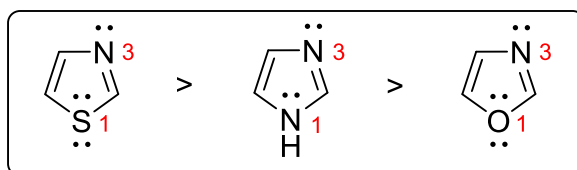


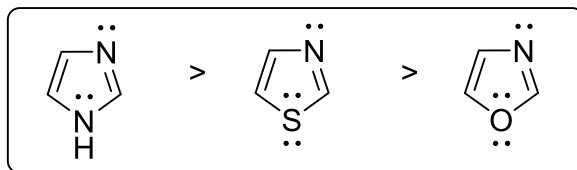
Azoles 1,3

Reactividad general

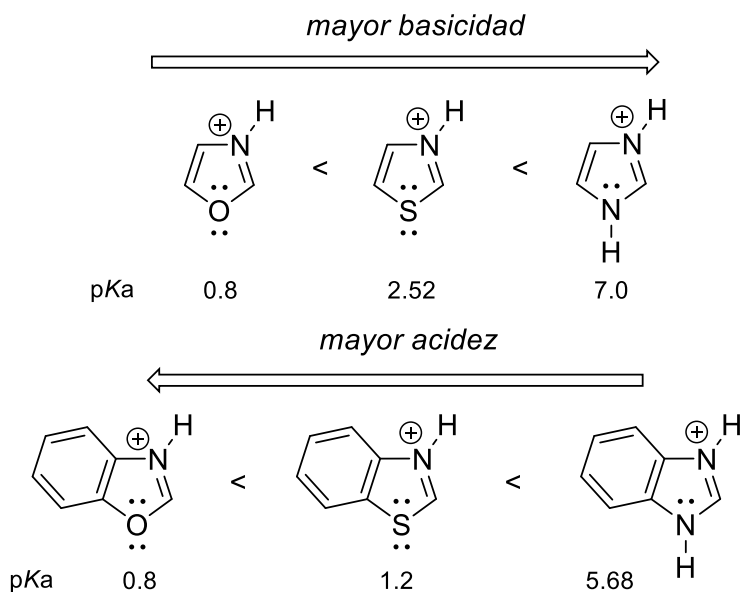
Los azoles 1,3 son heterociclos aromáticos parcialmente desactivados debido al N imínico que poseen, y son por ello menos reactivos que sus análogos monoheteroaromáticos de cinco miembros: pirrol, furano o tiofeno. Considerando la electronegatividad del heteroátomo en 1, el carácter aromático de los azoles 1,3 presenta el siguiente orden:



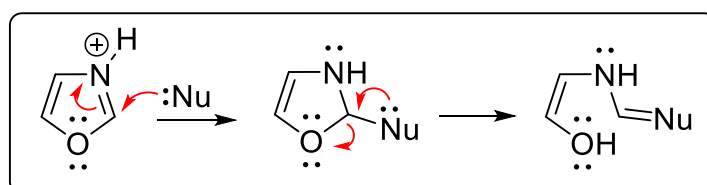
Debido a la elevada electronegatividad del O, al pobre traslape electrónico del S en el enlace S-C(2), y a la notable contribución electrónica al anillo por el segundo N en el caso del imidazol, el azol 1,3 que presenta carbonos con mayor densidad electrónica, un N imínico más básico y más nucleofílico, es, precisamente, el imidazol, que es el más reactivo frente a la cuaternización, los equilibrios ácido-base y la SEA, según el orden indicado:



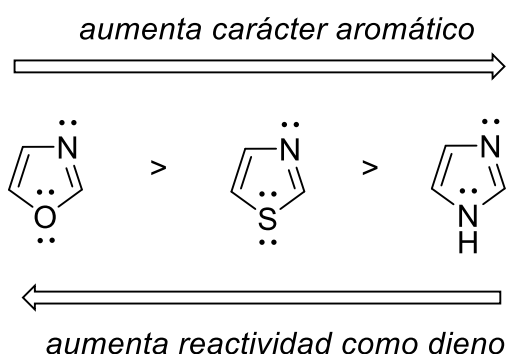
En particular, los valores de pKa de los cationes protonados o ácidos conjugados de los tres azoles, el imidazol, el tiazol y el oxazol registran el carácter básico mencionado. Finalmente, con respecto a las reacciones ácido-base y a la cuaternización, los análogos fusionados muestran las mismas tendencias químicas.



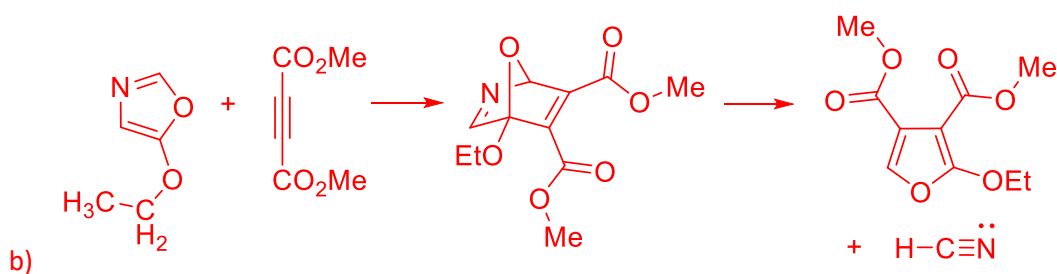
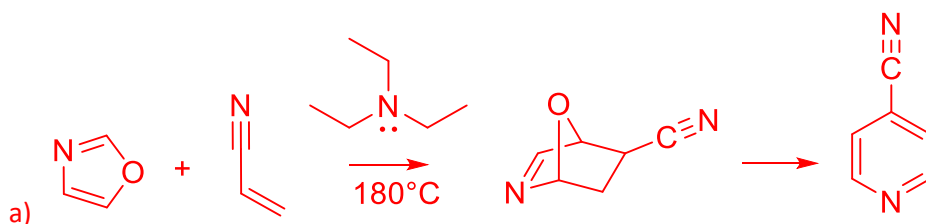
Como se ha mencionado, en los azoles 1,3 la SEA se da preferentemente en el C-5. Sin embargo, esta propiedad aumenta significativamente con la presencia de sustituyentes anulares donadores de densidad electrónica, de tal manera que, en ocasiones, las reacciones tienen lugar sólo en la presencia de estos grupos. Por el contrario, cuando dicha posición está bloqueada, la sustitución puede incluso inhibirse y mostrar, como en el caso del oxazol, una reactividad distinta. En particular, este heterociclo puede sufrir una fácil apertura en presencia de nucleófilos fuertes, especialmente cuando el N se encuentra protonado.



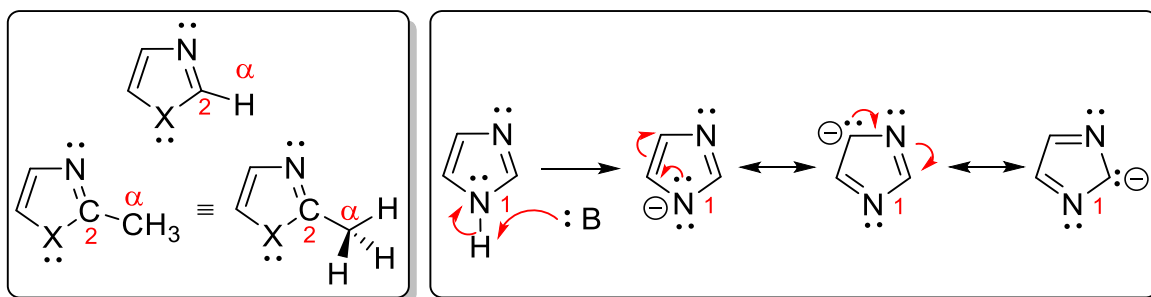
Y, debido a su incipiente carácter aromático, el oxazol presenta, como en el caso de furano, una destacada reactividad como dieno, mientras que el imidazol presenta una mayor estabilidad termodinámica y, por ende, un marcado comportamiento aromático:



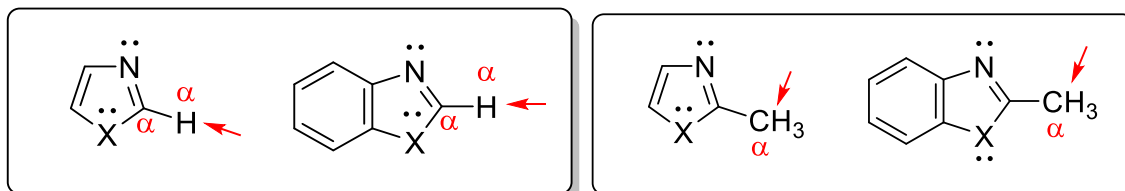
Actividad: Desarrolle los siguientes mecanismos de reacción:



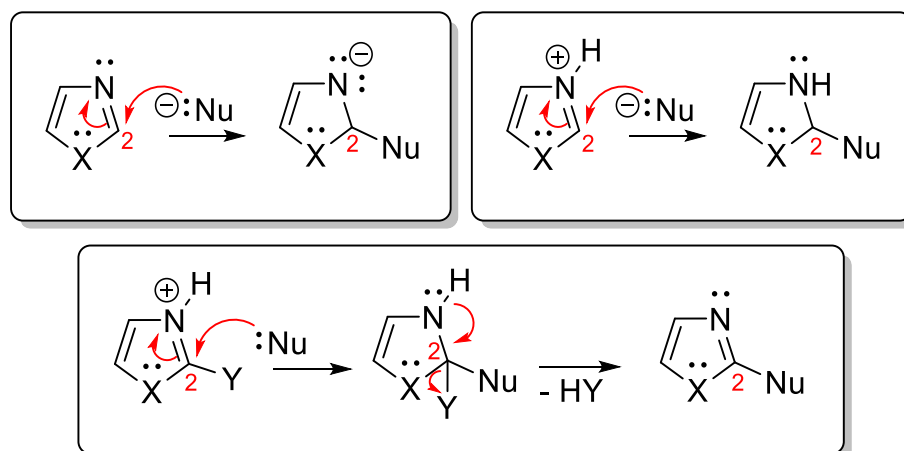
Otro fenómeno que pueden experimentar los azoles 1,3, al igual que otros heterociclos aromáticos, es la formación de aniones reactivos. Para este tipo de reacciones, se conocen tres casos: 1) la sustracción del H (ácido) en la posición 2(α) C-H del anillo para formar un carbanión, 2) la remoción de un H de los azoles con un sustituyente metílico en C2(α), y 3) la reacción ácido-base con el 1H (NH) del imidazol. Cada uno de estos hidrógenos es ácido debido a su carácter electrofílico ocasionado por la sustracción de densidad electrónica por parte de los elementos electronegativos presentes (efecto inductivo). Finalmente, todas estas reacciones están mediadas por bases muy fuertes: BuLi, NaH, KH, NaNH₂, MeONa o EtONa y, esporádicamente, por ⁻OH. Cuando interviene una sal metálica, como BuLi, se forman aniones asociados con un catión metálico, proceso conocido como “metalación”.



Y, como era de suponerse, la misma propiedad se observa en los análogos fusionados:

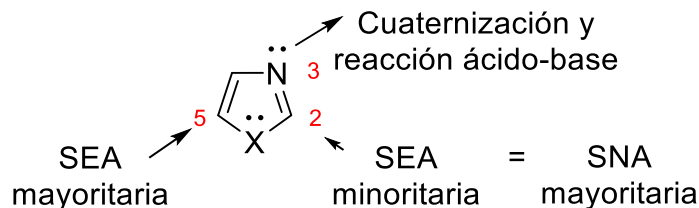


Asimismo, como consecuencia del carácter electrofílico del C2, la SNA en este sitio está ampliamente favorecida en presencia de nucleófilos fuertes -con o sin carga negativa- con moderado carácter básico, en especial cuando el N imínico está protonado o, bien, cuando dicha posición la ocupa un buen grupo saliente.

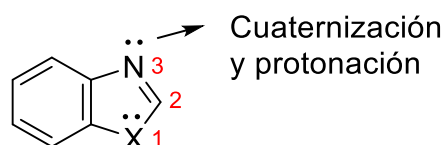


Resumen de la reactividad

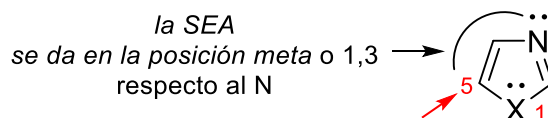
De acuerdo con las propiedades explicadas y la estabilidad de las estructuras resonantes, las posiciones más favorables para la cuaternización, las reacciones ácido-base, la SEA y la SNA se resumen y ejemplifican como sigue:



En el caso de los benzoderivados, se tiene el mismo patrón de protonación y cuaternización.

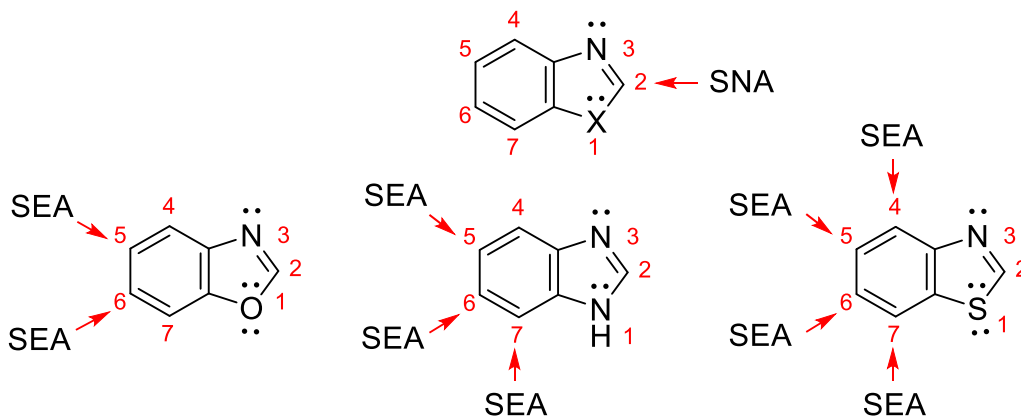


Debido a que los azoles 1,3 son anillos parcialmente desactivados por la presencia del N imínico, otra manera de visualizar el sitio más favorecido para la SEA es la mostrada:



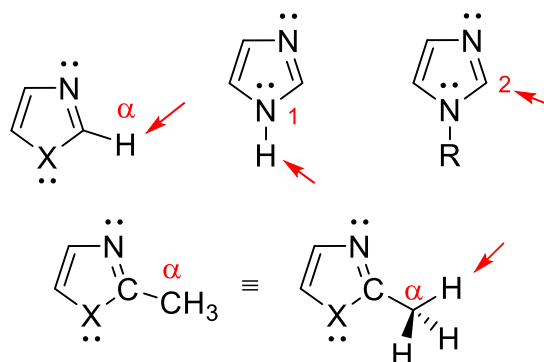
Una generalización apunta que mientras más desfavorecida esté la SEA, más favorecida estará la SNA, aunque este supuesto no se cumple necesariamente en toda situación.

Para los benzoderivados, los sitios favorecidos para la SEA se ubican en el anillo bencénico. En el tiazol, la SEA puede presentarse en 4,5,6 y 7; en el imidazol en 5,6 y 7, y en el benzoxazol en 5 y 6, mientras que la SNA tiene lugar en la posición 2. Cabe mencionar que el grado de sustitución electrofílica está relacionado con el carácter aromático.

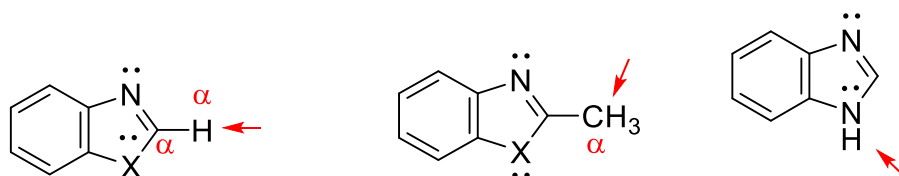


Actividad. Escriba al menos cinco formas resonantes para justificar los sitios de la SEA.

Por otro lado, las posiciones favorecidas para la formación de aniones son las indicadas.



Y para los benzoderivados, se tiene la misma reactividad en lo que se refiere a la formación de aniones:



También se señalan las posiciones favorecidas para la SEA cuando están presentes grupos donadores de densidad electrónica (GD) o grupos sustractores de esta (GS). No obstante, es importante señalar que factores como la presencia de grupos GS muy desactivantes, así como el impedimento estérico pueden incluso inhibir la SEA.

