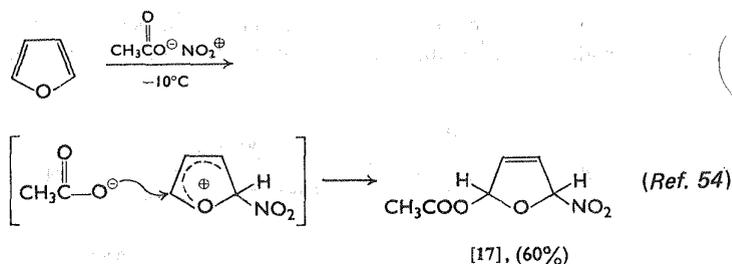
no se conoce con exactitud. Por comparación, el pirrol también reacciona con facilidad con agentes halogenantes, e invariablemente se obtienen pirroles perhalogenados. El tiofeno reacciona con tal fuerza ante el cloro y el bromo, que es muy difícil preparar tiofenos puros monosustituídos; en general predomina la contaminación con derivados polihalogenados. El tiofeno reacciona muy lentamente



con el yodo pero en presencia de óxido de mercurio en benceno (75%)<sup>50</sup> o ácido nítrico acuoso (70%), se obtiene 2-yodotiofeno con buenos rendimientos.<sup>51</sup>

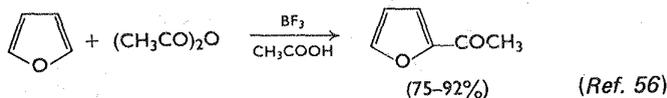
Los intentos para efectuar la nitración de [1], [2] o [3] en condiciones que

normalmente se emplean para el benceno y sus derivados, provocan invariablemente la destrucción del heterociclo y la formación de alquitrán. A diferencia de esto, la nitración puede efectuarse con nitrato de acetilo (es decir, el anhídrido mixto que se genera al combinar ácido nítrico fumante y anhídrido acético) a bajas temperaturas. En estas condiciones, a 5°C el pirrol produce principalmente 2-nitropirrol (83%) pero también se ha aislado una pequeña cantidad (5-7%) del 3-isómero.<sup>52</sup> De manera similar, a 10°C el tiofeno produce 2-nitrotiofeno (70%) y 3-nitrotiofeno (5%).<sup>53</sup> El furano, por otra parte, reacciona en un principio con este reactivo para dar el compuesto de adición [17];<sup>54</sup> al tratar [17] con piridina

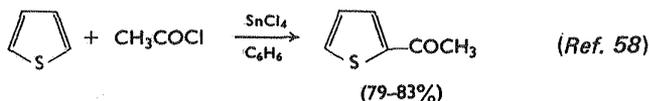


se eliminan los elementos del ácido acético y se genera el 2-nitrofurano.<sup>55</sup> Una vez más, se observa una diferencia de reactividades; mientras la sustitución electrofílica de pirrol y tiofeno es directa y paralela a la que se observa en sistemas benzenoides, diversas reacciones de este tipo con el furano se efectúan mediante la formación de derivados de 2,5-dihidrofurano.

Los intentos por efectuar alquilación del furano mediante el método de Friedel-Crafts no han tenido éxito porque los catalizadores que se necesitan para la reacción también catalizan la polimerización. Debido a que los furanos con grupos que atraen electrones son más estables ante ataques electrofílicos, la acilación de [1] se puede llevar a cabo con facilidad empleando un ácido de Lewis débil, ya que

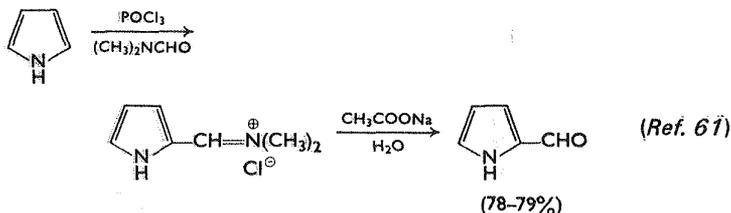
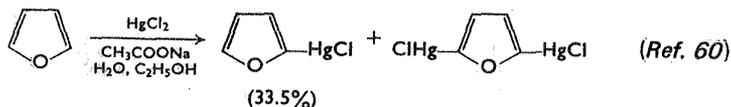


los productos son relativamente estables ante dichos ácidos. Se logran mejores resultados cuando hay un mínimo de interacción entre el furano sin reaccionar y el catalizador. El 2-acetilpirrol se puede obtener de manera simple calentando pirrol con anhídrido acético en ausencia de catalizador.<sup>57</sup> Debido a la elevada estabilidad del tiofeno en condiciones ácidas, la acilación de Friedel-Crafts de [3] puede



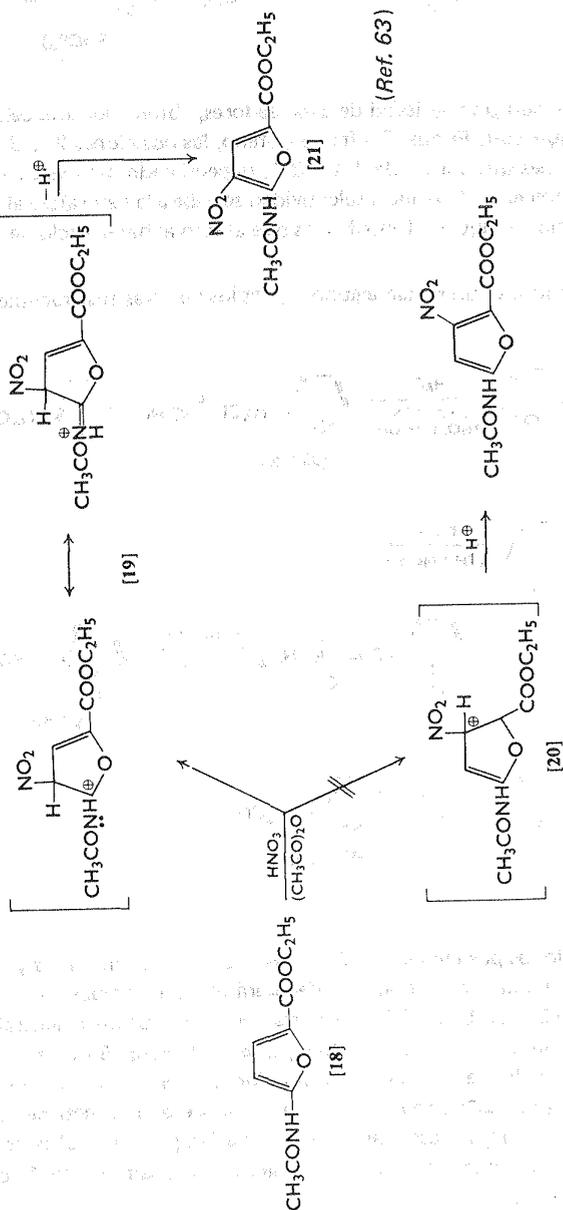
efectuarse con gran variedad de catalizadores, obteniéndose excelentes resultados. En la alquilación Friedel-Crafts de tiofeno, las posiciones 2- y 3- son atacadas en proporciones que varían de 1:1 a 3:1, dependiendo del reactivo y el catalizador que se empleen.<sup>59</sup> Esta mala selectividad se debe a la naturaleza altamente reactiva de los cationes alquilo-electrofílicos que atacan al heterociclo de manera indiscriminada.

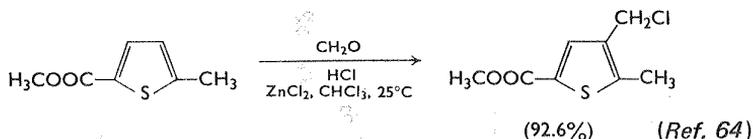
A continuación se dan algunos ejemplos de otras sustituciones electrofílicas:



Cuando las posiciones 2- y 5- de los heterociclos anteriores ya tienen sustituyentes, el ataque electrofílico se efectuará en una o ambas posiciones  $\beta$  (átomos de carbono 3 y 4). La posición de entrada del electrófilo en general dependerá de consideraciones electrónicas, es decir, la ruta de reacción favorecida será la que se efectúa mediante el estado de transición de menor energía. Por ejemplo, la nitración de [18] sólo produce [21] en virtud de que el intermediario [19] tiene una estabilización de resonancia mayor que [20], en el cual la carga positiva se encuentra localizada con una proximidad energéticamente desfavorable al grupo carbonilo del éster.

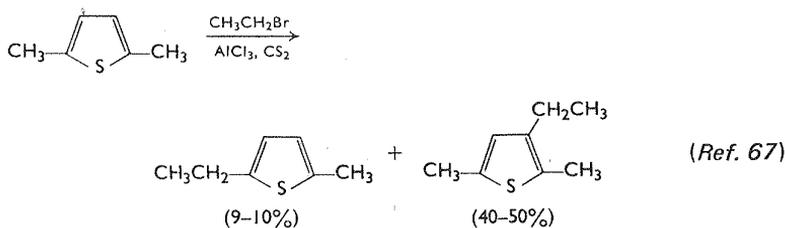
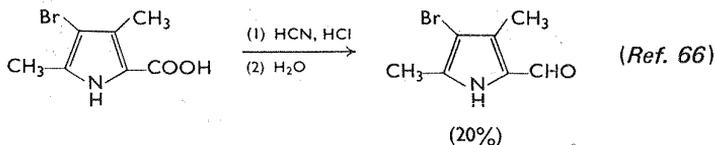
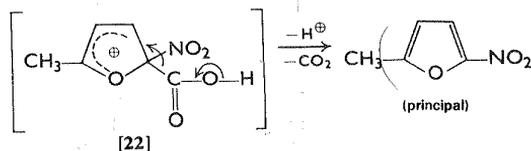
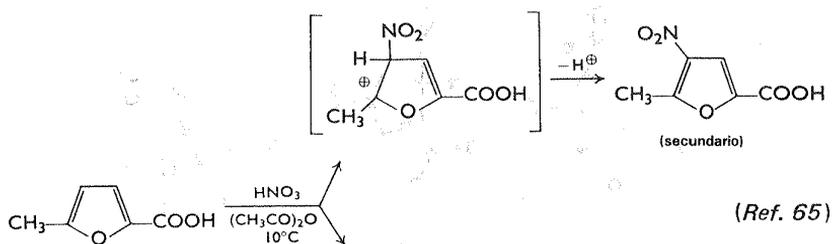
Un fenómeno bastante común observado en sustitución electrofílica de algunos derivados 2,5-disustituídos de furano, pirrol y tiofeno, es el desplazamiento

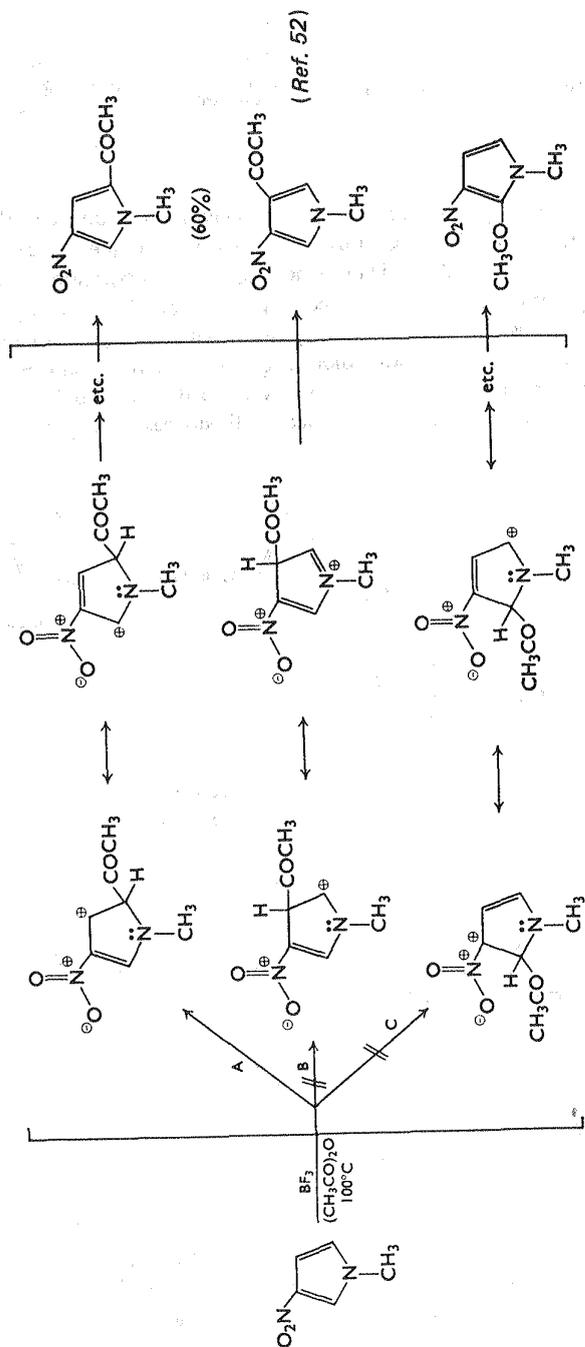




de un átomo o grupo unido al núcleo por la entrada de un electrófilo. Esta sustitución con eliminación de sustituyentes prevalece más que en las series bencénicas debido a la reactividad relativa mucho mayor de las posiciones  $\alpha$  en los sistemas heterocíclicos debido a la estabilización por el heteroátomo de intermediarios como [22]. Esta estabilización reduce la energía del estado de transición que conduce al ataque en la posición  $\alpha$  sustituida, y el efecto resultante es que la velocidad de este proceso se hace competitiva con la velocidad de sustitución en la posición  $\beta$ .

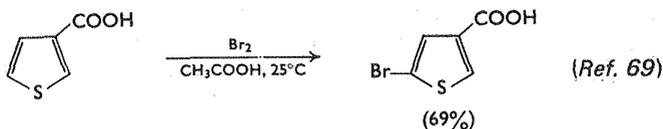
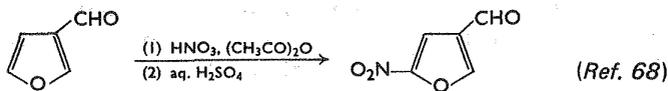
Un análisis de la orientación o efectos directrices de los sustituyentes en rela-



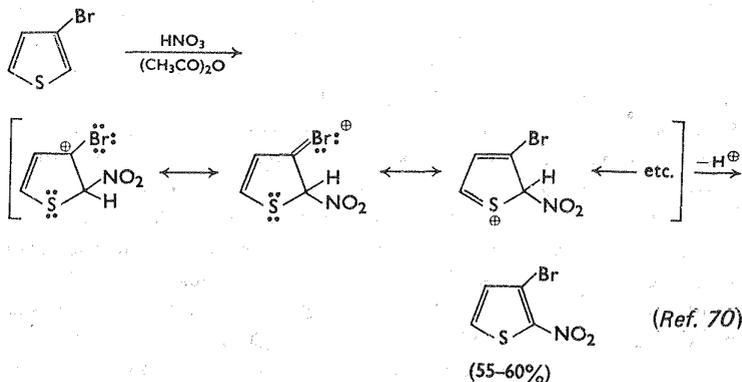


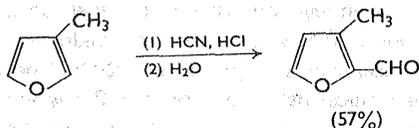
ción a la introducción de un segundo sustituyente en el núcleo heterocíclico suele ser más complicado que cuando se trata de los derivados del benceno. En el caso de estos últimos, la posición atacada por un electrófilo depende en gran parte de las características electrónicas del grupo presente. Por lo que respecta al furano, tiofeno y pirrol, aunque el sustituyente desempeña un papel decisivo en el proceso de sustitución, el heteroátomo del anillo también ejerce una fuerte influencia directriz, como ya se explicó en ejemplos anteriores. La situación se complica porque los átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre difieren fundamentalmente en la magnitud de su efecto orientador a  $\alpha$ . Estos puntos se ilustran a continuación.

a) SUSTITUYENTE SUSTRADOR DE ELECTRONES EN POSICION 3. Como es de esperarse de la influencia combinada de un sustituyente sustractor de electrones que "dirige a meta" y la influencia directriz a  $\alpha$  del heteroátomo, el grupo que entra ocupará la posición  $\alpha$  más alejada del sustituyente en 3. De las tres posibilidades en la acetilación de 1-metil-3-nitropirrol, la ruta A es más favorecida que las rutas alternativas debido a la estabilización relativa extensa del intermediario catiónico; la ruta C es especialmente desfavorable debido a la proximidad de cargas positivas en una de las formas que contribuyen a la resonancia. Este razonamiento mecanístico puede aplicarse a los tres sistemas heterocíclicos.



b) SUSTITUYENTE DONADOR DE ELECTRONES EN POSICION 3. Los sustituyentes de este tipo dirigen al electrófilo atacante a la posición adyacente 2-, debido a la



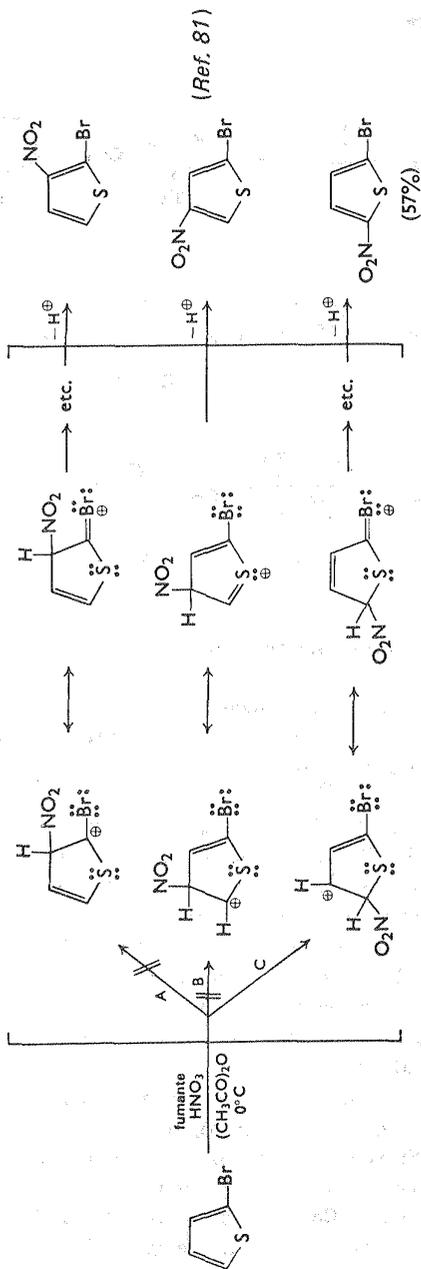


(Ref. 71)

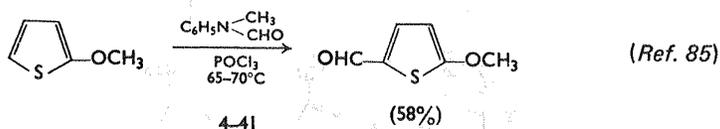
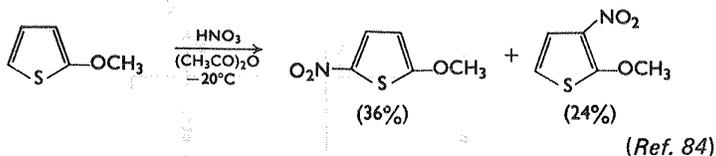
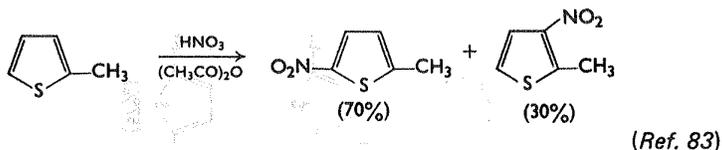
menor energía de los intermediarios de esta ruta. No obstante, ciertos derivados, en especial los 3-alcil heterociclos, la diferencia de reactividad de las posiciones 2- y 5- es pequeña; la distribución de productos a menudo se ve alterada por efectos secundarios como el impedimento estérico relativo del grupo alquilo y también por el electrófilo atacante. Por ejemplo, al acilar el 3-metil tiofeno se obtiene una mezcla (con rendimiento del 92%), formada por aproximadamente 80% del isómero 2,3 y 20% del isómero 3,5;<sup>72</sup> mientras que en la acilación del 3-isopropil tiofeno se obtiene una proporción de isómeros de 31:48 respectivamente<sup>73</sup> y el 3-*ter* butil tiofeno produce exclusivamente 4-*ter*-butil-2-acetiltiofeno.<sup>74</sup>

c) SUSTITUYENTE SUSTRADOR DE ELECTRONES EN POSICION 2. Un sustituyente electronegativo en posición 2 tenderá a favorecer la sustitución electrofílica en la posición 4; no obstante, este efecto se encuentra en competencia directa con el efecto de orientación  $\alpha$  del heteroátomo que favorece el ataque en la posición 5. En realidad, la proporción de productos que se obtienen, es resultado del equilibrio que alcanzan los dos factores opuestos para controlar la reacción de sustitución, y también depende de la selectividad del reactivo electrofílico. Así, se ha observado que la nitración de 2-nitrofurano sólo produce el compuesto 2,5-dinitro,<sup>75</sup> que el 2-nitrotiofeno produce una mezcla de 85% de 2,4-dinitro-isómero y 15% de 2,5-dinitro,<sup>76</sup> y que el 2-nitropirrol produce derivados dinitrados en proporción 4:1 respectivamente.<sup>77</sup> De manera similar la nitración de 2-acetilfurano produce únicamente 2-acetil-5-nitrofurano,<sup>78</sup> pero al efectuarse la nitración del 2-acetiltiofeno y del 2-acetilpirrol se pueden aislar los derivados 2,4- y 2,5-dinitrados en proporciones de aproximadamente 1:1,<sup>79</sup> y 2:1,<sup>77,80</sup> respectivamente. Los ejemplos anteriores ponen en evidencia que el efecto de orientación  $\alpha$  del heteroátomo oxígeno del furano es muy fuerte, en comparación con los átomos de azufre y nitrógeno del tiofeno y del pirrol. Se han observado diversas excepciones a este patrón de reactividad, pero no se examinarán en esta obra.

d) SUSTITUYENTE DONADOR DE ELECTRONES EN POSICION 2. Cuando se analizan los problemas energéticos del ataque electrofílico en las diversas posiciones de [1], [2] y [3] sustituidos por un sustituyente electropositivo en posición 2, como en el caso de la nitración de 2-bromotiofeno, se hace manifiesto que el sustituyente puede estabilizar a los intermediarios formados por las rutas A y C. No obstante, cuando el sustituyente en 2 tiene bajo poder de orientación como en el caso de los halógenos y los grupos alquilo, el efecto que prevalece es la orientación a posición alfa del heteroátomo, siendo favorecida la sustitución en posición 5. Cuando la influencia activadora del sustituyente en posición 2 es más pronunciada, como en el caso de los grupos  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{SCH}_3$  y  $-\text{NHCOCH}_3$ , suele predominar la sustitución en posición 3. La naturaleza del reactivo electrofílico también desempeña



cierto papel en la distribución de isómeros, pero aún no se ha estudiado este efecto de manera sistemática.



### Sustituciones nucleofílicas y por radicales

Las reacciones de sustitución nucleofílica y por radicales de sistemas mono-heteroatómicos con anillo de cinco miembros, se han estudiado menos que la sustitución electrofílica, especialmente en el caso de los pirroles, y aún no se ha esclarecido su mecanismo por completo.<sup>86</sup>

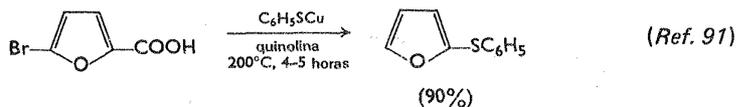
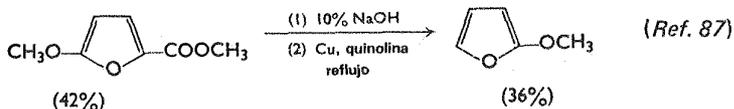
Aunque los furanos y tiofenos sustituidos con halógenos son en cierto modo inertes al ataque nucleofílico (por ejemplo, ni el 2-bromo ni el 2-yodofurano reaccionan con metóxido de sodio a 100°C),<sup>87</sup> sus reactividades son ligeramente mayores que las de los halogenuros de arilo correspondientes. Haciendo referencia a la tabla 4-2, es evidente, al efectuar un examen de los valores de la energía libre de activación que controla la velocidad de reacción, que los furanos tienen un enlace carbono-halógeno con reactividad levemente mayor que sus análogos bencénicos. Es interesante el hecho de que un grupo metilo en 5 en esta serie ocasione una disminución de la velocidad de 2.2.

Al igual que en la serie del benceno, la introducción de grupos sustractores de electrones fuertes, como el grupo nitro, facilita en forma considerable la sustitución nucleofílica. En estos ejemplos, los anillos heterocíclicos de cinco miembros, sustituidos con halógeno, son más reactivos que los derivados bencénicos correspondientes (ver tabla 4.3). Como estos procesos de desplazamiento se efectúan con rapidez, estas reacciones son de considerable utilidad desde el punto de vista sintético. El grupo activador de mayor utilidad es la función carboxi o carbalcoxi,

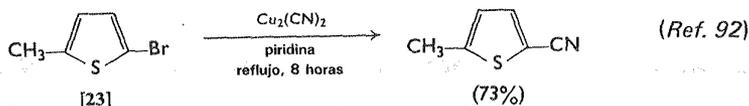
Tabla 4-2 Parámetros de activación para el desplazamiento nucleofílico en piperidina a 200°C<sup>88</sup>

Compuesto	$\Delta E^*$ , kcal	$\Delta F^*$ , kcal	$\Delta S^*$ , e.u.
2-clorofurano	22	41.2	-42
clorobenceno	27	43.3	-42
2-bromofurano	22	39.1	-39
bromobenceno	24	41.4	-42
2-yodofurano	31	38.7	-19
2-yodo-5-metil-furano	26	39.5	-29
yodobenceno	23.6	40.7	-38.2

ya que se puede eliminar con facilidad, como se ve en los siguientes ejemplos. Los halotiofenos y furanos no activados por un sustituyente electrofílico, a menudo pueden someterse a reacciones de sustitución en condiciones forzadas, como por ejemplo, en [23].

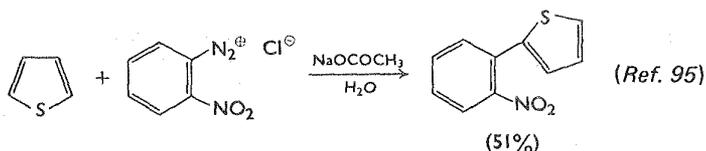
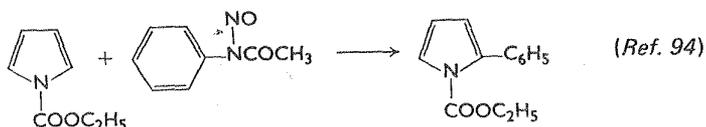
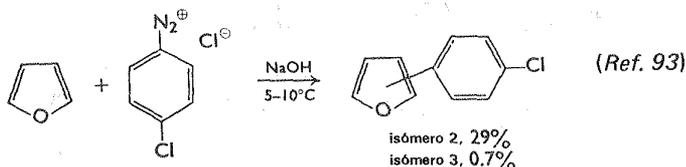
Tabla 4-3 Velocidades relativas de desplazamiento de pseudo-primer orden con piperidina a 25°C<sup>89</sup>

Compuesto	Velocidad
<i>m</i> -bromonitrobenceno	1
<i>p</i> -bromonitrobenceno	185
<i>o</i> -bromonitrobenceno	1620
5-bromo-2-nitrotiofeno	$2.84 \times 10^4$
2-bromo-3-nitrotiofeno	$6.32 \times 10^5$
5-bromo-3-nitrotiofeno	muy rápida
4-bromo-2-nitrotiofeno	1360
3-bromo-3-nitrotiofeno	$2.5 \times 10^6$
4-bromo-3-nitrotiofeno	muy rápida <sup>90</sup>



La mayor reactividad de los heteroaromáticos puede atribuirse al efecto de inducción del heteroátomo que aumenta un poco la deficiencia de electrones en el carbono unido al halógeno (en comparación con el benceno); no obstante, este efecto debe ser pequeño porque se opone a los efectos de resonancia y a la posible repulsión del nucleófilo atacante debido a los electrones  $p$  del átomo de oxígeno o azufre.

Se ha concedido relativamente poca atención a la sustitución por radicales en heterociclos de cinco miembros. No obstante, se ha establecido que el ataque homolítico en posición 2 predomina o es exclusivo, como se ilustra en los siguientes ejemplos. Cuando se trata el tiofeno con sustancias productoras de radicales que forman aniones estables (por ejemplo benzoato o yoduro, ver tabla 4-4), los resultados sugieren que se favorece un proceso de transferencia de un electrón; es decir,



el radical catiónico formado inicialmente, por ejemplo [24] se convierte eventualmente en radical tienilo, por ejemplo [25], y posteriormente en productos. En los casos en que no se pueden formar nucleófilos estables (como en los ejemplos estudiados hasta el momento), se produce la sustitución directa del heterociclo. En estos casos no se espera la formación de ditienilos, y no han sido observados en la práctica (ver por ejemplo la tabla 4-4).

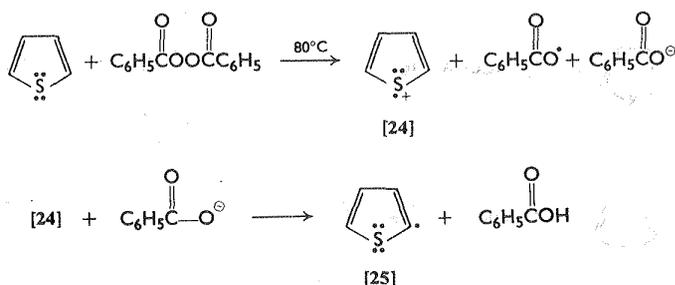


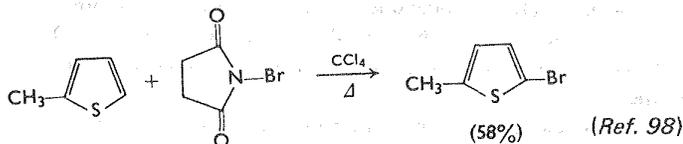
Tabla 4-4 Fracciones de biarilo de fenilaciones homolíticas de tiofeno<sup>96</sup>

Producto, moles %	Fuente de radicales <sup>a</sup>			
	A	B	C	D
2-feniltiofeno <sup>b</sup>	22.8	86.7	63.0	63.1
3-feniltiofeno	—	13.3	37.0	5.5
2,2'-ditienilo	15.8	—	—	24.5
2,3'-ditienilo	18.3	—	—	6.8

<sup>a</sup>Fuente: A, peróxido de dibenzofl; B, fenilazotrifenilmetano en aire; C, fenilazotrifenilmetano en nitrógeno; D, yodobenceno.

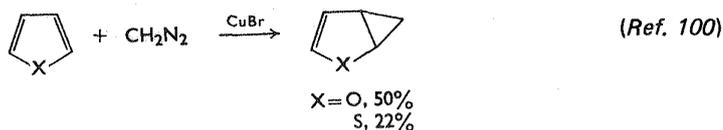
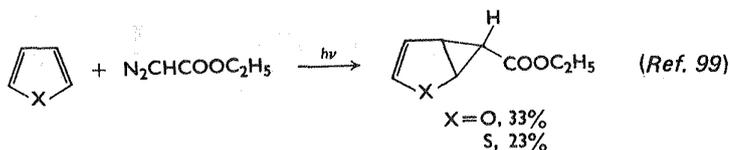
<sup>b</sup>Rendimiento de 2-feniltiofeno (basado en la fuente de radical): A, 3.75%; B, 0.91%; C, 0.58%; D; 3.25%.

El tiofeno puede transformarse con facilidad en 2-bromotiofeno con N-bromosuccinimida, mediante un mecanismo que se cree que ocurre por radicales.<sup>97</sup> La bromación de 2-metiltiofeno con el mismo reactivo en condiciones que, en el

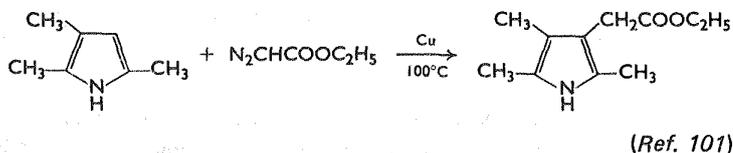
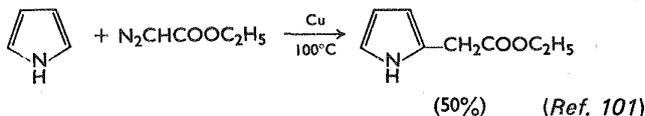


caso del tolueno produciría halogenación del sustituyente metilo, produce 5-bromo-2-metiltiofeno y sólo pequeñas cantidades de 2-bromo-metiltiofeno. Este comportamiento refleja la mayor reactividad del anillo de tiofeno, en comparación con un anillo benzénico con sustituyentes similares, para la sustitución homolítica.

El furano y el tiofeno experimentan reacciones normales de adición con carbenos. La descomposición fotolítica del éster diazoacético o las reacciones del diazometano catalizadas con bromuro cuproso, con estos heterociclos producen

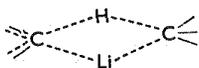
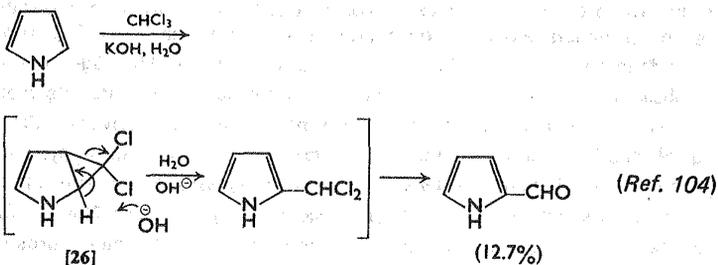
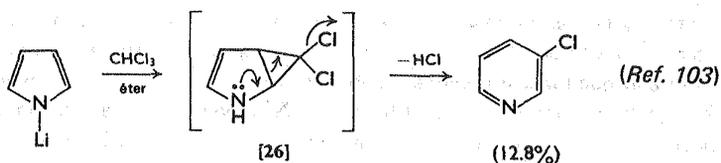


los derivados de ciclopropano esperados. Los pirroles por otra parte, al ser sometidos a la descomposición catalizada con cobre del éster diazoacético, dan el producto normal de sustitución electrofílica. Se conocen ejemplos de ataque en

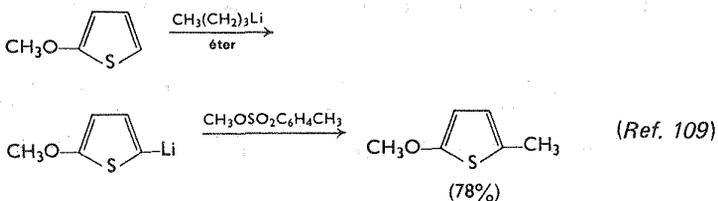
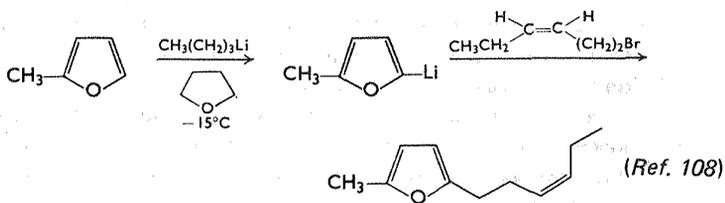


posiciones  $\alpha$  y  $\beta$ . Cuando el pirrol se somete a la reacción de Reimer-Tiemann (base fuerte y  $CHCl_3$ ),<sup>102</sup> condiciones que se sabe favorecen la formación de diclorocarbano, se obtiene 3-cloropirridina o 2-aldehído pirrol, dependiendo de los reactivos empleados. Se ha postulado un intermediario bicíclico [26] en estas transformaciones.

Las metalaciones y las interconversiones halógeno-metal de [1], [2] y [3] pueden considerarse como sustituciones nucleofílicas sobre el hidrógeno y el halógeno respectivamente, y por consiguiente se tratan a continuación. El furano<sup>105</sup> y el tiofeno<sup>106</sup> reaccionan con metales dando elevados rendimientos al ser tratados con *n*-butilitio; los productos son 2-furilitio y 2-tienilitio. Se cree que la reacción con el metal se efectúa mediante un proceso de cuatro centros, en el cual se produce una ruptura casi total del enlace carbono-hidrógeno en el estado de transición. Este mecanismo concuerda con los efectos isotópicos considerables observados con tiofeno marcado en posición 2, es decir,  $k_H/k_D = 6.6$  y  $k_H/k_T = 16$ .<sup>107</sup> Resulta evidente la elevada selectividad del ataque en posición  $\alpha$ , ya que los furanos y

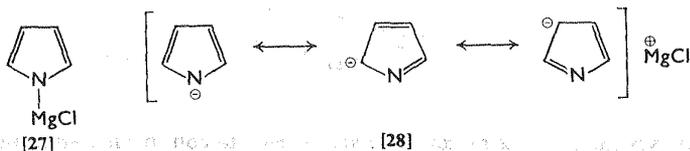


tiófenos sustituidos en 2 reaccionan exclusivamente con metales en posición 5. Cuando ambas posiciones alfa tienen sustituyentes, la especificidad no es operativa; de hecho, la reacción con metales de los derivados 2,5-disustituidos puede o no efectuarse, y la reactividad depende aparentemente de la naturaleza de los sustituyentes. Así, aunque el 2 metoxi-5-metil tiófenos reacciona con metales en la posición 3, el 2,5-dimetil tiófenos no reacciona.<sup>84</sup> Con el objeto de hacer una comparación, es conveniente observar que el benceno reacciona muy lentamente con



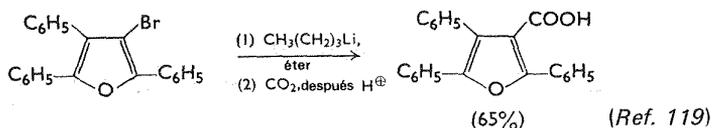
metales y con extremada lentitud y en muy baja proporción con *n*-butilitio en éter.<sup>110</sup> Los estudios de reacción con metales de tiofenos sustituidos en 3, han demostrado que los sustituyentes también ejercen un efecto directriz en el proceso. Por ejemplo, mientras el 3-metiltiofeno reacciona con metales predominantes en posición 5,<sup>109,111</sup> los derivados 3-metoxi,<sup>112</sup> 3 metiltio<sup>113</sup> y 3-bromotiofeno,<sup>111a</sup> reaccionan en la posición 2. Estos datos se pueden interpretar basándose en el efecto inductivo de cada sustituyente sobre la acidez del hidrógeno en posición 2, ó 5; como consecuencia del efecto donador de electrones del grupo 3-metilo, el hidrógeno de la posición 2 es relativamente menos ácido que el hidrógeno de la posición 5, observándose la situación inversa en el caso de sustituyentes electronegativos.

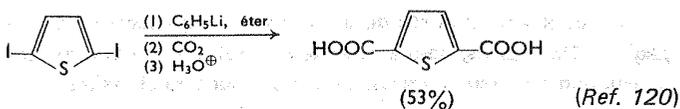
El pirrol reacciona con facilidad frente a diversos reactivos de Grignard para dar el reactivo Grignard del pirrol,<sup>114</sup> cuya estructura ha sido objeto de muchas controversias. Recientes pruebas físicas hacen pensar que el cloruro de pirril magnesio, consta principalmente de una especie iónica [28], o de N-MgX [27].<sup>115</sup> La alquilación del bromuro de pirril magnesio con diversos halogenuros de alquilo



conduce a la formación de 2- y 3-alquilpirroles isómeros, (el primero suele predominar en proporción de 1.5-3.0 a 1) y polialquilpirroles.<sup>116</sup> Al efectuarse la acilación del mismo reactivo con halogenuros de acilo o ésteres se obtienen solamente 2-acilpirroles.<sup>116</sup> Así las sales de pirrol con magnesio (y también con litio), dan principalmente productos de C alquilación. En contraste, las sales de sodio y potasio del pirrol forman principalmente productos N-alquilados.<sup>117</sup> El porcentaje de N-alquilación disminuye según la capacidad de coordinación del ion metálico y aumenta según el poder de solvatación del medio, por lo que se cree que la disociación de la pareja pirril-ion metálico favorece la N-alquilación.<sup>117</sup>

Los furanos y tiofenos sustituidos con bromo y yodo experimentan transposición halógeno-metal con *n*-butil o fenilitio, y dan lugar a los derivados heterocíclicos de litio correspondientes con altos rendimientos.<sup>118</sup> Estas transformaciones son en especial importantes desde el punto de vista sintético en el caso de los derivados 3-halogenados porque producen reactivos de Grignard con mucha dificultad,

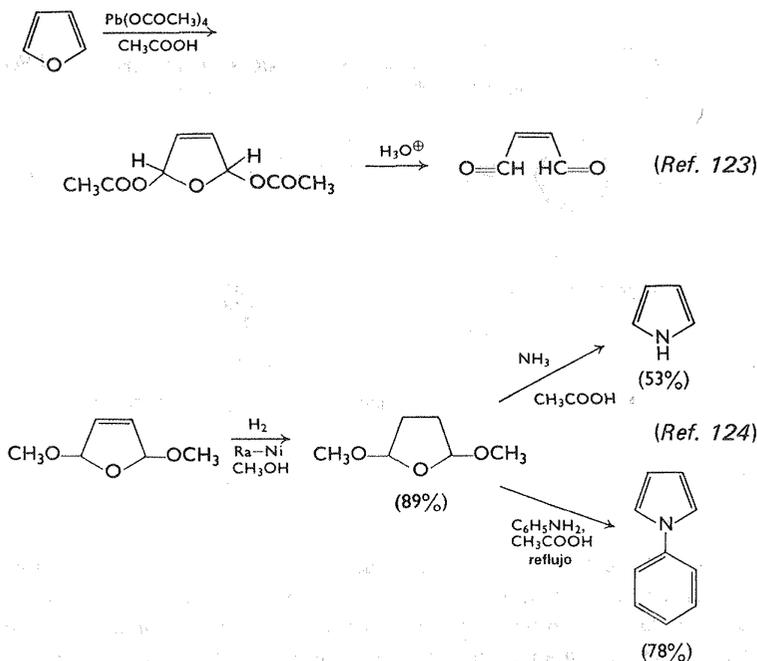




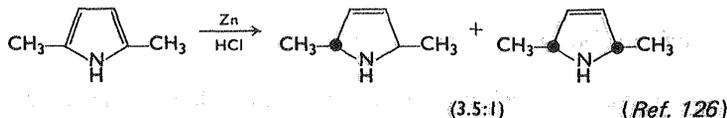
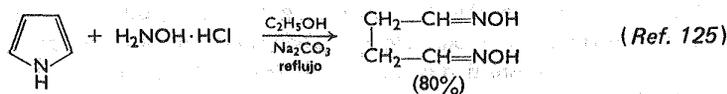
o bien, no los forman. Debido al hidrógeno ácido (NH) que queda en los pirroles N-no sustituidos 3-halogenados, se producen desplazamientos prototrópicos, y los derivados de este tipo con litio en posición 3 suelen ser estables solamente a  $-70^\circ\text{C}$  durante algunas horas.<sup>121</sup>

### Ruptura del anillo y reacciones de adición<sup>122</sup>

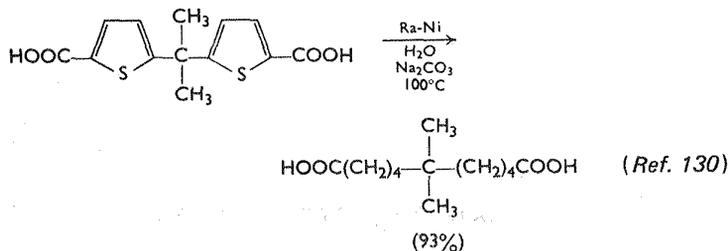
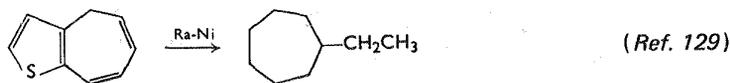
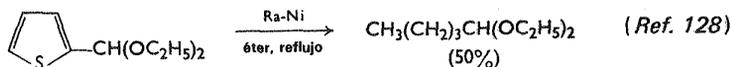
El furano, el pirrol y el tiofeno experimentan diversas reacciones de ruptura del anillo con facilidad. La apertura del anillo de furano, por ejemplo, puede lograrse con una gran variedad de reactivos. La conversión de furanos a compuestos 1,4-dicarbonílicos empleando ácidos minerales diluidos, ya ha sido discutida (ver página 116). El 2,5-dialcoxi y el 2,5-diaciloxidihidrofurano, que se obtiene con buenos rendimientos por adiciones 1,4- al furano (ver página 128), han resultado ser intermediarios sintéticos de gran utilidad.<sup>123</sup>



En contraste, el anillo de pirrol no se rompe fácilmente frente a ácidos (ver página 116) o bases, pero al someterlo a reflujo con una solución alcohólica de clorhidrato de hidroxilamina, se obtiene succindialdoxima. Al someter pirroles a reducción con zinc y ácido se obtiene  $\Delta^3$ -pirrolinas.

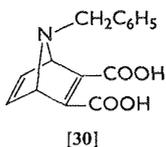
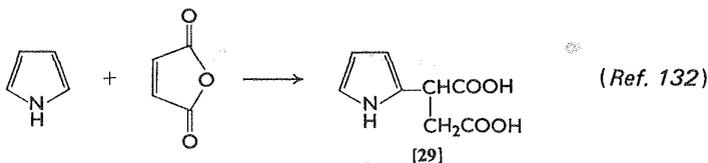
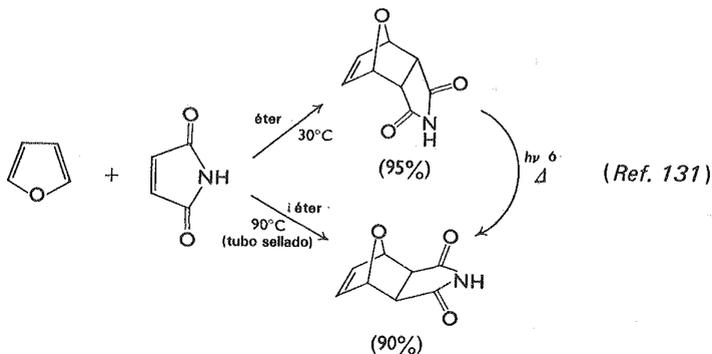


El tiofeno, por ser el más "aromático" de los tres sistemas (ver página 115) suele ser más resistente a las reacciones de apertura del anillo. Una reacción de ruptura del anillo de tiofeno de gran importancia es el procedimiento de desulfurización con Raney níquel<sup>127</sup> que tiene gran aplicación como ruta sintética para diversos compuestos. A continuación se dan varios ejemplos.

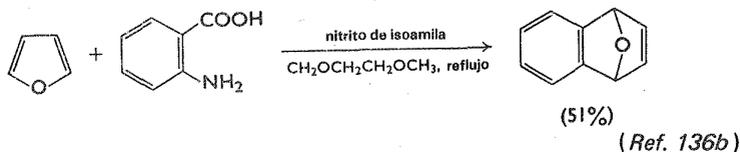


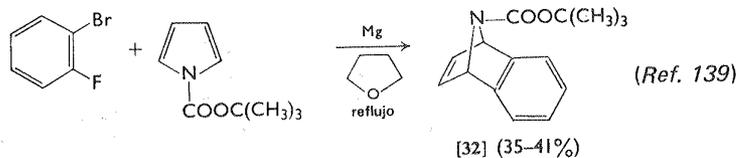
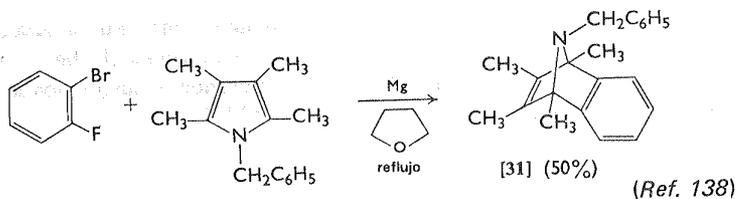
La misma diversidad de reactividad de [1], [2] y [3] se observa en reacciones de adición. Mientras que el furano y sus derivados se comportan como dienos típicos en la reacción de Diels-Alder, los pirroles experimentan las condensaciones de este tipo con gran dificultad, y en algunos casos no se efectúan. Por ejemplo,

el pirrol reacciona con anhídrido maleico para dar solamente un producto de sustitución [29],<sup>132</sup> y el ácido acetilendicarboxílico se adiciona al 1-bencilpirrol para dar [30] con rendimiento de 8.5%, además de productos sustituidos en  $\alpha$ .<sup>133</sup> El tiofeno no reacciona con dienófilos comunes.<sup>134,135</sup>



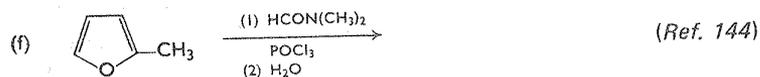
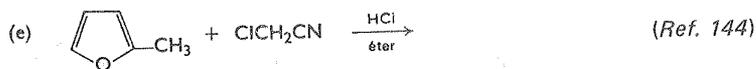
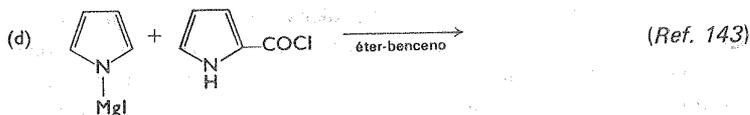
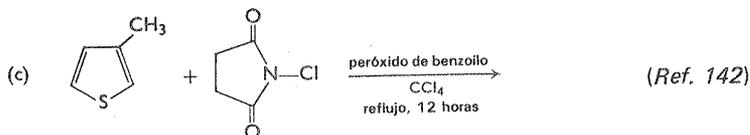
La adición de bencino a furanos se efectúa con facilidad y elevados rendimientos.<sup>136</sup> Por lo general, los pirroles sustituidos dan 1- y 2-naftilaminas N-sustituidas, y no las 1,4 iminas como era de esperarse.<sup>137</sup> Aparentemente la reacción de Diels-Alder produce iminas, pero éstas experimentan inmediatamente una transposición a naftilaminas. Esta teoría ha sido apoyada por el hecho de que se hayan aislado iminas estables [31] y [32].

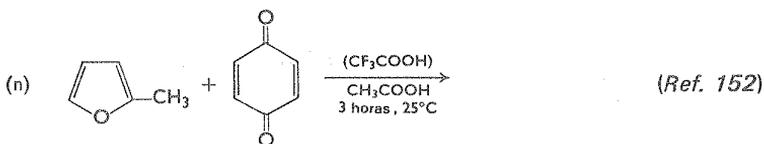
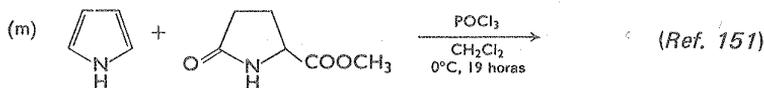
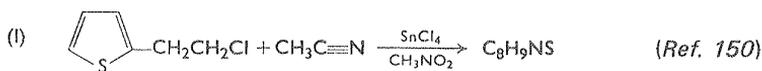
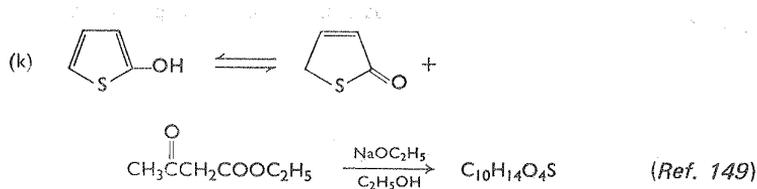
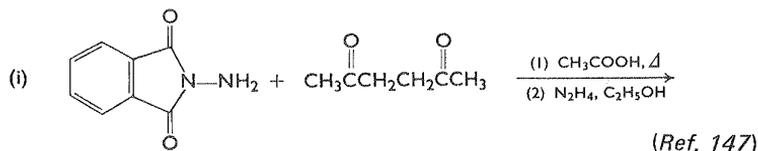
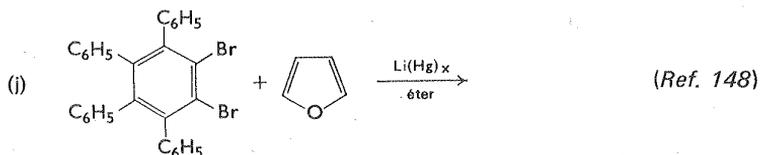
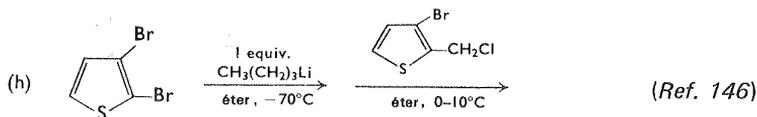
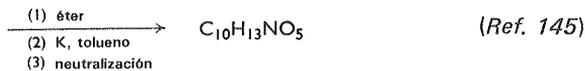
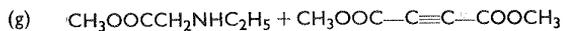


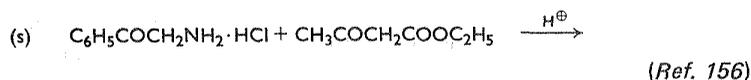
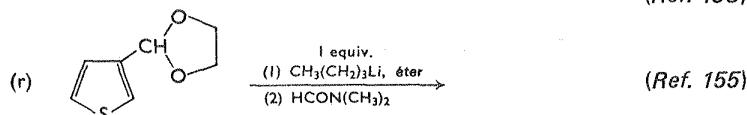
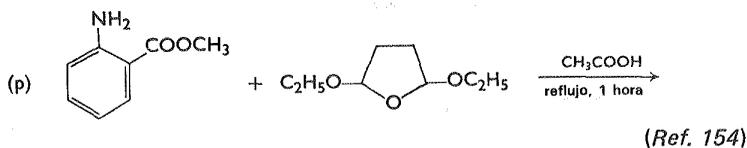


## Ejercicios

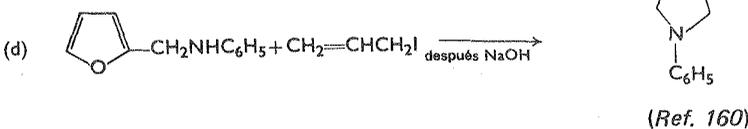
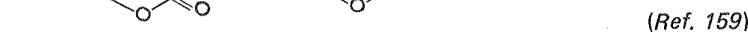
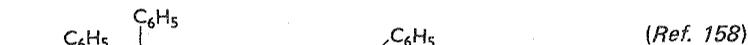
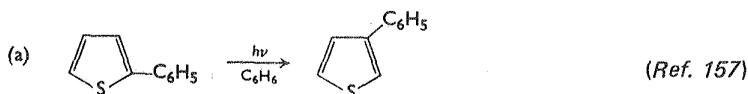
1. Prediga el principal producto de las siguientes reacciones:

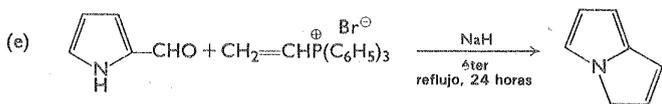




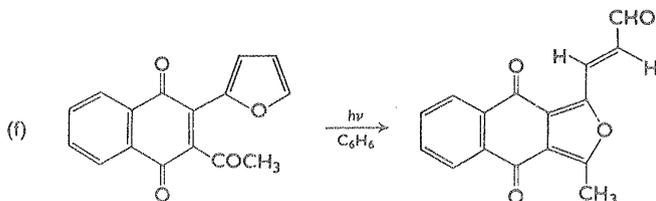


2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones:

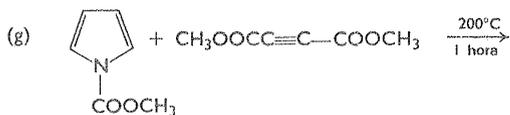




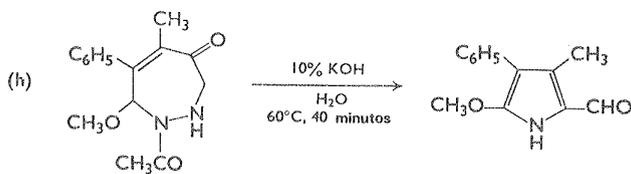
(Ref. 161)



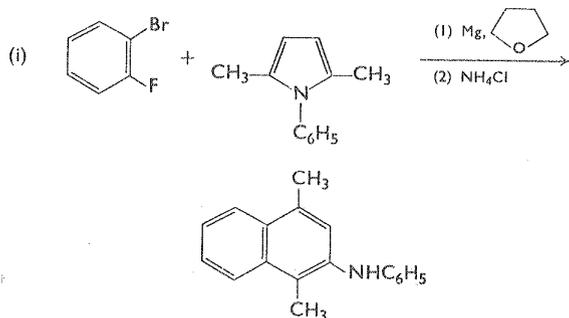
(Ref. 162)



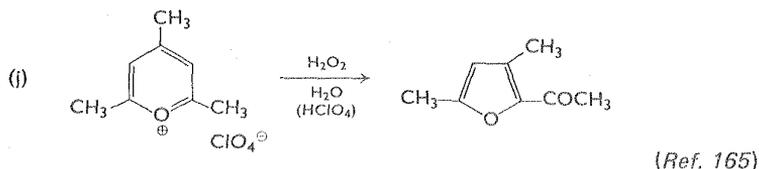
(Ref. 163)



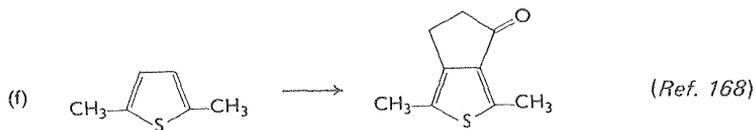
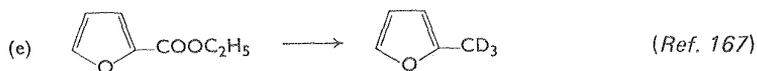
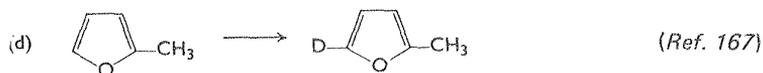
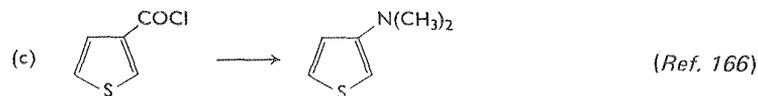
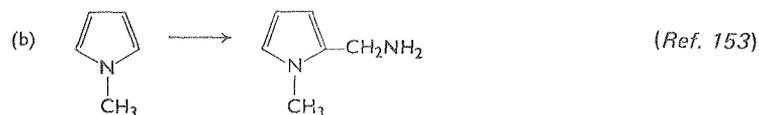
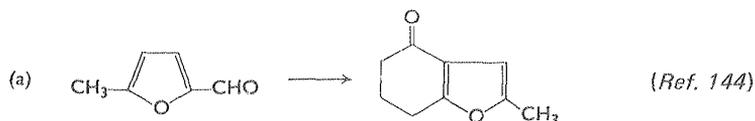
(Ref. 164)



(Ref. 137a)



3. Indique por cuáles métodos sintéticos se pueden obtener los productos indicados, a partir de las materias primas que se indican.



### Referencias y notas

1) Por este motivo, la extrapolación de una observación efectuada, por ejemplo, con un derivado del furano para predecir el comportamiento de un derivado similar del pirrol o del tiofeno *en las mismas condiciones*, puede resultar equivocada.

- 2) J. D. Roberts y M. C. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1964, p. 981.
- 3) La sustitución del núcleo del pirrol sirve para aumentar la basicidad del heterociclo. Se sabe que algunos pirroles altamente sustituidos producen sales de clorhidrato bastante estables: R. J. Abraham, E. Bullock, y S. S. Mitra, *Can. J. Chem.*, **37**, 1859 (1959).
- 4) G. F. Smith, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 287 (1963).
- 5) M. Koizumi y T. Titani, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **12**, 107 (1937); **13**, 85, 298 (1938).
- 6) D. M. Young y C. F. H. Allen, *Org. Syn., Coll. Vol. II*, 219 (1943).
- 7) G. C. Brumlik, A. L. Kosak, y R. Pitcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5360 (1964).
- 8) J. L. Melles y H. J. Backer, *Rec. Trav. Chim.*, **72**, 491 (1953).
- 9) W. Davies y F. C. James, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 15.
- 10) a) W. J. Bailey and E. W. Commins, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1932 (1954); b) **76**, 1936 (1954); c) **76**, 1940 (1954).
- 11) M. Prochazka, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **30**, 1158 (1965).
- 12) R. Adams y V. Voorhees, *Org. Syn., Coll. Vol. 1*, 280 (1941).
- 13) C. L. Wilson, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 61.
- 14) Para una síntesis, ver D. G. Jones y A. W. C. Taylor, *Quart. Rev. (Londres)*, **4**, 195 (1950).
- 15) W. C. Wilson, *Org. Syn., Coll. Vol. 1*, 276 (1941).
- 16) R. J. Harrison y M. Mooye, *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 493 (1963).
- 17) W. C. Wilson, *ibid.*, **Coll. Vol. 1**, 274 (1941), ver también Burness, *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 628 (1963).
- 18) S. M. McElvain y K. M. Bolliger, *ibid.*, **Coll. Vol. 1**, 473 (1941).
- 19) H. D. Hartough, *Thiophene and Its Derivatives*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1952.
- 20) a) R. Phillips, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 578 (1943); b) Para aplicaciones de esta reacción a la síntesis de tiofeno sustituido ver D. E. Wolf y Folkers, *Org. Reactions*, **6**, 410 (1951).
- 21) R. F. Feldkamp y B. F. Tuller, *Org. Syn., Coll. Vol. 4*, 671 (1963).
- 22) C. Paal, *Chem. Ber.*, **17**, 2757 (1884); L. Knorr, *ibid.*, **17**, 2863 (1884).
- 23) G. Nowlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5754 (1950).
- 24) D. M. Young y C. F. H. Allen, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 219 (1943).
- 25) R. Robinson y W. M. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1743.
- 26) a) F. Feist, *Chem. Ber.*, **35**, 1545 (1902); b) E. Benary, *ibid.*, **44**, 493 (1911).
- 27) A. Hantzsch, *ibid.*, **23**, 1474 (1890).
- 28) A. Blomquist y H. B. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 146 (1934).
- 29) L. Knorr, *Chem. Ber.*, **17**, 1635 (1884); *Ann. Chem.*, **236**, 290 (1886).
- 30) H. Fischer, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 202 (1943); para una modificación ver H. Fischer, *ibid.*, **Coll. Vol. 3**, 513 (1955).

- 31) A. W. Johnson y R. Price, *ibid.*, **42**, 92 (1962); A. W. Johnson, E. Markham, R. Price, y K. B. Shaw, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4254.
- 32) O. Piloty y P. Hirsch, *Ann. Chem.*, **395**, 63 (1913).
- 33) Para una modificación del paso de reducción que supuestamente permite obtener mejores rendimientos, ver: A. Treibs y R. Schmidt, *Ann. Chem.*, **577**, 105 (1952).
- 34) Ver Capítulo 1 referencia 63.
- 35) O. Hinsberg, *Chem. Ber.*, **43**, 901 (1910).
- 36) H. J. Backer y W. Stevens, *Rec. Trav. Chim.*, **59**, 423 (1940).
- 37) E. W. Fager, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 2217 (1945).
- 38) Ver por ejemplo H. J. Backer y W. Stevens, *Rec. Trav. Chim.*, **59**, 899 (1940); K. Dimroth y H. Freyschlag, *Chem. Ber.*, **89**, 2602 (1956); K. Dimroth y V. Pinstchovius, *Ann. Chem.*, **639**, 102 (1961).
- 39) H. Wynberg y H. J. Kooreman, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1739 (1965).
- 40) J. B. Hendrickson, R. Ress, y J. F. Templeton, *ibid.*, **86**, 107 (1964).
- 41) H. Gilman y R. V. Young, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 464 (1934).
- 42) F. B. Deans y C. Eaborn, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2303.
- 43) W. Steinkopf y W. Ohse, *Ann. Chem.*, **437**, 14 (1924).
- 44) Para un resumen de referencias de este tabajo ver: A. P. Dunlop F. N. Peters, *The Furans*, Reinhold, Nueva York, 1953, p. 72.
- 45) L. A. Kazitsyna, *Vestn. Mosk. Univ.*, **1947**, No. 3, 109; *Chem. Abstr.*, **42**, 3751 (1948).
- 46) G. F. Wright y H. Gilman, *Ind. Eng. Chem.*, **40**, 1517 (1948).
- 47) D. M. Burness, *Org. Syn.*, **40**, 29 (1960).
- 48) N. Clauson-Kaas, *Acta Chem. Scand.*, **1**, 379 (1947).
- 49) A. P. Terent'ev, L. I. Belen'kii, y L. A. Yanovskaya, *Zh. Obshch. Khim.*, **24**, 1265 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 12327 (1955).
- 50) W. Minnis, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 357 (1943).
- 51) H. Y. Lew y C. H. Noller, *ibid.*, *Coll. Vol. 4*, 545 (1963).
- 52) H. G. Anderson, *Can. J. Chem.*, **35**, 21 (1957).
- 53) a) W. Steinkopf, *Ann. Chem.*, **403**, 17 (1914); b) W. Steinkopf y T. Höpner, *ibid.*, **501**, 174 (1933).
- 54) N. Caluson-Kaas y J. Farlstrop, *Acta Chem. Scand.*, **1**, 210 (1947); J. G. Michels y K. J. Hayes, *A. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1114 (1958).
- 55) R. Marquis, *Compt. Rend.*, **132**, 140 (1902); *Ann. Chim. (Paris)*, (8), **4**, 196 (1905).
- 56) R. Levine, J. V. Heid, y M. W. Farrar, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1207 (1949).
- 57) G. L. Ciamician y M. Dennstedt, *Gazz. Chim. Ital.*, **13**, 455 (1883).
- 58) J. R. Johnson y G. E. May, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 8 (1943).
- 59) W. M. Kutz y B. B. Corson, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1503 (1949); W. G. Appleby, A. F. Sartor, S. H. Lee, y S. W. Kapranos, *ibid.*, **70**, 1552 (1948); P. Cagniant y D. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. France*, **1956**, 1152; M. Sy, N. P. Buu-Hoi, y N. D. Xuong, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1975.

- 60 H. Gilman y G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **55**, 3302 (1933).
- 61) R. M. Silverstein, E. E. Ryskiewicz, y C. Willard, *Org. Syn., Coll. Vol. 4*, 831 (1963).
- 62) K. B. Wiberg y H. F. McShane, *ibid.*, **Coll. Vol. 3**, 197 (1955), ver también W. S. Emerson y T. M. Patrick, Jr., *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 980 (1963).
- 63) H. Gilman y G. F. Wright, *Iowa State Coll. J. Sci.*, **5**, 85 (1931).
- 64) M. Janda, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **26**, 1889 (1961).
- 65) I. J. Rinkes, *Rec. Trav. Chim.*, **49**, 1118 (1930).
- 66) H. Fischer y P. Ernst, *Ann. Chem.*, **447**, 148 (1926).
- 67) N. Messina y E. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 920 (1952).
- 68) H. Gilman y R. R. Burtner, *ibid.*, **55**, 2903 (1933).
- 69) E. Campaigne y R. C. Bourgeois, *ibid.*, **76**, 2445 (1954).
- 70) C. D. Hurd y H. J. Anderson, *ibid.*, **75**, 3517 (1953).
- 71) T. Reichstein, H. Zschokke, y A. Georg, *Helv. Chim. Acta*, **14**, 1277 (1933).
- 72) H. D. Hatough y A. I. Kosak, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 3093 (1947).
- 73) E. C. Spaeth y C. B. Germain, *ibid.*, **77**, 4066 (1955).
- 74) M. Sy, N. P. Buu-Hoi, y N. D. Xuong, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 21.
- 75) B. Oddo y C. Dainotti, *Gazz. Chim. Ital.*, **42**, 727 (1912).
- 76) A. H. Blatt, S. Bach, Y. L. W. Kresch, *J. Org. Chem.*, **22**, 1693 (1957); J. Tirouflet y P. Fournari, *Compt. Rendn.*, **246**, 2003 (1958).
- 77) I. J. Rinkes, *Rec. Trav. Chim.*, **53**, 1167 (1934).
- 78) I. J. Rinkes, *ibid.*, **51**, 352 (1932).
- 79) I. J. Rinkes, *ibid.*, **52**, 538 (1933), ver también la ref. 53b.
- 80) Por comparación, al efectuarse la nitración de 1-metil 2-acetilpirrol se obtienen derivados 4-nitro 5-nitro en proporción 6:1.<sup>5,2</sup> Este resultado probablemente se deba a la disminución de la influencia estabilizadora del par electrónico del nitrógeno en los 1-alquilpirroles.
- 81) A. L. Stone y R. R. Estes, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2691 (1952).
- 82) Para una discusión más amplia de los efectos de orientación en tiofenos ver: S. Gronowitz, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1**, 1 (1963).
- 83) R. A. Hoffman y S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **16**, 563 (1960).
- 84) J. Sicé, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3697 (1953).
- 85) E. Profft, *Ann. Chem.*, **622**, 196 (1959).
- 86) Para una discusión más amplia de sustitución nucleofílica heteroaromática ver a G. Illuminati, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **3**, 285 (1964).
- 87) D. G. Manly y E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **21**, 516 (1956).
- 88) D. G. Manly y E. D. Amstutz, *ibid.*, **22**, 133 (1957).
- 89) R. Motoyama, S. Nishimura, Y. Murakami, K. Hari, y E. Imoto, *Nippon Kagaku Zasshi*, **78**, 954 (1957); *Chem. Abstr.*, **54**, 14224 (1960).
- 90) Esta velocidad no se puede explicar con facilidad, no obstante indica que las posiciones ocupadas por el grupo nitro activador no son comparables a las posiciones *o*-, *m*- y *p* en derivados del benceno.
- 91) R. Adams. y A. Ferretti, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4927 (1959).

- 92) A. Vecchi y G. Melone, *J. Org. Chem.*, **22**, 1636 (1957).
- 93) A. W. Johnson, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 895, ver también K. B. L. Mathur y H. S. Mehra, *ibid.*, **1961**, 2576.
- 94) I. J. Rinkes, *Rec. Trav. Chim.*, **62**, 116 (1943).
- 95) P. A. S. Smith y J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2626 (1951).
- 96) C. E. Griffin y K. R. Martin, *Chem. Commun.*, **1965**, 154.
- 97) N. P. Buu-Höi, *Ann. Chem.*, **556**, 1 (1944); S. Gronowitz, N. Gjöes, R. M. Kellogg, y H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **32**, 463 (1967).
- 98) S. Gronowitz, P. Moses y R. Hakansson, *Arkiv Kemi*, **16**, 267 (1960), ver también P. Cagniant y P. Cagniant, *Bull. Soc. Chim. France*, **1952**, 713.
- 99) G. O. Schenck y R. Steinmets, *Ann. Chem.*, **668**, 19 (1963).
- 100) E. Müller, H. Kessler, H. Fricke, y H. Suhr, *Tetrahedron Letters*, **No. 16**, 1047 (1963).
- 101) C. D. Nenitzescu y E. Solomonica, *Chem. Ber.*, **64**, 1924 (1931).
- 102) H. Wynberg, *Chem. Rev.*, **60**, 169 (1960).
- 103) E. R. Alexander, A. B. Herrick, y J. M. Roder, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2760 (1950).
- 104) E. Bamberger y G. Djierdjian, *Chem. Ber.*, **33**, 536 (1900).
- 105) V. Ramanathan y R. Levine, *J. Org. Chem.*, **27**, 1216 (1962), y referencias allí citadas.
- 106) Para un resumen de trabajos en esta área ver referencia 84 página 84 y siguientes.
- 107) D. A. Shirley y K. R. Barton, *Tetrahedron*, **22**, 515 (1966), ver también S. Gronowitz y K. Halvarson, *Arkiv Kemi*, **8**, 343 (1955).
- 108) G. Büchi y H. Wüest, *J. Org. Chem.*, **31**, 977 (1966).
- 109) S. Gronowitz, P. Moses, A.-B. Hörnefeldt, y R. Hakansson, *Arkiv Kemi*, **17**, 165 (1961).
- 110) H. Gilman y J. W. Morton, Jr., *Org. Reactions*, **8**, 258 (1954).
- 111) a) S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **7**, 361 (1954); b) J. Sicé, *J. Org. Chem.*, **19**, 70 (1954).
- 112) S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **12**, 239 (1958).
- 113) S. Gronowitz, *ibid.*, **13**, 269 (1958).
- 114) M. S. Kharash y O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc., Nueva York, 1954, pp. 75-78.
- 115) M. G. Reinecke, H. W. Johnson, Jr., y J. F. Sebastian, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2859 (1963).
- 116) P. S. Skell y G. P. Bean, *ibid.*, **84**, 4655 (1962).
- 117) C. F. Hobbs, C. K. McMillin, E. P. Papadopoulos, y C. A. Vander Werf, *ibid.*, **84**, 43 (1962).
- 118) Para una discusión más amplia de la reacción de interconversión halógeno-metal ver: R. G. Jones y H. Gilman, *Org. Reactions*, **6**, 339 (1951).
- 119) H. Gilman y D. S. Melstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 103 (1946).
- 120) E. Campaigne y W. O. Foye, *ibid.*, **70**, 3941 (1948).

121) P. Moses y S. Gronowitz, *Arkiv Kemi*, **18**, 119 (1961).

122) Esta y otras fases de las reacciones químicas de los heterociclos de cinco miembros han sido resumidas: furano, R. C. Elderfield y T. N. Dodd, Jr., en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1, Wiley, Nueva York, 1950, capítulo 4; pirrol, A. H. Corwin, *ibid.*, capítulo 6; tiofeno F. F. Blicke, *ibid.*, capítulo 5.

123) Para un artículo reciente sobre la utilidad sintética de dialcoxi- y diacloxi-dihidro furanos ver: N. Elming, *Adv. Org. Chem.*, **2**, 67 (1960).

124) N. Elming y N. Clauson-Kass, *Acta Chem. Scand.*, **6**, 867 (1952).

125) G. Ciamician y C. U. Zanetti, *Chem. Ber.*, **22**, 1968 (1889), ver también R. Willstätter y W. Heubner, *ibid.*, **40**, 3871 (1907).

126) D. M. Lemal y S. D. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1335 (1966); G. G. Evans, *ibid.*, **73**, 5230 (1951), y referencias allí citadas.

127) G. R. Pettit y E. E. van Tamelen, *Org. Reactions*, **12**, 356 (1962).

128) Ya. L. Gol'dfarb y P. A. Konstantinov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, **1957**, 217; *Chem. Abstr.*, **51**, 10474 (1957).

129) D. Sullivan y R. Pettit, *Tetrahedron Letters*, No. **6**, 401 (1963).

130) G. M. Badger, H. J. Rodda, y W. H. F. Sasse, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 4162.

131) H. Kwart y I. Burchuk, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3094 (1952).

132) O. Diels y K. Alder, *Ann. Chem.*, **490**, 267 (1931); **486**, 211 (1931).

133) L. Mandell y W. A. Blanchard, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6198 (1957).

134) J. F. Scully y E. V. Brown, *ibid.*, **75**, 6329 (1953).

135) D. D. Callander, P. L. Coe, y J. C. Tatlow, *Chem. Commun.*, **1966**, 143 han descrito recientemente que el tiofeno y la tetrafluorobencina reaccionan para producir *inter alia* 5% de una sustancia inestable que puede ser el producto de adición 1,4.

136) a) G. Wittig y L. Pohmer, *Chem. Ber.*, **89**, 1334 (1956); b) L. F. Fieser y M. J. Haddadin *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2081 (1964).

137) a) E. Wolthuis, D. VanderJagt, S. Mels, y A. DeBoer, *J. Org. Chem.*, **30**, 190 (1965); b) G. Wittig y B. Reichel, *Chem. Ber.*, **96**, 2851 (1963); c) G. Wittig y W. Behnisch, *ibid.*, **91**, 2358 (1958).

138) E. Wolthuis y A. DeBoer, *J. Org. Chem.*, **30**, 3225 (1965).

139) L. A. Carpino y D. E. Barr, *ibid.*, **31**, 764 (1966).

140) H. E. Winberg, F. S. Fawcett, W. E. Mochel, y C. W. Theobald, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1428 (1960).

141) Y. H. Wu, J. R. Corrigan, y R. F. Feldkamp, *J. Org. Chem.*, **26**, 1531 (1961).

142) J. Lamy, D. Lavit, y N. P. Buu-Höi, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4202.

143) H. Rapoport y C. D. Willson, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 630 (1962).

144) D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2767.

145) E. Winterfeldt y H. J. Dillinger, *Chem. Ber.*, **99**, 1558 (1966).

146) H. Wynberg y A. Kraak, *J. Org. Chem.*, **29**, 2455 (1964).

147) R. Epton, *Chem. Ind. (Londres)*, **1965**, 425.

- 148) D. Seyferth y H. H. A. Menzel, *J. Org. Chem.*, **30**, 649 (1965).
- 149) H. J. Jakobsen, E. H. Larsen, y S-O. Lawesson., *Rec. Trav. Chim.*, **82**, 791 (1963).
- 150) M. Lora-Tamayo, R. Madronero, y M. G. Perez, *Chem. Ber.*, **95**, 2188 (1962).
- 151) H. Rapoport, N. Castagnoli, Jr., y K. G. Holden, *J. Org. Chem.*, **29**, 883 (1964).
- 152) N. Baumann, S. Furnagalli, G. Weisgerber, y C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1794 (1966).
- 153) R. J. Gritter y R. L. Chriss, *J. Org. Chem.*, **29**, 1163 (1964).
- 154) A. D. Josey y E. L. Jemmer, *ibid.*, **27**, 2466 (1962).
- 155) D. W. H. MacDowell y T. B. Patrick, *ibid.*, **31**, 3592 (1966).
- 156) H. Nakano, *et al.*, *Tetrahedron Letters*, No. **7**, 737 (1966).
- 157) H. Wynberg y H. van Driel, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3998 (1965).
- 158) A. Padwa y R. Hartmann, *Tetrahedron Letters*, No. **21**, 2277 (1966).
- 159) C. S. Foote y S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3879 (1964).
- 160) D. Bilovic, Z. Stojanac, y V. Hahn, *Tetrahedron Letters*, No. **31**, 2071 (1964).
- 161) E. E. Schweizer y K. K. Light, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2963 (1964).
- 162) G. Weisgerber y C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1806 (1966).
- 163) R. M. Acheson y J. M. Vernon, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 457.
- 164) R. L. Wineholt, E. Wyss, y J. A. Moore, *J. Org. Chem.*, **31**, 48 (1966).
- 165) A. T. Balaban y C. D. Nenitzescu, *Chem. Ber.*, **93**, 599 (1960).
- 166) J. B. Sullivan y W. C. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **30**, 662 (1965).
- 167) S. Saltzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1534 (1965).
- 168) W. Steinkopf, I. Poulsson y O. Herdey, *Ann. Chem.*, **536**, 128 (1938).

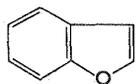




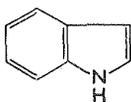
# 5

## Anillos heterocíclicos condensados de cinco miembros

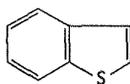
El principal efecto que se observa al efectuar la fusión de un anillo bencénico sobre las posiciones 2,3-de furano, pirrol y tiofeno para obtener respectivamente benzo[*f*]furano [1], indol [2] y benzo [*b*] tiofeno [3] es la alteración de diversas pro-



[1]



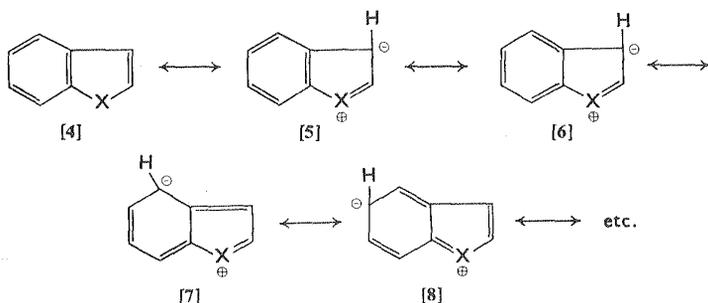
[2]



[3]

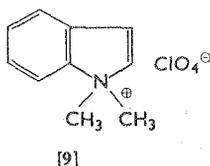
iedades químicas del sistema heterocíclico básico. En este capítulo se comentan algunas de las diferencias observadas.

La descripción de [1], [2] y [3] desde el punto de vista de orbitales moleculares es muy similar a la del furano, el pirrol y el tiofeno (ver página 113), la única característica adicional es la distribución de 10 electrones  $\pi$  en el sistema cíclico en vez de seis electrones como en el caso anterior. Desde el punto de vista del enlace valencia, es posible escribir varias estructuras contribuyentes, como [4]-[8] para el híbrido de resonancia, pero las estructuras [4]-[6] son más importantes que la [7] y la [8], porque en estas últimas la resonancia bencenoide se ha destruido y existe



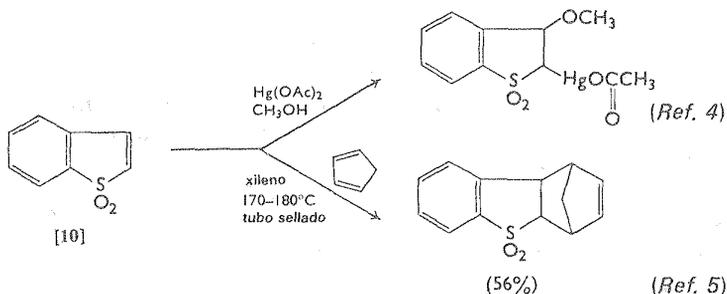
gran separación de carga. La mayor densidad electrónica en la posición 3 de estos heteroaromáticos condensados, puede compararse con el aumento de carácter negativo en la posición 2 de sus equivalentes monocíclicos (ver página 114).

La estabilidad de estos heterociclos depende asimismo de los dos electrones que el heteroátomo aporta al sistema  $\pi$ . Por ejemplo, el indol es débilmente básico y se conocen pocos derivados alquílicos simples del indol que formen sales ácidos fuertes que puedan aislarse en el laboratorio.<sup>1</sup> Además, el perclorato de 1,1-dimetil indolinio [9] que se prepara mediante un proceso de síntesis indirecta,<sup>2</sup>



ta,<sup>2</sup> puede desmetilarse con facilidad en presencia de nucleófilos débiles como el ion cloruro; la fuerza motriz de este proceso es la formación del anillo aromático del indol.

El 1,1-dióxido de benzo [b] tiofeno [10], que puede prepararse con facilidad por oxidación de [3] con peróxido de hidrógeno en ácido acético y anhídrido acé-



tico,<sup>3</sup> no tiene propiedades aromáticas y reacciona como una sulfona de vinilo simple.<sup>3</sup>

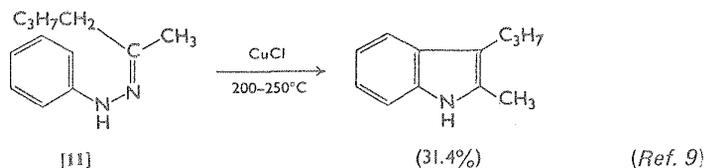
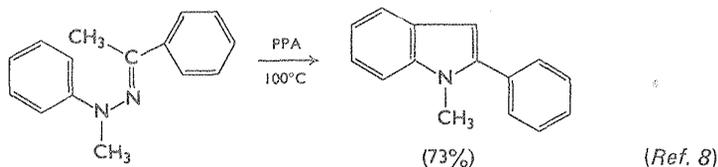
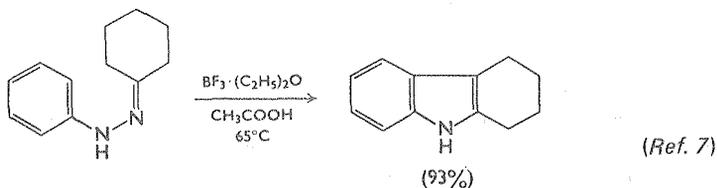
## MÉTODOS DE SÍNTESIS

Las sustancias originales [1], [2] y [3] se han aislado de alquitrán de hulla; sin embargo, el indol [2] y sus derivados desempeñan una función más importante en química orgánica que sus análogos con azufre y oxígeno, debido a la alta incidencia de los indoles en productos naturales y a las investigaciones intensivas realizadas con el colorante índigo. Por este motivo, la química de los indoles ha sido estudiada con mayor profundidad que la de [1] y [3].

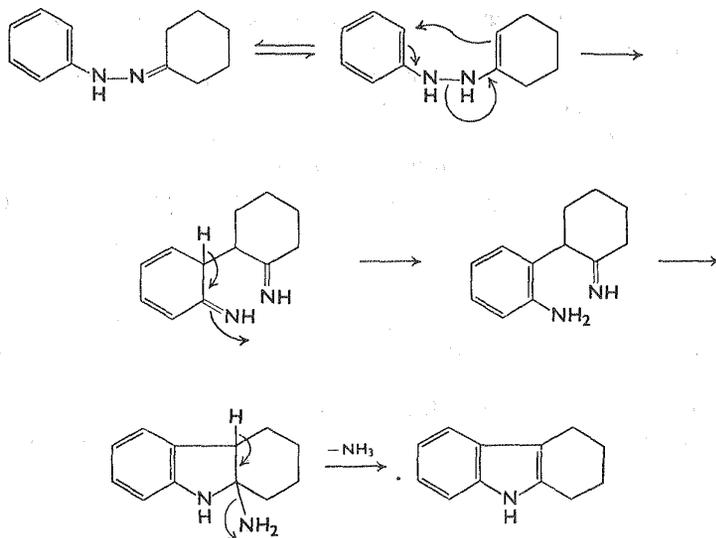
La gran mayoría de los métodos generales para sintetizar estas sustancias utilizan procedimientos que forman el anillo heterocíclico por ciclización. Debido a la mayor importancia de los indoles, se explicarán sus síntesis en primer término.

### Síntesis de indoles de Fischer<sup>6</sup>

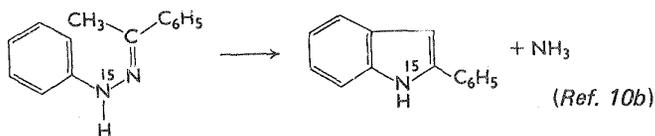
El procedimiento general mediante el cual la fenilhidrazona de un aldehído o cetona se calienta en presencia de un catalizador como el cloruro de zinc, trifluoruro de boro o ácido polifosfórico (se han empleado muchos otros catalizadores) para producir un indol, es el método más importante para la síntesis de compuestos de este tipo, aunque la reacción no permita obtener al indol en sí.



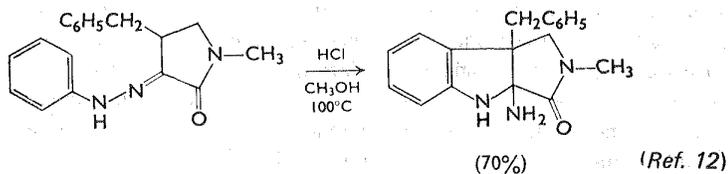
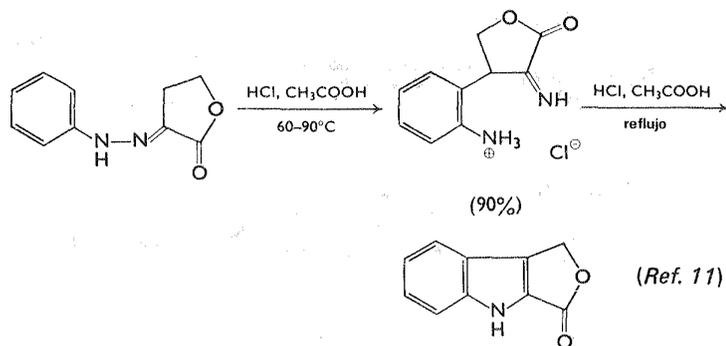
Desde el punto de vista formal, la síntesis de Fischer se efectúa mediante una transposición con pérdida de una molécula de amoniaco; el mecanismo mediante el cual se produce esta transformación molecular ha sido objeto de prolongadas investigaciones. El mecanismo que explica de manera más satisfactoria los diversos aspectos observados, parece ser una transposición *o*-bencídínica de un tautómero de la hidrazona. Para corroborar este mecanismo se pueden citar las siguientes



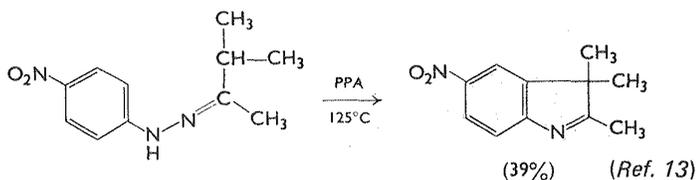
tes observaciones: 1) la reacción es catalizada con ácido; 2) la reacción procede normalmente en presencia de aminas aromáticas extrañas; 3) parece existir una correlación directa entre la facilidad de enolización de las cetonas y la facilidad de formación del indol a partir de fenilhidrazona; y 4) el átomo de nitrógeno eliminado como amoniaco es el que se encuentra más alejado del anillo aromático:



Además se han aislado algunos de los intermediarios postulados, como se ilustra a continuación:

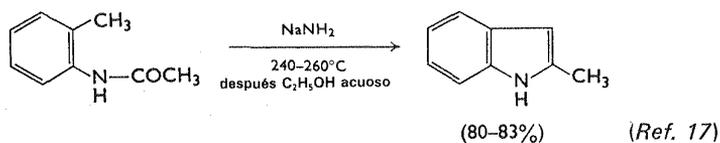
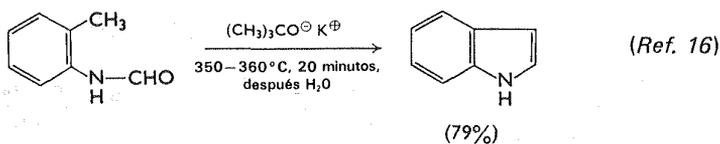


En particular, el mecanismo propuesto explica por qué las fenilhidrazonas de cetonas asimétricas como [11] producen en forma predominante o exclusiva el indol derivado del desplazamiento prototrópico hacia la enamina más sustituida. En caso de que el grupo carbonilo original esté cerca de un átomo de carbono secundario, se observa que no se produce la formación del indol normal, y el producto resultante es una indolenina.



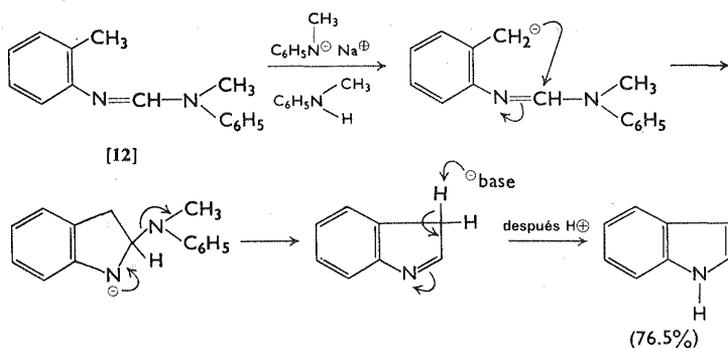
### Síntesis de indoles de Madelung<sup>14</sup>

La deshidratación cíclica de N-acil o-toluidinas con bases fuertes a altas temperaturas produce indoles.<sup>15</sup> Este procedimiento es de utilidad debido a lo accesible de las materias primas. El mecanismo de la reacción de Madelung no ha sido esclarecido hasta la fecha. Aunque la función de la base es abstraer un protón del grupo metilo, se cree que los pasos anterior y posterior son más complejos de lo



que requeriría una condensación intramolecular sencilla de Claisen. Esta conclusión se deriva del hecho de que suele recuperarse la mitad de *o*-toluidina,<sup>18a</sup> de que se produce con frecuencia monóxido de carbono en el curso de la reacción y de que al añadir formiato de potasio a la mezcla de reacción, suele contrarrestarse el efecto deteriorante de la pérdida de monóxido de carbono sobre el rendimiento.<sup>18b</sup> Además, cuando el átomo de nitrógeno lleva un sustituyente, los rendimientos de indol son muy bajos.<sup>19</sup>

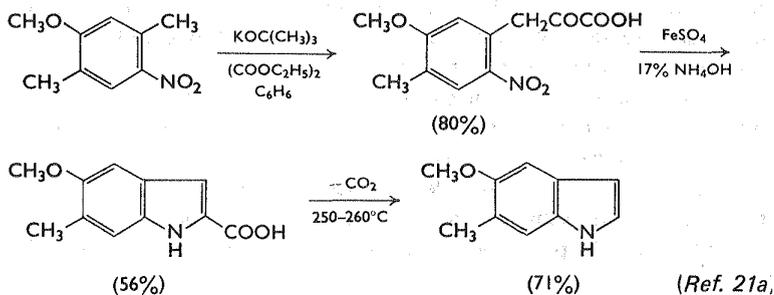
Una innovación reciente en la que las formamidinas (por ejemplo [12]) se ciclizan con N-metilniluro de sodio en N-metilnilina a reflujo, parece muy prometedora.<sup>15a</sup> Se ha propuesto el siguiente mecanismo para esta modificación de la síntesis de Madelung:



### Síntesis de indoles de Reissert<sup>20</sup>

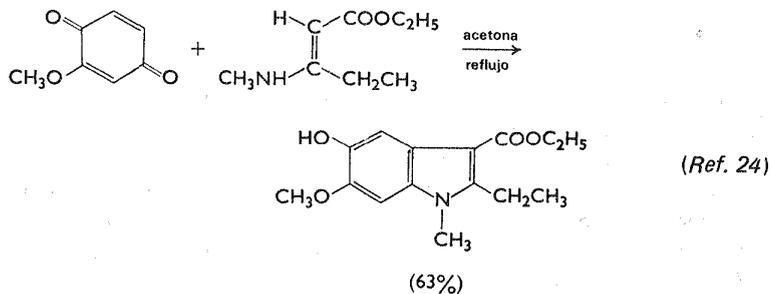
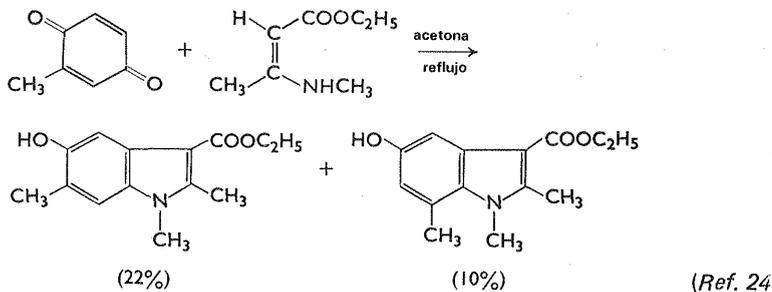
La reducción del ácido *o*-nitrofenilpirúvico y sus derivados con una gran variedad de reactivos como zinc en ácido acético,<sup>20</sup> sulfato ferroso en hidróxido de amonio<sup>21</sup> e hidrosulfito de sodio,<sup>22</sup> conduce, vía la ciclodeshidratación de los ácidos *o*-aminofenilpirúvicos intermedios, a la formación de ácidos indol-2-carbo-

xílicos que pueden descarboxilarse con facilidad por calentamiento a 200-250° C. El procedimiento es apropiado en especial para la preparación de indoles sustituidos en el anillo benzenoide porque los ácidos pirúvicos se preparan con facilidad por condensación de *o*-nitrotoluenos con oxalato de dietilo en presencia de un catalizador básico.



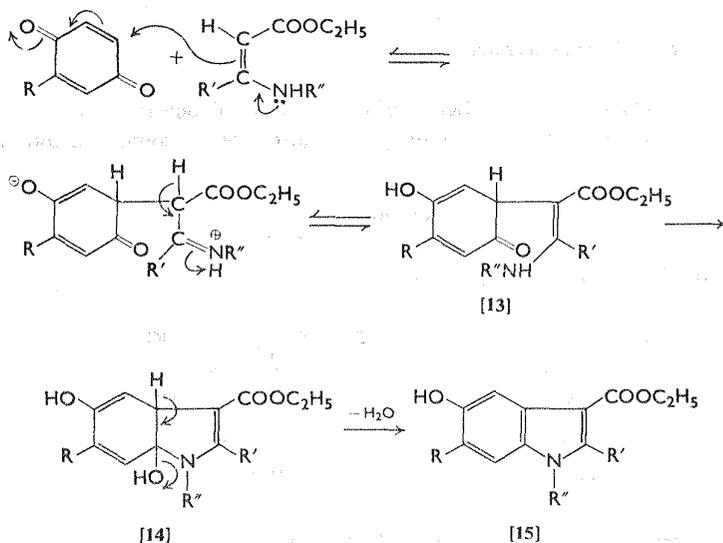
### Síntesis de indoles de Nenitzescu<sup>23</sup>

La condensación de 1,4-benzoquinonas con 3-aminocrotonatos generalmente efectuada a la temperatura de reflujo de algún disolvente como la acetona, cons-



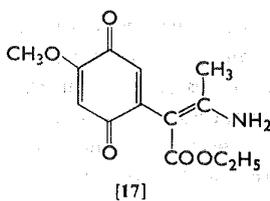
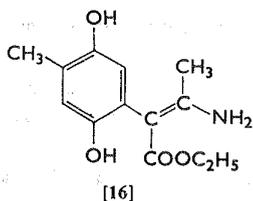
tituye un método importante para sintetizar indoles.<sup>24</sup> Los ésteres indol-3-carboxílicos resultantes se descarboxilan con facilidad a reflujo con ácido clorhídrico al 20%. Cuando se emplea una 1,4-benzoquinona con sustituyente en posición 2 (como en los ejemplos anteriores) se pueden producir en teoría tres isómeros (sustituyente en posición 4, 6 ó 7) de 5-hidroxi-3-carboxi-indol. Sin embargo, el derivado sustituido en 6 suele predominar o formarse exclusivamente, el derivado sustituido en 7 suele encontrarse en pequeñas cantidades (la proporción de los dos productos depende del volumen de los sustituyentes), pero en ningún caso se ha observado la formación del isómero en 4.

Estas observaciones y otros experimentos al respecto<sup>24</sup> sugieren un mecanismo en el cual el componente enamina se adiciona a la benzoquinona mediante su átomo de carbono  $\beta$  nucleofílico, por una reacción tipo Michael.<sup>25</sup> Debido a los efectos electrónicos que deben tener cierta importancia en esta etapa del proceso, los sustituyentes de la benzoquinona, como grupos metilo y metoxilo, orientan la adición predominantemente hacia el otro lado de la molécula (como



se ilustra). la proporción del isómero en 6 respecto al isómero en 7 tal vez sea una manifestación de influencias estéricas durante el paso final de ciclización en el cual se forma el anillo heterocíclico.

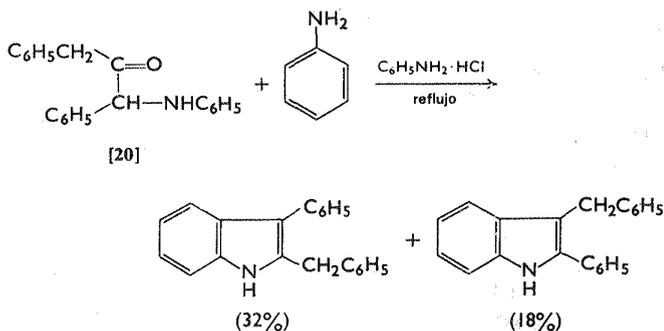
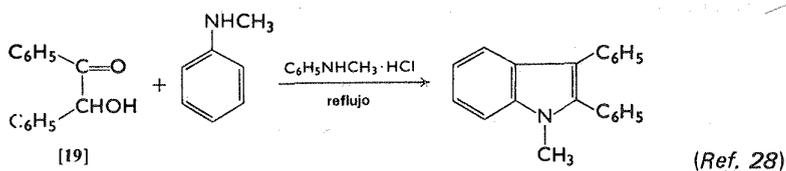
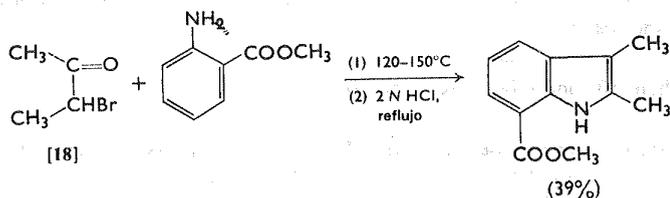
Por lo general, la reacción de Nenitzescu permite obtener derivados del indol con rendimiento bajo. Este fenómeno se ha atribuido a que una porción del aducto enamina-benzoquinona tiene la estereoquímica errónea para efectuar la ciclización, como [16] y [17], y a que no se produce isomerización cis, trans en las con-



diciones de reacción<sup>24</sup> (las sustancias [16] y [17] han sido aisladas de reacciones de este tipo).

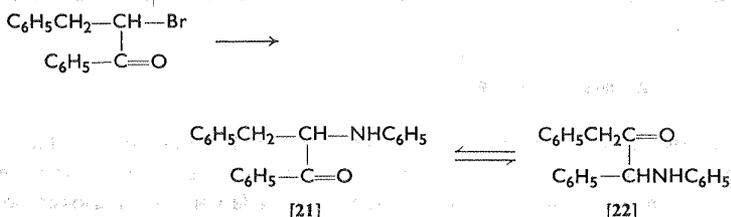
### Síntesis de indoles de Bischler<sup>26</sup>

La reacción de Bischler es otra síntesis general de indoles que se efectúa mediante reacción de una arilamina con una  $\alpha$ -halo,  $\alpha$ -hidroxi o  $\alpha$ -arilaminocetona en presencia de reactivo ácido. El método es muy adaptable y en casos como [18] y [19] no existe ambigüedad con respecto a la estructura del indol. No obstante,



en sustancias asimétricas (por ejemplo [20]) existe cierta complicación ya que pueden formarse dos productos isómeros.<sup>30</sup>

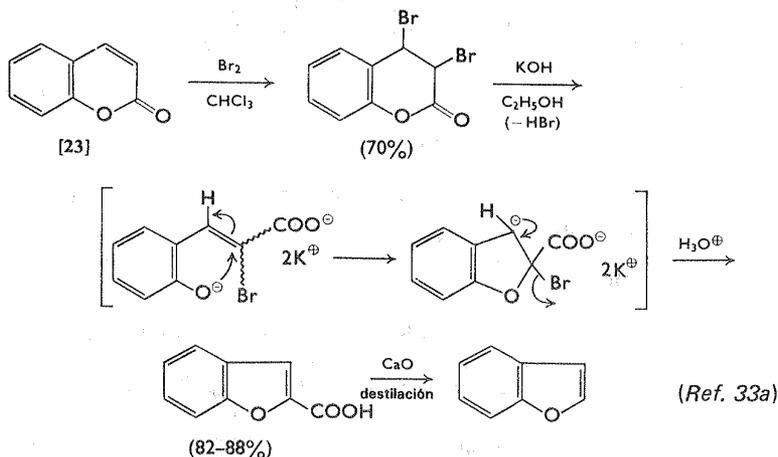
Se ha demostrado que el primer producto de reacción que puede aislarse a bajas temperaturas es una  $\alpha$ -cetoamina; sin embargo, debido a la rápida interconvertibilidad de  $\alpha$ -cetoaminas como [21] y [22] en condiciones ácidas<sup>29</sup> o puramente térmicas,<sup>31</sup> se obtiene una mezcla de cetonas de este tipo. Además, como la velocidad de estas transposiciones puede estar en función de la estructura del



sustrato, no puede asegurarse con certeza la estructura de la anilinoacetona que da lugar al indol obtenido.

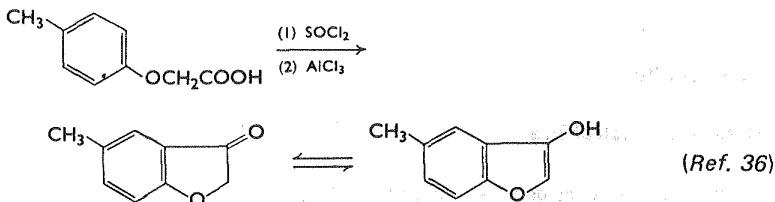
### Síntesis de benzofurano y benzo[b] tiofeno<sup>32</sup>

Una síntesis clásica de benzofuranos de tipo sencillo y bastante general es la bromación de cumarina [23] o un derivado de la misma, seguida de tratamiento del dibromuro resultante con base y descarboxilación del ácido cumarílico.<sup>33</sup> A continuación se describe el mecanismo probable del proceso.

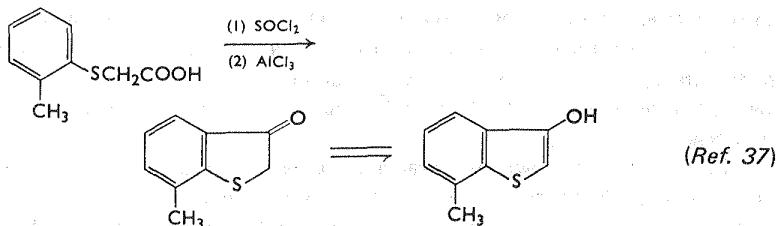


El benzo[b]tiofeno, por otra parte, se prepara comercialmente haciendo pasar estireno y sulfuro de hidrógeno en fase gaseosa a  $600^{\circ}\text{C}$ , sobre un catalizador de sulfuro de hierro-alúmina.<sup>34</sup> La ciclodeshidrogenación de *o*-alquiltiofenoles a  $445^{\circ}\text{C}$  sobre catalizador de  $\text{CuO}-\text{Cr}_2\text{O}_3$  constituye una síntesis de benzo[b]tiofeno más general.<sup>35</sup>

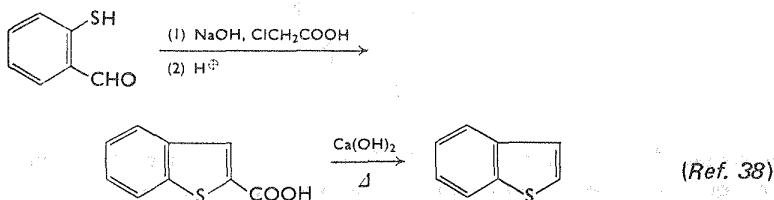
Una gran variedad de síntesis alternativas de estos sistemas de anillos son paralelas entre sí. Por ejemplo, la ciclización de compuestos  $\alpha$ -fenoxi o  $\alpha$ -tiofenoxi

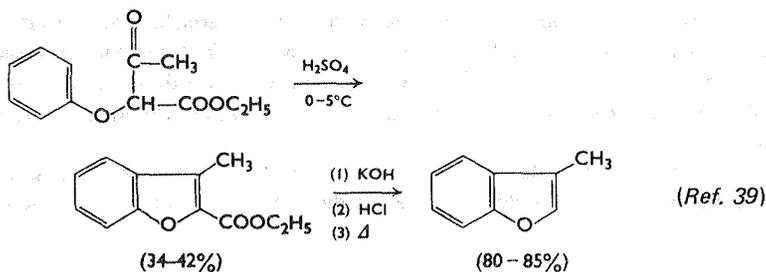


carbonílicos apropiados, en condiciones suaves de Friedel-Crafts, permite obtener con facilidad productos cíclicos. Las síntesis con formación de enlace 2,3- pueden ilustrarse mediante la condensación aldólica interna o de Claisen, de aldehídos o



cetonas aromáticas sustituidas adecuadamente. Este procedimiento ha encontrado innumerables aplicaciones y sólo está limitado por la disponibilidad de la materia prima.<sup>40</sup>



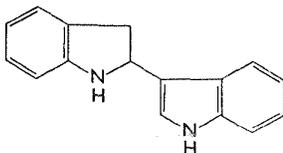


## REACCIONES

### Sustitución electrofílica

Ya se dijo que las propiedades de [1], [2], [3] y de sus derivados, sugieren un menor grado de reactividad para estas moléculas del que manifiestan los sistemas monocíclicos correspondientes (ver capítulo 4). No obstante, la química de estos compuestos, en particular de [1] y [3], no se comprende lo suficiente como para efectuar generalizaciones para toda la serie. De hecho, en muchos casos dichos compuestos muestran comportamiento químico muy divergente en condiciones similares. Como ilustración se dirá que aunque el benzofurano es menos reactivo que el furano, la primera sustancia tiene algunas características de un éter vinílico reactivo en determinadas condiciones, mientras que el indol no muestra estas tendencias y experimenta sustitución electrofílica con mucha facilidad. El benzo[b]tiofeno, por otra parte, no experimenta formulación en condiciones de Vilsmeier,<sup>41</sup> ni en la reacción de Mannich,<sup>42</sup> procesos que se efectúan fácilmente con el tiofeno.

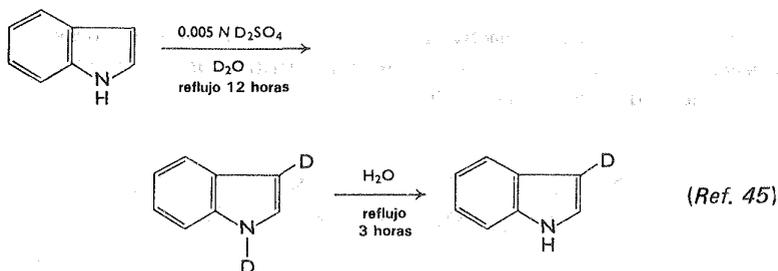
Es necesario tener algunas precauciones para el manejo de estos compuestos en medio ácido. Por ejemplo, al tratar benzofurano con ácido sulfúrico o cloruro de aluminio se produce una resinificación. El indol forma el dímero [24] al ser tratado con cloruro de hidrógeno en disolventes apróticos, mientras que en solución ácida acuosa se establece un equilibrio entre el indol, su dímero, su trímero



[24]

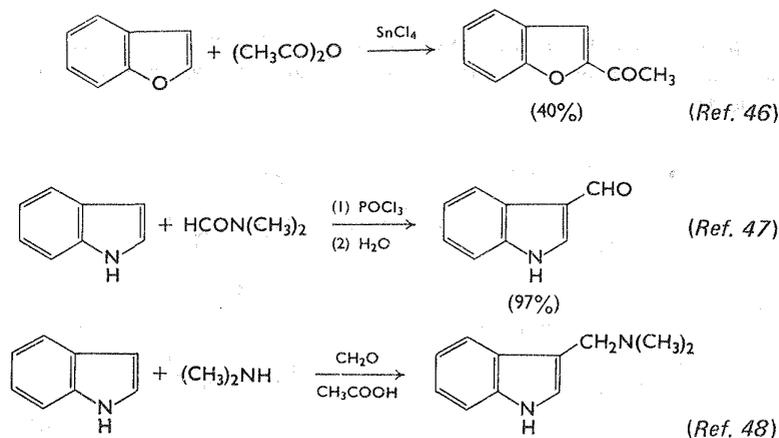
y sus sales.<sup>43</sup> Resulta interesante el hecho de que el indol, en contraste con el pirrol que se polimeriza en estas condiciones (ver página 116), no experimenta au-

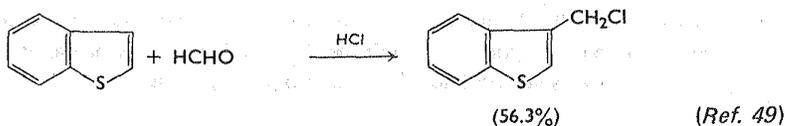
tocondensación más allá del trímero.<sup>43</sup> Se ha establecido mediante estudio del ultravioleta, de n.m.r.<sup>41</sup> y por intercambio de deuterio<sup>45</sup> que el principal ácido conjugado del indol en solución ácida es el isómero protonado en 3.



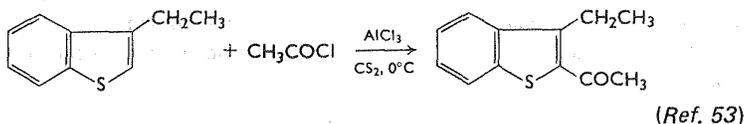
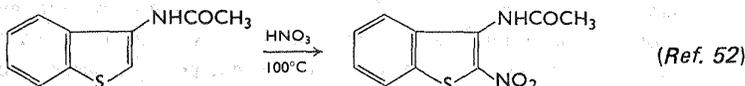
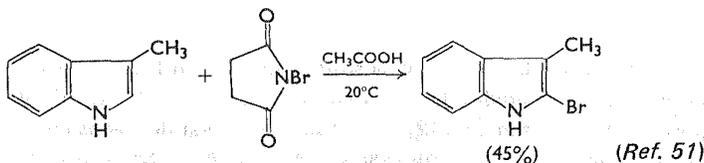
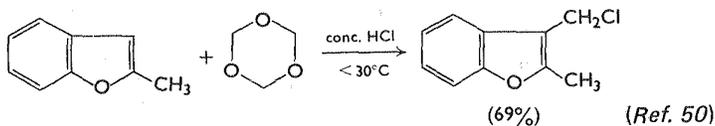
Así, puede observarse que la sustitución electrofílica del indol se efectúa en posición 3 como predice la teoría (ver página 158). El benzo[b]tiofeno se comporta de manera similar a [2], dando por lo general derivados en 3 (también se han observado pequeñas cantidades de derivados en 2, pero el benzofurano se sustituye casi exclusivamente en posición 2. Aunque esta importante diferencia de orientación se ha atribuido<sup>46</sup> a las diferencias relativas de electronegatividad entre el oxígeno por una parte y el azufre y el nitrógeno por otra, parece poco probable que esta consideración sea el único factor causal y aún no se ha esclarecido la naturaleza de todas las influencias que provocan el fenómeno.

A continuación se dan ejemplos de diversos procesos de sustitución electrofílica:

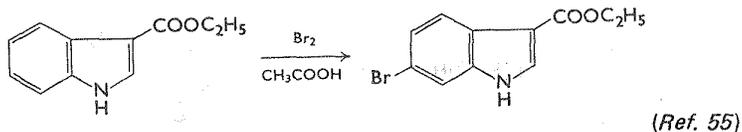
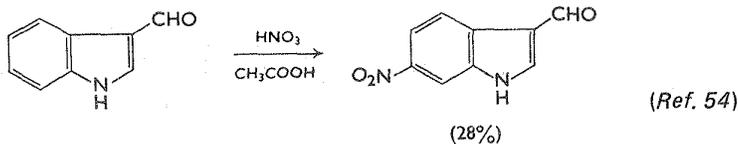


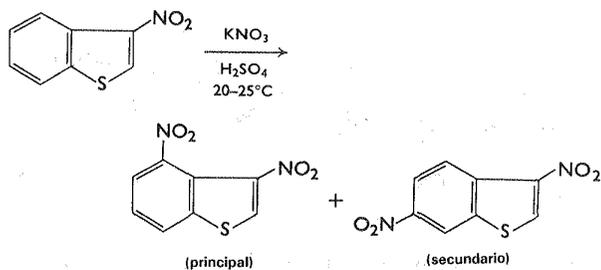


Cuando la posición más reactiva a condiciones electrofílicas se encuentra bloqueada por un grupo donador de electrones, la sustitución suele producirse en la otra posición disponible en el anillo:



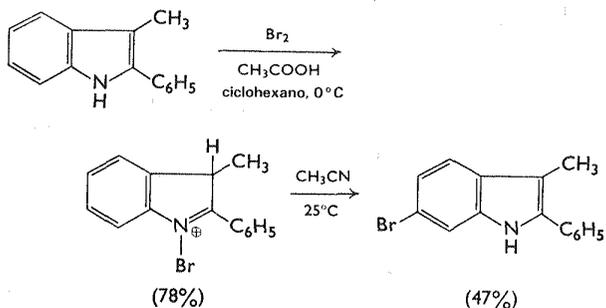
La presencia de un sustituyente electrofílico en el anillo heterocíclico desactiva el anillo ante sustituciones posteriores y el ataque se produce en la porción benzoide de la molécula:





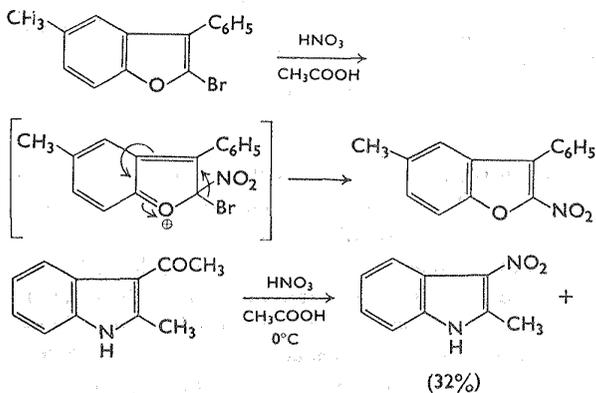
(Ref. 56)

Quando ambas posiciones del heterociclo se encuentran bloqueadas suele producirse una sustitución en el anillo de benceno:

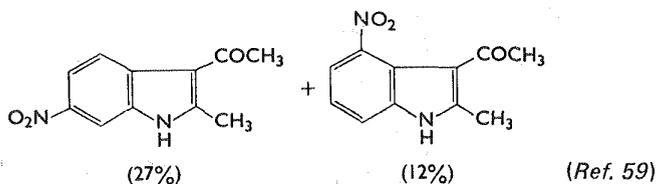


(Ref. 57)

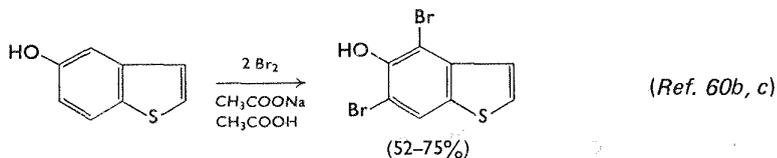
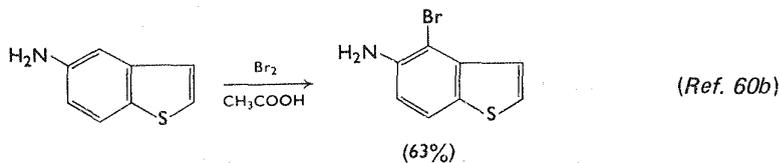
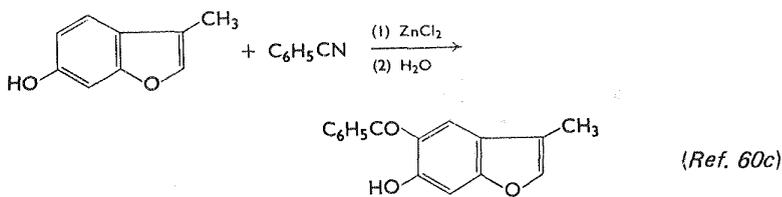
En ocasiones, como ocurre en el furano, el pirrol y el tiofeno, se desplaza algún sustituyente de la porción heterocíclica de la molécula:



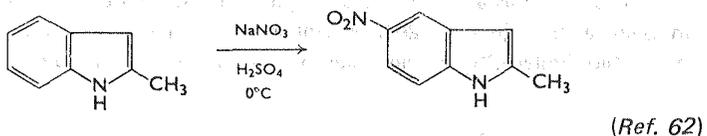
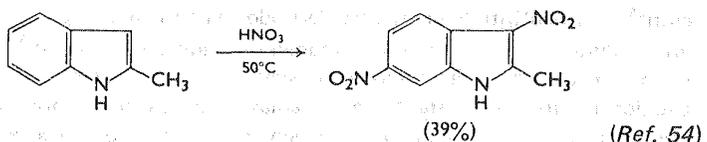
(Ref. 58)



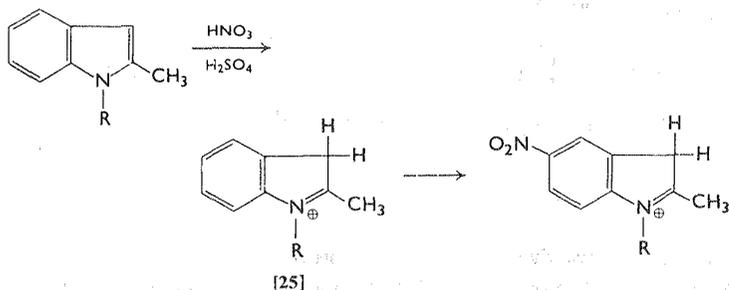
La presencia de una función amino o hidroxilo en el anillo de benceno de estos heteroaromáticos, orientará la sustitución exclusivamente al anillo de benceno aunque las demás posiciones reactivas se encuentren vacías. La influencia directriz principal de estos sustituyentes se demuestra ampliamente:



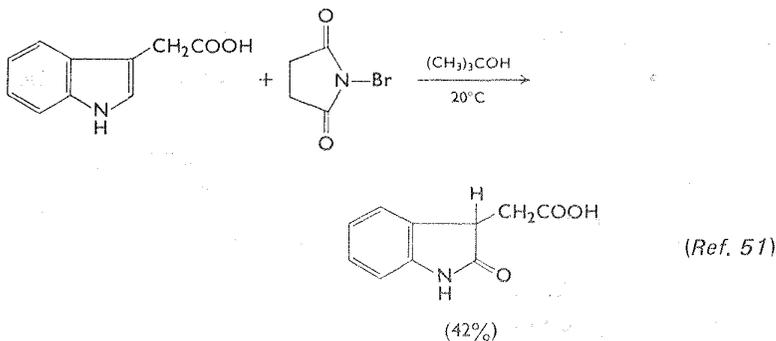
Dos procesos electrofílicos, la nitración y la halogenación, han sido estudiados en detalle. La nitración de benzofurano con ácido nítrico en ácido acético, produce predominantemente el derivado nitrado en posición 2,<sup>61</sup> mientras que el benzo[b]tiofeno produce el isómero nitrado en posición 3. No obstante, la nitración de derivados del indol parece ser muy sensible al medio de reacción.<sup>54,62</sup> Cuando se efectúa la nitración en ácido nítrico concentrado o en ácido acético glaciar, se observa el patrón de sustitución esperado. Sin embargo, la nitración en ácido sulfúrico produce casi exclusivamente derivados nitrados en posición 5. Se



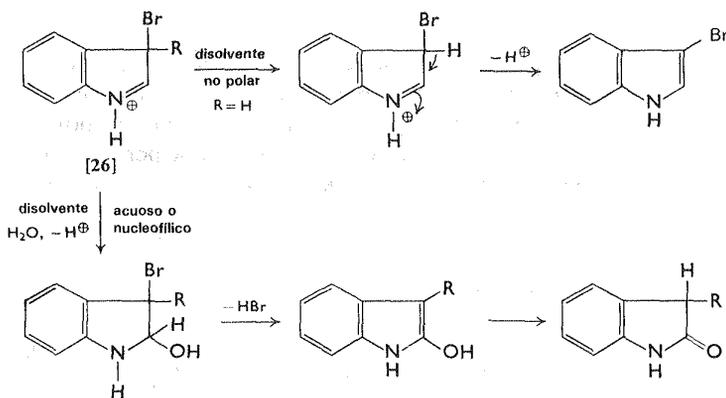
ha propuesto<sup>51,62</sup> que mientras la nitración en las primeras condiciones tal vez se efectúa con indol libre, la nitración en ácido sulfúrico quizás se efectúa vía el ácido conjugado (por ejemplo [25]) lo que inhibe la sustitución normal pero permite el ataque a la posición 5, aunque no se ha esclarecido por qué el ion nitronio ataca de preferencia en posición *para* al sustituyente nitrado con carga positiva.



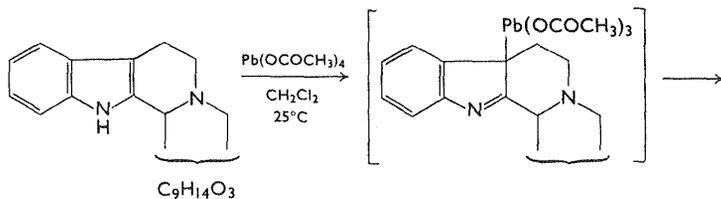
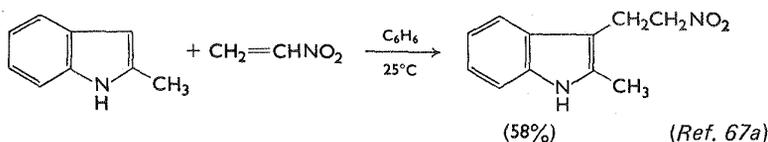
La halogenación directa de benzofurano con cloro y bromo, ocasiona adición al enlace 2,3; estos productos de adición inestables pueden experimentar pérdida de halogenuro de hidrógeno por calentamiento o al ser tratados con álcali, para dar mezclas de 2- y 3-halobenzofuranos.<sup>63</sup> En contraste, la bromación<sup>64</sup> y la yoda-

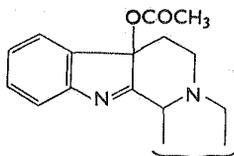


ción<sup>65</sup> de benzo[b]tiofeno produce derivados halogenados en posición 3. Al igual que la nitración, la bromación de indoles depende del disolvente.<sup>66</sup> En disolventes no nucleofílicos tales como ácido acético glacial o dioxano, se efectúa la sustitución normal. No obstante, en sistemas acuosos o disolventes notablemente nucleofílicos como el alcohol *ter*-butílico, se produce oxidación a oxindoles cuando la posición 2 está vacía. Se cree<sup>61</sup> que se forma un intermediario de 3-bromo indolenina (por ejemplo [26]) en ambas rutas, pero en presencia de agua o un nucleófilo similar [26] reacciona como se muestra en la ecuación.

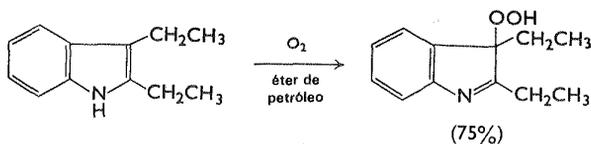


La elevada reactividad del indol en procesos de sustitución electrofílica se demuestra asimismo por su singular comportamiento ante olefinas electrofílicas como nitroetileno,<sup>67</sup> hacia reactivos como el tetraacetato de plomo<sup>68</sup> y por oxidación directa de muchos derivados sustituidos.<sup>69</sup>



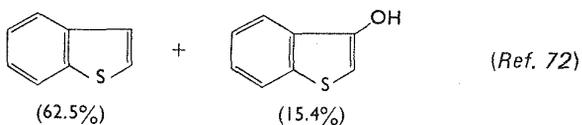
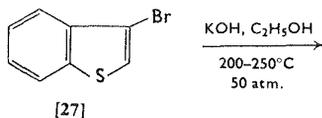
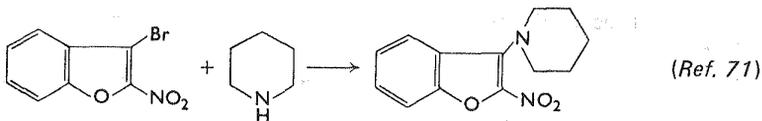


(Ref. 68)

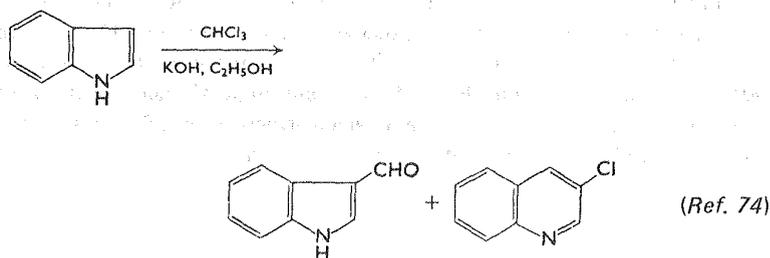
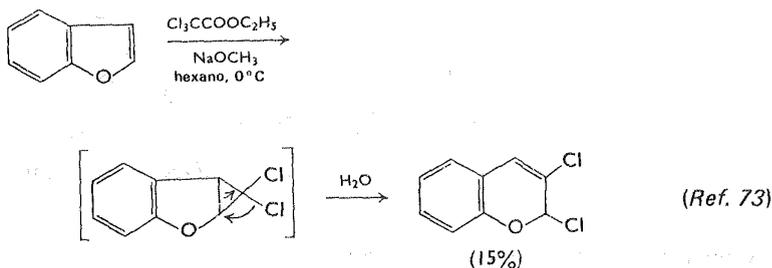


### Sustituciones nucleofílicas y por radicales

Las reacciones de sustitución nucleofílica y por radicales de benzofurano, indol y benzo[b]tiofeno, han sido poco estudiadas y aún no están bien esclarecidas. No obstante, se sabe que es difícil que se produzca un desplazamiento nucleofílico directo de un átomo de halógeno unido al núcleo a menos que el halógeno se active por un sustituyente electrofílico vecino. En ocasiones, como en el caso de [27] se produce una reacción compleja.

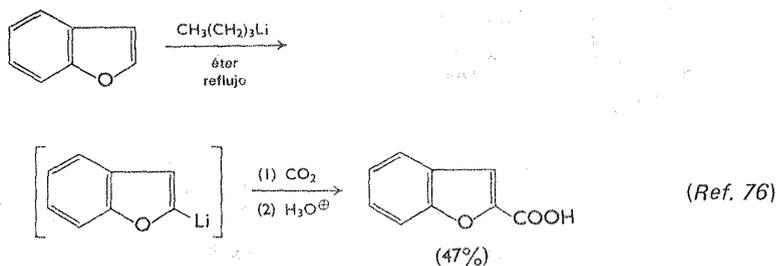


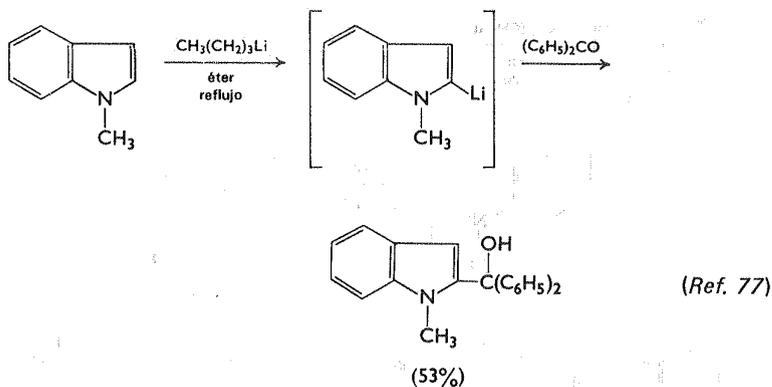
Mientras que el benzofurano reacciona con diclorocarbena en solución de hexano, el benzo[b]tiofeno no reacciona y se recupera sin cambio.<sup>73</sup> En condiciones de la reacción de Reimer-Tiemann (que se sabe que generan diclorocarbena), el indol produce indol-3-aldehído y 3-cloroquinolina.<sup>74,75</sup> Este resultado



es idéntico al que se obtiene con pirrol (ver página 140). La reacción de benzofurano, indol y benzo[b]tiofeno con éster diazoacético ha sido investigada, pero es necesario efectuar más experimentos sistemáticos<sup>75</sup> al respecto.

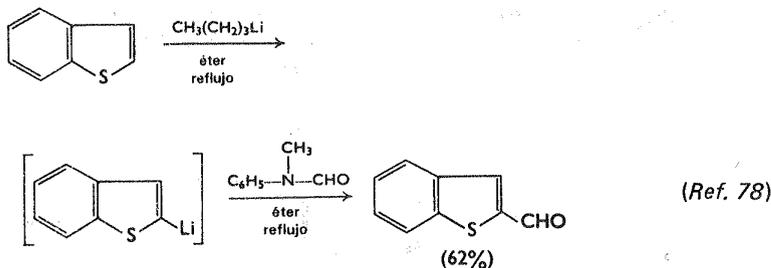
La metalación de benzofurano, 1-alkilindoles y benzo[b]tiofeno puede efectuarse con facilidad en muchos casos. Al ser tratados con *n*-butil litio, por ejemplo, estos compuestos producen los derivados 2-litio correspondientes; la



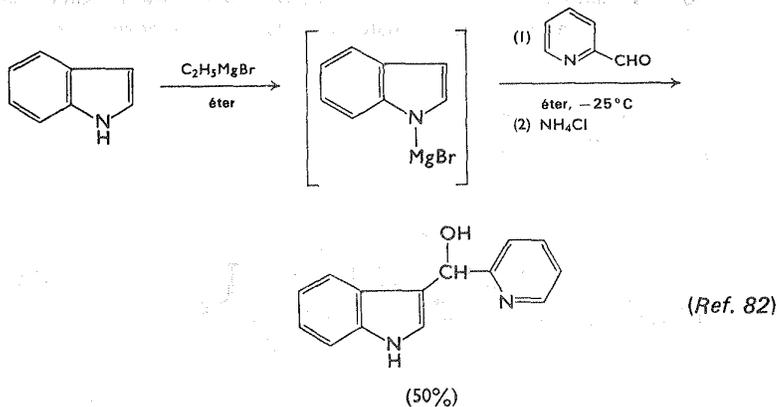
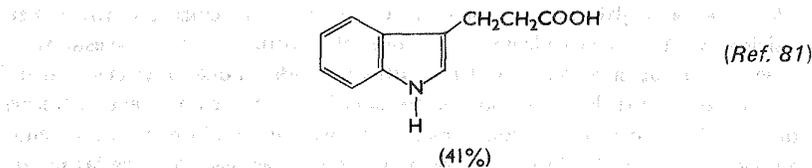
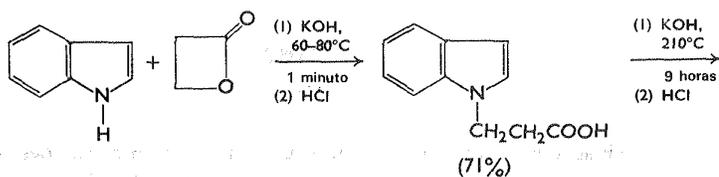
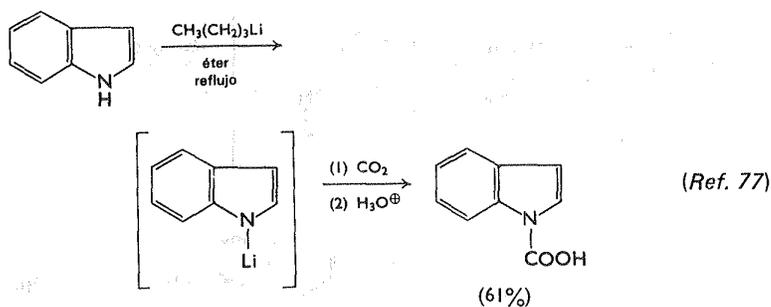


elevada selectividad del ataque en posición es paralela a las observaciones efectuadas con sustancias monocíclicas equivalentes (ver página 141). En el caso del indol y del benzo[b] tiofeno el proceso total se efectúa mediante sustitución en posición distinta a la atacada en sustituciones electrofílicas, por lo que estas reacciones de metalación tienen considerable utilidad desde el punto de vista sintético.

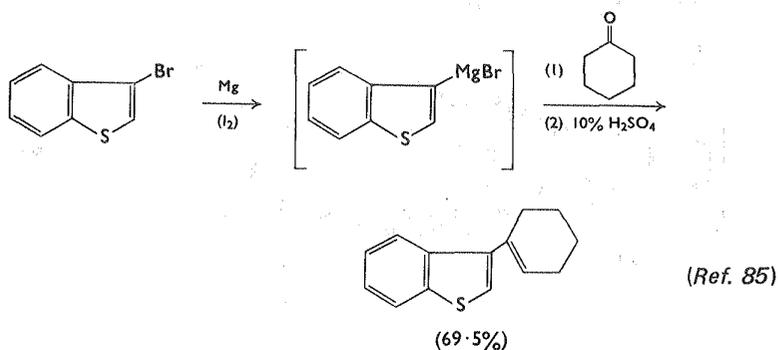
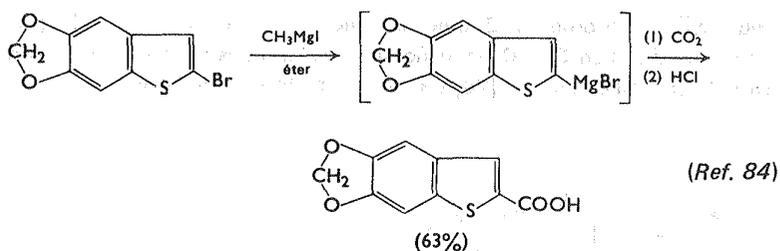
El protón N-H del indol, por ser considerablemente ácido, puede sustraerse con facilidad con reactivos como sodio metálico, hidróxido de potasio a altas temperaturas, *n*-butil litio y reactivos de Grignard. Las reacciones de las sustancias aniónicas resultantes al parecer varían según la naturaleza del ion metálico, las condiciones experimentales y la naturaleza de los correactivos. Los factores



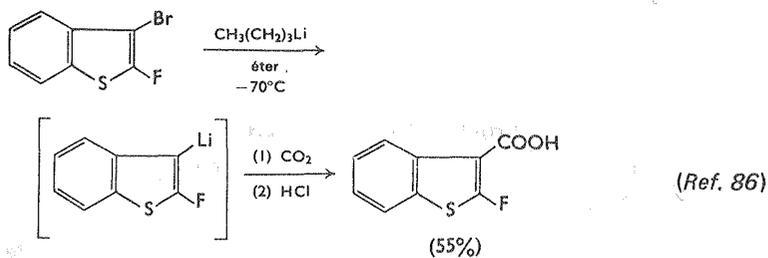
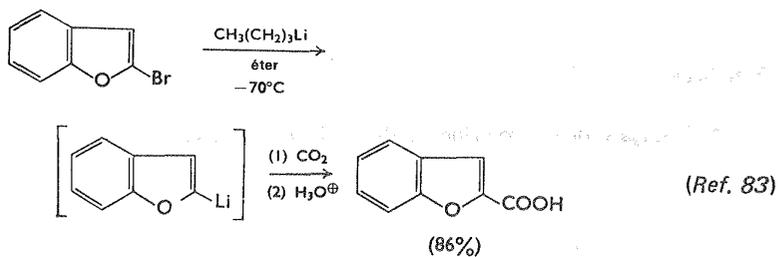
causales de los efectos observados aún no se han dilucidado, como en el caso del pirrol (ver página 142). Sin embargo, en contraste con el pirrol, los derivados indólicos reaccionan en posición 1 y/o 3. En términos amplios y generales, puede decirse que las sales de sodio, potasio y litio dan predominantemente productos de N-alquilación, mientras que las sales de magnesio del indol producen sustitución en la posición 3, aunque se han encontrado varias excepciones.<sup>79,80</sup>



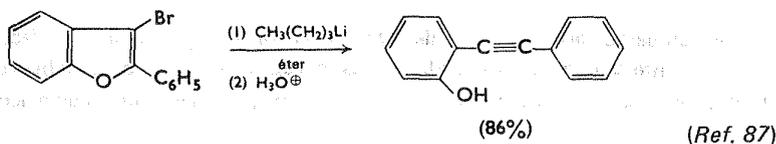
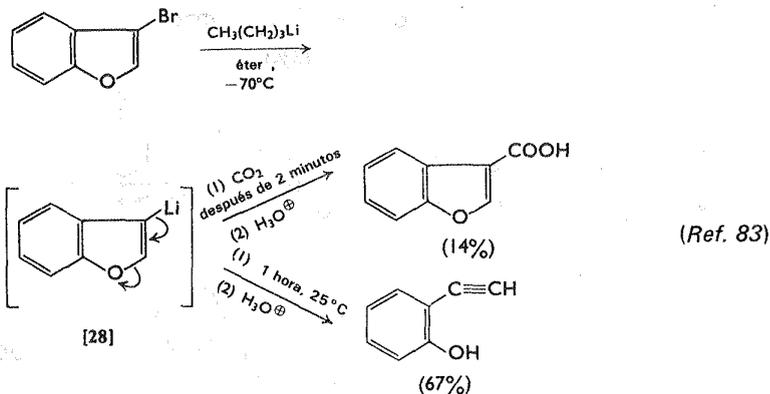
Aunque los 2- y 3-benzofuranos no parecen formar reactivo de Grignard en condiciones convencionales,<sup>83</sup> los derivados correspondientes del benzo[b]tiofeno sí experimentan este tipo de conversiones (lo haloindoles son inestables y por tanto no son intermediarios útiles).



Sin embargo, las reacciones de interconversión halógeno-metal se efectúan correctamente y con buenos rendimientos, exceptuando el caso del 3-benzofuril litio, en el cual son necesarios temperaturas muy bajas y tiempos de reacción

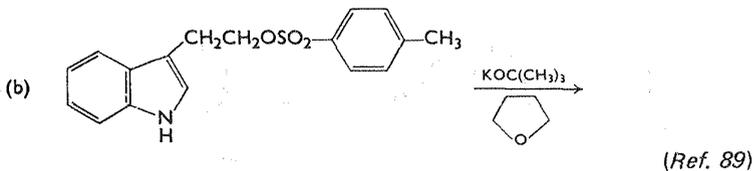
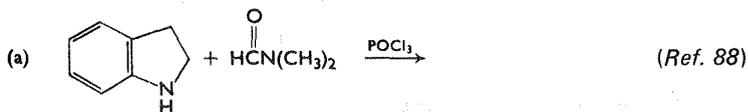


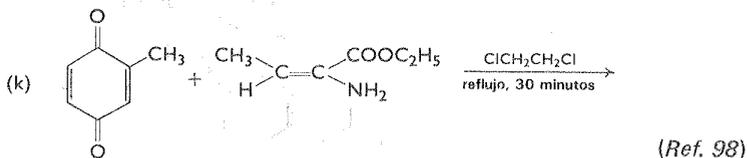
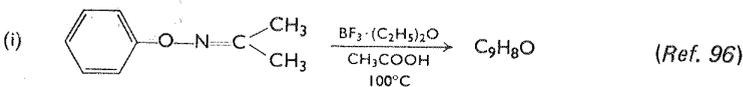
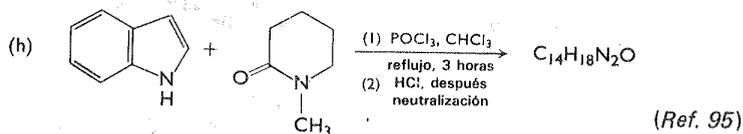
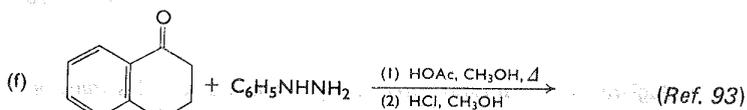
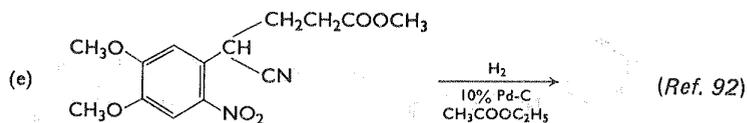
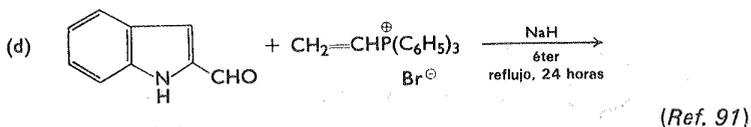
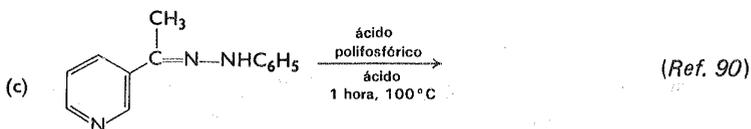
muy cortos (del orden de 2 minutos o menores), para obtener productos sustituidos en posición 3.<sup>83</sup> Cuando no se observan estas precauciones, se produce ruptura del anillo como en [28] y se obtienen fenoles acetilénicos.

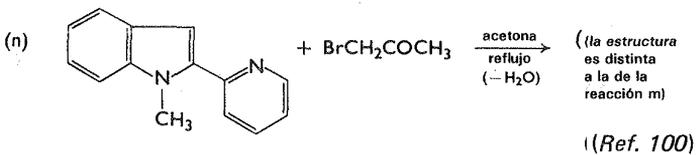
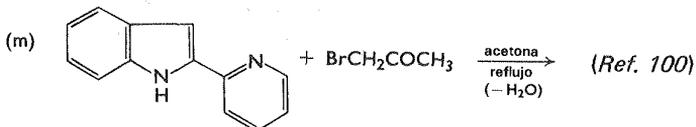
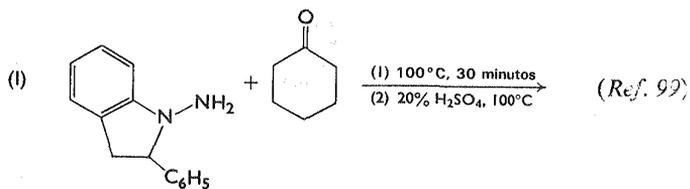


### Ejercicios

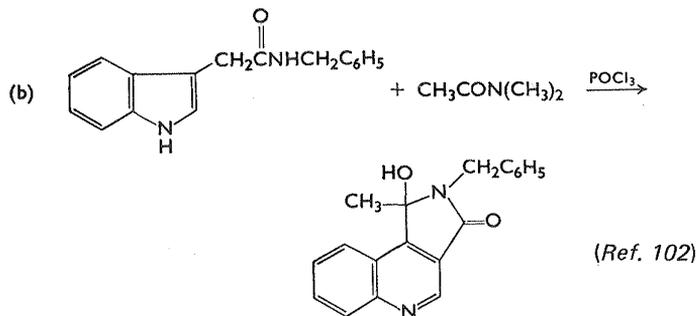
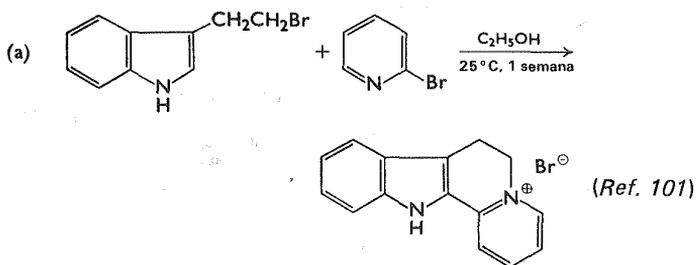
1. Prediga el producto principal de las siguientes reacciones.

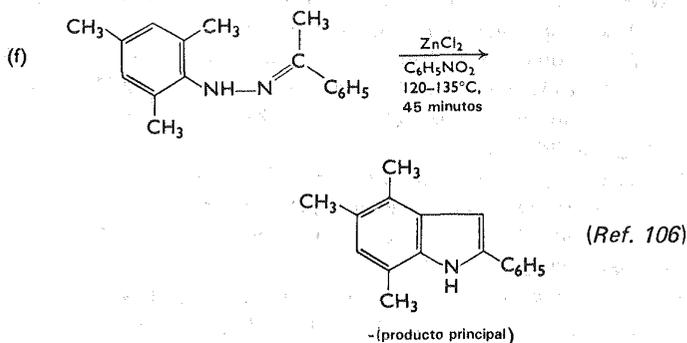
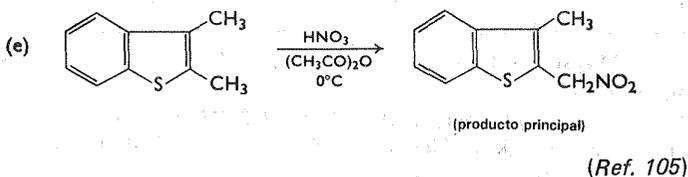
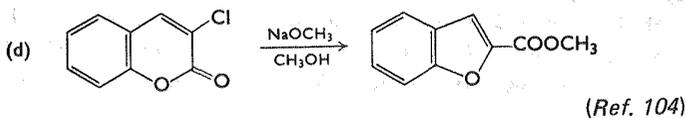
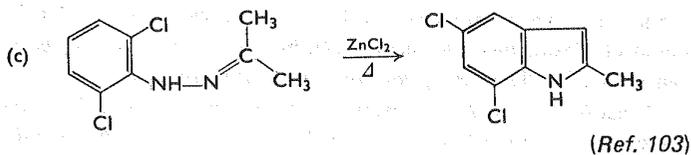






2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las transformaciones siguientes:





## Referencias y notas

1) a) P. Wagner, *Ann. Chem.*, **242** 388 (1887); b) K. A. Hofmann, A. Metzler, y K. Hobold, *Chem. Ber.*, **43**, 1082 (1910); c) B. Oddo, *Gazz. Chim. Ital.*, **431**, 385 (1913).

2) R. L. Hinman y J. Lang, *J. Org. Chem.*, **29**, 1449 (1964).

3) a) F. G. Bordwell, B. B. Lampert, y W. H. McKellin, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1702 (1949); b) W. Davies, N. W. Gamble, y W. E. Savige, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4678; c) H. D. Hartough y S. L. Meisel, *Compounds with Condensed Thiophene Rings*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1954, pp. 156-166.

4) F. Challenger y P. H. Clapham, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1615.

5) W. Davies y Q. N. Porter, *ibid.*, **1957**, 459.

6) Para una revisión más extensa de este tema, ver: a) R. B. Van Order y H. G. Lindwall, *Chem. Rev.*, **30**, 69 (1942); b) P. I. Julian, E. W. Meyer, y H. C. Printy, en R. C. Elderfield, (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 3, Wiley, Nueva York, 1952, capítulo 1; c) W. C. Sumpter y F. M. Miller, *Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1954.

7) H. R. Snyder y C. W. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2452 (1943).

8) H. M. Kissman, D. W. Farnsworth, y B. Witkop, *ibid.*, **74**, 3948 (1952).

9) A. E. Arbusow, J. A. Saizew, y A. J. Rasumow, *Chem. Ber.*, **68**, 1972 (1935).

10) a) G. M. Robinson y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1918**, 639; **1924**, 827; b) C. F. H. Allen y C. V. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 611 (1943); c) R. B. Carlin, A. J. Magistro, y G. J. Mains, *ibid.*, **86**, 5300 (1964) y referencias anteriores en esta serie.

11) H. Plieninger y I. Nogradi, *Chem. Ber.*, **83**, 272 (1950); **88**, 1964 (1955).

12) P. L. Southwick, B. McGrew, R. R. Engel, G. E. Milliman, y R. J. Owellen, *J. Org. Chem.*, **28**, 3058 (1963).

13) W. E. Noland, L. R. Smith, y K. R. Rush, *ibid.*, **30**, 3457 (1965).

14) W. Madelung, *Chem. Ber.*, **45**, 1128 (1912).

15) a) R. R. Lorenz, B. F. Tullar, C. F. Koelsch, y S. Archer, *J. Org. Chem.*, **30**, 2531 (1965); b) W. Hertz y D. R. K. Murty, *ibid.*, **25**, 2242 (1960); c) M. M. Robison y B. L. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 457, 6554 (1955); d) F. T. Tyson, *ibid.*, **63**, 2024 (1941).

16) F. T. Tyson, *Org. Syn.*, **Coll. Vol. 3**, 479 (1955).

17) C. F. H. Allen y J. Van Allan, *ibid.*, 597 (1955).

18) a) A. Galat y H. I. Friedman, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1280 (1948); b) F. T. Tyson, *ibid.*, **72**, 2801 (1950).

19) L. Marion y W. R. Ashford, *Can. J. Res.*, **23B**, 26 (1945).

20) a) A. Reissert, *Chem. Ber.*, **30**, 1030 (1897); b) W. O. Kermack, W. H. Perkin, y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **119**, 1602 (1921).

21) a) G. R. Allen, Jr., J. F. Poletto, y M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **30**, 2897 (1965); b) F. Bergel y A. L. Morrison, *J. Chem. Soc.*, **1943**, 49; c) F. Mayer y E. Alken, *Chem. Ber.*, **55**, 2278 (1952).

22) R. H. Cornforth y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1942**, 680.

23) C. D. Nenitzescu, *Bull. Soc. Chim. Romania*, **11**, 37 (1929); *Chem. Abstr.*, **24**, 110 (1930).

24) G. R. Allen, Jr., C. Pidacks, y M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2536 (1966). La nota de pie de página No. 4 de este artículo contiene una lista bastante completa de trabajos al respecto.

25) El diagrama mecánico describe únicamente la formación del derivado sustituido en posición 6.

26) A. Bischler, *Chem. Ber.*, **25**, 2860 (1892); A. Bischler y P. Fireman, *ibid.*, **26**, 1336 (1893).

27) P. E. Verkade y J. Lieste, *Rec. Trav. Chim.*, **65**, 912 (1946).

- 28) M. B. Richards, *J. Chem. Soc.*, **97**, 977 (1910).
- 29) P. L. Julian, E. W. Meyer, A. Magnani, y W. Cole, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1203 (1945).
- 30) Para una tabulación de varios ejemplos de la reacción de Bischler, ver la referencia 6b, páginas 26-28.
- 31) a) R. M. Cowper y T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, **1947**, 1041; b) F. Brown y F. G. Mann, *ibid.*, **1948**, 847, 858; c) A. F. Crowther, F. G. Mann, y D. Purdie, *ibid.*, **1943**, 58.
- 32) Para artículos a fondo al respecto ver: a) R. C. Elderfield y V. B. Meyer, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 2, Wiley, Nueva York, 1951, capítulo 1; b) D. K. Fukushima, *ibid.*, Vol. 2, capítulo 4; c) ref. 3, pp. 20-29.
- 33) a) R. C. Fuson, J. W. Kneisley, y E. W. Kaiser, *Org. Syn., Coll. Vol. III*, 209 (1955); b) W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **23**, 368 (1870); **24**, 37 (1871).
- 34) R. J. Moore y B. S. Greensfelder, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2008 (1946).
- 35) C. Hansch y B. Schmidhalter, *J. Org. Chem.*, **20**, 1056 (1955); C. Hansch, B. Schmidhalter, F. Reiter, y W. Saltonstall, *ibid.*, **21**, 265 (1956).
- 36) L. Higginbotham y H. Stephen, *J. Chem. Soc.*, **117**, 1534 (1920).
- 37) C. E. Dalglish y F. G. Mann, *ibid.*, **1945**, 893.
- 38) P. Friedländer y E. Lenic, *Chem. Ber.*, **45**, 2083 (1912).
- 39) W. R. Boehme, *Org. Syn., Coll. Vol. IV*, 590 (1963).
- 40) Ver por ejemplo R. Adams y I. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 2373 (1923).
- 41) W. J. King y F. F. Nord, *J. Org. Chem.*, **13**, 635 (1948); M. Bisagni, N. P. Buu-Höi, y R. Royer, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3688.
- 42) C. Hansch y H. G. Lindwall, *J. Org. Chem.*, **10**, 381 (1945).
- 43) G. F. Smith, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 300 (1963), y referencias allí citadas.
- 44) R. L. Hinman y E. B. Whipple, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 2534 (1962).
- 45) R. L. Hinman y C. P. Baumann, *J. Org. Chem.*, **29**, 2437 (1964).
- 46) M. W. Farrar y R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4433 (1950).
- 47) P. N. James y H. R. Snyder, *Org. Syn., Coll. Vol. IV*, 539 (1963).
- 48) H. R. Snyder, C. W. Smith, y J. M. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 200 (1944).
- 49) S. Avakian, J. Moss, y G. J. Martin, *ibid.*, **70**, 3075 (1948).
- 50) R. Gaertner, *ibid.*, **74**, 5319 (1952).
- 51) R. L. Hinman y C. P. Baumann, *J. Org. Chem.*, **29**, 1206 (1964).
- 52) J. L. D'Silva y E. W. McClelland, *J. Chem. Soc.*, **1932**, 2883.
- 53) N. P. Buu-Höi y P. Cagniant, *Chem. Ber.*, **76**, 1269 (1943).
- 54) W. E. Noland y R. D. Rieke, *J. Org. Chem.*, **27**, 2250 (1962).
- 55) R. Magima y M. Kotake, *Chem. Ber.*, **63**, 2237 (1930).
- 56) K. Fries, H. Heering, E. Hemmecke, y G. Siebert, *Ann. Chem.*, **527**, 83 (1936).

- 57) W. B. Lawson, A. Patchornik, y B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5918 (1960).
- 58) R. Stoermer, *Chem. Ber.*, **44**, 1853 (1911).
- 59) W. E. Noland, L. R. Smith, y K. R. Rush, *J. Org. Chem.*, **30**, 3457 (1965).
- 60) a) P. Karrer y F. Widmer, *Helv. Chem. Acta*, **2**, 454 (1919); b) F. G. Bordwell y H. Stange, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 5939 (1955); c) M. Martin-Smith y M. Gates, *ibid.*, **78**, 5351, 6177 (1956).
- 61) R. Stoermer y B. Kahlert, *Chem. Ber.*, **35**, 1640 (1902).
- 62) W. E. Noland, L. R. Smith, y D. C. Johnson, *J. Org. Chem.*, **28**, 2262 (1963).
- 63) R. Stoermer, *Ann. Chem.*, **312**, 237 (1900); R. Stoermer y B. Kahlert, *Chem. Ber.*, **35**, 1633 (1902); R. Fittig y G. Ebert, *Ann. Chem.*, **216**, 162 (1882); G. Kraemer y A. Spilker, *Chem. Ber.*, **23**, 78 (1890); H. Simonis y G. Wenzel, *ibid.*, **33**, 1961 (1900).
- 64) G. Komppa, *J. Prakt. Chem.*, **122**, 319 (1929).
- 65) R. Gaertner, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4950 (1952).
- 66) Refs. 51 y 57, referencias allí citadas.
- 67) a) W. E. Noland y R. F. Lange, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1203 (1959); b) W. E. Noland, G. M. Christensen, G. L. Sauer, y G. G. S. Dutton, *ibid.*, **77**, 456 (1955); c) W. E. Noland y P. J. Hartman, *ibid.*, **76**, 3227 (1954).
- 68) N. Finch, C. W. Gemenden, I. H. Hsu, y W. I. Taylor, *ibid.*, **85**, 1520 (1963).
- 69) a) E. Leete, *ibid.*, **83**, 3645 (1961); b) B. Witkop, *et al.*, *ibid.*, **74**, 3855 (1952); **73**, 2641, 2188 (1951); c) R. J. S. Beer, *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 4139; **1950**, 3283, 2118.
- 70) M. Martynoff, *Compt. Rend.*, **236**, 385 (1953).
- 71) R. Stoermer, *Chem. Ber.*, **42**, 199 (1909); R. Stoermer y K. Brachmann, *ibid.*, **44**, 316 (1911).
- 72) G. Komppa y S. Weckman *J. Prakt. Chem.*, **138**, 109 (1933).
- 73) W. E. Parham, C. G. Fritz, R. W. Soeder, y R. M. Dodson, *J. Org. Chem.*, **28**, 577 (1963).
- 74) A. Ellinger, *Chem. Ber.*, **39**, 2515 (1906).
- 75) Para una revisión a fondo de las reacciones de compuestos heterocíclicos con carbenos ver: C. W. Rees y C. E. Smithen, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **3**, 57 (1964).
- 76) H. Gilman y J. W. Morton, Jr., *Org. Reactions*, **8**, 258 (1954).
- 77) D. A. Shirley y P. A. Roussel, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 375 (1953).
- 78) D. A. Shirley y M. J. Danzig, *ibid.*, **74**, 2935 (1952).
- 79) M. S. Kharasch y O. Reinmuth, *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, Prentice-Hall, Inc., Nueva York, 1954, pp. 80-84.
- 80) A. R. Katritzky y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2481.
- 81) H. E. Fritz, *J. Org. Chem.*, **28**, 1384 (1963).
- 82) H. Bader y W. Oroshnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 163 (1959).
- 83) H. Gilman y D. S. Melstrom, *ibid.*, **70**, 1655 (1948).

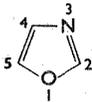
- 84) E. Campaigne y W. E. Kreighbaum, *J. Org. Chem.*, **26**, 359 (1961).
- 85) J. Szmuszkovicz y E. J. Modest, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 571 (1950).
- 86) R. D. Schuetz, D. D. Taft, J. P. O'Brien, J. L. Shea, y H. M. Mork, *J. Org. Chem.*, **28**, 1420 (1963).
- 87) A. S. Angeloni y M. Tramontini, *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna*, **21**, 243 (1963); *Chem. Abstr.*, **60**, 15808 (1964).
- 88) H. Behringer y P. Duesberg, *Chem. Ber.*, **96**, 377 (1963).
- 89) W. D. Closson, S. A. Roman, G. T. Kwiatkowski, y D. A. Corwin, *Tetrahedron Letters*, No. **21**, 2271 (1966).
- 90) J. W. Huffman, *J. Org. Chem.*, **27**, 503 (1962).
- 91) E. E. Schweizer y K. K. Light, *ibid.*, **31**, 870 (1966).
- 92) G. N. Walker, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3698 (1956).
- 93) T. E. Young y P. H. Scott, *J. Org. Chem.*, **30**, 3613 (1965).
- 94) D. Sullivan y R. Pettit, *Tetrahedron Letters*, No. **6**, 401 (1963).
- 95) J. C. Powers, *J. Org. Chem.*, **30**, 2534 (1965).
- 96) T. Sheradsky, *Tetrahedron Letters*, No. **43**, 5225 (1966).
- 97) G. Van Zyl, C. J. Bredeweg, R. H. Rynbrandt, y D. C. Neckers, *Can. J. Chem.*, **44**, 2283 (1966).
- 98) S. A. Monti, *J. Org. Chem.*, **31**, 2669 (1966).
- 99) A. N. Kost, L. G. Yudin, Y. A. Berlin y A. P. Terent'ev, *Zh. Obshch. Khim.*, **29**, 3820 (1959); *Chem Abstr.*, **54**, 19641 (1960).
- 100) C. K. Bradsher y E. F. Litzinger, Jr., *J. Org. Chem.*, **29**, 3584 (1964).
- 101) Y. Ban, R. Sakaguchi, y M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13**, 931 (1965).
- 102) L. J. Dolby y S. Furukawa, *J. Org. Chem.*, **28**, 2512 (1963).
- 103) R. B. Carlin, J. G. Wallace, y E. E. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 990 (1952).
- 104) M. S. Newman y C. K. Dalton, *J. Org. Chem.*, **30**, 4126 (1965).
- 105) F. G. Bordwell y T. W. Cutshall, *ibid.*, **29**, 2020 (1964).
- 106) R. B. Carlin y J. W. Harrison, *ibid.*, **30**, 563 (1965).



# 6

## Azoles

Los azoles son un grupo de heterociclos que se derivan formalmente del furano, pirrol y tiofeno por sustitución de uno de los grupos = CH por un átomo de nitrógeno. Cuando esta sustitución se efectúa en la posición 3, se genera oxazol [1], imidazol [2] y tiazol [3], mientras que si la inserción del átomo de nitrógeno se efectúa en la posición 2, se obtiene isoxazol [4], pirazol [5], e isotiazol [6].



[1]



[2]



[3]



[4]



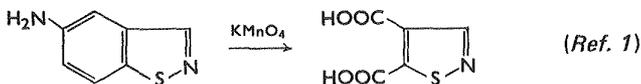
[5]



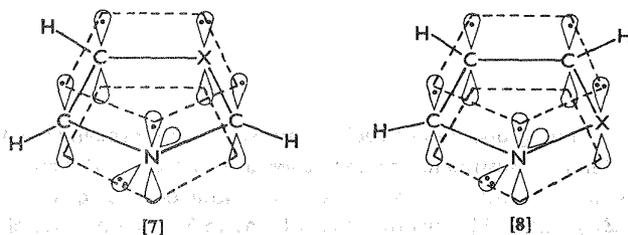
[6]

En su mayor parte, este grupo de heterociclos tiene muchas propiedades y reacciones características de los compuestos aromáticos. Puede decirse de manera general,

que los diversos sistemas de anillos azólicos son más estables que el furano, el pirrol y el tieno; (por ejemplo, todos son estables en medio ácido a temperaturas moderadas) y son menos reactivos. No obstante, en algunas ocasiones existe gran diversidad de reactividad química dentro de una serie, como lo demuestra el hecho de que el isotiazol es estable a la oxidación con permanganato mientras que el tiazol no lo es; además, mientras que los oxazoles son en general estables a los álcalis, las bases y otros nucleófilos rompen el anillo de isoxazol (ver página 206).

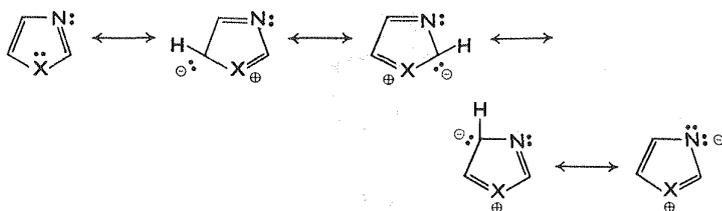


Al considerar los diagramas de orbitales moleculares de estas sustancias, se ve que cada uno de los tres átomos de carbono aporta un electrón  $1p_z$  al orbital molecular, mientras que el nitrógeno del azol dona uno, y el segundo heteroátomo 2 electrones para completar el sexteto aromático, como se ve en las figuras [7] y

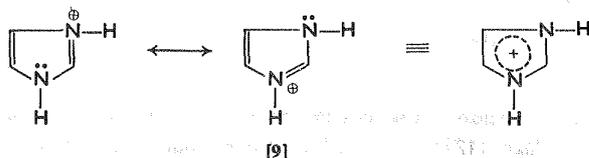


[8]. Además de que este arreglo electrónico produce una capa estable de 6 electrones  $\pi$  deslocalizados, se observa que el átomo de nitrógeno del azol posee un par adicional de electrones localizados situados en sentido ortogonal a la nube  $\pi$ -molecular. Este par de electrones permite que los azoles funcionen como bases y tengan cierto grado de carácter nucleofílico.<sup>2</sup>

Como consecuencia de la aromaticidad de los azoles por su "sexteto aromático", estas moléculas no se pueden describir adecuadamente mediante estructuras de enlace de valencia simple, sino que se consideran como híbridos de resonancia de diversas estructuras contribuyentes. Este punto de vista también demuestra de manera clara la disponibilidad del par de electrones del nitrógeno del azol para reacciones químicas, además, como cada estructura del enlace valencia no contribuye de manera igual al híbrido de resonancia, los átomos de carbono de los azoles no son equivalentes en términos de densidad de electrones  $\pi$ , y este efecto se refleja en su comportamiento químico.

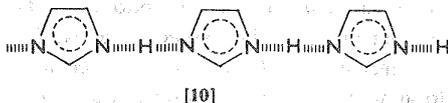


Como se demostró con anterioridad, el nitrógeno del azol posee un par de electrones que no participa en la estabilización del anillo, pero que puede participar en enlaces. No obstante, la basicidad de los azoles puede ir desde el imidazol, fuertemente básico ( $pK_a = 7$ ), hasta los heterociclos débilmente básicos como tiazol ( $pK_a = 2.5$ ), pirazol ( $pK_a = 2.5$ ), e isoxazol ( $pK_a = 1.3$ )<sup>3</sup>. Así, mientras que el imidazol forma sales cristalinas estables con muchos reactivos ácidos, las bases débiles también pueden protonarse, pero estas sales suelen disociarse con facilidad. Sin embargo en general se han obtenido sales cuaternarias a partir de derivados de todos los azoles al tratarlos con agentes alquilantes (página 209). La alta estabilidad del catión imidazolio (IX) en relación con otros cationes de los azoles, puede atribuirse al elevado grado de simetría de [9] (que no se observa en los demás azoles).

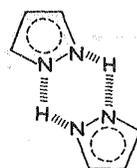


Además de sus características básicas, el imidazol y el pirazol tienen también un protón ácido, y al igual que el pirrol, forman con facilidad sales con iones metálicos. De hecho, [2] y [5] son ligeramente más ácidos que el pirrol debido al efecto atrayente de electrones del nitrógeno azólico.

Al examinar las propiedades físicas del imidazol y del pirazol se ha observado que sus puntos de ebullición,  $256^\circ$  y  $187^\circ$  C a 760 milímetros, respectivamente, son mucho más elevados de lo que era de esperarse debido a la formación de puentes de hidrógeno. Debido a que este factor causal no existe, los derivados N-alkilados (pero no los sustituyentes C-alkilo) tienen puntos de ebullición muy bajos. De hecho, estudios cuidadosos han demostrado que en solución el imidazol existe en forma de agregados de 20 o más moléculas, por ejemplo [10]<sup>4</sup>, y el pirazol

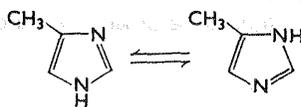


[10]

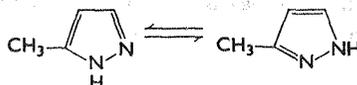


[11]

existe principalmente como dímeros del tipo [11].<sup>4a,5</sup> Basándose en estas consideraciones se deduce que cuando un imidazol o pirazol se encuentra sin sustituir en la posición 1 (es decir la molécula posee un hidrógeno imínico libre), existe una mezcla de dos formas tautómeras para cada sistema. Estos tautómeros se encuentran en equilibrio rápido entre sí, probablemente pasando por las especies apropiadas con puentes de hidrógeno. Así, los dos átomos de nitrógeno son indistinguibles y en el caso de sustitución asimétrica como en, [12] y [13], se pueden producir dos estructuras tautómeras y cada sustancia de hecho se comporta como



[12]



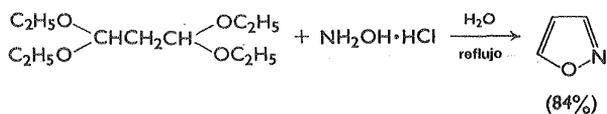
[13]

una mezcla en reacciones químicas. Por consiguiente, el 4-metilimidazol es idéntico al 5-metilimidazol [12] y el 3-metilpirazol es igual al derivado 5-metil [13]. Este fenómeno se denota mediante la numeración alternativa entre paréntesis, (es decir, el compuesto [12] se denomina 4(5)-metilimidazol y el compuesto [13] se designa como 3(5)-metilpirazol. En el caso de los derivados N-sustituídos este problema de tautomería no se observa.<sup>6</sup>

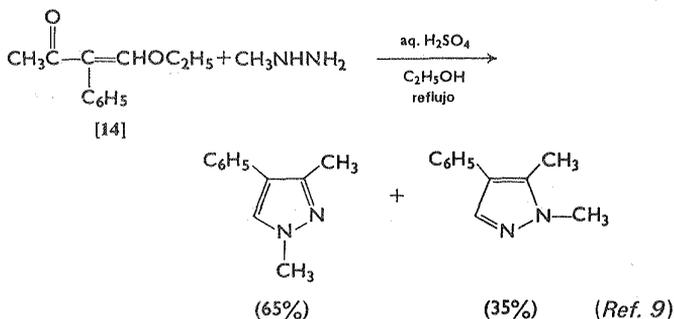
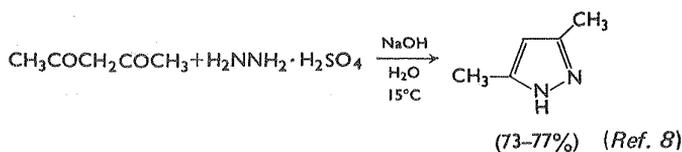
## MÉTODOS DE SÍNTESIS

### Azoles 1,2

Los métodos de obtención de isoxazoles [4] y pirazoles [5] se basan en la adición de una especie que contenga el enlace O-N o N-N con una molécula de aceptor del nivel de oxidación deseado. El método más general aplicable en la mayoría de los casos para preparación de derivados de [4] y [5], consiste en la adición de hidroxilamina, hidrazina o una hidrazina monosustituída, a un compuesto 1,3 dicarbonílico, o a un precursor de dicha especie. La reacción se efectúa mediante un intermediario de cetoxima o hidrazona que subsecuentemente experimenta la ciclización. Cuando se hace reaccionar un compuesto dicarbonílico asimétrico con

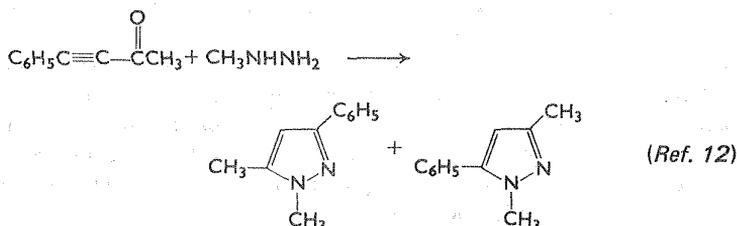


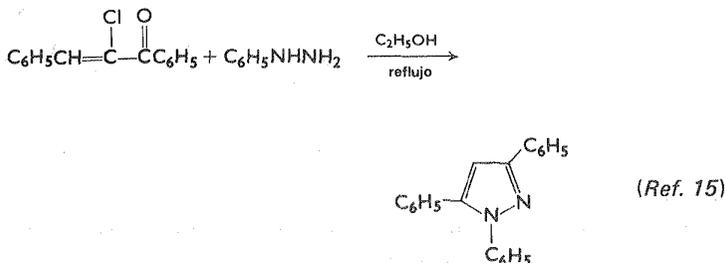
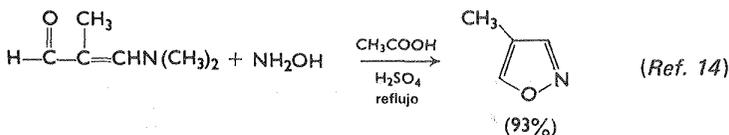
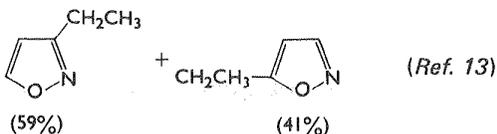
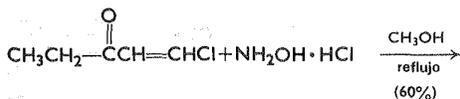
(Ref. 7)



hidroxilamina o una hidrazina monosustituida como en el caso de [14], con frecuencia se suele obtener una mezcla de dos productos isómeros. La formación de estas mezclas suele ser la principal desventaja del método; no obstante este método ha sido muy empleado por la facilidad con que se pueden obtener dichos heterociclos.<sup>10,11</sup>

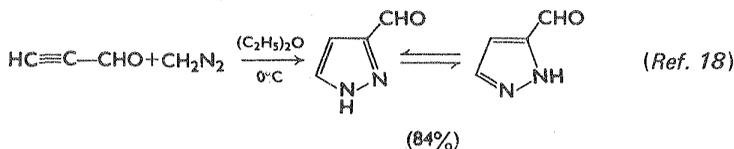
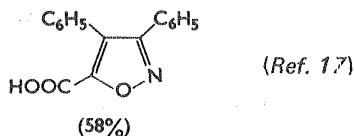
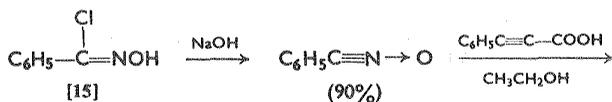
Los isoxazoles y pirazoles también se pueden obtener por condensación de hidroxilamina o una hidrazina con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -acetilénico o con un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -olefínico que tenga en el carbono  $\alpha$  o en el  $\beta$  un grupo fácilmente desplazable. Este método de preparación de gran utilidad, también produce mezclas de los dos tautómeros posibles en ciertos casos. La razón



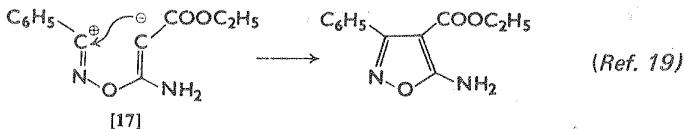
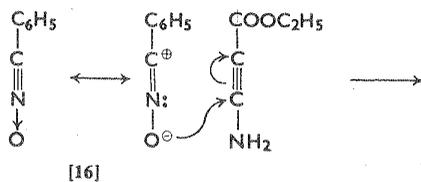


de la divergencia observada en la ruta de reacción de algunos de los casos citados, es que existe una competencia directa entre el proceso en el cual se forma inicialmente una oxima o hidrazona seguido por ciclización, y el proceso en el cual se produce una adición de tipo Michael de hidroxilamina o de hidrazina al enlace insaturado deficiente de electrones. Es evidente que la reacción preferida dependerá de la naturaleza de las moléculas que participan, pero con frecuencia también depende del disolvente y de la temperatura, por lo cual es imposible efectuar predicciones generales.

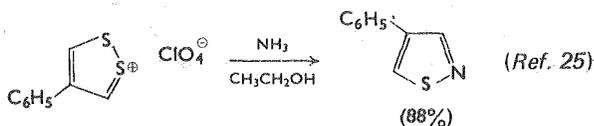
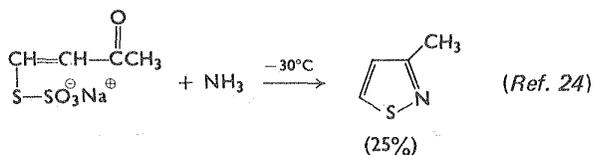
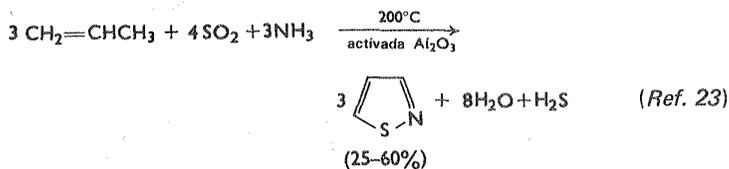
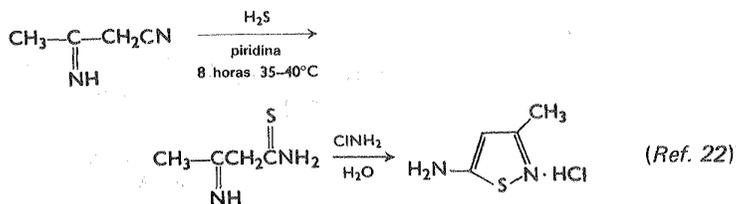
Otro método de importancia para sintetizar isoxazol y pirazol es la adición 1,3 dipolar<sup>16</sup> de un óxido de nitrilo (generalmente se produce *in situ* mediante deshidrohalogenación del cloruro de ácido hidroxámico correspondiente), (por ejemplo [ 15]) o un diazoalcano a un acetileno, cuyo triple enlace suele activarse con frecuencia mediante un sustituyente atrayente de electrones. En resumen, las condensaciones de este tipo se efectúan porque los óxidos de nitrilo y los diazoalcános se pueden considerar como compuestos ambivalentes que tienen reactividad electrofílica y nucleofílica en las posiciones 1 y 3. Por ejemplo, en óxidos de nitrilo



Como [16] el átomo de oxígeno forma la terminal negativa del dipolo 1,3 y la estructura del producto de cicloadición resultante, depende del tipo de adición energéticamente más favorable de los dipolos 1,3 al dipolarófilo acetilénico. En el ejemplo citado anteriormente puede considerarse que la reacción se efectúa mediante una adición de tipo Michael seguida por colapso de la especie dipolar [17], o mediante una adición totalmente concertada.

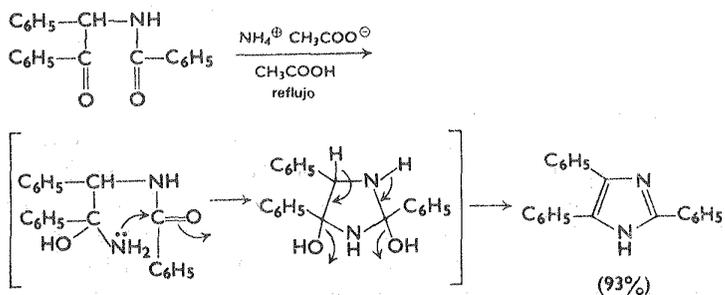


Una condición necesaria para la aplicación de los métodos de síntesis discutidos anteriormente, a la preparación de isotiazoles, es la disponibilidad de tiohidroxilamina ( $\text{H}_2\text{NSH}$ ) y/o de sulfuros de nitrilo ( $\text{RC}\equiv\text{N}\rightarrow\text{S}$ ). La tiohidroxilamina se obtuvo recientemente<sup>20</sup> y se ha encontrado que es muy inestable, mientras que aún no se han logrado obtener sulfuros de nitrilo. Sin la ayuda de sustancias de este tipo en las cuales ya se encuentra formado el enlace S-N, fue necesario desarrollar métodos de síntesis alternos, algunos de los cuales se presentan a continuación.<sup>21</sup>

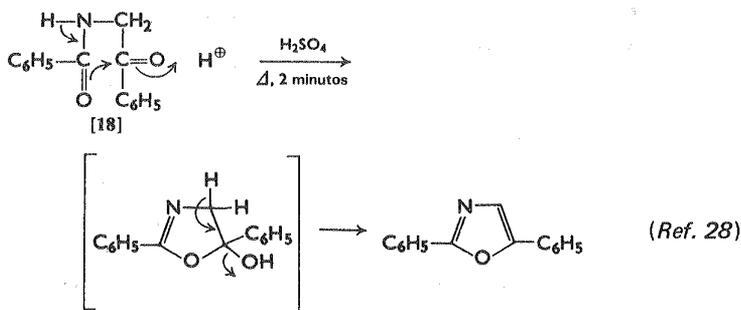


### Azoles 1,3

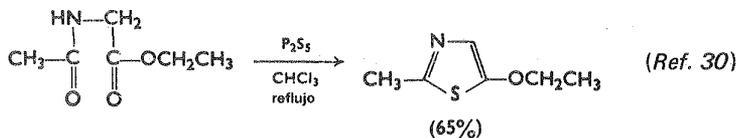
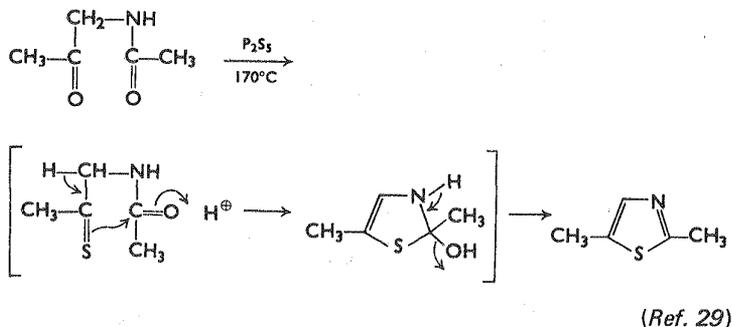
Los métodos de síntesis que se emplean en la preparación de azoles 1,3 no suelen ser tan generales como en la serie de los azoles 1,2.<sup>26</sup> No obstante existe un proceso aplicable a toda la serie que se basa en la ciclización de compuestos 1,4-dicarbonílicos con funciones apropiadas. La secuencia es formalmente análoga



(Ref. 27)

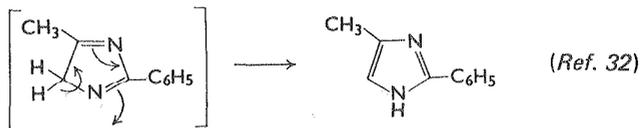
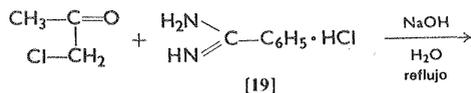


a la síntesis de Paal-Knorr (ver página 119). La ciclización de  $\alpha$ -acil aminocetonas [18] es uno de los métodos más confiables para obtener oxazoles, pero suele restringirse a derivados que tienen cuando menos sustituyentes en posiciones 2 y 5. En contraste esta restricción no se observa en la serie del tiazol.<sup>31</sup>

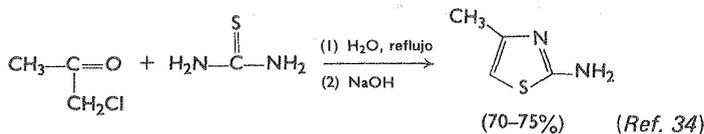
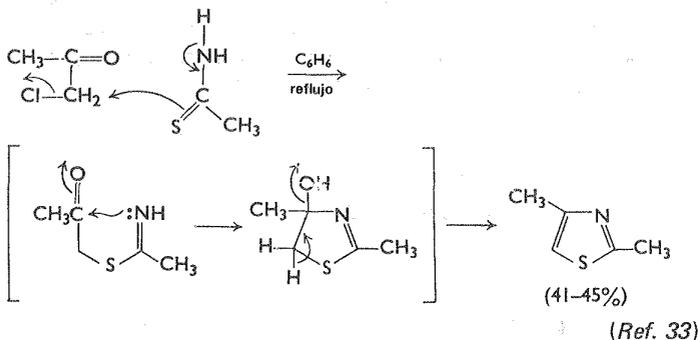


Por otra parte, el proceso ha encontrado aplicaciones muy limitadas como ruta para la obtención de imidazoles.

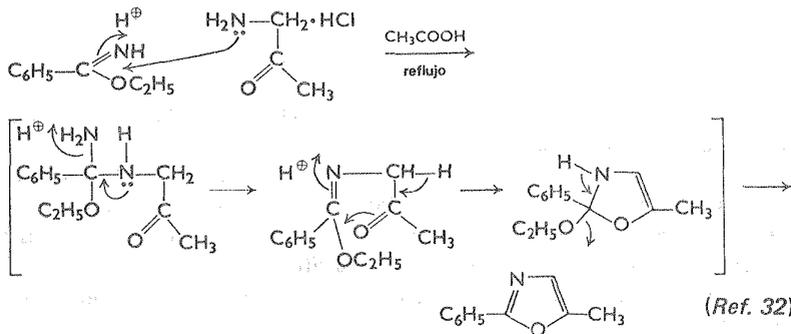
La interacción de compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos con amidinas [19] y tioamidinas puede servir como ruta de preparación para imidazoles y tiazoles respectivamente. Mientras que el método no se ha aplicado frecuentemente a síntesis de imidazoles debido a reacciones secundarias y a dificultades que se encuentran para aislar productos terminales puros, ha sido sin embargo fuente de gran variedad de tiazoles.



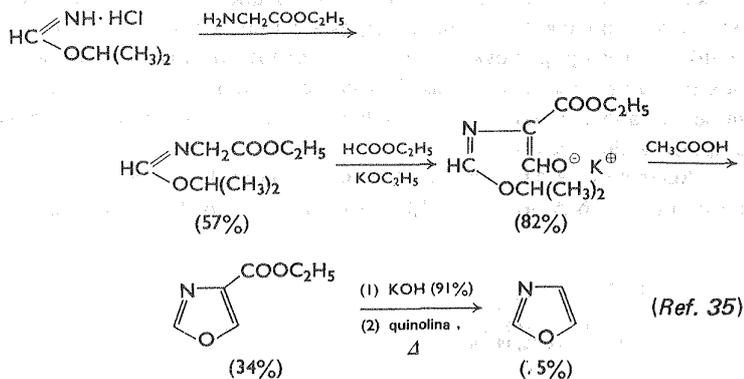
Otra ciclización relacionada mediante la cual pueden prepararse oxazoles, es la adición de éteres imínicos a compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos. Esta modificación puede aplicarse directamente a la síntesis del propio oxazol.



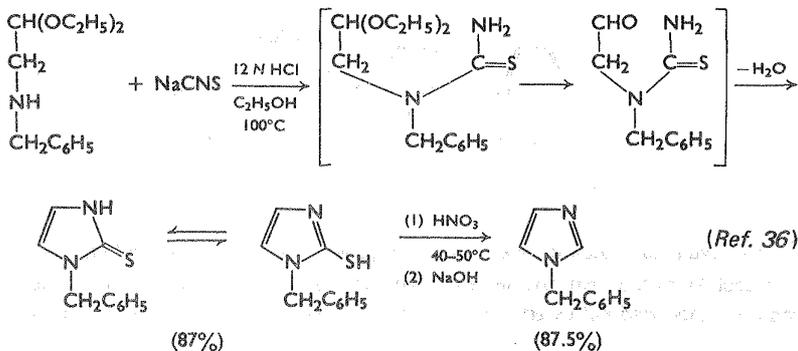
El mecanismo propuesto está parcialmente comprobado, ya que se han logrado aislar algunos intermediarios de la preparación del oxazol.



También se han condensado compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos o sus precursores, con isotiocianato de potasio o con alquilisotiocianatos para dar 2-mercaptoimidazoles, cuyo grupo mercapto puede eliminarse con facilidad, mediante una



diversidad de métodos de oxidación. El proceso constituye una síntesis de imidazoles empleada con frecuencia.



Existen muchas otras síntesis de alcance limitado para la preparación de azoles, pero no se tratarán de momento.

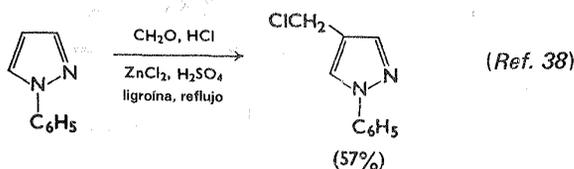
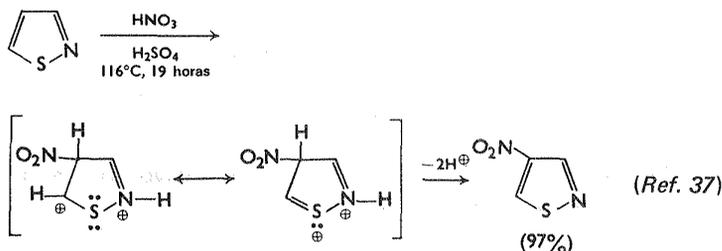
## REACCIONES

### Sustitución electrofílica

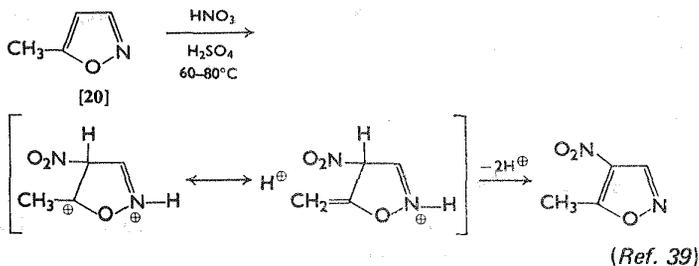
En general la reactividad de los azoles frente a reactivos electrofílicos es intermedia entre la elevada reactividad de los heterociclos de 5 miembros monohetero-

atómicos (capítulo 5) y la piridina (capítulo 7). Esta susceptibilidad reducida al ataque electrofílico, se puede atribuir a la eficaz sustracción de electrones del anillo, producida por el átomo de nitrógeno azólico electronegativo, y al hecho de que en las condiciones en que se efectúan muchos de estos procesos (medio fuertemente ácido), el anillo azólico se encuentra protonado y existe en forma del catión azolio correspondiente. Por supuesto, este catión es resistente a ataques de electrofílicos con carga positiva. Pruebas que corroboran lo anterior se derivan de la observación de que la halogenación (que se efectúa en ausencia de ácido fuerte) se lleva a cabo con más facilidad que la nitración o la sulfonación (en las cuales se emplean ácidos fuertes).

Aunque no se ha efectuado una comparación directa de la facilidad relativa de la sustitución de los azoles 1,2, puede deducirse de las condiciones necesarias

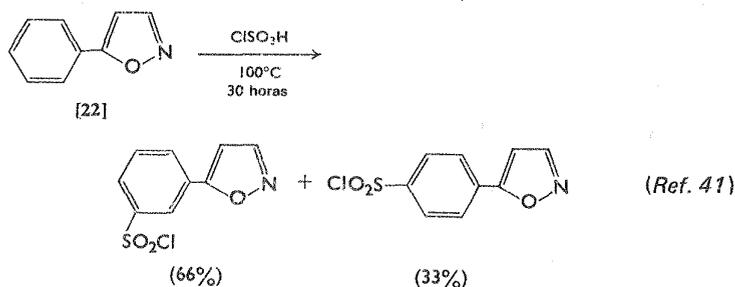
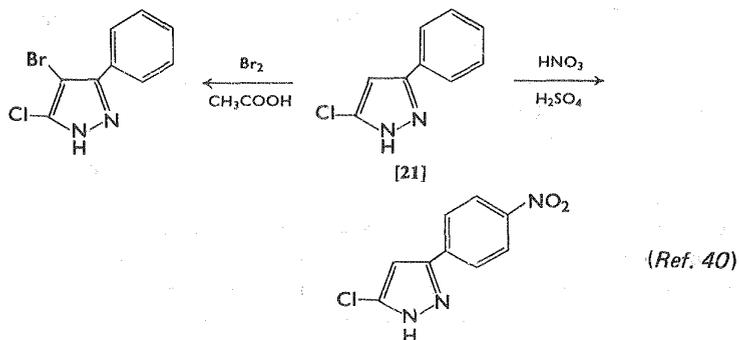


para efectuar la reacción, que existe el siguiente orden de reactividad: pirazol > isotiazol > isoxazol. En esta serie el electrófilo se une a la posición 4 debido a la mayor estabilidad del estado de transición para esta ruta. De acuerdo con el me-

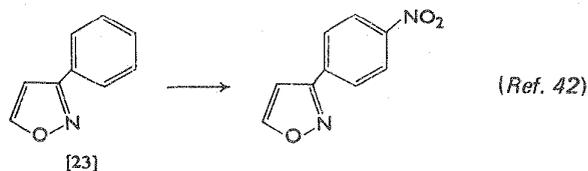


canismo propuesto, el 5-metilisoxazol [20] se nitra y se sulfona con más facilidad que el 3-isómero correspondiente debido a la ayuda hiperconjugativa que el grupo metilo en posición (5) (y no en posición 3) proporciona para estabilizar el estado de transición.

Los pirazoles fenil-sustituídos experimentan sustitución en dos lugares dependiendo de la acidez del medio; por ejemplo, mientras que la bromación de [21] produce una sustitución heterocíclica, la nitración provoca que el grupo nitro



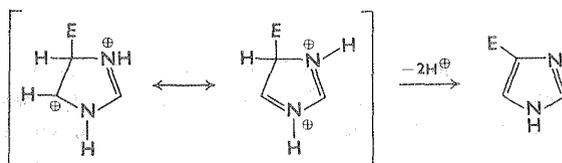
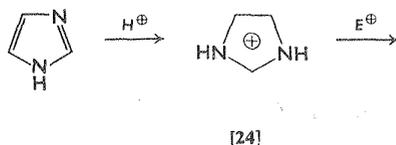
entre en la posición *para* del anillo bencénico. Otras observaciones similares son que la clorosulfonación de [22]<sup>41</sup> y la nitración de [23]<sup>42</sup> se producen exclusivamente en el anillo del benceno. Aunque se debe tener cuidado en no asignar un orden de reactividad relativo basándose en datos de este tipo debido al desconocimiento de la influencia activadora de la parte heterocíclica sobre el anillo bencenoide, es evidente que la formación de un catión azóxico desactiva fuertemente al anillo heterocíclico.



Aparentemente los azoles 1,2 no tienen actividad suficiente para reaccionar con electrófilos más débiles como los que se generan en los procesos de Friedel-Crafts, Vilsmeier, y acoplamiento diazo, y como resultado de esto se han encontrado pocas aplicaciones de estos métodos con dichos sustratos.

La reactividad de los azoles 1,3 hacia los electrófilos no puede correlacionarse de manera sencilla aunque se sugiere el siguiente orden de reactividad: imidazol > tiazol > oxazol. Así, el imidazol se puede halogenar con facilidad en ausencia de catalizadores (como los que se requieren para el benceno), mientras que la bromación de tiazol en condiciones rutinarias, produce tan sólo formación de perbromuro (otros procesos electrofílicos se efectúan sólo en condiciones forzadas) y el oxazol no experimenta sustitución electrofílica normal. La presencia de un sustituyente activador sobre el anillo de tiazol permite que la sustitución se realice con mayor facilidad.

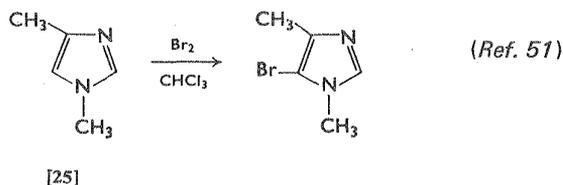
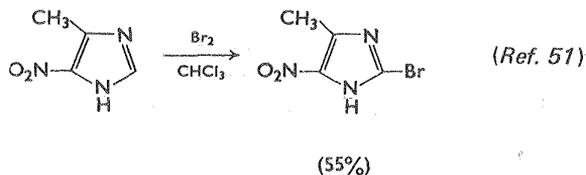
En efecto, el imidazol [2] constituye uno de los pocos sistemas heterocíclicos para el cual se han efectuado observaciones detalladas sobre la orientación en la sustitución electrofílica en ámbitos amplios de acidez.<sup>43</sup> Así, la nitración,<sup>44</sup> la sulfonación<sup>44</sup> y el intercambio de deuterio en  $D_2SO_4$ <sup>45</sup> concentrado, que se efectúa en el ácido conjugado simétrico [24], produce exclusivamente sustitución en 4(5).<sup>46</sup> La bromación en disolventes orgánicos, que probablemente se efectúa mediante el ataque del ion-bromonio sobre la molécula neutra, también produce



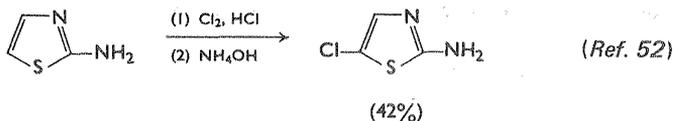
sustitución en 4(5).<sup>44a</sup> En contraste, el acoplamiento diazo<sup>47</sup> y el intercambio de deuterio en medio alcalino<sup>48</sup> se efectúan mediante ataque electrofílico sobre el anión y producen sustitución en la posición 2. La yodación también se efectúa sobre el anión del imidazol,<sup>49</sup> pero se complica por el hecho de que se forma un complejo  $\sigma$ ,<sup>49,50</sup> con formación de 4-yodoimidazol.

Cuando la posición 4 está bloqueada mediante un sustituyente donador de

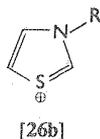
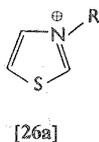
electrones como en [25], se produce la sustitución en posición 5. Cuando ambas posiciones están ocupadas, a menudo se produce la sustitución en posición 2.



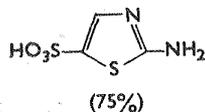
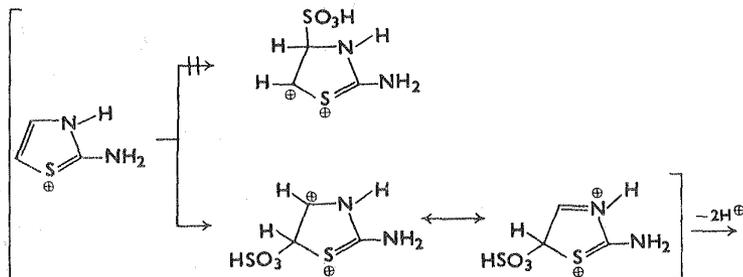
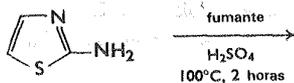
La observación de que las reacciones de sustitución de tiazoles activados producen sustancias en las cuales el electrófilo entra en posición 5 (en vez de la posición 4 como era de esperar), parece inicialmente una anomalía. No obstante,



recientemente se ha demostrado<sup>53</sup> que la mejor representación de los iones tiazolio no es [26a] sino [26b], en la cual la mayor parte de la carga positiva se encuentra sobre el azufre. Teniendo en cuenta esta evidencia, se deduce que el estado de



transición para la sustitución en posición 5 es de menor energía que el de la ruta alterna que conduce a la sustitución en posición 4.

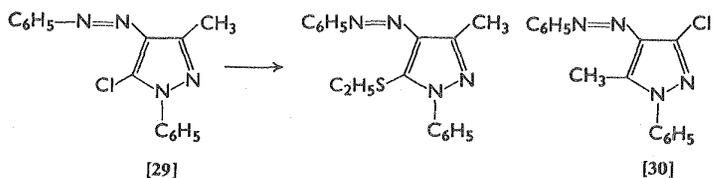
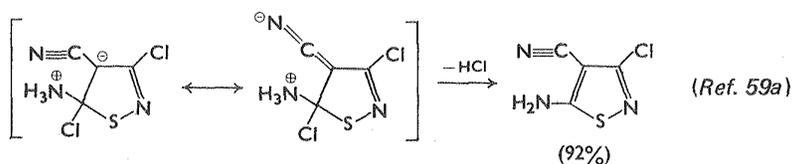
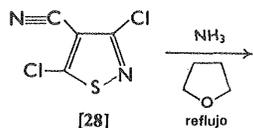
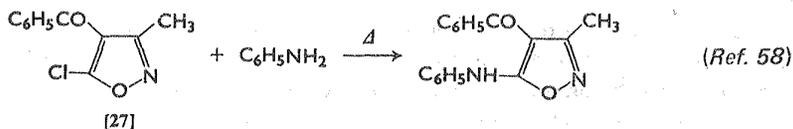


(Ref. 54)

En contraste con los ejemplos anteriores, los imidazoles,<sup>55</sup> los tiazoles<sup>56</sup> y los oxazoles<sup>57</sup> fenil sustituidos, se nitrán todos en el anillo bencénico. De manera similar, las reacciones de Friedel-Crafts y de Vilsmeier no suelen tener éxito.

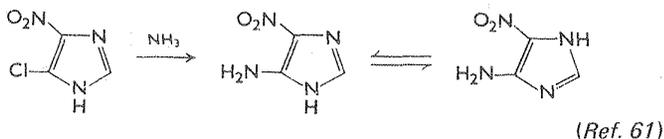
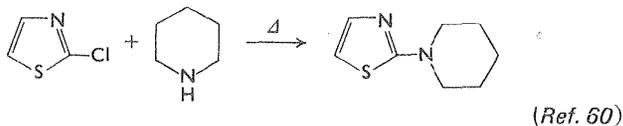
### Sustituciones nucleofílicas y por radicales

Como las moléculas de azol-1,2 neutras tienen su mayor densidad electrónica en la posición 4, (posición preferida para el ataque electrofílico), es de esperarse que el átomo de halógeno en esta posición sea menos susceptible al desplazamiento  $S_N2$ , como se observa a continuación. En las posiciones más favorables, las razones de desplazamiento suelen ser más rápidas que en las series bencénicas, aunque la velocidad de una reacción determinada, como es de esperarse, depende del anillo heterocíclico en particular y de la naturaleza de los sustituyentes. Los grupos atrayentes de electrones facilitan mucho la sustitución del halógeno, y en muchos casos, como en [27], constituyen requisitos necesarios para que dichos desplazamientos se produzcan. La posición relativa del sustituyente activador es de considerable importancia; por ejemplo, en [28] el 5-cloro se sustituye de manera exclusiva, probablemente debido a la acumulación de carga negativa en el estado de transición que puede ser dispersada con facilidad por el grupo ciano. El desplazamiento  $S_N2$  en la posición 3 no se puede acomodar de manera similar, y por tanto carece de esta estabilización adicional. De manera similar, mientras que [29] experimenta con facilidad desplazamiento nucleofílico bimolecular [30] es inerte en estas condiciones de reacción.<sup>59b</sup>

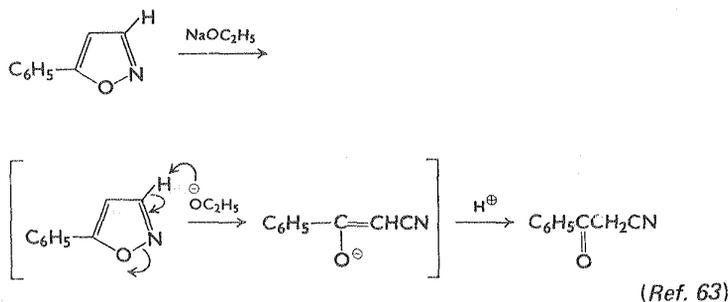


(Ref. 59b)

En contraste, los haloimidazoles y los haloxazoles (se conocen pocos de estos productos) se asemejan a los halobencenos en sus características de inercia química y no suelen ser susceptibles al desplazamiento en condiciones ordinarias. Lo mismo se observa en el caso de los tiazoles, a excepción de los derivados 2-halogenados, que son bastante reactivos.<sup>62</sup> Por supuesto, los grupos activadores hacen que el átomo de halógeno sea más susceptible a los desplazamientos.

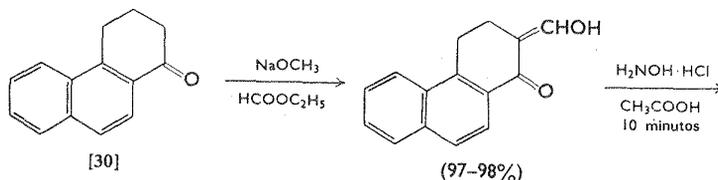
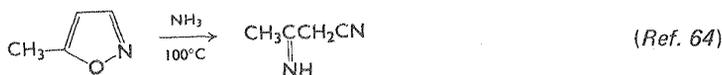


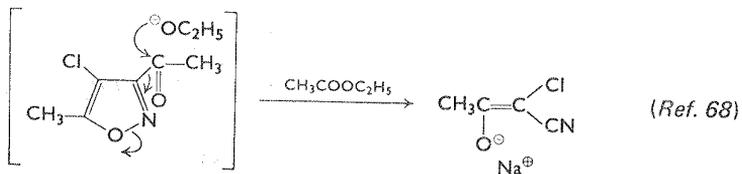
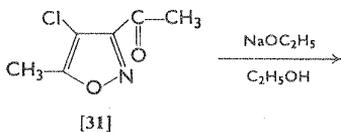
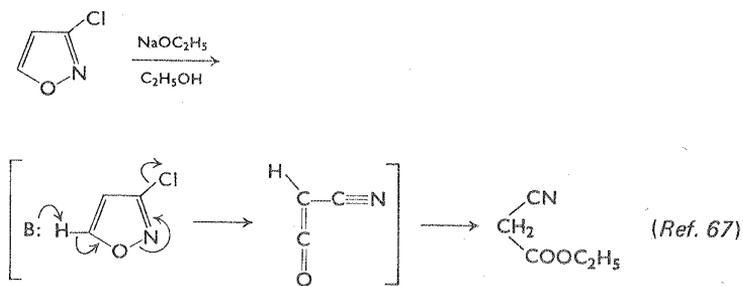
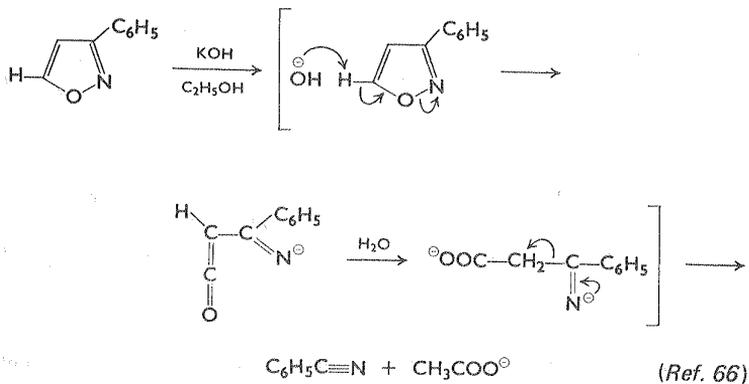
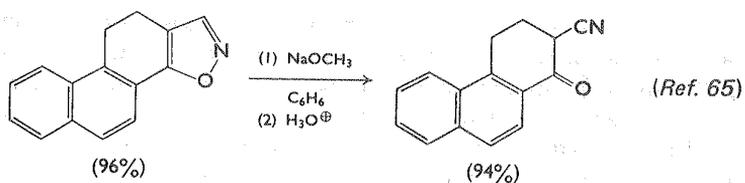
El núcleo de isoxazol es especialmente lábil ante reactivos nucleofílicos, característica que los distingue de otros azoles.<sup>10</sup> Aunque el enlace N-O del anillo de isoxazol se rompe invariablemente, se observa que los productos de la ruptura varían según la posición y naturaleza de los sustituyentes presentes. En general, cuando la posición 3 no está sustituida, la ruptura se produce por abstracción del



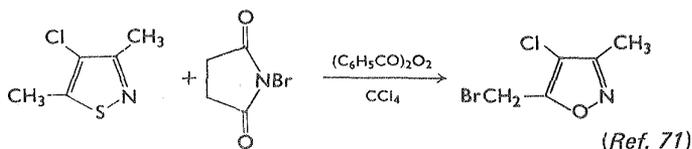
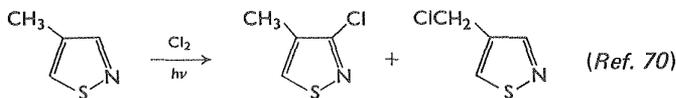
protón de la posición 3 mediante un nucleófilo, con el subsiguiente flujo de electrones como se muestra; se obtienen  $\beta$ -cetonitrilos o sus productos de transformación. Los rendimientos de reacciones de este tipo suelen ser excelentes, y la conversión se ha empleado como un método fácil para transformar una cetona a  $\alpha$ -cianoce-tona, como se muestra en el caso de [30].

Cuando se encuentra un sustituyente en la posición 3, la ruptura del anillo se efectúa de manera distinta y puede seguir diversas rutas dependiendo de la naturaleza de los grupos sustituyentes. A continuación se ilustran los diversos tipos de degradación junto con los mecanismos probables. Puede observarse que a excepción de los 3-acilisoxazoles como [31], la abstracción de protones en la posición 5 inicia la ruptura del anillo.

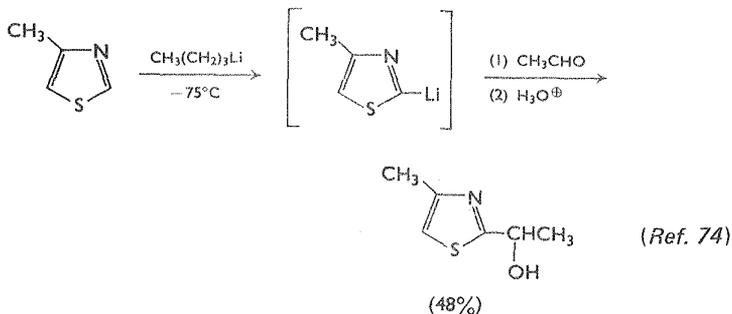
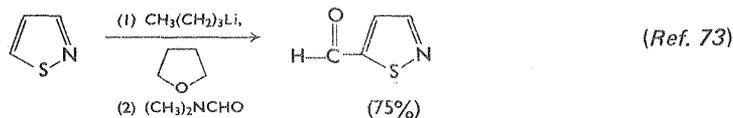
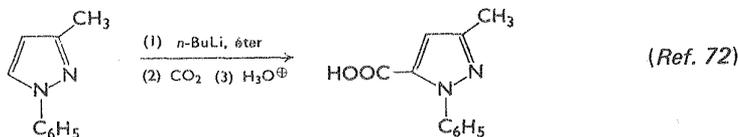




Se ha prestado poca atención a los procesos de sustitución por radicales en la serie de los azoles. Se sabe que la bromación en fase de vapor del tiazol a 250-450°C produce principalmente 2-bromo tiazol,<sup>69</sup> y que la descomposición del peróxido de benzoflón en presencia de isotiazol produce 3 fenil isotiazoles isómeros.<sup>23</sup> En el caso de los demás azoles no se conocen otros ejemplos de ataque homolítico a los átomos de carbono del anillo. Se ha observado la halogenación de cadenas laterales por radicales libres en algunos casos.

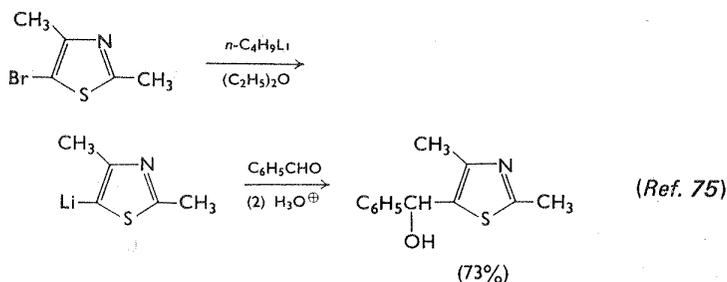


Se han reportado algunos ejemplos de metalación de azoles 1,2 y parece que existe una alta selectividad para el ataque en la posición 5; alternatively, la posición 2 suele ser favorecida en el caso de los azoles-1,3.



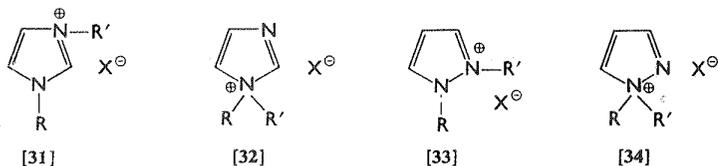
Los imidazoles y pirazoles que no tienen sustituyentes sobre el nitrógeno, reaccionan con reactivos metálicos y metales activos como los pirroles correspondientes; no obstante, en contraste con los pirroles, (ver página 142), sólo se obtienen compuestos N-sustituídos como resultado de reacciones subsiguientes. Por este motivo dichos intermediarios tienen un valor sintético mínimo. Es conveniente observar que los isoxazoles experimentan ruptura del anillo en condiciones de transmetalación o al ser tratados con reactivos de Grignard por las razones antes citadas.

Las reacciones de interconversión halógeno-metal también han sido empleadas con éxito considerable, y están sujetas solamente a las limitaciones vistas con anterioridad.

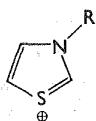


### Sales de azolio cuaternarias

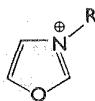
La cuaternización de imidazoles con sustituyentes en posición 1<sup>76</sup> y de pirazoles<sup>77</sup> se efectúa para dar sales producidas por ataque nucleofílico exclusivo del nitrógeno del azol, es decir [31] y [33] respectivamente. No se han observado especies del tipo [32] y [34]. Los demás azoles reaccionan con agentes alquilantes



de modo similar. No obstante, en los tiazoles (y tal vez también en los isotiazoles), la colocación de la carga parece residir principalmente sobre el átomo de azufre y la estructura [26b], que es la que mejor representa a los cationes tiazolio. Esta observación contrasta con [35], que sirve para ilustrar la distribución preferencial de carga en los cationes oxazolio.<sup>53</sup>

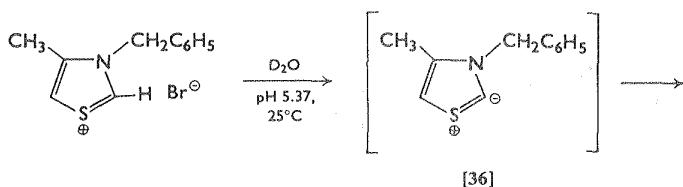


[26b]

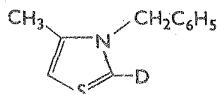


[35]

En el curso del estudio del mecanismo de acción de la tiamina,<sup>74,78</sup> se observó que el hidrógeno del átomo de carbono en la posición 2 en las sales del azolio-1,3 experimenta un intercambio rápido de deuterio vía un ídido heterocíclico [36].

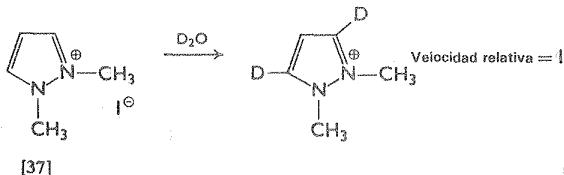


[36]



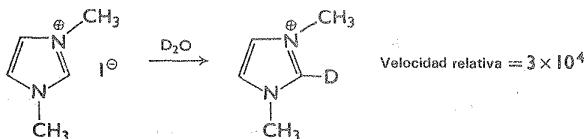
(Ref. 74)

La labilidad de este protón puede atribuirse a la combinación de diversos factores, incluyendo el elevado carácter *s* del enlace C—H (por este motivo el acetileno es un ácido más fuerte que el etano) un efecto inductivo favorable (motivo por el cual el HCN es un ácido más fuerte que el acetileno), estabilización de ídidos como [36] vía otras formas de resonancia, y posible sobreposición  $\alpha$ - $\sigma$  del par de electrones del ídido con un orbital *d* vacío de azufre. El factor inductivo ha sido claramente demostrado en el estudio comparativo de [37] y [38]; en [38] el carbanión incipiente se encuentra localizado entre dos átomos de nitrógeno  $\alpha$  que comparten



[37]

(Ref. 79)

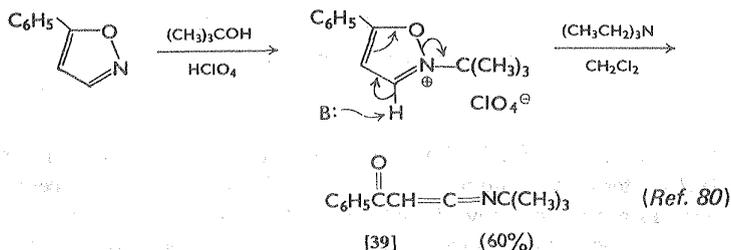


[38]

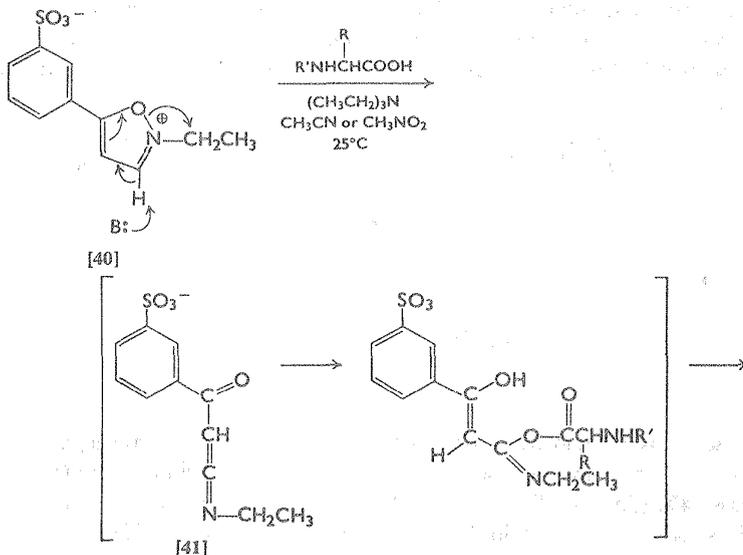
la carga positiva, condición que no se observa en [37]. Esta influencia provoca que el primero experimente un intercambio de deuterio 30,000 veces más rápido que [37] a 31°C.<sup>79</sup>

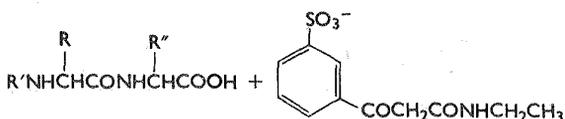
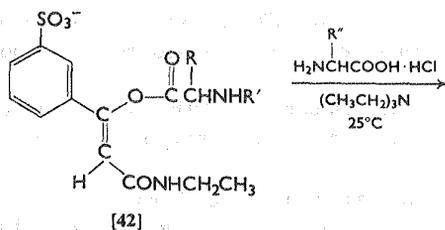
De manera similar se ha observado<sup>53</sup> que el intercambio del hidrógeno en posición 2 en el catión de 3,4-dimetiloxazonio, es 40 veces más rápido que en el ion diazonio correspondiente.

Las sales de isoxazolio con sustituyentes en posición 3 reaccionan con gran rapidez y gran diversidad de bases para dar cetocetiminas N-sustituidas como [39].



Se conocen tan sólo algunos ejemplos de este tipo de compuestos ya que son muy reactivos y no se pueden aislar con facilidad. La utilización de aniones carboxilados como base en estos procesos de descomposición, ha permitido efectuar una valiosa síntesis de péptidos.<sup>41,81</sup> El método esencialmente consiste en la activación inicial de un aminoácido o péptido protegido, por combinación con una sal de isoxazolio (se suele preferir [40] con respecto a otras sales de oxazolio). Este proceso da inicialmente una  $\alpha$ -cetocetimina como [41] y a continuación se produce la adición



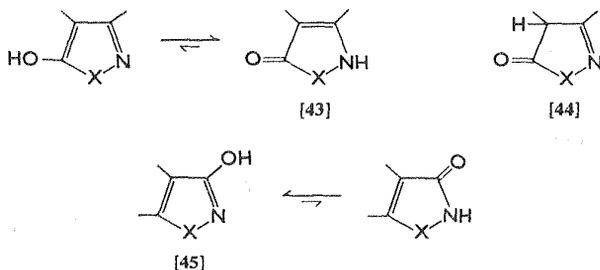


de ácido carboxílico a [41] para generar un éster del tipo [42]. La combinación de este éster activado no aislado con un éster de aminoácido o éster peptídico completa la síntesis. En la mayoría de los casos el producto soluble en agua puede eliminarse con facilidad triturando el péptido resultante con agua. Los rendimientos van del 80 al 95%.

Ciertas sales de azolio se pueden reducir con borhidruro de sodio. Por ejemplo, el tratamiento de sales de tiazolio con borhidruro acuoso conduce a la formación de derivados tetrahidrogenados.<sup>82</sup> El mecanismo probable de esta transformación se describe en la página 213.

### Reactividad de las cadenas laterales

Los azoles 1,2 con grupos oxhidrilo potenciales existen en equilibrio con las formas cetónicas correspondientes. No obstante, cuando se encuentran en ciertas posiciones del anillo heterocíclico suele ser favorecida una de las formas,<sup>83</sup> así,

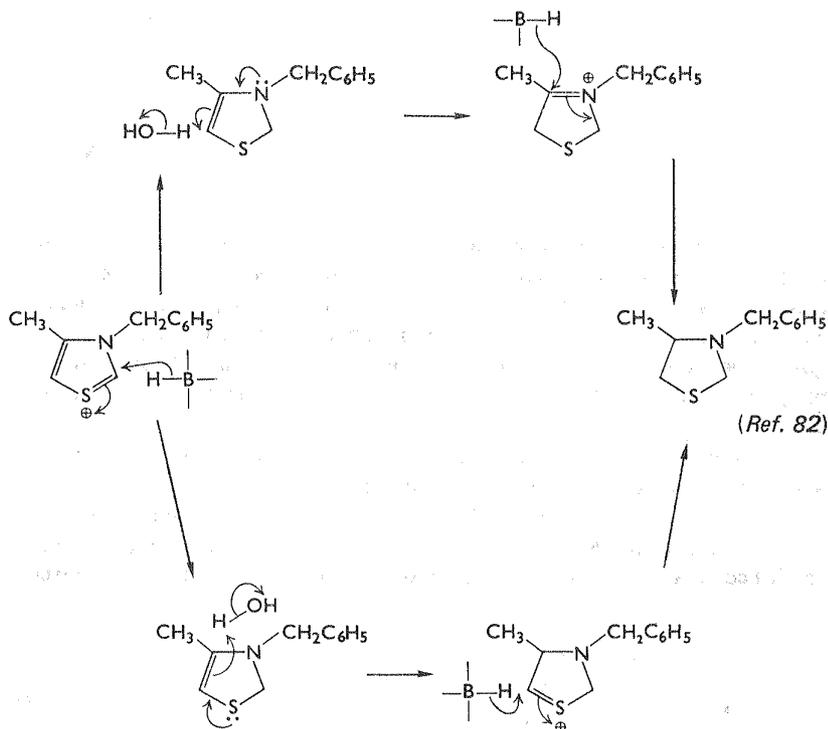


los 5-isómeros casi nunca se observan en forma de oxhidrilo (con excepción de los casos en que el grupo  $-\text{OH}$  se encuentra quelatado) y predominan las formas cetónicas [43] y/o [44]. En el caso de los derivados 3-hidroxilados, (por ejemplo [45]), se observa lo contrario. La sustitución de oxhidrilo en 4 ha sido poco estu-



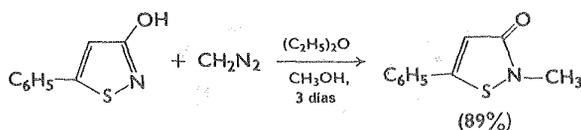
diada, pero aparentemente los 4-hidroxipirazoles existen como mezclas en equilibrio que contienen tanto la forma oxhidrilo como la forma cetónica.

El grupo oxhidrilo potencial en posición 2 de un azol 1,3 existe principalmente en forma cetónica. Los sustituyentes hidroxilados en la posición 4 (o 5) existen así-

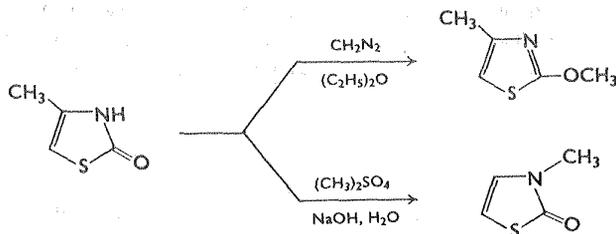


mismo en forma cetónica con excepción de los casos en que hay un sustituyente sustractor de electrones vecino.

No obstante, es necesario tener en cuenta que la velocidad de interconversión de los tautómeros suele ser mucho mayor que la de su reacción con algún agente que se aproxime, y que puede predominar la reacción del tautómero menos activo. A continuación se dan algunos ejemplos de dicho comportamiento.



(Ref. 84)

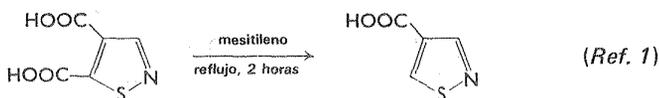


(Ref. 85)

(Ref. 86)

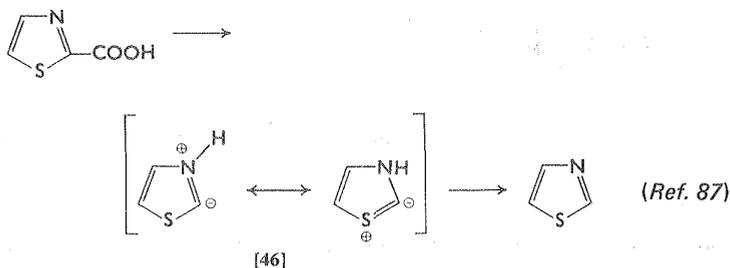
La gran mayoría de los azoles que poseen grupos amino potenciales se cree que existan como tautómeros amino. Estos datos están de acuerdo con la conocida tendencia de los grupos amino a resistirse a la tautomería en mayor grado que las funciones oxhidrilo, por tanto, muchos azoles aminados muestran carácter aromático que puede experimentar diazoación con éxito para dar sales de diazonio estables, que experimentan las reacciones acostumbradas de acoplamiento y sustracción.

Los ácidos azolcarboxílicos suelen experimentar las reacciones comunes de los ácidos carboxílicos aromáticos. No obstante, se descarboxilan con facilidad al ser calentados a temperaturas de 200°C ó superiores. Los grupos carboxílicos unidos al átomo de carbono del anillo adyacente a un heteroátomo del anillo, se descarboxilan con mayor facilidad. El ácido tiazol-2-carboxílico se ha estudiado con cui-

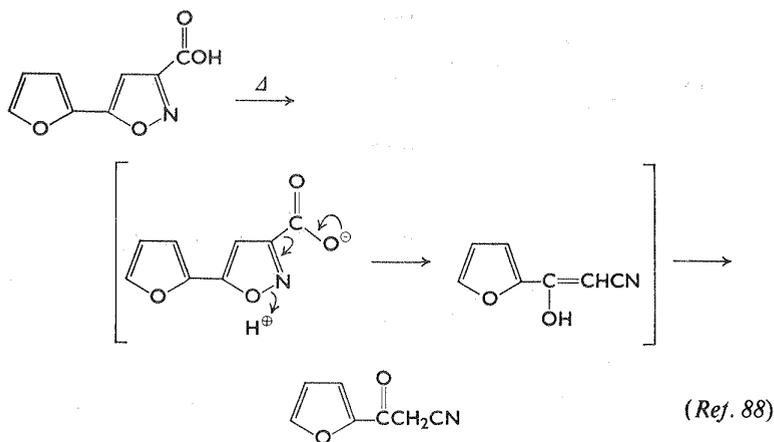


(Ref. 1)

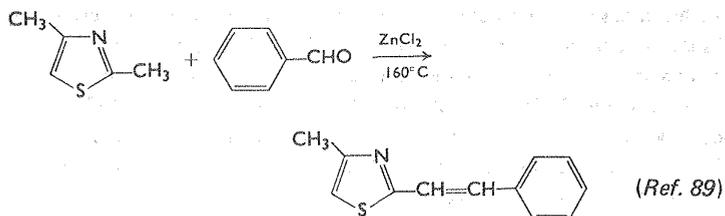
dato, y se ha observado que se descompone a considerable velocidad sencillamente disolviéndolo en quinolina a temperatura ambiente.<sup>87</sup> La descarboxilación es mucho más lenta en ácido, por lo que es probable que se efectúe mediante el zwitterion [46] en vez de la ruta alterna en la cual primeramente se produce la protonación.

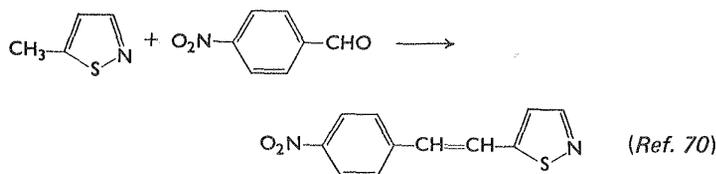


La mayor discrepancia con respecto al comportamiento general discutido más arriba se observa en la serie del isoxazol, ya que la descarboxilación de ácidos isoxazol-3-carboxílicos produce sustancias similares a las que se forman durante la ruptura nucleofílica del anillo (ver páginas 206-208).

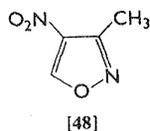
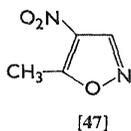
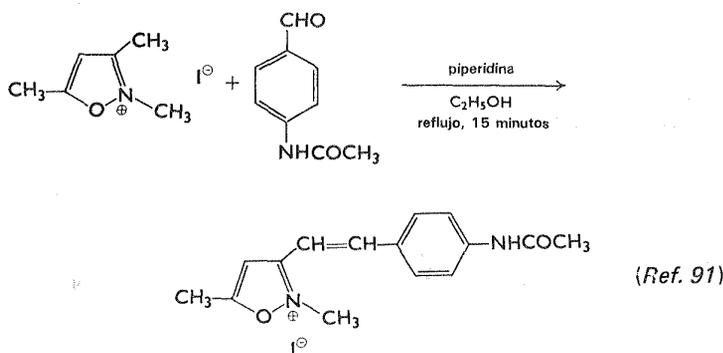


No se ha observado una mayor reactividad de los grupos alquilo, especialmente de los grupos metilo unidos a un anillo de azol, con excepción de los 2-metilthiazoles y los 5-metilisotiazoles que se condensan fácilmente con aldehídos. Las condensaciones Claisen sencillas de este tipo se observan en toda la serie cuando el grupo



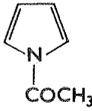
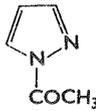
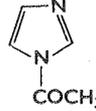
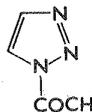
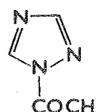
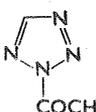


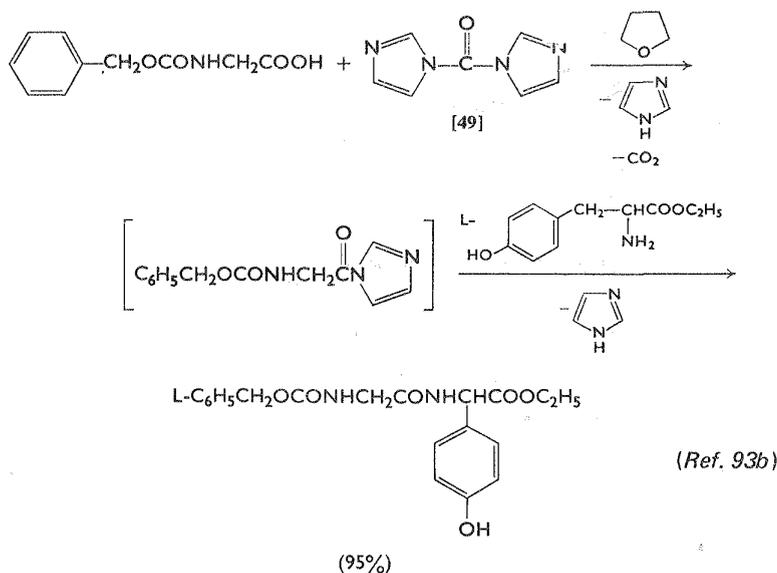
metilo se encuentra activado por la formación de una sal cuaternaria o cuando hay un grupo nitro vecino. Como en el caso de las reacciones de desplazamiento (ver página 204), la posición del grupo nitro activador sobre el anillo es importante; así, mientras que [47] experimenta una condensación rápida con aldehídos, [48] no reacciona con ellos.<sup>90</sup> Este último producto probablemente no reacciona por la incapacidad del grupo nitro para estabilizar al carbanión intermediario, necesario para que se efectúe la reacción con el aldehído.



Los derivados N-acilados de los heterociclos de 5 miembros que contienen nitrógeno, especialmente los derivados N-acetilados, muestran una fuerte tendencia a hidrolizarse en condiciones de pH neutro cuando el sistema del anillo contiene más de un átomo de nitrógeno, (tabla 6-1). La fuerza que favorece este proceso está relacionada con la aromaticidad del anillo y la influencia que ejercen los diversos átomos de nitrógeno atrayentes de electrones aumentando la deficiencia de electrones en el nitrógeno que tiene el grupo acetilo. Basándose en datos de la tabla 6-1 se puede observar que el efecto es acumulativo. Esta propiedad ha sido muy empleada en gran variedad de procedimientos sintéticos, especialmente en

**Tabla 6-1** Vidas medias para la hidrólisis de N-acetilazoles en agua a pH 7.0 y 25°C<sup>92</sup>

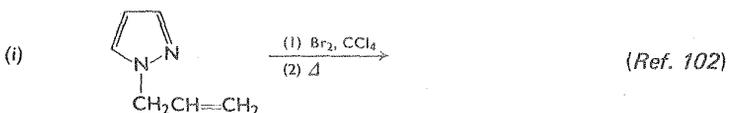
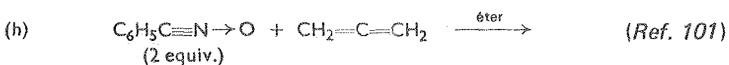
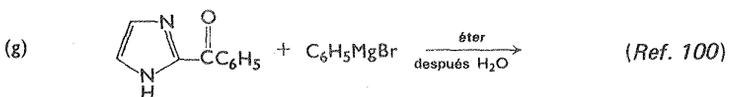
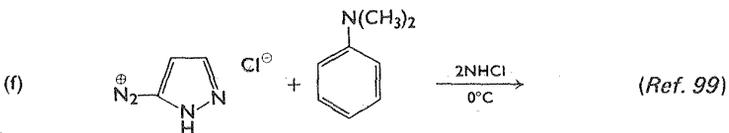
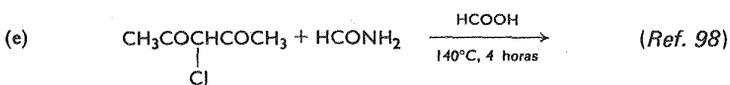
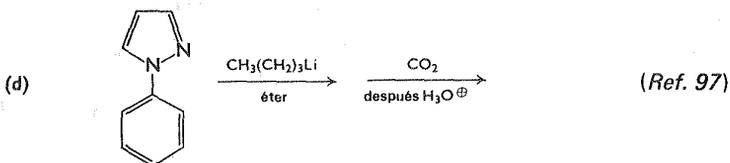
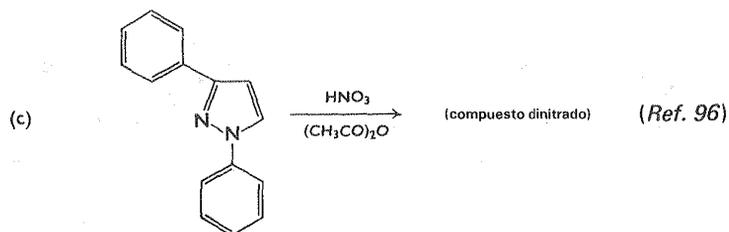
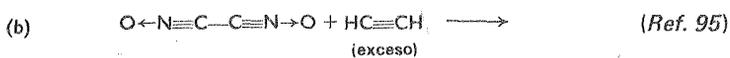
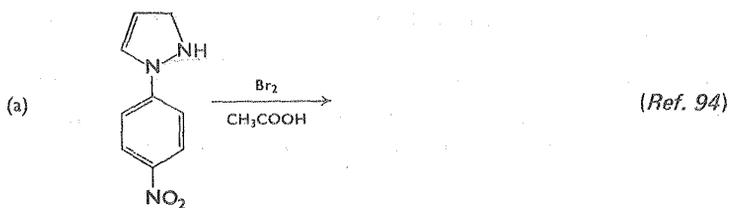
Compuesto	Vida media, minutos	Compuesto	Vida media, minutos	Compuesto	Vida media, minutos
	∞		908		41
	26.6		6.4		<0.5

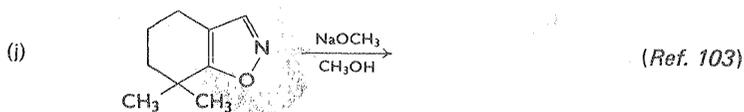


el caso de N,N carbonil diimidazol [49].<sup>92</sup> Tal vez su aplicación más útil sea la síntesis de péptidos, citada en la página anterior.<sup>93</sup>

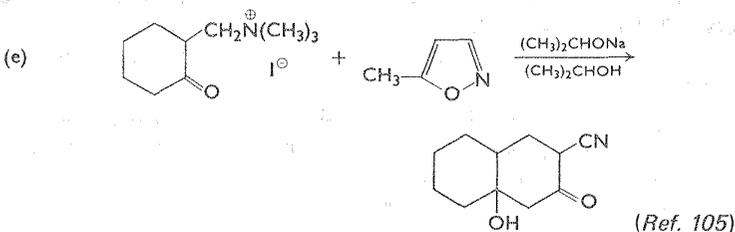
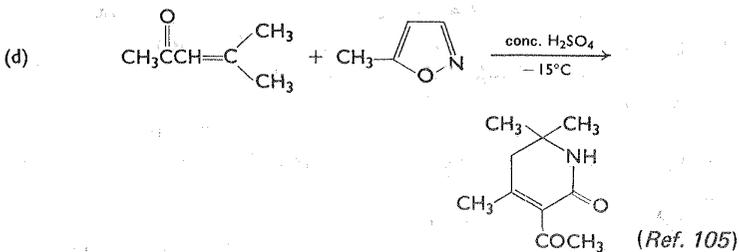
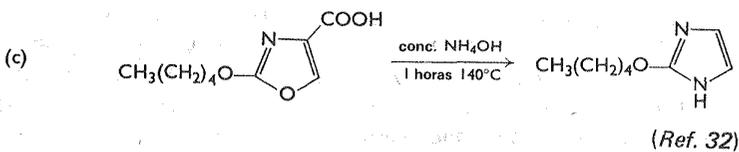
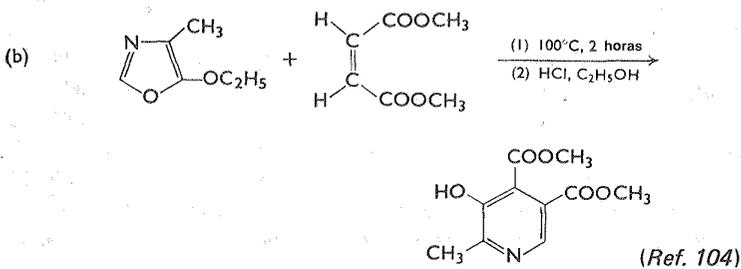
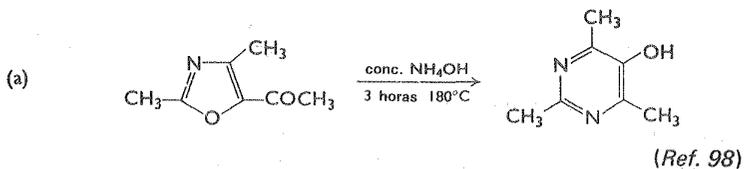
### Ejercicios

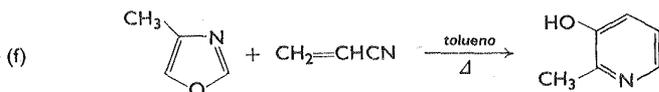
1. Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:





2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones:





(Ref. 106)

## Referencias y notas

- 1) A. Adams y R. Slack, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3061; *Chem. Ind. (Londres)*, **1956**, 1232.
- 2) Es evidente que si X en [7] y [8] es oxígeno o azufre, estos átomos tendrán también un par de electrones ortogonales. No obstante, la basicidad relativa del nitrógeno tendrá la precedencia, como de costumbre.
- 3) Es interesante comparar estos valores con los  $pK_a$  de amoníaco (9.2) y piridina (5.2).
- 4) a) W. Hüchel, J. Datow, y E. Simersbach, *Z. Physik. Chem. (Leipzig)*, **186A**, 129 (1940); b) L. Hunter y J. A. Marriott, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 777.
- 5) H. Hayes y L. Hunter, *ibid.*, **1941**, 1; L. Hunter, *ibid.*, **1945**, 806.
- 6) Para un análisis más profundo del carácter tautómero de imidazoles y pirazoles ver: a) A. R. Katritzky y J. M. Lagowski, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 27 (1963); b) K. Hofmann, *Imidazole and Its Derivatives, Parte 1*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience. Nueva York, 1953, pp. 26-30.
- 7) R. Justoni y R. Pessina, *Gazz. Chim. Ital.*, **85**, 34 (1955).
- 8) R. H. Wiley y P. E. Hexner, *Org. Syn., Coll. Vol. 4*, 351 (1963).
- 9) C. L. Habraken y J. A. Moore, *J. Org. Chem.*, **30**, 1892 (1965).
- 10) Para estudios más extensos de síntesis de isoxazoles ver: a) A. Quilico, *Five- and Six-Membered Compounds with Nitrogen and Oxygen*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1962, Cap. 1; b) R. A. Barness en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, Wiley, Nueva York, 1957, Cap. 7; c) N. K. Kochetkov y S. D. Sokolov, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 365 (1963).
- 11) Para estudios más extensos de síntesis de pirazoles ver: T. L. Jacobs en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, Wiley, Nueva York, 1957, cap. 2.
- 12) K. V. Auwers y W. Schmidt, *Chem. Ber.*, **58**, 528 (1925).
- 13) N. K. Kochetkov, A. N. Nesmeyanov, y N. S. Semenov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk*, **1952**, 87; *Chem. Abst.*, **47**, 2167 (1953).
- 14) H. Bredereck, H. Herlinger, y E. H. Schweizer, *Chem. Ber.*, **93**, 1208 (1960).
- 15) K. v. Auwers y R. Hügel, *J. Prakt. Chem.*, **143**, 157 (1935).
- 16) Para una revisión general de adiciones 1,3-dipolares, ver el capítulo 10.
- 17) A. Quilico y G. Speroni, *Gazz. Chim. Ital.*, **76**, 148 (1946).
- 18) R. Hüttel, *Chem. Ber.*, **74**, 1680 (1941).

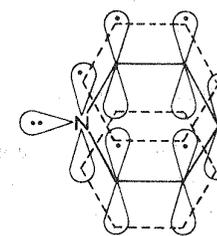
- 19) Ver la nota de pie de página 5 de la referencia 18.
- 20) R. Gösl y A. Menuwes, *Z. Anorg. Allgem. Chem.*, **314**, 334 (1962).
- 21) Para una discusión más extensa por lo que respecta a síntesis de isotiazol, ver R. Slack y K. R. H. Wooldridge, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **4**, 107 (1965).
- 22) A. Adams y R. Slack, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3061. Para extensiones de esta reacción, ver: J. Goerdeler, *et al.*, *Chem. Ber.*, **94**, 2950 (1961); **96**, 526, 944, 1551 (1963).
- 23) F. Hübenett, F. H. Flock, y H. Hofmann, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **1**, 508 (1962); F. Hübenett y H. Hofmann, *ibid.*, **2**, 325 (1963)
- 24) F. Wille, L. Capeller, y A. Steiner, *ibid.*, **1**, 335 (1962).
- 25) R. A. Olofson, J. M. Landesberg, R. O. Berry, D. Leaver, W. A. H. Robertson, y D. M. McKinnon, *Tetrahedron*, **22**, 2119 (1966).
- 26) Para una revisión detallada de síntesis de *imidazoles* ver: a) Ref. 6b; b) E. S. Schipper y A. R. Day, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5. Wiley, Nueva York, 1957, Cap. 4. *Oxazoles*; c) J. W. Cornforth, *ibid.*, Vol. 5, Cap. 5. *Thiazoles*; d) J. M. Sprague y A. H. Land, *ibid.*, Vol. 5, Cap. 8; e) R. H. Wiley, D. C. England, y L. C. Behr, *Org. Reactions*, **6**, 367 (1951).
- 27) D. Davidson, M. Weiss, y M. Jelling, *J. Org. Chem.*, **2**, 319 (1938).
- 28) R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **95**, 2167 (1909).
- 29) S. Gabriel, *Chem. Ber.*, **43**, 1283 (1910).
- 30) D. S. Tartell, H. P. Hirschler, y R. B. Carlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3138 (1950).
- 31) M. Bachstsz, *Chem. Ber.*, **47**, 3163 (1914); ver también Ref 25e, p. 379.
- 32) J. W. Cornforth y H. T. Huang, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1960.
- 33) G. Schwarz, *Org. Syn.*, *Coll. Vol. 3*, 332 (1955).
- 34) J. R. Byers y J. B. Dickey, *ibid.*, *Coll. Vol. 2*, 31 (1943).
- 35) J. W. Cornforth y R. H. Cornforth, *ibid.*, **1947**, 96.
- 36) R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 383 (1949).
- 37) M. P. L. Caton, D. H. Jones, R. Slack, y K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 446.
- 38) I. L. Finar y K. E. Godfrey, *ibid.*, **1954**, 2293.
- 39) A. Quilico y C. Musante, *Gazz. Chim. Ital.*, **71**, 327 (1941).
- 40) O. Rassmann, *Ann. Chem.*, **352**, 158 (1907).
- 41) R. B. Woodward, R. A. Olofson, y H. Mayer, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 1010 (1961).
- 42) a) C. Musante, *Farmaco (Pavia) Ed. Sci.*, **6**, 32 (1951); *Chem. Abstr.*, **45**, 5879 (1951); b) N. K. Kochetkov y E. D. Khomutova, *Zh. Obshch. Khim.*, **28**, 359 (1958).
- 43) J. H. Ridd, *Physical Methods in Heterocyclic Chem.*, **1**, 109 (1963).
- 44) a) I. E. Bababan y F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **121**, 947 (1922); b) R. G. Fargher y F. J. Pyman, *ibid.*, **115**, 217 (1919); c) M. Brickman, M. W. Austin, J. H. Ridd, y B. V. Smith, *Chem. Ind. (Londres)*, **1962**, 1057.
- 45) Comunicación personal de T.D. Breese y J.D. Ridd, como se cita en: W. Adam y A. Grimison, *Tetrahedron*, **22**, 835 (1966), nota 4.

- 46) Las posiciones 4 y 5 son evidentemente equivalentes en el catión simétrico.
- 47) J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 1238.
- 48) R. T. Gillespie, A. Grimison, J. H. Ridd, y R. F. White, *ibid.*, **1958**, 3228.
- 49) R. D. Brown, H. C. Duffin, J. C. Mayhard, y J. H. Ridd, *ibid.*, **1953**, 3937.
- 50) A. Grimison y J. H. Ridd, *ibid.*, **1959**, 3019; *Proc. Chem. Soc.*, **1958**, 256.
- 51) F. L. Pyman y G. M. Timmis, *J. Chem. Soc.*, **123**, 494 (1923).
- 52) J. P. English, J. H. Clark, J. W. Clapp, D. Seeger, y R. H. Ebel, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 453 (1946).
- 53) P. Haake y W. B. Miller, *ibid.*, **85**, 4044 (1963).
- 54) J. H. Clark, J. P. English, P. S. Winnek, K. W. Marson, O. P. Cole, y J. W. Clapp, *ibid.*, **68**, 96 (1946).
- 55) R. Forsyth y F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 397; F. L. Pyman y E. Stanley, *ibid.*, **125**, 2484 (1924); R. L. Grant y F. L. Pyman, *ibid.*, **119**, 1893 (1921).
- 56) M. T. Boger y E. M. Abrahamson, *J. Am. Chem. Soc.*, **44**, 826 (1922); M. T. Bogert y M. Meyer, *ibid.*, **44**, 1568 (1922); M. T. Bogert y H. B. Corbitt, *ibid.*, **48**, 783 (1926).
- 57) J. Lester y R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **101**, 1297 (1912); C. Gränacher y G. Wolf, *Helv. Chim. Acta*, **10**, 815 (1927).
- 58) G. Speroni y E. Giachetti, *Gazz. Chim. Ital.*, **83**, 192 (1953).
- 59) a) W. R. Hatchard, *J. Org. Chem.*, **29**, 660 (1964); b) A. Michaelis, *Ann. Chem.*, **338**, 183 (1905).
- 60) T. E. Young y E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4773 (1951); K. R. Brower, J. W. Way, W. P. Samuels, y E. D. Amstutz, *J. Org. Chem.*, **19**, 1830 (1954).
- 61) I. E. Balaban, *J. Chem. Soc.*, **1930**, 268.
- 62) Para un análisis más profundo acerca de las propiedades de los 2-halotiazoles, ver la referencia 25d, pp 542-4.
- 63) L. Claisen y R. Stock, *Chem. Ber.*, **24**, 130 (1891).
- 64) L. Claisen, *ibid.*, **42**, 59 (1909).
- 65) W. S. Johnson y W. E. Shelberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1745 (1945); W. S. Johnson, J. W. Petersen, y C. D. Gutsche, *ibid.*, **69**, 2942 (1947).
- 66) L. Claisen, *Chem. Ber.*, **36**, 3664 (1903).
- 67) P. Bravo, G. Gaudiano, A. Quilico, y A. Ricca, *Gazz. Chim. Ital.*, **91**, 47 (1961).
- 68) A. Quilico, R. Fusco, y V. Rosnati, *ibid.*, **76**, 30 (1946).
- 69) J. P. Wibaut, *Chem. Ber.*, **72**, 1708 (1939); J. P. Wibaut y H. E. Hansen, *Rec. Trav. Chim.*, **53**, 77 (1934).
- 70) F. Hübenett, F. H. Flock, W. Hansel, H. Heinze, y H. Hofmann, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **2**, 714 (1963).

- 71) S. D. Sokolov y N. K. Kochetkov, *Zh. Obshch, Khim.*, **33**, 1192 (1963).
- 72) H. R. Snyder, F. Verbanac, y D. B. Bright, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3243 (1952).
- 73) D. Buttimore, D. H. Jones, R. Slack, y K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2032; D. H. Jones, R. Slack, y K. R. H. Wooldridge, *ibid.*, **1964**, 3114.
- 74) R. Breslow y E. McNelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3080 (1959).
- 75) R. P. Kurkijy y E. V. Brown, *ibid.*, **74**, 6260 (1952).
- 76) C. G. Overberger, J. C. Salamone, y S. Yaroslavsky, *J. Org. Chem.*, **30**, 3580 (1965).
- 77) G. F. Duffin, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **3**, 1 (1964).
- 78) R. Breslow y E. McNelis, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2394 (1960); R. Breslow, *ibid.*, **80**, 3719 (1958) y artículos anteriores de esta serie.
- 79) R. A. Olofson, W. R. Thompson, y J. S. Michelman, *ibid.*, **86**, 1865 (1964).
- 80) a) R. B. Woodward y D. J. Woodman, *J. Org. Chem.*, **31**, 2039 (1966); b) R. B. Woodward y D. J. Woodman, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3169 (1966).
- 81) a) R. B. Woodward y R. A. Olofson, *ibid.*, **83**, 1007 (1961); b) C. H. Li, D. Chung, J. Ramachandran, y Gorup, *ibid.*, **84**, 2460 (1962); c) P. G. Katsoyannis y M. Tilak, *ibid.*, **85**, 4028 (1963).
- 82) G. M. Clarke y P. Sykes, *Chem. Commun.*, **1966**, 370.
- 83) Para un resumen reciente de los datos existentes sobre este tema ver: A. R. Katritzky y J. M. Lagowski, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 27 (1963).
- 84) J. Goerdeler, *Angew. Chem.*, **74**, 498 (1962); J. Goerdeler y W. Mittler, *Chem. Ber.*, **96**, 944 (1963).
- 85) A. Hantzsch, *ibid.*, **60**, 2537 (1927).
- 86) J. Tcherniac, *J. Chem. Soc.*, **115**, 1071 (1919).
- 87) H. Schenkel y M. Schenkel-Rudin, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 924 (1948).
- 88) C. Musante y S. Fatutta, *Gazz. Chim. Ital.*, **88**, 879 (1958).
- 89) H. Erlemeyer, O. Webwe, P. Schmidt, G. Küng, Zinsstag, y B. Prijs, *Helv. Chim. Acta.*, **31**, 1142 (1948).
- 90) A. Quilico y C. Musante, *Gazz. Chim. Ital.*, **72**, 399 (1942).
- 91) W. Lampe y J. Smolinska, *Bull. Acad. Polon. Sci.*, **5**, 835 (1957); *Chem. Abstr.*, **52**, 6319 (1958).
- 92) H. A. Staab, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **1**, 351 (1961).
- 93) a) R. Paul y G. W. Anderson, *J. Org. Chem.*, **27**, 2094 (1962); b) *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4569 (1960).
- 94) J. Elguero y R. Jacquier, *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 610.
- 95) R. Cramer y W. R. McClellan, *J. Org. Chem.*, **26**, 2976 (1961).
- 96) B. M. Lynch y Y. Hung, *Can. J. Chem.*, **42**, 1605 (1964).
- 97) P. W. Alley y D. A. Shirley, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6271 (1958).
- 98) A. Dornow y H. Hell, *Chem. Ber.*, **93**, 1998 (1960).

## El grupo de las piridinas

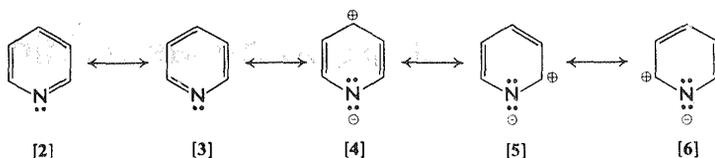
La piridina [1] es el sistema heterocíclico que se parece más al benceno en términos de estructura y estabilidad general. Por ejemplo, la piridina, al igual que el benceno, es muy resistente a la oxidación y se emplea con frecuencia como disolvente junto con agentes oxidantes como el trióxido de cromo para efectuar la



oxidación de moléculas orgánicas.<sup>1</sup> La conjugación cíclica en [1] se deduce por su energía de estabilización de 21 kilocalorías por mol<sup>2</sup>, y por las longitudes del enlace C-C y C-N que son intermedias entre las observadas para dobles enlaces y enlaces sencillos auténticos.<sup>3</sup> Estas dimensiones moleculares denotan que los 5

átomos de carbono y el átomo de nitrógeno se encuentran situados en un plano hexagonal en el cual todos los átomos tienen hibridación trigonal ( $sp^2$ ), de manera que los 6 electrones  $p-\pi$  se encuentran disponibles para formar un orbital molecular deslocalizado y estable, como se muestra en [1]. En este ordenamiento el orbital restante  $2p$  del átomo de nitrógeno se encuentra perpendicular a este orbital molecular, por lo que hay un par de electrones disponibles para efectuar otro enlace adicional. En realidad la piridina es débilmente básica ( $pK_a = 5.2$ ), factor que afecta profundamente sus propiedades químicas.

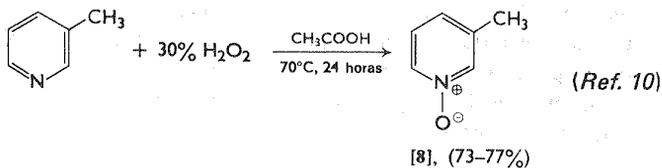
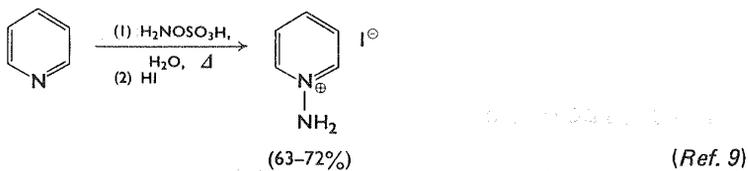
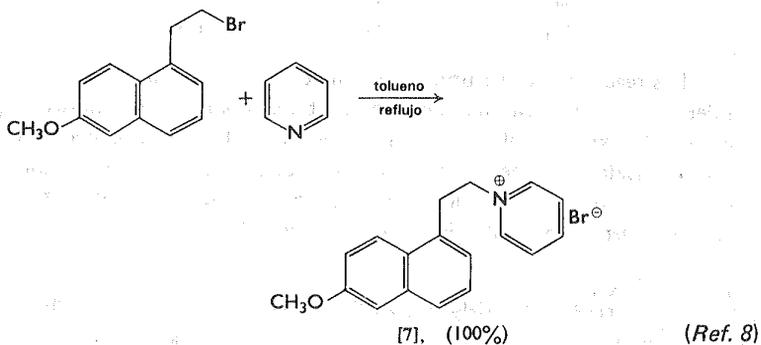
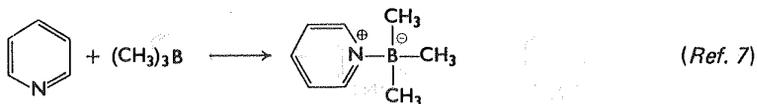
Otra descripción de la piridina desde el punto de vista del enlace valencia, considera las estructuras [2]-[6], como híbridos de resonancia. Se cree que



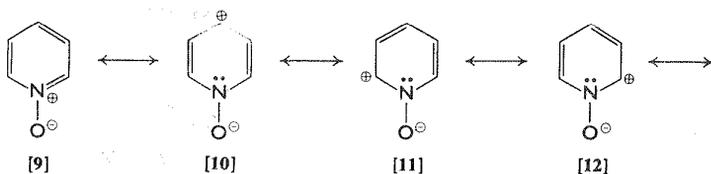
los zwitteriones, en este caso, contribuyen sustancialmente al híbrido, especialmente debido al gran momento dipolar de esta sustancia, 2.26D,<sup>4</sup> que es notablemente mayor al de la piperidina (1.17D), su equivalente perhidrogenado. Basándose en estas estructuras de resonancia, conviene observar que el átomo de nitrógeno relativamente más electronegativo, produce mediante la atracción de electrones una deficiencia de carga en los átomos de carbono del anillo. Este efecto contrasta en forma directa con las observaciones previamente explicadas en el caso de los pirroles y azoles, en los cuales los átomos de carbono del anillo tienen mayor densidad electrónica (ver páginas 114, 191). La influencia de sustracción de electrones del heteroátomo es el principal factor para explicar las diferencias de reactividad de las piridinas.

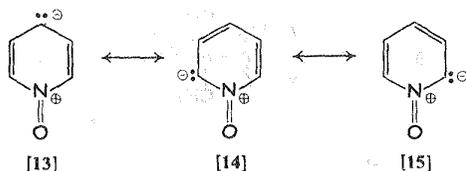
El átomo de nitrógeno de la piridina posee un par de electrones que no es necesario para estabilizar al sistema aromático; en consecuencia, las piridinas pueden protonarse para formar los ácidos conjugados correspondientes o iones piridinio. Se esperaría que la fuerza básica de las diferentes piridinas debería variar según la naturaleza de los sustituyentes del anillo; los grupos donadores de electrones aumentarían el valor del  $pK_a$ , mientras que los grupos atrayentes de electrones lo disminuirían, que es lo que se observa.<sup>5</sup> Por ello, las piridinas pueden formar complejos con gran diversidad de ácidos de Lewis, reaccionar con agentes alquilantes para dar sales de piridinio como [7],<sup>6</sup> y pueden oxidarse con formación N-óxidos de piridina (por ejemplo, [8]) mediante tratamiento con perácido.

Desde el punto de vista estructural, los N-óxidos de la piridina constituyen unos compuestos en particular interesantes porque tienen la capacidad de aumentar la intensidad electrónica en diversas posiciones del anillo, o a la inversa, dependiendo del reactivo frente al cual se encuentre. Este fenómeno se hace evidente

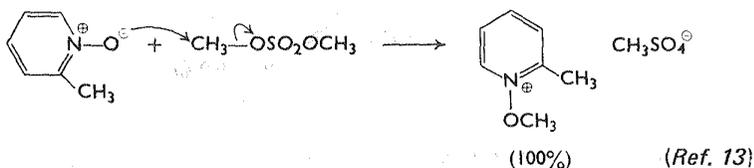


en las estructuras [9]-[15] que contribuyen al híbrido de resonancia. Al igual que en el caso de la piridina, las formas dipolares tienen considerable importancia; además, el momento dipolar (4.24D)<sup>11</sup> y el pK<sub>a</sub> (0.79)<sup>12</sup> del N-óxido de piridina sugieren que las estructuras [13]-[15] son de importancia comparable a las fórmulas [9]-[12].



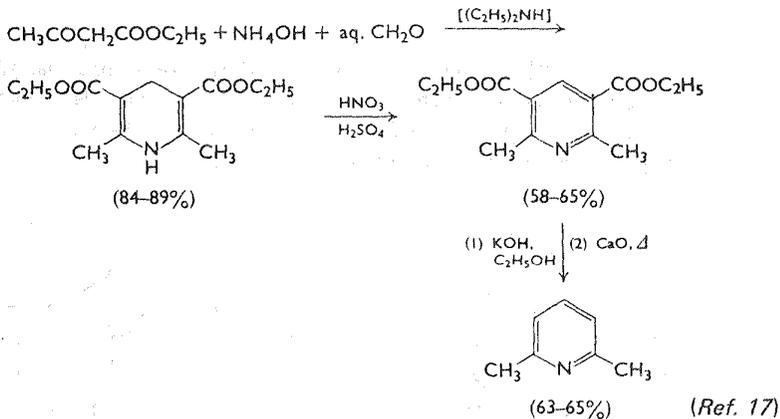


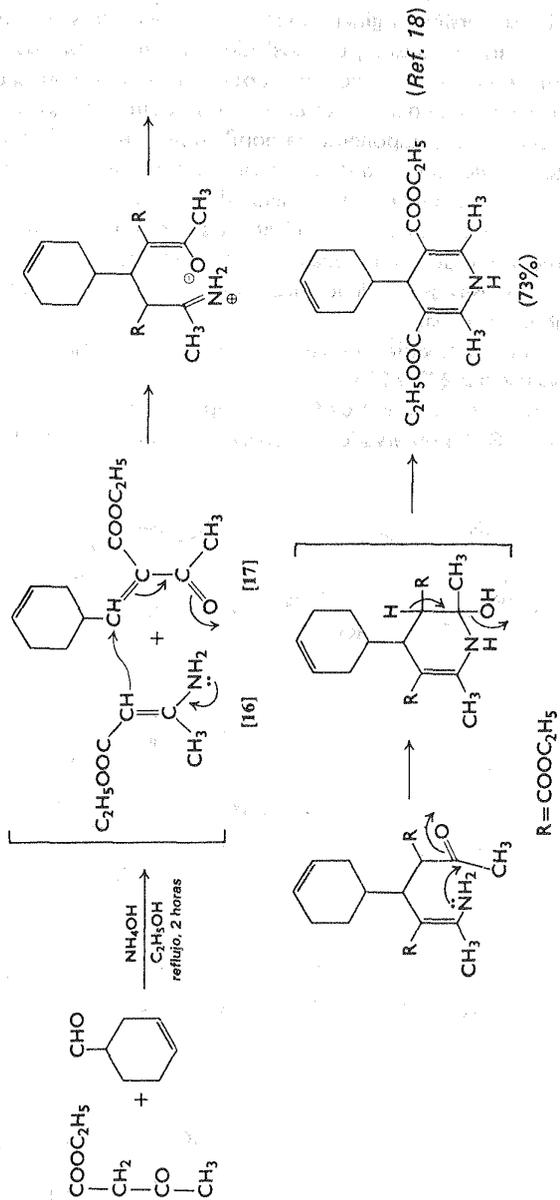
Las reacciones de sustitución del anillo en los N-óxidos de la piridina se considerarán con posterioridad en este capítulo. Según las estructuras [9]-[12], el átomo de oxígeno del N-óxido debe ser capaz de funcionar como nucleófilo; esta capacidad se hace evidente en las reacciones de N-óxidos de piridina con gran variedad de agentes alquilantes, cuyo resultado es un desplazamiento de tipo  $S_N2$  para formar sales de N-alcoxipiridinio.



## MÉTODOS DE SÍNTESIS

La piridina y muchos de sus derivados se pueden obtener a partir del alquitrán de hulla.<sup>14</sup> Esto es muy conveniente porque en la actualidad no existe una síntesis práctica a gran escala para la obtención de piridina. Aunque se conocen diversos métodos de síntesis para obtener derivados de la piridina,<sup>14</sup> muchas de las piridinas se obtienen con mayor facilidad mediante sustitución directa de otras más sencillas<sup>15</sup>; no obstante, muchos de estos métodos tienen interés sintético más general.

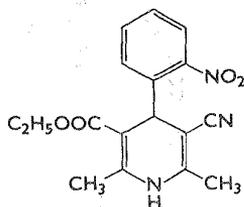
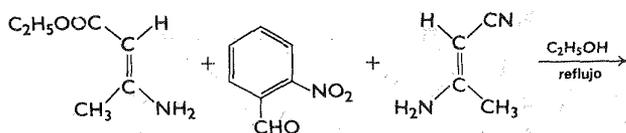




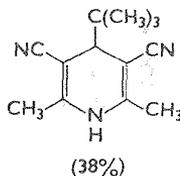
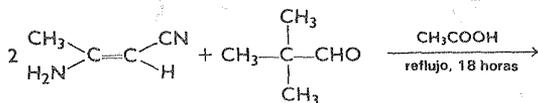
Tal vez la única excepción a la conclusión anterior sea la síntesis de Hantzsch,<sup>16</sup> la cual con sus diversas ramificaciones constituye un método de reacción de validez general. En su versión original, la síntesis de Hantzsch se efectúa mediante condensación de un  $\beta$ -ceto éster, un aldehído y amoníaco para dar una dihidropiridina que se oxida a continuación para obtener la piridina correspondiente. La condensación inicial, que permite obtener la dihidropiridina, procede mediante formación inicial de un componente carbonílico  $\beta$ -amino- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado [16] y un compuesto 1,3 dicarbonílico de alquilidino o arilideno [17]; la formación de estos componentes es seguida de una adición de tipo Michael, en la cual participa un carbono  $\beta$  de la enamina rico en electrones como nucleófilo; la reacción se completa como se muestra en la ecuación. Aunque las estructuras del tipo [16] y [17] no han sido aisladas en dichos procesos, se sabe que interactúan para dar lugar a 1,4 dihidropiridina.

Se conocen muchas variaciones en la reacción de Hantzsch, y se dan algunos ejemplos en las páginas 230 y 231.

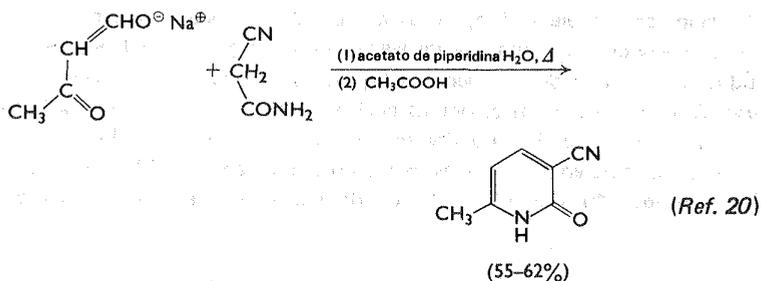
El mecanismo de oxidación de las dihidropiridinas ha sido aclarado en parte recientemente.<sup>18</sup> Se ha observado que cuando la dihidropiridina tiene una posi-



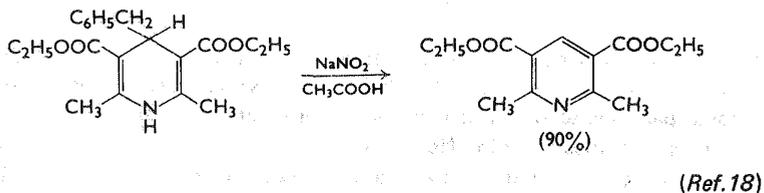
(Ref. 19)



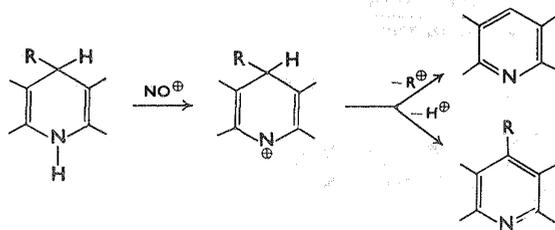
(Ref. 18)



ción 4 un sustituyente donador de electrones de capacidad moderada o fuerte, dicho grupo es eliminado en el curso de la oxidación. Estos resultados parecen estar de acuerdo con un mecanismo en el cual se expulsa este sustituyente como



una especie con carga positiva (ion carbonio). En la siguiente ecuación se muestra otra ruta posible.



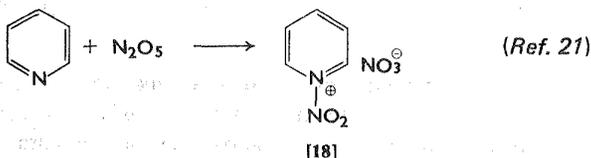
La desalquilación o pérdida del protón dependerá de la estabilidad del ion carbonio incipiente y el tamaño estérico de los grupos en las posiciones 3,4 y 5.<sup>18</sup>

## REACCIONES

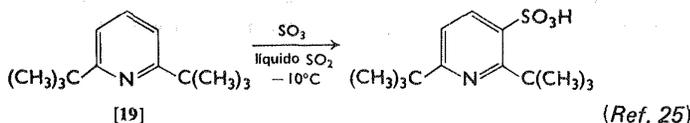
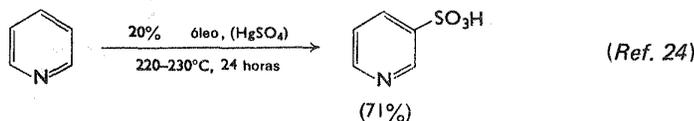
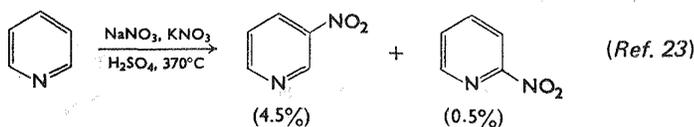
### Sustitución electrofílica

La sustitución electrofílica de la piridina por lo general puede llevarse a cabo sólo en condiciones drásticas. Aunque existe la posibilidad de que la piridina

reaccione con un electrófilo, ya sea como molécula neutra o como ácido conjugado, esta opción casi nunca se aprovecha porque el par de electrones no compartidos en el átomo de nitrógeno es la posición de mayor reactividad ante una especie con carga positiva, por lo cual se favorece cinéticamente la formación inicial de una sal de piridinio. Por ejemplo, la acción de pentóxido de dinitrógeno sobre la piridina en condiciones neutras produce tan sólo [18].<sup>21</sup> La sustitución de un grupo  $=\overset{\oplus}{\text{N}}\text{H}$  por una parte  $=\text{CH}$ -del benceno se ha estimado que produce

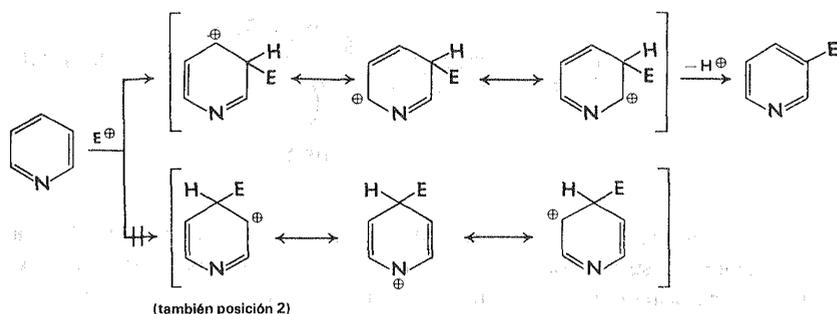


una desactivación hacia el ataque electrofílico del orden de  $10^{-12}$  a  $10^{-18}$ .<sup>22</sup> Esta disminución de la reactividad de la piridina se refleja en las condiciones necesarias para que se efectúe la reacción con entidades con carga positiva como se ve en los siguientes ejemplos. No obstante, cuando las posiciones 2 y 6 del anillo de la piridina se encuentran sustituidas con grupos voluminosos como en [19], la coordinación en el átomo de nitrógeno se encuentra estéricamente impedida y



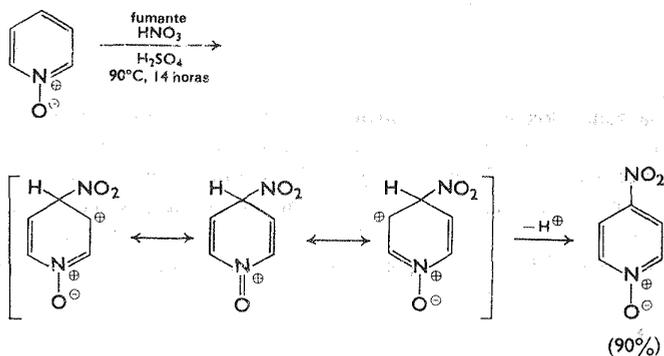
la sustitución se produce sobre la base de piridina libre en condiciones bastante suaves. De esta manera se demuestra el fuerte efecto desactivante.

La sustitución electrofílica de piridina e iones piridinio, se produce de preferencia en la posición 3 debido al estado de transición que es más favorable



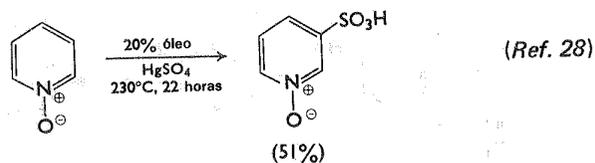
desde el punto de vista energético y que se produce cuando el ataque se efectúa en dicha posición. Así, la localización de una carga positiva parcial sobre el átomo de nitrógeno electronegativo y que ha menudo soporta una carga positiva (lo cual podría ocurrir cuando la sustitución se efectúa en las posiciones 2 y 4) sirve tan sólo para aumentar la energía de ese estado de transición en particular en relación con la ruta de sustitución en posición 3, en la cual no se presenta dicho fenómeno.

El ataque electrofílico sobre el N-óxido de la piridina puede producirse en la posición 3 o en la 4 dependiendo de que la reacción se efectúe con una base libre o con el ácido conjugado. La nitración de esta sustancia se efectúa mediante

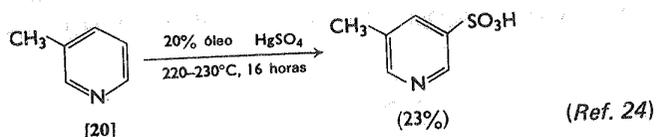
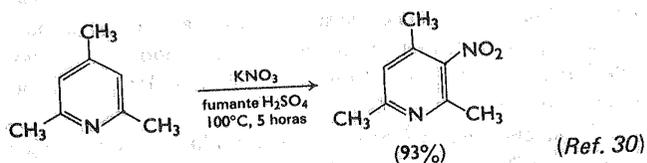


(Ref. 27)

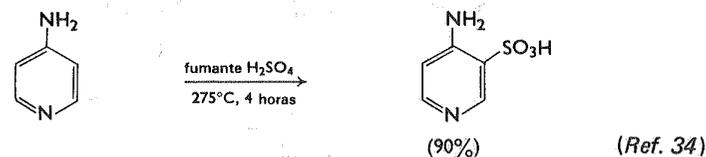
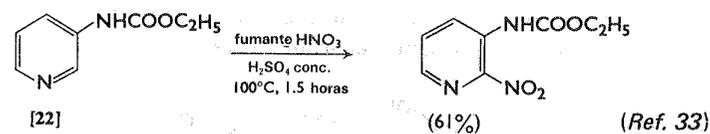
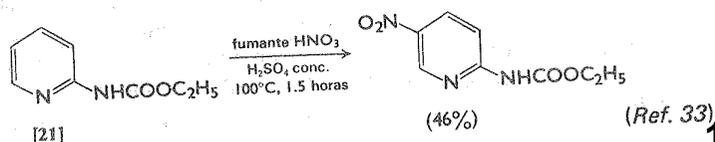
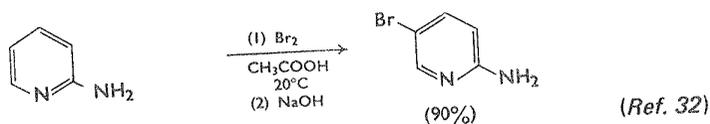
ataque sobre la base libre<sup>26</sup> y ocasiona la formación rápida del derivado nitrado en posición 4. Cuando esta posición está ocupada la nitración no se produce. La sulfonación, por el contrario, se produce con dificultad en la posición 3; al parecer en ácido sulfúrico fumante se produce coordinación del N-óxido con trióxido de azufre y este sustrato se comporta como una sal de piridinio típica.<sup>29</sup>



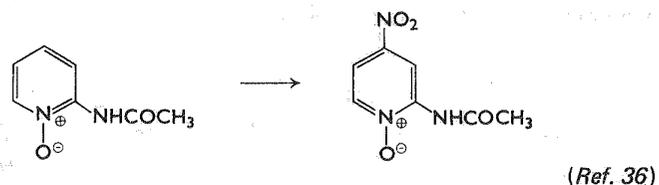
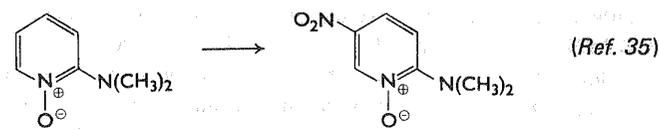
Se ha observado que los sustituyentes alquilo activan al grupo de la piridina favoreciendo la sustitución electrofílica. En general, el átomo de nitrógeno heterocíclico sigue siendo la influencia orientadora que predomina, como se ve en el caso de [20]. Lo mismo es válido en el caso de los N-óxidos.<sup>31</sup> La sustitución posterior de piridinas halogenadas también está controlada por el centro heterocíclico.



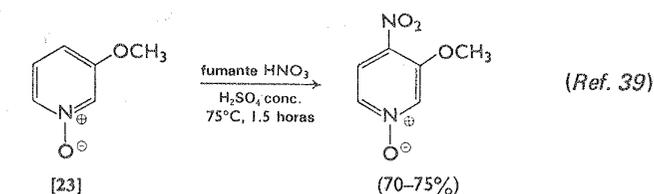
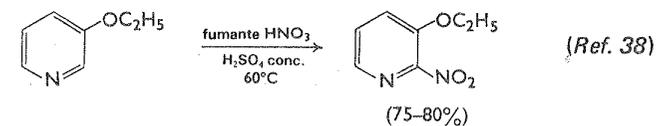
Analizando los procesos electrofílicos conocidos que se efectúan con aminopiridinas, se observa que los sustituyentes amino ejercen el efecto orientador dominante. Un grupo 2-amino dirige al electrófilo entrante predominantemente a la posición 5, mientras que un grupo 3-amino orienta a la sustitución en posición 2, y un grupo 4-amino dirige el ataque a la posición 3. Se puede observar en los compuestos [21] y [22] que los grupos carbamilo (y también acetamido)



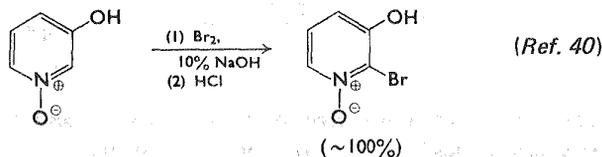
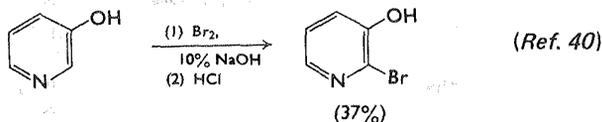
suelen ser igualmente eficaces para controlar el proceso de sustitución. Este no es el caso de los N-óxidos correspondientes en donde el orden de poder direccional parece ser  $\text{NR}_2 > \overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{O}} > \text{NHCOR}$ , como se ilustra en los siguientes ejemplos.



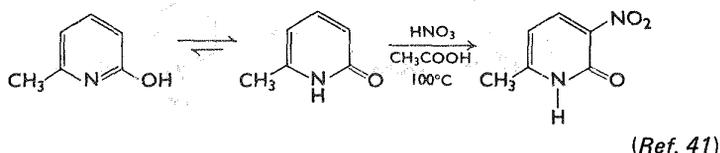
Los anillos de piridina que tienen grupos alcóxido se comportan de manera similar.<sup>37</sup> No obstante, mientras que el sustituyente éter controla la sustitución posterior en la serie de las piridinas, la capacidad direccional del grupo del N-óxido excede a la del grupo alcóxido en los productos oxidados, como [23].



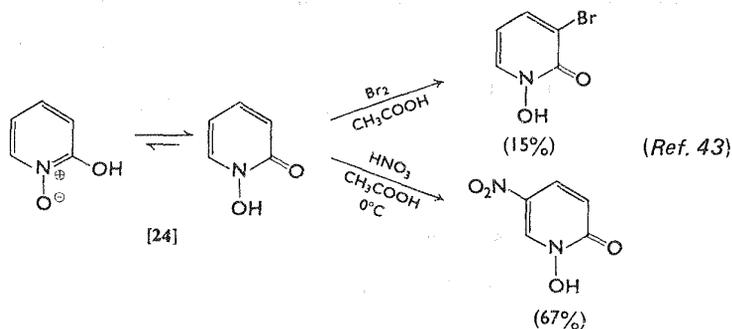
En el caso del grupo oxhidrilo en 3, este sustituyente tiene bastante fuerza y su influencia directriz predomina en ambas series.



Como se observará (ver página 249), las 2-y 4-hidroxipiridinas y sus N-óxidos, son únicos porque en su estado basal estas sustancias existen predominantemente en forma de piridonas tautómeras. Como era de esperarse, esta condición se refleja en su reactividad y en la posibilidad de que puedan reaccionar como cualquiera de las especies estructurales. Por ejemplo, las 2-piridonas experimentan un ataque preferencial en la posición 3, lo cual contrasta de modo notable con el comportamiento de los derivados 2-alcóxido relacionados (en los cuales suele observarse la sustitución en la posición 5).



Las N-aquil-2-piridonas (que no pueden tautomerizarse) también se sustituyen en posición 3.<sup>42</sup>



El N-óxido de 2-hidroxipiridina (N-Hidroxi-2-piridona) [24] experimenta bromación para dar el derivado 3-bromado y al someterse a nitración, se observa una sustitución en posición 5. En esta última reacción es probable que participe el ácido conjugado de [24].

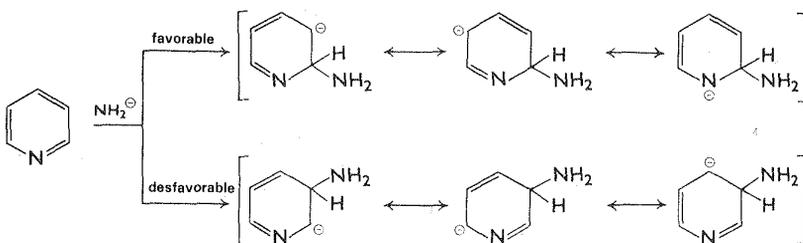
Las 4-piridonas y las N-hidroxi-4-piridonas se comportan como era de esperarse y suelen experimentar sustitución en posiciones 3 y 5.<sup>31</sup>

Los sustituyentes electrofílicos como los grupos nitro y carboxilo desactivan al anillo de piridina lo suficiente, de modo que impiden ataques electrofílicos posteriores. Esta falta de reactividad puede invertirse si además de la función desactivadora existe algún grupo activador como el oxhidrilo o el amino. Las piridinas y sus N-óxidos es evidente que carecen de la reactividad necesaria para interactuar con los electrófilos más débiles del tipo generado en las reacciones de Friedel-Crafts y Vilsmeier.

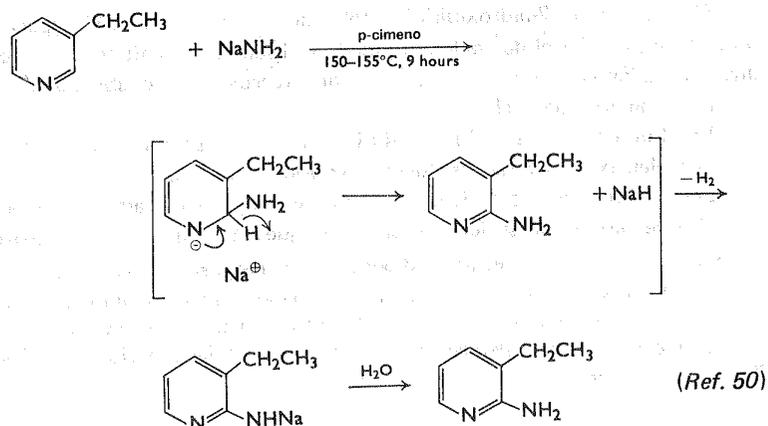
### Sustitución nucleofílica

En cualquier estudio de la sustitución nucleofílica de la piridina y sus derivados, es importante reconocer las dos posibles rutas mecánicas mediante las cuales se efectúa el proceso, es decir mediante el mecanismo de adición-eliminación,<sup>31,45</sup> o mediante eliminación-adición, también llamado mecanismo de heterina.<sup>46</sup> Estos dos tipos de mecanismos se explican a continuación.

Las reacciones de desplazamiento nucleofílico en el núcleo de la piridina se efectúan con relativa facilidad. Una reacción de gran utilidad de este tipo es la síntesis de piridinas a partir de aminopiridinas y amidas de metales alcalinos (reacción de Tschitschibabin<sup>47</sup>).<sup>48</sup> Se observa ataque en las posiciones 2 ó 6, a menos que estén ocupadas, con formación de 4-aminopiridinas (en estos casos se suelen requerir temperaturas mayores). La pronunciada reactividad de las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  se puede atribuir al hecho de que la adición en estas posiciones permite que la carga negativa resida parcialmente sobre el átomo de nitrógeno elec-

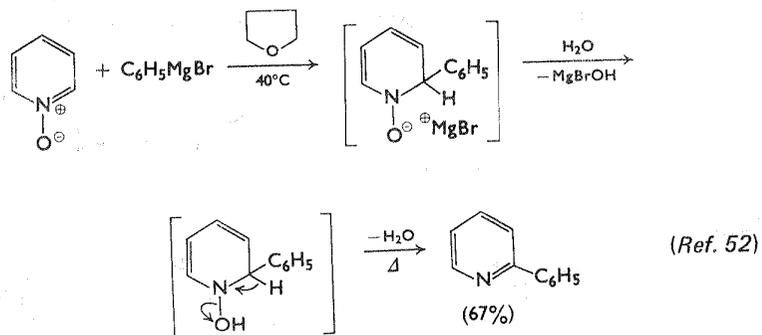
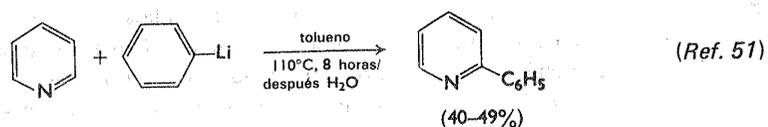


tronegativo. La naturaleza detallada de los siguientes pasos en esta reacción de aminación aún no ha sido esclarecida.<sup>49</sup> No obstante el mecanismo que se ilustra indica una de las maneras en las cuales puede terminar la reacción, con libera-

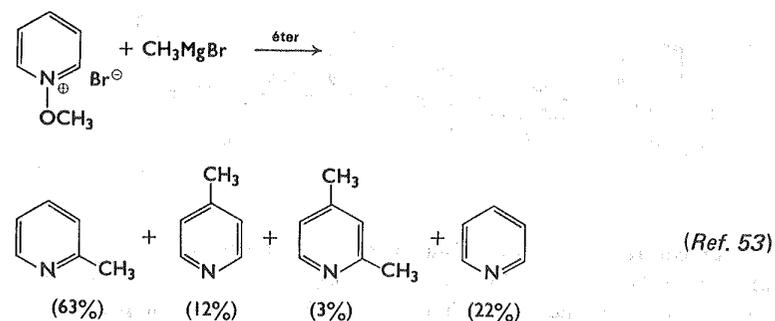


ción de hidrógeno. La utilidad de la reacción de aminación reside en la gran variedad de derivados que se pueden obtener con facilidad a partir de aminopiridinas.

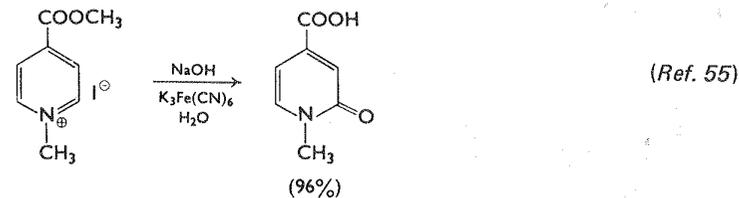
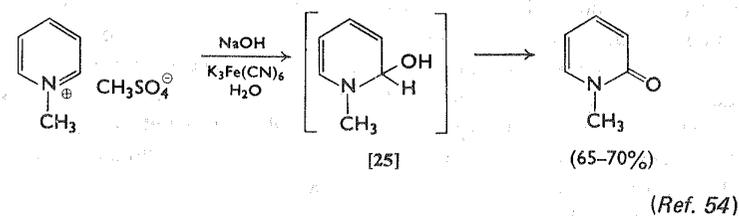
Los reactivos de Grignard y de organolitio reaccionan en forma similar con las piridinas; los compuestos de litio se emplean de preferencia porque su nucleofilia es mayor. La interacción de N-óxidos de piridina y sales de alcoxipiridinio



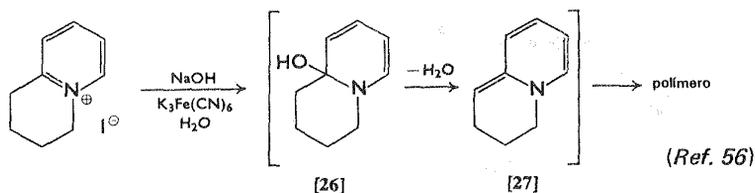
con compuestos organometálicos de este tipo produce también piridinas sustituidas. En general, suelen predominar los productos que se derivan del ataque del nucleófilo a la posición 2.



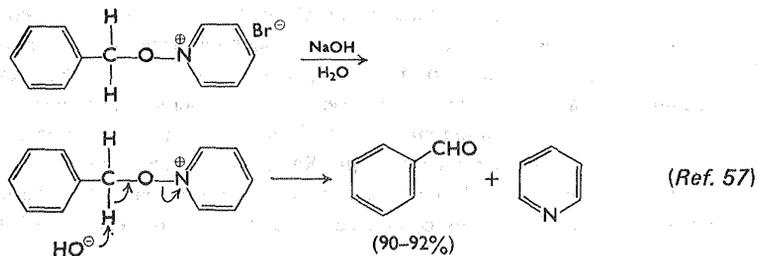
Algunos nucleófilos más débiles como el ion hidróxido reaccionan con piridinas sólo en condiciones forzadas. Nucleófilos más débiles como los iones cianuro o halogenuro no reaccionan con la piridina, pero atacan con facilidad a las sales de piridinio y de alcoxipiridinio. La aplicación más conocida del hidróxido como nucleófilo reside en su empleo en la oxidación con ferricianuro alcalino para obtener 2-piridonas a partir de sales de piridinio. Estas conversiones se efectúan mediante un ataque nucleofílico inicial en la posición 2 que es muy deficiente de electrones en la sal de piridinio, para dar una pseudobase (por ejemplo [25]) que



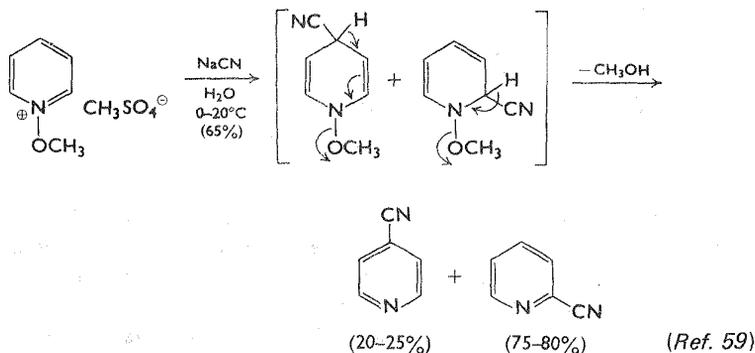
se oxida subsecuentemente mediante el ion ferricianuro en una serie de transferencias de un electrón. No obstante esta reacción no es aplicable a las sales de  $\alpha$ -alquilo-piridinio, debido a que el ataque del ion hidróxido en el carbono que tiene al sustituyente alquilo es favorecido cinéticamente, y el intermediario [26] elimina con rapidez agua para dar una base anhidra [27] que se polimeriza a continuación.

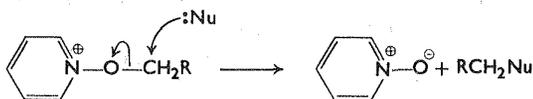
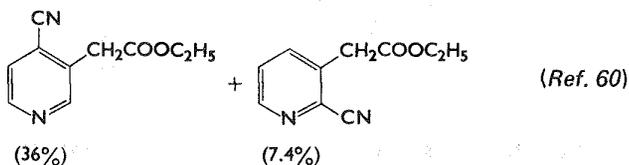
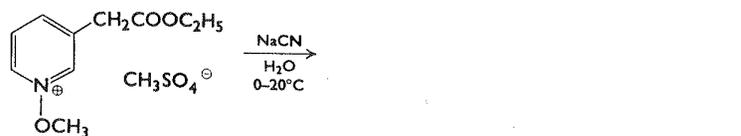
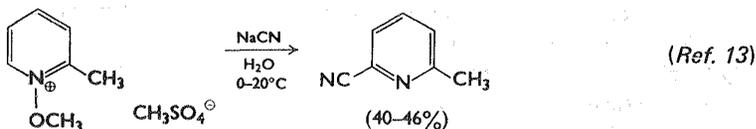
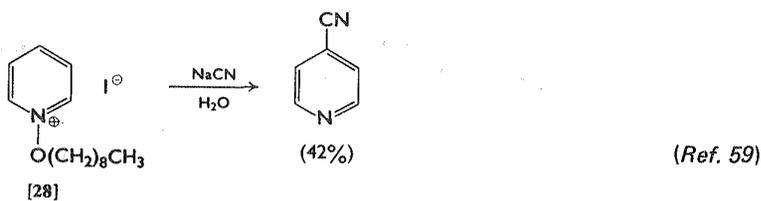


En contraste, las sales de N-alcoxipiridinio se descomponen en presencia de álcali para dar un aldehído y la piridina original. En este caso el ion hidróxido funciona no como nucleófilo sino como una base que atrae un protón del átomo adyacente al oxígeno. Otras bases suelen actuar a veces de manera similar.<sup>5,8</sup> La



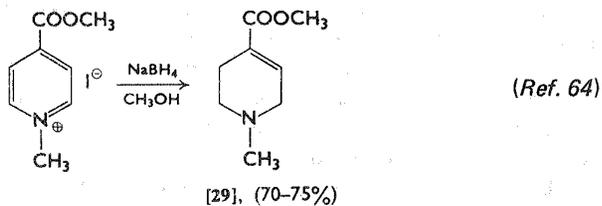
sustitución nucleofílica se produce con el ion cianuro. En general, suele predominar el ataque en la posición 2 a excepción de los casos en que el sustituyente 1 es de gran tamaño, como en [28], o en el caso de derivados con sustituyentes de posición 3, en los cuales se obtiene 4-cianopiridinas en mayor proporción.<sup>59-61</sup> Esta inversión de la tendencia en los últimos ejemplos se puede atribuir a la influencia estérica combinada de los sustituyentes en posición 1 y 3 que retardan en forma notable la velocidad de ataque del nucleófilo en la posición  $\alpha$ . Si, como se cree, el ataque del ion cianuro es reversible, entonces las estructuras de los nitrilos reflejan las estabilidades de los estados de transición que llevan a ellos.

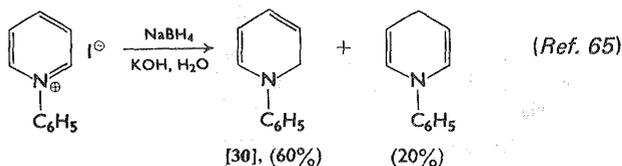




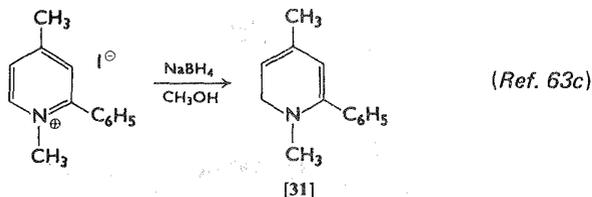
Las sales de aloxipiridinio en ocasiones reaccionan con nucleófilos como el tiofenóxido y los iones acetato, y anilinas, de modo que se produce un desplazamiento del N-óxido.<sup>62</sup>

Los iones piridinio se reducen con rapidez mediante iones borohidruro para dar 1,2,5,6-tetrahidropiridinas como [29], aunque en algunos casos se han obtenido 1,2,- y también 1,4-dihidropiridinas.<sup>63</sup> El mecanismo para estas conversiones

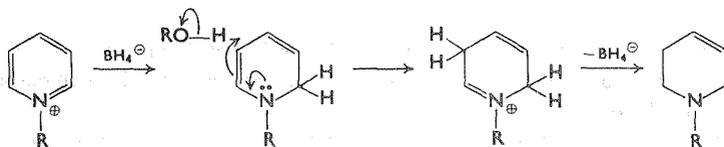




incluye el ataque nucleofílico inicial y reversible del ion hidruro generalmente en posición 2 (que es favorecido desde el punto de vista cinético), para generar 1,2-dihidropiridina. En ausencia de factores estéricos de importancia, estas diaminas experimentan protonación por el disolvente en el centro del sistema conjugado,<sup>63c</sup> como se ilustra, para dar una sal de imonio que a su vez se reduce



rápida en presencia del borohidruro. La velocidad del ataque electrofílico del disolvente sobre el intermediario de 1,2-dihidropiridina al parecer es retardada considerablemente por los factores electrónico y estérico. Por ejemplo, en el caso de [30], el par de electrones del nitrógeno se encuentra suficientemente estabili-



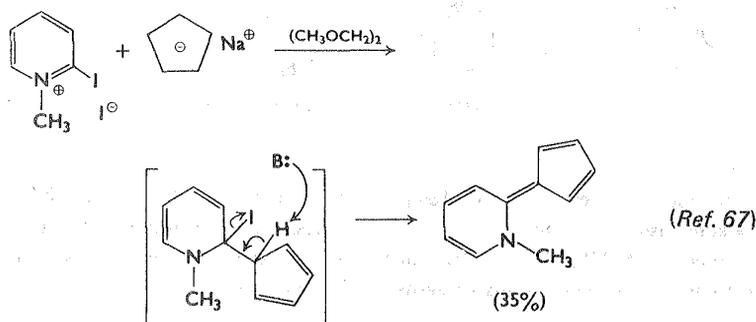
zado por el sustituyente fenilo para hacer que la energía del ataque del disolvente sea desfavorable. Y el impedimento estérico, como en el caso de sustituyentes metilo y fenilo [31], evita que el disolvente se aproxime a la posición 3, lo cual permite aislar este intermediario dihidrogenado.

El desplazamiento de iones halogenuro en piridinas sustituidas también refleja los efectos de activación del átomo de nitrógeno de la piridina hacia la sustitución nucleofílica. Si bien las 3-halopiridinas suelen ser inertes a la sustitución directa, los sustituyentes halogenados en posición 2 y 4 son muy reactivos. Los datos de la tabla 7.1 indican que la posición 4 es más reactiva por un pequeño margen.

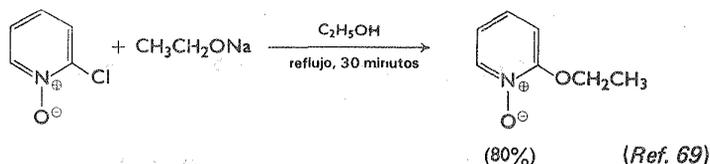
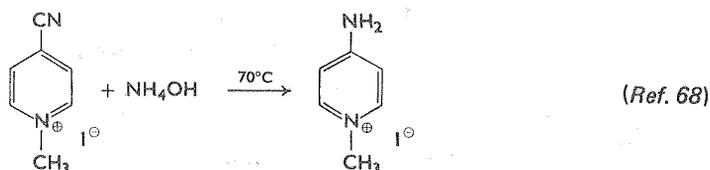
**TABLA 7.1** ■ Reacción de cloropiridinas con etóxido de sodio en etanol a 20°C<sup>66</sup>

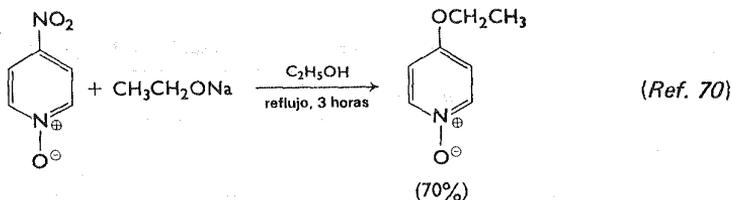
Isómero	$k$ , litros mol <sup>-1</sup> seg <sup>-1</sup>	$E^*$ , Kcal/mol
2-cloropiridina	$2.2 \times 10^{-9}$	26.8
4-cloropiridina	$8.7 \times 10^{-8}$	20.9

Como se había anticipado, las sales de piridinio apropiadamente sustituidas, y los N-óxidos de piridina, tienen reactividad aún mayor. La facilidad con que se efectúan estos procesos se demuestra en los siguientes ejemplos. Los derivados con sustituyentes en posición 3 no reaccionan en estas condiciones.

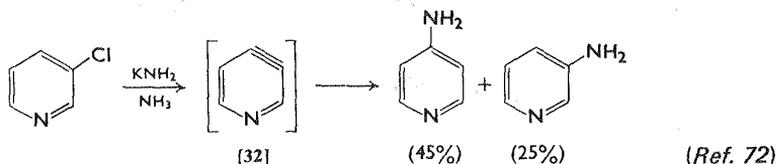


Como se ha dicho con anterioridad, las 2-halopiridinas experimentan sustitución nucleofílica exclusivamente mediante mecanismo de adición-eliminación para dar productos sin transposición. Cuando se tratan las 3 y 4 halopiridinas con nucleófilos fuertemente básicos suelen obtenerse productos con transposición. Estos resultados se han interpretado en términos de los intermediarios de la piridina,<sup>46</sup> que formalmente son análogos al benceno.<sup>71</sup>

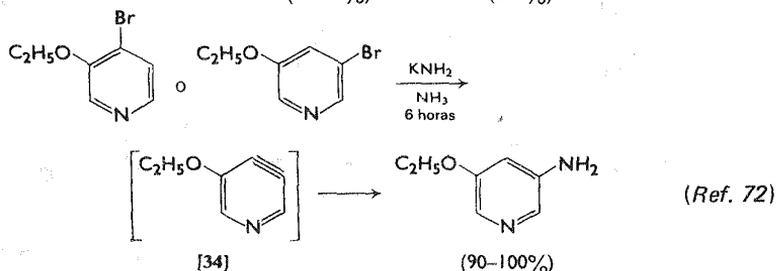
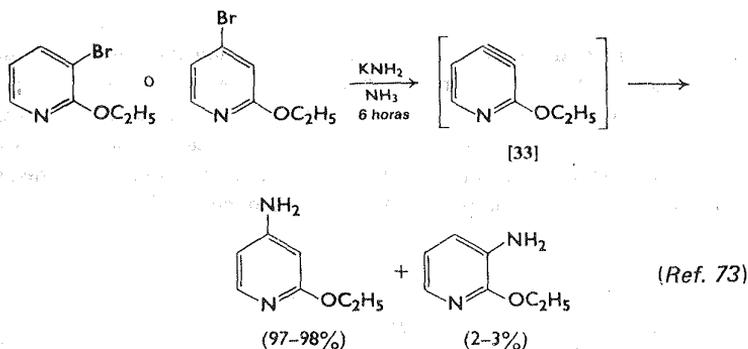


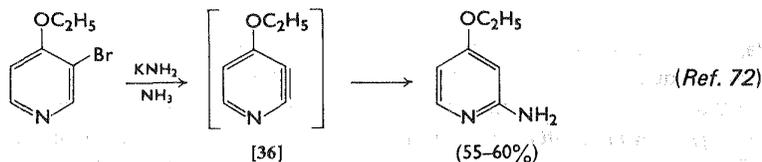
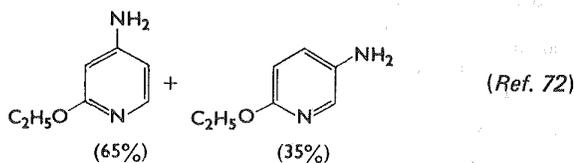
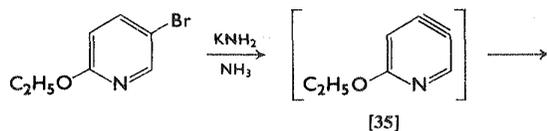


En los ejemplos citados se pueden observar algunas generalidades; al efectuar la aminación de 3-halopiridinas se obtiene 3,4-piridina y no 2,3 piridina (por ejemplo, [32], [34] y [35]), excepto cuando el primer tipo de especies no puede

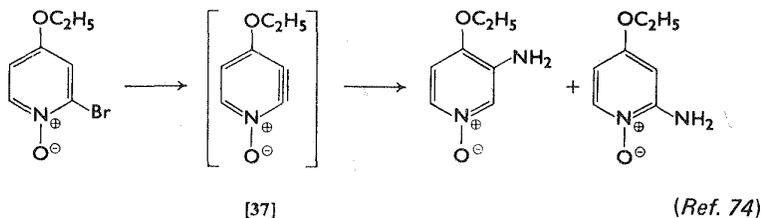


formarse como en el caso de [36]. Las velocidades de adición para [33] y [34] pueden asociarse con un fuerte efecto direccional a posición meta del grupo alcóxido; las 2,3-piridinas son atacadas en el carbono 2 sin tener en cuenta el carácter electrónico del sustituyente en el carbono 4.





Se ha empleado un razonamiento mecánico semejante para explicar ciertas transposiciones observadas en las series de los N-óxidos de la piridina. En el caso de [37], la adición del ion amida al N-óxido de la piridina se ve influida no sólo



por el efecto inductivo del grupo etóxido sino también por la función de N-óxido, lo cual provoca adición en posiciones 2 y 3.

### Sustitución por radicales<sup>75</sup>

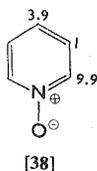
Aunque la fenilación de piridinas por radicales libres se ha estudiado en detalle (tabla 7.2), existen muy pocos estudios adicionales de este tipo.<sup>31</sup> Con referencia a la tabla 7-2, se puede observar que las proporciones de piridinas feniladas son comparables a pesar del origen de los radicales fenilo, y se ve que

TABLA 7-2 ■ Fenilación de la piridina con radicales libres

Fuente de radicales	Temperatura °C	Proporción de isómeros %			Factores de velocidad parcial			Tasa de velocidades k py/C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
		2-	3-	4-	f <sub>2</sub>	f <sub>3</sub>	f <sub>4</sub>	
Peróxido de benzoílo <sup>76</sup>	80	58	28	14	1.8	0.87	0.87	1.04
Peróxido de benzoílo <sup>77</sup>	105	54	32	14	No determinado			
Tetrabenzoato de plomo <sup>77</sup>	105	52	32	14	No determinado			
Electrólisis de ácido benzoico <sup>78</sup>	15-20	56	35	9	No determinado			
Fotólisis de trifenil- bismuto <sup>79</sup>	100	48	31	21	1.7	1.1	1.5	1.18(80°)
Reacción de Gomberg- Hey <sup>80</sup>	40	53.6	29.3	17.1	1.83	1.00	1.18	1.14

la posición 2 es ligeramente favorecida. La bromación de la piridina a 500° C, proceso que se cree se efectúa mediante radicales, permite obtener una mezcla de 2-bromo y 2,6-dibromopiridinas.<sup>81</sup> Aunque el efecto directriz del átomo de nitrógeno en la sustitución por radicales es menor que en la sustitución electrofílica, la especificidad del ataque suele ser lo suficientemente grande para permitir la utilización de procesos de este tipo para la síntesis de piridina con sustituyentes en posición 2.

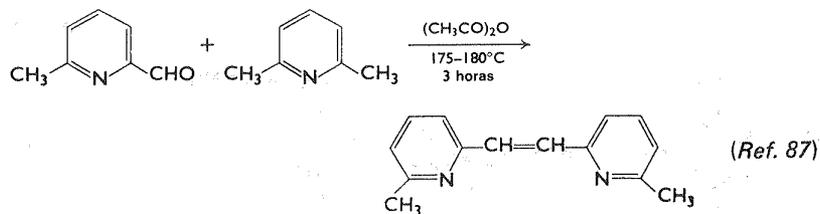
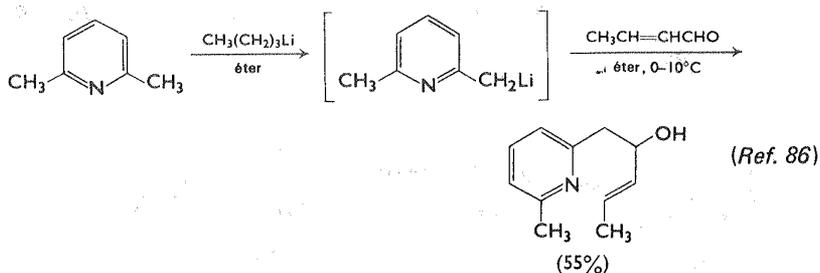
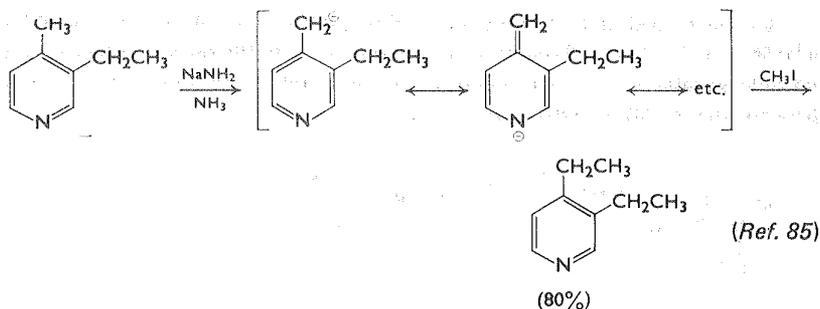
Se ha observado que la fenilación del N-óxido de piridina con diazoaminobenceno produce una mezcla de N-óxidos de piridina fenilados en la proporción que se muestra en [38].<sup>8,2</sup>



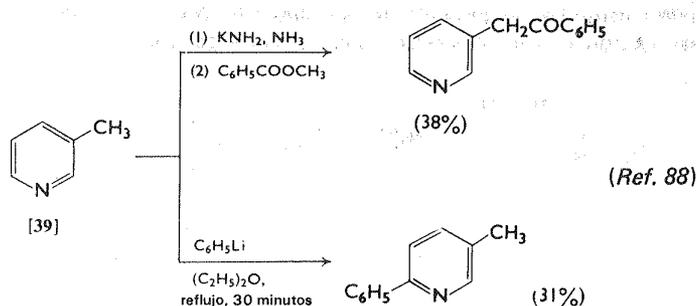
### Reactividad de las cadenas laterales

Los anillos de piridina sustituidos con grupos alquilo pueden oxidarse a los ácidos carboxílicos correspondientes empleando gran diversidad de reactivos.<sup>83</sup> Este comportamiento es semejante al que se observa en la serie bencénica.

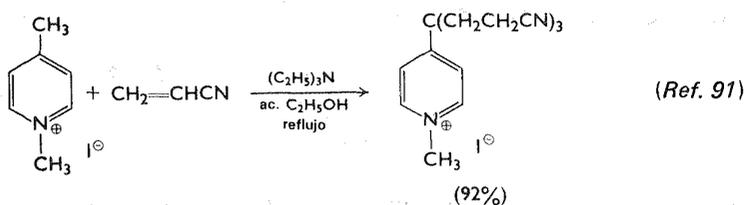
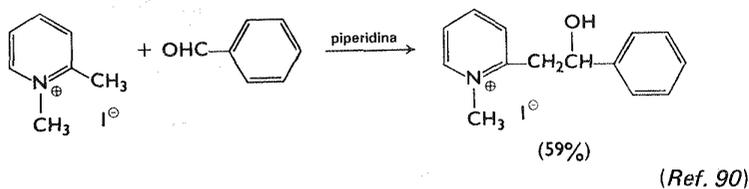
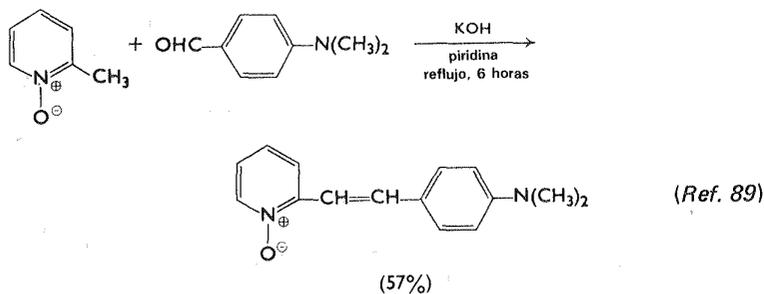
Debido a los efectos de resonancia e inductivo del átomo de nitrógeno electrofílico, los protones en la posición  $\alpha$  de las 2- y 4-alquipiridinas suelen ser muy ácidos y se eliminan con facilidad ante diversas bases fuertes. Los carbaniones resultantes experimentan reacciones de condensación características de dichos intermediarios.<sup>83,84</sup> Aunque las 3-alquipiridinas no pueden estabilizarse por



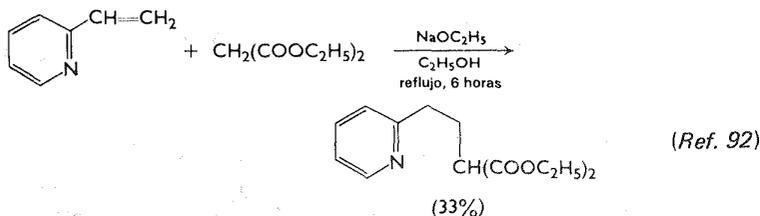
resonancia del carbanión incipiente, el efecto inductivo basta para permitir que se produzcan reacciones de metalación. No obstante, la baja acidez de estos hidrógenos a menudo permite que se efectúe otra reacción en la cual hay un ataque nucleofílico sobre el anillo (ver página 237). En el caso de [39] se ha observado que la ruta de reacción está en función directa de la base que se emplee.

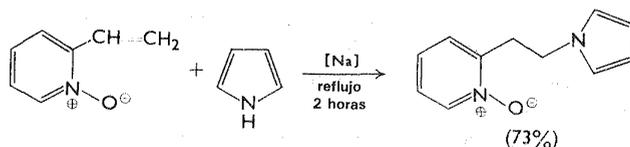


La reactividad de la 2- ó 4- alquilpiridina puede aumentarse convirtiéndolas a las sales de piridinio o N-óxidos correspondientes. El resultado en la activación de las cadenas laterales se refleja en que basta con emplear bases mucho más débiles para efectuar condensaciones semejantes.



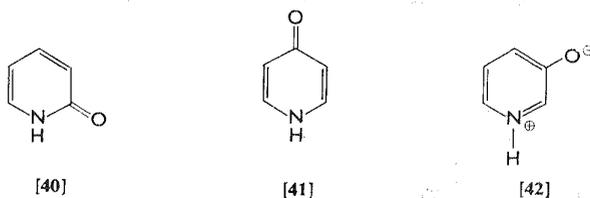
La deficiencia de electrones impuesta por el átomo de nitrógeno electronegativo en las posiciones 2 y 4 del anillo de piridina permite también que los reactivos nucleofílicos se adicioneen efectuando reacciones de tipo Michael al sustituyente vinilo, unido en estas posiciones, pero no en la posición 3.<sup>92</sup> Cuando se convierten previamente las vinilpiridinas de este tipo a sus N-óxidos, aumenta la deficiencia de electrones en el doble enlace, como era de esperarse.



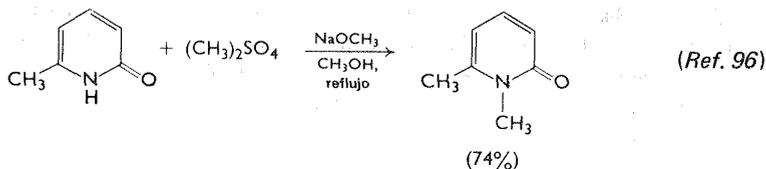


(Ref. 93)

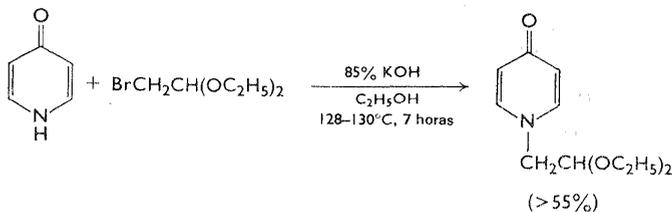
Se ha establecido en la actualidad que las 2- y 4- hidroxipiridinas existen predominantemente como piridonas [40] y [41] respectivamente.<sup>94</sup> En contraste, la 3-hidroxipiridina es totalmente enólica, y su carácter es semejante al fenol; no



obstante, la forma hidroxilada predomina sólo en disolventes con constante dieléctrica baja. En otros medios se ha observado la existencia del zwitterion [42].<sup>94</sup> Este comportamiento tautomérico se refleja en el comportamiento químico de estas moléculas.<sup>95</sup> Por ejemplo, mientras que la alquilación de sales de 3-piridinol producen formación de éteres, las sales de metales alcalinos de 2- y 4- piridonas producen predominantemente productos de N-alquilación. En estos

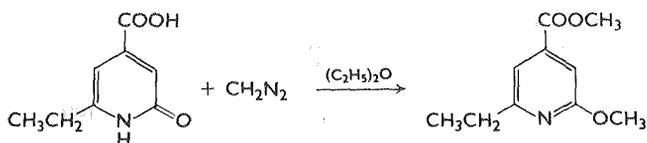


(Ref. 96)



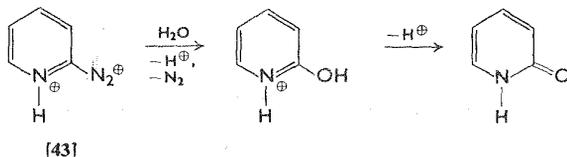
(Ref. 97)

últimos casos, la sustitución de sales de metales alcalinos por sales de plata ocasiona una preponderancia de O-alkilación. Así, las piridonas son ejemplos de un grupo de compuestos que reciben el nombre de "aniones ambidentados" por su propiedad inherente de tener dos sitios nucleofílicos. Esta dicotomía de las rutas de reacción se ha explicado<sup>98</sup> basándose en las características del estado de transición. Así, al emplear sales de metales alcalinos, la reacción se efectúa mediante un mecanismo  $S_N2$  y se alquila el centro más nucleofílico (N); cuando se emplean sales de plata aumenta el carácter  $S_N1$  del estado de transición, se observa el carácter de ion carbonio en el agente alquilante, y se produce un ataque al centro más electronegativo (O). Con base en esto sería de esperarse que la reacción de piridona con diazoalcanos procediese como en el caso de las sales de plata; no obstante, parece existir cierta graduación en el espectro de reactividad  $S_N1$ - $S_N2$ , y la proporción de producto alquilado O/N varía según el diazoalcano que se emplee.<sup>99</sup>



(Ref. 100)

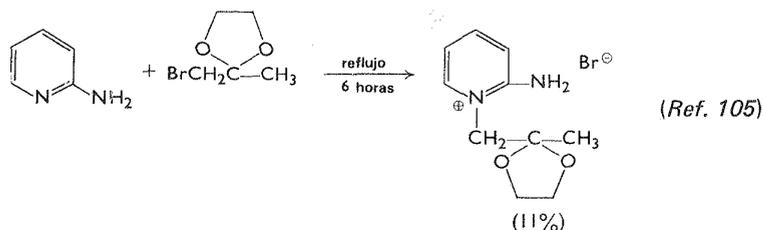
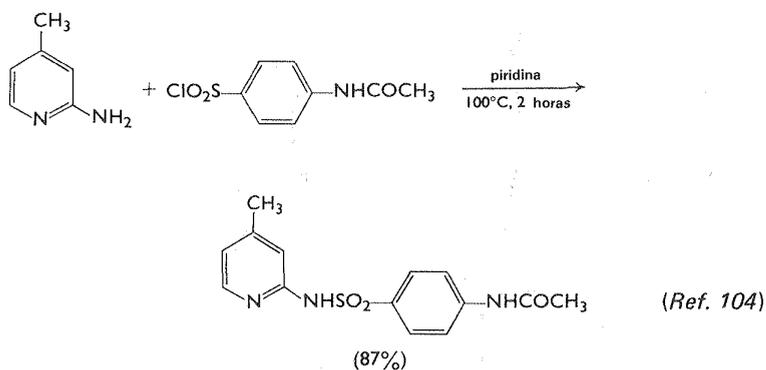
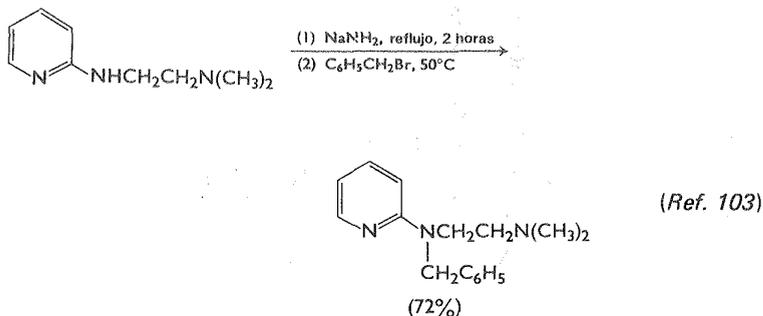
Aunque las 2- y 4-aminopiridinas son potencialmente tautoméricas, estas sustancias existen principalmente en la forma amínica, lo que concuerda con las observaciones en la serie de los azoles (ver página 214).<sup>94</sup> No obstante, debido a los efectos electrónicos que se observan en los átomos de carbono en posiciones 2 y 4 (debido a la electronegatividad del nitrógeno del anillo), las propiedades químicas de estas aminas se diferencian de las observadas en anilinas o 3-aminopiridinas. La 3-aminopiridina se comporta como una amina aromática característica y por ejemplo, puede diazotarse con facilidad. Cuando se intenta efectuar una diazoación de los isómeros 2- y 4- se obtienen las piridonas correspondientes, a menos que se tomen precauciones especiales.<sup>101</sup> Las sales de diazonio no se

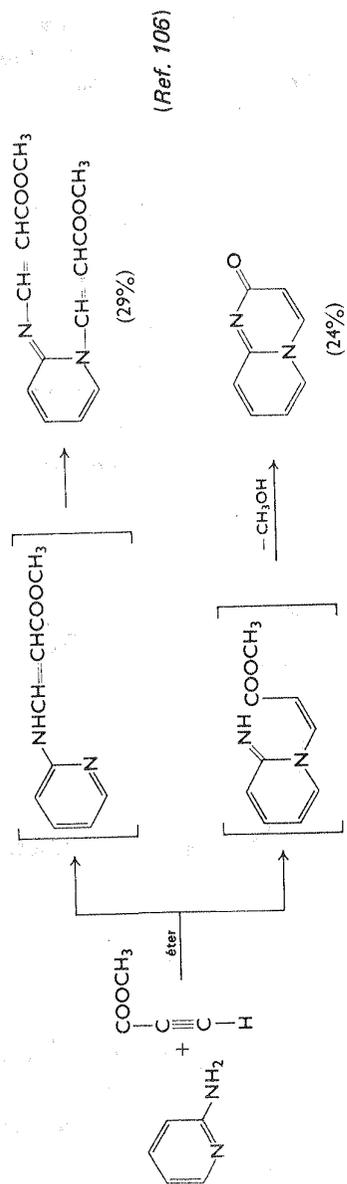


han podido detectar; la mayor reactividad de estas entidades (por ejemplo, [43]), puede atribuirse al desplazamiento nucleofílico rápido del nitrógeno por agua

o un nucleófilo similar. Este comportamiento es característico de las sales de diazonio alifáticas.

En contraste, los 1-óxidos de 2- y 4-aminopiridina que también existen principalmente en forma de aminas se diazoan con facilidad y sufren reacciones de acoplamiento.<sup>102</sup> La mayor estabilidad de estas sales de diazonio en comparación con las que se derivan de la piridina, pueden atribuirse a la capacidad del átomo de oxígeno del N-óxido para aumentar la densidad de electrones en las

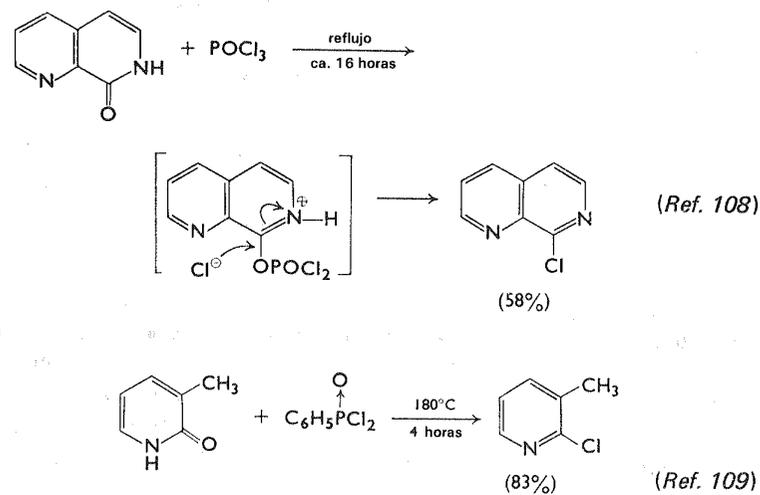




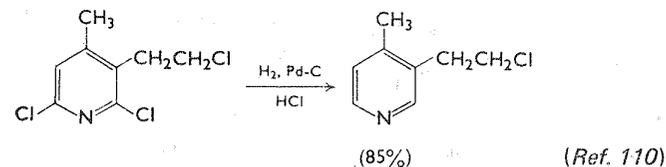
posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  (ver página 228), estabilizando así la especie catiónica y disminuyendo de manera significativa la velocidad de ataque del agua o nucleófilos similares.

Las aminopiridinas son capaces de experimentar reacciones en ambos átomos de nitrógeno. En general, cuando la aminopiridina se convierte inicialmente a su anión con una base fuerte, se observa una alquilación de la cadena lateral. La acilación suele dar un producto semejante, pero la alquilación de la base libre suele dar una mezcla de productos. Se dan ejemplos de lo anterior en las páginas 251 y 252.

Ya se explicaron las reacciones de desplazamiento nucleofílico de las halopiridinas (ver página 243); pero es necesario poner atención a otros aspectos químicos de dichas sustancias. En primer lugar, las 2- y 4-halopiridinas se obtienen con facilidad por tratamiento de 2- ó 4-piridonas con gran variedad de agentes halogenantes como halogenuros de fósforo, fosgeno o cloruro de tionilo. Este proceso tiene un valor sintético considerable.<sup>107</sup> La 3-hidroxipiridina no produce 3-halopiridina en estas condiciones.

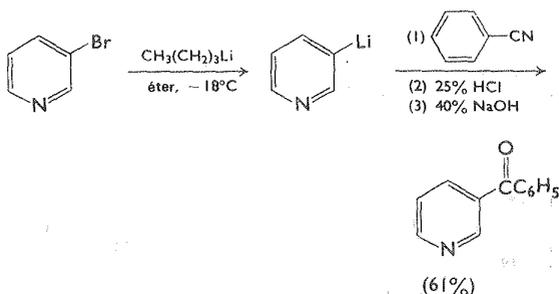
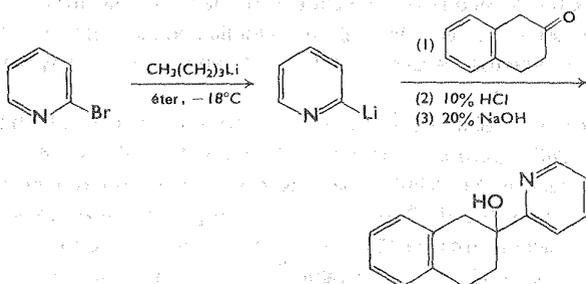


Los átomos de halógeno unidos a las posiciones de 2 ó 4 del anillo piridínico suelen hidrogenolizarse con facilidad en presencia de hidrógeno y un catalizador apropiado.

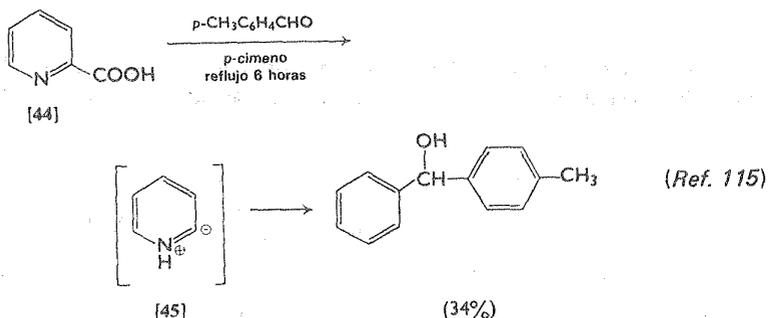


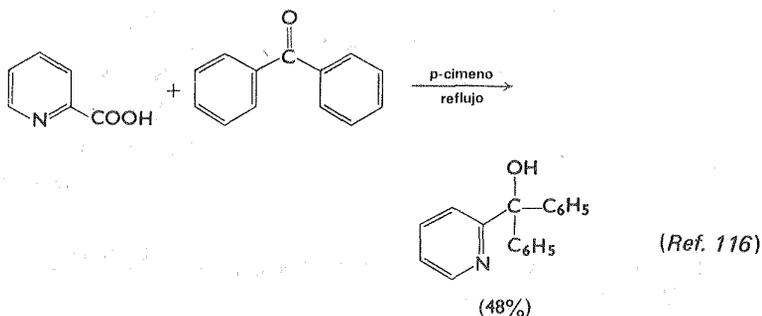
Como las bromopiridinas pueden convertirse a reactivos de Grignard tan sólo mediante el método de arrastre, por lo general suele ser más eficaz emplear los derivados de litio respectivos que suelen formarse con facilidad al reaccionar con *n*-butil litio.<sup>84</sup>

Estos derivados reaccionan de manera convencional.



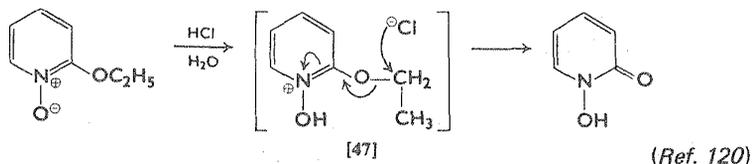
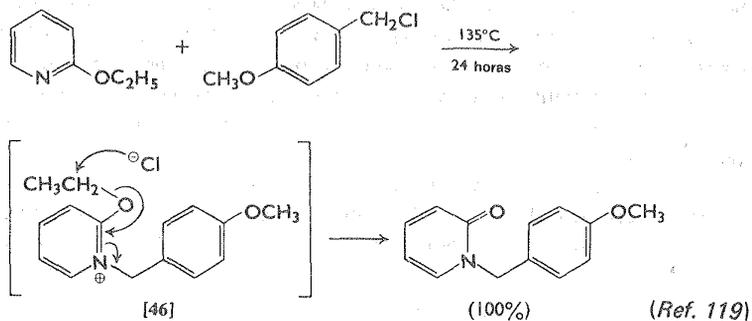
En contraste con los ácidos aromáticos, los ácidos piridincarboxílicos pierden dióxido de carbono con relativa facilidad. La facilidad de descarboxilación sigue el siguiente orden: 2->3->4.<sup>113</sup> De hecho, al descarboxilar ácido picolínico [44] en presencia de aldehídos o cetonas se produce acoplamiento formándose piridil carbinol. Esta conversión recibe el nombre de reacción de Hammick.<sup>114</sup> Estudios de la influencia del pH en la descarboxilación de [44]<sup>114b,117</sup> sugieren que el

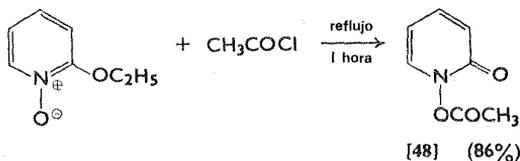




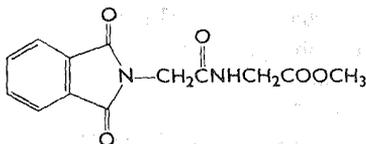
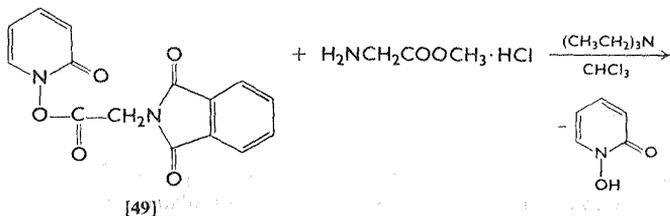
intermediario en estas conversiones es el ion dipolar [45]. Además, la cuaternización del nitrógeno produce compuestos que se descarboxilan con gran facilidad, lo cual sugiere que el carbanión en [45] se encuentra muy estabilizado mediante el efecto inductivo del nitrógeno con carga positiva. Ya se han sugerido factores semejantes para explicar la facilidad con que se forman lídicos heterocíclicos en los azoles (ver página 209).

Las 2- y 4-oxipiridinas y sus N-óxidos, son especialmente sensibles frente a reactivos ácidos y reacciones de cuaternización. En estas condiciones se generan sistemas de anillos de 2- y 4- piridonas debido a la ruptura fácil del sustituyente alcóxido.<sup>8,118</sup> Como se ilustra en el caso de [46] y [47], los productos observados surgen por ataque nucleofílico del ion halogenuro sobre el grupo alcóxido del anillo de piridinio con carga positiva. Los ésteres carboxilados de 1-2-hidroxipiridona,





(Ref. 118b)



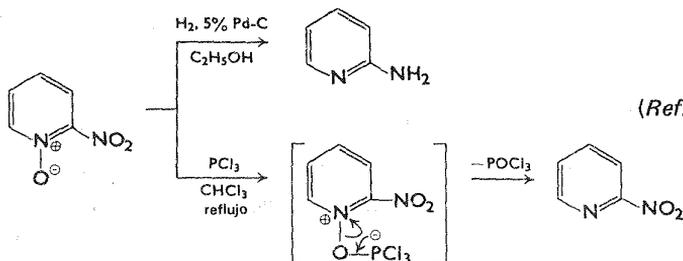
(85%)

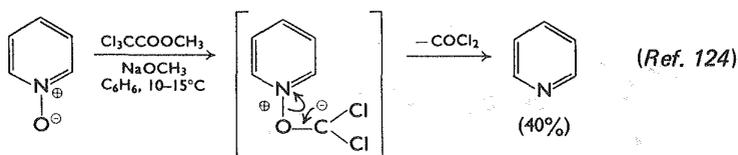
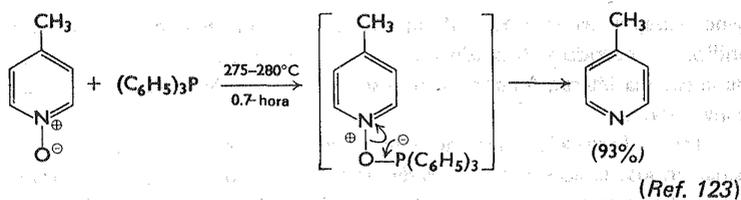
(Ref. 118b)

[48] y [49], tiene una reactividad mayor en reacciones nucleofílicas y han sido empleados en la síntesis de péptidos.<sup>118b</sup>

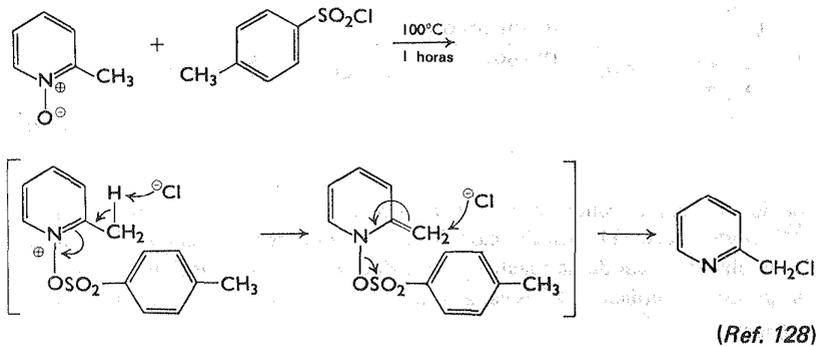
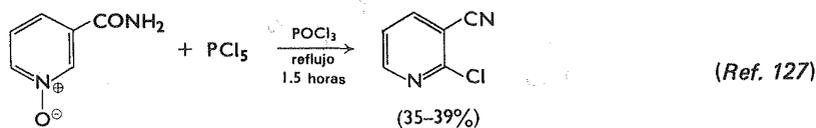
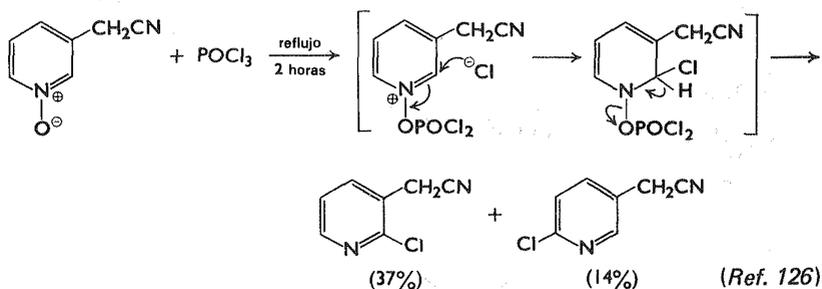
Por último, los N-óxidos de piridina experimentan diversas reacciones que aún no han sido explicadas, pero que tienen considerable importancia. Se mencionó con anterioridad que el enlace N-O del N-óxido de piridina se encuentra estabilizado y por tanto debe tener fuerte resistencia a la reducción, en realidad, muchos otros sustituyentes pueden reducirse de manera selectiva en presencia del grupo N-óxido. No obstante, el enlace N-O puede romperse mediante reducción con 5% de paladio sobre carbono<sup>121</sup> en etanol, o con Raney níquel en anhídrido acético o metanol.<sup>122</sup>

La desoxigenación también puede efectuarse tratando en N-óxido con un trihalogenuro de fósforo en un disolvente inerte<sup>102</sup> o con una fosfina trisustituida.<sup>123</sup> El diclorocarbano también puede emplearse con el mismo propósito.<sup>124</sup>



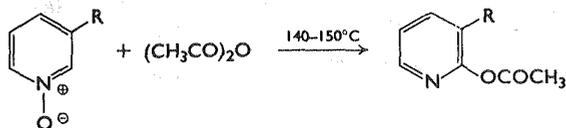


Cuando se hace reaccionar penthalogenuros de fósforo, oxiclورو de fósforo u otros halogenuros activos, con N-óxidos de piridina, la sustitución del anillo se acompaña de una desoxigenación.<sup>102</sup> La posición en que entra el átomo de haló-



geno depende en gran parte de la naturaleza y número de los sustituyentes del anillo; así, cuando el N-óxido tiene un grupo 2-alquilo se observa una cloración de la cadena lateral. A continuación se delinear los mecanismos posibles de estas conversiones.

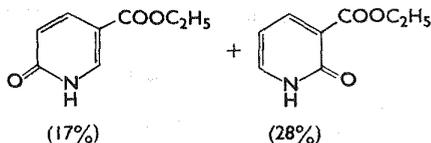
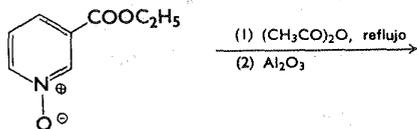
Tal vez la reacción más interesante y ciertamente la más estudiada de desoxigenación-sustitución en N-óxidos de piridina sea lo que se produce con anhídridos ácidos. Por ejemplo, cuando los N-óxidos de piridina, que no tienen grupos alquilo



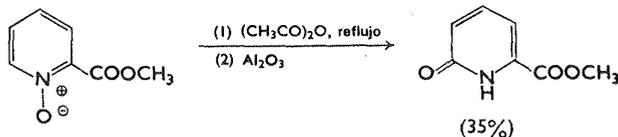
R = CH<sub>3</sub> (30%) (Ref. 130)

R = Cl (61%) (Ref. 131)

R = NO<sub>2</sub> (50%) (Ref. 132)



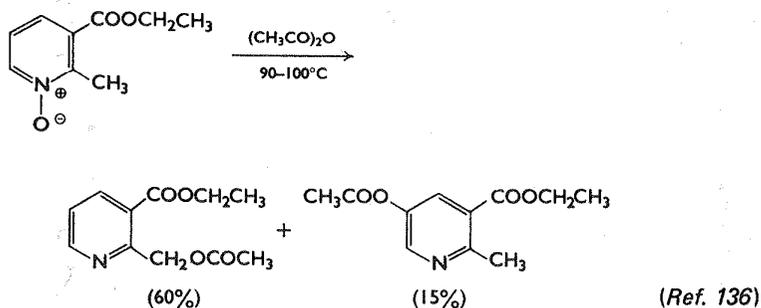
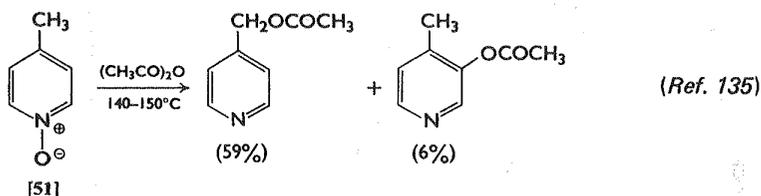
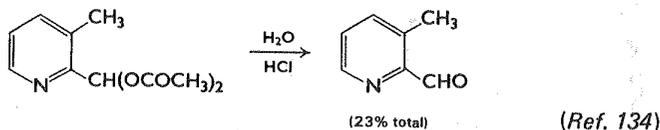
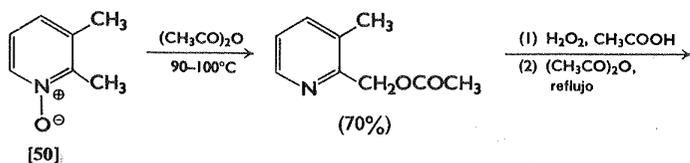
(Ref. 133)



(Ref. 133)

en posición  $\alpha$  o  $\gamma$  se calientan con anhídrido acético, se obtienen 2 piridilacetatos<sup>129</sup>, al efectuarse la hidrólisis ácida de estas sustancias se obtienen 2 piridonas.

No obstante cuando hay sustituyentes alquilo en posiciones 2- y 4-, la acción suele producir acetilación de las cadenas laterales. A continuación se dan diversos ejemplos:



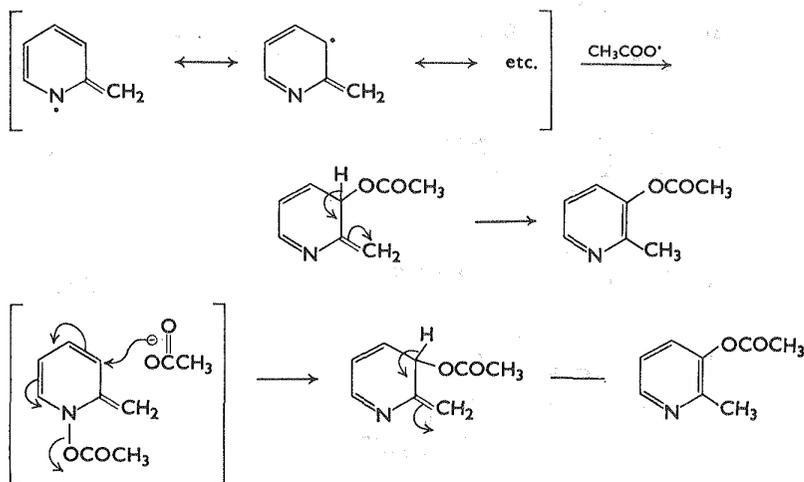
La repetición de la transposición del N-óxido como se ilustra en el caso de [50] suele emplearse con éxito para una ruta de obtención de 2-piridilaldehídos. No obstante, parece que es necesario que existan por lo menos 2 hidrógenos  $\alpha$  para efectuar la sustitución a fin de que la transposición se produzca con buenos rendimientos.<sup>130</sup>

Estudios cinéticos cuidadosos de la reacción de N-óxido de piridina con anhídrido acético han demostrado que el proceso parece ser de primer orden desde el punto de vista cinético, que la velocidad disminuye levemente al adicionar acetato de sodio, y que no se producen sustancias gaseosas como el metano o dióxido de carbono en la reacción.<sup>137</sup> Estos resultados, junto con estudios donde se emplea deuterio (con N-óxido de 2,6-d<sub>2</sub>-piridina) que produjo un efecto isotópico secundario ( $k_H/k_D$ ) de 0.92 y experimentos con isótopo de oxígeno O<sup>18,138</sup> parecen sugerir el mecanismo siguiente.



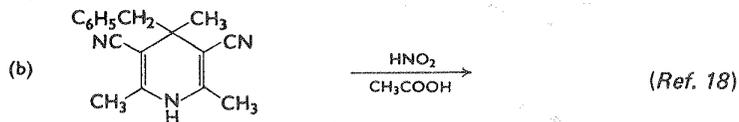
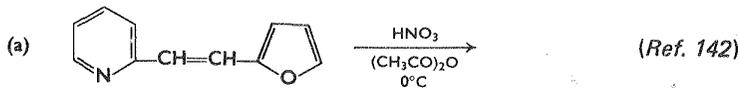
El mecanismo de transposición de N-óxido de picolina, aún no ha sido esclarecido en su totalidad. En general se cree que el primer paso de la reacción es la formación de [52],<sup>139</sup> aunque no se han aportado pruebas concluyentes todavía con respecto a lo que ocurre posteriormente con [52]. Los investigadores han propuesto dos mecanismos, la ruta A, del par iónico<sup>129,140</sup> y la ruta B del par de radicales.<sup>141</sup>

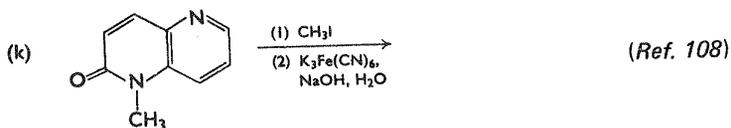
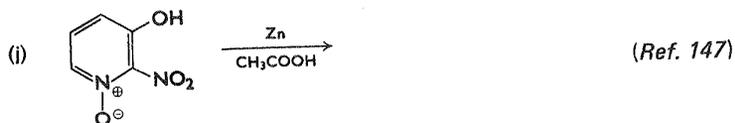
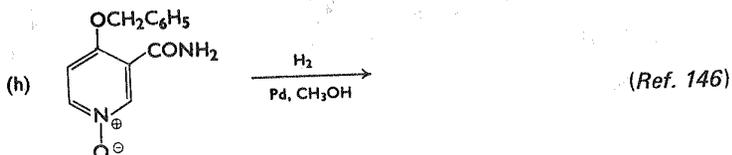
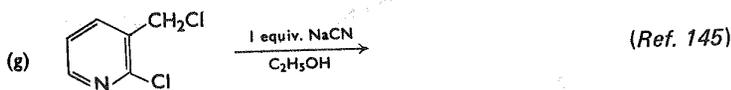
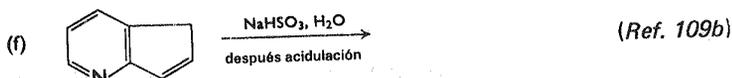
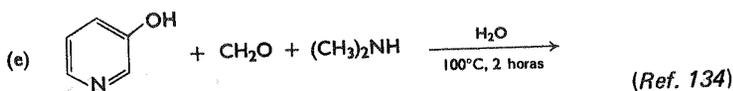
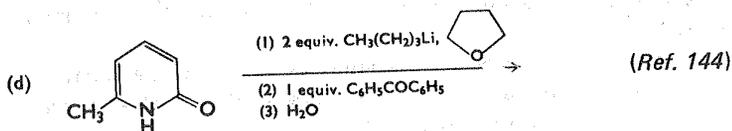
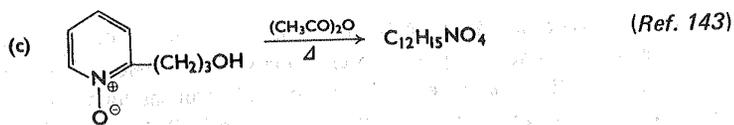
La formación de pequeñas cantidades de 3-acetoxipiridinas durante estas reacciones de transposición, como en el caso de [51], también pueden explicarse en términos de intermediarios polares o radicales.

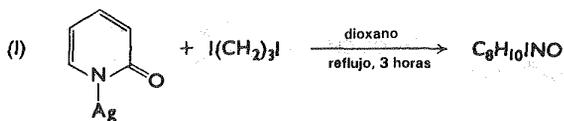


## Ejercicios

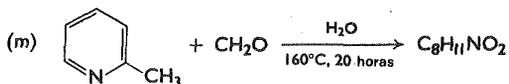
1. Prediga el principal producto de las siguientes reacciones:



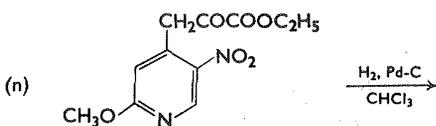




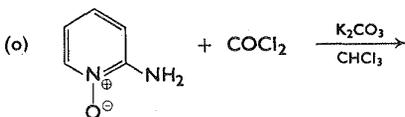
(Ref. 148)



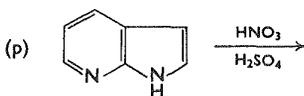
(Ref. 149)



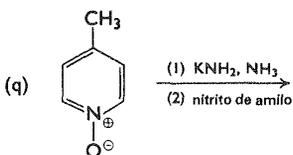
(Ref. 150)



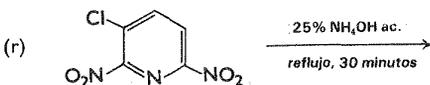
(Ref. 151)



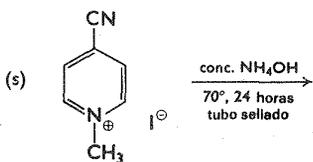
(Ref. 152)



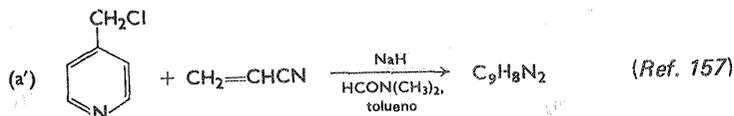
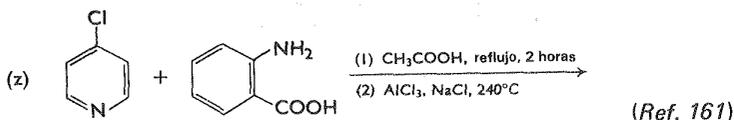
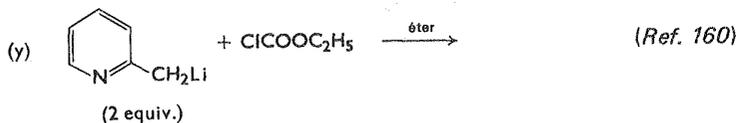
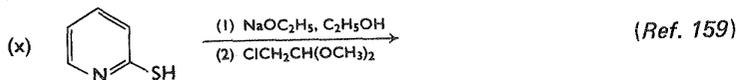
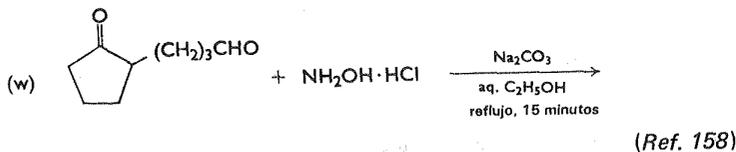
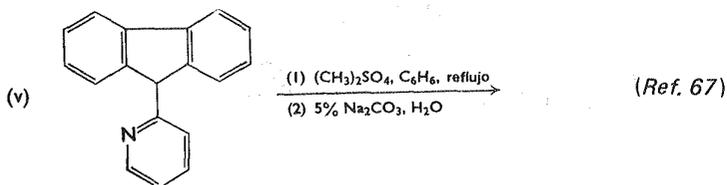
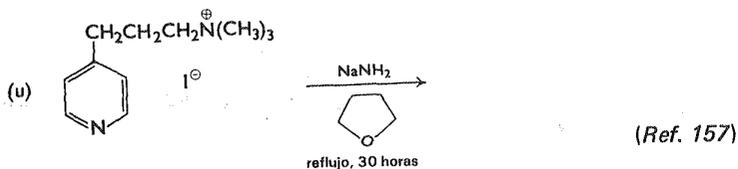
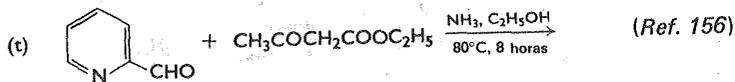
(Ref. 153)



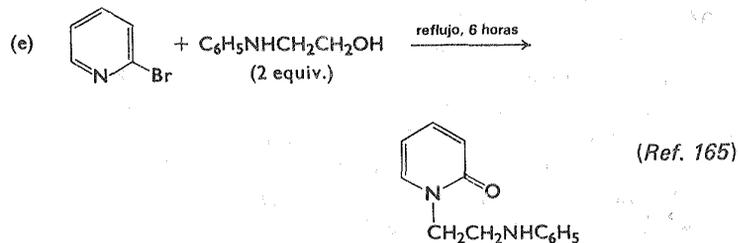
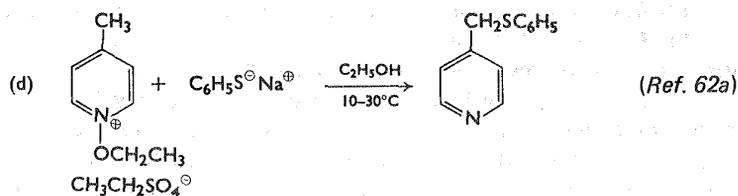
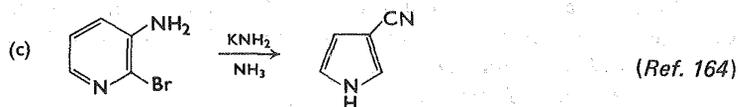
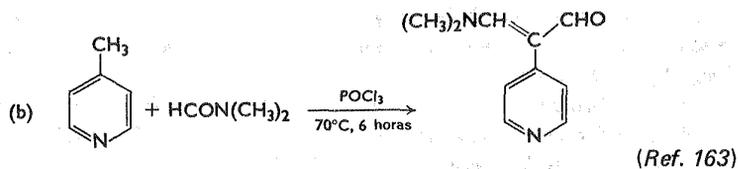
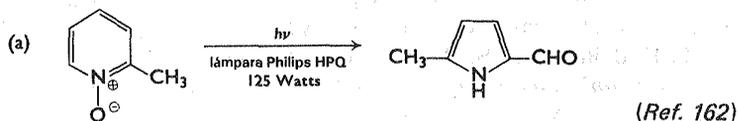
(Ref. 154)



(Ref. 155)



2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las transformaciones siguientes:



### Referencias y Notas

1) G. I. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler, y L. H. Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 422 (1953).

2) J. D. Roberts y M. C. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1964, p. 981.

- 3) V. Schomaker y L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1769 (1939); B. B. DeMore, W. S. Wilcox, y J. H. Goldstein, *J. Chem. Phys.*, **32**, 876 (1954); B. Bak, L. Hansen y J. Rastrup-Andersen, *ibid.*, **22**, 2013 (1954).
- 4) B. A. Middleton y J. R. Partington, *Nature*, **141**, 516 (1938); L. E. Orgel, T. L. Gottrell, W. Dick, y L. E. Sutton, *Trans. Faraday Soc.*, **47**, 113 (1951).
- 5) H. C. Brown, D. H. McDaniel, y O. Häfliger, E. A. Braude y F. C. Nachod (eds.), *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Vol. 1, Academic Press, Nueva York, 1965, p. 597.
- 6) Para estudios relacionados con el mecanismo de cuaternización de la piridina, ver: *inter alia*, C. G. Swain y R. W. Eddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2989 (1948); Y. Pocker, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 1279; M. L. Bender y D. F. Hoeg, *J. Am. Soc.*, **79**, 5649 (1957).
- 7) H. C. Brown y G. K. Barbaras, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1137 (1947).
- 8) L. A. Paquette y N. A. Nelson, *J. Org. Chem.*, **27**, 1085 (1962).
- 9) R. Gösl y A. Meuwesen, *Org. Syn.*, **43**, 1 (1963).
- 10) E. C. Taylor, Jr., y A. J. Crovetti, *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 654 (1963); para otros ejemplos ver: *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 704 (1963); H. S. Mosher, L. Turner, y A. Carlsmith, *ibid.*, **Coll. Vol. 4**, 828 (1963).
- 11) E. P. Linton, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 1945 (1940).
- 12) H. H. Jaffe y G. O. Doak, *ibid.*, **77**, 4441 (1955).
- 13) W. E. Feely, G. Evanega, y E. M. Beavers, *Org. Syn.*, **42**, 30 (1962).
- 14) F. Brody y P. R. Ruby en E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Part 1, Interscience, New York, 1960, Capítulo II.
- 15) a) K. Thomas y D. Jerchel, *Angew. Chem.*, **70**, 719 (1958); para una traducción al inglés, ver: W. Foerst (ed.), *Newer Methods of Preparative Organic Chemistry*, **3**, 53 (1964); b) H. S. Mosher en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 1 Wiley, Nueva York, 1950, Capítulo 8; c) N. Campbellen E. H. Rodd (ed.), *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 4A, Elsevier, New York, 1957, Capítulo 7.
- 16) A. Hantzsch, *Ann. Chem.*, **251**, 1 (1882).
- 17) A. Singer y S. M. McElvain, *Org. Syn.*, **Coll. Vol. 2**, 214 (1943).
- 18) B. Loev y K. M. Snader, *J. Org. Chem.*, **30**, 1914 (1965).
- 19) V. A. Petrow, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 884.
- 20) R. P. Mariella, *Org. Syn.*, **Coll. Vol. 4**, 210 (1963).
- 21) Tesis de doctorado de R. W. Foster, Londres, 1954; ver también J. Jones y J. Jones, *Tetrahedron Letters*, **No. 31**, 2117 (1964).
- 22) J. H. Ridd, *Physical Methods in Heterocyclic Chem.*, **1**, 109 (1963); A. R. Katritzky y B. J. Ridgewell, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3743.
- 23) H. J. den Hertog y J. Overhoff, *Rec. Trav. Chim.*, **49**, 552 (1930).
- 24) S. M. McElvain y M. A. Goese, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2233 (1943).
- 25) H. C. Brown y B. Kanner, *ibid.*, **75**, 3865 (1953); H. C. vander Plas y H. J. den Hertog, *Tetrahedron Letters*, **No. 1**, 13 (1960).
- 26) R. B. Moodie, K. Schofield, y M. J. Williamson, *Chem. Ind. (Londres)*, **1964**, 1577.

- 27) H. J. den Hertog y J. Overhoff, *Rec. Trav. Chim.*, **69**, 468 (1950); E. Ochiai, *J. Org. Chem.* **18**, 534 (1953): para un ejemplo de aplicación al N-óxido de la 3-metilpiridina, ver E. C. Taylor, Jr., y A. J. Crovetti, *Org. Syn., Coll. Vol.* **4**, 654 (1963).
- 28) H. S. Mosher y F. J. Welsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2902 (1955), ver también M. van Ammers y H. J. den Hertog, *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 586 (1959).
- 29) A. R. Katritzky, *Quart. Rev. (Londres)*, **10**, 395 (1955).
- 30) E. V. Brown y R. H. Neil, *J. Org. Chem.*, **26**, 3546 (1961).
- 31) R. A. Abramovitch y J. G. Saha, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **6**, 229 (1966); referirse en particular a la página 266 y subsiguientes.
- 32) B. A. Fox y T. L. Threlfall, *Org. Syn.*, **44**, 34 (1964).
- 33) H. M. Curry y J. P. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5043 (1951).
- 34) E. Koenigs y O. Jungfer, *Chem. Ber.*, **57**, 2080 (1924).
- 35) Nota de pie de página no. 62 de la referencia 31.
- 36) E. V. Brown y P. L. Malloy, *Abstr. Papers 126th Meeting Am. Chem. Soc., Nueva York*, 1954, p. 61-0.
- 37) Consultar también las páginas 255-256 para ver un estudio de lo que ocurre con los éteres de 2-piridilo en medio ácido.
- 38) H. J. den Hertog, C. Jouwersma, A. A. vander Wal, y E. C. Willebrands-Schoot *Rec. Trav. Chim.*, **68**, 275 (1949).
- 39) H. J. den Hertog y M. van Ammers, *ibid.*, **74**, 1160 (1955).
- 40) K. Lewicka y E. Plazek, *Roczniki Chem.*, **40**, 405 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 7134 (1966); para datos adicionales sobre la sustitución electrofílica de la 3-hidroxipiridina, ver J. A. Moore y F. J. Marascia, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6049 (1959).
- 41) C. A. Salemink y G. M. vander Want, *Rec. Trav. Chim.*, **68**, 1013 (1949).
- 42) Por ejemplo, la N-metil-2-piridona, al someterse a nitración produce principalmente el derivado nitrado en posición 3: R. A. Abramovitch y C. S. Giam, *Can J. Chem.*, **40**, 231 (1962); A. H. Berrie, G. T. Newbold, y F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, 1951, 2590.
- 43) W. A. Lott y E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 70 (1949).
- 44) M. van Ammers y H. J. den Hertog, *Rec. Trav. Chim.*, **75**, 1259 (1956).
- 45) G. Illuminati, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **3**, 285 (1964).
- 46) a) H. J. den Hertog y H. C. vander Plas, *ibid.*, **4**, 121 (1965); b) T. Kauffmann, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **4**, 543 (1965).
- 47) A. E. Tschitschibabin y O. A. Seide, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.*, **46**, 1216 (1914); *Chem. Abstr.*, **9**, 1901 (1915).
- 48) M. T. Leffler, *Org. Reactions*, **1**, 91 (1942).
- 49) R. A. Abramovitch, F. Helmer, y J. G. Saha, *Can J. Chem.*, **43**, 725 (1965) y referencias allí citadas.
- 50) M. M. Robison y B. L. Robison, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 457 (1955).
- 51) J. C. W. Evans y C. F. H. Allen, *Org. Syn., Coll. Vol.* **2**, 517 (1957), ver también R. A. Abramovitch y C. S. Giam, *Can J. Chem.*, **40**, 231 (1962).
- 52) T. Kato y H. Yamanaka, *J. Org. Chem.*, **30**, 910 (1965).

- 53) O. Cervinka, *Collection Czech. Chem Commun.*, **27**, 567 (1962).
- 54) E. A. Prill y S. M. McElvain, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 419 (1957).
- 55) M. H. Fronk y H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **24**, 196 (1959).
- 56) F. Bohlmann, N. Ottawa, y R. Keller, *Ann Chem.*, **587**, 162 (1954).
- 57) W. E. Feeley, W. L. Lehn, y V. Boekelheide, *J. Org. Chem.*, **22**, 1135 (1957).
- 58) a) N. A. Coats y A. R. Katritzky, *ibid.*, **24**, 1836 (1959); b) L. Bauer y L. A. Gardella, *ibid.*, **28**, 1320 (1963).
- 59) W. E. Feeley y E. M. Beavers, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4004 (1959).
- 60) R. Tan y A. Taurins, *Tetrahedron Letters*, No. **31**, 2737 (1965).
- 61) G. Büchi, R. E. Manning, y F. A. Hochstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3393 (1962); H. Tani, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **7**, 930 (1959); M. Marti, M. Viscontini, y P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1451 (1956) A. San Pietro, *J. Biol. Chem.*, **217**, 579 (1955); A. G. Anderson, Jr., y G. Berkelhammer, *J. Org. Chem.*, **23**, 1109 (1958).
- 62) L. Bauer y L. A. Gardella, *ibid.*, **28**, 1323 (1963); R. Eisenthal and A. R. Katritzky, *Tetrahedron*, **21**, 2205 (1965).
- 63) Para un resumen de referencias relacionadas con el tema ver: a) E. N. Shaven E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 2, Interscience, Nueva York, pp. 47-55; b) R. E. Lyle, D. A. Nelson, y P. S. Anderson, *Tetrahedron Letters* No. **13**, 553 (1962); c) P. S. Anderson y R. E. Lyle, *ibid.*, No. **3**, 153 (1964).
- 64) R. E. Lyle, E. F. Perłowski, H. J. Troscianiec, y G. C. Lyle, *J. Org. Chem.*, **20**, 1761 (1955).
- 65) M. Saunders y E. H. Gold, *ibid.*, **27**, 1439 (1962).
- 66) a) N. B. Chapman y D. Q. Russell-Hill, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1563; b) R. R. Bishop, E. A. S. Cavell, y N. B. Chapman, *ibid.*, **1952**, 437.
- 67) J. A. Berson, E. M. Evleth, Jr., y Z. Hamlet, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2887 (1965).
- 68) E. J. Poziomek, *J. Org. Chem.*, **28**, 590 (1963).
- 69) J. N. Gardner y A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, 4375 (1957).
- 70) H. J. den Hertog y W. P. Combe, *Rec. Trav. Chim.*, **70**, 581 (1951).
- 71) H. Heany, *Chem. Rev.*, **62**, 81 (1962).
- 72) M. Pieterse y H. J. den Hertog, *Rec. Trav. Chim.*, **80**, 1376 (1961).
- 73) H. J. den Hertog, M. J. Pieterse, y D. J. Buurman, *ibid.*, **82**, 1173 (1963).
- 74) R. J. Martens y H. J. den Hertog, *ibid.*, **83**, 621 (1964).
- 75) R. O. C. Norman y G. K. Radda, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **2**, 131 (1963), ver también R. A. Abramovitch y M. Saha, *Can. J. Chem.*, **44**, 1765 (1966).
- 76) D. R. Angood, D. H. Hey, y G. H. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2094; R. L. Dannby y E. C. Gregg, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2997 (1954).
- 77) D. H. Hey, C. J. M. Stirling, y G. H. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3963.
- 78) P. J. Bunyan y D. H. Hey, *ibid.*, **1960**, 3787.
- 79) D. H. Hey, D. A. Shingleton, y G. H. Williams, *ibid.*, **1963**, 5612.
- 80) R. A. Abramovitch y J. G. Saha, *Tetrahedron Letters*, No. **5**, 301 (1963); *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2175.

- 81) H. J. den Hertog y J. P. Wibaut, *Rec. Trav. Chim.*, **51**, 385 (1932).
- 82) L. K. Dyll y K. H. Pausacker, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 18.
- 83) L. E. Tenenbaum en E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 2, Interscience, Nueva York, 1961, Capítulo 5.
- 84) H. L. Yale, *ibid.*, Parte 2, 1961, Capítulo 7.
- 85) D. Taub, R. D. Hoffsommer, C. H. Kuo, y N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **30**, 3229 (1965).
- 86) V. Boekelheide, H. Fritz, J. M. Ross, y H. X Kaempfen, *Tetrahedron*, **20**, 33 (1964).
- 87) W. Baker, K. M. Buggle, J. F. W. McOmie, y D. A. M. Watkins, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 3594.
- 88) A. D. Miller, C. Osuch, N. N. Goldberg, y R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 674 (1956).
- 89) L. Pentimalli, *Tetrahedron*, **14**, 151 (1961).
- 90) H. C. Beyerman, J. Eenshnistra, E. Eveleens, y A. Zweistra, *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 43 (1959).
- 91) J. A. Adamcik y R. J. Flores, *J. Org. Chem.*, **29**, 572 (1964).
- 92) W. E. Doering y R. A. N. Weil, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2461 (1947).  
Para resumen sobre la aplicación de esta reacción, ver: E. D. Bergmann, D. Ginsburg, y R. Pappo, *Org. Syn.*, **10**, 179 (1959).
- 93) V. Boekelheide y R. Scharrer, *J. Org. Chem.*, **26**, 3802 (1961).
- 94) A. R. Katritzky y J. M. Lagowski, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1**, 339 (1963).
- 95) H. Meislich en E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 3, Interscience, Nueva York, 1962, Capítulo 12.
- 96) R. Adams y A. W. Schrecker, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 1186 (1949).
- 97) A. F. Bickel, *ibid.*, **70**, 328 (1948).
- 98) N. Kornblum, R. A. Smiley, R. K. Blackwood, y D. C. Iffland, *ibid.*, **77**, 6269 (1955).
- 99) N. Kornblum y G. P. Coffey, *J. Org. Chem.*, **31**, 3447 (1966).
- 100) A. H. Tracy y R. C. Elderfield, *J. Org. Chem.*, **6**, 70 (1941).
- 101) A. S. Tomcufcik y L. N. Starker, en E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 3, Interscience, Nueva York, 1962, Capítulo 9.
- 102) E. N. Shaw, *ibid.*, Parte 2, 1961, Capítulo 4.
- 103) C. P. Huttner, C. Djerassi, W. L. Beears, R. L. Mayer, y C. R. Scholz, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1999 (1946).
- 104) J. Bernstein, E. J. Pribyl, K. Losee, y W. A. Lott, *ibid.*, **69**, 1158 (1947).
- 105) R. Adams y J. S. Dix, *ibid.*, **80**, 4618 (1958).
- 106) G. R. Lappin, *J. Org. Chem.*, **26**, 2350 (1961).
- 107) H. E. Martel, en E. Klingsberg (ed.), *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 2, Interscience, Nueva York, 1961, Capítulo 6.
- 108) H. Rapoport y A. D. Batcho, *J. Org. Chem.*, **28**, 1753 (1963).
- 109) a) M. M. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5481 (1958), b) *ibid.*, **80**, 6254 (1958).

- 110) J. R. Stevens, R. H. Bentel, y E. Chamberlain, *ibid.*, **64**, 1093 (1942).
- 111) N. A. Nelson y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **27**, 964 (1962).
- 112) H. E. French y K. Sears, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 469 (1951).
- 113) a) E. P. Oliveto, en E. Klingsberg (ed.) *Pyridine and Its Derivatives*, Parte 3, Interscience, Nueva York, 1962, Capítulo 10; b) P. Haake y J. Mantecon, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5230 (1964).
- 114) a) M. R. F. Ashworth, R. P. Daffern, y D. L. Hammick, *H. Chem. Soc.*, **1939**, 809; b) B. Brown y D. Hammick, *ibid.*, **1949**, 659.
- 115) N. Sperber, D. Papa, E. Schwenk, y M. Sherlock, *H. Chem. Soc.*, **71**, 887 (1949).
- 116) N. H. Cantwell y E. V. Brown, *ibid.*, **75**, 1489 (1953).
- 117) N. H. Cantwell y E. V. Brown, *ibid.*, **74**, 5967 (1952); *ibid.*, **75**, 4466 (1953).
- 118) a) L. A. Paquette, *Tetrahedron*, **22**, 25 (1966); b) L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5186 (1965), y referencias citadas en estos artículos.
- 119) L. A. Paquette y G. Slomp, *ibid.*, **85**, 765 (1963).
- 120) G. T. Newbold y F. S. Spring, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1864.
- 121) A. R. Katritzky y A. M. Monro, *ibid.*, **1958**, 1263; H. Biener y T. Wieland, *Chem. Ber.*, **95**, 277 (1962).
- 122) D. Jerchel y W. Melloh, *Ann. Chem.*, **613**, 144 (1958); E. Hayashi, H. Yamanaka, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokio), **7**, 141, 146, 149, 650 (1959).
- 123) E. Howard, Jr., y W. F. Olszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1483 (1959).
- 124) E. E. Schweizer y G. J. O' Neill, *J. Org. Chem.* **28**, 2460 (1963).
- 125) E. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3565 (1957).
- 126) S. Okuda y M. M. Robison, *ibid.*, **81**, 740 (1959).
- 127) E. C. Taylor, Jr., y A. J. Crovetti, *Org. Syn.*, **Coll. Vol. 4**, 166 (1963).
- 128) E. Matsumura, *J. Chem. Soc., Japón*, **74**, 363 (1953); *Chem. Abstr.*, **48**, 6642 (1954), ver también J. F. Vozza, *J. Org. Chem.*, **27**, 3856 (1962).
- 129) M. Katada, *J. Pharm. Soc. Japón*, **67**, 51 (1947); *Chem Abstr.*, **45**, 9536 (1951).
- 130) V. Boekelheide y W. J. Linn, *Am. Chem. Soc.*, **76** 1286 (1954).
- 131) M. P. Cava y B. Weinstein, *J. Org. Chem.*, **23**, 1616 (1958).
- 132) E. C. Taylor, Jr., y J. S. Driscoll, *ibid.*, **25**, 1716 (1960).
- 133) V. Boekelheide y W. J. Lehn, *ibid.*, **26**, 428 (1961).
- 134) S. Ginsburg y I. B. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 481 (1957).
- 135) J. A. Berson y T. Cohen, *ibid.*, **77**, 1281 (1951); V. J. Traynelis y R. F. Martello, *ibid.*, **82**, 2744 (1960).
- 136) H. J. Rimek, *Ann. Chem.*, **670**, 69 (1963).
- 137) J. H. Markgraf, H. B. Brown, Jr., S. C. Mohr, y R. G. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 958 (1963).
- 138) S. Oae y S. Kozuka, *Tetrahedron*, **21**, 1971 (1965).
- 139) T. Koenig, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4045 (1966).
- 140) a) I. J. Pachter, *ibid.*, **75**, 3026 (1953); b) S. Oae, T. Kitao, y Y. Kitaoka, *ibid.*, **84**, 3362 (1962); c) T. Cohen y J. Fager, *ibid.*, **87**, 5701 (1965);

d) V. J. Traynelis y P. L. Pacini, *ibid.*, **86**, 4917 (1964), y referencias citadas en estos artículos.

141) a) V. J. Traynelis y R. F. Martello, *ibid.*, **80**, 6590 (1958); b) S. Oae, T. Kitao, y Y. Kitaoka, *ibid.*, **84**, 3359 (1962); S. Oae, Y. Kitaoka, y T. Kitao, *Tetrahedron*, **20**, 2691 (1964) y referencias citadas en estos artículos.

142) Patente Suiza Ciba Ltd, 396, 909 con fecha enero 31, 1966.

143) V. Boekelheide y W. Feely, *J. Org. Chem.*, **22**, 589 (1957).

144) R. L. Gay, S. Boatman, y C. R. Hauser, *Chem. Ind. (Londres)*, **1965**, 1789.

145) F. Gadiant, E. Jucker, A. Lindemann, y M. Taeschler, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 1860 (1962).

146) H. Biener y T. Wieland, *Chem. Ber.*, **95**, 277 (1962).

147) K. Lewicka y E. Plazek, *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 644 (1959).

148) K. Winterfeld y H. Michael, *Chem. Ber.*, **93**, 61 (1960).

149) M. Kotake, I. Kawasaki, T. Okamoto, S. Kusumoto, y T. Kaneko, *Ann. Chem.*, **636**, 158 (1960).

150) B. Frydman, M. E. Despuy, y H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3530 (1965).

151) K. Hoegerle, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 549 (1958).

152) M. M. Robison, B. L. Robison, y F. P. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 743 (1959).

153) T. Kato y Y. Goto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 461 (1963).

154) W. Czuba y E. Plazek, *Rec. Trav. Chim.*, **77**, 92 (1958).

155) E. J. Poziomek, *J. Org. Chem.*, **28**, 590 (1963).

156) R. F. Homer, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1574.

157) A. P. Gray y H. Kraus, *J. Org., Chem.*, **31**, 399 (1966).

158) J. Cologne, J. Dreux y M. Thiers, *Bull. soc. Chim. Francia*, **1959**, 1461.

159) C. K. Bradsher y D. F. Lohr, Jr., *Chem. Ind. (Londres)*, **1964**, 1801.

160) A. Rother, J. M. Bobbitt, y A. E. Schwarting, *ibid.*, **1962**, 654.

161) B. M. Ferrier y N. Campbell, *ibid.*, **1958**, 1089.

162) J. Streith y C. Sigwalt, *Tetrahedron Letters*, No. **13**, 1347 (1966).

163) Z. Arnold, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **28**, 863 (1963).

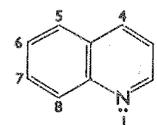
164) H. J. den Hertog, R. J. Martens, H. C. vander Plas y J. Bon, *Tetrahedron Letters*, No. **36**, 4325 (1966).

165) R. G. Hiskey y J. Hollander, *J. Org. Chem.*, **29**, 3687 (1964).

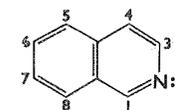
# 8

## Quinolina e isoquinolina

Al fusionar un anillo bencénico a un núcleo de piridina, se producen dos moléculas bicíclicas sin carga, la quinolina [1] y la isoquinolina [2]. Al igual que la piridina, las sustancias [1] y [2] pueden obtenerse del alquitrán de hulla. Estos heterociclos débilmente básicos,<sup>1</sup> se asemejan a la piridina en su estabilidad frente a los ataques químicos, pero existen algunas diferencias fundamentales en su reactividad general.

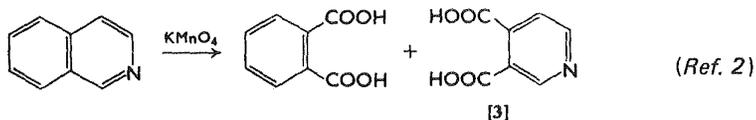
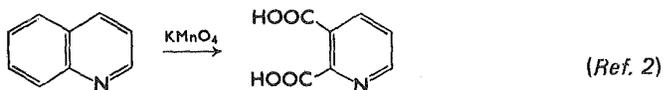


[1]



[2]

Hace tiempo, al efectuar pruebas estructurales con [1] se descubrió que al someterlo a oxidación con permanganato de potasio, el anillo bencénico es atacado de manera preferencial. De manera similar, la oxidación de [2] produce cantidades aproximadamente iguales de ácido ftálico y cincomerónico [3].



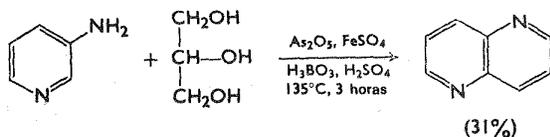
Aunque la quinolina y la isoquinolina se pueden considerar como sistemas de 10 electrones  $\pi$  aromáticos deslocalizados, las observaciones experimentales efectuadas en reacciones de oxidación, sugieren que estas moléculas se asemejan al naftaleno porque el carácter del doble enlace es más fuerte en las posiciones 1,2-, 3,4-, 5,6-, y 7,8- que en los restantes. La mayor densidad electrónica en estas posiciones ejerce considerable influencia no solamente en las reacciones de [1] y [2], sino también en la reactividad de los sustituyentes unidos en varias posiciones del anillo. Por ejemplo, como se verá más adelante en el presente capítulo, la electronegatividad del átomo de nitrógeno de la isoquinolina se transmite con más facilidad a un grupo metilo unido en posición 1 que al mismo sustituyente en posición 3.

Como sucede en el caso de la piridina, el par de electrones  $2p$  del nitrógeno que se encuentran en posición ortogonal con respecto a la nube  $\pi$  molecular en [1] y [2] no es necesario para la estabilización aromática, y por tanto estas sustancias experimentan con facilidad cuaternización y conversión a N-óxidos. Las sales cuaternarias resultantes y los N-óxidos tienen propiedades químicas semejantes a las de los derivados de la piridina correspondientes.

## MÉTODOS DE SÍNTESIS

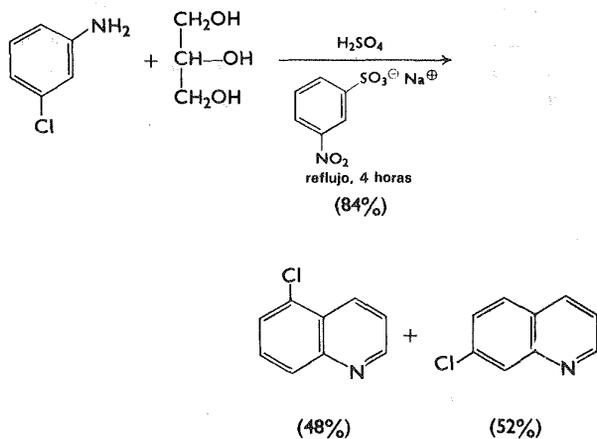
### Síntesis de quinolinas de Skraup<sup>3, 4</sup>

El procedimiento general por medio del cual una amina aromática primaria adquiere una posición *orto* libre, es condensándola con un compuesto carbonílico  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado, o un precursor apropiado, en presencia de un agente de condensación y un oxidante; este procedimiento representa una ruta de síntesis muy

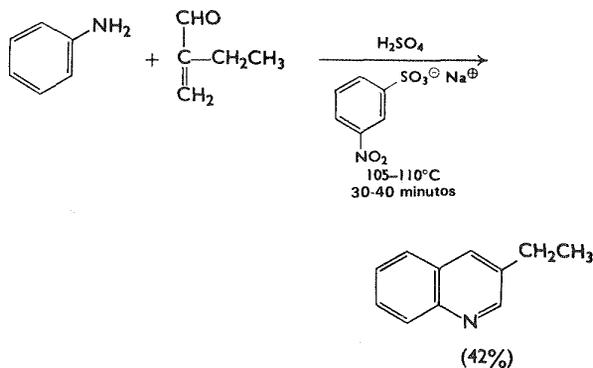


(Ref. 5)

empleada para obtener quinolina y muchos de sus derivados. Las aminas que no producen las quinolinas deseadas son las que tienen sustituyentes lábiles. Cuando se emplea una amina aromática con sustituyente en meta, se suele obtener una



(Ref. 6)



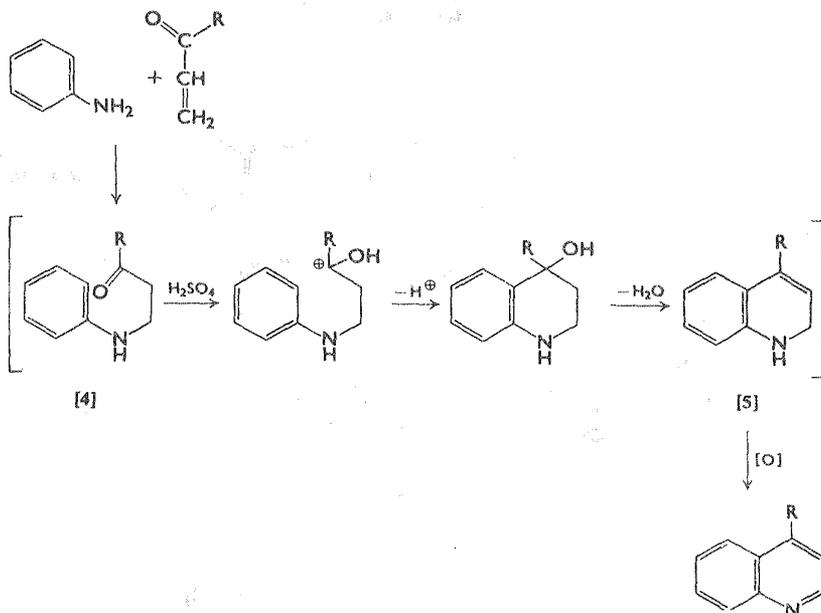
(Ref. 7)

mezcla de quinolinas con sustituyente en posición 5 y 7. En estos casos se ha observado que la naturaleza de la mezcla de reacción es de gran importancia para determinar las proporciones de los productos obtenidos.

En la preparación de compuestos con anillo piridínico sin sustituyente, se emplea el glicerol para generar acroleína *in situ* con el fin de reducir al mínimo la polimerización de esta última. La formación de acroleína también se puede lograr empleando ácido sulfúrico concentrado, que también funciona como agente de condensación.

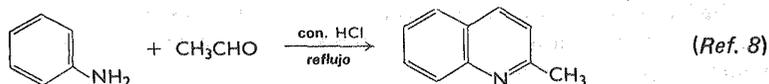
Se han empleado diversos agentes oxidantes con éxito entre los cuales se pueden citar: nitrobenzeno (por lo general como derivado sulfonado), cloruro de estaño, oxígeno y pentóxido de arsénico. El sulfato ferroso se emplea con frecuencia para controlar la vigorosa reacción inicial, y se ha observado que en presencia de ácido bórico mejora el rendimiento. Todavía no se ha esclarecido cómo actúan dichas sustancias.

Desde el punto de vista de los mecanismos, la reacción de Skraup se efectúa en cuatro pasos: deshidratación del glicerol a acroleína, adición de Michael de la amina aromática al componente carbonílico  $\alpha, \beta$ -insaturado para dar [4],



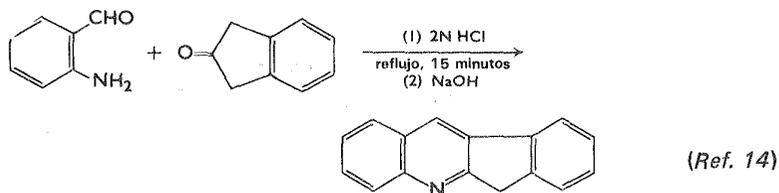
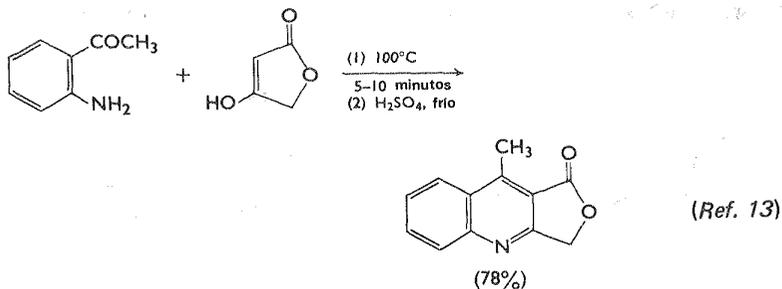
sustitución electrofílica de la sustancia [4] protonada sobre el anillo aromático, seguida de deshidratación y finalmente, deshidrogenación de dihidroquinolina [5] por el agente oxidante.

Se han efectuado diversas modificaciones de la síntesis de Skraup, la más importante de las cuales recibe el nombre de síntesis de Doebner-von Miller.<sup>8, 9</sup> Este proceso es muy similar, y en él una amina aromática primaria se calienta con aldehído en presencia de ácido clorhídrico; aunque la reacción se lleva a cabo satisfactoriamente empleando aire como oxidante, se han obtenido mejores rendimientos añadiendo ácido *m*-nitrobenzensulfónico para este fin. El mecanismo propuesto plantea una autocondensación del aldehído para dar un aldehído  $\alpha, \beta$ -insaturado que reacciona con la amina como se describió con anterioridad.

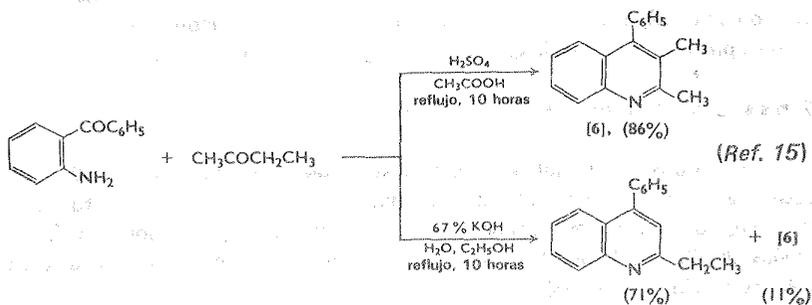


### Síntesis de Friedlander<sup>10</sup> y Pfitzinger<sup>11</sup>

Otro método de gran utilidad para preparar quinolinas sustituidas es la condensación de un aldehído ó cetona *o*-amino aromático con algún compuesto carbonílico que tenga el grupo  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ .<sup>9, 12</sup> Las condiciones clásicas de Fried-



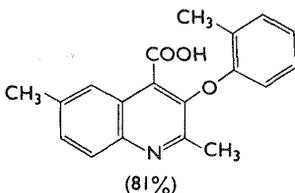
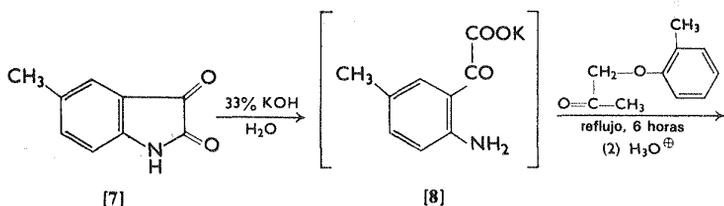
lander son: reflujo de una solución acuosa o alcohólica de los reaccionantes en presencia de una base, o bien, un simple calentamiento de los reaccionantes en ausencia de base a  $150\text{-}200^\circ\text{C}$ .<sup>9</sup> Recientemente se ha observado que los ácidos son



catalizadores eficaces para esta reacción.<sup>14-16</sup> Las cetonas asimétricas que tienen dos grupos  $\alpha$ -metilénicos en  $\alpha$ , pueden condensarse en distintos átomos de carbono  $\alpha$  al cambiar el catalizador.<sup>15</sup>

Desde el punto de vista mecánico, la formación del anillo ocurre mediante una formación inicial de base de Schiff seguida de una condensación interna de tipo aldólico<sup>17</sup> entre el carbonilo arílico y los grupos metilénicos activados.

Los aldehídos o cetonas *o*-aminoaromáticos, son difíciles de preparar y suelen ser inestables. Por este motivo la síntesis de Friedlander no se puede adaptar con facilidad a la preparación de quinolinas que tengan sustituyentes en el anillo benzénico. Tales dificultades prácticas se pueden evitar empleando isatinas como [7]; esta modificación constituye la síntesis de Pfitzinger.<sup>9, 11</sup> Existen muchas isatinas y su condensación con compuestos carbonílicos consti-



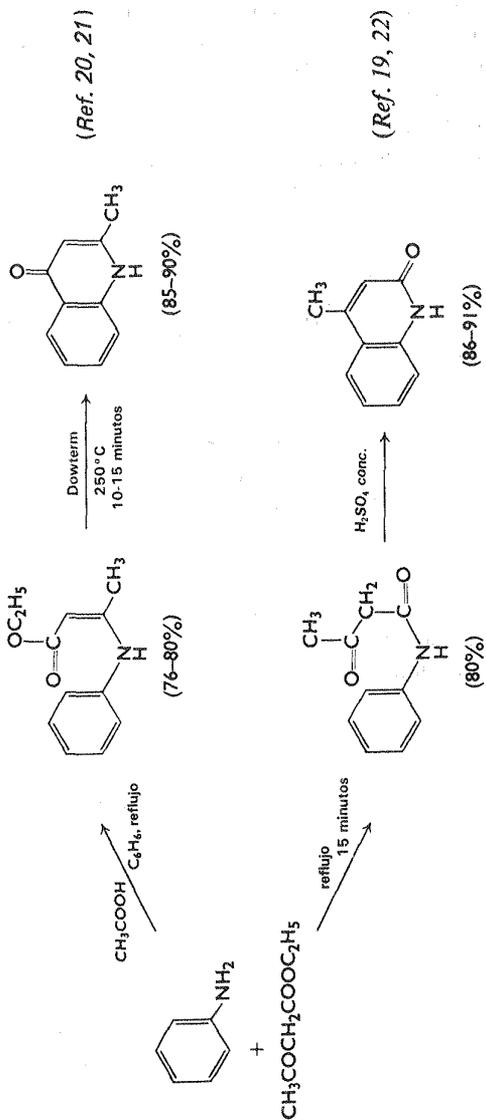
(Ref. 18)

tuye una reacción de tipo general. Los ácidos quinolín-4-carboxílicos resultantes pueden descarboxilarse con facilidad para dar las quinolinas correspondientes.

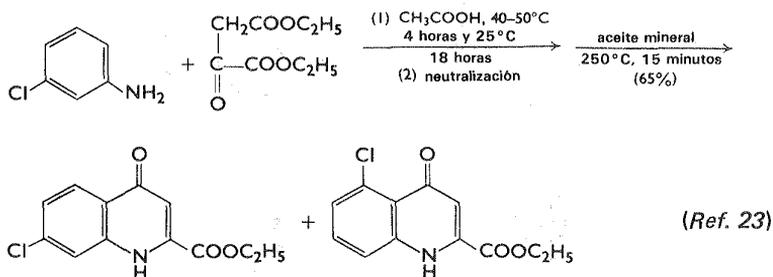
La reacción de Pfitzinger se efectúa mediante una ruptura preliminar del anillo de la molécula de isatina con una base para dar un derivado del ácido isático como [8], que reacciona a continuación con el componente cetónico de manera probablemente análoga al mecanismo del proceso de Friedlander.

### Otras síntesis de quinolinas

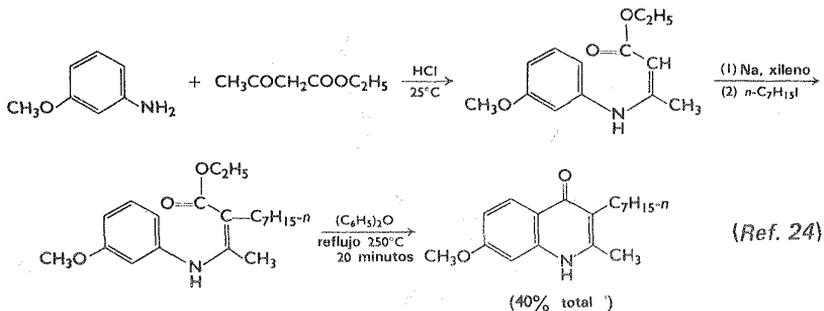
Las síntesis de quinolinas que más se emplean por tener gran aplicación debido a las diversas sustituciones del anillo, las cuales se pueden efectuar con facilidad, son la condensación de anilina con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos (reacciones de Conrad-Limpach, Knorr y Combes) o éster etoximetilomalónico (reacción de Gould-Jacobs).



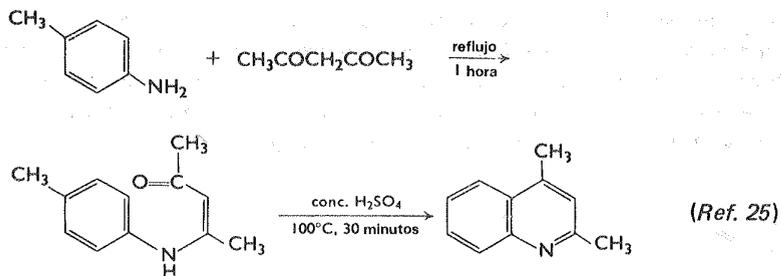
Cuando se trata anilina con aceto-acetato de etilo por ejemplo, el ataque nucleofílico se puede producir en el carbonilo del grupo cetónico o del éster para dar una enamida o una anilida respectivamente. En realidad las reacciones que tienen lugar, son reacciones en equilibrio, y cualquiera de las dos será favorecida, dependiendo de las condiciones.<sup>19</sup> Mientras que la enamida produce un derivado de 4-quinolona, la anilida produce 2-quinolona. En el primer caso, la ciclización se realiza mediante un sencillo calentamiento de la enamida a 240-250°C en un medio inerte como aceite mineral, en pocos minutos. Para cerrar el anillo en las 2-quinolonas, se usa ácido sulfúrico concentrado a 80-100°C por un período de dos horas aproximadamente. La versatilidad del método se



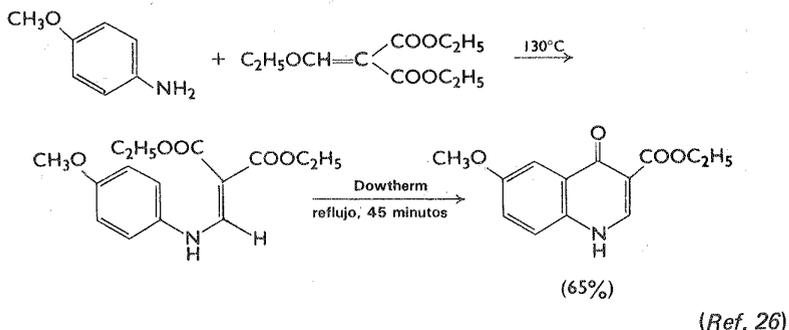
debe a que la anilina y el  $\beta$ -cetoéster pueden experimentar variaciones estructurales de muy diversa naturaleza. Las enamidas intermediarias también pueden alquilarse para lograr sustituciones adicionales.



La condensación de una arilamina con 1, 3 dicetona, seguida de ciclodeshidratación con ácido sulfúrico concentrado, suele ser una ruta conveniente para obtener quinolinas sustituidas.



Las 4-quinilonas se obtienen al tratar anilina con éster etoximetilmalónico y los  $\alpha$ -carboxi- $\beta$ -anilinoacrilatos resultantes, se ciclizan por calentamiento a  $250^{\circ}\text{C}$  en aceite mineral. Esta síntesis se puede aplicar a casi cualquier amina aromática.



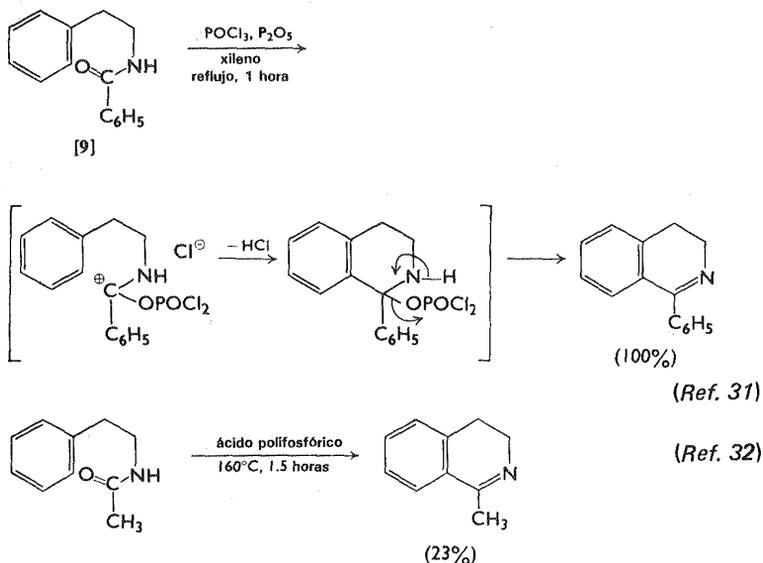
Se conocen otras síntesis de tipo menos general para la obtención de quinolinas, pero no se verán por el momento.<sup>27</sup>

El factor diferencial principal entre la preparación de quinolina e isoquinolina es el hecho de que la mayoría de las síntesis de quinolina producen directamente la especie aromática, mientras que dos de las síntesis de isoquinolina de mayor aplicación producen en un principio bases parcialmente reducidas. No obstante, existen diversos métodos de deshidrogenación para la conversión final de perhidroisoquinolinas a los productos aromáticos correspondientes, con lo cual dichos métodos se pueden formalmente considerar como rutas de preparación para obtener derivados de [2].

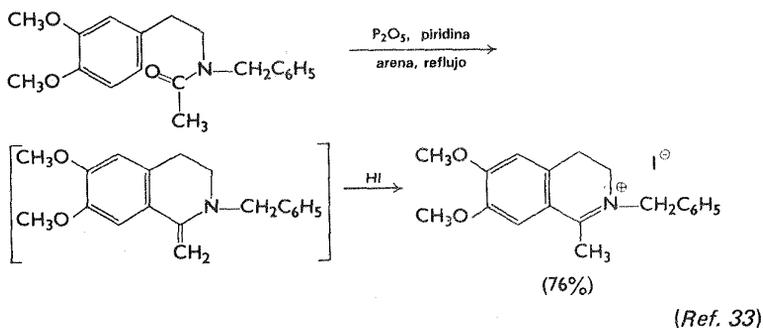
#### Síntesis de Bischler-Napieralski<sup>28-30</sup>

La ciclodeshidratación de derivados de acilo de la  $\beta$ -fenetil-amina, suele efectuarse por calentamiento de un agente deshidratante en un disolvente inerte,

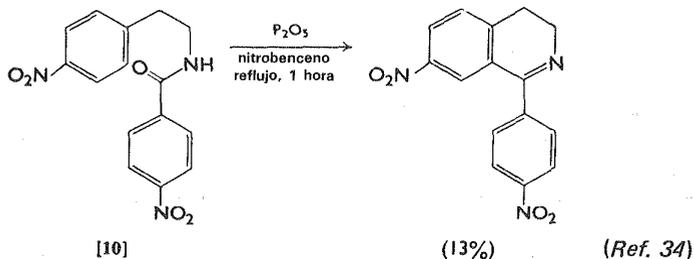
obteniéndose 3, 4-dihidroisoquinolina. Esta reacción es de tipo muy general. El proceso de ciclodeshidratación se puede considerar como una sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático, inducida por ataque inicial del agente deshidrogenante en el átomo de oxígeno del enlace amídico. La secuencia mecánica se ilustra para el caso de [9]. Debido a que el tipo de ciclización es de



naturaleza electrofílica, la velocidad aumentará o disminuirá dependiendo de la naturaleza y número de sustituyentes presentes en el anillo aromático. Este efecto se refleja con frecuencia en los rendimientos que se obtienen.

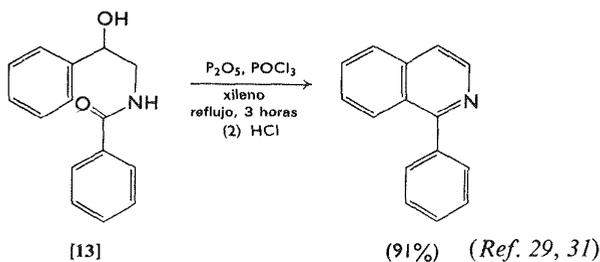
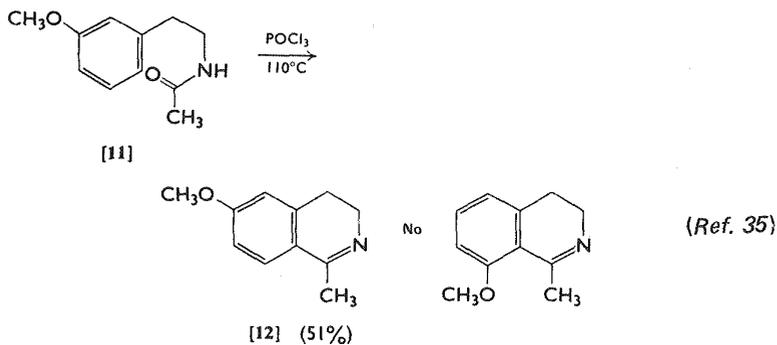


La formación del anillo [10] ilustra, no obstante, que un sustituyente electronegativo poderoso no impide que se lleve a cabo la reacción.



Además, es de esperarse que estos sustituyentes ejerzan los efectos orientadores comunes, que se suele observar en estas condiciones. Así, la ciclización de [11], sólo se produce en posición para con respecto al grupo metoxilo y se obtiene [12], sin haber formación de [13]. El cierre de anillo en posición orto con respecto al sustituyente no se ha observado.

Una extensión importante de esta reacción es la modificación de Pictet-Gams<sup>36</sup> en la cual la  $\beta$ -fenetilamida se sustituye por una  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -fenetilamida como [13]. Estas sustancias experimentan deshidratación rápida en condiciones

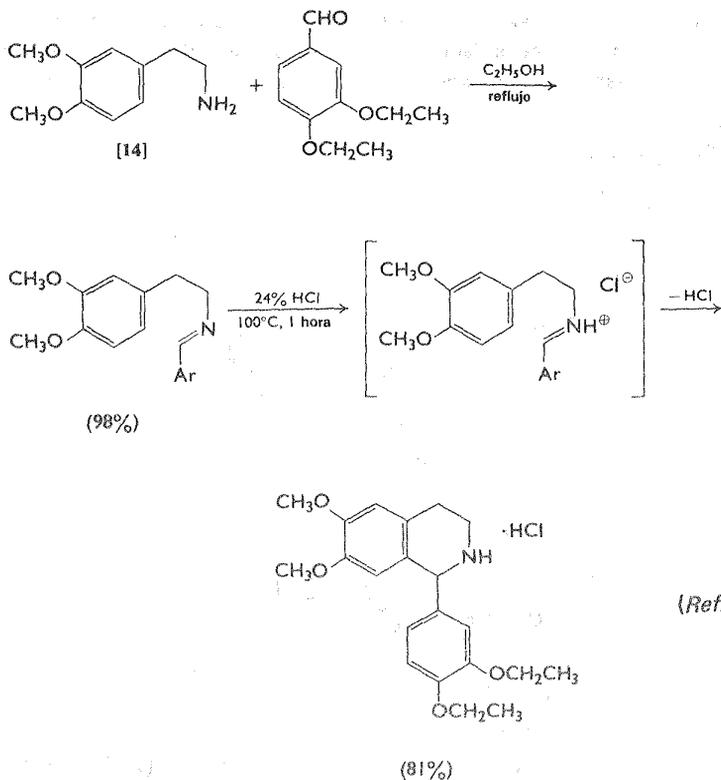


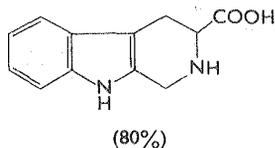
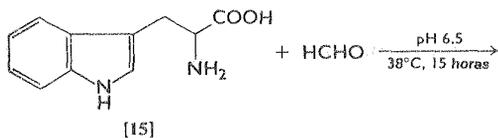
de reacción, y la estililamina que se forma experimenta ciclización para dar directamente una isoquinolina. De este modo no es necesario efectuar el paso de deshidrogenación, y en algunos casos esto constituye una ventaja.

### Síntesis de Pictet-Spengler<sup>30, 37, 38</sup>

La condensación de una  $\beta$ -ariletilamina con un compuesto carbonílico en condiciones ácidas, constituye una síntesis de tetrahidroisoquinolina de gran importancia, especialmente en el campo de los alcaloides. La conversión total es un ejemplo especial de la reacción de Mannich. El proceso se efectúa con facilidad empleando aminas primarias y secundarias.

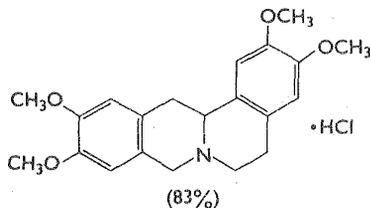
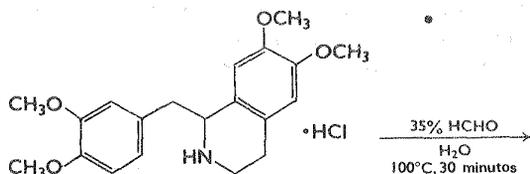
Las condiciones necesarias para la reacción sugieren formación inicial de una imina (o enamina en el caso de una amina secundaria), seguida de la protonación de este intermediario. Esta especie con carga positiva sufre a continuación una sustitución electrofílica intramolecular. La secuencia se ilustra en el caso de [14]; se observa que es análogo al mecanismo de Bischler-Napieralski, con excep-





(Ref. 40)

ción de que el agente de condensación no se expela en el último paso (ver páginas 281-282). Debido a esta semejanza, el efecto de los sustituyentes en la velocidad de



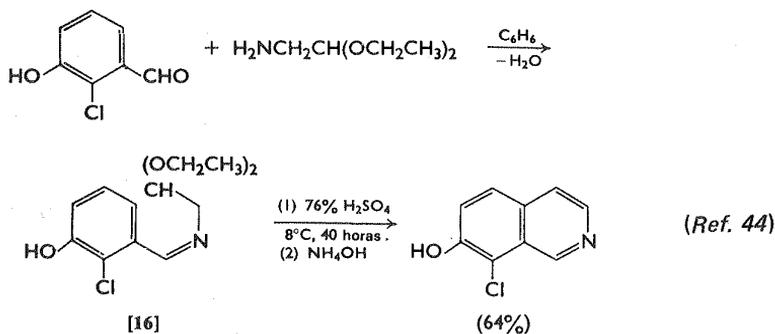
(Ref. 41)

ciclización y en la dirección en que se forme el anillo es paralelo al fenómeno que se observa en el proceso de Bischler-Napieralski.<sup>3,8</sup>

Cuando la ciclización electrofílica ocurre en un centro de gran reactividad, como la posición 2 del indol [15], basta con emplear condiciones de pH, temperatura y concentración similares a las "fisiológicas."

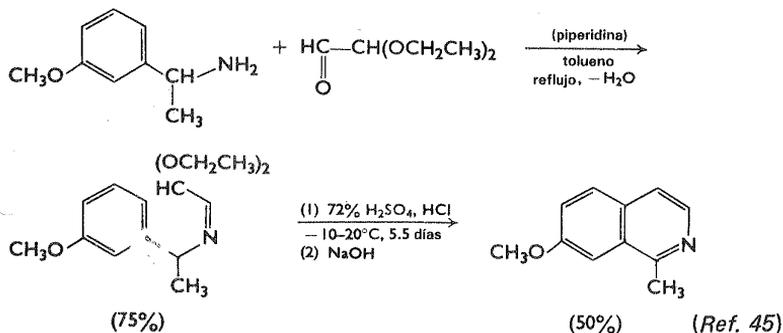
#### Síntesis de Pomerantz-Fritsch<sup>42, 43</sup>

La reacción de Pomerantz-Fritsch representa una síntesis directa del sistema cíclico de la isoquinolina y es una condensación preliminar de un aldehído aromático con un aminoacetal para dar una base de Schiff, [16] seguida de ciclización con un catalizador ácido adecuado.



Esta síntesis complementa a las dos síntesis de isoquinolina vistas con anterioridad porque ofrece la posibilidad de preparar isoquinolinas con grupos sustituyentes en posiciones que no se pueden lograr mediante otras rutas.

Se han obtenido malos resultados al emplear cetonas aromáticas en vez de aldehídos. No obstante, mediante la modificación que se muestra a continuación se ha logrado ampliar las aplicaciones del método de Pomerantz-Fritsch.



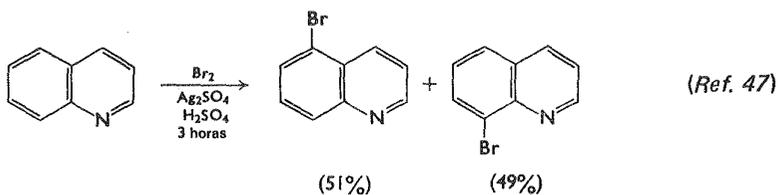
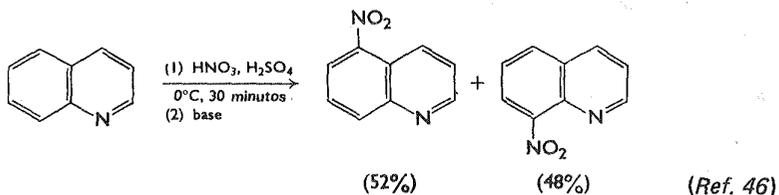
Los detalles del mecanismo de esta reacción no se conocen, aunque sin duda el paso de ciclización es de carácter electrofílico.

## REACCIONES

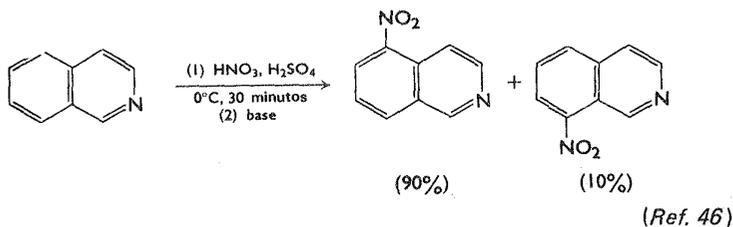
### Sustitución electrofílica

La sustitución electrofílica de [1] y [2] y de sus derivados, suele efectuarse en condiciones que son menos drásticas de las necesarias para las piridinas corres-

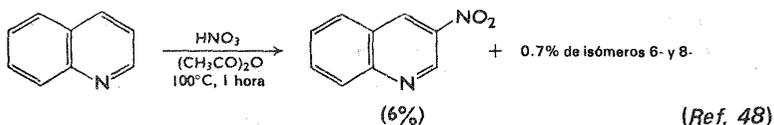
pondientes. Como sucede con la piridina, no obstante, [1] y [2] pueden experimentar sustitución electrofílica, ya sea a través de la molécula neutra o a través del ácido conjugado, aunque la primera opción se produce con menor frecuencia.



La sustitución electrofílica de la quinolina y de la isoquinolina en medio fuertemente ácido, se lleva a cabo mediante los ácidos conjugados correspondientes y produce sustitución en las posiciones 5 y 8.

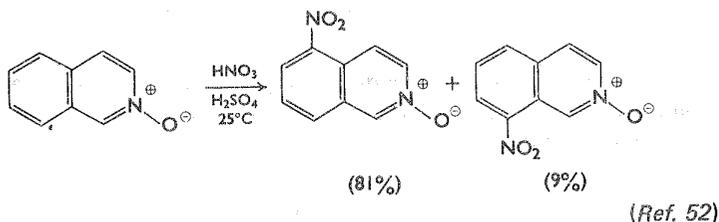
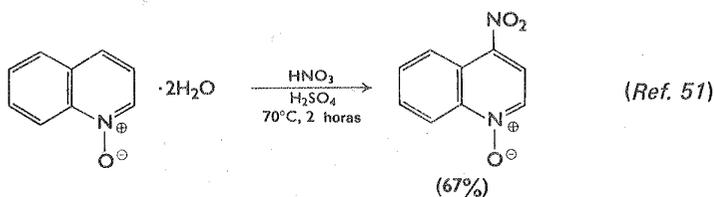


Este patrón de orientación es el esperado si se tiene en cuenta la desactivación del núcleo de la piridina como consecuencia de la protonación. Cuando el medio es menos ácido, la quinolina experimenta sustitución inicialmente en la posición 3, seguida de reacción en las posiciones 6 y 8. Estos resultados se han interpretado<sup>38</sup> como procedentes de la formación inicial de un ion quinolinio N-sustituido



que reacciona a continuación con un nucleófilo en la posición 2 para dar 1, 2 dihidroquinolina. Se cree que este intermediario reacciona después con el electrófilo en el doble enlace 3, 4 y en las posiciones 6 y 8, procesos que son seguidos de rearomatización. Se han obtenido pruebas para corroborar esta proposición<sup>49</sup> que también permiten explicar la bromación de la isoquinolina en posición 3.<sup>50</sup>

La nitración del N-óxido de quinolina a 65-70°C, a semejanza del N-óxido de piridina, parece implicar una base libre, produciéndose sustitución en la posición 4.<sup>51</sup> En contraste, se ha demostrado que la nitración de N-óxido de isoquino-

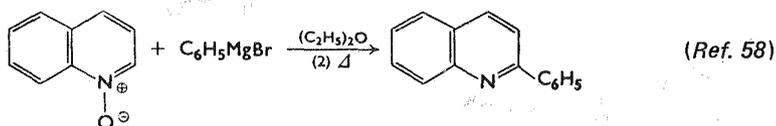
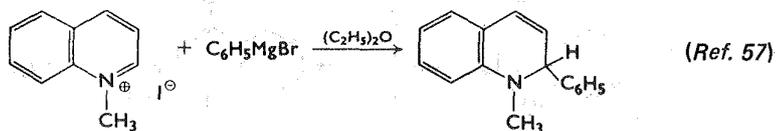
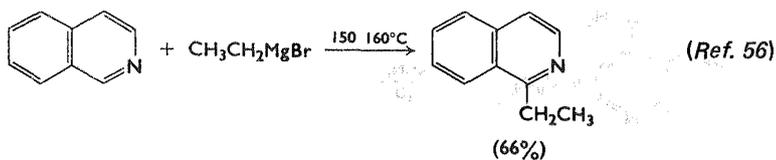


lina se efectúa a través del ácido conjugado, produciéndose sustitución en las posiciones 5 y 8.<sup>52</sup>

Una comparación de los datos disponibles indica que las reactividades relativas de las diversas sales de isoquinolina con sustituyente en N, hacia la nitración<sup>52</sup> guardan el siguiente orden: X = H, 1.0; X = CH<sub>3</sub>, 1.0; X = OH, 0.47; X = OCH<sub>3</sub>, 0.13. Como las distribuciones de isómeros son semejantes en esta serie de compuestos, los resultados indican que los sustituyentes N-hidróxido y N-metóxido desactivan mucho las posiciones 5 y 8.

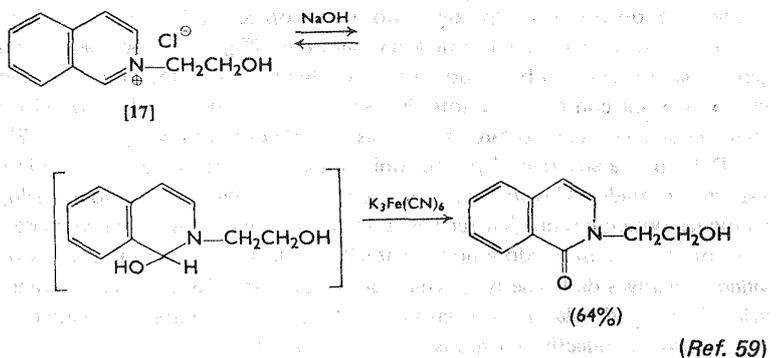
### Sustitución nucleofílica y por radicales

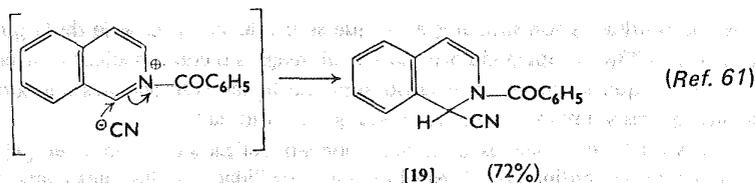
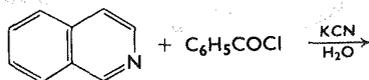
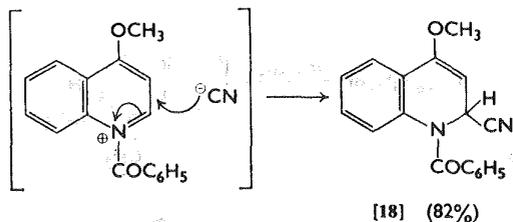
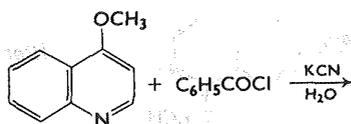
Generalmente se observa ataque de los nucleófilos en el carbono 2 de la quinolina y el carbono 2 de la isoquinolina y de sus derivados, a menos que estas posiciones se encuentren ocupadas. Por ejemplo, ambos sustratos experimentan reacciones de Tschitschibabin<sup>53</sup> (ver página 237), obteniéndose 2-aminoquinolina<sup>46a</sup> y 1-aminoisoquinolina.<sup>54b</sup> Los reactivos organometálicos reaccionan con estos heterociclos de manera parecida. De los ejemplos anteriores se observará



que los resultados son similares a los que se producen en la serie de la piridina (ver página 238). Empleando bromuro de alilmagnesio como nucleófilo selectivo, se observó que la quinolina y la isoquinolina tienen reactividades aproximadamente iguales y ambas son más reactivas que la piridina.<sup>55</sup>

Los nucleófilos débiles, aunque no pueden realizar sustituciones en [1] y [2] en condiciones ordinarias, sí reaccionan con facilidad con las sales cuaternarias correspondientes o con N-óxidos. Este comportamiento se puede ilustrar mediante la oxidación con ferricianuro alcalino de [17] y por la formación de compuestos de Reissert [18] y [19]. Como se forman aldehídos con alto rendimiento al someter los compuestos de Reissert a hidrólisis ácida, se ha dedicado considerable esfuerzo para la preparación de estos compuestos.<sup>62</sup> La conversión de cloruros de

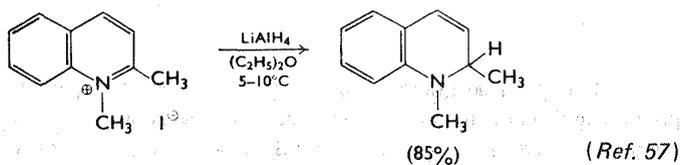
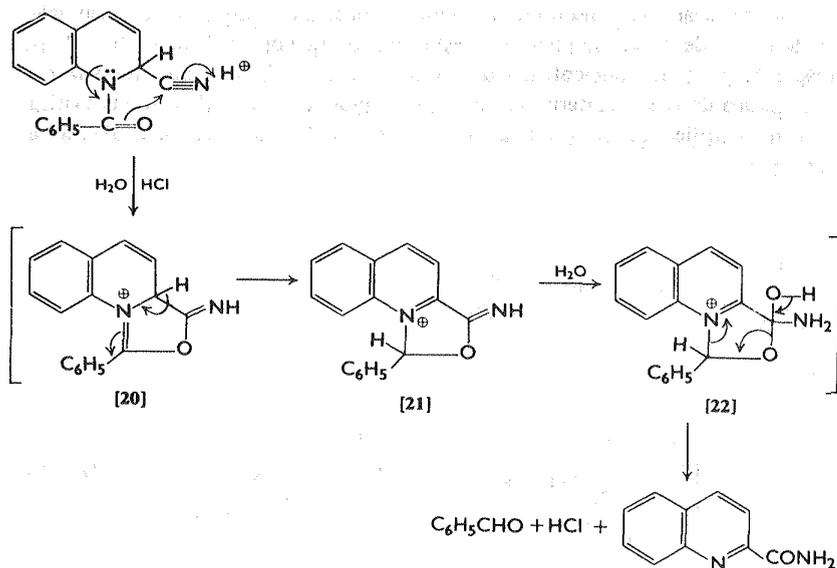




ácido a aldehídos con buenos rendimientos es de sumo valor sintético, aunque los compuestos Reissert intermediarios no constituyen el único método para lograr dicha transformación.

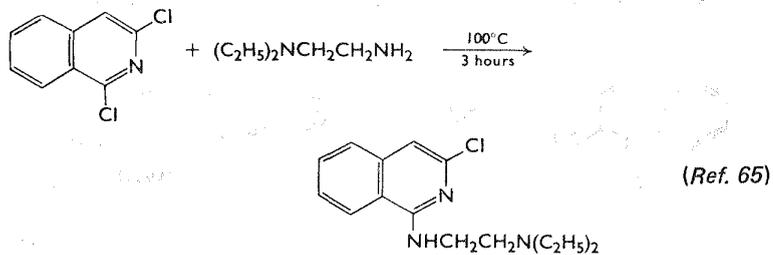
Se ha propuesto que la hidrólisis se produce por protonación inicial del nitrógeno del grupo ciano, seguida por ciclización, obteniéndose [20]. Este intermediario se somete a un desplazamiento prototrópico produciéndose [21], el cual es atacado subsecuentemente por agua, para dar [22], el cual se fragmenta para generar los productos observados. Las sales de quinolio e isoquinolio también se pueden reducir con facilidad ante diversos agentes reductores de tipo hidruro de manera paralela al comportamiento de las sales de piridinio (ver página 242).

Debido a la baja densidad electrónica en las posiciones 2 y 4 de la quinolina, y en menor grado en las posiciones 1 y 3 de la isoquinolina, los átomos de halógeno en dichas posiciones pueden ser sustituidos por nucleófilos. La cinética de estas reacciones se ha estudiado ampliamente.<sup>63</sup> En la tabla 8.1 se indican las reactividades relativas de los derivados clorados respectivos. Dada la gran diferencia de velocidades de desplazamiento en las 1 y 3-cloroisoquinolinas, se puede efectuar una sustitución selectiva en la posición 1 con facilidad.

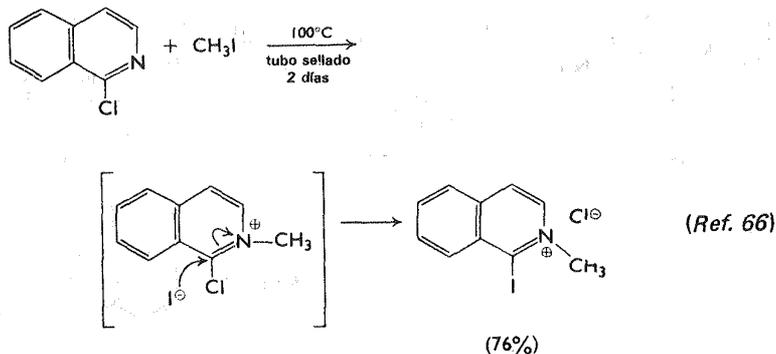


**Tabla 8-1** Reacción de algunos compuestos clorados heteroatómicos con etóxido de sodio en etanol a 20°C<sup>64</sup>

Compuesto	$k, \text{ litros } \text{mol}^{-1} \text{ segundo}^{-1}$	$E, \text{ kcal/mol}$	$-\Delta S^*$
2-cloroquinolina	$6.3 \times 10^{-7}$	23.1	10.7
4-cloroquinolina	$6.5 \times 10^{-7}$	20.4	19.6
1-cloroisoquinolina	$6.9 \times 10^{-7}$	22.5	12.3
3-cloroisoquinolina	$1.2 \times 10^{-11}$	32.4	0.4



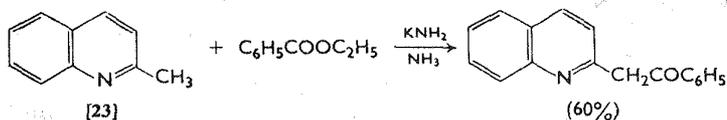
Al calentar 1-cloroisoquinolina con yoduros de alquilo, se obtienen sales cuaternarias de 1-iodoisoquinolina. Este proceso, que probablemente tiene lugar mediante el ataque nucleofílico del yoduro en la posición 1 para desplazar al ion cloruro de la sal cuaternaria, ilustra la mayor susceptibilidad ante la sustitución nucleofílica que se produce cuando aumenta la capacidad electrofílica del nitrógeno.



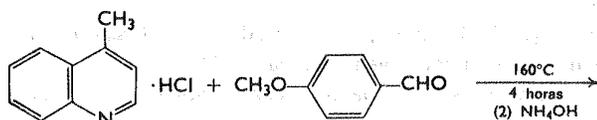
La fenilación de quinolina por radicales libres con peróxido de benzoílo, provoca fenilación en todas las posiciones nucleares posibles, y las reactividades relativas de las diversas posiciones son: 8- > 4- > 3-, 5- > 2-, 6- > 7-.<sup>67</sup>

### Reactividad de las cadenas laterales

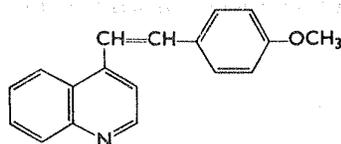
Por lo general, los grupos alquilo situados en posiciones *orto* o *para* con respecto al átomo de nitrógeno del anillo en heterociclos nitrogenados aromáticos, muestran mayor reactividad. Los grupos alquilo colocados en posiciones distintas a las anteriores tienen propiedades similares a los alquilbencenos normales. La quinaína [23], la lepidina [24], y sus homólogos, no son excepciones, y su reactividad química es muy semejante a la de las 2- y 4 alquilpiridinas (ver página 246). Tanto la 1-como la 3-metilisoquinolina muestran comportamiento simi-



(Ref. 68)



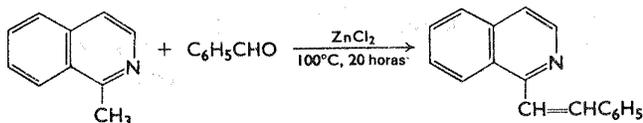
[24]



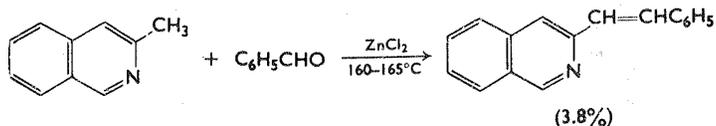
(Ref. 69)

(29%)

lar, como era de esperar, pero debido a la fijación aparente del doble enlace en estas moléculas (ver página 274), el sustituyente metilo en 1 tiene mayor reactividad que el grupo 3-metilo. No obstante, el grupo alquilo en la 3-metil isoquinolina tiene mayor reactividad que el grupo metilo del 2-metilnaftaleno, de modo que la electronegatividad del heteroátomo se transmite en cierto grado a esta posición. Así, la 3-metilisoquinolina se condensa con benzaldehído pero sólo en condiciones más vigorosas que las necesarias para el isómero en S.



(Ref. 70)



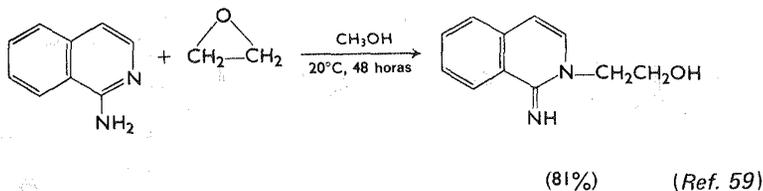
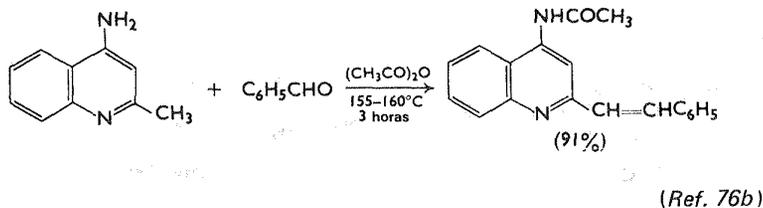
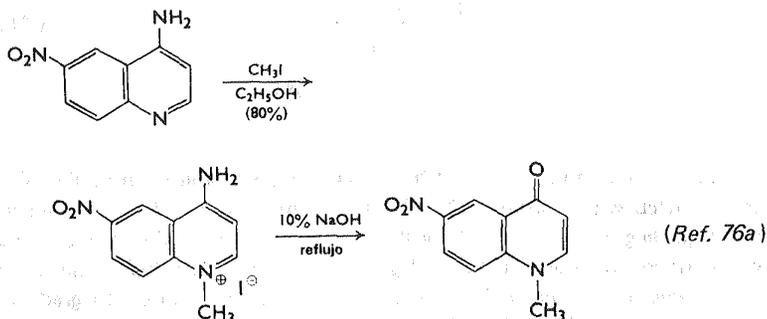
(3.8%)

(Ref. 71)

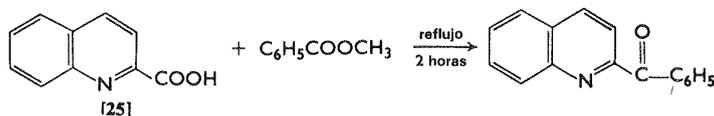
Las características estructurales de las 2-y 4-hidroxiquinolinas son análogas a las de las 2-y 4-piridonas y se ha observado una elevada concentración de tautómeros de quinolona en gran variedad de disolventes.<sup>72</sup> Este comportamiento tautomérico se refleja asimismo en sus propiedades químicas. Por ejemplo, cuando se metila la 4-metil-2-quinolona con yoduro de metilo y metóxido de sodio, la proporción N-CH<sub>3</sub>/O-CH<sub>3</sub> es 4.5; empleando etóxido de potasio aumenta a 10.8,

y empleando  $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+\text{CH}_3(\text{OCH}_3)^-$  sólo se produce N-metilación.<sup>73</sup> La 1-hidroisoquinolina exhibe un comportamiento similar.<sup>74, 75</sup>

Los compuestos aminados relacionados suelen existir de manera predominante en forma de aminas, aunque su capacidad tautomérica se refleja en sus reacciones, que se pueden producir en cualquiera de los dos átomos de nitrógeno. A continuación se darán varios ejemplos de este comportamiento.



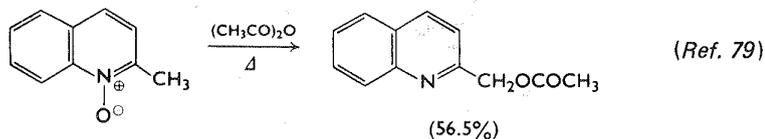
Los ácidos quinolil-2-carboxílicos (ácidos quinaldínicos) [25] experimentan una descarboxilación simple. Cuando se efectúa la descarboxilación en presencia de compuestos carbonílicos reactivos, se produce una condensación. La conversión total constituye una modificación de la reacción de Hammick (ver página 254), y el mecanismo de la descarboxilación probablemente sea paralelo al que se observa en la serie de las piridinas.



(Ref. 77)

Los N-óxidos de quinolina e isoquinolina experimentan diversas transposiciones. Al hacer reaccionar N-óxido de quinolina con cloruro de sulfuro, se obtienen 2-y 4-cloroquinolina en proporción de 1:1.7.<sup>78</sup> Es interesante que la proporción de isómeros 2-y 4-varía según el sustituyente: 6-metoxilo, 1:0.6; 6-nitro-, 1:3.5; 6-cloro, 1:1.38.<sup>78</sup> Las proporciones aparentemente no son afectadas por variaciones en las condiciones de reacción.

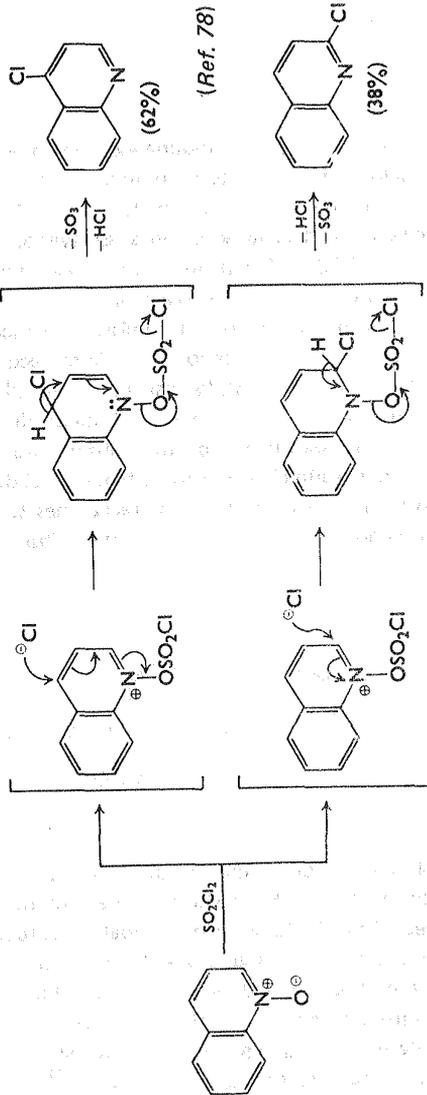
Al calentar estos mismos N-óxidos en anhídrido acético, se produce una desoxigenación y el grupo acetoxi se incorpora a la molécula. Al igual que los ejemplos de la piridina (ver página 258), la posición de entrada del grupo acetoxi se encuentra en función de los sustituyentes, o a la falta de ellos, en las posiciones  $\alpha$  o  $\gamma$  con respecto al átomo de nitrógeno. No se observa transposición en la posición 3 de la isoquinolina según el concepto de fijación del doble enlace. Basándose en estas observaciones se cree que estas reacciones se realizan mediante rutas mecanísticas comparables a las descritas en el capítulo 7 para N-óxidos de piridina.

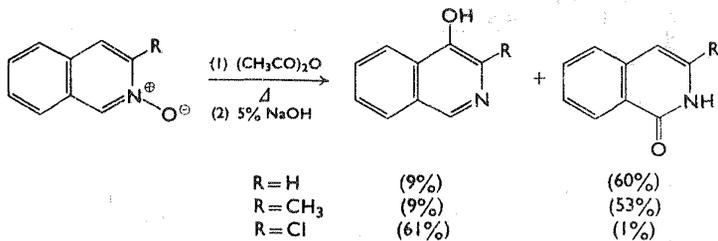


(Ref. 79)

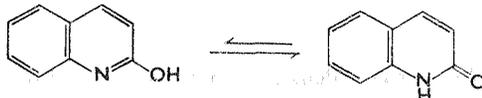
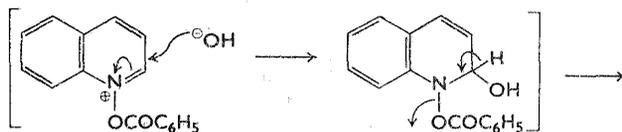
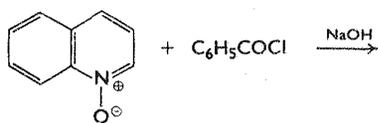
La reacción del N-óxido de quinolina e isoquinolina con cloruro de benzoílo parece seguir un mecanismo similar. Específicamente en ausencia de sustituyentes en las cadenas laterales, el producto se forma probablemente mediante una ruta iónica. Cuando hay presencia de algún sustituyente, no obstante, como en el caso del N-óxido de quinaldina [26], la evidencia indica que el mecanismo es de radicales en jaula y no un mecanismo iónico intramolecular. Esta conclusión se fundamenta principalmente en los resultados obtenidos de experimentos con  $O^{18}$ , y en la ineficacia de atrapadores de radicales en la reacción.<sup>81</sup>

En contraste, al tratar el N-óxido de lepidina [27] con cloruro de benzoílo se produce 3-benzofloxilepidina.<sup>83</sup> Aún no se ha dilucidado el mecanismo de esta transposición, pero parece involucrar la base anhídrica [28]. Experimentos con deuterio indican que el protón del C-3 se transfiere al grupo metilo del C-4.

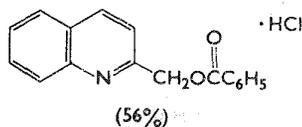
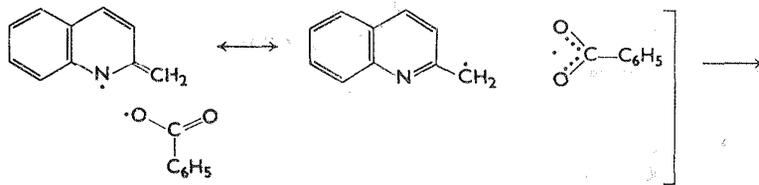
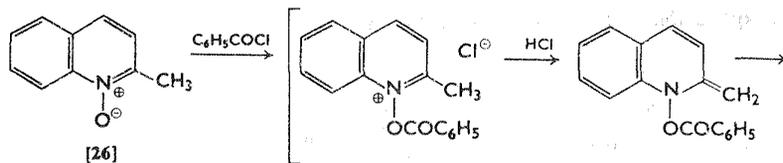




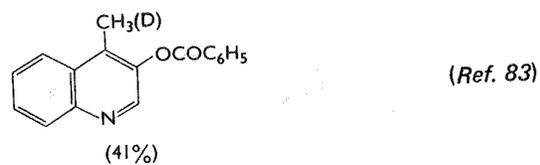
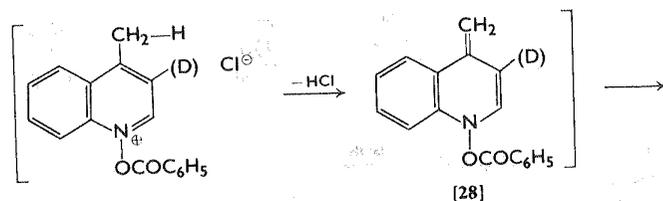
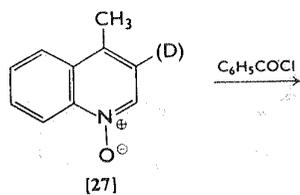
(Ref. 80)



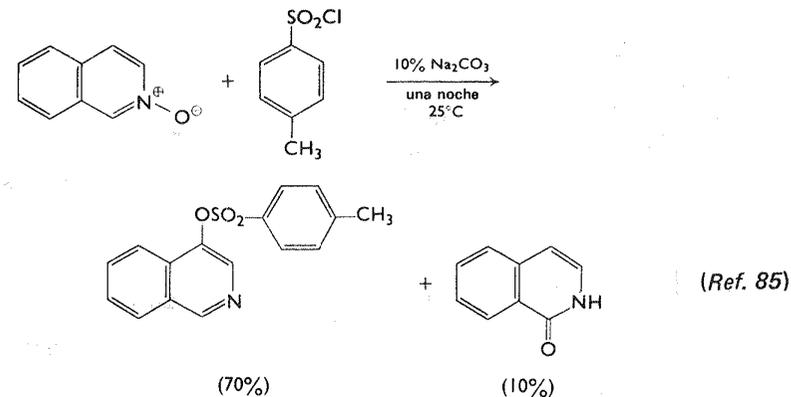
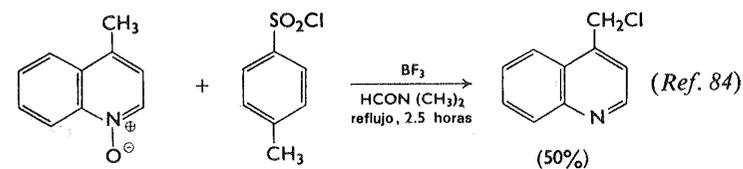
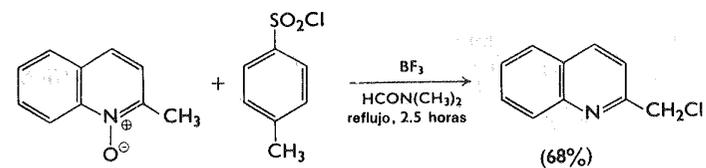
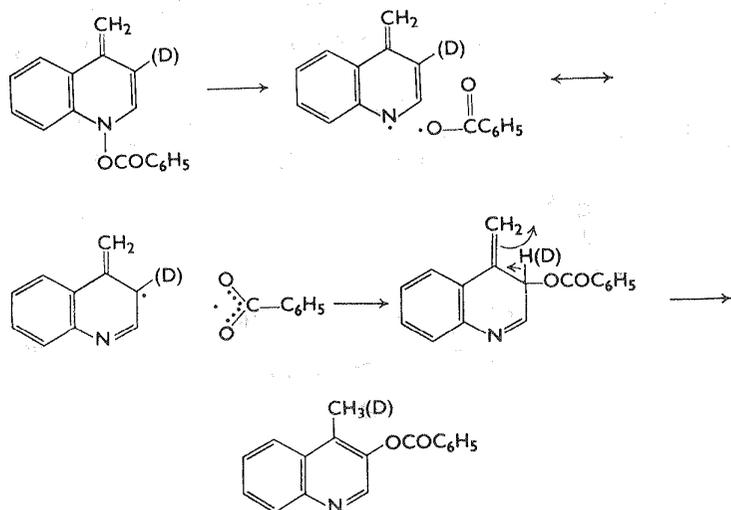
(Ref. 82)



(Ref. 81)



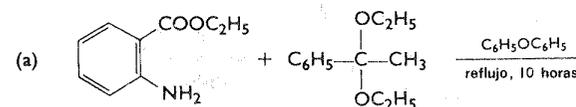
Experimentos marcados con  $O^{18}$  demostraron que los oxígenos de los grupos carbonilo y éter del benzoílo se mezclan totalmente. A continuación se propone una explicación probable de estos resultados.



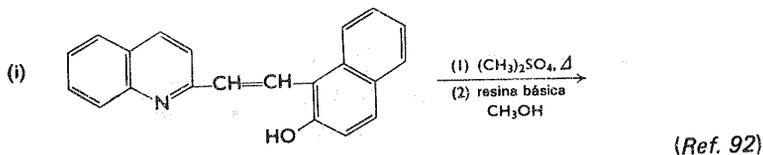
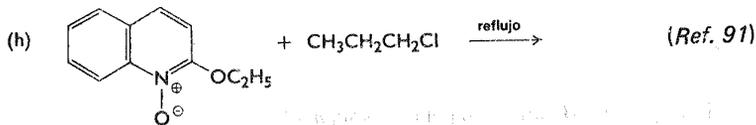
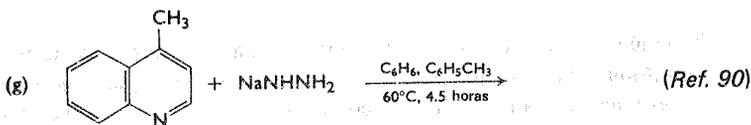
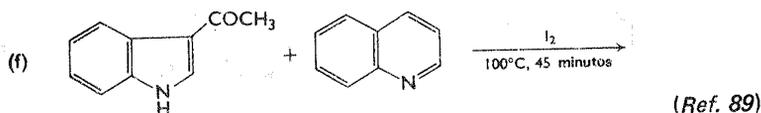
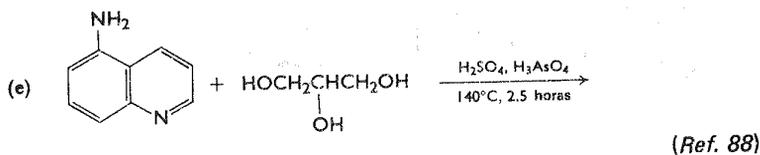
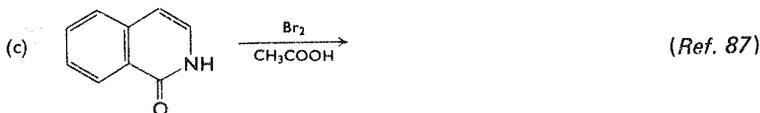
También se han observado reacciones de transposición con halogenuros de arilsulfonilo. Los mecanismos de estas transformaciones, aunque probablemente sean análogos a los discutidos con anterioridad, no se han dilucidado en su totalidad.

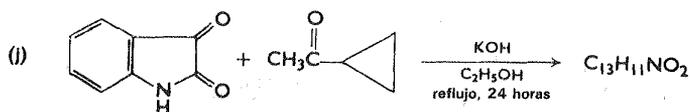
## Ejercicios

1. Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:

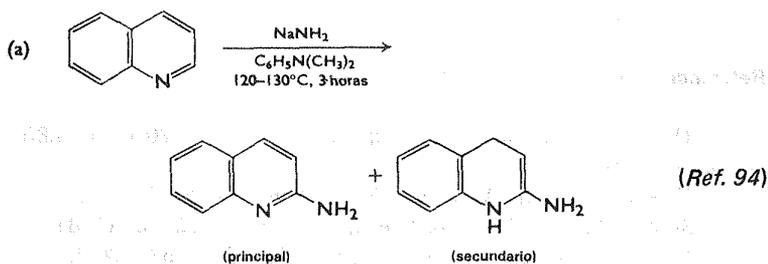


(Ref. 86)

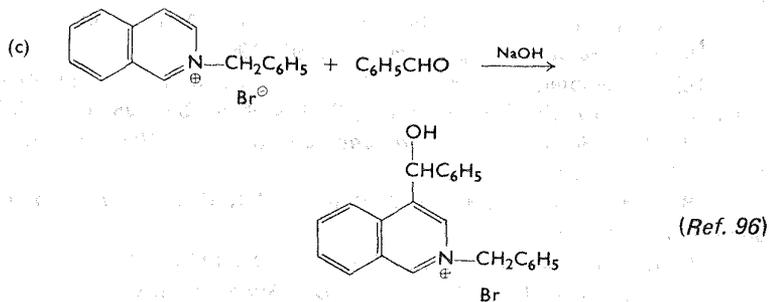
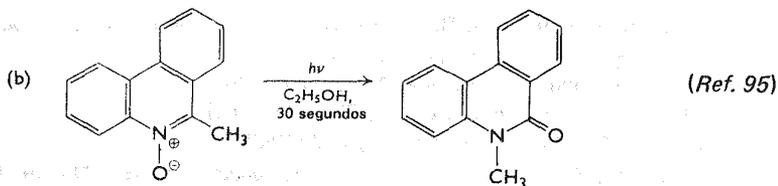


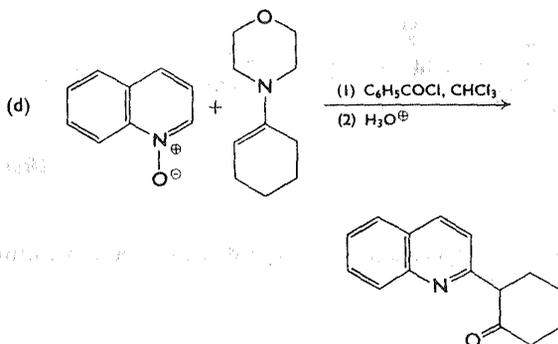


2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones:



Explique la formación de los productos secundarios.





### Referencias y notas

- 1) Los  $pK_a$  de quinolina e isoquinolina en agua a  $20^\circ C$  son 4.85 y 5.14 respectivamente.
- 2) S. Hoogewerff y W. A. van Dorp, *Chem. Ber.*, **12**, 747 (1879).
- 3) Z. H. Skrap, *Monatsh. Chem.*, **1**, 316 (1880); **2**, 139 (1881).
- 4) R. H. F. Manske y M. Kulka, *Org. Reactions*, **7**, 59 (1953).
- 5) H. Rapoport y A. D. Batcho, *J. Org. Chem.*, **28**, 1753 (1963).
- 6) M. H. Palmer, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 3645.
- 7) W. P. Utermohlen, Jr., *J. Org. Chem.*, **8**, 544 (1943).
- 8) O. Doebner y W. von Miller, *Chem. Ber.*, **14**, 2812 (1881); **16**, 2464 (1883).
- 9) R. C. Elderfield, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, Wiley, Nueva York, 1952, capítulo 1.
- 10) P. Friedländer, *Chem. Ber.*, **15**, 2572 (1882).
- 11) W. Pfitzinger, *J. Prakt. Chem.*, **33**, 100 (1886).
- 12) R. H. Manske, *Chem. Rev.*, **30**, 113 (1942).
- 13) S. Oae, S. Tamagaki, y S. Kozuka, *Tetrahedron Letters*, No. 14, 1513 (1966); E. A. Fehnel, J. A. Deyrup, y M. B. Davidson, *J. Org. Chem.*, **23**, 1966 (1958).
- 14) G. R. Clemo y D. G. I. Felton, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1658.
- 15) E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.*, **31**, 2899 (1966).
- 16) G. Kempter, P. Andratske, D. Heilman, H. Krausman, y M. Mietasch, *Chem. Ber.*, **97**, 16 (1964); G. Kempter y S. Hirschberg, *ibid.*, **98**, 419 (1965).
- 17) H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965, caps. 7-9.
- 18) A. M. Dowell, Jr., H. S. McCullough, y P. K. Callaway, *J. J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 226 (1948).
- 19) C. R. Hauser y G. A. Reynolds, *ibid.*, **70**, 2402 (1948).
- 20) G. A. Reynolds y C. R. Hauser, *Org. Synth.*, Coll. Vol. **3**, 374 (1955).

- 21) G. A. Reynolds y C. R. Hauser, *ibid.*, 593 (1955).
- 22) W. M. Lauer y C. E. Kaslow, *ibid.*, 580 (1955).
- 23) A. R. Surrey y H. F. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 113 (1946).
- 24) N. J. Leonard, H. F. Herbrandson, y E. M. Van Heyningen, *ibid.*, **68**, 1279 (1946).
- 25) E. Roberts y E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1832.
- 26) C. C. Price y R. M. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1204 (1946).
- 27) See refs. 9 y 12 for a review of these lesser known processes.
- 28) A. Bischler y B. Napieralski, *Chem. Ber.*, **26**, 1903 (1893).
- 29) W. M. Whaley y T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **6**, 74 (1951).
- 30) W. J. Gensler, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 4, Wiley, Nueva York, 1952, Cap. 2.
- 31) W. M. Whaley y W. H. Hartung, *J. Org. Chem.*, **14**, 650 (1949).
- 32) H. R. Snyder y F. X. Werber, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2962 (1950).
- 33) N. Itoh y S. Sugawara, *Tetrahedron*, **1**, 45 (1957).
- 34) A. McCoubrey y D. W. Mathieson, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 696.
- 35) Ver la nota de pie de página 105 de la ref. 21
- 36) A. Pictet y A. Gams, *Chem. Ber.*, **42**, 2943 (1909); *ibid.*, **43**, 2384 (1910).
- 37) A. Pictet y T. Spengler, *ibid.*, **44**, 2030, (1911).
- 38) W. M. Whaley y T. R. Govindachari, *Org. Reactions*, **6**, 151 (1951).
- 39) E. C. Weinbach y W. H. Hartung, *J. Org. Chem.*, **15**, 676 (1950).
- 40) D. G. Harvey, E. J. Miller, y W. Robson, *J. Chem. Soc.*, **1941**, 153.
- 41) L. E. Craig y D. S. Tarbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2783 (1948).
- 42) C. Pomeranz, *Monatsh. Chem.*, **14**, 116 (1893); **15**, 299 (1894); **18**, 1 (1897); P. Fritsch, *Chem. Ber.* **26**, 419 (1893); *Ann. Chem.*, **286**, 1 (1895).
- 43) W. J. Gensler, *Org. Reactions*, **6**, 191 (1951).
- 44) Ver ref. 35; R. H. F. Manske y M. Kulka, *Can. J. Research*, **27B**, 161 (1949).
- 45) Ver ref. 35; E. Schlitter y J. Müller, *Helv. Acta*, **31**, 914 (1948).
- 46) M. J. S. Dewar y P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2521.
- 47) P. B. D. de la Mare, M. Kiamud-din, y J. H. Ridd, *ibid.*, **1960**, 561.
- 48) M. J. S. Dewar y P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 944.
- 49) J. H. Ridd, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, **1**, 109 (1963).
- 50) Ver las notas de pie de página pertinentes en la referencia 39
- 51) La posición que toma el grupo nitro al efectuar la nitración del N-óxido de quinolina depende considerablemente de la temperatura. De 0 a 10°C se forman únicamente los derivados nitrados en posición 5 y 8, mientras que a temperaturas más elevadas, se obtiene el derivado nitrado en posición 4. Este fenómeno probablemente sea ocasionado por factores termodinámicos, aunque no se ha esclarecido en su totalidad. E. Ochiai, *J. Org. Chem.*, **18**, 534 (1953).
- 52) J. Gleghorn, R. B. Moodie, K. Schofield, y M. J. Williamson, *J. Chem. Soc. (B)*, **1966**, 870.
- 53) M. T. Leffler, *Org. Reactions*, **1**, 91 (1942).

- 54) a) F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1748 (1954); *J. Org. Chem.*, **2**, 411 (1937); **3**, 233, 424 (1938); b) G. W. Ewing y E. A. Steck, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 2181 (1946); F. W. Bergstrom, *ibid.*, **62**, 3030 (1940); *J. Org. Chem.*, **10**, 479 (1945).
- 55) H. Gilman, J. Eisch, y T. Soddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1245 (1957).
- 56) F. W. Bergstrom y E. H. McAllister, *ibid.*, **52**, 2845 (1930).
- 57) R. C. Elderfield y B. H. Wark, *J. Org. Chem.*, **27**, 543 (1962).
- 58) M. Colonna y A. Risalti, *Gazz. Chim. Ital.*, **83**, 58 (1953).
- 59) W. Schneider y B. Müller, *Chem. Ber.*, **93**, 1579 (1960).
- 60) F. D. Popp, W. Blount, y P. Melvin, *J. Org. Chem.*, **26**, 4930 (1961).
- 61) F. D. Popp y W. Blount, *ibid.*, **27**, 297 (1962).
- 62) W. E. McEwen y R. L. Cobb, *Chem. Rev.*, **55**, 511, (1955).
- 63) G. Illuminati, *Adv. Hetrocyclic Chem.*, **3**, 285 (1964).
- 64) N. B. Chapman y D. Q. Russell-Hill, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1563.
- 65) R. D. Haworth y S. Robinson, *ibid.*, **1948**, 777.
- 66) N. I. Fisher y F. M. Hamer, *ibid.*, **1934**, 1905.
- 67) K. H. Pausacker, *Australian J. Chem.*, **11**, 200 (1958).
- 68) F. W. Bergstrom y A. Moffat, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1494 (1937).
- 69) C. T. Bahner, H. Kinder, y T. Rigdon, *J. Med. Pharm. Chem.*, **8**, 137 (1965).
- 70) W. H. Mills y J. L. B. Smith, *J. Chem. Soc.*, **121**, 2724 (1922).
- 71) H. Erlenmeyer, H. Baumann, y E. Sorkin, *Helv. Chim. Acta*, **31**, 1978 (1948).
- 72) Para un resumen de dicha evidencia, ver: N. Campbell en E. H. Rodd (ed.), *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 4A, Elsevier, Nueva York, 1957, p. 621; S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4874, 5010.
- 73) O. L. Brady y J. Jakobovits, *ibid.*, **1950**, 767.
- 74) Ver ref. 64, p. 660.
- 75) Para las propiedades de la 3-hidroxiquinolina ver J. H. Boyer y L. T. Wolford, *J. Org. Chem.*, **21**, 1297 (1956).
- 76) a) J. C. E. Simpson y P. H. Wright, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1707; b) R. Royer, *ibid.*, **1949**, 1803.
- 77) B. R. Brown y D. L. Hammick, *ibid.*, **1949**, 173, 659.
- 78) G. B. Bachman y D. E. Cooper, *J. Org. Chem.*, **9**, 302 (1944).
- 79) V. Boekelheide y W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1286 (1954).
- 80) M. M. Robison y B. L. Robison, *J. Org. Chem.*, **21**, 1337 (1956); *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3443 (1958).
- 81) S. Oae y S. Kozuka, *Tetrahedron*, **20**, 2671 (1964).
- 82) M. Henze, *Chem. Ber.*, **69**, 1566 (1936).
- 83) S. Oae, S. Tamagaki, y S. Kosuka, *Tetrahedron Letters*, No. **14**, 1513 (1966).
- 84) H. Tanida, *Yakugaku Zasshi*, **78**, 611 (1958); *Chem. Abstr.*, **52**, 18420 (1958); *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **7**, 887 (1959).
- 85) E. Ochiai y M. Ikehara, *Pharm. Bull. (Tokyo)*, **3**, 454 (1955).

- 86) R. C. Fuson y D. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1270 (1946).
- 87) E. Ochiai y Y. Kawazoe, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **8**, 24 (1960).
- 88) R. F. Homer, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1574.
- 89) D.R. Liljegren y K. T. Potts, *J. Org. Chem.*, **27**, 377 (1962).
- 90) T. Kauffmann, J. Hansen, C. Kosel, y W. Schoeneck, *Ann. Chem.*, **656**, 103 (1962).
- 91) L. A. Paquette, *Tetrahedron*, **22**, 25 (1966).
- 92) C. Schiele y H. O. Kalinowski, *Angew. Chem.*, **78**, 389 (1966).
- 93) N. P. Buu-Höi, R. Boyer, N. D. Xuong, y P. Jacquinson, *J. Org. Chem.*, **18**, 1209 (1953).
- 94) T. Kametani, K. Kigasawa, G. Iwabuchi, y T. Hayasaka, *J. Heterocyclic Chem.*, **2**, 330 (1965).
- 95) E. C. Taylor y G. G. Spence, *Chem. Commun.*, **1966**, 767.
- 96) E. E. Betts, D. W. Brown, S. F. Dyke, y M. Sainsbury, *Tetrahedron Letters*, No. **31**, 3755 (1966).
- 97) M. Hamana y H. Noda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **13**, 912 (1965).

# 9

## Diazinas y s-Triazina

Las diazinas son un grupo de compuestos derivados formalmente del benceno y el naftaleno al sustituir por nitrógeno dos átomos de carbono de un anillo de seis miembros. De manera similar, los triazabencenos como [4] reciben el nombre de triazinas. Los sistemas de anillos de diazina tienen todos nombres comunes y se denominan piridazina [1], pirimidina [2], pirazina [3], cinolina [5] ftalazina [6], quinazolina [7] y quinoxalina [8]. Todos estos compuestos pueden considerarse como aromáticos; se ha llegado a esta conclusión a partir de observaciones experimentales de las longitudes de los enlaces C-C y C-N, que tienen un valor intermedio entre los valores esperados para los enlaces sencillos y dobles característicos de este tipo.



[1]



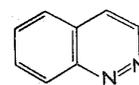
[2]



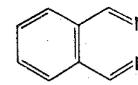
[3]



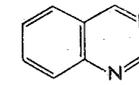
[4]



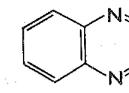
[5]



[6]



[7]



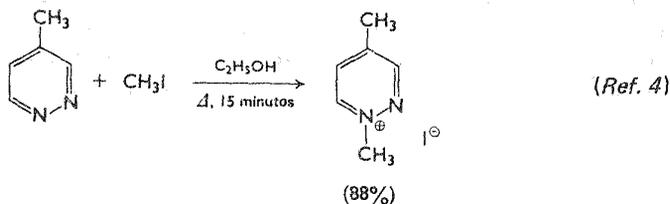
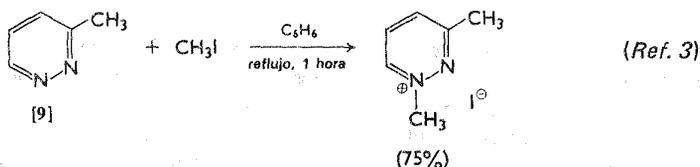
[8]

Las diazinas son básicas, aunque su grado de basicidad es débil debido a la deficiencia electrónica adicional que el segundo átomo de nitrógeno ocasiona en el sistema heterocíclico. La basicidad de las diazinas importantes se resume en la tabla 9.1; es conveniente observar que las 1,4-diazinas son bases especialmente débiles.

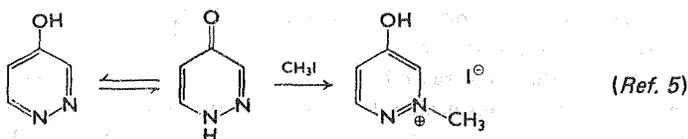
Tabla 9-1 Valores de  $pK_a$  para diazinas ( $H_2O$ ,  $20-25^\circ C$ )<sup>1</sup>

Compuesto	$pK_a$	Compuesto	$pK_a$
Piridazina	2.3	Cinolina	2.3
Pirimidina	1.3	Ftalazina	3.5
Pirazina	0.6	Quinazolina	3.5
		Quinoxalina	0.7

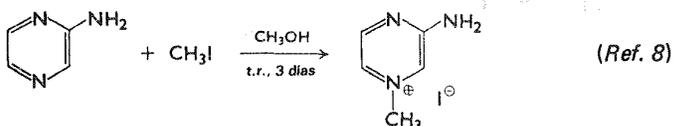
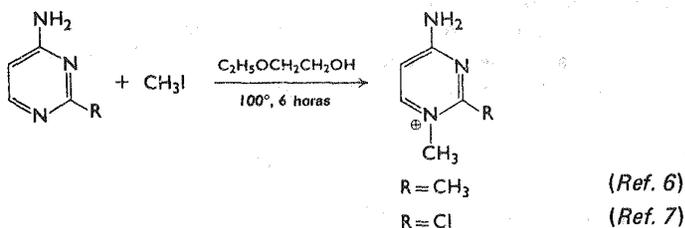
La cuaternización de estas sustancias ha sido poco estudiada.<sup>2</sup> Así, la piridazina reacciona con rapidez con agentes alquilantes y la posición de cuaternización depende de los sustituyentes del anillo. Por ejemplo, las piridazinas sustituidas en posición 3, [9], por lo general se cuaternizan en el nitrógeno N-1 tal vez debido a efectos estéricos. Por otra parte, mientras los sustituyentes electropositivos en



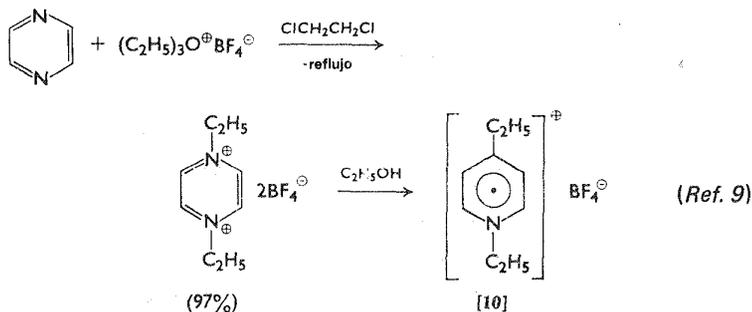
posición 4 ocasionan que el ataque se produzca en el nitrógeno 1, grupos electro-negativos colocados en esta posición pueden producir cuaternización en el nitrógeno 2. La reacción de las pirimidinas con agentes alquilantes parece depender de la orientación de los sustituyentes, como se ve en el ejemplo de las 4-aminopirimidinas que se cuaternizan con lentitud en el nitrógeno 1. Los pocos ejemplos que han sido estudiados en la serie de las piridazinas indican que los efectos electró-



nicos también son importantes en dichos sistemas cíclicos. Aunque las reacciones de cuaternización de los benzo derivados de estos heterociclos no se han estudiado en detalle, existen ciertas correlaciones, que por lo general son similares al comportamiento que se observa en compuestos monocíclicos equivalentes.<sup>2</sup>



Recientemente se han obtenido sales dicuaternarias con pirazinas y pirimidinas.<sup>9</sup> Todas las sales dicuaternarias de pirazinio muestran señales de resonancia paramagnética electrónica fuerte al disolverse en alcohol. Se cree que la abstracción fácil de electrones que produce radicales catiónicos como [10], se debe a la fuerte tendencia a la reducción por la interacción desfavorable de carga en los dicaciones.

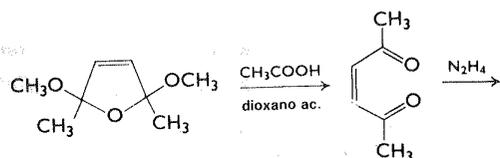


Se conocen mono-N-óxidos para todas las diazinas, y se sabe que varios de ellas pueden formar di-N-óxidos.

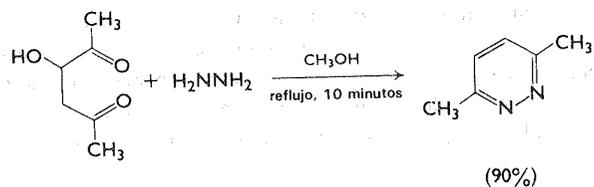
Gran parte de las reacciones químicas de las s-triazinas se encuentran relacionadas con la transformación de grupos sustituyentes del anillo heterocíclico, el cual no suele participar a menudo en reacciones, con excepción de su efecto en la distribución de carga.<sup>10</sup>

### MÉTODOS DE SINTESIS

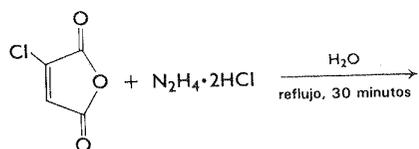
La síntesis más directa de piridazinas<sup>11</sup> se efectúa mediante adición de hidrazina a 1,4-dicetonas insaturadas (que suelen derivarse de los furanos, ver página 143); una modificación interesante emplea dicetonas hidroxiladas. La utilización de dicetona saturada produce dihidropiridazinas que pueden deshidrogenarse para obtener los heterociclos aromáticos.



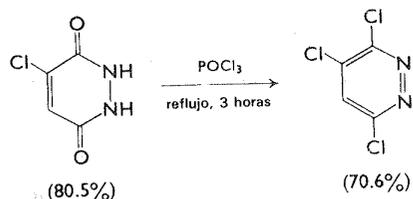
(Ref. 12)



(Ref. 13)



(Ref. 4)



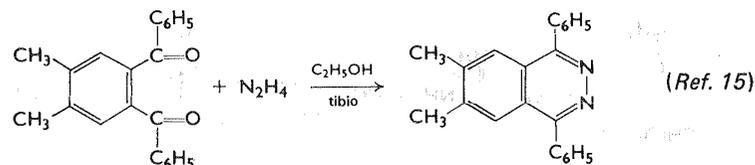
(80.5%)

(70.6%)

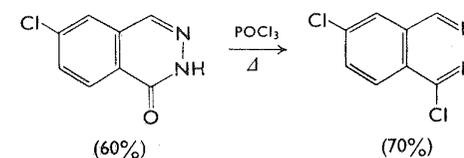
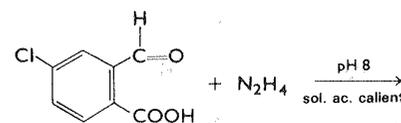
El anhídrido maleico y sus derivados también reaccionan con la hidrazina para dar hidrazida del ácido dicarboxílico correspondiente, que puede a su vez también convertirse a piridazina.

Las síntesis importantes de ftalazina<sup>14</sup> se efectúan de manera similar mediante condensación de hidrazina con *o*-diarilbenzeno, ácidos *o*-acilbenzoicos y anhídridos o ácidos ftálicos.

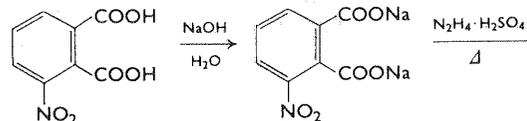
Las pirimidinas son más importantes que las demás diazinas porque muchos derivados de la pirimidina desempeñan funciones clave en diversos procesos biológicos. Por este motivo se han desarrollado muchas síntesis para núcleos de pirimidina<sup>18</sup>; no obstante, la mayoría de ellos corresponden a alguna de las tres categorías amplias. La síntesis más común de pirimidina consta de la condensación de una unidad con tres carbonos a una especie que tenga enlace N-C-N. Este método general es de gran versatilidad debido a la gran variedad de moléculas que pueden experimentar ciclización. Por ejemplo, la unidad de tres carbonos puede ser un  $\beta$ -



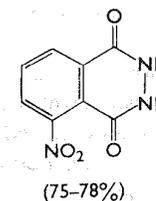
(Ref. 15)



(Ref. 16)

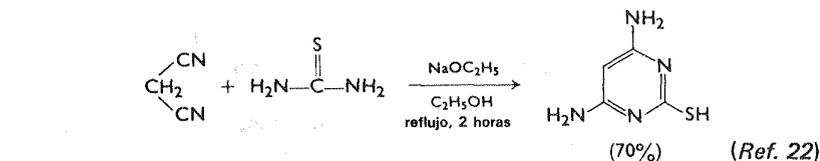
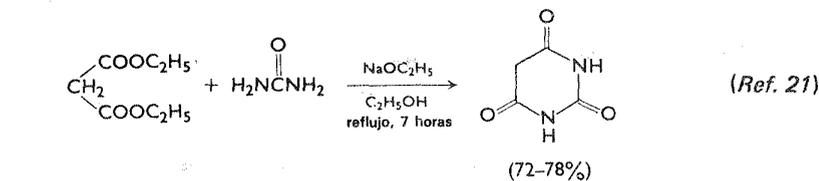
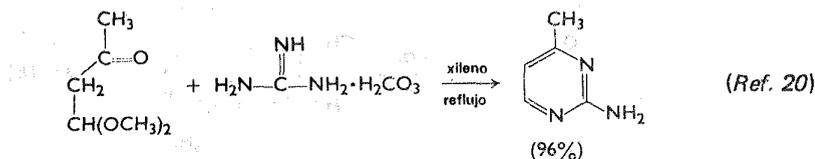
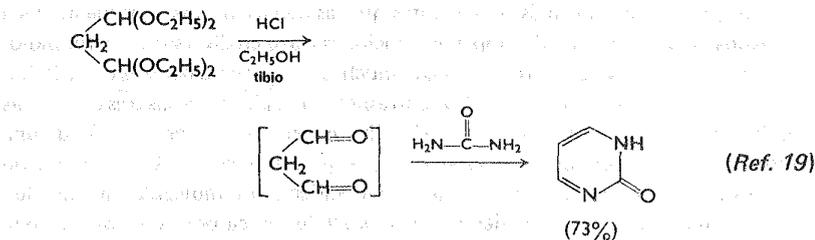


(Ref. 17)



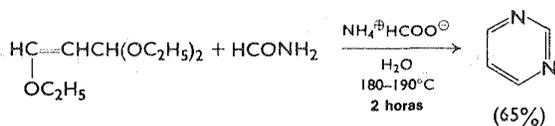
(75-78%)

dialdehído, un  $\beta$ -cetoéster, un éster malónico, un  $\beta$ -cetoaldehído, un  $\beta$ -cetronitrilo, o cualquier otra combinación de estos dos grupos funcionales. La unidad que contiene nitrógeno puede ser una tiourea, amidina, urea o guanidina. A continuación se dan varios ejemplos.

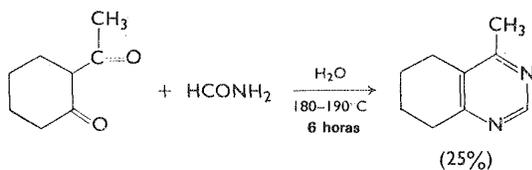


El segundo tipo de síntesis de piridinas, de gran utilidad porque permite obtener pirimidinas sustituidas en posición 2, se lleva a cabo mediante condensación de formamida con compuestos  $\beta$ -dicarbonílicos o sus precursores a temperaturas elevadas. El mecanismo mediante el cual se forman pirimidinas en esta reacción, no se ha esclarecido en su totalidad.

El tercer método de importancia para sintetizar pirimidinas, es a su vez complementario al método de síntesis principal y consiste en la adición de un fragmen-



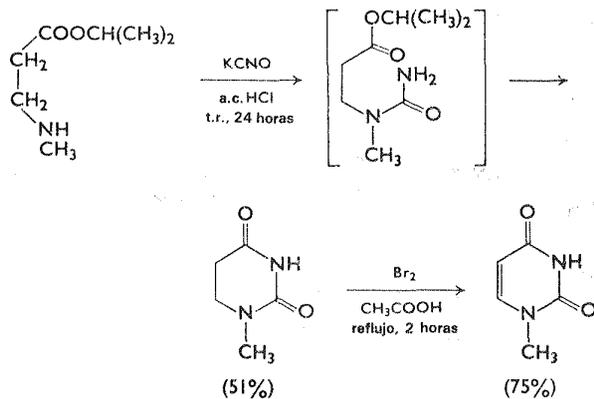
(Ref. 23)



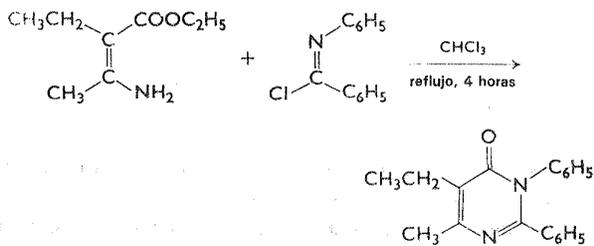
(Ref. 23)

to C-N a una molécula que contenga la secuencia C-C-C-N. Diversas moléculas cumplen con estos requisitos estructurales, por lo cual esta síntesis es de aplicación general.

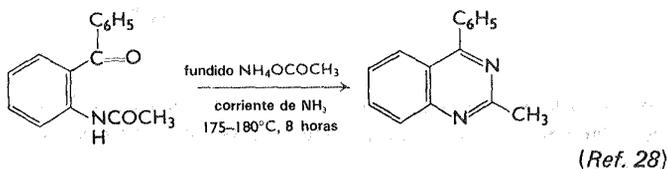
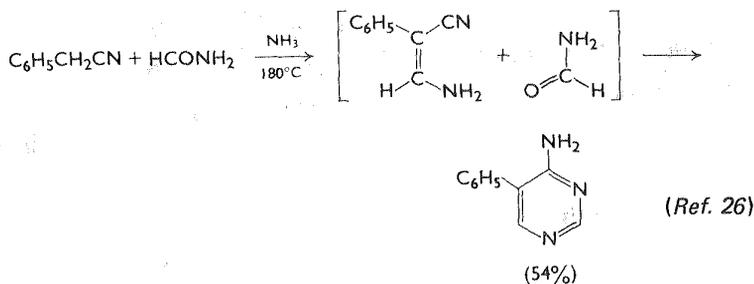
Las preparaciones de quinolininas<sup>27</sup> son muy semejantes a los métodos de síntesis que permiten obtener pirimidinas, pero la cantidad de métodos satisfactorios



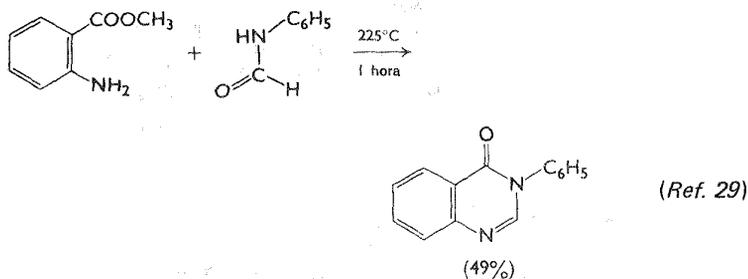
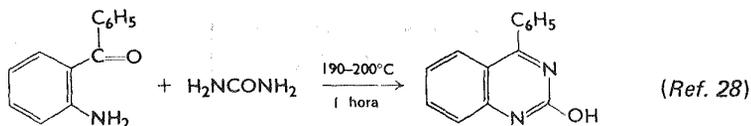
(Ref. 24)



(Ref. 25)

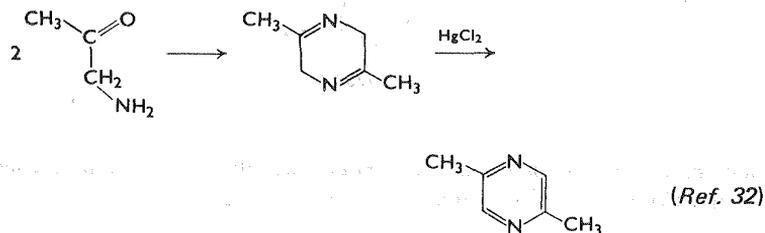
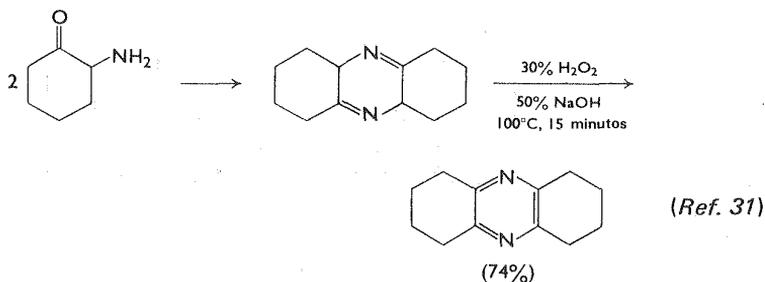


es mucho menor. Tal vez los más importantes sean la reacción de *o*-acilamino-benzaldehídos o fenilcetonas con amoniaco, y la condensación de ácido antránlico y sus derivados con gran variedad de amidas.



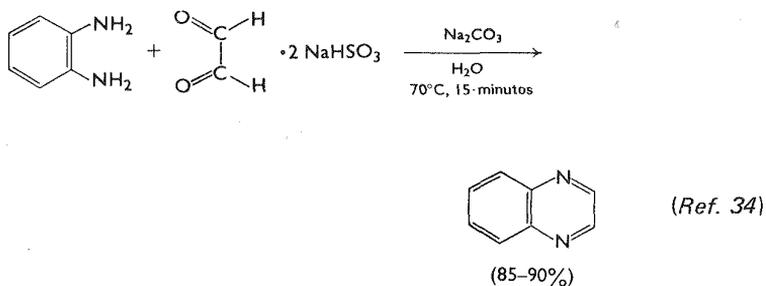
El método más significativo para la síntesis de pirazinas sustituidas se basa en la rápida autocondensación (en solución) de compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos con dihidropirazinas, que a su vez pueden oxidarse con facilidad en presencia de

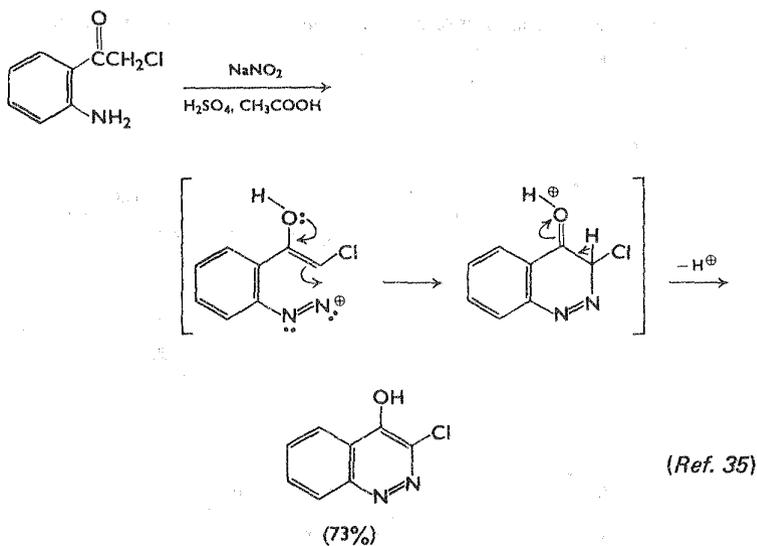
aire u otros agentes oxidantes suaves (en la página 121 se pueden encontrar diversos métodos para producir compuestos  $\alpha$ -aminocarbonílicos).



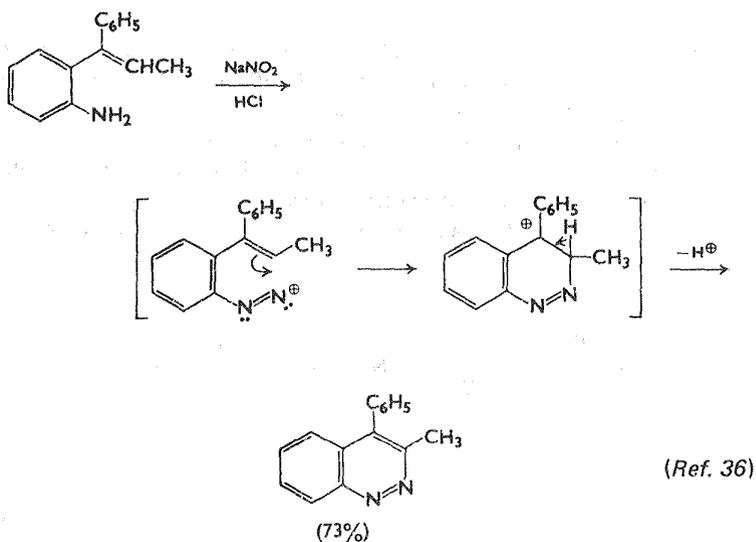
La síntesis clásica de quinoxalinas,<sup>33</sup> que consiste en la condensación de *o*-feniléndiaminas con compuestos 1, 2-dicarbonílicos, es de tipo general y es sencilla y directa, por lo cual suele ser empleada como prueba de diagnóstico para compuestos que contengan dos grupos carbonilo adyacentes.

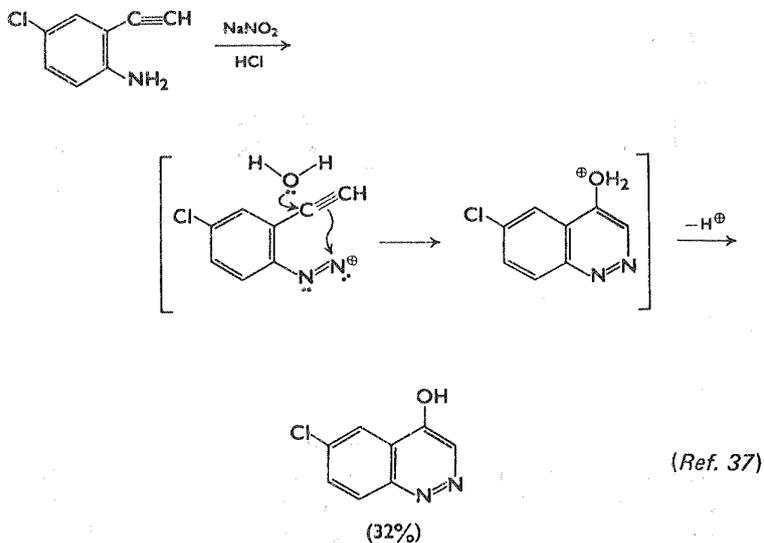
El núcleo de cinolina se prepara con frecuencia por ciclización intramolecular de una sal de arildiazonio que contenga un *o*-sustituyente insaturado y reactivo. Estas ciclizaciones se efectúan mediante ataque electrofílico de la función diazo-



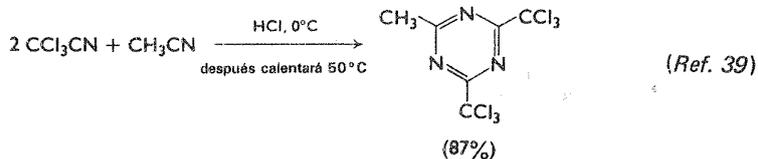
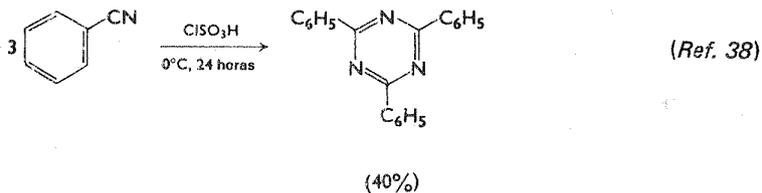


nio sobre el enlace insaturado, seguida por pérdida de un protón, que lleva a la formación del sistema aromático.

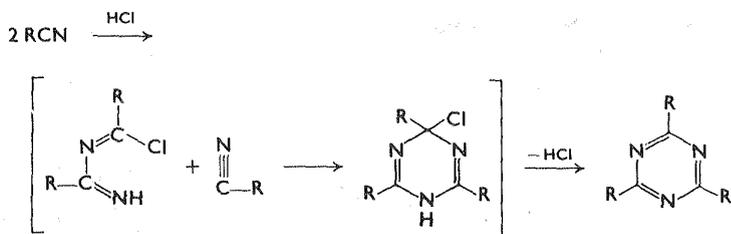




El núcleo de *s*-triazina puede sintetizarse con facilidad mediante trimerización de nitrilos, por lo general en condiciones de catálisis ácida.



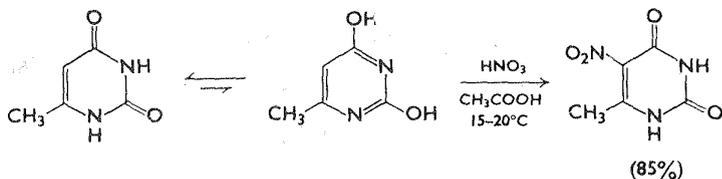
El mecanismo propuesto<sup>40</sup> para esta trimerización catalizada con ácido se muestra a continuación:



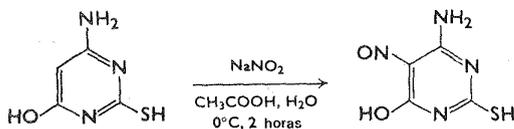
## REACCIONES

### Sustitución electrofílica

La presencia del segundo átomo del nitrógeno en las diazinas monocíclicas debería aumentar significativamente la deficiencia de electrones de estos heterociclos con relación a la piridina, por lo cual los compuestos [1], [2] y [3] deberían ser extremadamente resistentes al ataque de entidades con carga positiva. Esta falta de reactividad, de hecho, es muy pronunciada y estos sistemas suelen destruirse en condiciones rigurosas y no siempre con éxito. Cuando hay en la molécula grupos activadores como sustituyentes hidroxilo, o amino, o inclusive el oxígeno del N-óxido en el caso de la piridacina, se ha observado que se produce sustitución elec-



(Ref. 41)



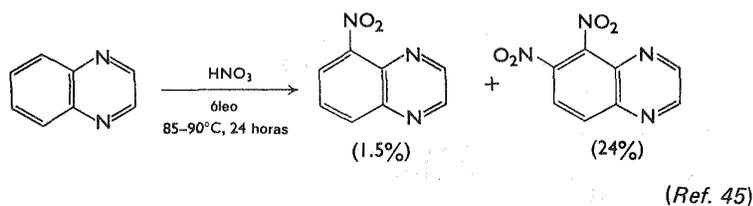
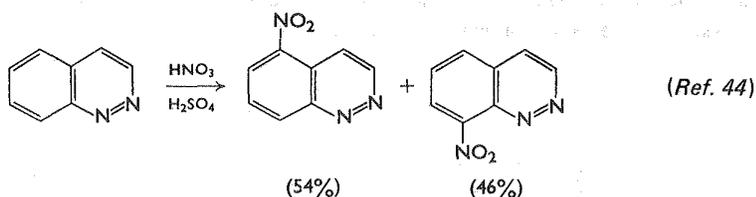
(Ref. 42)



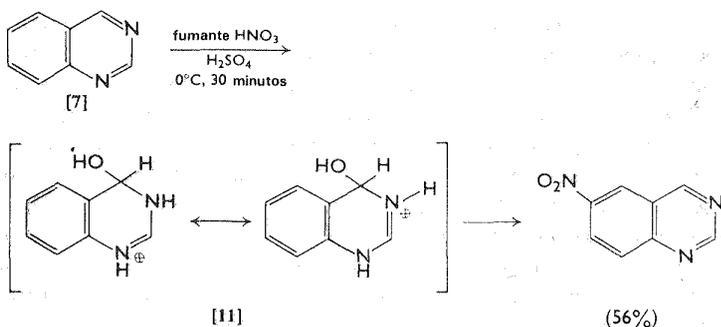
(Ref. 43)

trófica. Las pirimidinas son invariablemente atacadas en la posición 5, lugar menos desactivado por los heteroátomos.

Los benzoderivados [5], [6], [7] y [8], como era de esperarse, tienen reactividad ligeramente mayor que las diazinas monocíclicas, y así experimentan sustitución



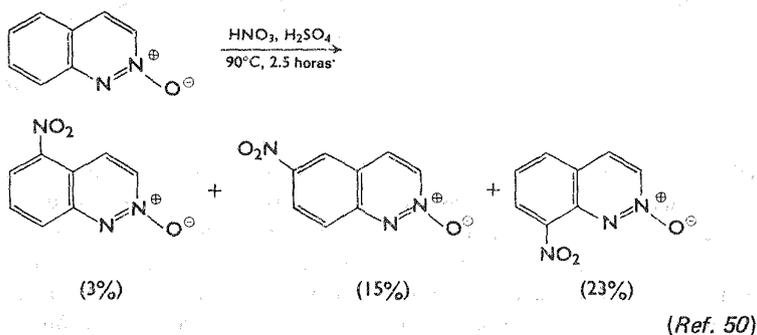
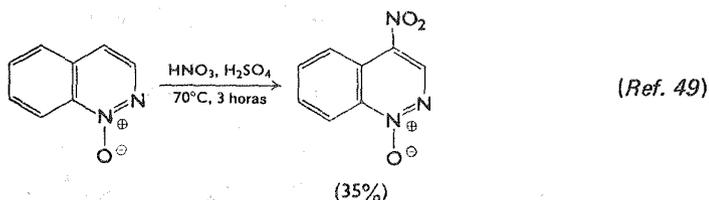
ción electrofílica directa. El ataque de los reactivos electrofílicos en las posiciones 5 y 8, que puede predecirse basándose en los efectos de orientación que se observan en quinolina e isoquinolina, se observa en todos los casos con excepción de la quinazolina [7]. Se han encontrado pruebas<sup>47</sup> que corroboran el hecho de que el ácido conjugado de la quinazolina reacciona con rapidez con agua para formar un catión [11]. Se esperaría que esta especie experimentase sustitución electrofílica en la posición *para* con respecto a la función N-H. Se cree que la formación del intermediario [11] en las reacciones de la quinazolina sea la causa del patrón de



(Ref. 46)

sustitución anormal.<sup>47</sup> Los ácidos conjugados de todos estos heterociclos parecen participar en todos estos procesos.<sup>48</sup> Debido a la equivalencia de las posiciones 5 y 8 en la quinoxalina [8] se forma únicamente un isómero.

La nitración de óxidos 1 y 2 de cinolina es paralela a las observaciones efectuadas con N-óxidos de isoquinilina (ver páginas 287-288). Así, mientras que el 1-óxido experimenta sustitución en el anillo heterocíclico en posición 4, el 2-óxido se nitra exclusivamente en el anillo bencenoide.



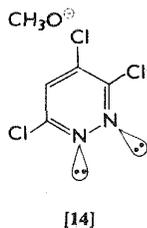
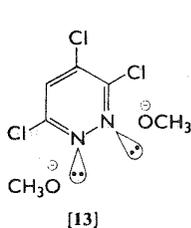
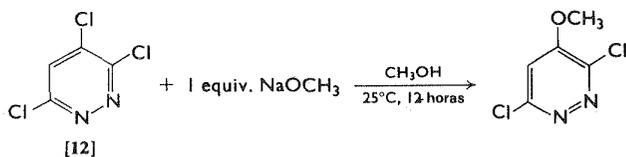
### Sustitución nucleofílica

En la serie de las diazinas las posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$  con respecto a los átomos de nitrógeno, son reactivadas frente a agentes nucleofílicos de manera similar al comportamiento de posiciones análogas en piridina, quinolina e isoquinolina. En la tabla 9-2 hay un resumen de algunos datos para clordiazinas activadas representativas y se incluyen también análogos significativos de la piridina y de la benzopiridina, lo que permite deducir el efecto del segundo nitrógeno de la diazina, que se hace evidente en el proceso de desplazamiento bimolecular. Los resultados más notables que pueden deducirse de la tabla 9-2 son los que revelan que un átomo de halógeno en posición *para* respecto al átomo de nitrógeno activador es más reactivo que un sustituyente similar en *orto* (a menos que intervengan efectos específicos que orienten a la posición *orto*). Estos resultados se han atribuido predominantemente a la diferencia en los efectos de repulsión electrónica y a las

**Tabla 9-2** Reacciones de algunos compuestos clorados heteroaromáticos con piperidina en etanol a 20°C<sup>51</sup>

Compuesto	$k$ , litros mol <sup>-1</sup> segundo <sup>-1</sup>	$E$ , kcal/mol	$-\Delta S^*$ , e.u.
2-cloropirimidina	$3.34 \times 10^{-4}$	12.4	34.3
4-cloropirimidina	$1.5 \times 10^{-3}$	~ 10.5	~ 35.7
2-cloroquinaxalina	$6.36 \times 10^{-5}$	11.3	40.9
2-cloroquinazolina	$4.79 \times 10^{-4}$	11.1	37.8
1-cloroftalazina	$2.5 \times 10^{-5}$	11.8	42.0
4-cloroquinazolina	3.1	7	37.5
2-cloropiridina	$4.8 \times 10^{-10}$	19.9	35.8
2-cloroquinolina	$1.5 \times 10^{-7}$	15.6	38.9
1-cloroisquinolina	$2.5 \times 10^{-7}$	14.5	41.9

interacciones coulómbicas de diversos tipos en distintos estados de transición.<sup>52</sup> Conviene tener en cuenta que la reactividad relativa dependiente de la posición es un reflejo de la proporción de velocidades relativas. En otras palabras, el nucleófilo ataca en todas las posiciones posibles, pero con velocidades muy distintas. Como la velocidad de la reacción depende de la magnitud de la energía de activación, la mayor reactividad en la posición  $\gamma$  en comparación con la posición  $\alpha$  puede atribuirse a pequeñas diferencias en la energía del estado de transición. Para ilustrar lo anterior, la 3,4,6-tricloropiridazina [12], reacciona con un equivalente de metóxido de sodio en metanol para dar el 4-metoxiderivado con buenos rendimientos.

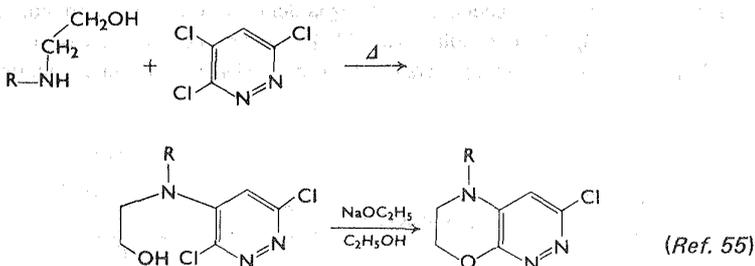
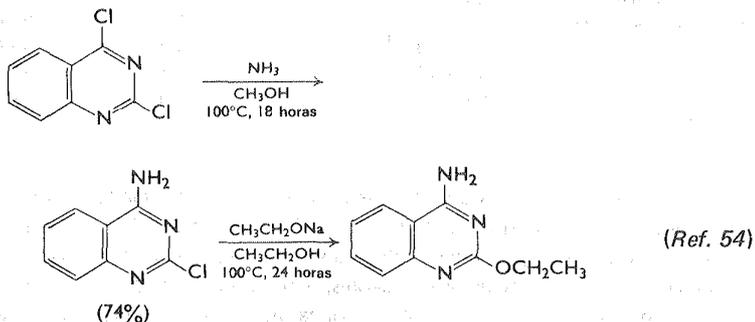


(Ref. 53)

Las estructuras [13] y [14] ilustran el hecho de que debe existir considerable repulsión electrónica cuando el nucleófilo con carga negativa se acerca a las posiciones  $\beta$  que se encuentran cercanas a los orbitales ricos en electrones de los pares no compartidos de los átomos de nitrógeno; no obstante, se observa esta repulsión

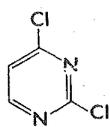
cuando el nucleófilo se aproxima a la posición  $\gamma$ , como sucede en [14]. La magnitud de esta barrera electrostática puede bastar para provocar pequeñas diferencias en las energías de los 3 estados de transición participantes, afectando así la velocidad relativa y favoreciendo la sustitución en posición  $\gamma$ .

Estas diferencias de reactividad han sido de gran utilidad en las manipulaciones sintéticas para obtener diazinas y a continuación se dan dos ejemplos ilustrativos.

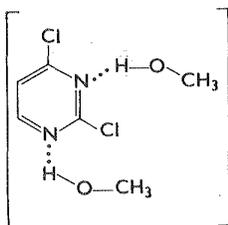


Los puentes de hidrógeno de un disolvente prótico al centro heterocíclico en ocasiones son importantes en la distribución de los productos. Por ejemplo, la 2,4-dicloropirimidina [15] reacciona con un equivalente de metóxido de sodio en metanol para dar únicamente el derivado 4-metoxilado (rendimiento de 72%); no obstante, cuando [15] se calienta sólo en solución metanólica, se obtienen cantidades aproximadamente iguales de derivados 2- y 4-metoxilados. Esta alteración en la proporción de productos ha sido atribuida al hecho de que los puentes de hidrógeno como los que se observan en [16], permiten la formación de ion metóxido muy próximo al C-2, fenómeno que favorece la velocidad de sustitución en dicha posición (nótese que la interacción nucleófilo- $N\pi$  mínima en estas circunstancias).

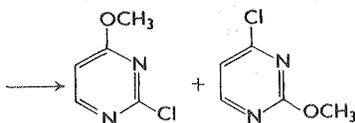
La sustitución nucleofílica en mono-N-óxidos de diazinas ha sido poco estudiada, con excepción de los N-óxidos de piridazina que han sido examinados en



[15]



[16]



(Ref. 56)

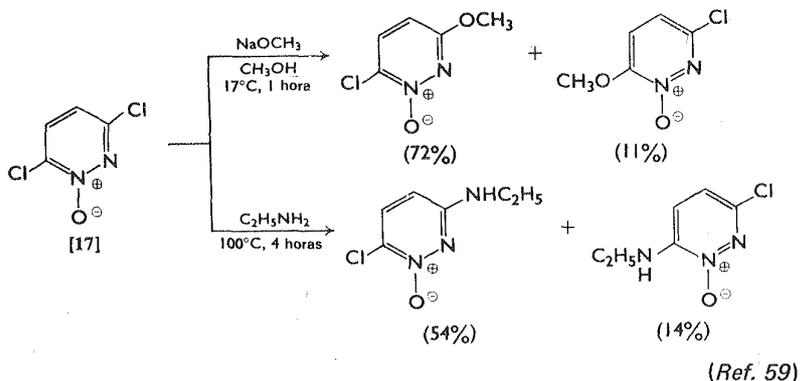
detalle. En esta serie, la N-oxidación aumenta en forma notable la reactividad de las posiciones 3 y 5 frente a reactivos aniónicos<sup>57</sup> (tabla 9-3). Las posiciones 4 y 6 se ven menos afectadas por el sustituyente N-óxido adicional. La magnitud de

**Tabla 9-3** Reacción de 1-óxidos de halogenopiridazina con piperidina (50°C)<sup>58</sup>

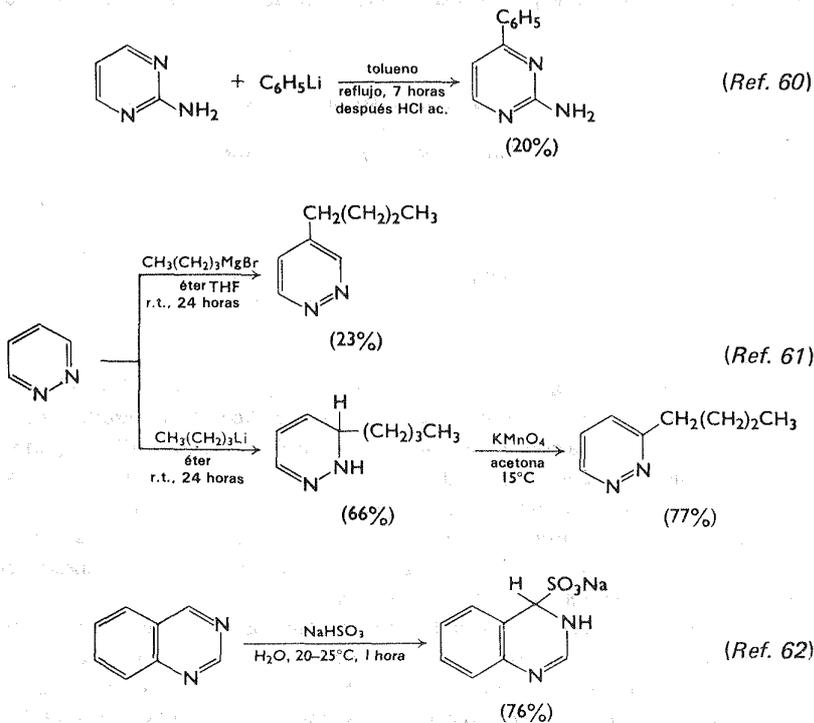
1-óxido de piridazina	$k \times 10^5$ litros $\text{mol}^{-1}$ segundo <sup>-1</sup>	$E$ , kcal/mol	$-\Delta S^*$ , e. u.
5-Cloro	288	12.1	- 33
3-Cloro	126	12.2	- 34
6-Cloro	39.4	13.0	- 34
4-Cloro	7.08	13.0	- 37

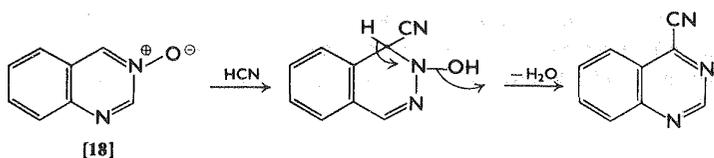
esta influencia activadora puede calcularse en parte por la susceptibilidad de los dos átomos de cloro de [17] frente a reactivos nucleofílicos. Estos resultados contrastan en forma directa con el comportamiento de N-óxidos de piridina y quinolina en los cuales la mayor reactividad frente a la sustitución nucleofílica se observa en la posición *para* con respecto a la función N-óxido (ver página 243). Esta aparente anomalía puede atribuirse a cierto grado de activación adicional en las posiciones 3 y 5 ocasionado por el oxígeno de la azina, influencia que no se observa en las posiciones 4 y 6 y tampoco en la monoazina.

Las adiciones nucleofílicas a anillos de diazina se producen con facilidad. En algunos casos, la deficiencia de carga en los átomos de carbono es bastante pronunciada, por lo cual pueden efectuarse reacciones de adición con sustancias como disulfuro de sodio, cianuro de sodio y otras similares. El 3-óxido de quinazolina



[18], muestra la misma reactividad que la quinazolina frente a reactivos nucleofílicos, pero en los productos de adición con frecuencia se elimina agua, y el efecto neto es la obtención de quinazolinas sustituidas en posición 4.

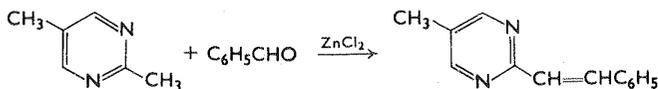




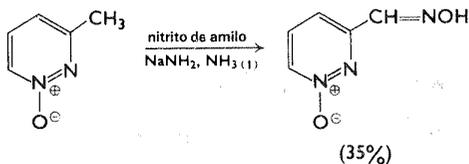
(Ref. 63)

### Reactividad de cadenas laterales

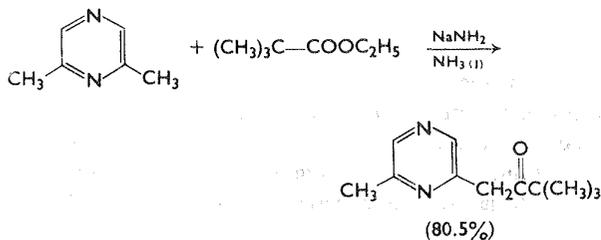
En general las propiedades químicas de los sustituyentes en las posiciones "activadas"  $\alpha$  y  $\gamma$  de las moléculas de diazina favorecen reacciones semejantes a las explicadas en los capítulos 7 y 8. Por ejemplo, los grupos alquilo en estas posiciones tienen hidrógenos ácidos y sufren reacciones de condensación en presencia de bases o ácidos de Lewis apropiados.



(Ref. 64)



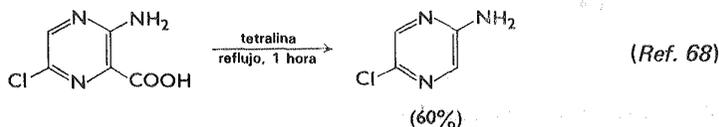
(Ref. 65)



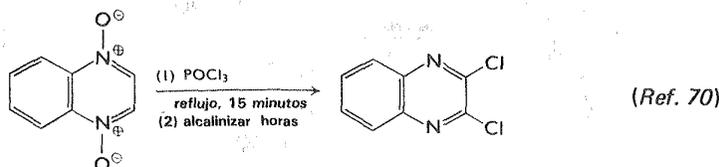
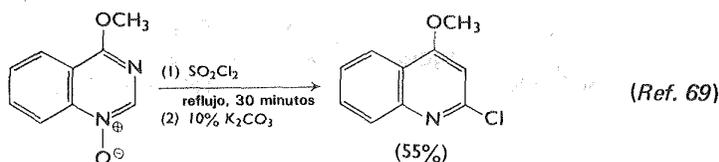
(Ref. 66)

Según el patrón de comportamiento establecido, las hidroxidiazinas existen predominantemente como tautómeros ceto; no obstante, en estas moléculas el número de tautómeros ceto posibles es mayor de uno y es difícil evaluar la importancia relativa de las diversas estructuras.<sup>67</sup> Las aminodiazinas existen predominantemente en forma amínica.

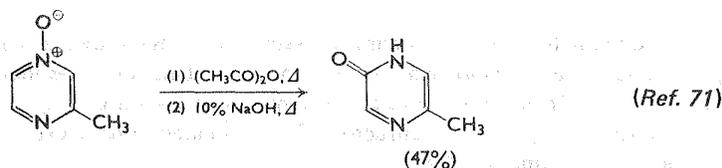
Los grupos carboxilo situados en posiciones  $\alpha$ ,  $\gamma$  y pueden experimentar des-carboxilación a temperaturas ligeramente elevadas, fenómeno que permite diagnosticar este patrón de sustitución (ver páginas 254, 295).

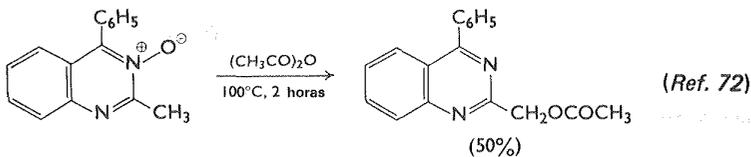
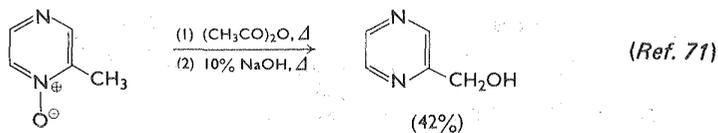


Los N-óxidos de diazina suelen reaccionar como los N-óxidos de monoazina. Por ejemplo, la desoxigenación se produce en presencia de tricloruro de fósforo y la desoxigenación y cloración del anillo se observa al hacer reaccionar dichas sustancias con cloruro de sulfonilo u oxiclorigo de fósforo. En anhídrido acético

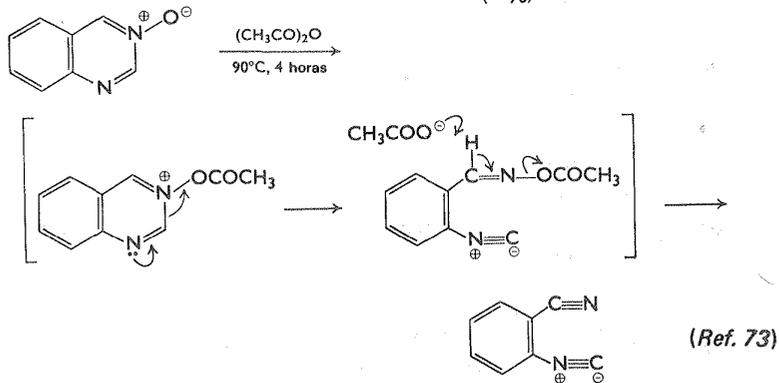
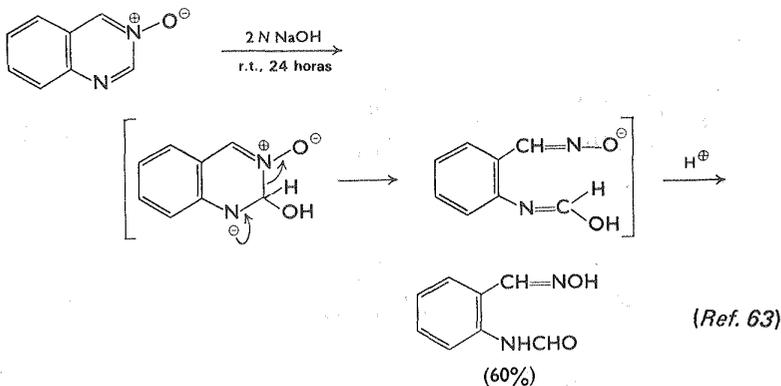


caliente se observan transposiciones y la naturaleza del producto depende nuevamente del sustituyente del carbono  $\alpha$  (ver páginas 258, 295). Debido a la semejanza de estas reacciones con las de N-óxidos de piridina y quinolina relacionados, es probable que los mecanismos sean semejantes en ambos casos; no obstante, no se han estudiado en detalle las transposiciones de los N-óxidos de diazina.





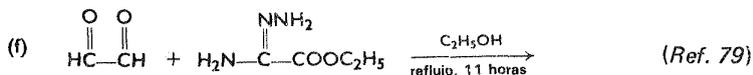
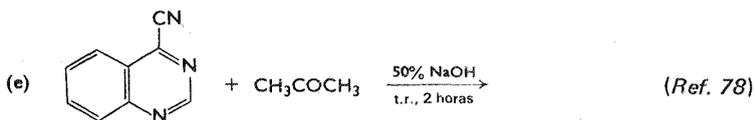
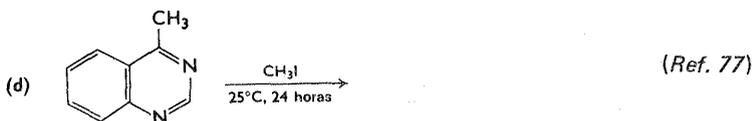
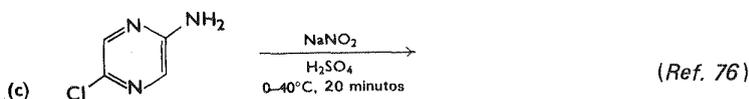
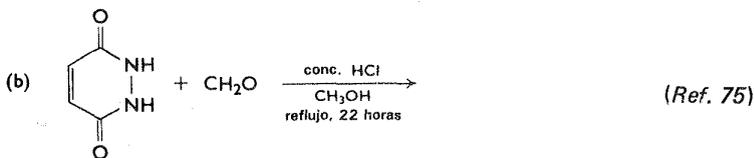
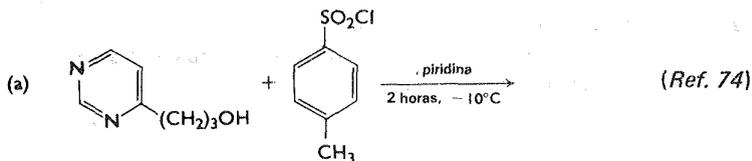
La principal excepción al patrón general de comportamiento es el 3-óxido de quinazolina cuyo comportamiento se ve modificado porque en las reacciones se produce con frecuencia fisión del anillo o crecimiento del mismo. A continuación se ilustran algunas reacciones de este tipo.

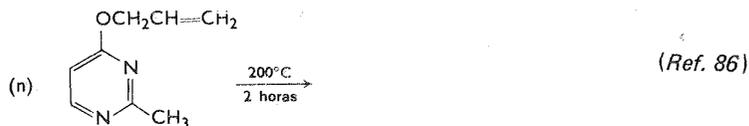
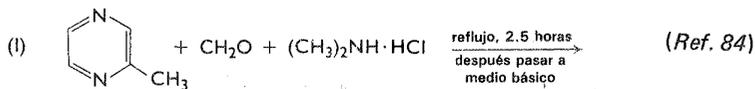
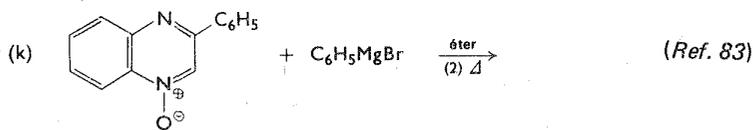
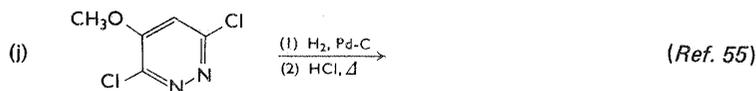
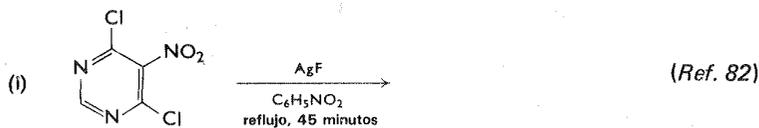
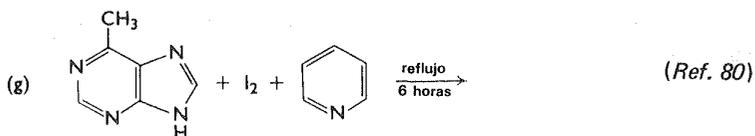




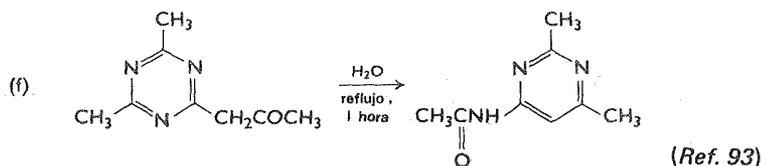
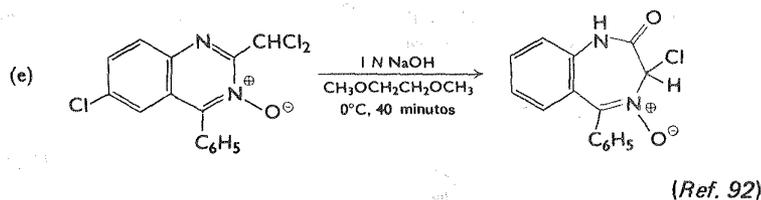
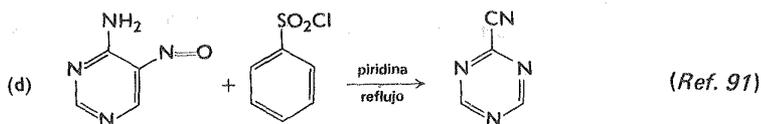
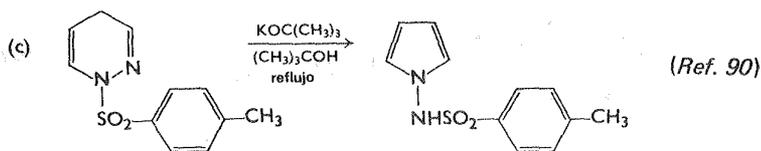
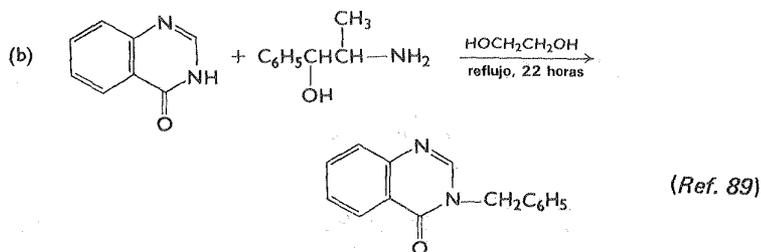
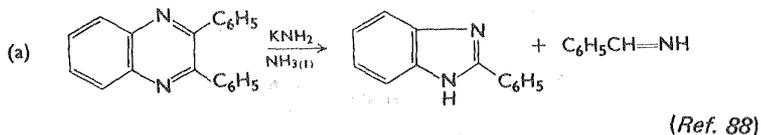
## Ejercicios

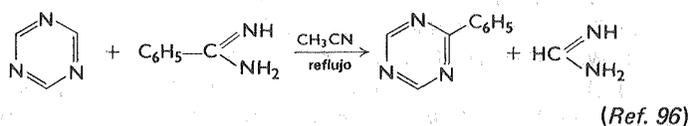
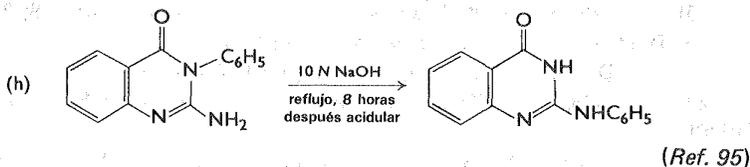
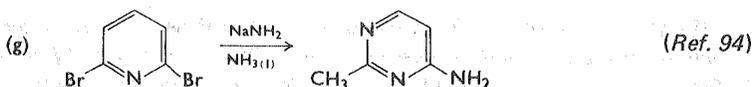
1. Prediga el principal producto de las siguientes reacciones:





2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones.





## Referencias y notas

- 1) A. Albert, *Heterocyclic Chemistry*, Athlone Press, Londres, 1959.
- 2) G. F. Duffin, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **3**, 19 (1964).
- 3) a) G. F. Duffin y J. D. Kendall, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3789; b) no obstante, véase: M. S. Bale, A. B. Simmonds, y W. F. Trager, *ibid.*, (B), **1966**, 867.
- 4) R. H. Mizzoni y P. E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2201 (1954).
- 5) S. F. Mason, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 674.
- 6) F. H. S. Curd y D. N. Richardson, *ibid.*, **1955**, 1853.
- 7) F. H. S. Curd y D. N. Richardson, *ibid.*, **1955**, 1850.
- 8) G. W. H. Cheeseman, *ibid.*, **1960**, 242.
- 9) T. J. Curphey, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2063 (1965).
- 10) a) E. M. Smolin y L. Rapoport, *s-Triazines and Derivatives*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1959; b) E. J. Modest, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 7, Wiley, Nueva York, 1961, capítulo 7.
- 11) T. L. Jacobs, en R. C. Elderfield (ed.), *ibid.*, Vol. 6, 1957, capítulo 4.
- 12) J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. Francia*, **1957**, 1004.
- 13) J. Levisailles, *ibid.*, **1957**, 1009.
- 14) a) R. C. Elderfield y S. L. Wythe, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, Wiley, Nueva York, 1957, capítulo 6; b) J. C. E. Simpson, *Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1955; c) W. R. Vaughan, *Chem. Rev.*, **43**, 447 (1948).
- 15) G. O. Schenk, *Chem. Ber.*, **80**, 289 (1947).
- 16) W. R. Vaughan y S. L. Baird, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1314 (1946).
- 17) C. T. Redemann y C. E. Redemann, *Org. Syn.*, Coll. Vol. **3**, 656 (1955).

- 18) a) D. J. Brown, *The Pyrimidines*, en A. Weissberger (ed.), *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Interscience, Nueva York, 1962; b) G. W. Kenner y A. Todd, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, Wiley, Nueva York, 1957, capítulo 7.
- 19) R. R. Hunt, J. F. W. McOmie, y E. R. Sayer, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 525.
- 20) D. M. Burness, *J. Org. Chem.*, **21**, 97 (1956).
- 21) J. B. Dickey y A. R. Gray, *Org. Syn., Coll. Vol. 2*, 60 (1943).
- 22) A. Bendich, J. F. Tinker, y G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3109 (1948).
- 23) H. Brederbeck, R. Gompper, y G. Morlock, *Chem. Ber.*, **90**, 942 (1957).
- 24) R. C. Smith y S. B. Binkley, *J. Org. Chem.*, **24**, 249 (1959).
- 25) B. Staskun y H. Stephen, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4708.
- 26) W. H. Davies y H. A. Piggott, *ibid.*, **1945**, 347.
- 27) a) T. A. Williamson, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, Wiley, Nueva York, 1957, capítulo 8; b) W. L. F. Amarego, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1**, 253 (1963).
- 28) K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 1927.
- 29) J. F. Meyer y E. C. Wagner, *J. Org. Chem.*, **8**, 239 (1943).
- 30) Y. T. Pratt, en R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, Wiley, Nueva York, 1957, capítulo 9.
- 31) G. H. Alt y W. S. Knowles, *J. Org. Chem.*, **25**, 2047 (1960).
- 32) Para un resumen de reacciones de este tipo, ver: G. R. Ramage y J. K. Landquist en E. H. Rodd (ed.), *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. 4B, Elsevier, Nueva York, 1959, capítulo XV.
- 33) Y. T. Pratt, y R. C. Elderfield (ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 6, Wiley, Nueva York, 1957, capítulo 10.
- 34) R. G. Jones y K. C. McLaughlin, *Org. Syn., Coll. Vol. 4*, 824 (1963).
- 35) K. Schofield y J. C. E. Simpson, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1170.
- 36) J. C. E. Simpson, *ibid.*, **1946**, 673.
- 37) K. Schofield y T. Swain, *ibid.*, **1949**, 2393.
- 38) A. H. Cook y D. G. Jones, *ibid.*, **1941**, 278.
- 39) C. Grundmann, G. Weisse, y S. Seide, *Ann. Chem.*, **577**, 77 (1952).
- 40) C. Grundmann y A. Kreuzberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5646 (1954).
- 41) A. Albert, D. J. Brown, y H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3832.
- 42) J. Baddiley, B. Lythgoe, D. McNeil, y A. R. Todd, *ibid.*, **1943**, 383.
- 43) T. Itai y S. Natsume, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 83 (1963).
- 44) M. J. S. Dewar y P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2521.
- 45) M. J. S. Dewar y P. M. Maitlis, *ibid.*, **1957**, 2518.
- 46) R. C. Elderfield, T. A. Williamson, W. J. Gensler, y C. B. Kremer, *J. Org. Chem.*, **12**, 405 (1947).
- 47) K. Schofield, *Chem. Ind. (Londres)*, **1957**, 1068.
- 48) J. H. Ridd, *Physical Methods in Heterocyclic Chem.*, **1**, 109 (1963).
- 49) I. Suzuki, T. Nakashima, y T. Itai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 268 (1963).

- 50) I. Suzuki, T. Nakashima, y N. Nagasawa, *ibid.*, **14**, 816 (1966).
- 51) N. B. Chapman y D. Q. Russell-Hill, *J. Chem. Soc.*, **1956**, 1563.
- 52) R. G. Shepherd y J. L. Fedrick, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **4**, 145 (1965).
- 53) K. Eichenberger, R. Rometsch, y J. Druet, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 1755 (1956).
- 54) M. Claesen y H. Vanderhaeghe, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **68**, 220 (1959); F. G. Wolf, R. H. Beutel, y J. R. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 4264 (1948).
- 55) J. Druet, *Angew. Chem.*, **70**, 5 (1958).
- 56) H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **7**, 297 (1959).
- 57) T. Nakagome, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 244, 253 (1962).
- 58) S. Sako y T. Itai, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **14**, 269 (1966).
- 59) S. Sako, *ibid.*, **10**, 957 (1962).
- 60) W. K. Detweiler y E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 5451 (1951).
- 61) R. L. Letsinger y R. Lasco, *J. Org. Chem.*, **21**, 812 (1956).
- 62) A. Albert, W. L. F. Amarego, y E. Spinner, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2689.
- 63) T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **9**, 635 (1961).
- 64) A. Holland, *Chem. Ind. (Londres)*, **1954**, 786.
- 65) M. Ogata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 1517 (1963).
- 66) M. R. Kamal y R. Levine, *J. Org. Chem.*, **27**, 1355 (1962).
- 67) A. R. Katritzky y J. M. Lagowski, *Adv. Heterocyclic Chem.*, **1**, 329 (1963).
- 68) G. Palamidessi y L. Bernardi, *J. Org. Chem.*, **29**, 2491 (1964).
- 69) T. Higashino, *Yakugaku Zasshi*, **79**, 699 (1959); *Chem. Abstr.*, **53**, 21997 (1959).
- 70) J. K. Landquist, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2816.
- 71) C. F. Koelsch y W. H. Gumprecht, *J. Org. Chem.*, **23**, 1603 (1958).
- 72) L. H. Sternbach, S. Kaiser, y E. Reeder, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 475 (1960).
- 73) L. H. Sternbach y E. Reeder, *J. Org. Chem.*, **26**, 1111 (1961).
- 74) J. L. Wong, M. S. Brown, y H. Rapoport, *ibid.*, **30**, 2398 (1965).
- 75) H. Feuer y R. Harmetz, *ibid.*, **24**, 1501 (1959).
- 76) G. Palamidessi y L. Bernardi, *ibid.*, **29**, 2491 (1964).
- 77) D. J. Fry, J. D. Kendall, y A. J. Morgan, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 5062.
- 78) T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **10**, 1048 (1962).
- 79) W. W. Paudler y J. M. Barton, *J. Org. Chem.*, **31**, 1720 (1966).
- 80) A. Giner-Sorolla, I. Zimmerman, y A. Bendich, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2515 (1959).
- 81) H. Igeta, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 1472 (1963).
- 82) A. G. Beaman y R. K. Robins, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1067 (1962).
- 83) E. Hayashi y C. Iijima, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 571 (1966).
- 84) M. R. Kamal, M. Neubert, y R. Levine, *J. Org. Chem.*, **27**, 1363 (1962).
- 85) W. Ziegenbein y W. Franke, *Angew. Chem.*, **71**, 628 (1959).
- 86) H. J. Minnemeyer, P. B. Clarke, y H. Tieckemann, *J. Org. Chem.*, **31**, 406 (1966).

- 87) T. Itai y S. Kamiya, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)*, **11**, 1059 (1963).
- 88) E. C. Taylor y A. McKillop, *J. Org. Chem.*, **30**, 2858 (1965).
- 89) L. J. Chinn, *J. Heterocyclic Chem.*, **2**, 475 (1965).
- 90) D. M. Lemal y T. W. Rave, *Tetrahedron*, **19**, 1119 (1963).
- 91) E. C. Taylor y C. W. Jefford, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3744 (1962).
- 92) A. Stempel, E. Reeder, y L. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **30**, 4267 (1965).
- 93) D. R. Osborne, W. T. Wieder, y R. Levine, *J. Heterocyclic Chem.*, **1**, 145 (1964).
- 94) H. J. den Hertog, H. C. van der Plas, M. J. Pieterse, y J. W. Streef. *Rec. Trav. Chim.*, **84**, 1569 (1965).
- 95) R. J. Grant y M. W. Partridge, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3540.
- 96) F. C. Schaefer y G. A. Peters, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1470 (1959).





# 10

## Otros principios de síntesis de heterociclos

Durante las dos últimas décadas se han investigado con gran detalle diversas rutas sintéticas generales para la obtención de moléculas heterocíclicas, que dada su utilidad y aplicabilidad general tienen mucha importancia. En este capítulo se dividieron estos métodos de síntesis en tres grupos; *a*) reacciones de cicloadición, *b*) isomerizaciones de enlace valencia y *c*) condensaciones de enaminas.

### Reacciones de cicloadición

Las reacciones de cicloadición se pueden considerar colectivamente como procesos mediante los cuales dos reactantes se combinan para formar una molécula cíclica estable sin que haya eliminación de fragmentos pequeños y habiendo formación de enlaces sigma, pero no ruptura de los mismos.<sup>1</sup> Las reacciones de cicloadición más comunes, son aquéllas en las cuales se forman dos nuevos enlaces sigma, por lo cual este tipo de reacciones se estudiará con cierto detalle. Estas cicloadiciones se pueden clasificar de manera conveniente según el número de átomos del anillo que aporta cada uno de los reactantes y el tamaño del anillo que se forma. Por ejemplo, la cicloadición que se produce al generar carbetoynitreno [1], en presencia de ciclohexeno (ver página 21), es un proceso  $2 + 1 \rightarrow 3$ .



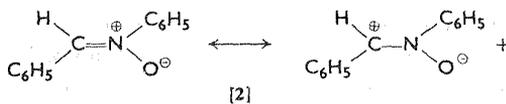
[1]

(Ref. 2)

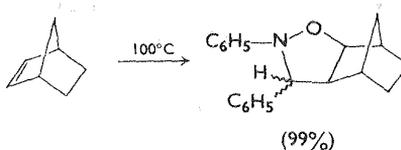
Es evidente que para que se puedan efectuar las reacciones de este tipo, el componente que aporta un átomo para el anillo debe tener características electrofílicas y nucleofílicas, como sucede en el caso de los nitrenos. El concepto de cicloadición se emplea en casos en que se forman nuevos enlaces sigma simultáneamente y en aquéllos en que la formación de los enlaces no es sincronizada.

Las reacciones de tipo  $2 + 2 \rightarrow 4$ , constituyen un grupo que se expande con gran rapidez, y anualmente se descubren nuevos ejemplos de las mismas. A esta clase pertenecen diversas síntesis de anillos de 4 miembros heterocíclicos que se estudiaron en el capítulo 3. La formación de  $\beta$ -lactama por adición de cetenos a iminas, (ver páginas 95-96), o por adición de isocianato de clorosulfonilo a alquenos, (ver páginas 95, 96), son algunos ejemplos.

Aunque las cicloadiciones de tipo  $3 + 1 \rightarrow 4$  aún no se han descubierto, en la clasificación  $3 + 2 \rightarrow 5$  se encuentra un gran número de reacciones, la mayoría de las cuales las han investigado Huisgen y colaboradores.<sup>3</sup> Este tipo de transformaciones suele recibir el nombre de *reacciones 1,3 dipolares*. En esta reacción se forma un anillo neutro de 5 miembros por combinación de una especie dipolar (en general un 1,3dipolo triatómico del tipo de [2]) y un aceptor insaturado o dipolarófilo.

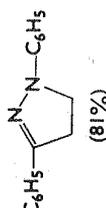
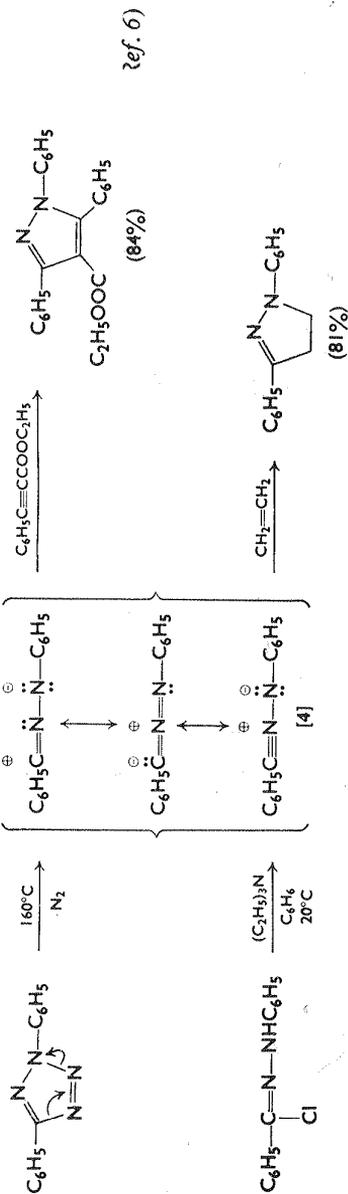
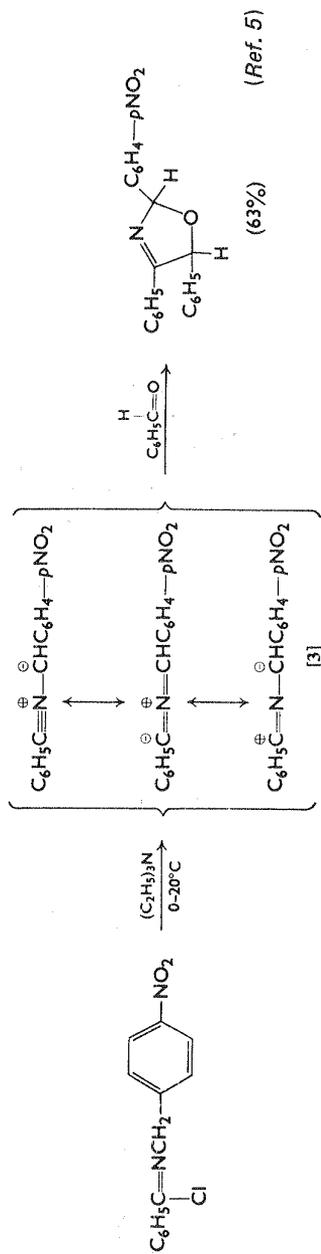


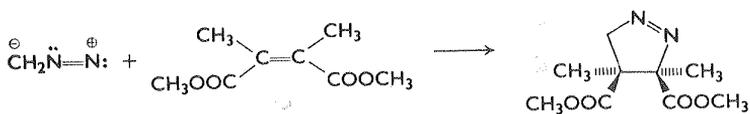
[2]



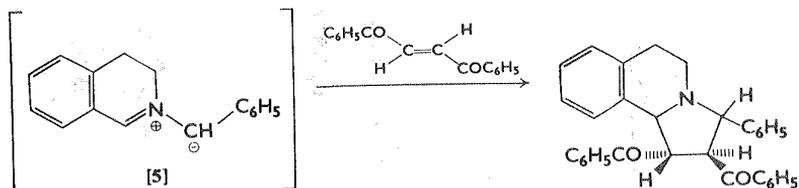
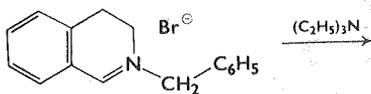
(Ref. 4)

Debido al gran número de tipos estructurales que pueden ser clasificados como dipolos 1,3 adecuados, la cicloadición  $3 + 2 \rightarrow 5$  está sujeta a muchas variaciones y permite sintetizar diversos sistemas heterocíclicos de 5 miembros. Algunos 1,3 dipolos representativos son ílidos de nitrilos (por ejemplo [3]), iminas de nitrilos (por ejemplo; [4]), óxido de nitrilo (ver páginas 194-195), diazoalcanos azidas, ílidos de azometina, (por ejemplo [5]), iminas de azometina (por ejemplo [6]), y nitronas. El ámbito de posibilidades sintéticas es muy amplio.



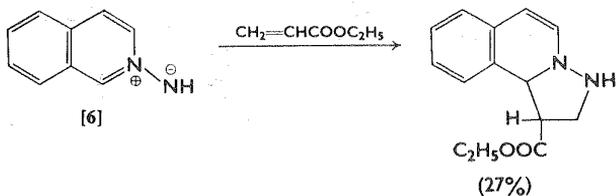
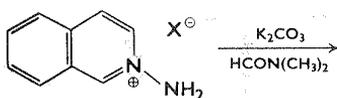


(Ref. 8)



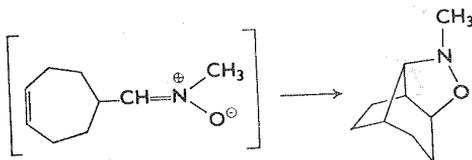
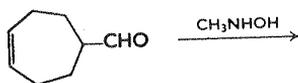
(76%)

(Ref. 9)



(27%)

(Ref. 10)



(60%)

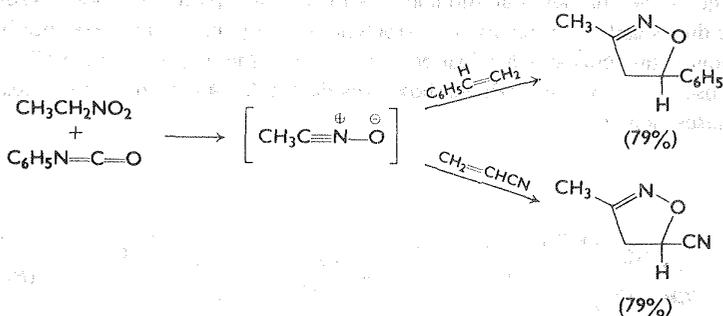
(Ref. 11)

Se ha efectuado un estudio de las velocidades relativas de adición de difenil nitrilimina a diversos sustratos olefínicos (tabla 10.1)<sup>12</sup>. Las diferencias de reactividad observadas demuestran el fuerte efecto de aceleración de la velocidad que produce la conjugación con uno o más sustituyentes electrofílicos, y sugieren la aparición de cargas parciales del dipolarófilo en el estado de transición. Las adiciones 1,3-dipolares suelen ser estereoespecíficas, y por tanto no pueden existir centros con cargas totales en el mecanismo de reacción. En vez de ello, las diferencias de velocidad tal vez se deban a que no se han formado ambos enlaces sigma en el mismo grado en el complejo activado.

Tabla 10-1 Velocidades relativas de adición de [4] en reflujo a benceno<sup>1</sup>

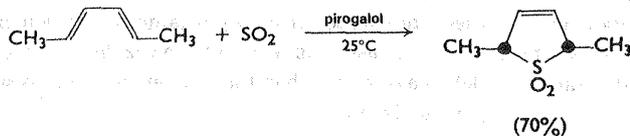
Compuesto	Velocidad relativa	Compuesto	Velocidad relativa
Fumarato de dimetilo	283	<i>trans</i> -Estilbeno	0.274
Acrilato de etilo	48.2	1-hepteno	0.146
Metacrilato de metilo	16.6	1,1-difeniletileno	0.112
Norborneno	3.12	<i>cis</i> -etilbeno	0.011.
Crotonato de etilo	1.00	Ciclohexeno	0.011

Las olefinas que carecen de simetría se suelen adicionar a 1,3 dipolos en dos direcciones. Con frecuencia se observa una sola orientación. En ausencia de efectos electrónicos direccionales parece ser que los efectos estéricos determinan la orientación.

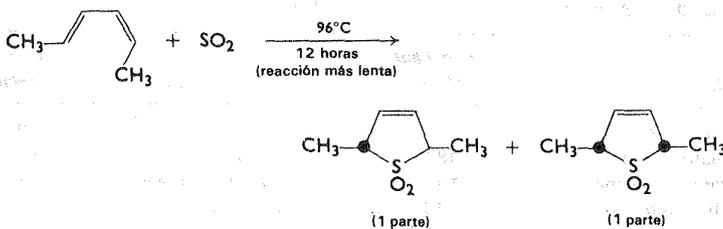


Los ejemplos más conocidos de reacción de cicloadición 4 + 1 → 5 están relacionados con la adición 1,4 de dióxido de azufre a 1,3-dienos. Esta reacción sufre una disminución de la velocidad por impedimento estérico, como prueba el hecho de que el, *trans*, *trans*-2,4-hexadieno reacciona con rapidez y en forma estereoes-

pecífica con dióxido de azufre, mientras que el *cis, trans*-2,4-hexadieno adiciona  $\text{SO}_2$  mucho más lentamente; las temperaturas más elevadas que se requieren en este último caso provocan cierta isomerización.<sup>14</sup>



(Ref. 14)

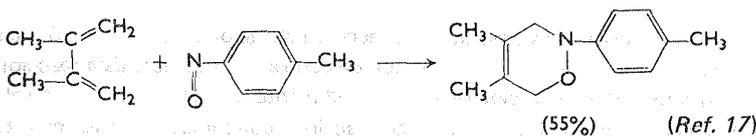


(Ref. 14)

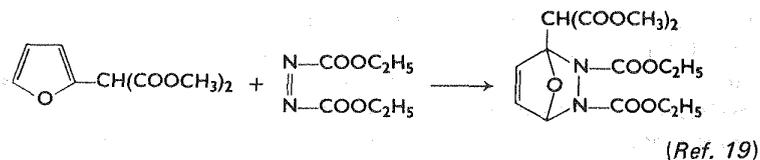
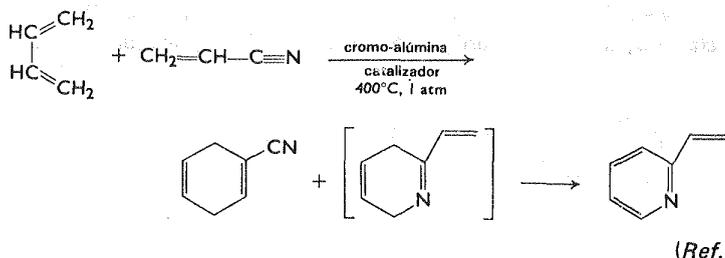
La reacción de Diels-Alder, o síntesis de dienos, consiste en la adición de un dienófilo que tenga un doble o triple enlace en las posiciones 1,4 de un dieno conjugado con formación de un anillo de 6 miembros. Este proceso general se puede considerar como una reacción de tipo  $4 + 2 \rightarrow 6$ . Cuando se emplean dienófilos que tienen un heteroátomo como segmento de la parte no saturada, se obtiene una diversidad de compuestos heterocíclicos.<sup>15</sup> Algunos de los dienófilos heteroatómicos que pueden participar en esta reacción, son los grupos carbonilo, imino, nitroso y nitrilo, y los azodicarboxilatos de alquilo. A continuación se ilustrarán diversos ejemplos.



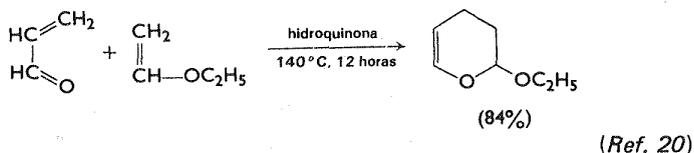
(Ref. 16)



(Ref. 17)



El componente diénico también puede aportar el heteroátomo; se ha observado que los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados son de gran utilidad.

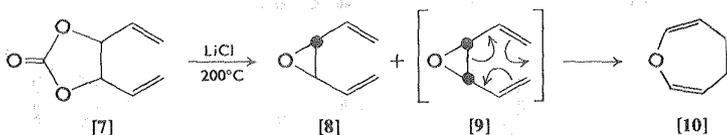


Hasta la fecha no se han diseñado métodos de cicloadición para obtener compuestos con anillos mayores de 6 miembros. Por lo pronto estos anillos de mayor tamaño se pueden obtener en forma limitada mediante síntesis que implican isomerizaciones de enlace-valencia.

### Isomerizaciones de enlace-valencia

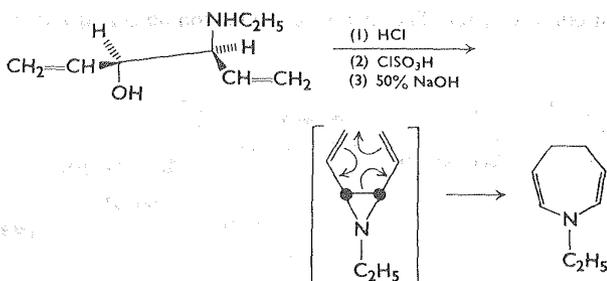
Recientemente se han descrito varias reacciones de isomerización, cuyo mecanismo es diferente al de la mayoría de las transposiciones comunes. Estas reacciones se caracterizan por efectuarse sin migración de átomos o grupos de átomos, y son únicamente una reorganización de los electrones  $\sigma$  y  $\pi$  en el esqueleto de la molécula. Dichas reorganizaciones se acompañan por los cambios correspondientes en distancias atómicas y en ángulos de enlace, y reciben el nombre de isomerizaciones enlace-valencia. Aunque este tipo de isomerizaciones primeramente fue descubierto y estudiado a fondo, en sistemas que sólo contenían carbono, la aplicación de dicho concepto a moléculas heterocíclicas ha permitido que sea utilizado como herramienta sintética de gran valor.

Por ejemplo, la pirólisis catalizada con cloruro de litio de [7], produce una mezcla de óxido de diviniletileno, *trans* [8] y *cis*-[9], de los cuales el isómero *cis*



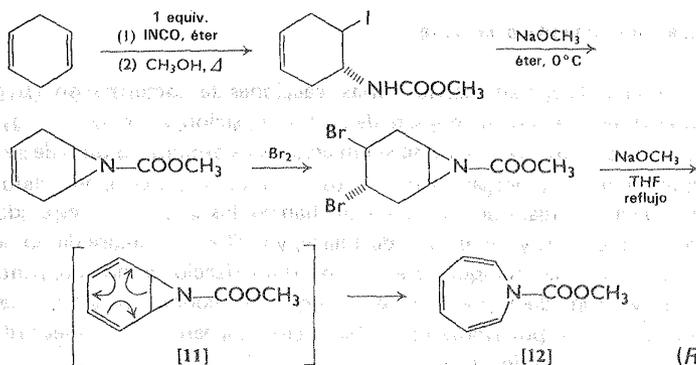
(Ref. 21)

es inestable y experimenta una transposición a su isómero de valencia [10]. La estabilidad de [8] reside en el hecho de que ambos extremos de los sustituyentes vinílicos no se encuentran en el mismo plano. El prerequisite esencial para la isomerización enlace-valencia, es que los átomos que participan en la reorganización de los enlaces se encuentren más o menos en planos paralelos, para que se puedan efectuar ajustes muy pequeños de ángulos, distancias de enlaces y distribuciones electrónicas. Este mismo fenómeno se ha observado en el caso del nitrógeno.

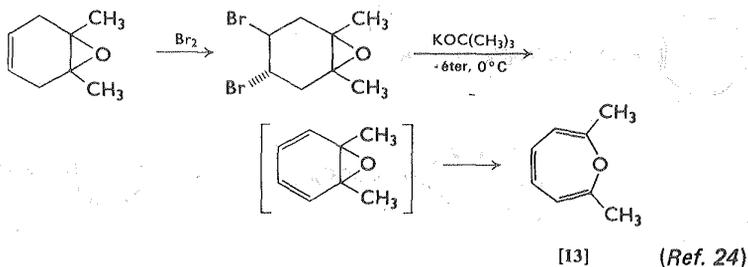


(Ref. 22)

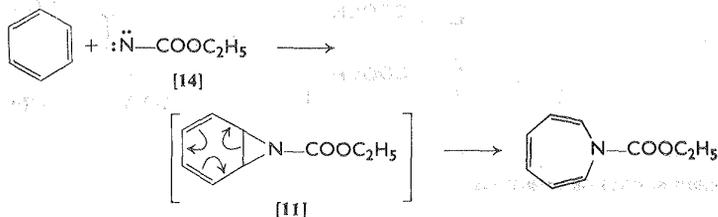
El método del enlace-valencia ha sido de gran utilidad para sintetizar derivados de azepina, (por ejemplo [12]) y oxepina, (por ejemplo [13]).



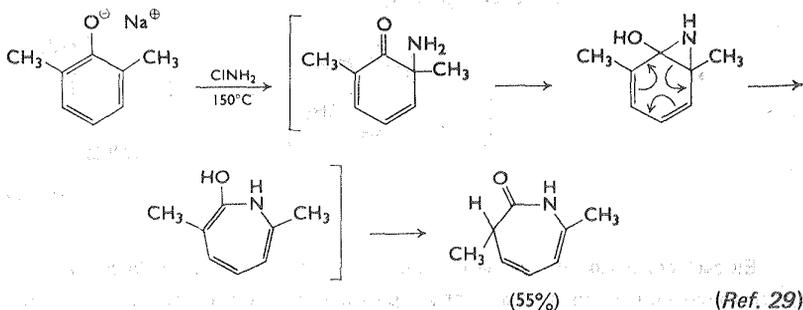
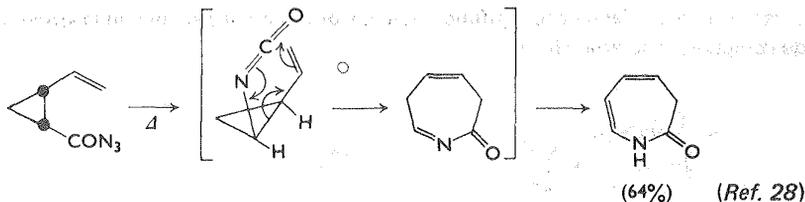
(Ref. 23)

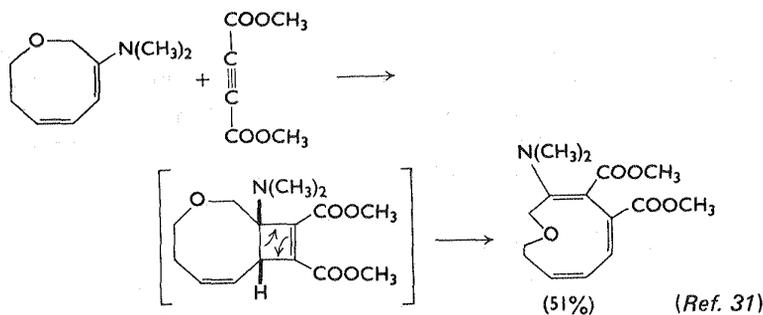
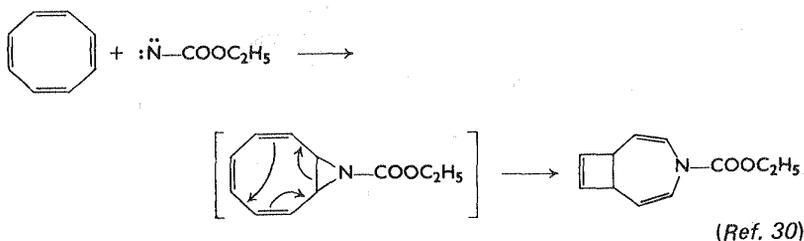


Se ha encontrado que la generación de carboxinitreno ya sea por fotodescomposición,<sup>25</sup> por termólisis<sup>26</sup> de azidoformato de etilo, o bien, por eliminación  $\alpha$  de ácido *p*-nitrobenzulfónico de su éster de *N*-hidroxi-uretano con trietilamina, (ambos métodos producen nitreno [14])<sup>27</sup> en presencia de benceno, va a través de un intermediario como [11], para producir una *N*-carboxiazepina.



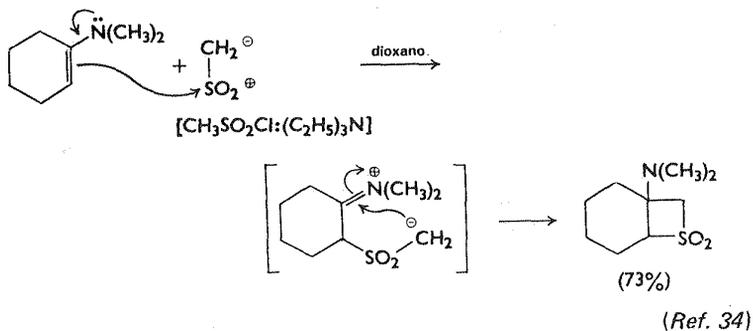
A continuación se delinearán algunas aplicaciones adicionales del concepto de isomerización enlace-valencia en síntesis heterocíclicas.





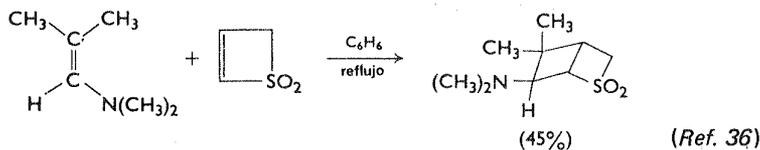
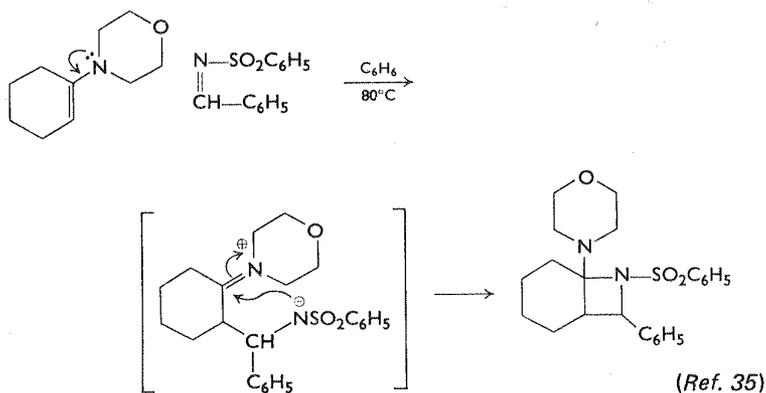
### Condensaciones de enaminas

La investigación de las propiedades químicas de las enaminas ó aminas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas, ha contribuido significativamente al progreso de la química orgánica en los pasados años.<sup>32,33</sup> Las reacciones de las enaminas son diversas y numerosas, y varios de estos fenómenos químicos han encontrado aplicaciones en la síntesis de compuestos heterocíclicos.

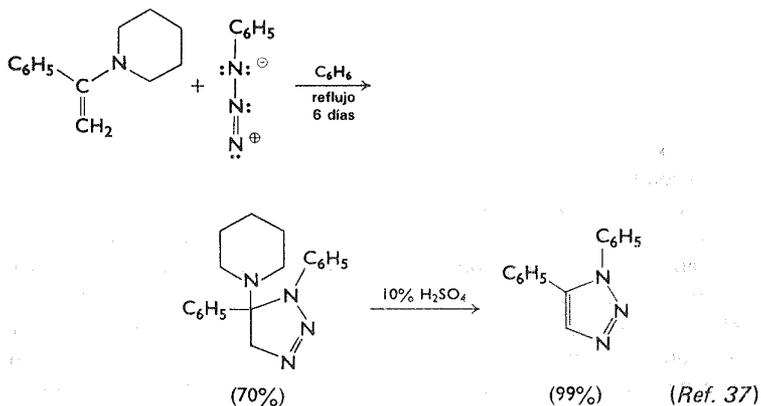


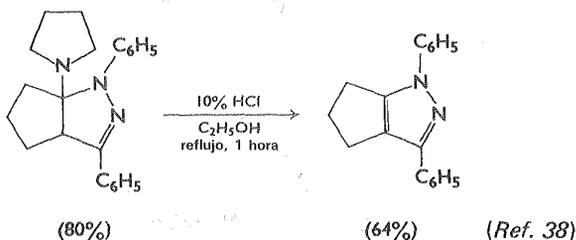
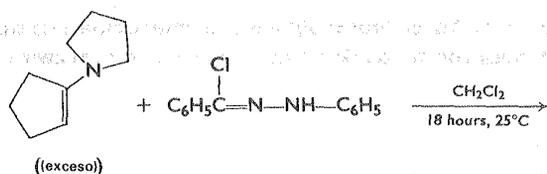
En este contexto, el tipo de reacción más general tal vez sea la cicloadición de enaminas con sustituyentes reactivos para dar, heterocícl

seis miembros. Los anillos de 4 miembros se obtienen por interacción de la enamina con una entidad diatómica construida de tal manera que se formen zwitteriones

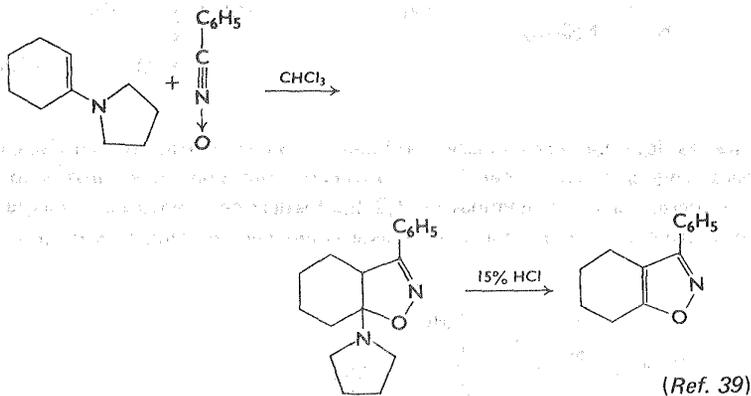


estables, (que son intermediarios probables), los cuales posteriormente se ciclizan para producir el anillo mencionado. Los heterociclos de 5 miembros se obtienen por interacción de las enaminas con 1,3-dipolos del tipo citado anteriormente en este capítulo. La facilidad con que se puede eliminar el nitrógeno de la enamina de los

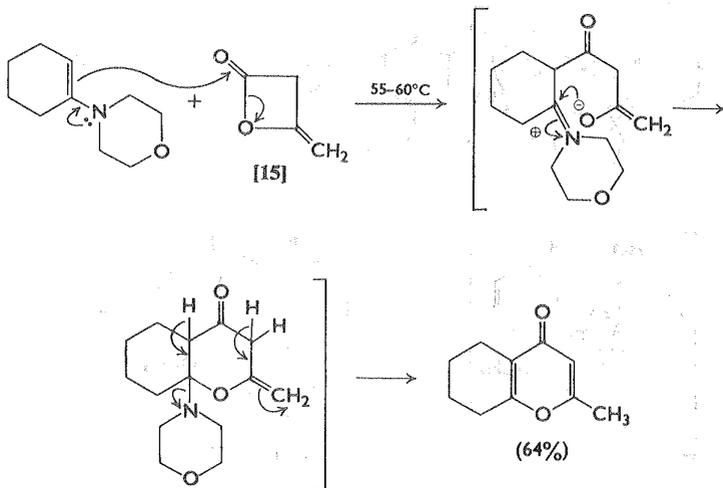




aductos primarios, en los últimos ejemplos por tratamiento ácido, hace que esta secuencia sintética tenga mayores aplicaciones.

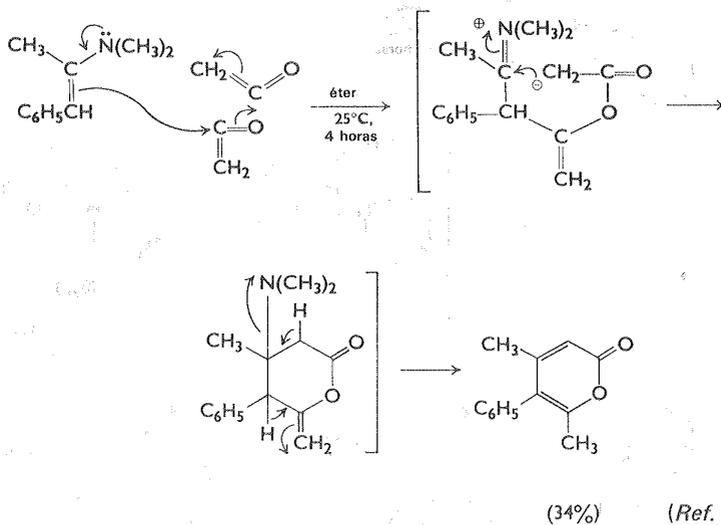


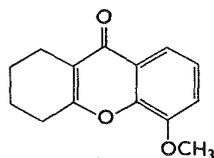
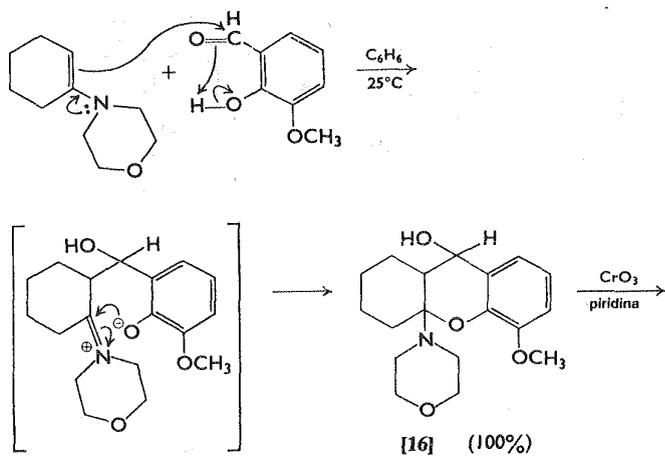
La condensación de enaminas con gran variedad de compuestos que contienen grupos carbonilo conduce a la formación de heterociclos de 6 miembros. Por ejemplo, la interacción de enaminas con diceteno [15] produce cromonas; con exceso de ceteno se obtienen  $\alpha$ -pironas. Cuando las enaminas se mezclan con salicilaldehídos en un disolvente inerte como benceno o hexano, se obtienen O,N-cetala cíclicos como [16], en proporción casi cuantitativa; estas sustancias experimentan oxidación con pérdida de nitrógeno de la enamina para producir tetrahydroxantonas. Esta secuencia de reacción constituye un método sintético de tipo general



(Ref. 40)

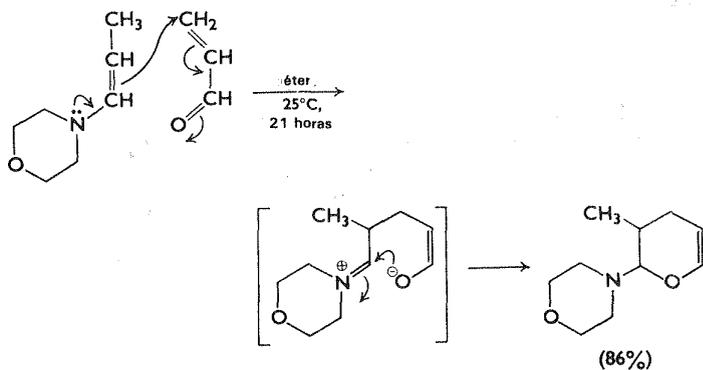
para obtener heterociclos que contengan oxígeno.<sup>42</sup> En los siguientes ejemplos se ilustran otras reacciones de las enaminas, en las cuales se forman anillos de seis miembros.



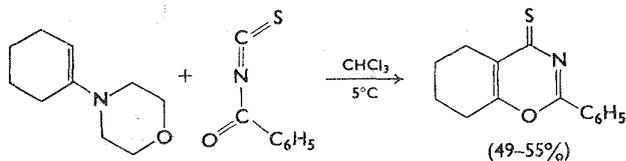


(42%)

(Ref. 42)



(Ref. 43)

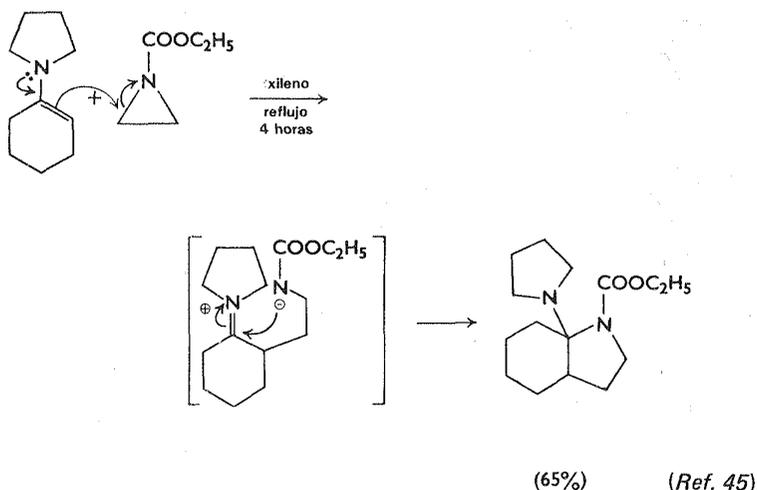


(Ref. 44)

La característica común de todas las reacciones de enaminas que se presentan, reside en el hecho de que el átomo de carbono  $\beta$  del sistema enamínico es muy nucleofílico, y la fuerza motriz para alquilación del carbono en dicha posición predomina con respecto a otras reacciones posibles. Esta activación característica de



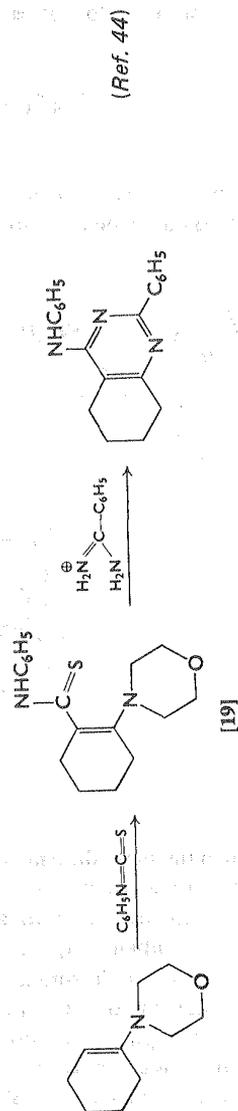
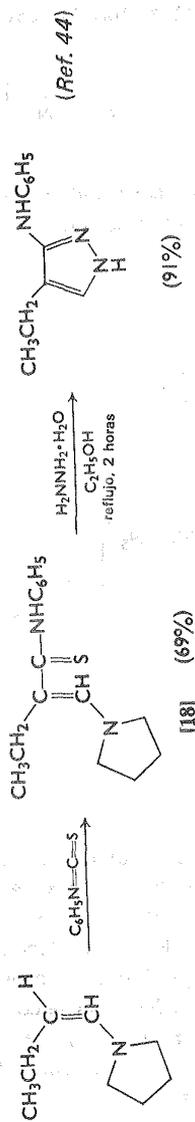
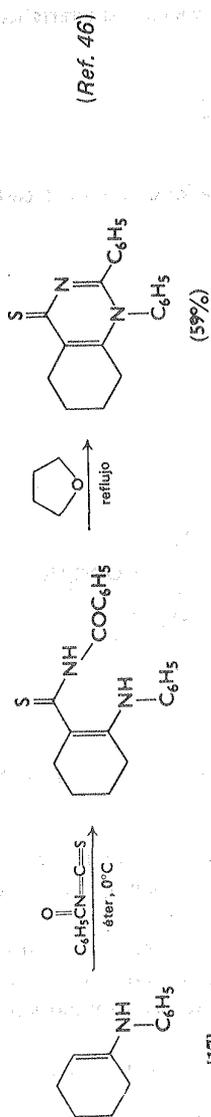
las enaminas ha sido empleada para abrir anillos tensionados como las N-carbalcoxi-aziridinas como se muestra a continuación.

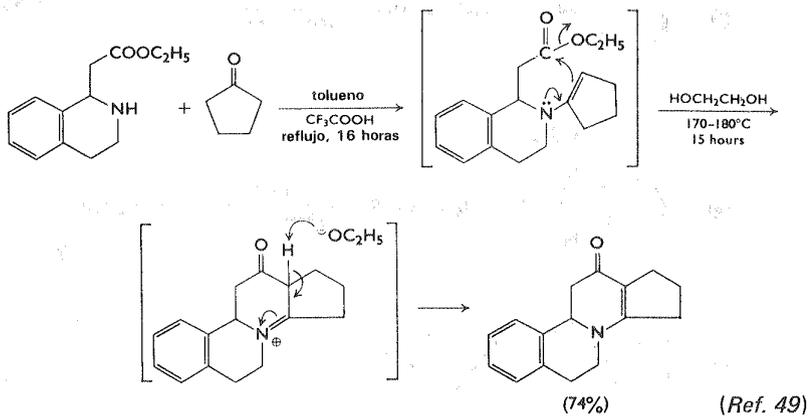
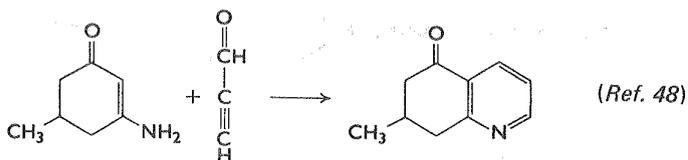
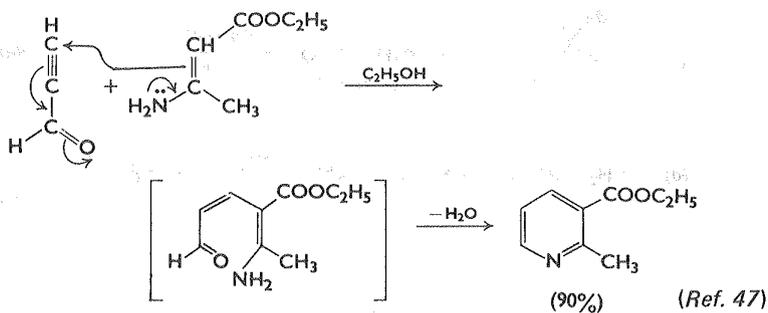


Se han diseñado diversas síntesis de heterociclos en dos pasos empleando enaminas como materia prima. Por ejemplo, la reacción de una enamina secundaria como [17] con isotiocianato de benzoílo, conduce a la formación de un derivado de benzoiltiocarbamilo que puede ciclizarse con facilidad al someterlo a reflujo en solución de tetrahidrofurano. Los productos de condensación de enaminas con isotiocianatos como [18] y [19], pueden tratarse con hidrazinas o amidinas para producir aminopirazoles y aminopirimidinas respectivamente.

Cuando las enaminas primarias reaccionan con aldehídos o cetonas acetilénicas, se suelen formar anillos piridínicos.

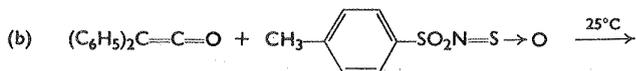
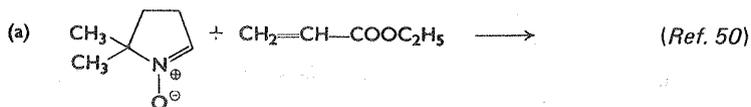
La acilación intramolecular de enaminas ha sido de gran utilidad para preparar compuestos policíclicos con nitrógeno. A continuación se da un ejemplo. Nuevamente el fuerte carácter nucleofílico del átomo de carbono  $\beta$  del sistema de la enamina, aporta la fuerza motriz necesaria para que se efectúe la reacción.



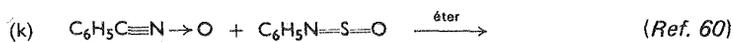
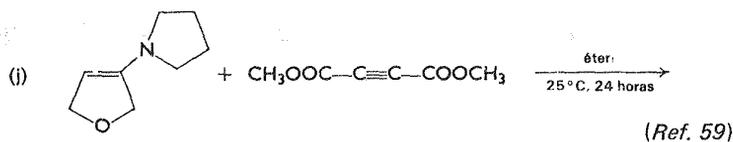
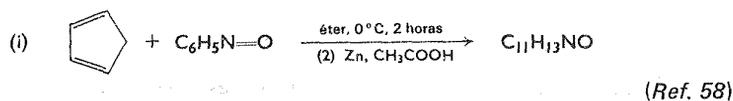
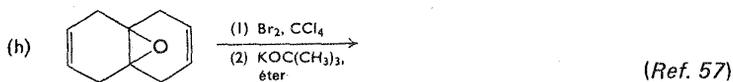
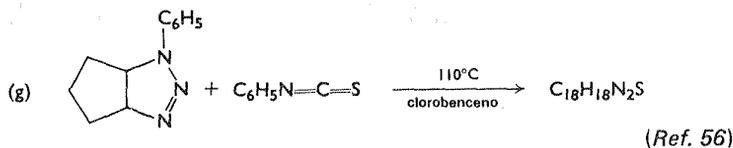
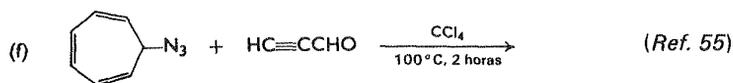
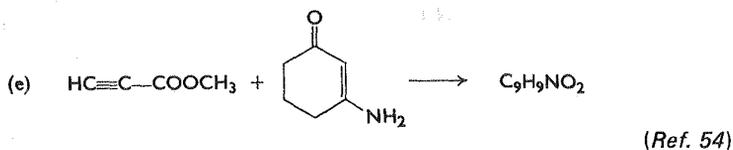
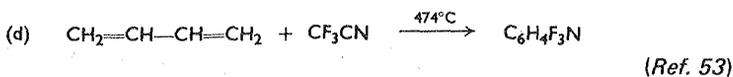
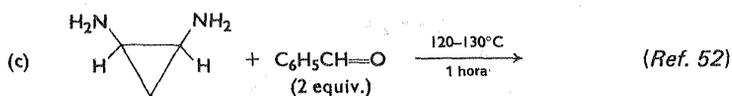


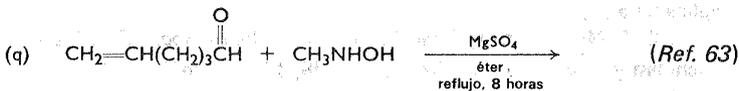
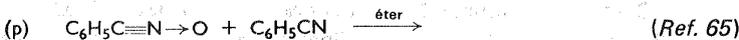
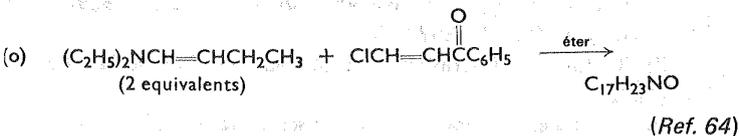
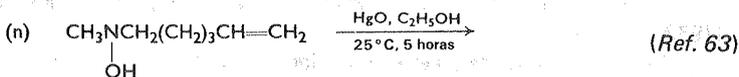
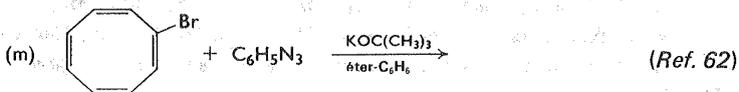
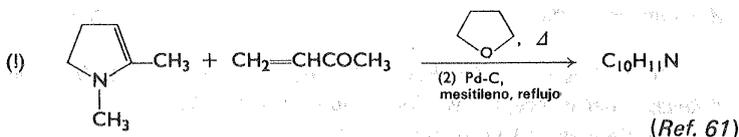
## Ejercicios

1. Prediga el producto principal de las siguientes reacciones:

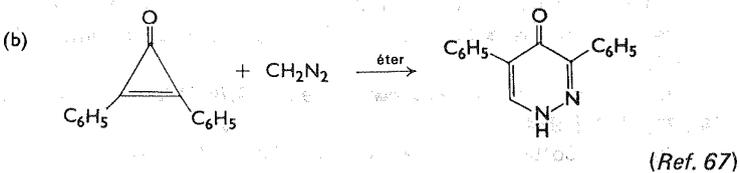
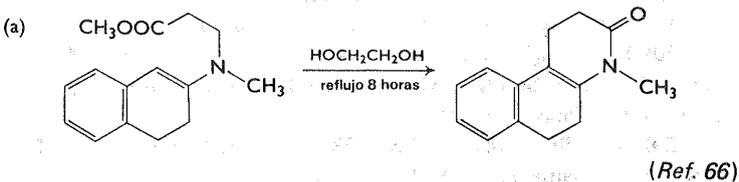


(Ref. 51)





2. Sugiera un mecanismo razonable para cada una de las siguientes transformaciones.



## Referencias y notas

- 1) R. Huisgen, R. Grashey, y J. Sauer, en S. Patai (ed.), *The Chemistry of Alkenes*, Interscience, Nueva York, 1964, capítulo 11.
- 2) Referencia 18 capítulo 1.
- 3) R. Huisgen, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **2**, 565, 633 (1963).
- 4) G. Wallbillich, Tesis de Diploma, Universidad de Munich, Alemania, 1959.
- 5) R. Huisgen, H. Standl, H. J. Sturm, y H. Wagenhofer, *Angew. Chem.*, **74**, 31 (1962).
- 6) R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich, y H. Knupfer, *Tetrahedron*, **17**, 3 (1962).
- 7) V. Weberndörfer, Tesis de Diploma, Universidad de Munich, Alemania 1959.
- 8) K. von Auwers y E. Cauer, *Ann. Chem.*, **470**, 284 (1929); K. von Auwers y F. König, *ibid.*, **496**, 27, 252 (1932).
- 9) R. Huisgen, R. Grashey, y E. Steingruber, *Tetrahedron Letters*, No. **22**, 1441 (1963).
- 10) R. Huisgen, R. Grashey, y R. Krischke, *ibid.*, 387 (1962).
- 11) N. A. LeBel y J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6334 (1959); N. A. LeBel, G. M. J. Slusarczyk, y L. A. Spurlock, *ibid.*, **84**, 4360 (1962).
- 12) Al parecer cada compuesto dipolar tiene una nueva secuencia específica de actividad dipolar offlica y la secuencia desarrollada en la tabla 10-1 sólo es aplicable a [4].
- 13) T. Mukaiyama y T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 5339 (1960); G. B. Bachman y L. E. Strom, *J. Org. Chem.*, **28**, 1150 (1963).
- 14) S. D. McGregor y D. M. Lemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2858 (1966).
- 15) S. B. Needleman y M. C. Changkno, *Chem. Rev.*, **62**, 405 (1962).
- 16) T. L. Gresham y T. R. Steadman, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 737 (1949).
- 17) O. Wichterle y V. Gregor, *Collection Czech. Chem. Commun.*, **24**, 1158 (1959).
- 18) G. J. Janz y N. E. Duncan, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 5389 (1953).
- 19) P. Baranger y J. Levisailles, *Bull. Soc. Chim. France*, **1957**, 704.
- 20) R. I. Longley, Jr., y W. S. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3079 (1950); ver también C. W. Smith, D. G. Norton, y S. A. Ballard, *ibid.*, **73**, 5273 (1951), y artículos relacionados.
- 21) R. A. Braun, *J. Org. Chem.*, **28**, 1383 (1963); E. L. Stogryn, M. H. Gianni, y A. J. Passannante, *ibid.*, **29**, 1275 (1964).
- 22) E. L. Stogryn y S. J. Brois, *ibid.*, **30**, 88 (1965).
- 23) L. A. Paquette y D. E. Kuhla, *Tetrahedron Letters*, No. **45**, 4517 (1967).
- 24) E. Vogel, R. Schubart, y W. A. Böll, *Angew. Chem. Intern. Ed.*, **3**, 510 (1964).
- 25) K. Hafner y C. König, *Angew. Chem.*, **74**, 89 (1962); *Tetrahedron Letters*, No. **26**, 1733 (1964).
- 26) R. J. Cotter y W. F. Beach, *J. Org. Chem.*, **29**, 751 (1964).

- 27) W. Lwowski y T. J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3630 (1965).
- 28) E. Vogel, R. Erb, G. Lenz, y A. A. Bothner-By, *Ann. Chem.*, **682**, 1 (1965).
- 29) L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4987 (1962); **85**, 3288 (1963).
- 30) S. Masamune y N.T. Castellucci, *Angew. Chem.*, **76**, 569 (1964).;
- 31) L. A. Paquette y R. W. Begland, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 4685 (1966).
- 32) J. Szmuszkovicz, en R. A. Raphael, E. C. Taylor, y H. Wynberg (eds.), *Advances in Organic Chemistry, Methods and Results*, **4**, 1 (1963).
- 33) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, y R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 207 (1963).
- 34) L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **30**, 629 (1965).
- 35) F. Effenberger y R. Maier, *Angew. Chem.*, **78**, 389 (1966).
- 36) L. A. Paquette y M. Rosen, Universidad del Estado de Ohio, Columbus Ohio, observaciones no publicadas.
- 37) M. E. Munk y Y. K. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2213 (1964).
- 38) M. E. Kuehne, S. J. Weaver, y P. Franz, *J. Org. Chem.*, **29**, 1582 (1964).
- 39) B. Bianchetti, D. Pocar, y P. Dalla Croce, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 1726 (1963).
- 40) S. Hünig, E. Benzling, y K. Hübner, *Chem. Ber.*, **94**, 486 (1961).
- 41) G. A. Berchtold, G. R. Harvey, y G. E. Wilson, Jr., *J. Org. Chem.*, **30**, 2642 (1965).
- 42) L. A. Paquette y H. Stucki, *ibid.*, **31**, 1232 (1966).
- 43) G. Opitz y L. Löschmann, *Angew. Chem.*, **72**, 523 (1960); G. Opitz and H. Holtmann, *Ann. Chem.*, **684**, 79 (1965).
- 44) S. Hünig y K. Hübner, *Chem. Ber.*, **95**, 937 (1962).
- 45) J. E. Dolfini y J. D. Simpson, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4381 (1965).
- 46) R. W. J. Carney, J. Wojtkunski, y G. de Stevens, *J. Org. Chem.*, **29**, 2887 (1964).
- 47) F. Bohlmann y D. Rahtz, *Chem. Ber.*, **90**, 2265 (1957).
- 48) F. Bohlmann y R. Mayer-Mader, *Tetrahedron Letters*, No. **3**, 171 (1965).
- 49) W. Sobotka, W. N. Beverung, G. G. Munoz, J. C. Sircar, y A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **30**, 3667 (1965).
- 50) G. R. Delpierre y M. Lamchen, *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 386.
- 51) H. Beecken y F. Korte, *Tetrahedron*, **18**, 1527 (1962).
- 52) H. A. Staab y F. Vögtle, *Chem. Ber.*, **98**, 2701 (1965).
- 53) J. M. S. Jarvie, W. E. Fitzgerald, y G. J. Janz, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 978 (1956); G. J. Janz y M. A. DéCrescente, *J. Org. Chem.*, **23**, 765 (1958).
- 54) M. A. T. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp, y H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters*, No. **1**, 87 (1966).
- 55) J. J. Looker, *J. Org. Chem.*, **30**, 638 (1965).
- 56) J. E. Baldwin, G. V. Kaiser, y J. A. Romersberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 4114 (1965).
- 57) E. Vogel, M. Biskup, W. Pretzer, y W. A. Böll, *Angew. Chem.*, **76**, 785 (1964); F. Sondheimer y A. Shani, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3168 (1964).
- 58) G. Kresze y G. Schulz, *Tetrahedron*, **12**, 7 (1961).

- 59) K. C. Brannock, R. D. Burpitt, V. W. Goodlett, y J. G. Thweatt, *J. Org. Chem.*, **28**, 1464 (1963).
- 60) R. Rajagopalan y H. U. Daenicker, *Angew. Chem.*, **75**, 91 (1963).
- 61) R. E. Ireland, *Chem. Ind. (Londres)*, **1958**, 979.
- 62) A. Krebs, *Angew. Chem.*, **77**, 966 (1965).
- 63) N. A. LeBel, M. E. Post, y J. J. Whang, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3759 (1965).
- 64) W. Schroth y G. Fischer, *Angew. Chem.*, **75**, 574 (1963).
- 65) R. Huisgen, W. Mack, y E. Anneser, *Tetrahedron Letters*, No. **17**, 587 (1961).
- 66) Z. Horii, C. Iwata, Y. Tamura, N. A. Nelson, y G. H. Rasmusson, *J. Org. Chem.*, **29**, 2768 (1964).
- 67) P. T. Izzo y A. S. Kende, *Chem. Ind. (Londres)*, **1964**, 839.

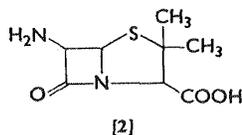
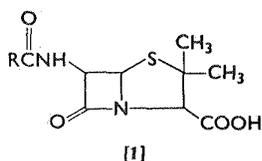


## Algunos heterociclos de interés biológico

Gran número de los sistemas heterocíclicos estudiados en capítulos anteriores tienen interés especial debido a que algunos de sus derivados se producen en la naturaleza por diversas plantas y animales. Con frecuencia los heterociclos naturales tienen estructuras complejas. En este capítulo se describen algunas sustancias de este tipo. El propósito es despertar en el lector conciencia de la existencia de compuestos que son de importancia biológica o fisiológica, poniendo de relieve la valiosa capacidad de síntesis de los seres vivos.

### Antibióticos $\beta$ -Lactámicos

El término antibiótico se aplica a sustancias que por lo general son producidas por microorganismos, y que antagonizan el crecimiento de otros microbios. Las penicilinas y las cefalosporinas constituyen ejemplos de dos antibióticos poderosos; ambos contienen la unidad reactiva  $\beta$ -lactam. Existe gran diversidad de penicilinas, todas ellas con la estructura básica [1] y diversos grupos sustituyentes R. Las distintas penicilinas se han producido por diversas variedades del moho *Penicillin*.<sup>1</sup> Un reciente descubrimiento de gran importancia es que el ácido 6-aminopenicilánico [2], o sea, la molécula de penicilina sin la cadena lateral acílica, se puede aislar de cultivos de *Penicillium Chrysogenum* en ciertas condiciones.<sup>2</sup> La disponibilidad de [2] ha permitido sintetizar análogos de la penicilina que no



podrían obtenerse sino en condiciones muy difíciles, efectuando tan sólo una acilación cuidadosa de la función amínica. La primera síntesis total de una penicilina, la penicilina V [6], se logró en 1957.<sup>3</sup> La condensación de D-penicilamina [4] con el aldehído [3] produjo una tiazolidina en la cual el grupo ftaloílo se ha eliminado por hidrazinólisis. La acilación con cloruro de fenoxiacetilo y ruptura del éster *ter*-butílico con cloruro de hidrógeno anhidro, permitió obtener el ácido peniciloico [5]. La ciclización de [5] en condiciones muy suaves, empleando dicitclohexilcarbodimida (que al hidratarse en el curso de la reacción produce N,N-diciclohexilurea), permitió obtener la penicilina deseada [6].

Las cefalosporinas, sustancias que se han aislado como productos del metabolismo de diversos mohos de *cefalosporium*, suelen tener un espectro antibacteriano muy distinto al de las penicilinas. La síntesis total del primer miembro de este grupo, la cefalosporina C [7], se efectuó en 1966.<sup>4</sup> Esta delicada síntesis se efectúa mediante pasos cuidadosos, como son la construcción de la parte  $\beta$ -lactámica, la utilización sin precedente de grupos de bloqueo importantes, y la interesante transposición de una diazolidina a un anillo heterocíclico de 6 miembros.

### Porfirinas

El compuesto que se forma al unir 4 anillos de pirrol en sus posiciones 2 y 5 con 4 puentes de metino recibe el nombre de porfina [8]. Las porfinas sustituidas se conocen como porfirinas.

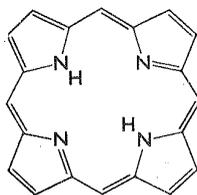
Aunque la porfina no se encuentre como tal en la naturaleza, muchas porfirinas sí están ampliamente distribuidas, y algunas de ellas, como la hemina, la clorofila y la vitamina B<sub>12</sub> desempeñan funciones fundamentales en los procesos vitales. Las porfirinas pueden estar libres o formando complejos con cationes metálicos

Como existen muchos patrones de sustitución posible de [8], las distintas porfirinas se nombran indicando la naturaleza de los sustituyentes.<sup>5,6</sup> Por ejemplo, las etioporfirinas son derivados de [8] que tienen 4 grupos metilo y 4 grupos etilo. Se conocen 4 etioporfirinas isómeras, y se denominan I, II, III y IV. En la tabla 11.1 se dan otros ejemplos de esta nomenclatura.

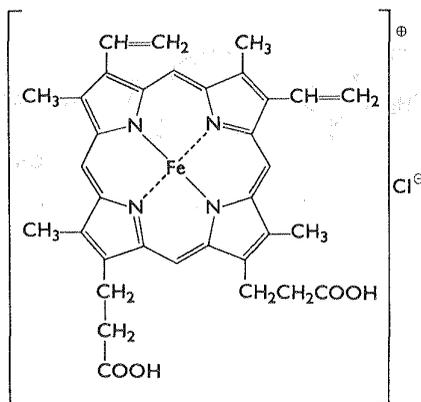
La hemoglobina es un constituyente de los glóbulos rojos de la sangre y sirve como transportador de oxígeno de los pulmones a los tejidos del cuerpo. El tratamiento ácido de la hemoglobina permite hidrolizarla de la proteína (globina), separándose el grupo prostético denominado hemo, y la sal férrica compleja ó hemina [9]. La estructura de la hemina, una protoporfirina, fue establecida con claridad al ser sintetizada en 1929.<sup>7</sup>







[8]



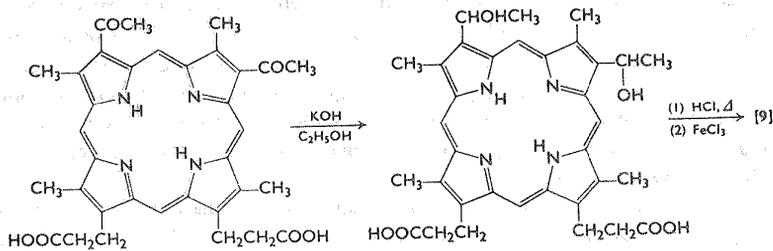
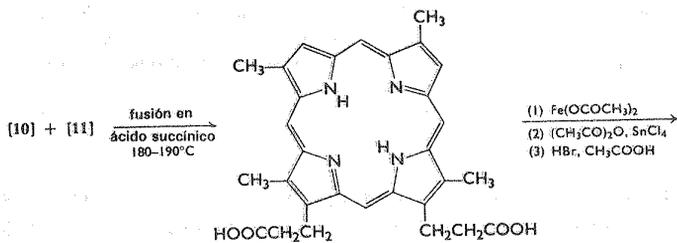
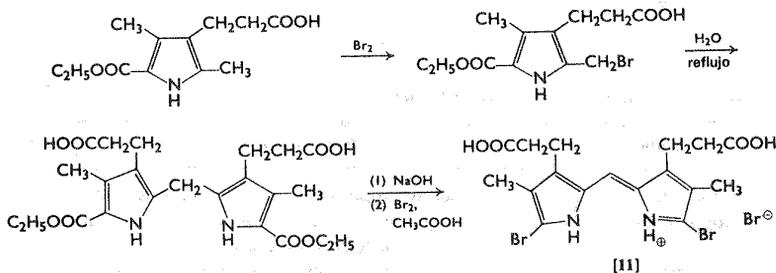
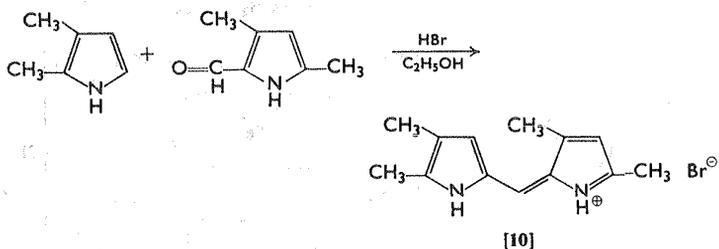
[9]

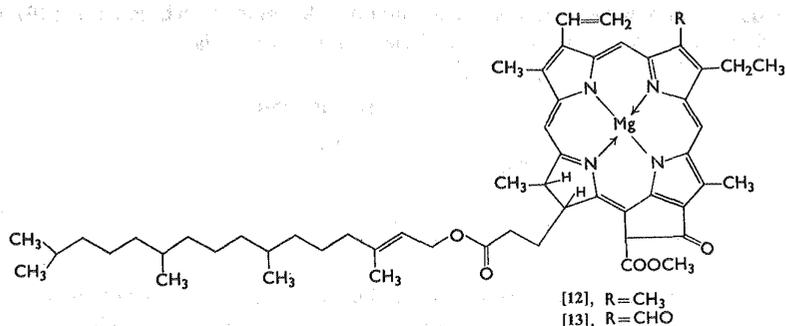
Tabla 11-1 Nomenclatura de las porfirinas

Nombre	Patrón de sustitución
Etioporfirinas	Cuatro grupos metilo y cuatro grupos etilo
Protoporfirinas	Cuatro grupos metilo, dos grupos vinilo y dos grupos de ácido propiónico
Coproporfirinas	Cuatro grupos metilo y cuatro grupos de ácido propiónico
Mesoporfirinas	Cuatro grupos metilo, dos grupos etilo y dos grupos de ácido propiónico
Hematoporfirinas	Cuatro grupos metilo, dos grupos $\alpha$ -hidroxi-etilo y dos grupos de ácido propiónico
Uroporfirinas	Cuatro grupos de ácido propiónico y cuatro grupos de ácido acético

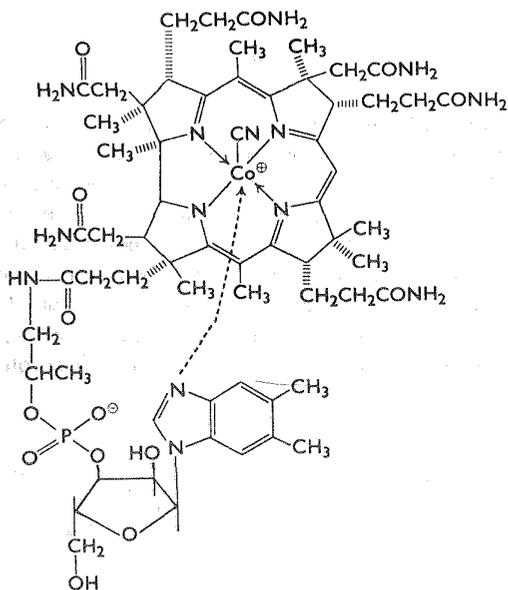
La clorofila, agente responsable del color verde de las plantas, es una porfirina en la cual los 4 nitrógenos del pirrol forman un complejo con el magnesio. El papel fundamental de la clorofila en la naturaleza es funcionar como una sustancia, que durante la fotosíntesis, produce la transformación de la energía luminosa en energía química.<sup>8</sup> Aunque no se ha aclarado en forma total el mecanismo de la conversión fotosintética del dióxido de carbono y agua a carbohidratos y oxígeno, se sabe que la primera reacción es una fotoexcitación de la clorofila, seguida de la utilización de esta energía para oxidar agua y reducir al bióxido de carbono. Se conocen dos clorofilas que difieren ligeramente en su estructura, y se denominan *a* [12] y *b* [13]; se cree que la que efectúa la fotosíntesis es la primera, [12], y se sintetizó en forma total en 1960.<sup>9</sup>

La vitamina B<sub>12</sub>, conocida también como cianocobalamina o como factor contra anemia perniciosa, está formada por un anillo de porfirina parcialmente





reducido que carece de un puente de metino [14]. Los átomos de nitrógeno forman un complejo con el cobalto, el cual a su vez se enlaza covalentemente a un grupo ciano. La estructura de la vitamina B<sub>12</sub> se dilucidó mediante degradación exhaustiva y estudios cristalográficos.

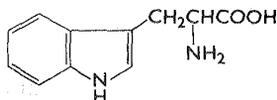


[14]

Productos naturales relacionados con el indol

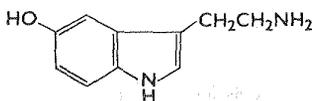
Se conocen muchos productos naturales que contienen un anillo de indol como parte importante de su estructura. Por ejemplo, el L-triptófano [15], que se

encuentra en muchas proteínas, es un aminoácido esencial. Debido a que [15] no es sintetizado por los mamíferos, se debe proporcionar en la dieta.



[15]

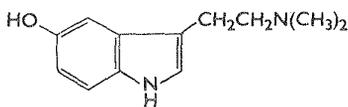
Un producto de transformación metabólica del triptófano de gran importancia, es la serotonina [16] la cual desempeña un papel importante en los procesos mentales humanos. Cuando se alteran los niveles de concentración de la serotonina en el cerebro, ya sea química o físicamente, se observa perturbación mental grave en el paciente.



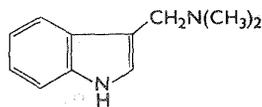
[16]

La mayor parte de los derivados del indol son de origen vegetal, y forman parte del variado grupo de productos derivados de las plantas que contienen nitrógeno, los cuales reciben el nombre de alcaloides. Los diversos alcaloides del indol se suelen clasificar en 5 subgrupos que son: a) alcaloides simples b) alcaloides Harmala, c) alcaloides Ergot, d) alcaloides Yohimbe y e) alcaloides Strychnos.

Los alcaloides simples se encuentran relacionados con el triptófano desde el punto de vista estructural. Algunos ejemplos son la serotonina [16], que se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza, la bufotenina [17], que existe en hongos y semillas de arbustos tropicales, y la gramina [18], que se produce en los retoños de cebada.



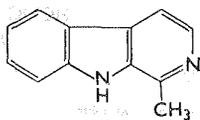
[17]



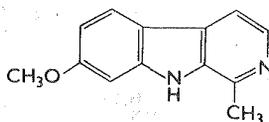
[18]

Los derivados del indol que tienen un anillo  $\beta$ -carbólico reciben el nombre de alcaloides Harmala; algunos ejemplos son el harmano [19] y la harmina [20].

Se cree que estas moléculas se sintetizan en la planta por condensación de triptófano descarboxilado o su equivalente hidroxilado con acetaldehído y la oxidación subsecuente.



[19]

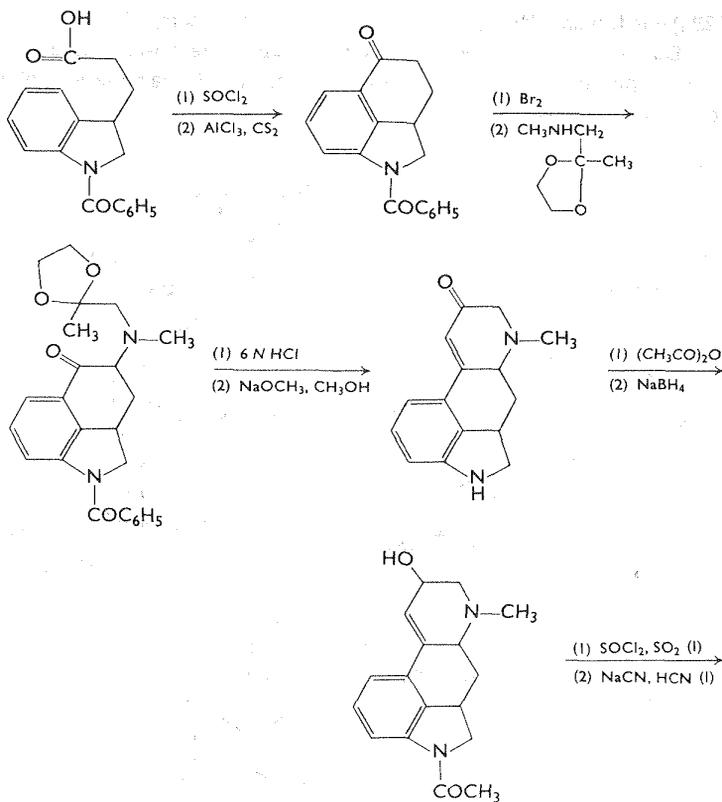


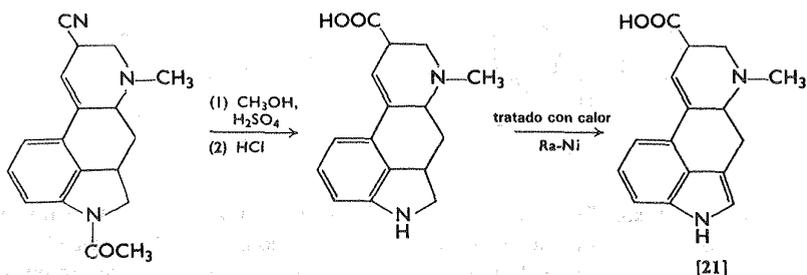
[20]

Los 6 alcaloides Ergot son productos de un hongo que crece como parásito en los cereales, especialmente en el centeno, y son amidas del ácido lisérgico [21]. El derivado más conocido de [21] es la dietilamida (que no se encuentra en la naturaleza como tal) y recibe el nombre de LSD, el cual provoca alucinaciones en el hombre quizá porque altera los niveles de serotonina del cerebro.

La síntesis total del ácido lisérgico se logró en 1956 y se describe más adelante.<sup>10</sup>

El sistema del anillo  $\beta$ -carbólico parcialmente reducido es una característica estructural de los alcaloides Yohimbe, el más importante de los cuales es la

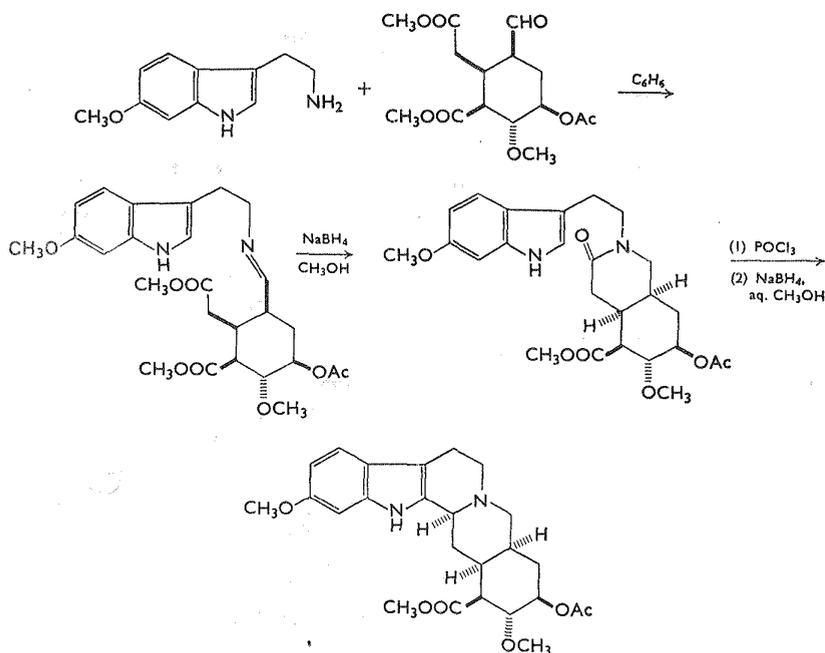


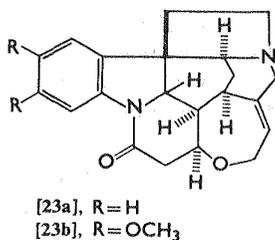
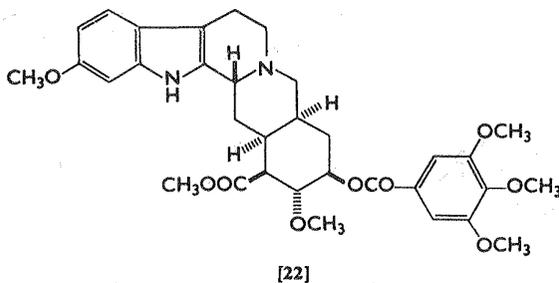
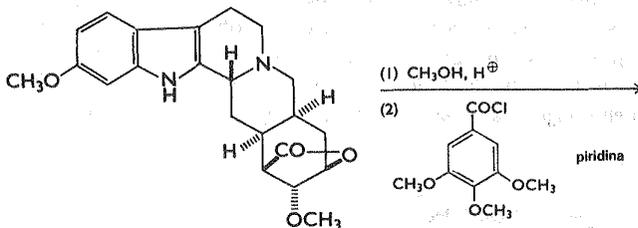
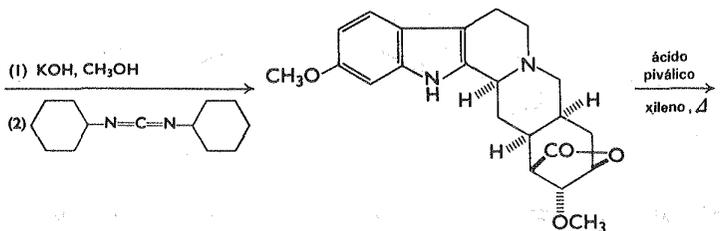


reserpina [22]. Este alcaloide tiene considerable importancia clínica en el tratamiento de la hipertensión, (presión arterial elevada) y desórdenes nerviosos y mentales. El efecto tranquilizante de la reserpina parece deberse a la reducción de niveles de serotonina en el cerebro. La síntesis total de esta compleja molécula se ha efectuado como se ve en el siguiente resumen.<sup>11</sup>

Los alcaloides Strychnos, entre los cuales los más conocidos son la estricnina, [23a] y la brucina [23b], tienen una estructura muy compleja.

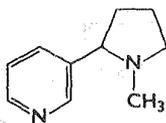
Durante más de un siglo se estudió su estructura, hasta llegar a la estructura final. El punto culminante de estas investigaciones fue la síntesis total de la molécula de estricnina.<sup>12</sup>



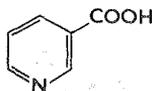


Compuestos derivados de la piridina: las coenzimas piridínicas

Se sabe que la nicotina, el principal alcaloide de las hojas de tabaco, tiene la estructura [24]. Los estudios de biosíntesis de la nicotina en la planta de tabaco han indicado que el anillo de la piridina se forma a partir de ácido nicotínico [25],<sup>13</sup> el cual puede derivarse del triptófano, y que el anillo de pirrolidina se deriva de la ornitina.<sup>14</sup>

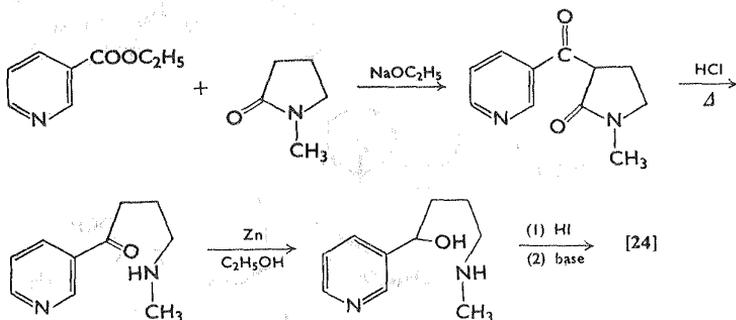


[24]

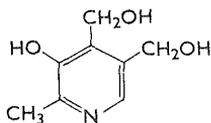


[25]

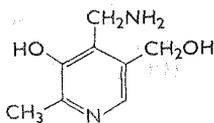
El ácido nicotínico ó niacina [25] y su amida (niacinamida), tienen importancia biológica como agentes curativos específicos de la pelagra humana y por su presencia en los nucleótidos de piridina (como se ve a continuación). Aunque la nicotina fue sintetizada por primera vez por Pictet en 1895,<sup>15</sup> la estructura de [24] no se confirmó del todo, hasta que se efectuó la síntesis de Spath (en condiciones menos vigorosas se evitaron las transposiciones) en 1935.<sup>16</sup>



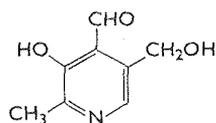
La piridoxina [26], la piridoxamina [27] y el piridoxal [28], son los 3 miembros del grupo de la vitamina B<sub>6</sub> que se encuentran en la naturaleza en forma combinada. Mientras que [26] y [27] se hallan principalmente como los 3-fosfatos correspondientes, la estructura de la forma combinada de [28] no se ha establecido con certeza. Los 3 tienen actividad biológica equivalente para mamíferos y pájaros, pero no para microorganismos.



[26]



[27]



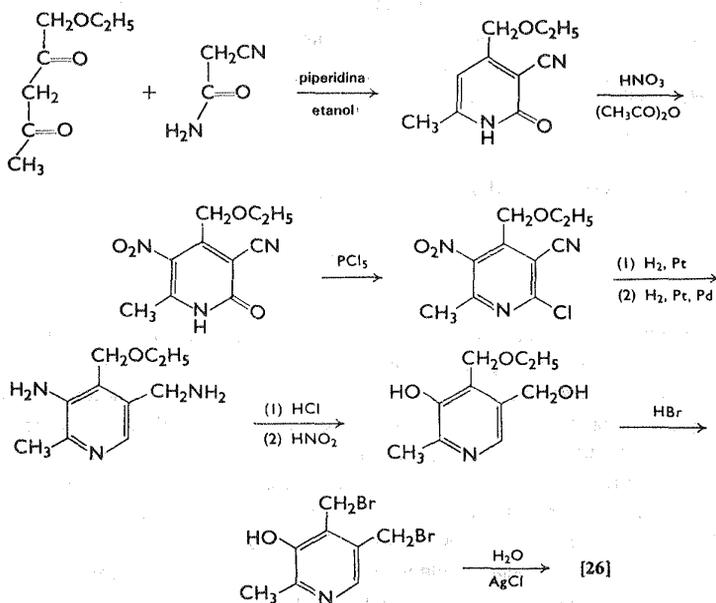
[28]

El papel más importante de estos sustratos en los sistemas biológicos, se relaciona con las reacciones de transaminación y de descarboxilación. Así, los  $\alpha$ -aminoácidos reaccionan con fosfato de piridoxal (como grupo prostético de enzimas tales como transaminasas y descarboxilasas de aminoácidos) para producir  $\alpha$ -ce-toácidos y fosfato de piridoxamina o dióxido de carbono y una amina primaria,

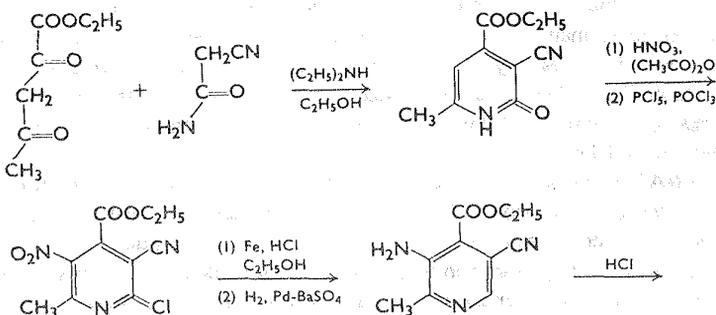
respectivamente. A continuación, el fosfato de piridoxamina suele reaccionar con un  $\alpha$ -cetoácido distinto para producir un aminoácido nuevo.

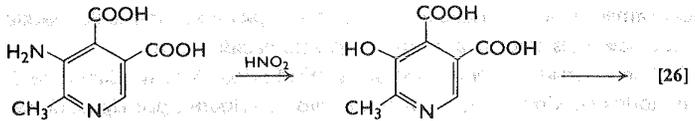
Se han diseñado diversas síntesis de piridoxina. A continuación se describen tres métodos de síntesis que son ilustrativos de algunos principios de las síntesis de heterociclos, de las cuales se habló en capítulos anteriores. En los cuadros 11-1, 11-2 y 11-3 se muestran tres métodos de síntesis.

**Cuadro 11-1** Síntesis de piridoxinas de Harris-Folkers<sup>17</sup>

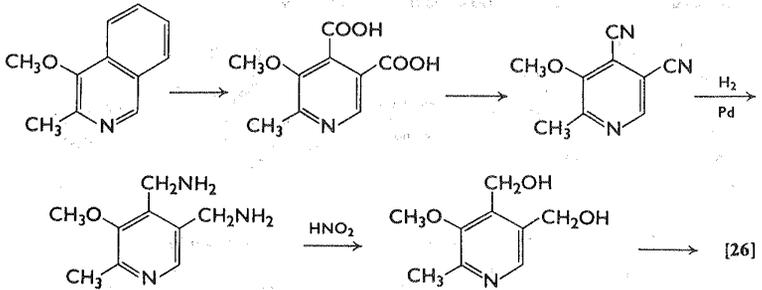


**Cuadro 11-2** Síntesis de piridoxinas de Wibaut<sup>18</sup>





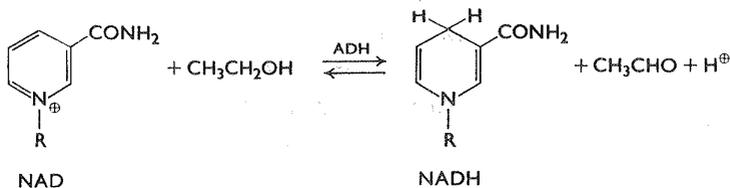
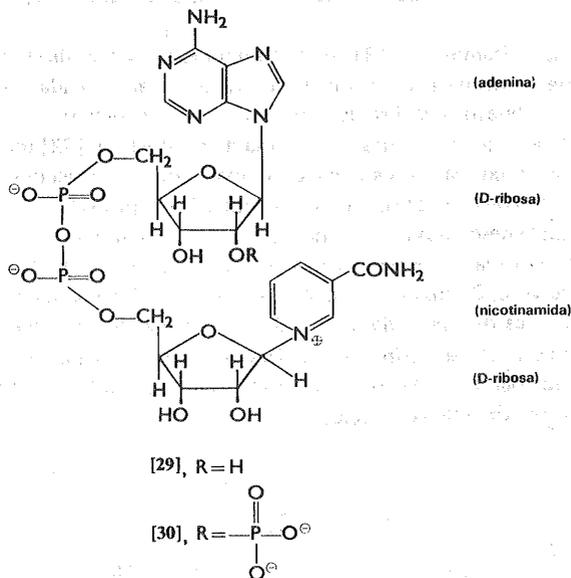
Cuadro 11-3 Síntesis de piridoxinas de Kuhn



Las enzimas, es decir, proteínas que actúan como catalizadores de reacciones químicas en sistemas vivos, reaccionan con sus sustratos en muchos casos únicamente cuando se presenta un segundo componente que recibe el nombre de coenzima. Por lo general, las coenzimas son moléculas orgánicas relativamente sencillas que forman complejos reversibles con las enzimas, y de hecho suelen funcionar con más de una enzima para catalizar reacciones de sustratos muy distintos. Una de las coenzimas más importantes es el dinucleótido de adenín-nicotinamida (NAD) [29]. Junto con diversas enzimas, el NAD participa con gran facilidad en reacciones de transferencia de electrones; la porción de nicotinamida del NAD se reduce a 1, 4-dihidropiridina (NADH), y el sustrato experimenta oxidación. En la forma reducida, la coenzima dona electrones enzimáticamente a los receptores de electrones.

Para ilustrar la actividad del NAD, se considerará la oxidación del etanol. Junto con la enzima deshidrogenasa alcohólica (ADH), el etanol se convierte en acetaldehído, formándose simultáneamente la coenzima reducida NADH. La transferencia del hidruro es muy estereoespecífica; así, con  $\text{CH}_3\text{CHDOH}$  sólo se transfiere el átomo D ó H directamente al NAD, dependiendo del enantiómero de etanol marcado que se emplee.<sup>20</sup> Por consiguiente se excluye la participación de átomos de hidrógeno del medio.

El NAD se encuentra en todas las células vivas, y su papel es el de transportador universal de electrones. La molécula de NAD contiene nicotinamida como uno de sus componentes estructurales, por lo cual se deduce que es necesario que esta vitamina B esté presente en la dieta del hombre y de los animales superiores. Como ya se dijo, su ausencia provoca una enfermedad por deficiencia dietética

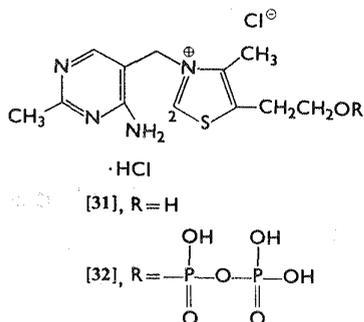


que recibe el nombre de pelagra. Por consiguiente, se concluye que la pelagra es provocada por la deficiencia de ciertas reacciones enzimáticas con transferencia de electrones al y del NAD, ocasionada por la ausencia de suficiente nicotinamida en las células para permitir la construcción de moléculas de NAD.

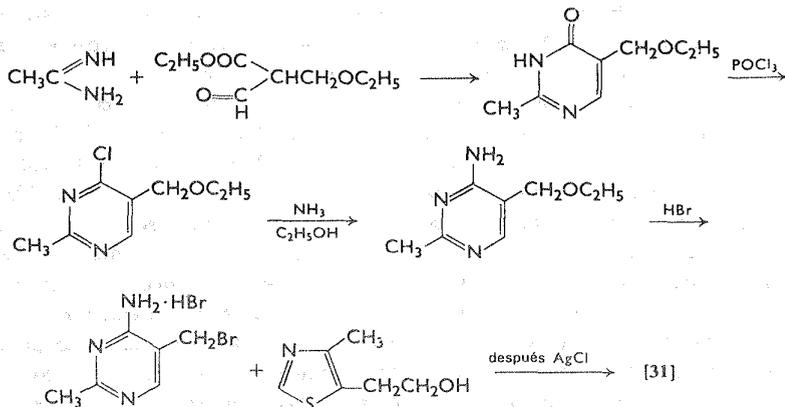
Otra coenzima relacionada con la primera es el fosfato del dinucleótido de adeninnicotinamida (NADP) [30]; su estructura es idéntica a la del NAD, con excepción del grupo fosfato adicional en el carbono 2 de la unidad de D-ribosa adyacente al anillo de adenina. A pesar de que el NAD y el NADP son muy similares en lo que respecta a su estructura, y aunque se encuentran en casi todas las células vivas, estas coenzimas no pueden intercambiarse y tienen funciones bioquímicas muy distintas.<sup>21</sup> Mientras que el NAD es específico para las enzimas deshidrogenasas que normalmente participan en la transferencia de electrones del anillo al oxígeno durante el proceso respiratorio, el NADP es específico para deshidrogenasas que funcionan principalmente en reducciones biosintéticas, como por ejemplo en la formación de glucosa durante la fase oscura de la fotosíntesis.<sup>21</sup>

### Tiamina y productos naturales relacionados con la pirimidina y la purina

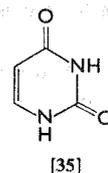
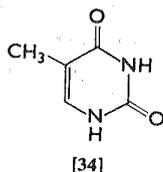
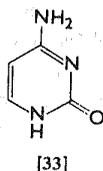
La tiamina o vitamina B<sub>1</sub>, [31] es un componente esencial de la dieta humana; en ausencia de la misma se desarrolla la enfermedad denominada beri-beri. Afortunadamente el huevo y la levadura de cerveza contienen tiamina en grandes cantidades, al igual que las plantas. En forma de pirofosfato, [32] (conocido también como cocarboxilasa) la sustancia participa en diversas reacciones biológicas, entre las cuales puede citarse la conversión enzimática de piruvato a acetil coenzima A y a acetina; la descarboxilación enzimática de  $\alpha$ -cetoglutarato y otros cetoácidos, y las transformaciones catalizadas por la carboxilasa y transcetolasa de la levadura de cerveza. El importante papel químico que desempeña la tiamina y su pirofosfato, parece depender de la facilidad con que el protón del carbono 2 del anillo de tiazolio puede experimentar ionización para producir el ílido heterocíclico derivado, que parece ser la especie reactiva. (En la página 209 hay una discusión más amplia acerca de ílidos este tipo).



Se han descrito diversas síntesis de tiamina; a continuación se dan algunos ejemplos de las mismas.<sup>22</sup>

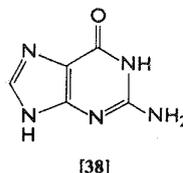
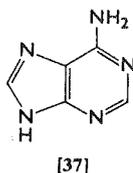
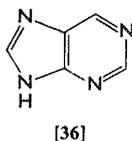


Existen 3 derivados de la pirimidina de considerable importancia biológica debido a su relación con los ácidos nucleicos (ver a continuación):

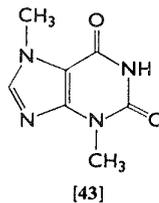
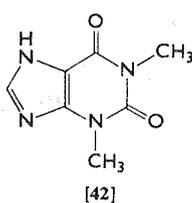
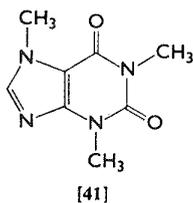
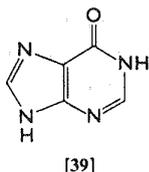


Son la citosina [33], la timina [34] y el uracilo [35]. El sistema del anillo de la purina [36], resultado de la fusión de la pirimidina y el imidazol es importante, ya que algunos de los derivados, especialmente la adenina [37] y la guanina [38] forman parte del RNA y del DNA. La base libre [36] es potencialmente en el anillo de 5 miembros y puede originar derivados de ambas formas tautómeras.

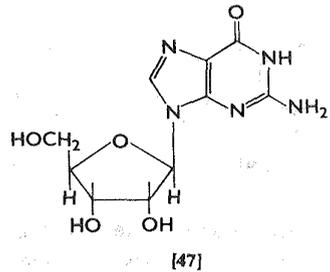
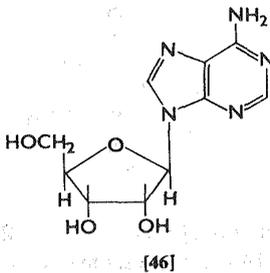
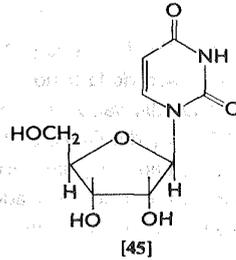
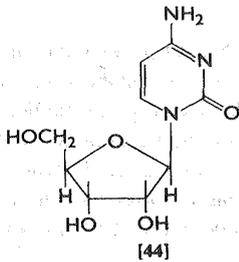
Otros productos naturales derivados de las purinas son los alcaloides que se encuentran en diversas plantas. Como ilustración, la hipoxantina [39] y la xantina



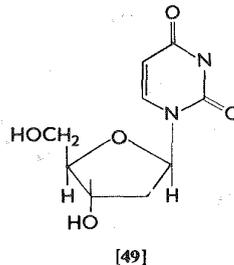
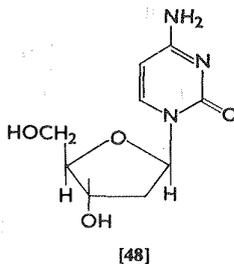
[40] se encuentran en el té, mientras que la cafeína [41] y la teofilina [42] son constituyentes de las hojas de té, y la teobromina [43] está presente en los granos de cacao.



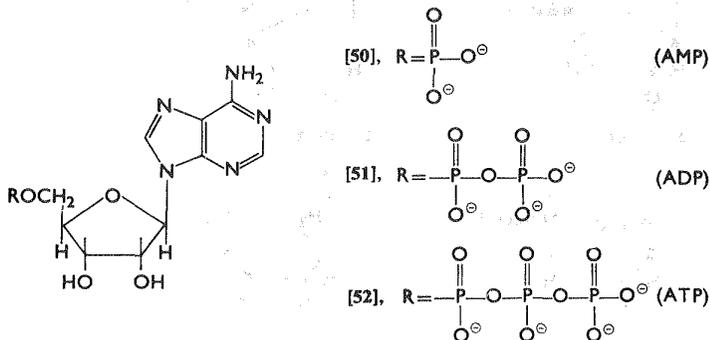
Cuando cualquiera de los 2 residuos de los azúcares D-ribosa ó D-2-desoxirribosa se une al nitrógeno 3 de las pirimidinas [33] – [35], o al nitrógeno 9 de las purinas [37] y [38], se produce la formación de glicósidos llamados nucleósidos. Aunque los nucleósidos existen como tales en las células vivas, también se pueden obtener por hidrólisis de nucleótidos (los ésteres del ácido forsfórico de nucleósidos) y ácidos nucleicos. Por ejemplo, la hidrólisis del ácido ribonucleico (RNA) produce citidina [44], uridina [45] adenosina [46] y guanosina [47]. Si se examinan sus estructuras se puede observar que estas sustancias son  $\beta$ -D-ribo-



furanósidos de la citosina, uracilo, adenina y guanina respectivamente. La hidrólisis del ácido desoxirribonucleico (DNA) produce principalmente desoxicitidina [48], timidina [49] y los nucleósidos de purina correspondientes, desoxiadenosina y desoxiguanosina, todos los cuales son  $\beta$ -D-(2' desoxi)-ribofuranósidos.



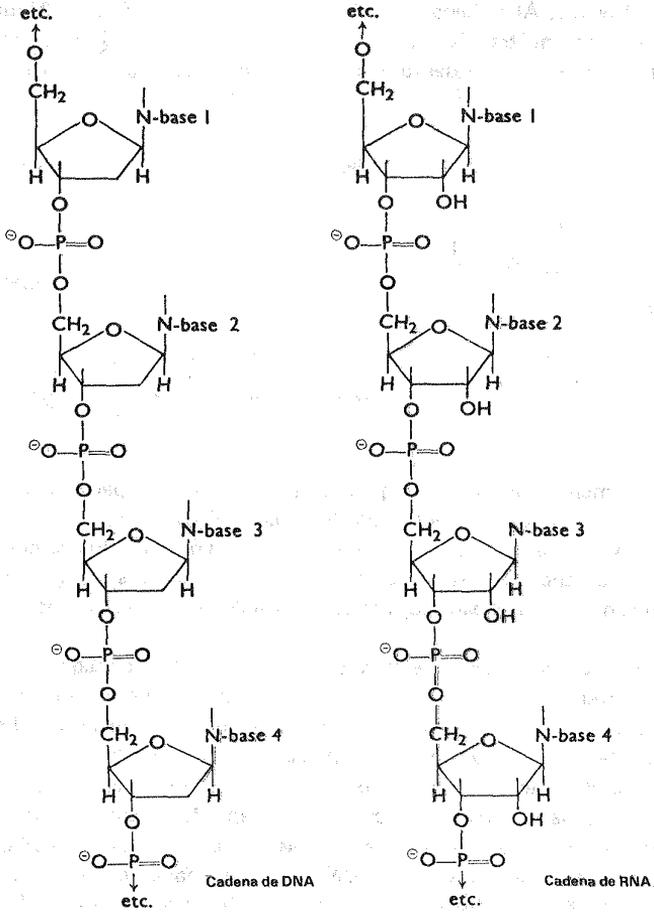
Los ésteres fosfóricos de los nucleósidos, reciben el nombre de nucleótidos. Muchas coenzimas son nucleótidos, y estos compuestos se encuentran en todas las células vivas; es relevante el papel fundamental que desempeñan en muchas reacciones biológicas. Al respecto, el trifosfato de adenosina (ATP) [52] funciona como un agente de transferencia clave entre los donadores de fosfato y los aceptores de fosfato. Es interesante que el ATP, en el medio celular (pH 7.0) se



encuentre totalmente ionizado y tenga 4 cargas negativas en la parte del fosfato, característica importante en la actividad de la molécula de ATP. La función del sistema ATP-ADP es actuar como intermediario de unión entre los compuestos fosfatados con potencial de transferencia elevado del grupo fosfato y compuestos que carecen de esta capacidad, haciendo posible la transferencia de grupos fosfato de uno a otro.

Los ácidos nucleicos son moléculas que están formadas por cadenas de unidades de mononucleótidos adaptadas para almacenar y transcribir información biológica. Se han descubierto dos tipos principales de ácidos nucleicos, el ácido desoxirribonucleico (DNA) y el ácido ribonucleico (RNA). El DNA está presente en el núcleo celular y es la molécula que contiene más información dentro de la célula. Así, aporta la información necesaria para reproducir con exactitud cada tipo de célula, incluyendo la síntesis de enzimas necesarias y moléculas adicionales de DNA que se requieren. Como el DNA de cada organismo es distinto al de cualquier otro, parece imposible conocer con exactitud la estructura exacta de la molécula de DNA; no obstante, en términos generales se sabe que dichas moléculas de DNA suelen encontrarse en forma de dos cadenas helicoidales que se enroscan una en torno a la otra, guardando una distancia de aproximadamente 20 amstrongs entre sí. Los pesos moleculares suelen ser del orden de 100 millones a 4 mil millones. Los eslabones de las cadenas largas son cuatro mononucleótidos distintos que se repiten, y constituyen los elementos del sistema de codificación, formando la cadena del DNA. La estructura secuencial de segmentos de DNA se muestra en el cuadro 11. 4. La cadena es uniforme en toda la longitud de la molécula, y cada unidad de 2-desoxirribosa se une a una de las cuatro bases, adenina, guanina, citosina y timina. Las moléculas de DNA suelen contener un mínimo

Cuadro 11-4 La estructura de los polinucleótidos del DNA y RNA.

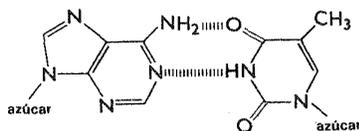


de 3 millones de unidades de mononucleótidos. El mensaje genético que transportan las moléculas de DNA, se imparte mediante la secuencia específica de los 4 mononucleótidos fundamentales (que se abrevian A, T, G y C), a lo largo de toda la cadena de DNA; por ejemplo, A-T-G-T-C-A-A-G-C-T-; es evidente que puede existir gran diversidad de secuencias. En el núcleo celular, el DNA suele encontrarse como una estructura helicoidal doble, de la que ambas ramas se enroscan entre sí, de manera que las moléculas están unidas por puentes de hidrógeno entre pares de bases que se unen exclusivamente una con otra. Dicho ordenamiento ocasiona que se forme una estructura rígida y exclusiva, semejante a una caña.<sup>23,24</sup>

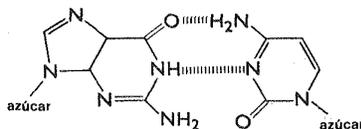
Los ácidos ribonucleicos (RNA) son moléculas de polímeros semejantes en estructura molecular al DNA (ver cuadro 11,4) con excepción de la ribofuranoza, que es el componente carbohidratado, y el uracilo, que sustituye a la timina. La secuencia de bases a lo largo de la cadena de RNA aún no se conoce para ningún RNA de tipo natural; además, en contraste con el DNA, el RNA está formado por una sola cadena de polinucleótidos que parece ser irregular en la secuencia de sus bases púricas y pirimídicas. En la actualidad los ácidos ribonucleicos se clasifican en 3 grupos, dependiendo de las funciones que efectúen. El RNA ribosomal es el principal componente del RNA celular, y se cree que desempeña un papel estructural, aunque esto no se sabe con certeza. El RNA mensajero constituye la base para la síntesis de proteínas y se considera una parte sintéticamente activa de los polirribosomas.

La determinación de qué proteína se sintetizará, se efectúa mediante el ordenamiento específico de bases (A, C, U y G) a lo largo de la cadena de polinucleótidos. El RNA soluble funciona como molécula adaptadora de aminoácidos que guía a los aminoácidos a sus lugares específicos sobre el templado para síntesis de proteína. Para un estudio más profundo de los detalles del funcionamiento biológico del DNA y RNA es conveniente consultar la bibliografía.<sup>21,24</sup>

Un derivado de los nucleótidos ampliamente distribuido y que desempeña un papel decisivo en muchos procesos metabólicos es la coenzima A [53]. Su im-

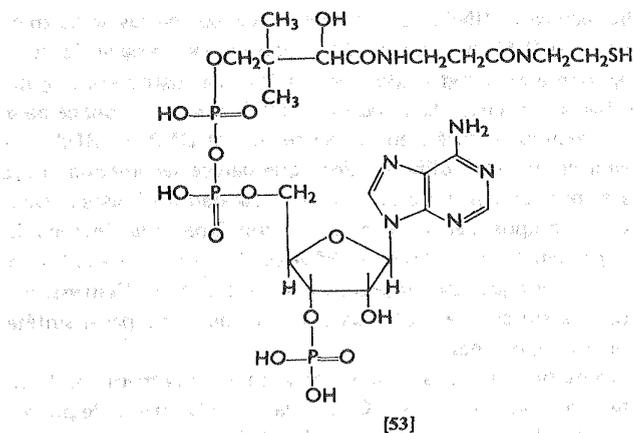


puente de hidrógeno tipo AT



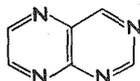
puente de hidrógeno tipo GT

portancia se deriva en parte de su participación en las reacciones de transacetilación, oxidación de ácidos grasos, descarboxilación de  $\alpha$ -cetoácidos y síntesis biológicas importantes, al igual que degradaciones. Estructuralmente, la coenzima A está formada por un fragmento de adenina-3', 5'-difosfato unido a fosfopantoteína, (derivado de la vitamina denominada ácido pantoténico) mediante un enlace de pirofosfato. La síntesis de [53] fue descrita en 1959.<sup>25</sup>



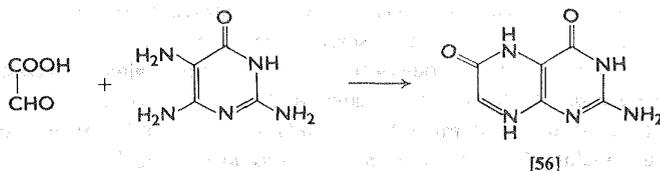
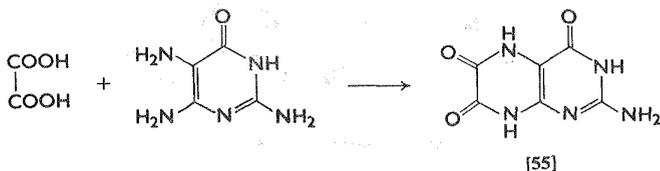
### Sistema del anillo pteridínico: ácido fólico y riboflavina

El sistema del anillo pteridínico [54], que se puede considerar como una pirimido-pirazina, también se encuentra con frecuencia en la naturaleza. Existen diversas síntesis para obtener pteridina, pero la más común es la condensación de una diamino-pirimidina con un fragmento de dos carbonos para obtener la porción

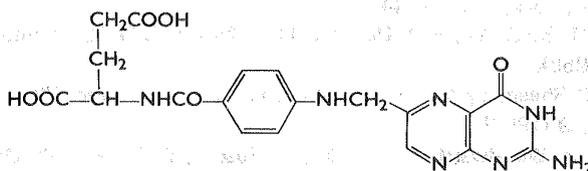


[54]

pirazínica de la molécula.<sup>26</sup> La leucopterina [55] y la xantopterina [56] se han preparado por esta ruta sintética. Diversos pigmentos de los insectos son derivados de la pteridina.

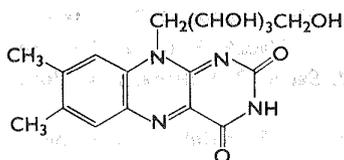


El importante factor para el crecimiento denominado ácido fólico (vitamina B<sub>10</sub>) [57] está formado por un anillo de pteridina, ácido p-aminobenzoico y ácido glutámico.



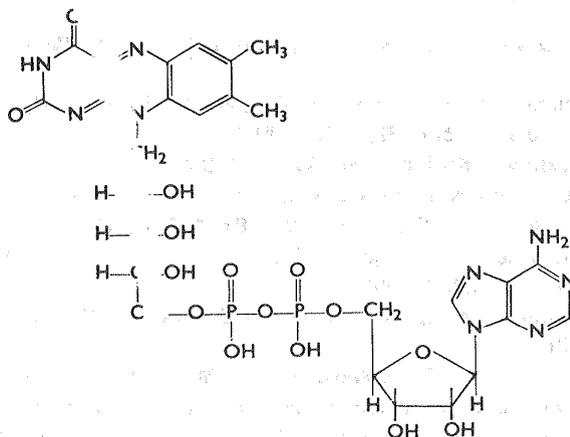
[57]

Otra vitamina del grupo B, la B<sub>2</sub> o riboflavina [58] contiene también el sistema de anillos fundamental de las pteridinas. La sustancia se encuentra en muchos sistemas celulares; es el pigmento amarillo de la yema de huevo. La estructura de la riboflavina fue confirmada mediante síntesis.<sup>27</sup>



[58]

El dinucleótido de flavin adenina (FAD) [59], grupo prostético de diversas enzimas flavoproteicas importantes que funcionan como catalizadores de óxido-reducción en sistemas biológicos, contiene el 5'-fosfato de riboflavina.



[59]

## Referencias y Notas

- 1) M. C. Rebstock en A. Burger (ed.), *Medicinal Chemistry*, 2a ed., Interscience, Nueva York, capítulo 44.
- 2) F. R. Batchelor, F. P. Doyle, J. H. C. Naylor, y G. N. Robinson, *Nature*, **183**, 258 (1959).
- 3) J. C. Sheehan y K. R. Henery-Logan, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1262 (1957); *ibid.*, **81**, 3089 (1959).
- 4) R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, y H. Vorbrüggen, *ibid.*, **88**, 852 (1966).
- 5) C. Rimington, *Endeavour*, **14**, 126 (1955).
- 6) J. M. Orten, *Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)*, **17**, 259 (1956).
- 7) H. Fischer y K. Zeile, *Ann. Chem.*, **468**, 98 (1929).
- 8) Para un resumen general de la fotosíntesis, ver: J. S. Fruton y S. Simmonds, *General Biochemistry*, 2a ed., Wiley, Nueva York, capítulo 22.2.
- 9) R. B. Woodward, *Angew. Chem.*, **72**, 651 (1960); R. B. Woodward, W. A. Ayer, J. M. Beaton, F. Bickelhaupt, R. Bonnett, P. Buchschacher, G. L. Closs, H. Dutler, J. Hannah, F. P. Hauck, S. Ito, A. Langemann, E. LeGoff, W. Leimgruber, W. Lwowski, J. Sauer, Z. Valenta, y H. Vohy, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3800 (1960).
- 10) E. C. Kornfeld, E. J. Fornefeld, G. B. Kline, M. J. Mann, D. E. Morrison, R. G. Jones, y R. B. Woodward, *ibid.*, **78**, 3087 (1956).
- 11) R. B. Woodward, F. E. Bader, H. Bickel, A. J. Frey, y R. W. Kierstead, *Tetrahedron*, **2**, 1 (1958).
- 12) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. V. Daeniker, y K. Schenker, *ibid.*, **19**, 247 (1963).
- 13) R. F. Dawson, D. R. Christman, R. C. Anderson, M. L. Solt, A. F. D'Adamo y U. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2645 (1956); E. Leete *ibid.*, **78**, 3520 (1956).
- 14) L. J. Dewey, R. U. Byerrum, y C. D. Ball, *Biochim. Biophys. Acta*, **18**, 141 (1955).
- 15) A. Pictet y P. Crepieux, *Chem. Ber.*, **28**, 1904 (1895); **31**, 2018 (1898); A. Pictet y A. Rotschy, *ibid.*, **37**, 1225 (1904).
- 16) E. Späth y F. Kuffner, *ibid.*, **68**, 494 (1935).
- 17) S. A. Harris y K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 1245 (1939), ver también E. Testa y A. Vecchi, *Gazz. Chim. Ital.*, **87**, 467 (1957).
- 18) H. M. Wuest, J. A. Bigot, T. J. deBoer, B. vander Wal, y J. P. Wibaut, *Rec. Trav. Chim.*, **78**, 226 (1959).
- 19) R. Kuhn, K. Westphal, G. Wendt, y O. Westphal, *Naturwissenschaften*, **27**, 469 (1939).
- 20) B. Vennesland y F. H. Westheimer en W. D. McElroy y B. Glass (eds), *The Mechanism of Enzyme Action*, Johns Hopkins Press, Baltimore, 1954.
- 21) A. L. Lehninger, *Bioenergetics*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1965.

- 22) R. R. Williams y J. K. Cline, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1504 (1936); J. K. Cline, R. R. Williams, y J. Finkelstein, *ibid.*, **59**, 1052 (1937).
- 23) Para una discusión más extensa sobre el tema ver la ref. 21
- 24) V. M. Ingram, *The Biosynthesis of Macromolecules*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1965.
- 25) J. G. Moffatt y H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1265 (1959).
- 26) D. J. Brown, *J. Appl. Chem.*, **2**, 239 (1952).
- 27) P. Karrer, B. Becker, F. Benz, P. Frei, H. Salomon, y K. Schöpp, *Helv. Chim. Acta*, **18**, 1435 (1935); W. A. Wisansky y S. Ansbacher, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 2532 (1941).

# Apéndice

## Nomenclatura de los compuestos heterocíclicos

EN UN ESFUERZO PARA sistematizar la nomenclatura de los compuestos heterocíclicos, se diseñó un sistema que permite comunicar información en forma exacta y sencilla de un químico a otro.<sup>1</sup>

Para anillos monocíclicos, la nomenclatura apropiada se deriva combinando un prefijo y sufijo apropiado a determinada raíz según las siguientes reglas.

a) El tamaño del anillo se denota mediante la raíz adecuada seleccionada de la tabla A-1.

b) La naturaleza del heteroátomo se denota mediante prefijos como oxo, tio o aza para oxígeno, azufre o nitrógeno respectivamente. La multiplicidad del mismo heteroátomo se designa mediante un prefijo adicional como di, tri, etc. Cuando existen dos o más heteroátomos distintos se nombran en el siguiente orden: O > S > N; por ejemplo oxazo y tiazol.

c) El grado de insaturación se especifica en el sufijo como se observa en la tabla A-1. Es conveniente observar que el sufijo se modifica ligeramente cuando no hay nitrógeno en el anillo heterocíclico.

d) La numeración del anillo comienza con el heteroátomo de mayor priori-

Tabla A-1 Términos y sufijos para heterociclos monocíclicos de tres a diez miembros

Tamaño del anillo	Raíz y terminación (sufijo)				
	Raíz	Anillos que contienen nitrógeno		Anillos sin nitrógeno	
		Insaturados <sup>a</sup>	Saturados	Insaturados <sup>a</sup>	Saturados
3	ir-	-irina	-iridina	-irena	-irano
4	-et-	-eta	-etidina	-ete	-etano
5	-ol-	-ol	-olidina	-ol	-olano
6	-in-	-ina	<i>b</i>	-in	-ano
7	-ep-	-epina	<i>b</i>	-epin	-epano
8	-oc-	-ocina	<i>b</i>	-ocin	-ocano
9	-on-	-onina	<i>b</i>	-onin	-onano
10	-ec-	-ecina	<i>b</i>	-ecin	-ecano

<sup>a</sup> Correspondiente al número máximo de dobles enlaces, excluyendo dobles enlaces acumulativos

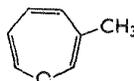
<sup>b</sup> Se expresa mediante el prefijo "perhidro" unido al nombre del compuesto insaturado correspondiente

dad y prosigue alrededor del anillo para dar los números menores posibles a los otros heteroátomos o sustituyentes.

Estas reglas se ilustran en los siguientes ejemplos.



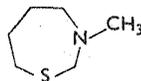
1,1-dióxido de tireno



3-metiloxepina



oxocano

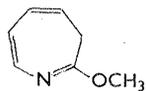
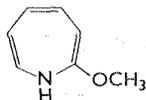
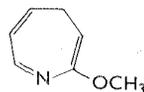
3-metilhexahidro  
1,3-tiazepina

tieto



1,2 oxatrolano

Quando el mismo nombre sirve para dos o más sistemas de anillos isómeros con el número máximo de dobles enlaces no acumulativos, y dicho nombre puede hacerse específico indicando la posición de uno ó más átomos de hidrógeno en la estructura, se modifica el nombre mediante un número seguido por una letra *H* capital cursiva para cada uno de dichos átomos de hidrógeno. Dichos símbolos suelen preceder al nombre.

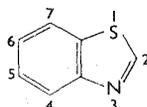
2-metoxi-3*H*-azepina2-metoxi-1*H*-azepina2-metoxi-4*H*-azepina

Muchos de los sistemas de anillos heterocíclicos comunes tienen nombres triviales que se retienen en la nomenclatura sistemática. La mayoría de ellos se han tratado a lo largo del texto.

imidazol  
(1,3-diazol)piridazina  
(1,2-diazina)tetrahydrofurano  
(oxolano)

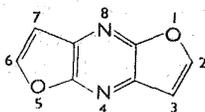
Los sistemas policíclicos se nombran según las siguientes reglas.<sup>1,2</sup>

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



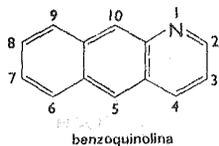
benzotiazol

f) Al elegir el anillo básico o fundamental cuando hay dos ó más heteroanillos presentes, se da preferencia al anillo que contenga nitrógeno con respecto al anillo que contenga oxígeno (y al oxígeno con respecto al azufre). No obstante, al nombrar compuestos policíclicos cuando se encuentra presente un heteroátomo de oxígeno, se le concede el número menor según la regla i) (ver página 387).

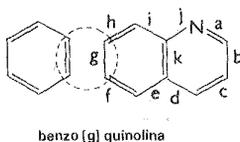


difuopirazina

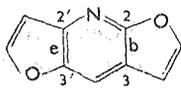
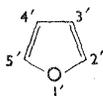
g) Se da preferencia al sistema de anillo heterocíclico de mayor tamaño que tenga nombre sencillo. En el siguiente ejemplo, el nombre correcto es benzoquinolina, y no naftopiridina.



*h)* La estructura que se empleó para ilustrar la regla *g)* no se identifica totalmente por el nombre de benzoquinolina, ya que es necesario indicar en el nombre la posición en que están unidos los anillos. Para ello se colocan letras a los lados del anillo básico (quinolina): a, b, c, etc, comenzando en el enlace 1,2; el grupo benzo se encuentra unido al enlace g, y esto se indica en el nombre.

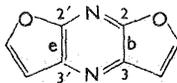


En el ejemplo que se dio para la regla *f)* existe otra complicación, porque la posición de la unión de los anillos debe especificarse para cada uno de ellos. La siguiente denominación de la estructura con numeración y letras adecuadas permitirá ilustrar lo anterior.



difuro [2,3-b:2',3'-e]pirazina

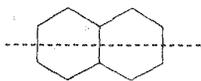
Hay que observar que una estructura isómera debería nombrarse como sigue; la numeración individual del anillo fundamental y de los anillos subsidiarios seguirán el mismo orden a través de los puntos de unión, como si se mezclasen.



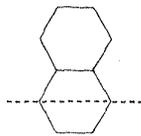
difuro [2,3-b:3',2'-e]pirazina

i) Al enumerar la periferia de un compuesto policíclico, la estructura se debe orientar primeramente siguiendo ciertas reglas.

a) El mayor número de anillos debe encontrarse a lo largo del eje horizontal.

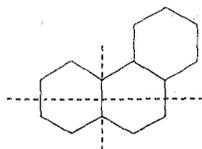


orientación correcta

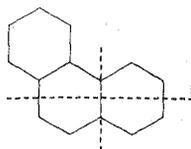


orientación incorrecta

b) De los demás anillos, la mayoría debe encontrarse hacia arriba y a la derecha del eje horizontal.

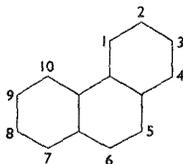


orientación correcta

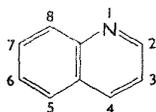


orientación incorrecta

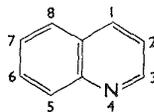
La numeración comienza por el anillo superior situado a la derecha y continúa en el sentido de las manecillas del reloj sin tener en cuenta las uniones de los anillos.



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

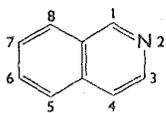


orientación correcta

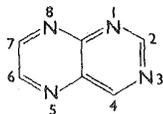


orientación incorrecta

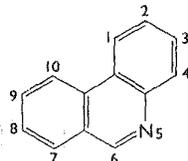
A continuación se dan algunos ejemplos que se encuentran con frecuencia.



isoquinolina



pteridina



fenantridina

### Notas y referencias

q)

1) *J. A. Chem. Soc.*, **82**, 5566 (1960).

2) a) A. M. Patterson, L. T. Capell, y D. F. Walker, *The Ring Index*, 2nd ed., 1959; b) J. D. Roberts y M. C. Caserio, *Basic Principles of Organic Chemistry*, W. A. Benjamin, Inc., Nueva York, 1964, pp. 972-4.

A

- Acetales ceténicos, reacción con sulfenos 98
- Acetilo, nitrato de 128
- Acido cumarílico 166
- Acido desoxirribonucleico 374, 375
- Acido 6-Aminopencilánico 358
- Acido antranílico y sus derivados
  - condensación con amidas 314
- Acido fólico 377-379
- Acido hidroxilamín-0-sulfónico 76, 77
- Acido lisérgico 365
- Acido *m*-cloroperbenzoico 18
- Acido nicotínico 367
- Acido *o*-nitrofenilpirúvico y derivados,
  - ciclización reductiva 162
- Acido pantoténico 377
- Acido peracético 18
- Acido perfórmico 18
- Acido permealeico, mono 18
- Acido peroximídico, intermediarios del 20
- Acido quináldico 295
- Acido ribonucleico 374, 375, 377
- Acidos frálicos, reacción con hidrazinas 311
- Acidos hiposalosos, adición a olefinas 26
- Acidos nucleicos 375
- Acidos *o*-acilbenzoicos, reacción con
  - hidrazinas 311
- Acidos pirídincarboxílicos 254
- Acidos quinolín carboxílicos 278-295
- Acido trifluoroperacético 18
- Acilaminocetenos, condensación con iminas
  - 96
- $\alpha$ -Acilaminocetonas, ciclización de 196
- Acil *o*-toluidinas, ciclización con bases
  - fuertes 161
- Adenina 373, 374
- Adenosina 374
- Adición *trans*-diaxial 42, 46
- Alcaloides 364
- Alcaloides de Ergot 364
- Alcaloides de Harmala 364
- Alcaloides de Strycnos 364
- Alcaloides de Yohimbe 364
- Alcaloides simples 364
- Alcoxipiridinas
  - hidrólisis ácida 255
  - intento de cuaternización 255