

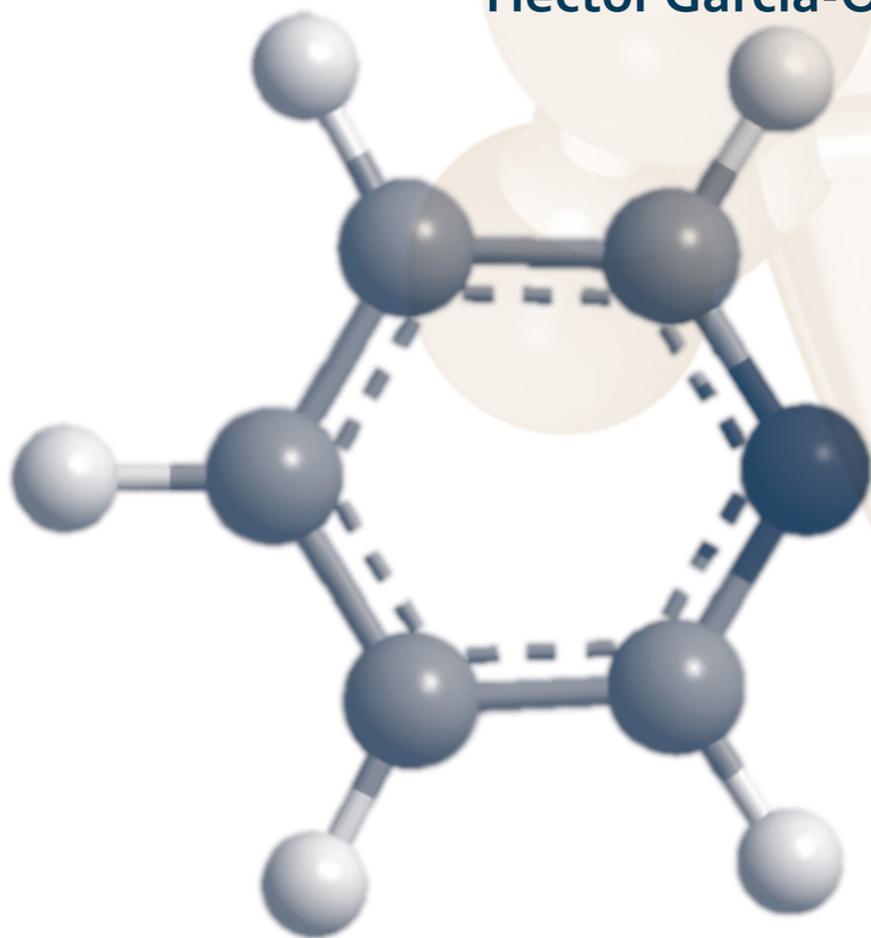
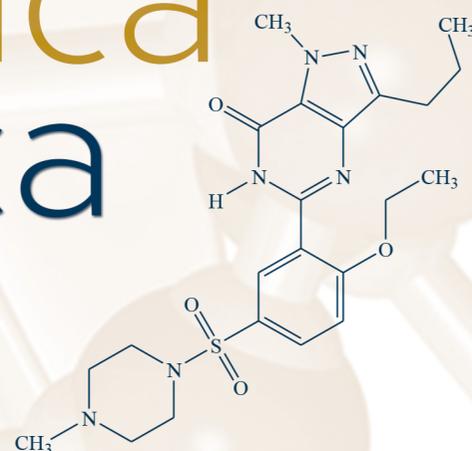


Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Química  
Departamento de Química Orgánica



# Química Heterocíclica Aromática

Primera aproximación  
**Héctor García-Ortega**



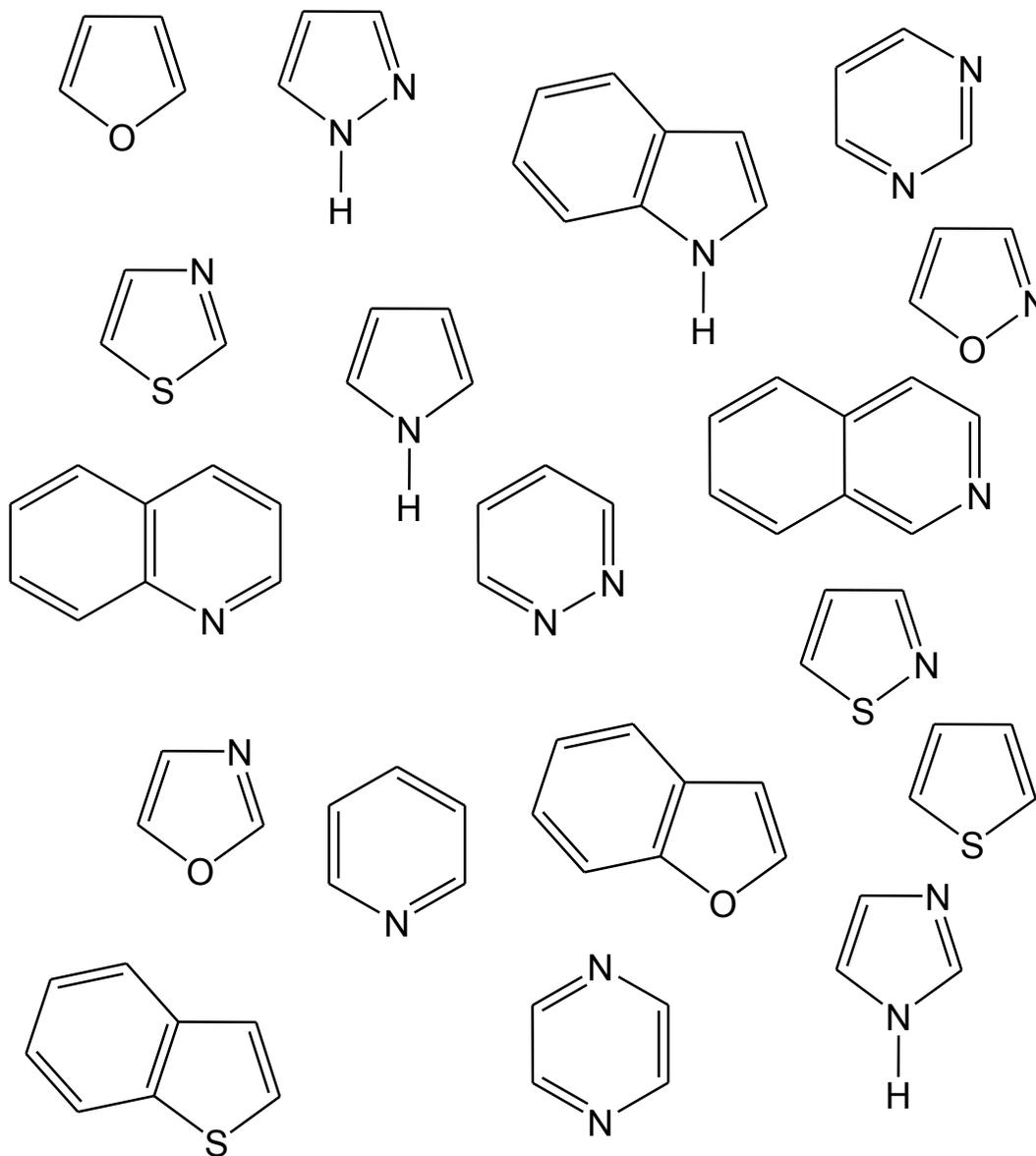




# Química Heterocíclica Aromática

## Primera aproximación

Héctor García-Ortega



Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química, UNAM

Primera edición: 2016  
Fecha de edición: 15 de enero de 2016  
Primera reimpresión: 25 de mayo de 2017  
Segunda reimpresión: 25 de septiembre de 2018

**Primera edición digital: 2019**

Fecha de edición: 27 de septiembre de 2019  
Tamaño: 26.0 Mb  
Tipo de impresión: PDF

D.R. © 2019 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán,  
C.P. 04510, Ciudad de México.  
ISBN: 978-607-30-2508-9

“Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio, sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales”.

**Publicación autorizada por el Comité Editorial de la Facultad de Química**

Impreso y hecho en México

## Índice

<b>Introducción</b>	i
<b>Introducción a la química heterocíclica aromática</b>	
Importancia de los compuestos heterocíclicos	3
Algunos principios básicos que hay que saber para entender la química orgánica heterocíclica	5
<b>Pirroles, Furanos y Tiofenos</b>	
Pirroles, furanos y tiofenos	17
Algunos derivados de interés	17
Síntesis de pirroles, furanos y tiofenos.	18
Reactividad frente a electrófilos	22
Formación de aniones	24
Ejercicios	26
Referencias	35
<b>Indoles</b>	
Indoles	39
Algunos derivados de interés	39
Síntesis de indoles	40
Reactividad frente a electrófilos	42
Formación de aniones	43
Ejercicios	44
Referencias	52
<b>Benzofuranos y Benzotiofenos</b>	
Benzofuranos y benzotiofenos	55
Algunos derivados de interés	55
Síntesis de benzofuranos y benzotiofenos	56
Reactividad frente a electrófilos	58
Formación de aniones	59
Ejercicios	60
Referencias	67
<b>Imidazoles, Oxazoles y Tiazoles</b>	
Imidazoles, oxazoles y tiazoles	71
Algunos derivados de interés	72
Síntesis de imidazoles, oxazoles y tiazoles	73
Reactividad frente a electrófilos	76
Reactividad frente a nucleófilos	78
Formación de aniones	81
Ejercicios	83
Referencias	93
<b>Pirazoles, Isoxazoles e Isotiazoles</b>	
Pirazoles, Isoxazoles e isotiazoles	97
Algunos derivados de interés	98
Síntesis de isoxazoles, pirazoles e isotiazoles	99
Reactividad frente a electrófilos	102
Reactividad frente a nucleófilos	103
Formación de aniones	105
Ejercicios	108
Referencias	117

## **Piridinas y Piridonas**

Piridinas y piridonas	121
Algunos derivados de interés	122
Síntesis de piridinas	123
Síntesis de piridonas	123
Reactividad frente a electrófilos	126
Reactividad frente a nucleófilos	130
Formación de aniones	132
Ejercicios	133
Referencias	147

## **Quinolinas e Isoquinolinas**

Quinolinas e isoquinolinas	151
Algunos derivados de interés	152
Síntesis de quinolinas	153
Síntesis de isoquinolinas	155
Reactividad frente a electrófilos	156
Reactividad frente a nucleófilos	157
Formación de aniones	160
Ejercicios	161
Referencias	168

## **Pirazinas**

Pirazinas	171
Algunos derivados de interés	171
Síntesis de pirazinas	172
Reactividad frente a electrófilos	174
Reactividad frente a nucleófilos	176
Formación de aniones	177
Ejercicios	178
Referencias	184

## **Pirimidinas**

Pirimidinas	187
Algunos derivados de interés	187
Síntesis de pirimidinas	188
Reactividad frente a electrófilos	189
Reactividad frente a nucleófilos	191
Formación de aniones	192
Ejercicios	193
Referencias	198

## **Piridazinas**

Piridazinas	201
Algunos derivados de interés	201
Síntesis de piridazinas	202
Reactividad frente a electrófilos	203
Reactividad frente a nucleófilos	203
Formación de aniones	205
Ejercicios	205
Referencias	208

## Introducción

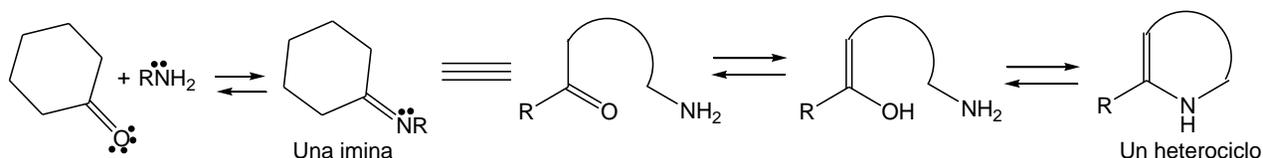
Los compuestos heterocíclicos son de gran interés debido a que existe una gran cantidad de este tipo de compuestos con una amplia gama de aplicaciones. Sin embargo, en los libros de texto de química orgánica omiten el tema de la química heterocíclica, o su presentación y discusión es muy limitada [1]. Existen libros más especializados, algunos son muy específicos [2], en donde no se presenta una racionalización y sistematización para la síntesis y reactividad de este tipo de compuestos; o muy avanzados [3], en donde se encuentra todo tipo de heterociclos y mucha química reportada. Sin embargo, estos textos no contienen ejercicios suficientes como para poner en práctica lo que se va aprendiendo de los temas [4].

Para un curso de un semestre de química heterocíclica a nivel licenciatura se ha probado que el tiempo alcanza para ver los siguientes temas generales: 1) Introducción a la química heterocíclica aromática; 2) Pirroles, Furanos y Tiofenos; 3) Indoles; 4) Benzofuranos y Benzotiofenos; 5) Imidazoles, Oxazoles y Tiazoles; 6) Pirazoles, Isoxazoles e Isotiazoles; 7) Piridinas y Piridonas; 8) Quinolinas e Isoquinolinas; 9) Pirazinas; 10) Pirimidinas; 11) Piridazinas.

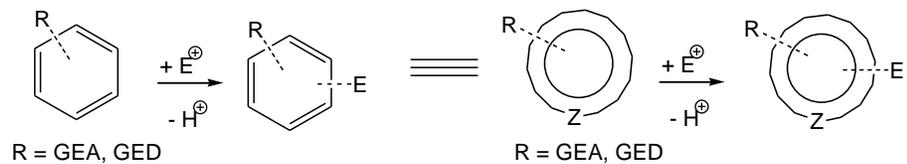
Cada tema contiene: a) Ejemplos de síntesis más representativas para cada heterociclo; b) Reactividad frente a electrófilos; c) Formación de aniones; d) Reactividad frente a nucleófilos (para los temas 4-7), cada uno acompañado de varios ejemplos reportados en la literatura científica como ejercicios. Estos temas se pueden enseñar y comprender de forma racionalizada con base a la química de los compuestos carbonílicos (iminas, enaminas, equilibrio ceto-enólico, hidrógenos en carbonos  $\alpha$ , compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados), de la química de derivados de ácidos carboxílicos ( $S_NAcilo$ ) y de la química del benceno (aromaticidad, estructuras de resonancia,  $S_EAr$ ,  $S_NAr$ ), entre otros.

En este sentido, la propuesta es relacionar los conocimientos previos de los primeros cursos de química orgánica con los temas que pueden formar parte de un primer curso de química heterocíclica aromática como se muestra a continuación.

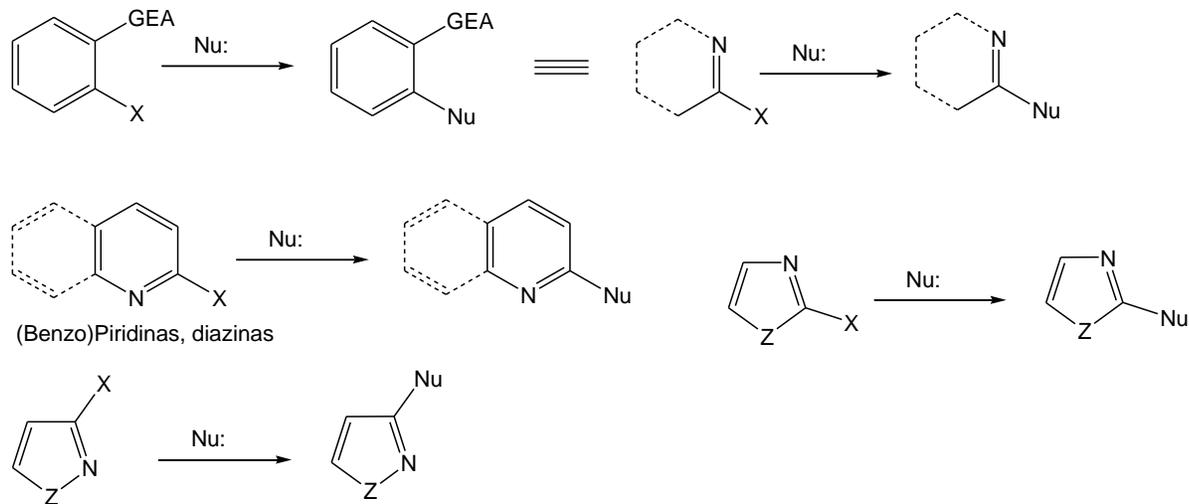
Síntesis de heterociclos:



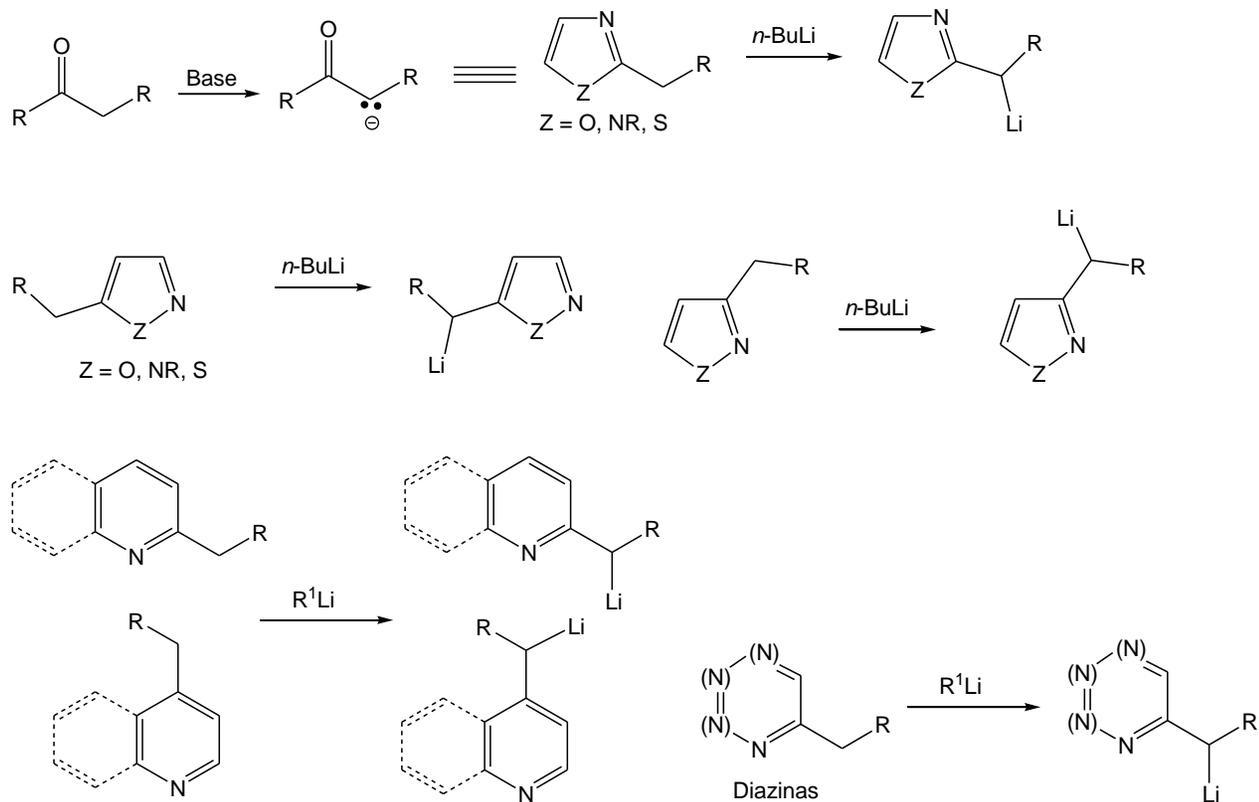
Sustitución electrofílica aromática:



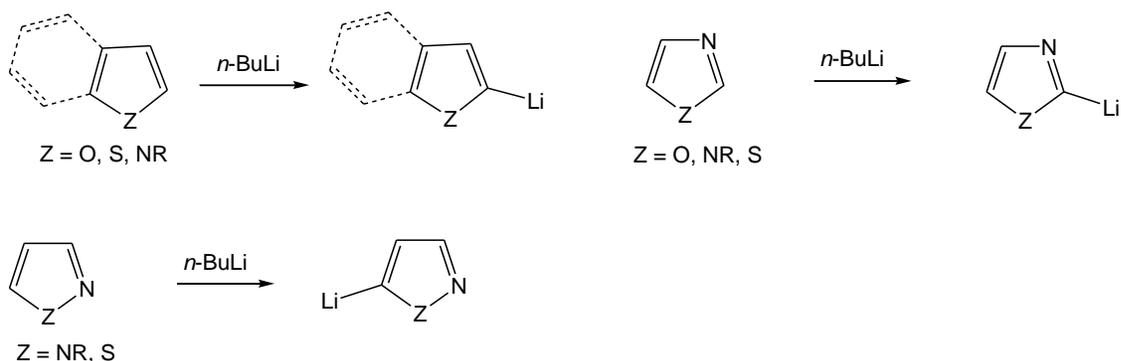
Sustitución nucleofílica aromática o sobre el grupo acilo:



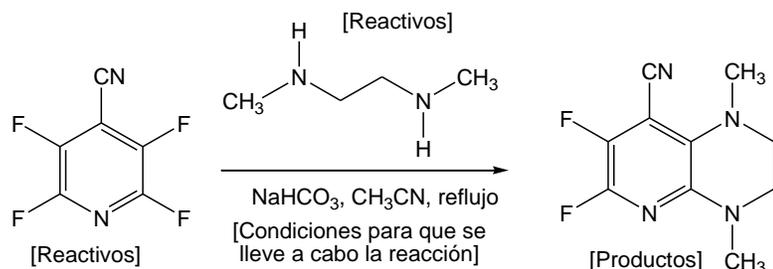
Hidrógenos ácidos:



Formación de aniones:



Para tener éxito en un primer curso de química heterocíclica aromática se deben buscar ejemplos reportados para cada uno de este tipo de reacciones, presentando las diferentes condiciones de reacción, así como el planteamiento de los mecanismos que puedan ser generalizados; además de generar una serie de ejercicios para que los alumnos pongan en práctica lo que van aprendiendo. Es importante que al presentar las ecuaciones químicas se haga distinción entre los reactivos (que formarán parte del producto de la reacción) y las condiciones para que se lleve a cabo dicha reacción, ya que para los alumnos no les es fácil distinguir entre estos parámetros por no estar familiarizados con ellos, por lo que se propone escribir la ecuación química como se muestra en el siguiente ejemplo [5]:



Esta forma de impartir el curso para alumnos de licenciatura, de maestría y doctorado que no han llevado un curso de química heterocíclica aromática lo he impartido teniendo buenos resultados y opiniones favorables por parte de los alumnos y profesores que asistieron a los cursos. Aunado a esto, la práctica de los conocimientos previos aplicados a este curso ayuda a entender con mayor facilidad los temas nuevos que se incluyan en un primer curso de Química Heterocíclica Aromática.

En general, es un documento que pretende generalizar ciertos aspectos químicos para los compuestos heterocíclicos aromáticos, la mayoría de los ejemplos y ejercicios presentados en este documento son procesos que fueron tomados de publicaciones en revistas científicas especializadas y de algunos documentos disponibles en internet. De antemano pido disculpas si hay alguna omisión de algún autor. Si hay omisiones, errores, sugerencias, comentarios o personas que quieran colaborar para mejorar este documento, serán bien recibidas.

Agradezco al Maestro José Manuel Méndez Stivalet por dedicar su tiempo y conocimiento a la revisión de este material. Este documento está dedicado al Dr. Josep Maria Ribó i Trujillo y al M. en C. José Manuel Méndez Stivalet; gràcies, gracias.

## Referencias

1. a) F. A. Carey, R. M. Giuliano, *Química Orgánica*, 9ª ed., McGraw-Hill, México, **2014**. b) P. Y. Bruice, *Química Orgánica*, 5ª ed., Pearson, México, **2008**. c) L. G. Wade Jr., *Química Orgánica Vols. 1 y 2*, 9ª ed., Pearson, México, **2017**. d) J. McMurry, *Química Orgánica*, 8ª ed., Cengage Learning, México, **2012**.
2. a) R. M. Acheson, *Química Heterocíclica*, Publicaciones Cultural, México, **1981**. b) L. A. Paquette, *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Limusa, México, **2000**. c) T. L. Gilchrist, *Química Heterocíclica*, Addison-Wesley, E. U. A., **1995**. d) D. T. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford University Press, USA, **1992**.
3. a) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2<sup>nd</sup> ed., Wiley-VCH, Germany, **2003**. b) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5<sup>th</sup> ed., Wiley-Blackwell, USA, **2010**. c) J. J. Li, *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, USA, **2005**.
4. a) A. R. Katritzky, *J. Chem. Educ.* 42(12), 636-646, **1965**. b) E. Campaigne, *J. Chem. Educ.* 63(10), 860-863, **1986**.
5. C. A. Hargreaves, G. Sandford, R. Slater, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. Vong, *Tetrahedron* 63(24), 5204-5211, **2007**.

## Química Heterocíclica Aromática. Primera Aproximación

Héctor García-Ortega

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM

hector.garcia@unam.mx

# **Química Heterocíclica Aromática**

## **Primera aproximación**

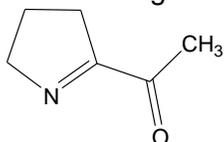
**Introducción a la Química  
Heterocíclica Aromática**

## Introducción a la Química Heterocíclica Aromática

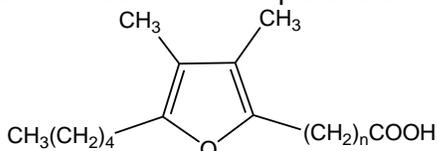
### Importancia de los compuestos heterocíclicos

La química orgánica heterocíclica es una rama muy grande e importante de la química orgánica. Los heterociclos se encuentran en la naturaleza, por ejemplo en los ácidos nucleicos y en los alcaloides. Los heterociclos sintéticos tienen un amplio uso como herbicidas, fungicidas, y por supuesto, como productos farmacéuticos tales como fármacos para combatir la úlcera. Aunado a todo esto, hay una gran variedad de heterociclos que son producidos durante la cocción de los alimentos y son, entre otros compuestos, responsables del olor y sabor de los mismos.

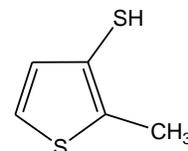
Algunos ejemplos de heterociclos en la química de los alimentos



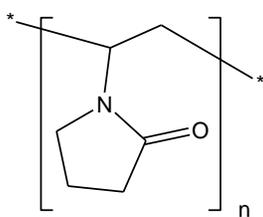
**2-Acetil-1-pirrolina**  
(Aroma a tostado, borde del pan blanco, arroz, palomitas de maíz, carne cocida)



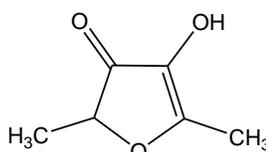
**Ácidos grasos de furano**  
(Aceite de hígado de pescado, limón, fresas, champiñones)



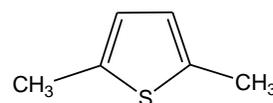
**2-Metil-3-tiofenotiol**  
(Olor a carne cocida)



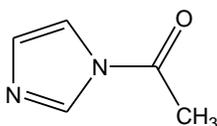
**Povidona**  
(Estabilizador, diluyente y pigmento en alimentos, agente clarificador y estabilizador en bebidas)



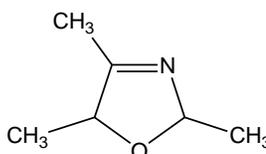
**Furaneol**  
(Aroma a caramelo, café, cerveza, piña)



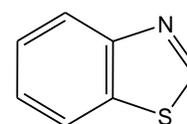
**2,5-Dimetiltiofeno**  
(Olor a carne cocida)



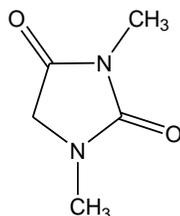
**1-Acetilimidazol**  
(Saborizante en tabaco y pescado)



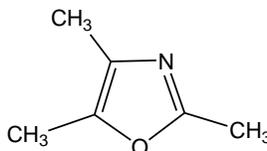
**2,4,5-Trimetil-3-oxazolina**  
(Saborizante en chocolate, café, caramelos, pan, olor a viejo, a humedad, cacahuete tostado)



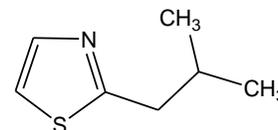
**Benzotiazol**  
(Olor en la leche descompuesta, aromatizante)



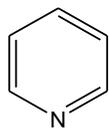
**1,3-Dimetilhidantoina**  
(Aromatizante en extractos cárnicos)



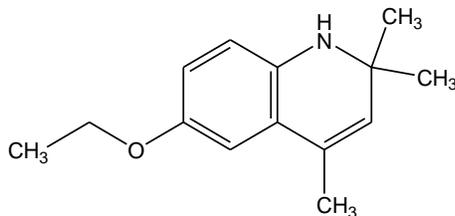
**2,4,5-Trimetiloxazol**  
(Cocoa, café, hígado de puerco cocinado)



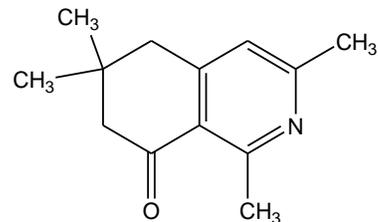
**2-Isobutiltiazol**  
(Aroma a tomate, vino)



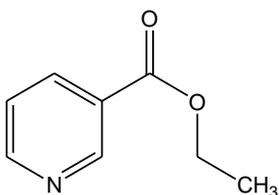
**Piridina**  
(Zanahoria, betabel, espárgagos)



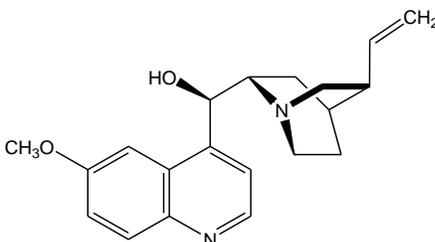
**Etoxiquina**  
(Antioxidante en alimentos)



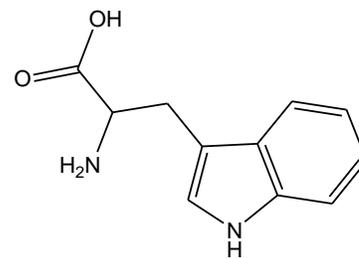
**1,3,6,6-Tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-8-isoquinolinona**  
(Tabaco)



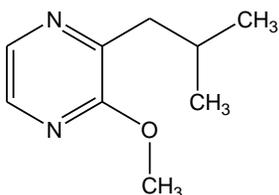
**Nicotinato de etilo**  
(Aceite de jazmín)



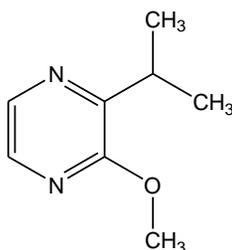
**Quinina**  
(Saborizante en bebidas carbonatadas)



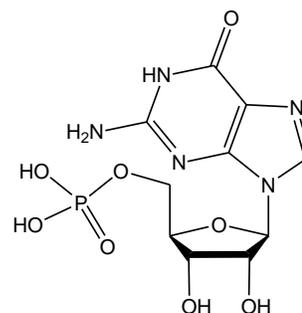
**Triptófano**  
(Aminoácido)



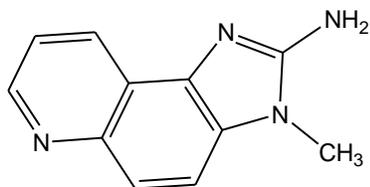
**2-Isobutil-3-metoxipirazina**  
(Componente del sabor en el café verde)



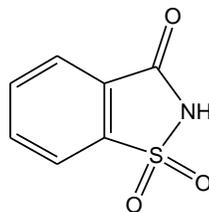
**2-Isopropil-3-metoxipirazina**  
(Aroma a tostado y terroso)



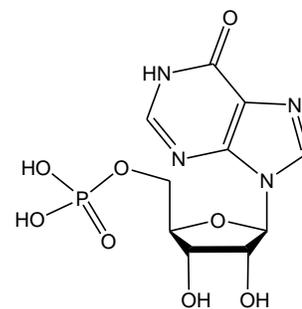
**Ácido 5'-guanílico**  
(La sal de sodio se usa como intensificador del sabor)



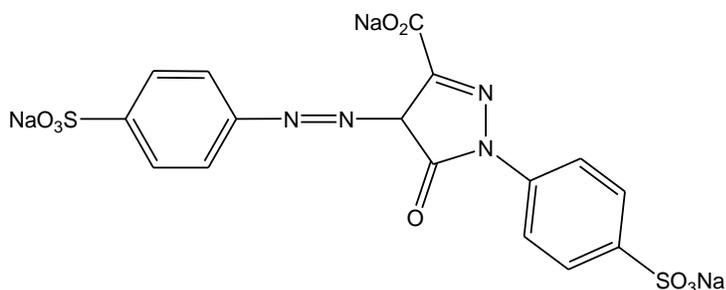
**2-Amino-3-metilimidazo-[4,5-f]-quinolina**  
(Mutagénico en la carne quemada)



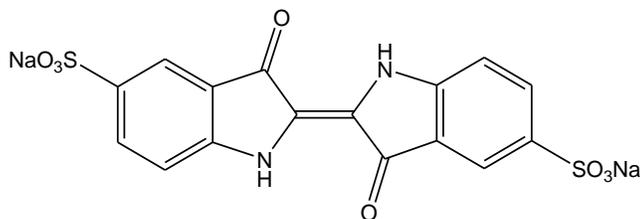
**Sacarina**  
(Edulcorante no calórico, saborizante en medicamentos)



**Ácido inosínico**  
(La sal de sodio se usa como intensificador del sabor)



Tartrazina  
(Colorante en alimentos, fármacos y cosméticos)



Índigo carmín  
(Colorante para el nylon, suturas quirúrgicas, alimentos y fármacos)

### Algunos principios básicos que hay que saber para entender la química orgánica heterocíclica

#### Aromaticidad. Regla de Hückel

Erich Hückel, fisicoquímico alemán, desarrolló una regla para predecir cuando un compuesto reúne las características de un sistema aromático o antiaromático.

Para determinar la aromaticidad o antiaromaticidad de un compuesto, su estructura debe ser cíclica con un sistema de orbitales  $p$  paralelos, susceptibles de solaparse, generalmente en una conformación plana. Cuando se reúnen estas características, se aplica la regla de Hückel.

Si el número de electrones  $\pi$  en el sistema cíclico es (en donde  $n$  es un número natural entero positivo):

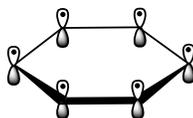
$(4n + 2)$ , el sistema es aromático.

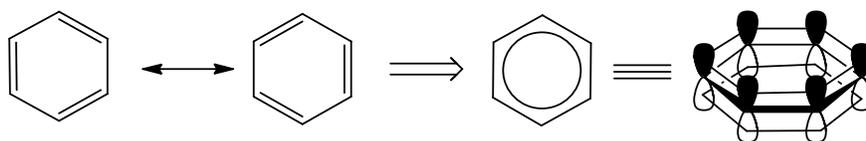
$4n$ , el sistema es antiaromático.

Por ejemplo:  $4(1) + 2 = 6$ .

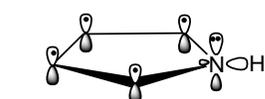
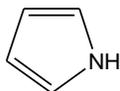
Si un compuesto tiene una estructura cíclica y tiene 6 electrones  $\pi$  en un sistema en donde los orbitales  $p$  se solapan, será aromático.

Tal es el caso del benceno, tiene una estructura cíclica, los orbitales  $p$  se solapan y tienen 6 electrones  $\pi$ , por lo tanto es un compuesto aromático.

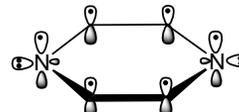
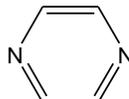




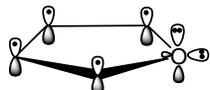
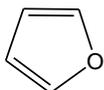
Ejemplos de compuestos heterocíclicos aromáticos:



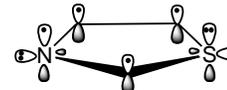
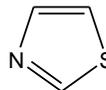
Pirrol



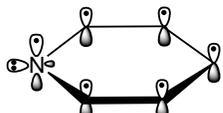
Pirazina



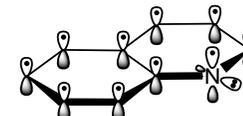
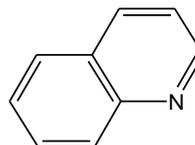
Furano



Tiazol



Piridina



Quinolina

### Compuestos antiaromáticos

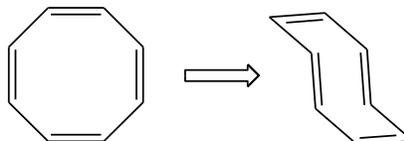
Las moléculas cíclicas con enlaces dobles conjugados con  $4n$  electrones  $\pi$  son antiaromáticas, debido a que la deslocalización de sus electrones  $\pi$  lleva a su desestabilización. A continuación se muestran algunos ejemplos:

El ciclobutadieno tiene cuatro electrones  $\pi$  y es antiaromático. Los enlaces  $\pi$  se localizan en los dos enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor de anillo.



Ciclobutadieno

El ciclooctatetraeno tiene ocho electrones  $\pi$  y no es aromático. Los electrones  $\pi$  se localizan en los cuatro enlaces dobles en lugar de deslocalizarse alrededor del anillo y la molécula tiene forma de silla en vez de plana.



Ciclooctatetraeno

## Estructuras resonantes

Aunque los dibujos de las moléculas son buenos mostrando cómo están conectados los átomos, no son buenos mostrando donde están los electrones, porque no son partículas que estén fijas en un solo lugar. Debemos pensar en los electrones como en una nube de densidad electrónica, la cual se extiende a través de una gran región de la molécula. Entonces, ¿cómo representamos a las moléculas sino podemos dibujar los electrones en el lugar en el que se encuentran? Usamos el término resonancia para describir una solución a ese problema, utilizando más de un dibujo para representar a una sola molécula.

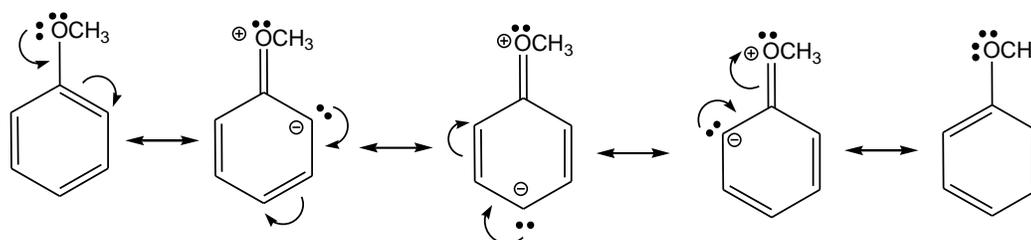
Para describir la naturaleza de como se extiende la densidad electrónica sobre una molécula, la representamos con varios dibujos a los cuales se les llaman “estructuras resonantes”. La única diferencia entre las estructuras resonantes es la posición de los electrones  $\pi$  y de los pares de electrones no enlazados. La molécula real se dice que corresponde a un híbrido de resonancia de sus formas resonantes.

Para indicar que pasamos de una estructura resonante a otra se utiliza una flecha de esta forma:



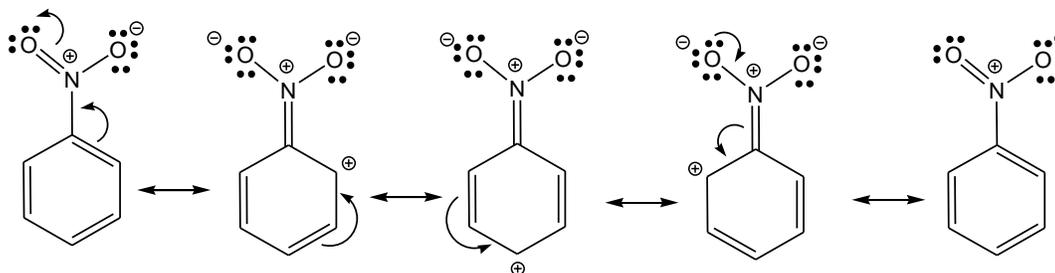
### Donación de densidad electrónica a un anillo de benceno por resonancia. Grupos donadores de densidad electrónica

Los grupos donadores también son llamados “activadores” y son grupos funcionales que donan densidad electrónica al sistema. Estos grupos donadores cuando están unidos a un benceno se dice que son grupos *orto* y *para* directores, como en el caso de grupo metoxi.



### Atracción de densidad electrónica de un anillo de benceno por resonancia. Grupos atractores de densidad electrónica

De forma contraria a los donadores, los grupos atractores o grupos “desactivantes”, son grupos funcionales que atraen densidad electrónica de un sistema. Cuando están unidos a un benceno se dice que son grupos *meta* directores.

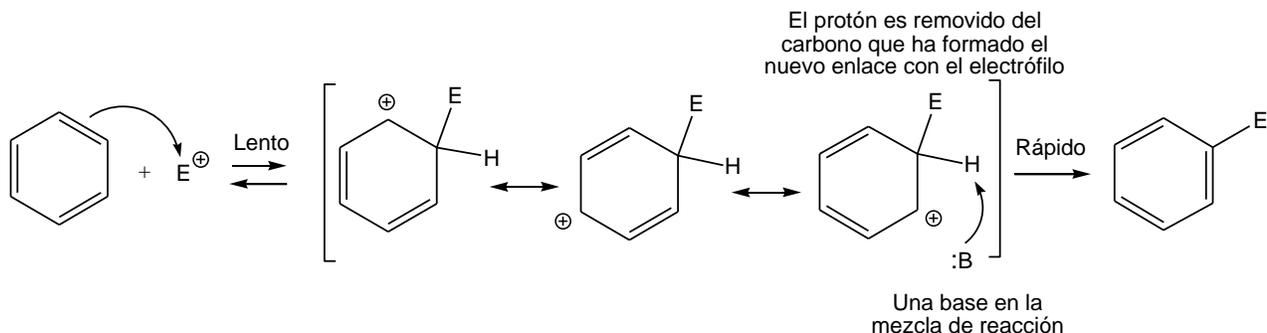


Los grupos activantes generalmente son directores más fuertes que los grupos desactivantes, es decir, si hay un grupo activante y otro desactivante, el grupo activante generalmente dirige la sustitución electrofílica aromática.

## Mecanismo de Sustitución Electrofílica Aromática (S<sub>E</sub>Ar)

La reacción global es la sustitución de un protón (H<sup>+</sup>) del anillo aromático por un electrófilo (E<sup>+</sup>): Sustitución Electrofílica Aromática (S<sub>E</sub>Ar). Esta clase de reacciones incluye las sustituciones de protones aromáticos por una amplia variedad de reactivos electrofílicos.

El primer paso de la reacción, es la formación del complejo sigma (σ) que es el paso limitante o lento de la reacción, es endotérmico debido a que se forma un carbocatión no aromático. El segundo paso es exotérmico porque se vuelve a recuperar la aromaticidad. En general, las reacciones de S<sub>E</sub>Ar son exotérmicas.



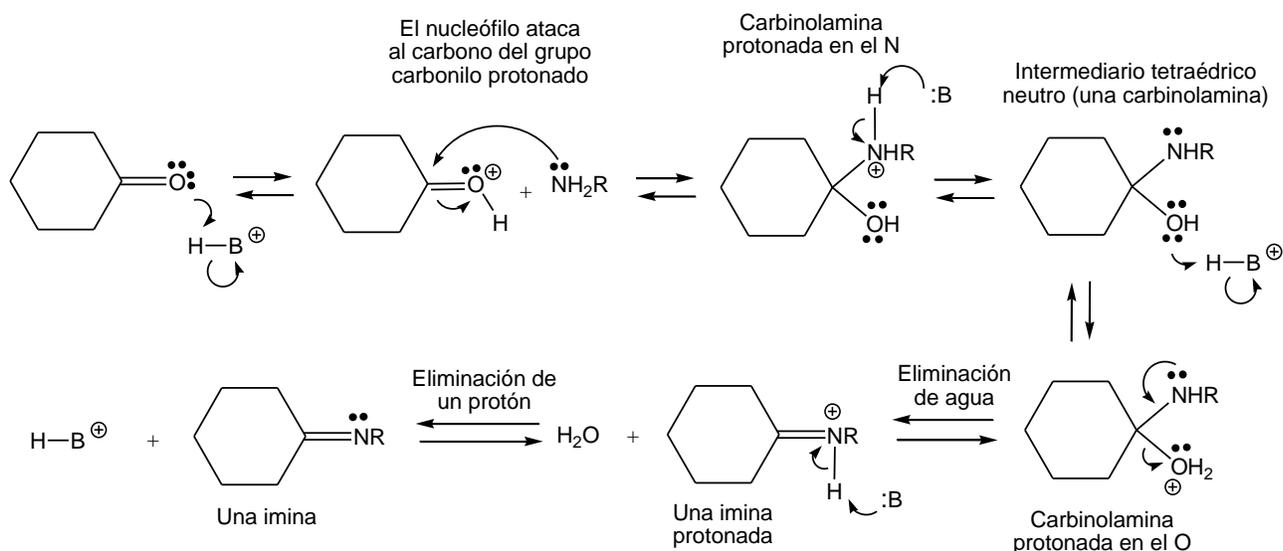
## Mecanismo de formación de iminas

En condiciones adecuadas una *amina primaria* o *amoniaco* reacciona con una cetona o un aldehído para formar una imina. Las iminas son análogos nitrogenados de las cetonas y aldehídos, con un enlace doble carbono-nitrógeno en lugar del enlace doble carbono-oxígeno. Al igual que las aminas, el nitrógeno en las iminas es básico. La formación de una imina es un ejemplo de un tipo muy amplio de reacciones conocidas como condensaciones, reacciones en las que dos (o más) compuestos orgánicos se combinan, con pérdida de agua o de otra molécula pequeña. La formación de iminas es reversible y la mayoría de las iminas se pueden volver a hidrolizar para obtener la amina y la cetona o aldehído iniciales. La formación de iminas es una reacción típica de adición nucleofílica en la que el agua se elimina del intermediario tetraédrico formado inicialmente y se forma un nuevo enlace C=N.

Mecanismo de reacción para la formación de iminas:

Etapas claves para la formación de iminas:

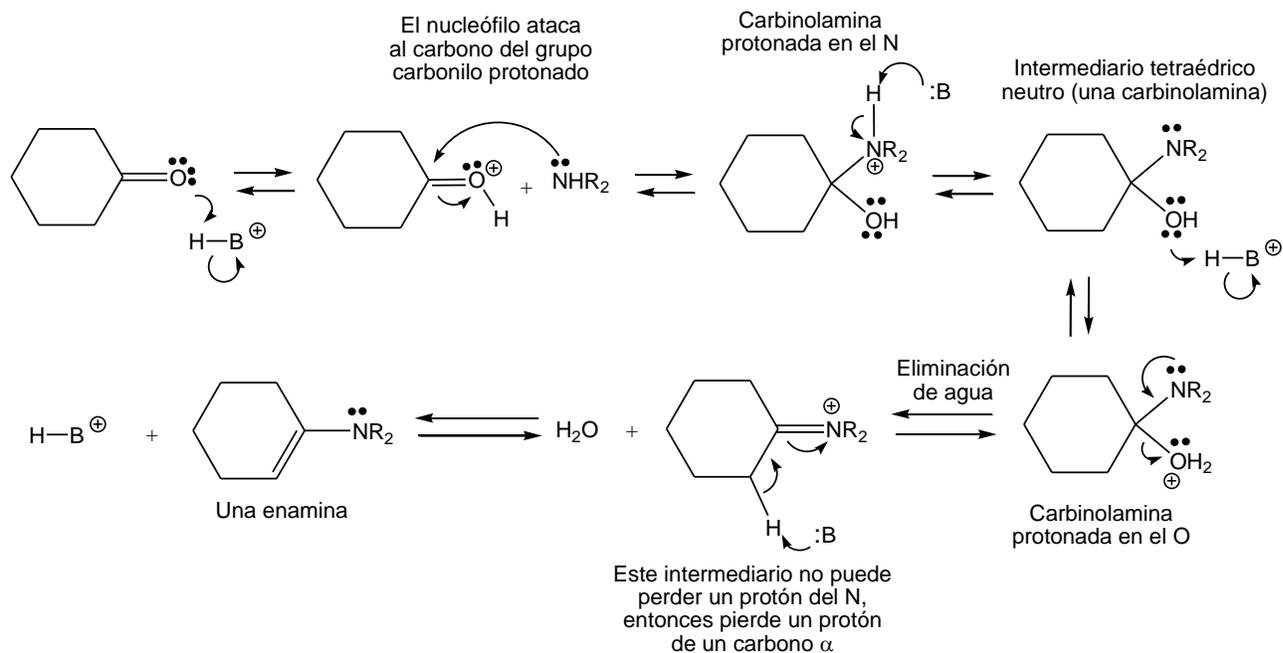
1. Ataque nucleofílico por los electrones del par no enlazado de una amina sobre la cetona o aldehído protonada conduce al intermediario tetraédrico dipolar.
2. Se transfiere un protón del nitrógeno al oxígeno, produciendo una carbinolamina neutra.
3. El catalizador ácido protona al oxígeno del hidroxilo.
4. Los electrones del par no enlazado del nitrógeno expulsan el agua, dando un ion iminio.
5. La pérdida del H<sup>+</sup> del nitrógeno genera la imina neutra como producto.



### Mecanismo de formación de enaminas

La formación de enaminas es muy similar a la formación de iminas, con una diferencia importante, en este caso se parte de una *amina secundaria*, ( $R_2NH$ ). Como en el caso de las iminas de igual forma ocurre el ataque de la amina al grupo carbonilo, la formación de una carbinolamina, la eliminación de agua, y al final se sustituye el oxígeno del grupo carbonilo por la amina, formándose un enlace sencillo carbono-nitrógeno y un enlace doble carbono-carbono. De igual modo que en la reacción de formación de iminas también es una reacción de adición nucleofílica en la que el agua se elimina del intermediario tetraédrico formado inicialmente y se forma un nuevo enlace  $C=N$ , el cual conduce a la enamina que es un producto con un enlace  $C=C-NR_2$ .

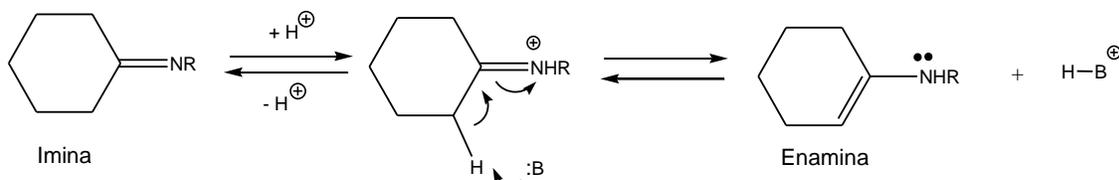
El proceso de formación de las enaminas es idéntico al de las iminas hasta el paso del ion iminio, pero en este punto no hay un protón en el nitrógeno que pueda perderse para formar una imina neutra como producto. En cambio, un protón se pierde del carbono vecino (carbono  $\alpha$ ) lo que produce una enamina.



Etapas claves para la formación de enaminas:

1. La adición nucleofílica de una amina secundaria a la cetona o al aldehído protonada, seguida por la transferencia de un protón del nitrógeno al oxígeno, produce una carbinolamina intermediaria por la ruta normal.
2. La protonación del hidroxilo por el catalizador ácido lo convierte en un mejor grupo saliente.
3. La eliminación del agua por los electrones del par de electrones no enlazado del nitrógeno produce un ion iminio como intermediario.
4. La pérdida de un protón del átomo de carbono alfa genera como producto a la enamina y regenera el catalizador ácido.

Aunque no es algo muy común, la imina de una amina primaria o amoniaco puede encontrarse en un equilibrio imina-enamina, a partir de la imina protonada se puede formar la enamina correspondiente. Este paso en el mecanismo ayuda a explicar la formación de compuestos heterocíclicos, y seguramente puede ser propiciado por las condiciones de reacción.



Es importante mencionar que la mayoría de los mecanismos que se van a estudiar en este curso son similares y se fundamentan en los siguientes pasos:

- Movimiento de un par de electrones (se representa con una flecha curva, la cola indica “donde están inicialmente” los electrones y la punta indica “hacia donde van” los electrones).
- Si un átomo queda cargado positivamente, tiende a recuperar un par de electrones.
- El átomo que tiene densidad electrónica es el que ataca al que tiene deficiencia de densidad electrónica, negativo ataca a positivo y no al contrario.
- Los hidrógenos alfa a un grupo carbonilo son ácidos, tienden a ceder el par de electrones del enlace.

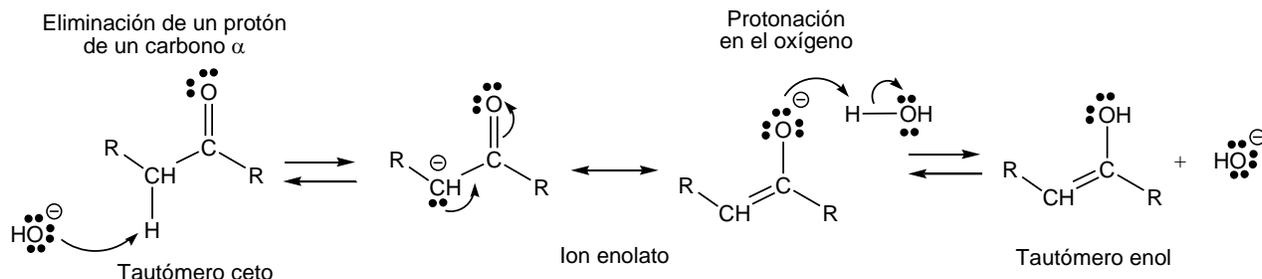
Y es importante recordar que:

Átomo	Enlaces que tiene	Par de electrones no enlazado	Carga formal
C	4	0	0
	3	0	+1
	3	1	-1
	3 (Radical)	“1 electrón desapareado”	0
N	3	1	0
	4	0	+1
	2	2	-1
O	2	2	0
	3	1	+1
	1	3	-1
S	2	2	0
	3	1	+1
	1	3	-1
	4	1	0
	6	0	0

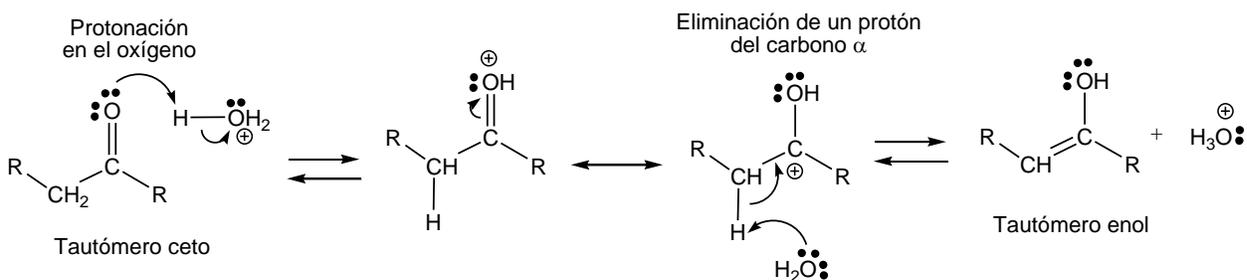
**Mecanismo de interconversión ceto-enólica catalizada por una base. Equilibrio ceto-enólico**

Es un proceso de equilibrio y es la transformación de un grupo carbonílico en un grupo enol.

En condiciones normales, una cetona es mucho más estable que su correspondiente forma enólica, esta relación se denomina tautomería ceto-enólica. Los tautómeros son compuestos isoméricos que se diferencian entre sí en la posición de un átomo de hidrógeno.



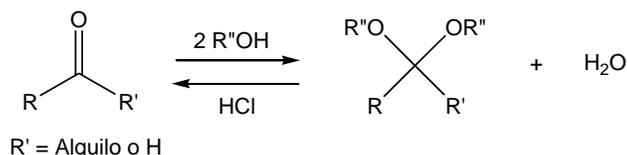
La base abstrae un hidrógeno ácido de la posición alfa del compuesto carbonílico produciendo un anión enolato que tiene dos estructuras de resonancia. La protonación del anión enolato en el átomo de oxígeno produce el enol y regenera el catalizador básico.

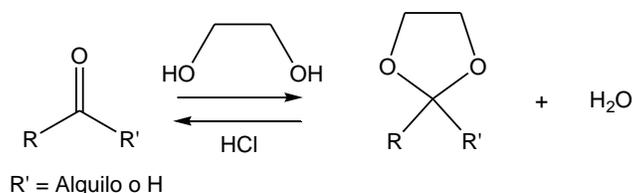
**Mecanismo de interconversión ceto-enólica catalizada por un ácido**

La protonación del átomo de oxígeno del grupo carbonilo por un catalizador ácido produce un cation que puede ser representado por dos estructuras resonantes. La pérdida de  $H^+$  de la posición alfa por la reacción con el agua produce el tautómero enol y regenera el catalizador ácido.

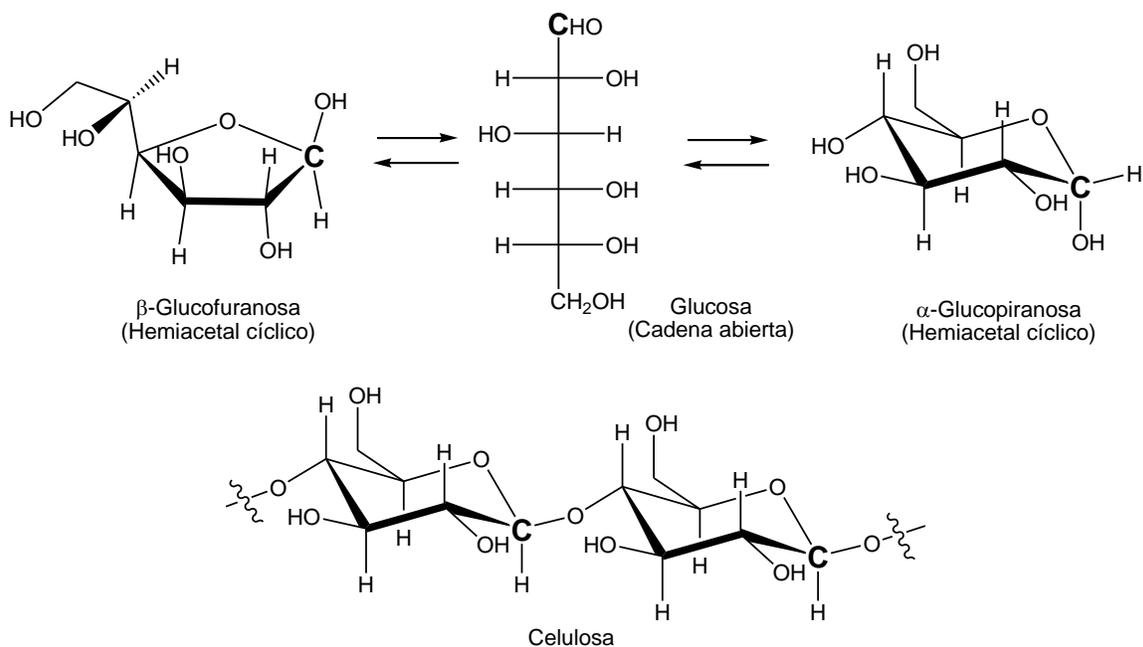
**Adición nucleofílica de alcoholes a aldehídos y cetonas**

También es importante recordar que los aldehídos y cetonas pueden reaccionar con alcoholes para producir acetales y cetales respectivamente, los cuales son útiles porque pueden funcionar como grupos protectores del grupo carbonilo. La reacción es reversible y puede dirigirse para obtener el grupo carbonilo libre o el grupo carbonilo protegido.



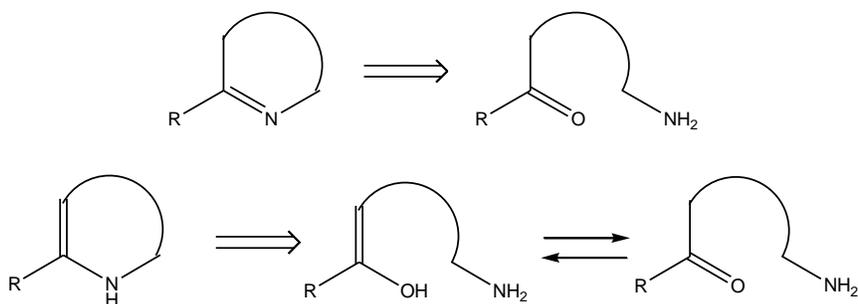


Los acetales y cetales son comunes en la química de los carbohidratos. Por ejemplo, la glucosa es un polihidroxialdehído que experimenta una reacción de adición nucleofílica interna y existe principalmente como un hemiacetal cíclico; y la celulosa que está formada por glucosas simples unidas entre sí por enlaces de tipo acetal.



### Síntesis de heterociclos

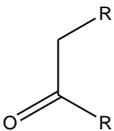
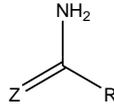
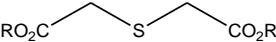
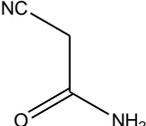
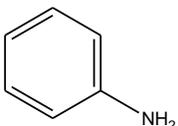
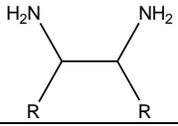
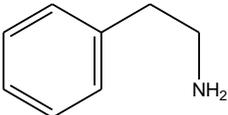
Hay muchas síntesis para la mayoría de los heterociclos, se diferencian y complementan en que los heterociclos obtenidos presentan patrones de sustitución diferentes. Muchas síntesis clásicas utilizan reacciones de condensación en sus diferentes aspectos. Un ejemplo es la formación de heterociclos conteniendo nitrógeno a través de la reacción de condensación entre un grupo carbonilo y una amina, si estos grupos funcionales se encuentran en la misma molécula el producto obtenido será un heterociclo.

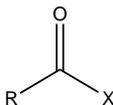
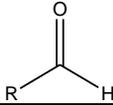
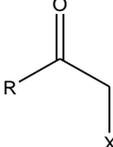
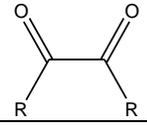
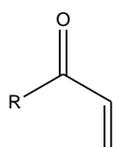
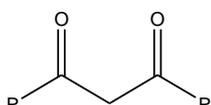
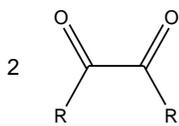


Otra ayuda para entender la síntesis de heterociclos en general es el hecho de que una gran cantidad de heterociclos de 5 o 6 miembros pueden ser construidos a partir de varias combinaciones de pequeñas moléculas acíclicas conteniendo funcionalidades nucleofílicas y electrofílicas.

A continuación se presenta una lista de los fragmentos nucleofílicos y electrofílicos más comunes para la síntesis de heterociclos indicando el número de átomos que aportan a la formación de anillo heterocíclico.

**Fragmentos con carácter nucleofílico, electrofílico y nucleofílico-electrofílico para la formación de compuestos heterocíclicos**

No. de átomos que aportan al anillo	Molécula o fragmento nucleofílica	Heterociclo que forma
1	NH <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> S	Pirrol, Furano, Tiofeno, Imidazol, Oxazol, Tiazol, Piridina
2	NH <sub>3</sub>	Pirazina, Imidazol
2		Furano
3	 Z = NH, O, S	Imidazol, Oxazol, Tiazol
3		Tiofeno
3		Piridina
3		Quinolina
4		Pirazina
5		Isoquinolina

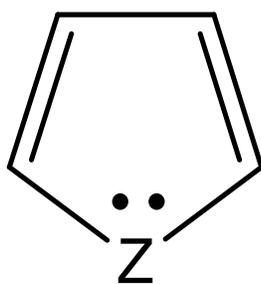
No. de átomos que aportan al anillo	Molécula o fragmento electrofílica	Heterociclo que forma
1		Imidazol, Oxazol, Tiazol, Isoquinolina
1		Piridina
2		Pirrol, Furano, Imidazol, Oxazol, Tiazol
2		Tiofeno
3		Quinolina
3		Piridina, Quinolina
4		Pirrol, Furano, Tiofeno
4		Pirazina
5		Piridina

No. de átomos que aportan al anillo	Molécula o fragmento nucleofílica y electrofílica	Heterociclo que forma
1		Imidazol, Oxazol, Tiazol
2		Pirrol
2		Imidazol, Oxazol, Tiazol
3		Pirrol, Imidazol, Oxazol, Tiazol
4		Piridina
6		Pirazina

### Bibliografía

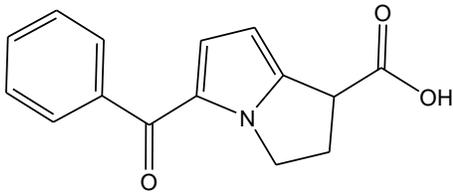
1. P. Y. Bruice, *Química Orgánica*, 5ª Ed., Pearson Prentice Hall, México, **2008**.
2. J. McMurry, *Química Orgánica*, 8ª Ed., Cengage Learning, México, **2012**.
3. F. A. Carey, R. M. Giuliano, *Química Orgánica*, 9ª Edición, Ed. McGraw-Hill, México, **2014**.
4. L. G. Wade, Jr., *Química Orgánica Vols. 1 y 2*, 9ª Ed., Pearson, México, **2017**.
5. D. T. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford University Press, USA, **1992**.
6. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, 5ª Ed., Wiley-Blackwell, USA, **2010**.
7. T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles*, 2ª Ed., Wiley-VCH, Germany, **2003**.

## Pirroles, furanos y tiofenos

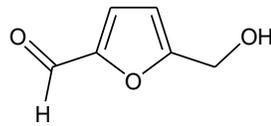




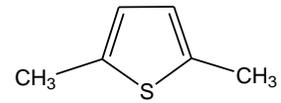
**QUÍMICA HETEROCÍCLICA AROMÁTICA. PRIMERA APROXIMACIÓN**



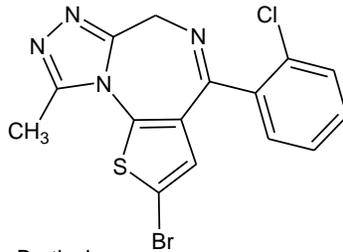
Ketorolac  
(Analgésico)



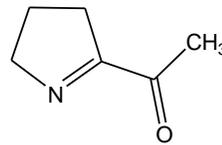
5-Hidroximetilfural  
(Formado en algunos alimentos)



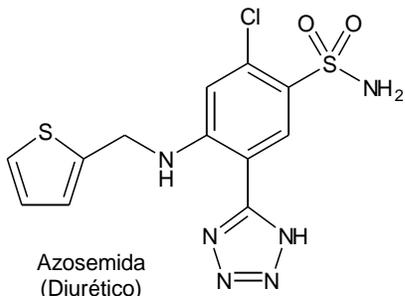
2,5-Dimetiltiofeno  
(Olor a carne cocida)



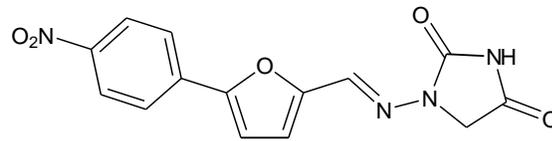
Brotizolam  
(Hipnótico, estimulante del apetito)



2-Acetil-1-pirrolina  
(Aroma a tostado, borde del pan blanco, arroz, palomitas de maíz, carne cocida)

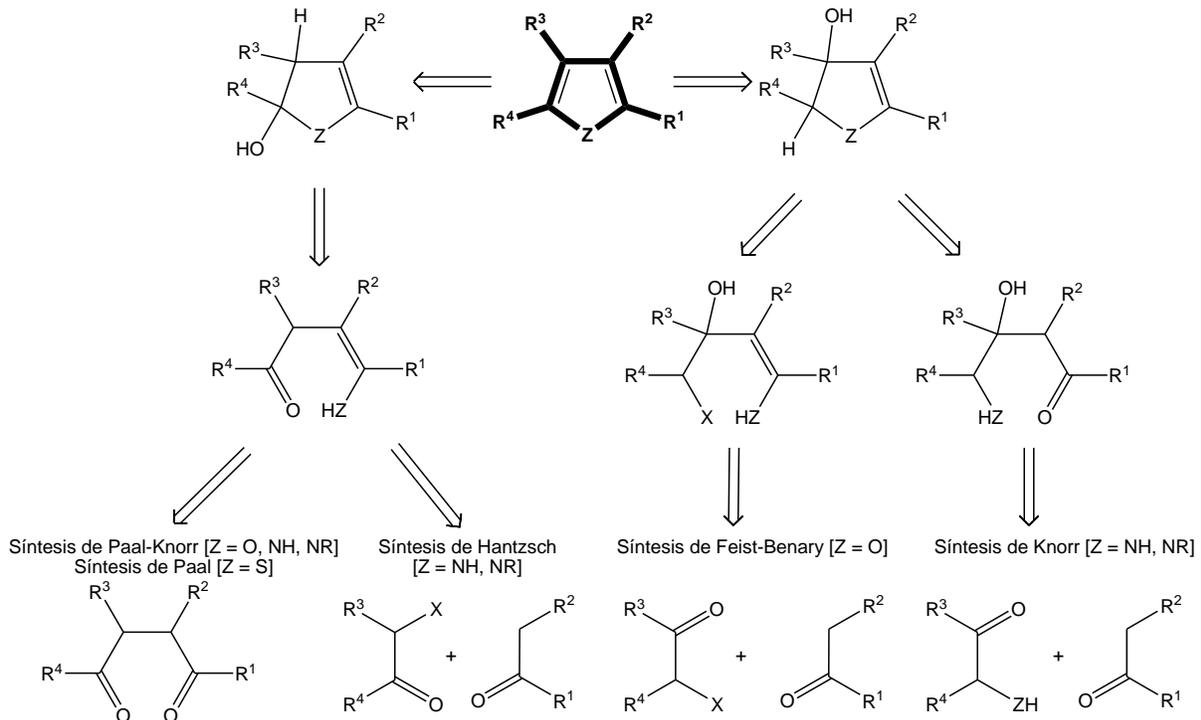


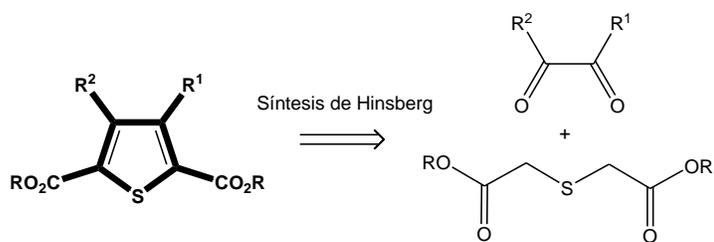
Azosemida  
(Diurético)



Dantroleno  
(Relajante muscular)

**Síntesis de pirroles, furanos y tiofenos**





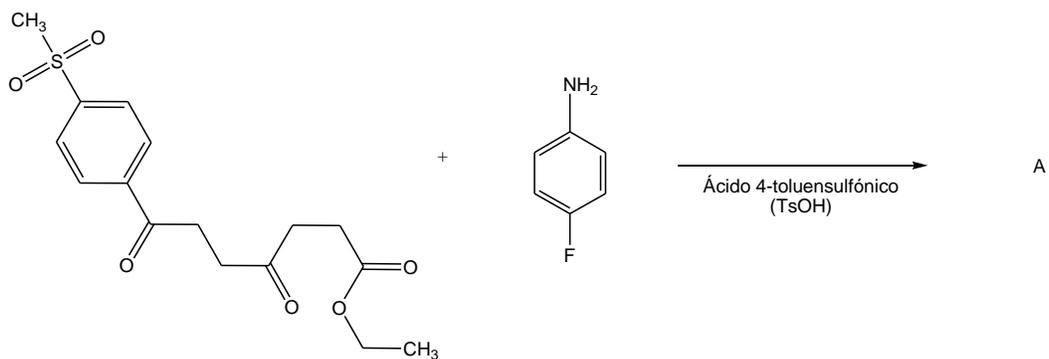
Los pirroles, furanos y tiofenos se pueden obtener a partir de compuestos 1,4-dicarbonílicos a través de las reacciones conocidas como síntesis de Paal-Knorr (para pirroles, utilizando amoniaco o una amina primaria; y para furanos, utilizando un medio ácido como agente deshidratante) y síntesis de Paal (para tiofenos, utilizando una fuente de azufre).

Otras síntesis utilizadas para la obtención de pirroles son: a) Síntesis de Hantzsch, a partir de un compuesto  $\alpha$ -halocarbonílico, un compuesto carbonílico y amoniaco o una amina primaria; b) Síntesis de Knorr, utilizando un compuesto  $\alpha$ -aminocarbonílico y un compuesto carbonílico.

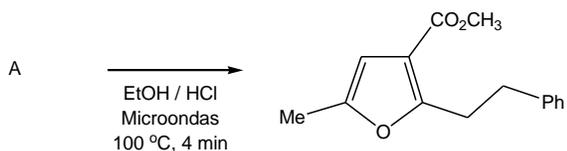
Los furanos también pueden obtenerse por medio de la síntesis de Feist-Benary, a través de la condensación aldólica de un compuesto carbonílico con un compuesto  $\alpha$ -halocarbonílico y la posterior ciclación vía una sustitución nucleofílica del haluro por el oxígeno del enolato intermediario.

Para la síntesis de Hinsberg de tiofenos se realiza una condensación entre un compuesto 1,2-dicarbonílico y derivados de ácidos 2,2'-tiodiacéticos o compuestos tiobis(metilencarbonílicos).

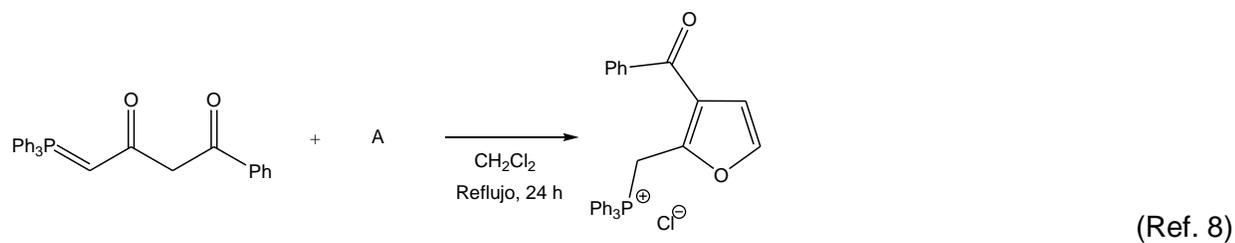
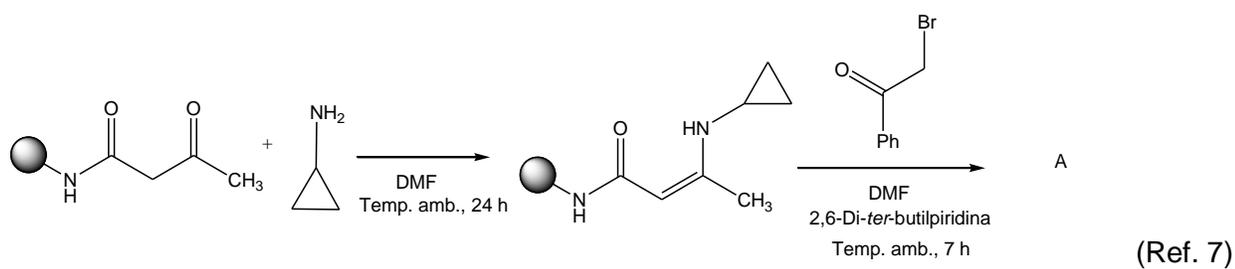
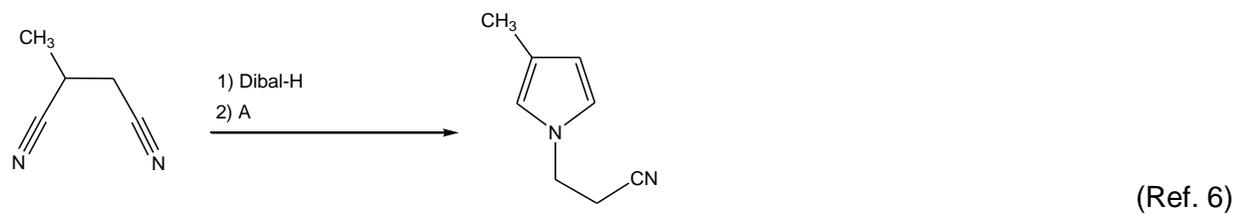
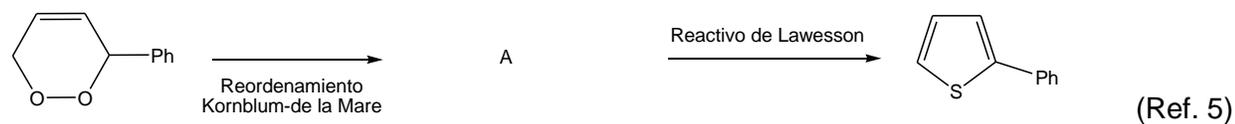
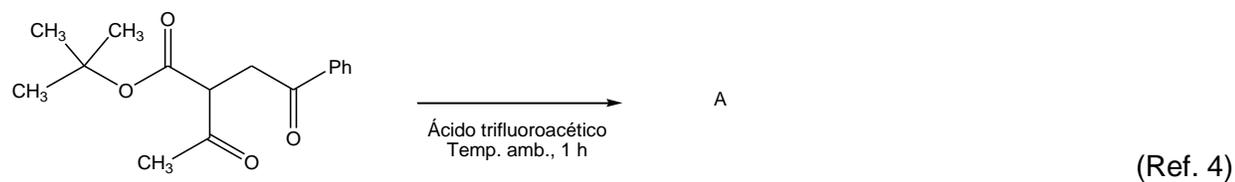
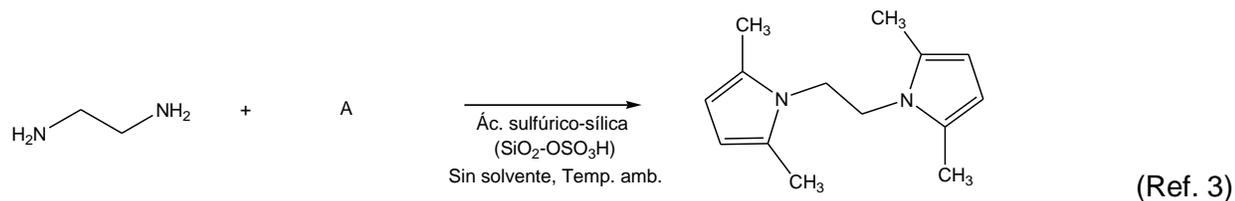
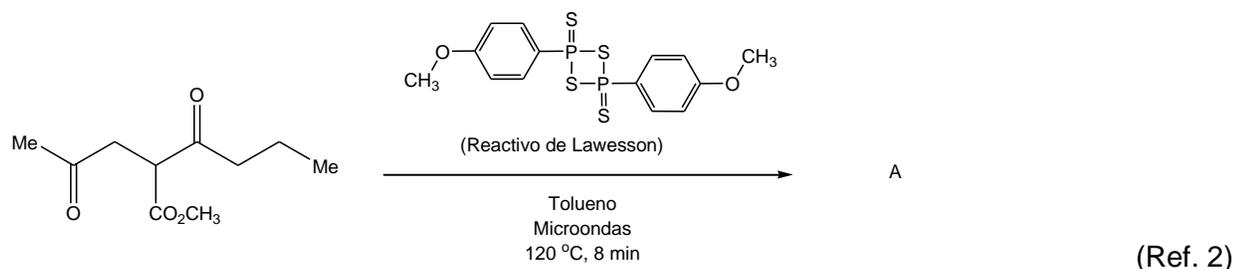
**Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:**

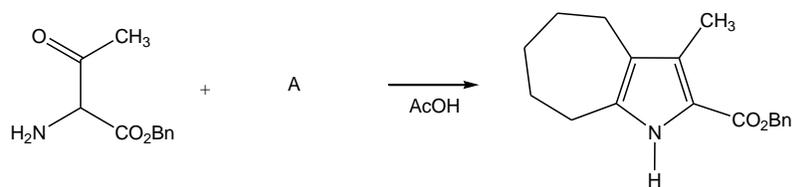


(Ref. 1)

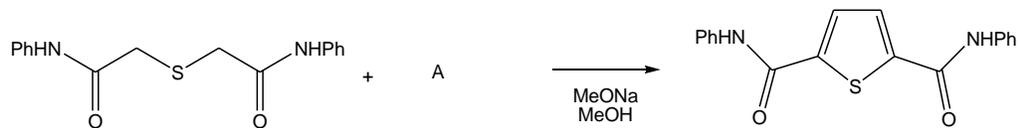


(Ref. 2)

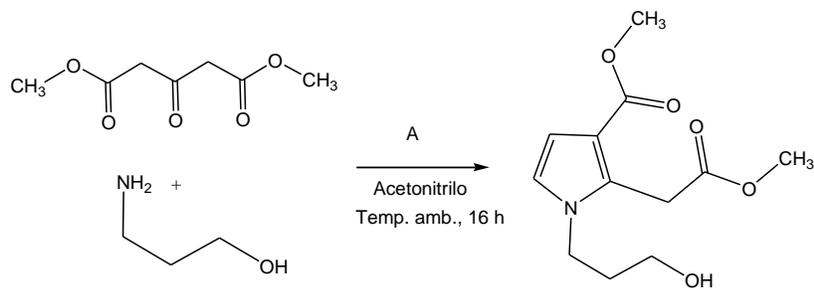




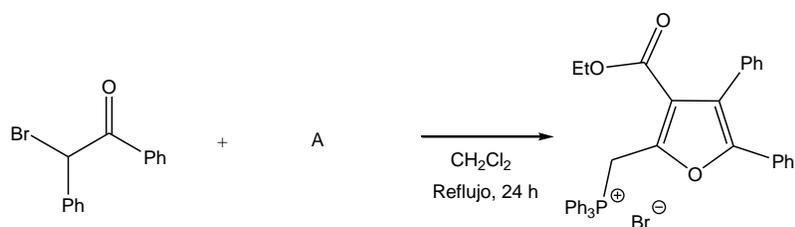
(Ref. 9)



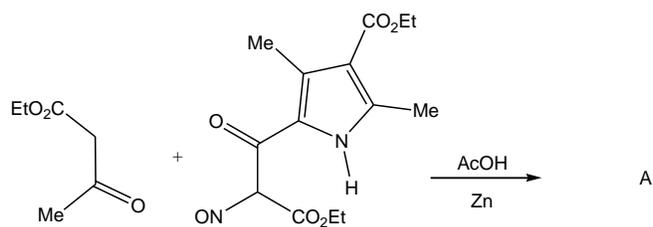
(Ref. 10)



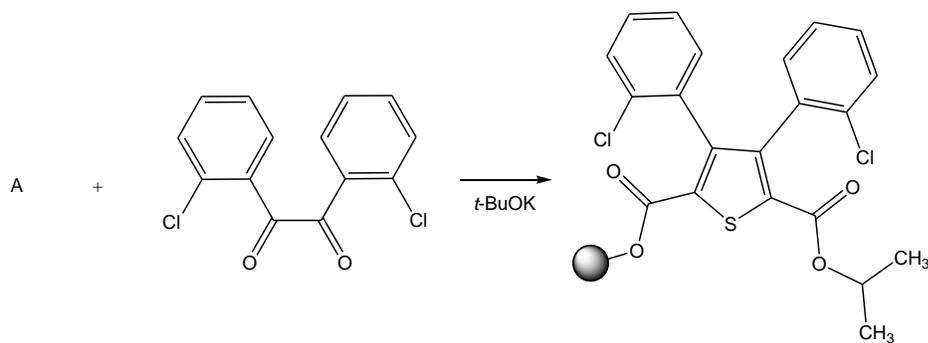
(Ref. 11)



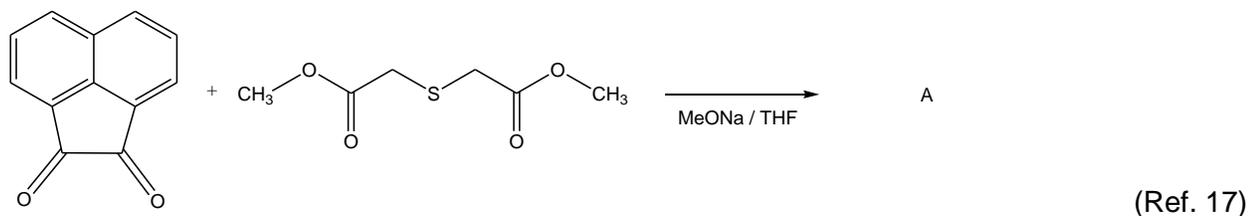
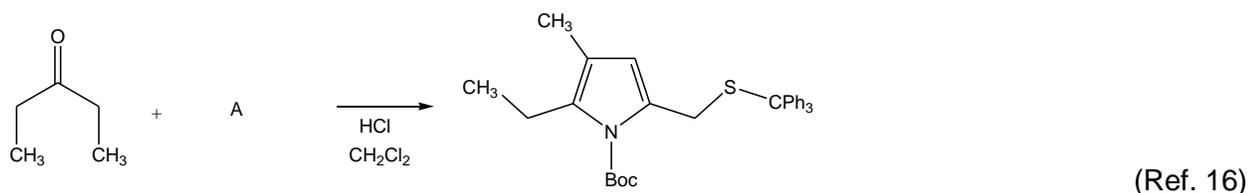
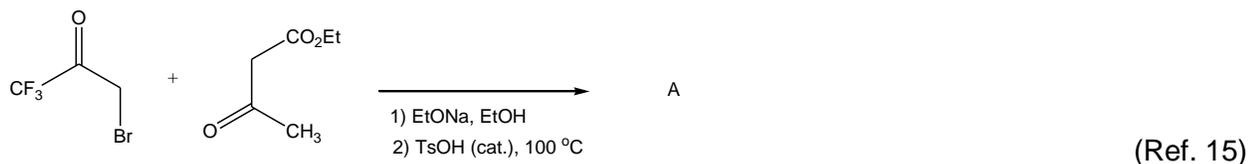
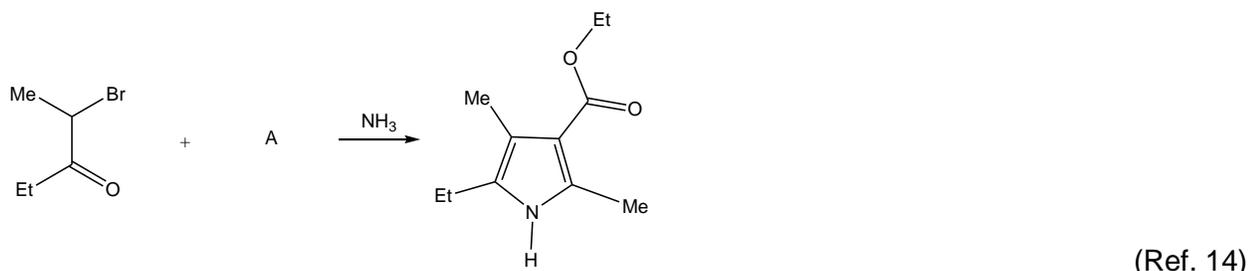
(Ref. 8)



(Ref. 12)

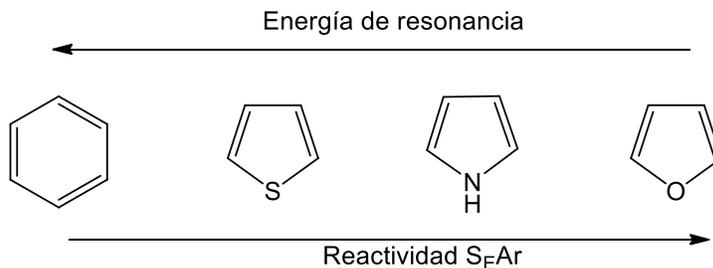
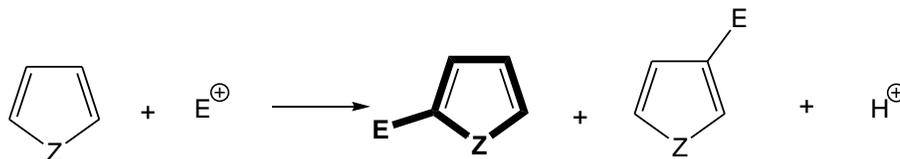


(Ref. 13)

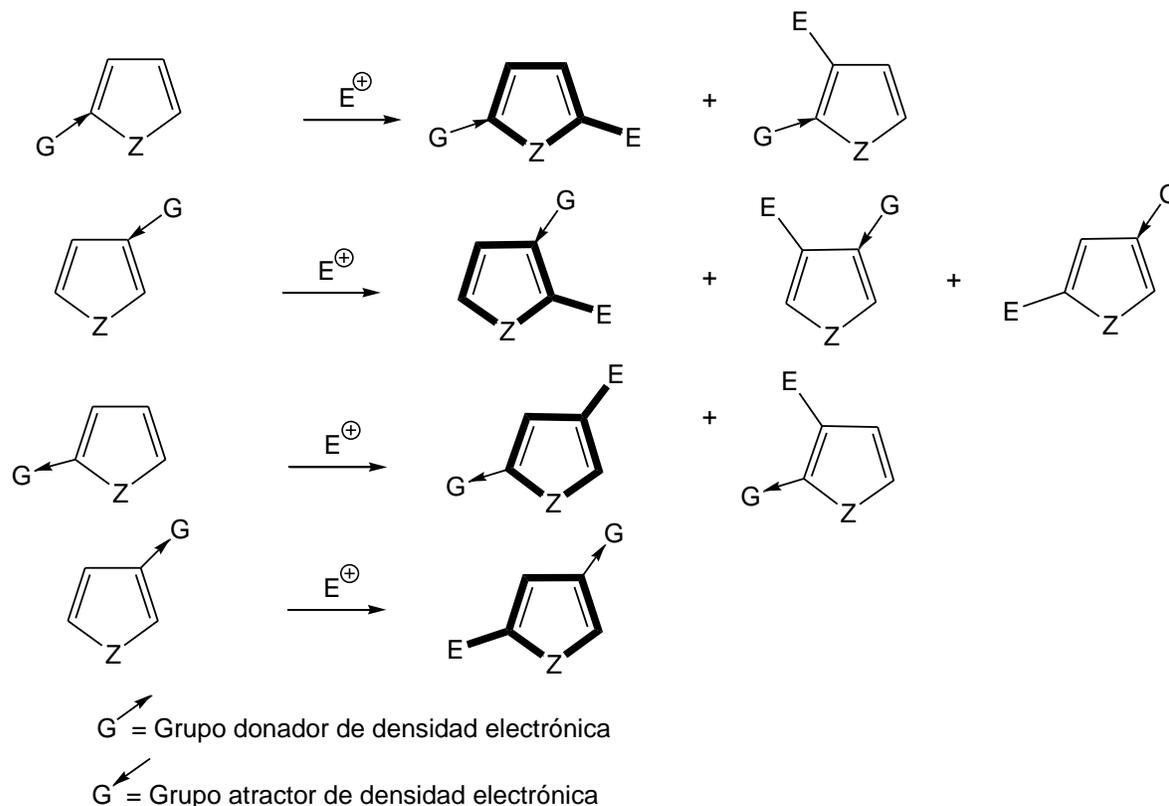


### Reactividad frente a electrófilos

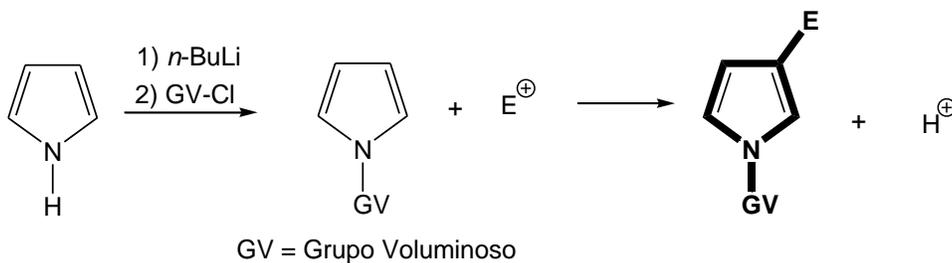
Los pirroles, furanos y tiofenos llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática, preferentemente en la posición 2, si dicha posición está ocupada la sustitución es en la posición 3. De estos tres sistemas, el furano es el “menos aromático” y la mayoría de las reacciones dan los productos de adición, pero también se forman los productos de sustitución.



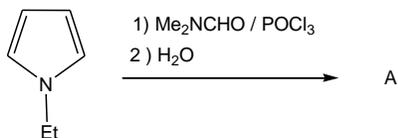
Si estos sistemas están sustituidos por grupos donadores o atractores de densidad electrónica, la sustitución electrofílica generalmente se basa en la fuerza de los sustituyentes y en la regioselectividad que presentan.



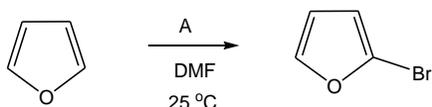
En el caso particular de los pirroles, la sustitución se lleva a cabo en la posición 3 si primero se protegen las posiciones 2 y 5 con un grupo voluminoso unido al átomo de nitrógeno que después se pueda quitar, como el triisopropilsililo (TIPS) que puede ser removido con  $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ .



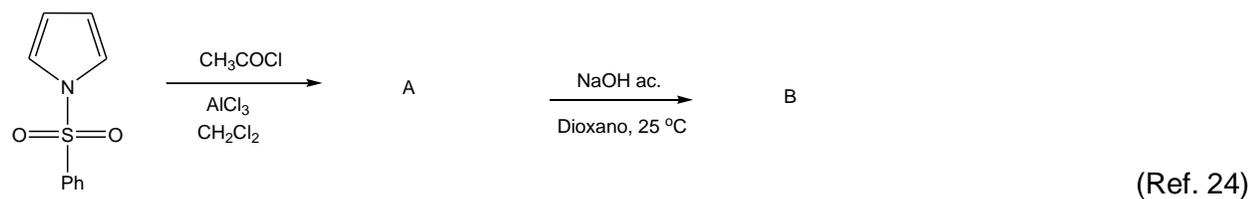
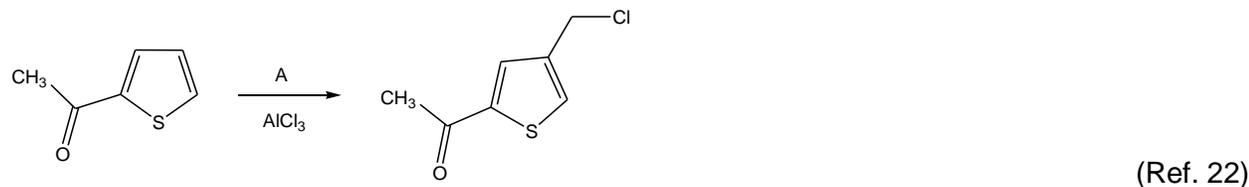
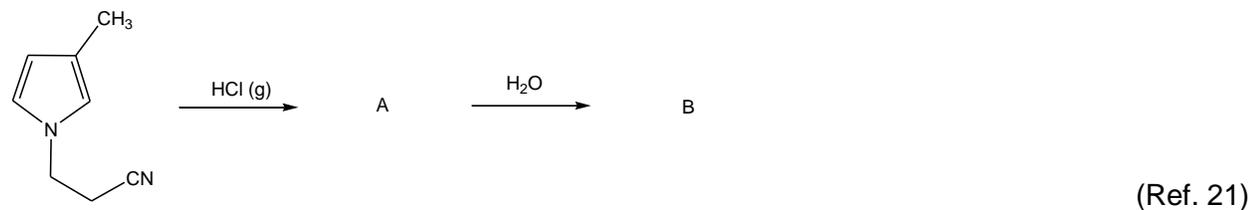
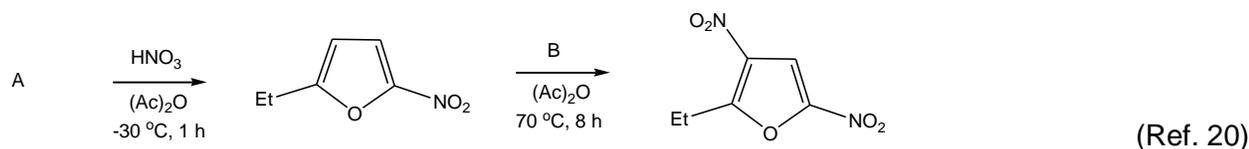
**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**



(Ref. 18)

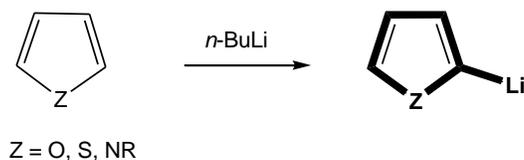


(Ref. 19)



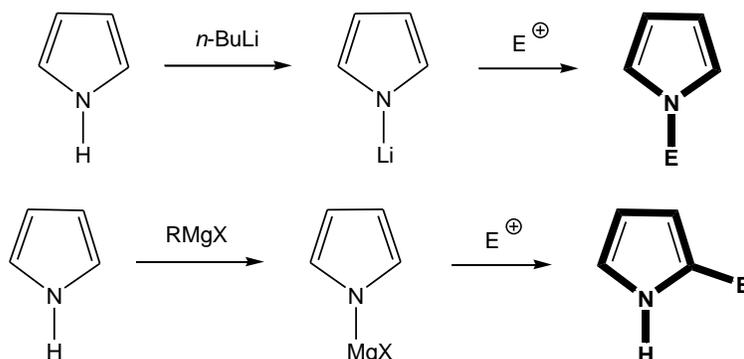
### Formación de aniones

Los carbonos en posición  $\alpha$  de furanos, tiofenos y pirroles *N*-sustituidos pueden desprotonarse con bases fuertes (diisoprilamiduuro de litio (LDA), alquil-litio) para formar aniones que pueden reaccionar con una amplia gama de electrófilos.

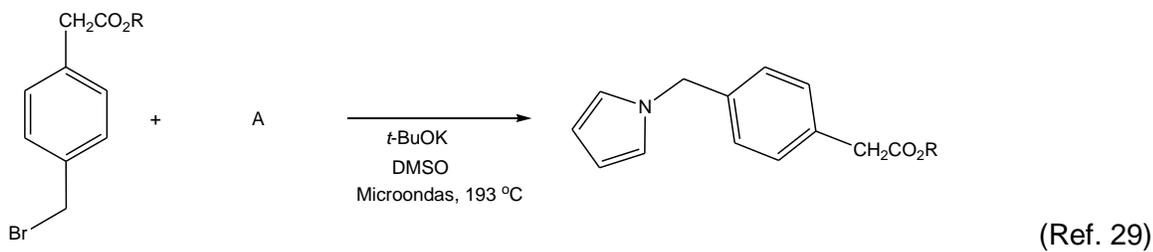
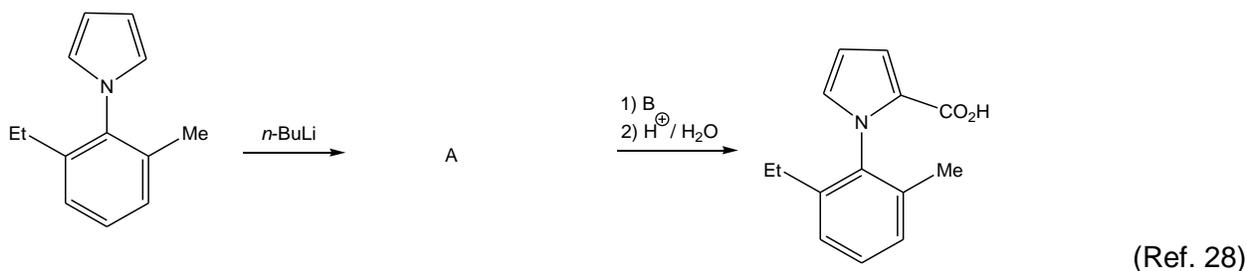
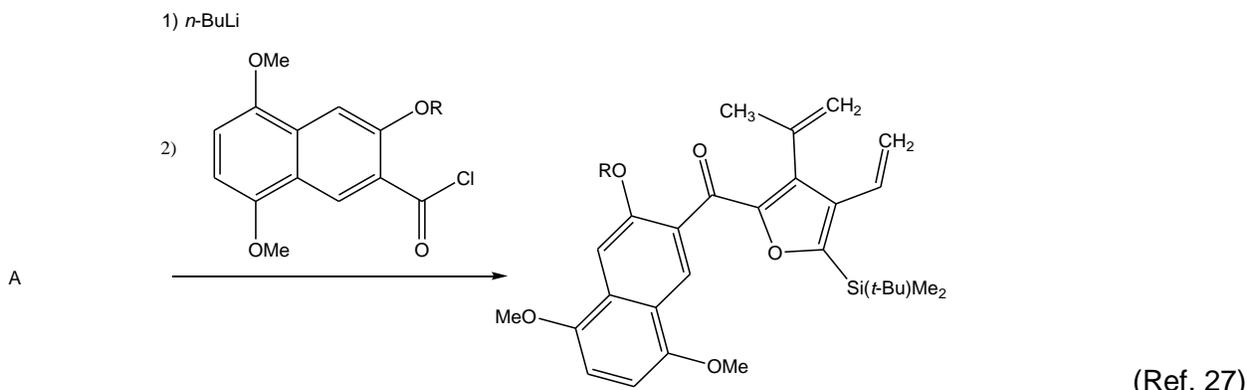
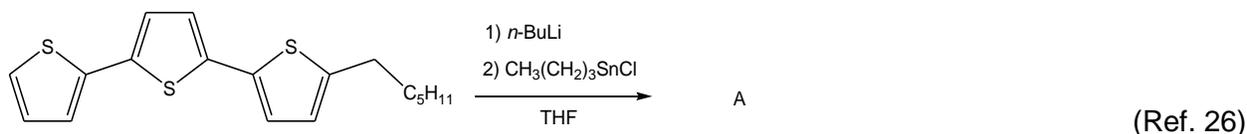


En el caso de pirroles no *N*-sustituidos, el hidrógeno N-H es el que presenta la acidez más alta y con bases forma el anión pirrilo que reacciona con electrófilos para obtener pirroles *N*-sustituidos.

Cuando la base que se usa es un reactivo de Grignard (RMgX) la sustitución se lleva preferentemente en la posición  $\alpha$ .



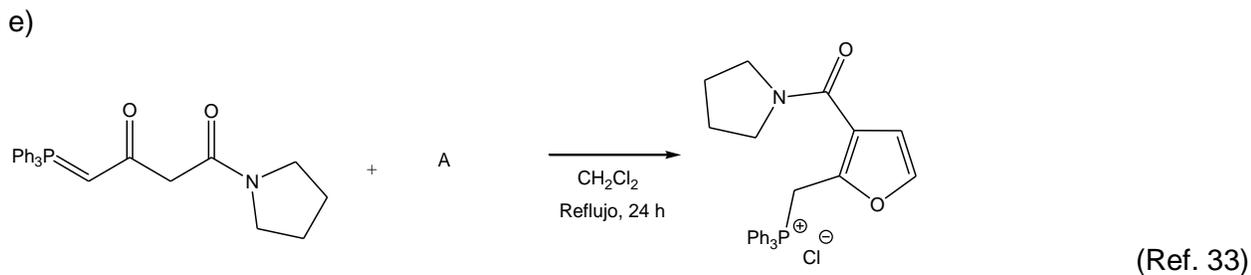
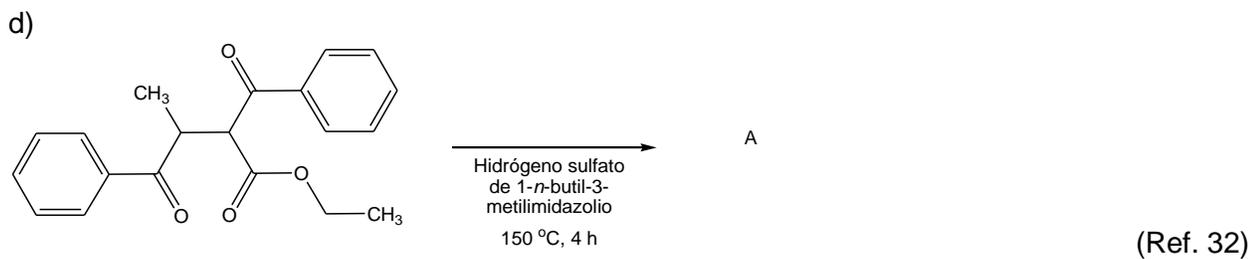
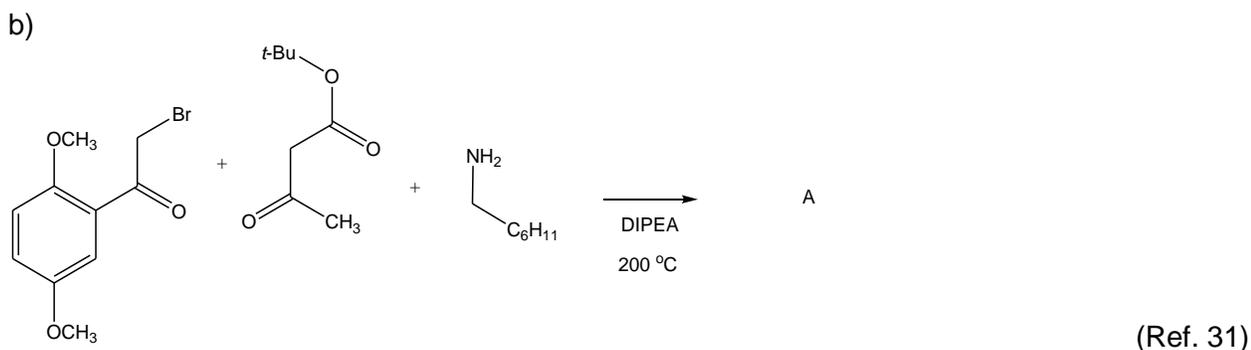
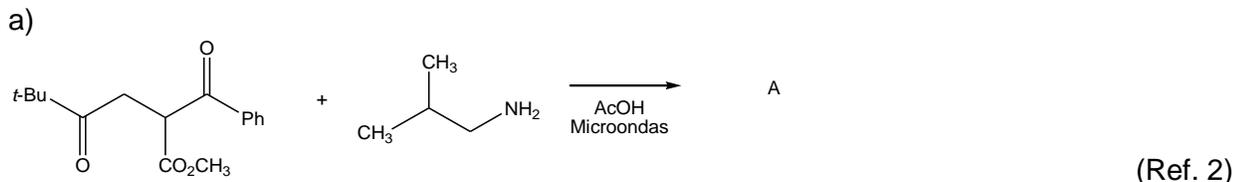
Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:

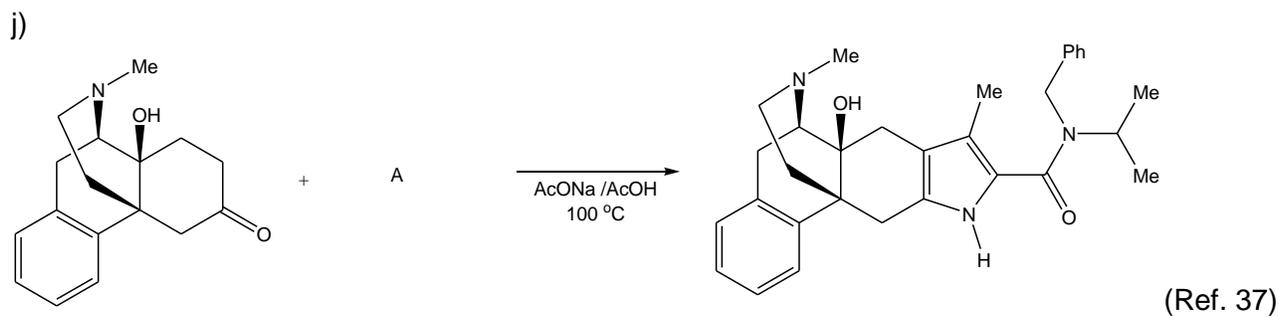
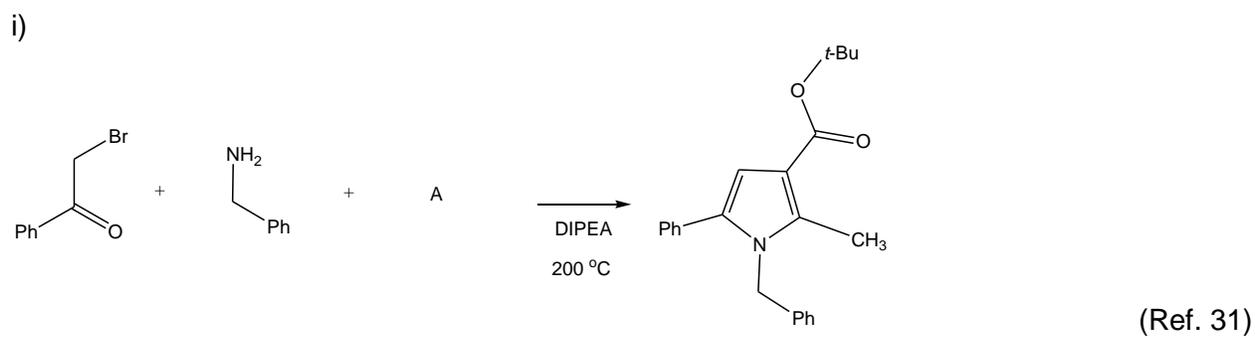
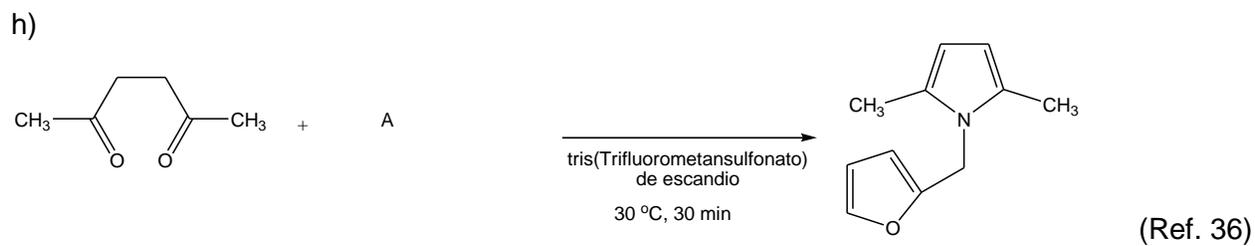
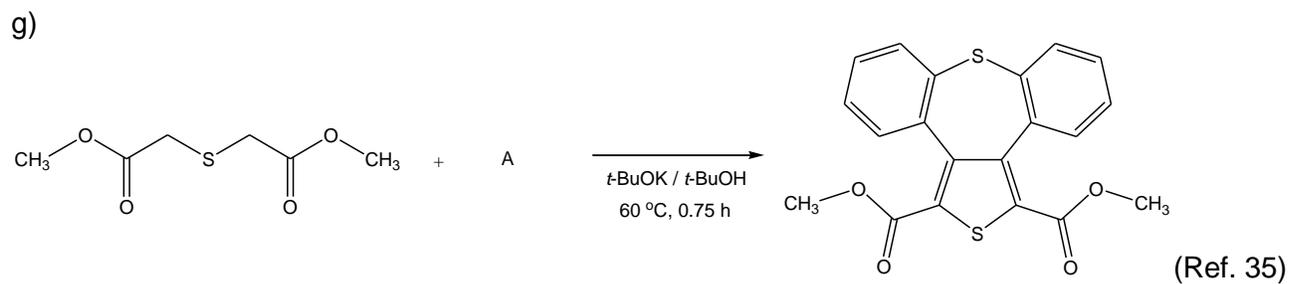
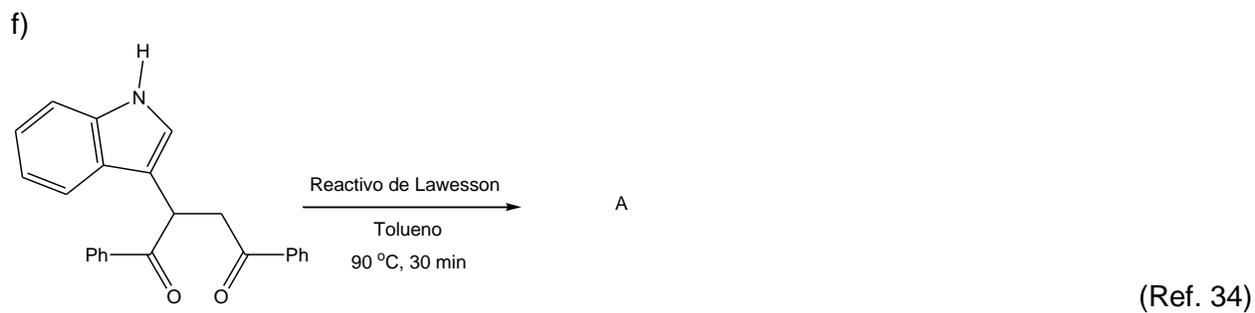




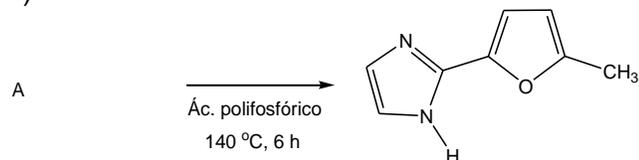
### Ejercicios

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.



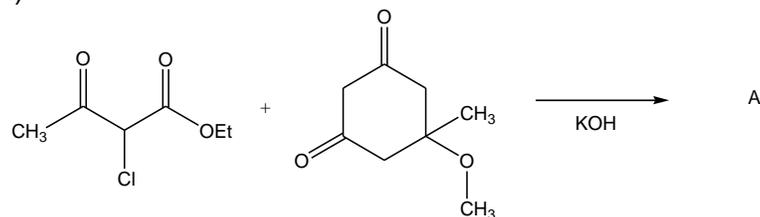


k)



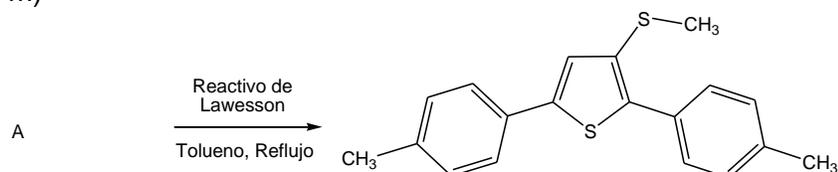
(Ref. 38)

l)



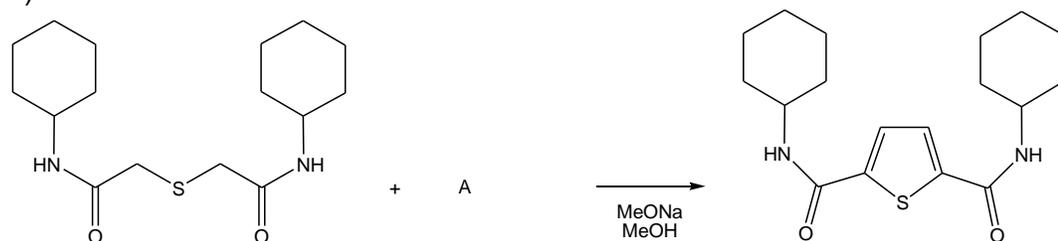
(Ref. 39)

m)



(Ref. 40)

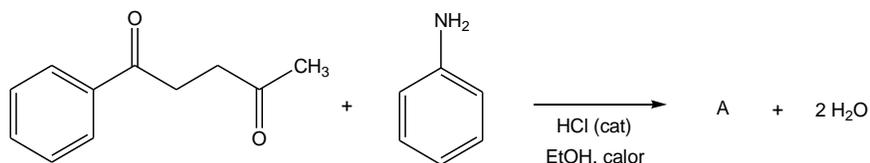
n)



(Ref. 10)

2. Resuelva los siguientes problemas.

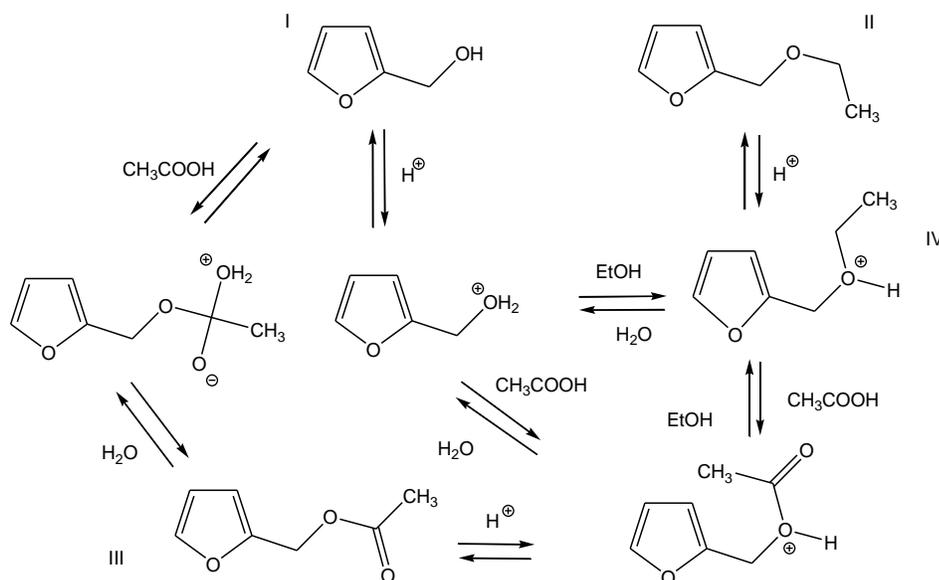
a) En el proceso siguiente:



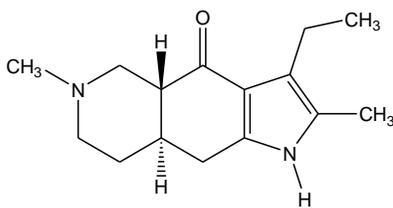
El producto A se aísla de la mezcla de reacción al tratarla con una disolución acuosa de ácido clorhídrico. Indique cuál es el producto obtenido (A) y por qué es necesario el tratamiento acuoso ácido.

- Se obtiene el 2-fenil-5-metilfurano, el cual no es básico y en medio ácido es insoluble debido a que el par de electrones del oxígeno es necesario para que el compuesto sea aromático.
- Se obtiene el 2-fenil-4-metilpirrol el cual no es básico y en medio ácido es insoluble en agua, debido a que el par de electrones del nitrógeno es necesario para que el compuesto sea aromático.

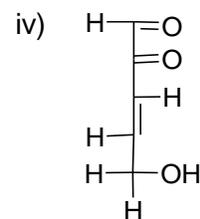
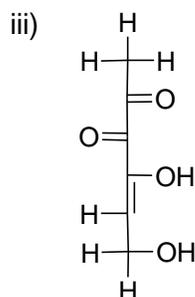
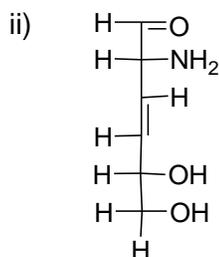
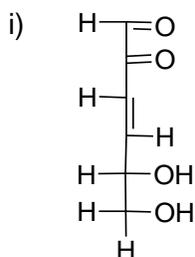
- iii) Se obtiene el 1,2-difenil-5-metilpirrol, el cual no es básico y en medio ácido es insoluble en agua, debido a que el par de electrones del nitrógeno es necesario para que el compuesto sea aromático.
- iv) Se obtiene el 1,2-difenil-5-metilpirrol, el cual es básico y en medio ácido es soluble en agua, debido a que el par de electrones del nitrógeno es ortogonal a la nube de electrones  $\pi$  del sistema aromático.
- b) ¿Qué producto se forma al tratar la heptano-2,5-diona con ácido polifosfórico, en una reacción de Paal-Knorr?
- c) Al hacer reaccionar el tiofeno con nitrato de acetilo, ¿cuál es el compuesto que se obtiene?
- d) El 2-furfuril etil éter es un compuesto saborizante que se utiliza como indicador para el almacenamiento y envejecimiento de la cerveza. A continuación, se esquematiza el mecanismo propuesto para su formación durante el envejecimiento de la cerveza a partir del alcohol 2-furfurílico. ¿Cuál de las moléculas en el esquema corresponde al 2-(etoximetil)furano? (Ref. 41)



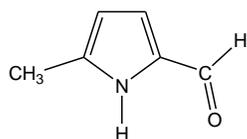
- e) Al cocinar alimentos a la parrilla se forman productos que son responsables del sabor y del olor (compuestos volátiles) en los alimentos. Uno de estos compuestos es el 2,5-dimetiltiofeno. Proponga reactivos para la síntesis de este compuesto.
- f) El derivado pirrólico tricíclico siguiente es un fármaco en desarrollo para el tratamiento de la esquizofrenia y es preparado por una síntesis de pirroles de Knorr. ¿Cuáles son las estructuras de los dos compuestos de partida para su síntesis?



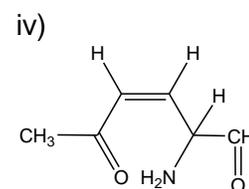
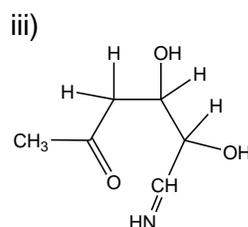
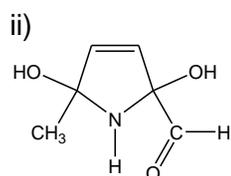
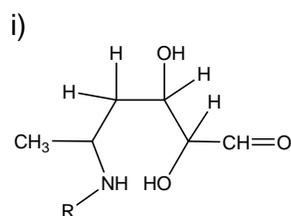
g) Los compuestos dicarbonílicos formados en las reacciones de Maillard, llamadas primarias, son los intermediarios para la formación de compuestos heterocíclicos responsables del olor y sabor de los alimentos procesados. Indique cuál de estas estructuras corresponde al intermediario para la obtención del 2-acetil-3-hidroxi-furano (isomaltol).



h) Mediante la reacción de Maillard se entiende porque los alimentos se oscurecen cuando son calentados. Dentro de las reacciones que se llevan a cabo al calentar los alimentos se encuentra la reacción de Amadori. ¿Cuál de los derivados de monosacáridos siguientes es el precursor para la formación del 5-metil-2-carboxaldehíropirrol? (Ref. 42)



5-Metil-2-carboxaldehíropirrol



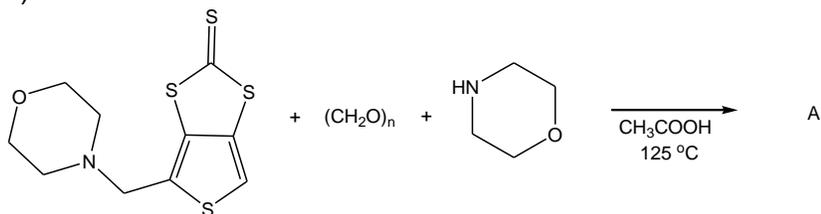
i) Prediga la posición más reactiva a electrófilos para cada uno de los siguientes compuestos: 1-metilpirrol, furan-2-carboxaldehído, 3-bromotiofeno y 3-metilfuran.

j) ¿Cómo obtendría el 3-bromopirrol a partir del pirrol?

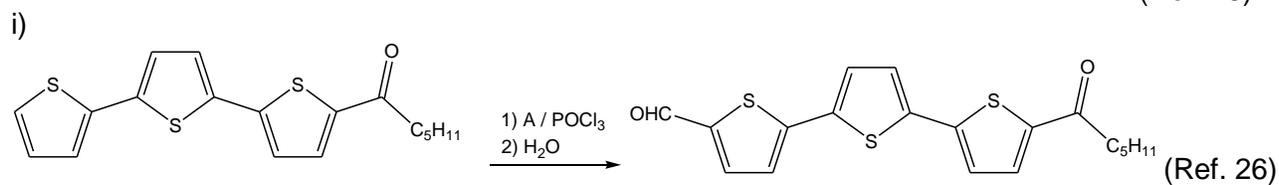
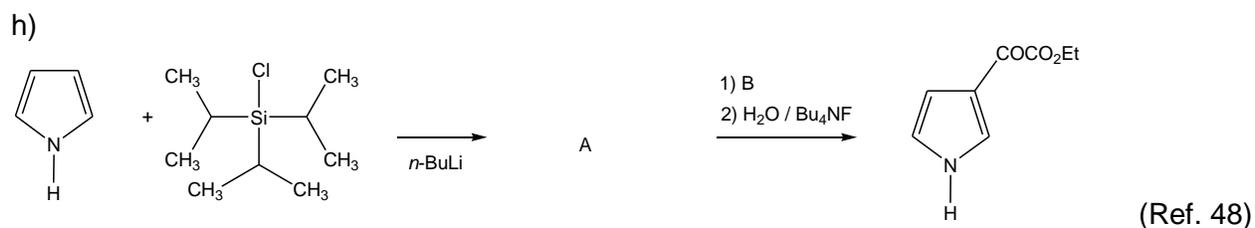
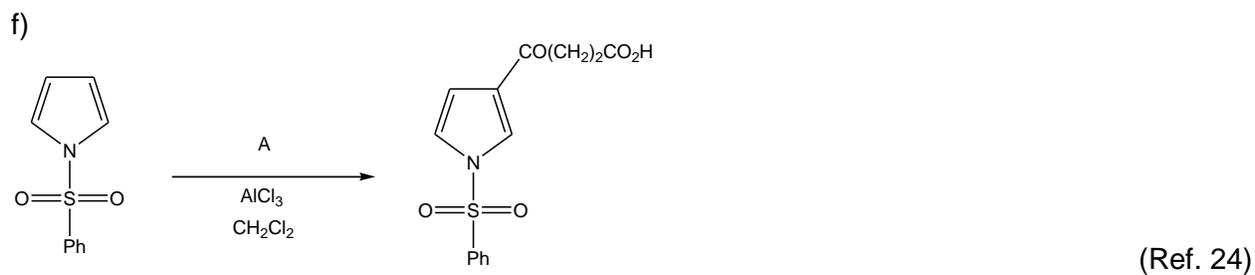
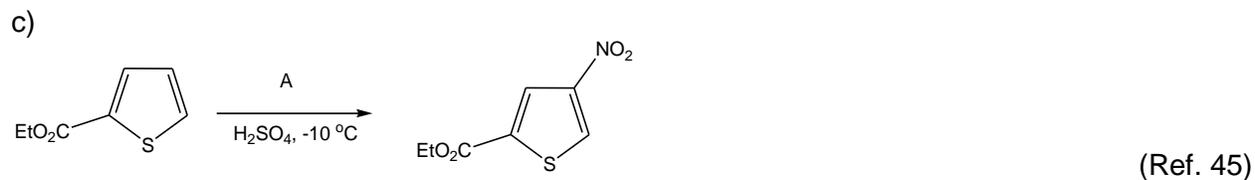
k) Se hizo reaccionar el 2-carboxi-1-metil pirrol con ácido nítrico en anhídrido acético y se aislaron 2 productos isoméricos. ¿Cuáles son las estructuras de estos productos y cuál es el producto que se obtiene en mayor proporción?

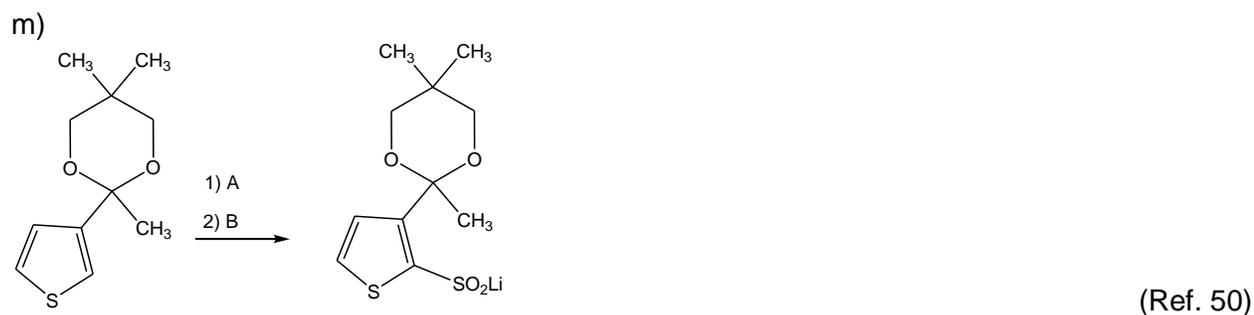
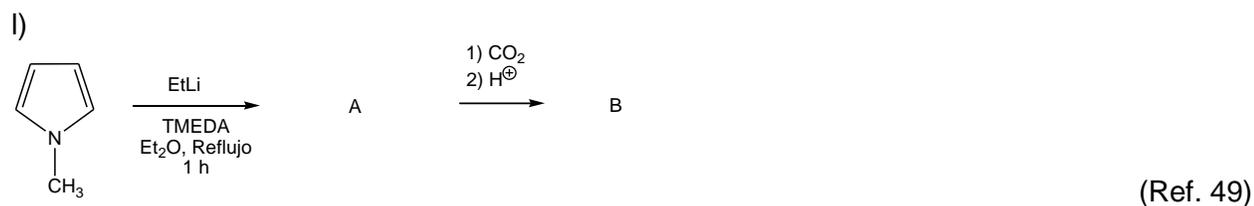
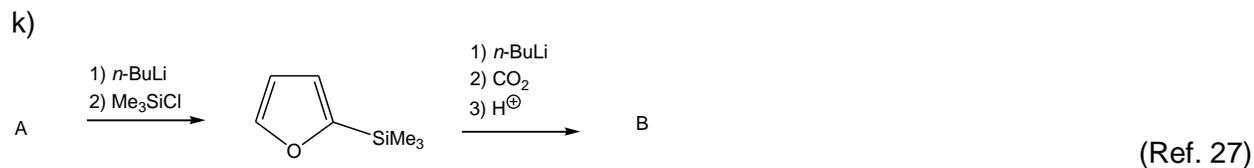
3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

a)



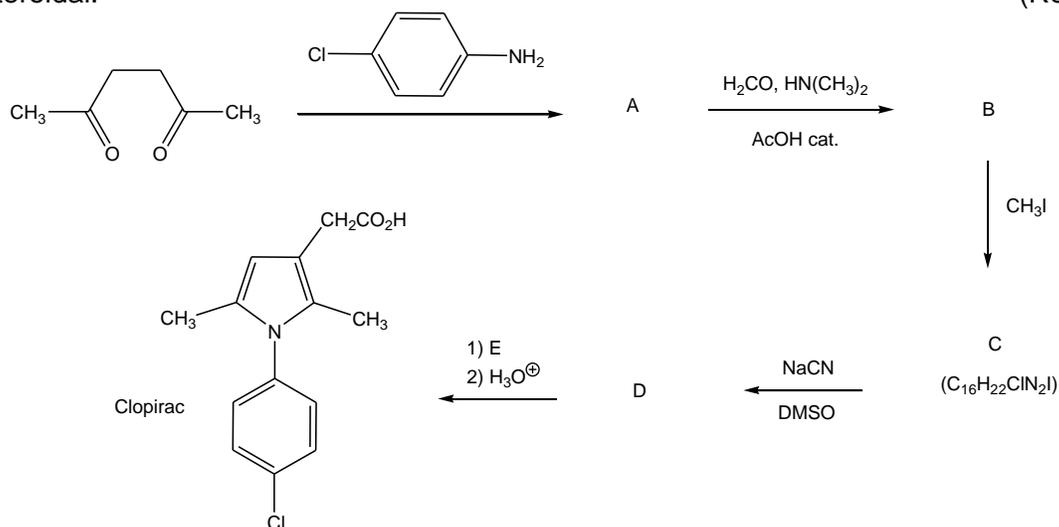
(Ref. 43)



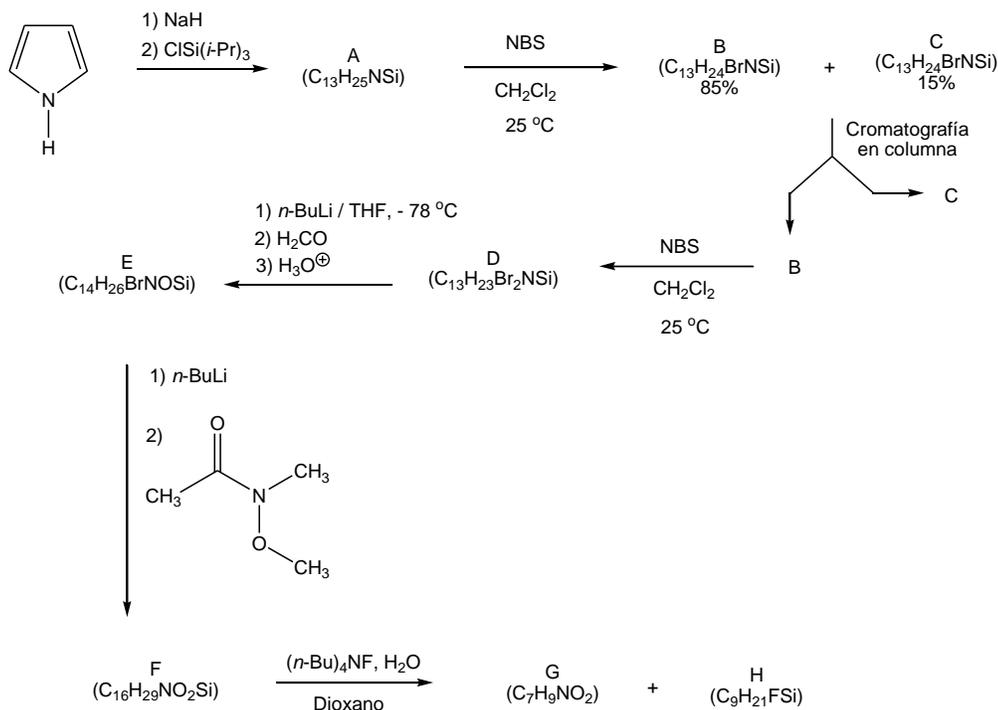


4. Realice los siguientes problemas.

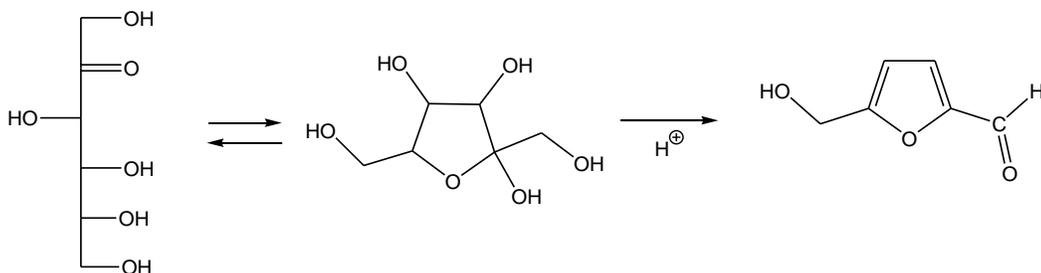
a) Complete, con las estructuras que faltan, la secuencia sintética del clopirac, un anti-inflamatorio no esteroideal. (Ref. 51)



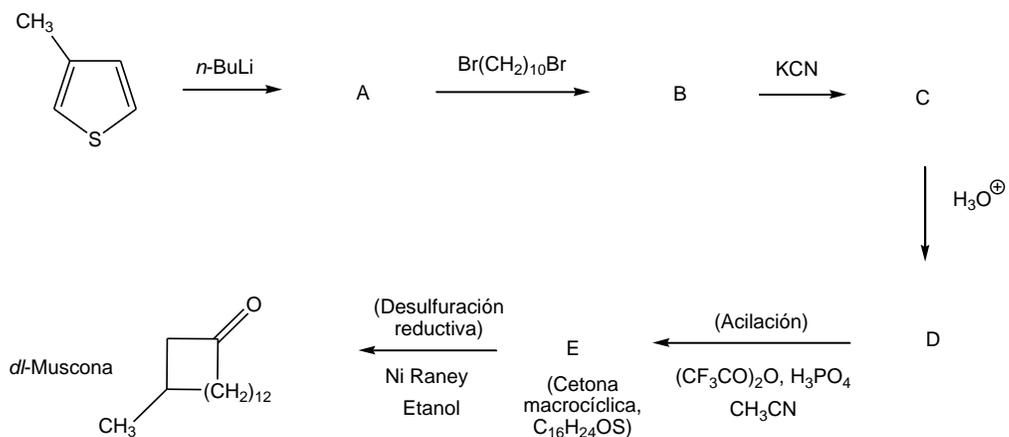
- b) Complete la siguiente secuencia sintética con las estructuras que faltan, a través de la cual se obtiene la verrucarina E, un derivado pirrólico 3,4-disustituido con actividad antibiótica, aislado de *Myrothecium verrucaria*. (Ref. 48)



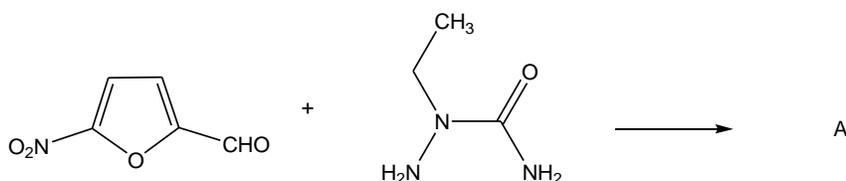
- c) Una de las reacciones más importantes en la química de los alimentos es la reacción de Maillard, la cual explica cómo se oscurecen los alimentos cuando estos son calentados. Dentro de las reacciones que se llevan a cabo al calentar los alimentos se encuentra la reacción de Amadori. Proponga un mecanismo razonable que explique la formación del 5-hidroxiacetilfurfural a partir de la fructosa. (Ref. 52)



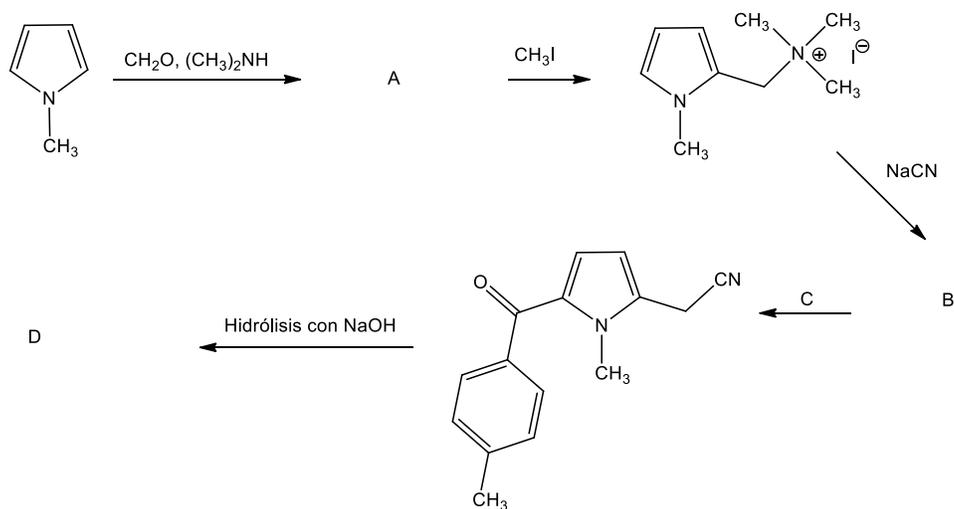
- d) El *almizcle* es la secreción desecada de las glándulas prepuciales del venado del almizcle macho, *Moschus moschiferus*, que se encuentra en el Himalaya. Su olor se debe a una cetona cíclica llamada muscona, que se encuentra presente en una cantidad de 0.5 a 2%. El almizcle se emplea por su propio valor en perfumes orientales densos. Complete la ruta sintética que se muestra a continuación y proponga una síntesis para el 3-metiltiofeno, materia prima de partida para la síntesis de la *dl*-muscona: (Ref. 53)



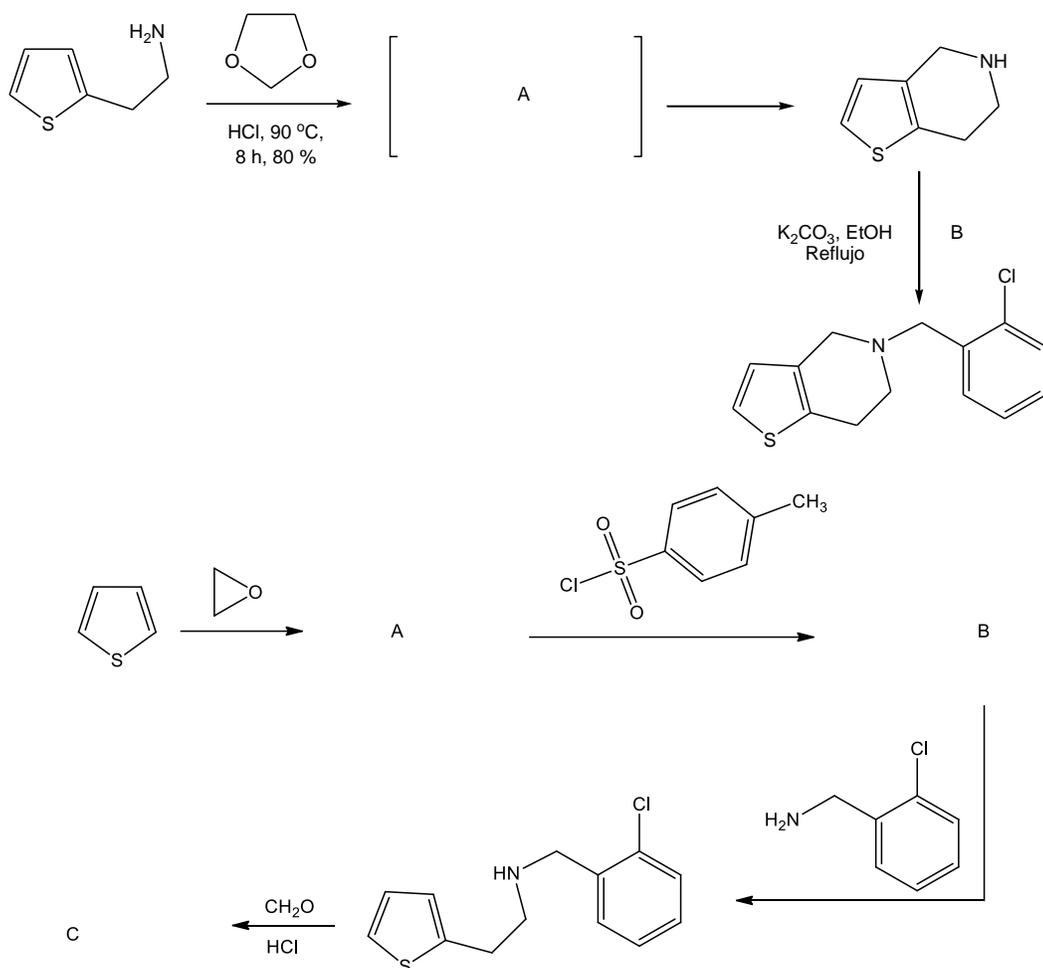
e) ¿Cuál es la estructura de la nitfursemizona?, un antiprotozoario, que fue obtenido con los siguientes reactivos: (Ref. 54)



f) Complete la siguiente secuencia sintética para la obtención del antiinflamatorio tolmetin: (Ref. 55)



g) Complete con las estructuras faltantes de las dos rutas sintéticas que se han propuesto para la síntesis de un antiinflamatorio derivado del tiofeno, la ticlopidina. (Ref. 56)



## Referencias

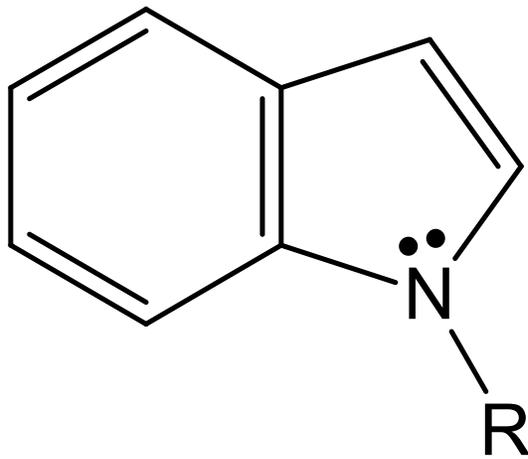
1. I. K. Khanna, R. M. Weier, Y. Yu, P. W. Collins, J. M. Miyashiro, C. M. Koboldt, A. W. Veenhuizen, J. L. Currie, K. Seibert, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* 40(11), 1619-1633, **1997**.
2. G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segal, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* 24, 5277-5288, **2005**.
3. H. Veisi, *Tetrahedron Lett.* 51(16), 2109-2114, **2010**.
4. F. Stauffer, R. Neier, *Org. Lett.* 2(23), 3535-3537, **2000**.
5. C. E. Hewton, M. C. Kimber, D. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.* 43(17), 3199-3201, **2002**.
6. H. García, B. Flores, F. León, J. M. Méndez, *Rev. Soc. Quím. Méx.* 40(1), 27-32, **1996**.
7. A. W. Trautwein, R. D. Süßmuth, G. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8(17), 2381-2384, **1998**.
8. G. Mross, E. Holtz, P. Langer, *J. Org. Chem.* 71(21), 8045-8049, **2006**.
9. J. A. Bastian, T. D. Lash, *Tetrahedron* 54(23), 6299-6310, **1998**.
10. M. R. Koparir, A. Cansiz, A. Çetin, *Heteroat. Chem.* 16(6), 503-506, **2005**.
11. H. Carpio, E. Galeazzi, R. Greenhouse, A. Guzmán, E. Velarde, Y. Antonio, F. Franco, A. Leon, V. Pérez, R. Salas, D. Valdés, J. Ackrell, D. Cho, P. Gallegra, O. Halpern, R. Koehler, M. L. Maddox, J. M. Muchowski, A. Prince, D. Tegg, T. C. Thurber, A. R. van Horn, D. Wren, *Can. J. Chem.* 60(18), 2295-2312, **1982**.
12. A. J. Castro, D. D. Giannini, W. F. Greenlee, *J. Org. Chem.* 35(8), 2815-2816, **1970**.
13. A. Traversone, W. K.-D. Brill, *Tetrahedron Lett.* 48(20), 3535-3538, **2007**.
14. M. W. Roomi, S. F. MacDonald, *Can. J. Chem.* 48(11), 1689-1697, **1970**.
15. R. E. Bambury, L. F. Miller, *J. Heterocycl. Chem.* 7, 269-273, **1970**.

16. P. Nagafuji, M. Cushman, *J. Org. Chem.* 61(15), 4999-5003, **1996**.
17. R. P. Jimenez, M. Parvez, T. C. Sutherland, R. J. Viccars, *Eur. J. Org. Chem.* 32, 5635-5646, **2009**.
18. C. F. Candy, R. Alan Jones, P. H. Wright, *J. Chem. Soc. C* 2563-2567, **1970**.
19. M. A. Keegstra, A. J. A. Klomp; L. Brandsma, *Synth. Commun.* 20(21), 3371-3374, **1990**.
20. A. R. Katritzky, A. V. Vakulenko, J. Sivapackiam, B. Draghici, R. Damavarapu, *Synthesis* 5, 699-706, **2008**.
21. J. Meinwald, Y. C. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* 88(6), 1305-1310, **1966**.
22. L. I. Belen'kii, T. G. Kim, I. A. Suslov, N. D. Chuvylkin, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* 54(4), 853-863, **2005**.
23. H. Gilman, R. R. Burtner, *J. Am. Chem. Soc.* 55(7), 2903-2909, **1933**.
24. M. Kakushima, P. Hamel, R. Frenette, J. Rokach, *J. Org. Chem.* 48(19), 3214-3219, **1983**.
25. J. K. Laha, S. Dhanalekshmi, M. Taniguchi, A. Ambroise, J. S. Lindsey, *Org. Process Res. Dev.* 7(6), 799-812, **2003**.
26. M.-S. Choi, *Tetrahedron Lett.* 49(49), 7050-7053, **2008**.
27. B. A. Keay, *Chem. Soc. Rev.* 28, 209-215, **1999**.
28. F. Faigl, B. Vas-Feldhoffer, M. Kubinyi, K. Pál, G. Tárkányi, M. Czugler, *Tetrahedron: Asymmetry* 20(1), 98-103, **2009**.
29. K. Liu, H. Lu, L. Hou, Z. Qi, C. Teixeira, F. Barbault, B.-T. Fan, S. Liu, S. Jiang, L. Xie, *J. Med. Chem.* 51(24), 7843-7854, **2008**.
30. L. Fu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.* 49(52), 7352-7354, **2008**.
31. A. Herath, N. D. P. Cosford, *Org. Lett.* 12(22), 5182-5186, **2010**.
32. G. Wang, Z. Guan, R. Tang, Y. He, *Synth. Commun.* 40(3), 370-377, **2010**.
33. E. Holtz, P. Langer, *Synlett* 10, 1805-1807, **2004**.
34. G. Blay, I. Fernández, A. Monleón, J. R. Pedro, C. Vila, *Tetrahedron* 65(45), 9264-9270, **2009**.
35. I. O. Landek, D. Pešić, P. Novak, B. Stanić, K. Nujić, M. Merćep, M. Mesić, *Heterocycles* 78(10), 2489-2507, **2009**.
36. S. K. De, *Synth. Commun.* 38(16), 2768-2774, **2008**.
37. R. K. Bellingham, J. S. Carey, N. Hussain, D. O. Morgan, P. Oxley, L. C. Powling, *Org. Process Res. Dev.* 8(2), 279-282, **2004**.
38. N. Kaniskan, D. Elmali, P. U. Civcir, *Arkivoc* xii, 17-29, **2008**.
39. A. Gopalan, P. Magnus, *J. Org. Chem.* 49(13), 2317-2321, **1984**.
40. G. Yin, Z. Wang, A. Chen, M. Gao, A. Wu, Y. Pan, *J. Org. Chem.* 73(9), 3377-3383, **2008**.
41. B. Vanderhaegen, H. Neven, L. Daenen, K. J. Verstrepen, H. Verachtert, G. Derdelinckx, *J. Agric. Food Chem.* 52(6), 1661-1668, **2004**.
42. B. Lj. Milić, M. Piletić, *Food Chem.* 13(3), 165-180, **1984**.
43. X. Chen, R. L. Elsenbaumer, *Tetrahedron Lett.* 50(27), 3746-3749, **2009**.
44. G. Cerihelli, M. E. Crestoni, S. Fornarini, *Gazz. Chim. Ital.* 120, 749-755, **1990**.
45. S. Malancona, J. I. Martin Hernando, B. Attenni, J. M. Ontoria, F. Narjes, *Tetrahedron Lett.* 50(14), 1625-1628, **2009**.
46. M. Herrlich, N. Hampel, H. Mayr, *Org. Lett.* 3(11), 1629-1632, **2001**.
47. H. J. Anderson, *Can. J. Chem.* 35(1), 23-29, **1957**.
48. B. L. Bray, P. H. Mathies, R. Naef, D. R. Solas, T. T. Tidwell, D. R. Artis, J. M. Muchowski, *J. Org. Chem.* 55(26), 6317-6328, **1990**.
49. J. M. Brittain, R. A. H. Jones, J. Sepulveda Arques; T. Aznar Saliente, *Synth. Commun.* 12(3), 231-248, **1982**.
50. M. T. DuPriest, P. W. Zinke, R. E. Conrow, D. Kuzmich, A. P. Dantanarayana, S. J. Sproull, *J. Org. Chem.* 62(26), 9372-9375, **1997**.
51. C. Gillet, G. Lambelin, J. Roba, N. P. Buu-Hoi, *Ger. Patent* 2,261,965, **1973**.
52. J. Lewkowski, *Arkivoc* i, 17-54, **2001**.
53. G. Catoni, C. Galli, L. Mandolini, *J. Org. Chem.* 45(10), 1906-1908, **1980**.
54. a) D. Lednicer, L. A. Mitscher, Chap. 8: Five-Membered Heterocycles, in *The Organic Chemistry of Drug Synthesis* Vol. 2, 238, **1980**. b) C. A. Johnson, *US Patent* 3,253,987, **1966**.

55. J. R. Carson, D. N. McKinstry, S. Wong, *J. Med. Chem.* 14(7), 646-647, **1971**.

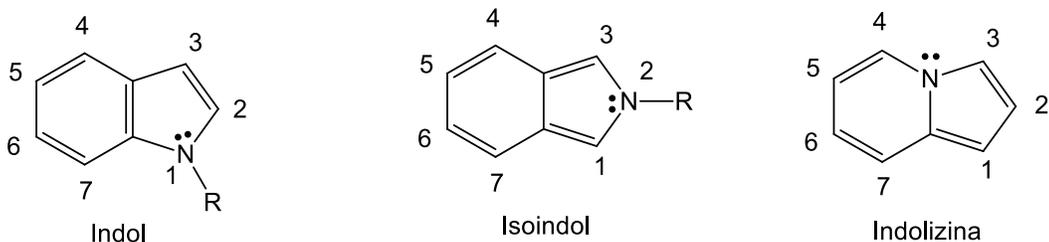
56. a) J. P. Maffrand, F. Eloy, *Eur. J. Med. Chem.* 9(5), 483-486, **1974**. b) E. Braye, *US Patent* 4,127,580, **1978**.

# Indoles



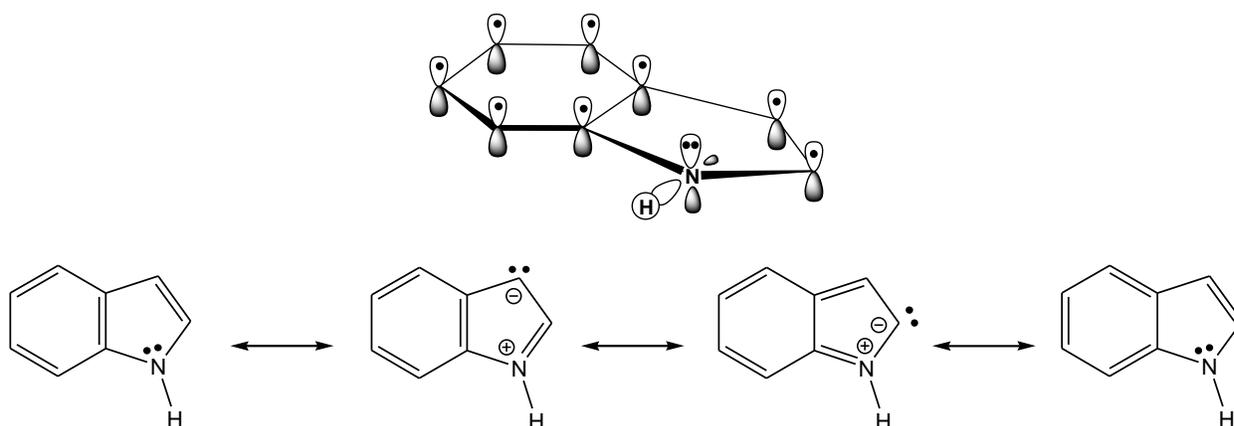
## Indoles

Los tipos de heterociclos aromáticos en los cuales un anillo de benceno está fusionado a un anillo de pirrol tanto en las posiciones 2,3 y 3,4 son el indol, isoindol e indolizina respectivamente.

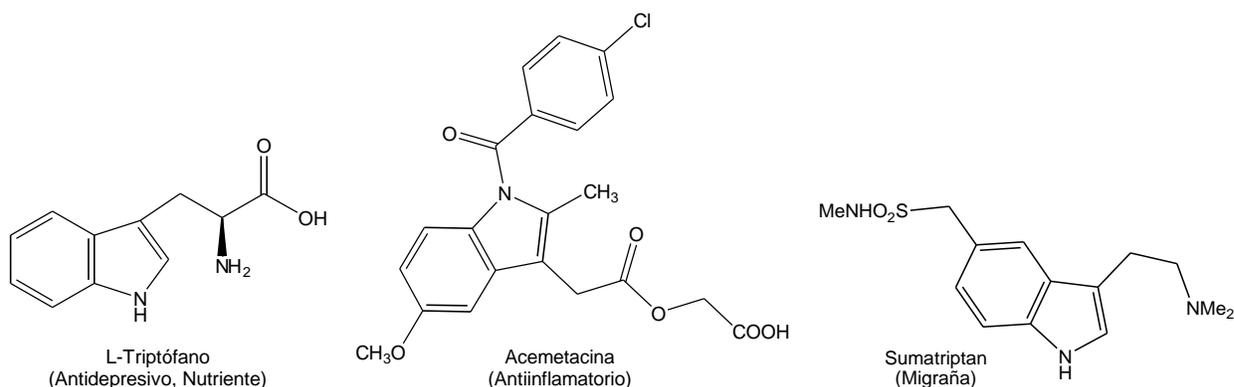


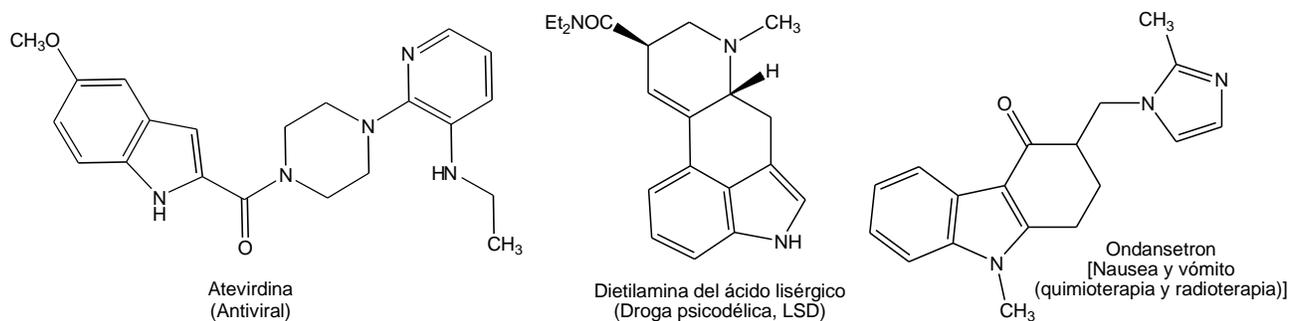
De este tipo de compuestos el más estudiado es el indol, ya que en la naturaleza la unidad indólica se presenta en una gran variedad de estructuras con actividades fisiológicas importantes.

Entre las estructuras resonantes que presenta el sistema indólico, las más importantes son aquellas donde la densidad electrónica se encuentra sobre el anillo de 5 miembros, ya que en las demás estructuras resonantes hay una gran separación de carga además de romper la aromaticidad bencenoide. El par de electrones no enlazado del heteroátomo forma parte del sistema aromático y no está disponible para su protonación.

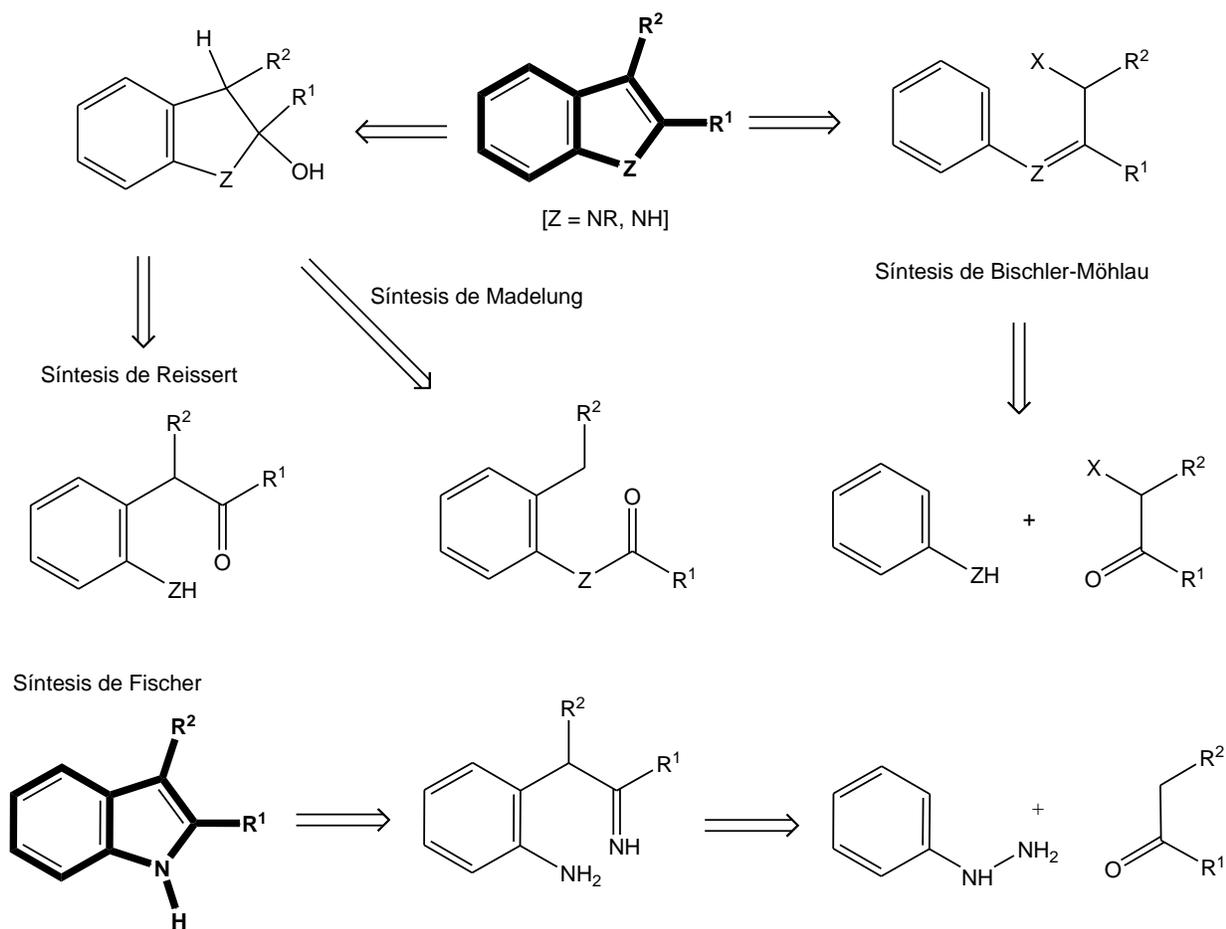


## Algunos derivados de interés



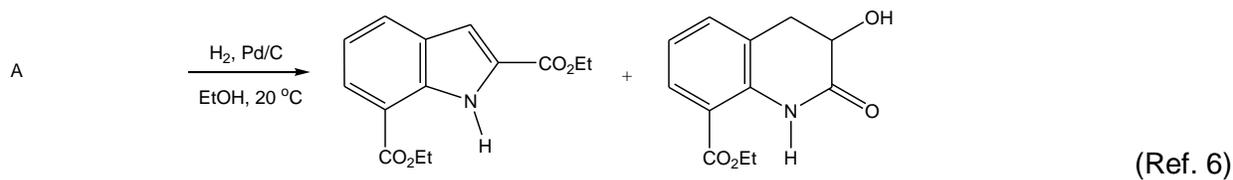
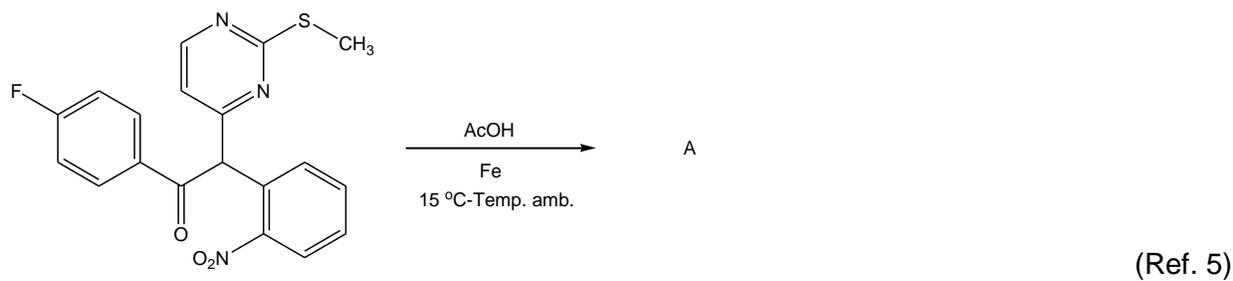
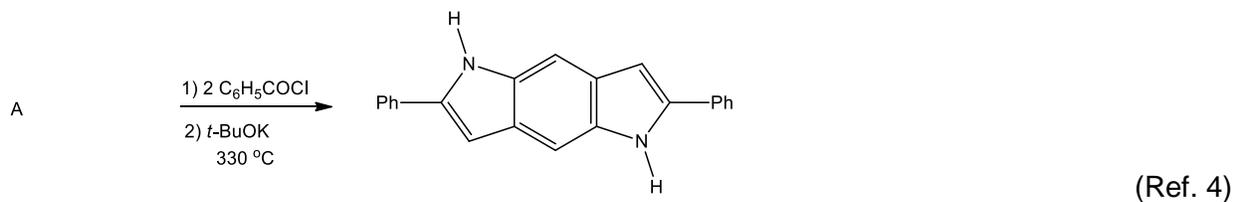
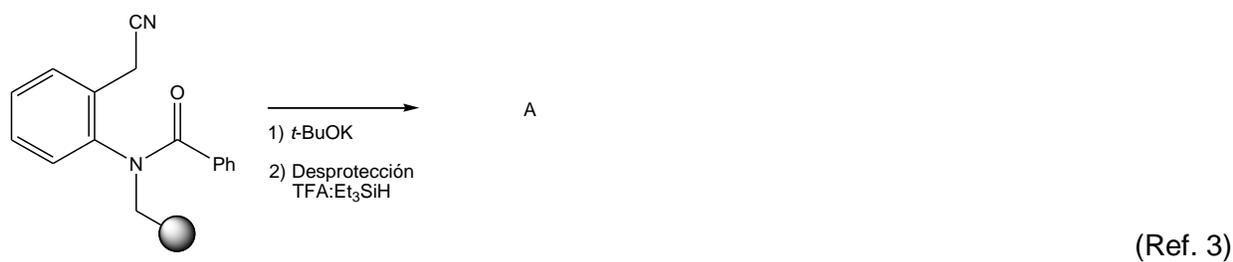
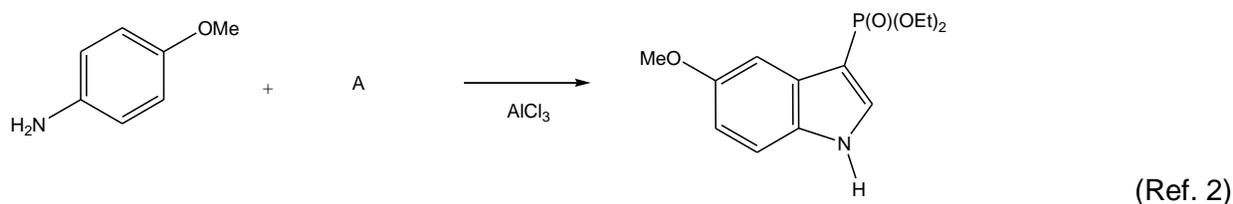
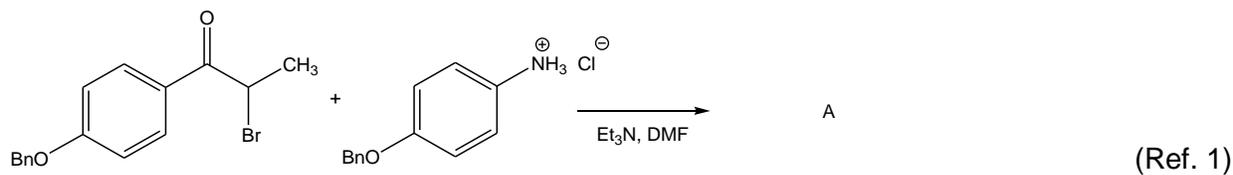


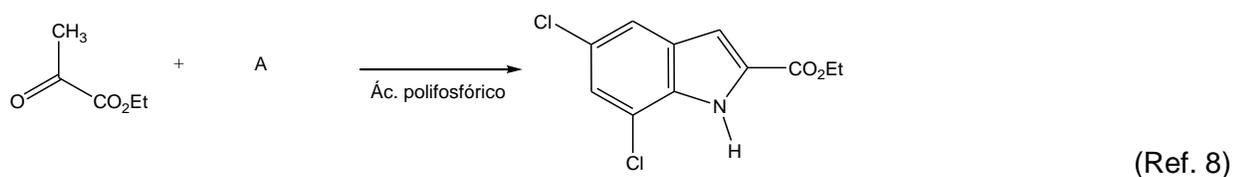
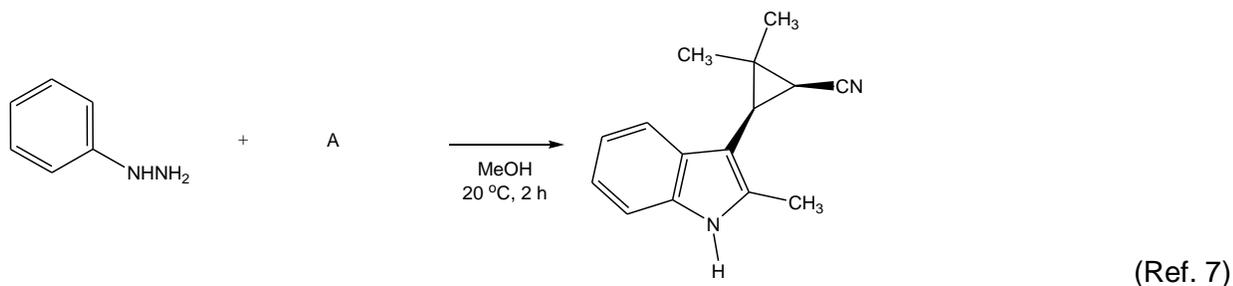
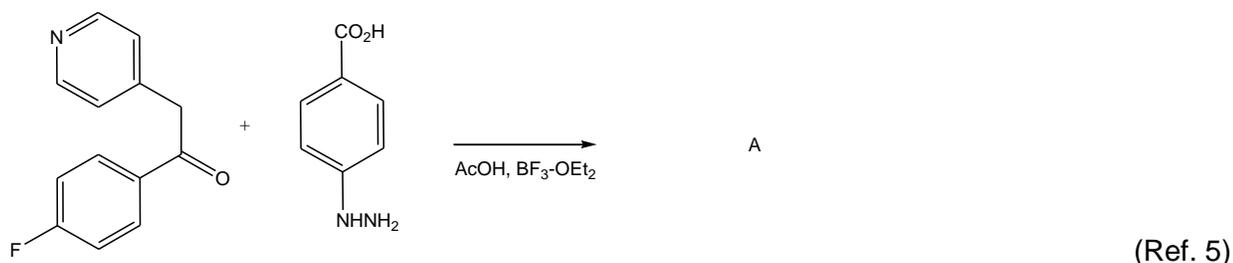
### Síntesis de indoles



Algunas síntesis de indoles son: a) Síntesis de Bischler-Möhlau, a partir de una arilamina y un compuesto  $\alpha$ -halocarbonílico; b) Síntesis de Madelung, a partir de la ciclación de una *N*-(2-alkilaryl)amida; c) Síntesis de Reissert, a partir de la ciclación de un compuesto  $\alpha$ -(2-aminoaryl)carbonílico; d) Síntesis de Fischer, a partir de la condensación de un derivado de arilhidracina con un compuesto carbonílico.

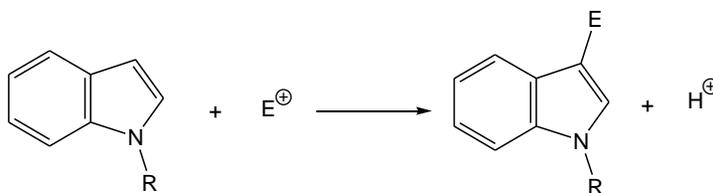
Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:



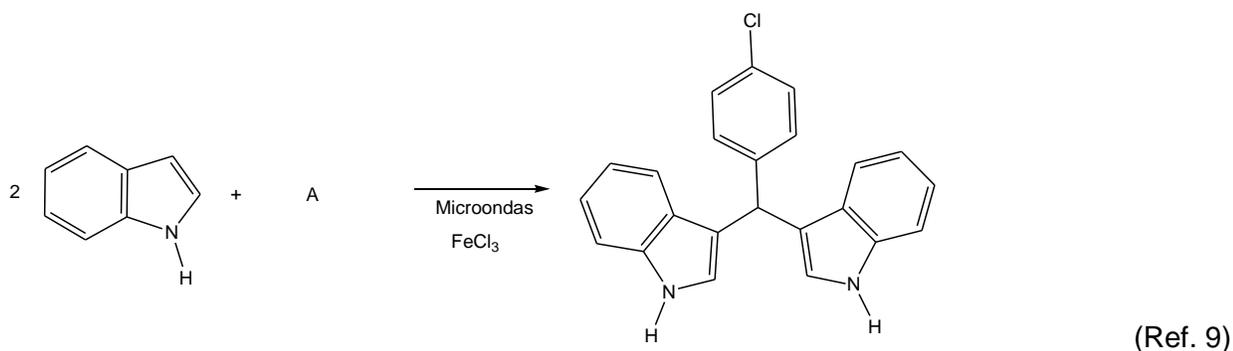


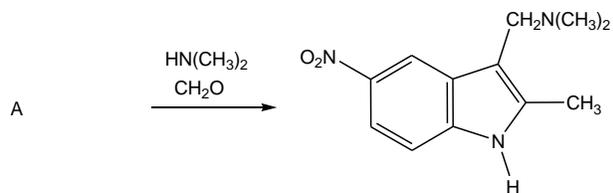
### Reactividad frente a electrófilos

Los indoles llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática sobre las posiciones 2 y 3, siendo la sustitución sobre la posición 3 más regioselectiva; el anillo del heterociclo es más rico en densidad electrónica comparado con el anillo de benceno. Pero si hay un grupo atractor de densidad electrónica en la posición 3 del anillo heterocíclico, la sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo en el anillo de benceno.

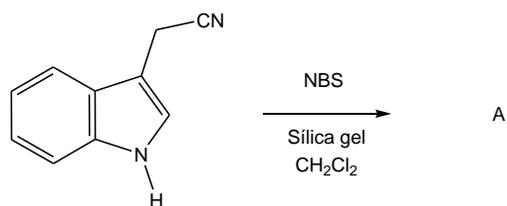


**Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:**

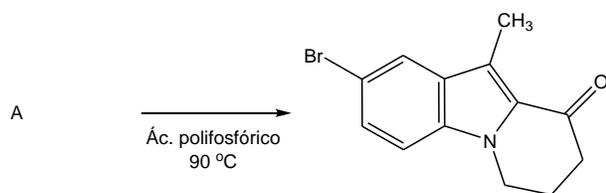




(Ref. 10)



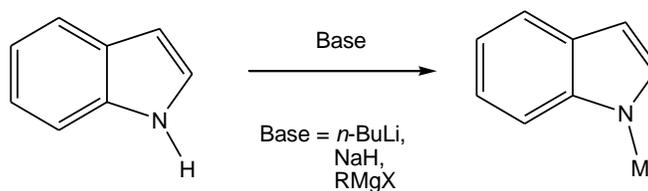
(Ref. 11)



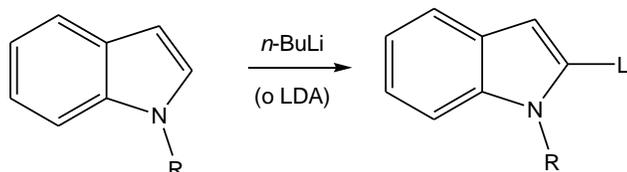
(Ref. 12)

### Formación de aniones

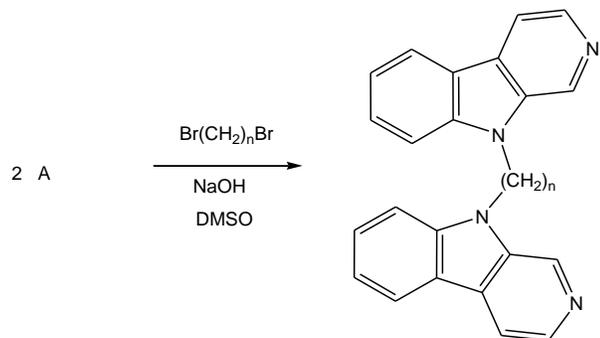
El indol puede desprotonarse, el hidrógeno N-H es el más ácido, formándose el anión indolilo que puede reaccionar con electrófilos. Si la sal de este anión es con un metal del grupo 1, se forma un indol *N*-sustituido; pero si es una sal de magnesio se lleva a cabo en C-3.



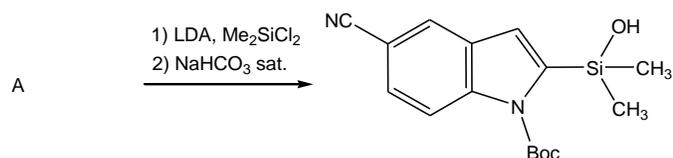
En el caso de indoles *N*-sustituidos, el hidrógeno más ácido es el que se encuentra en C-2, por lo que la reacción con una base genera un anión en esta posición que puede reaccionar con electrófilos.



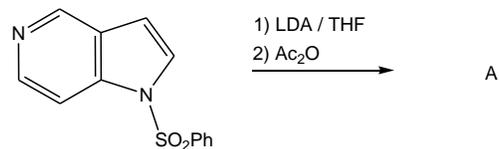
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



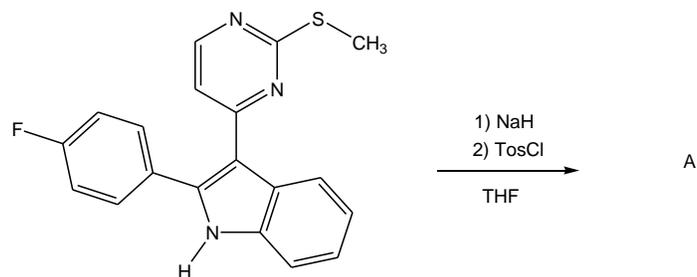
(Ref. 13)



(Ref. 14)



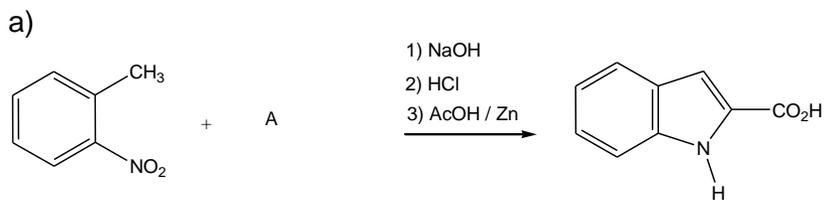
(Ref. 15)



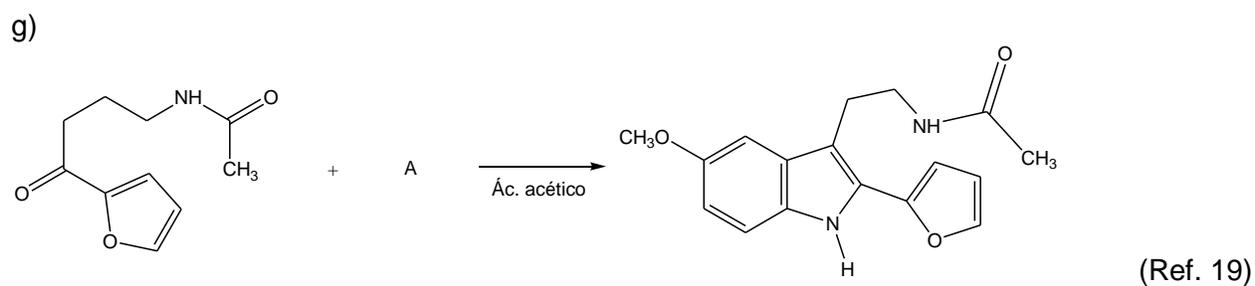
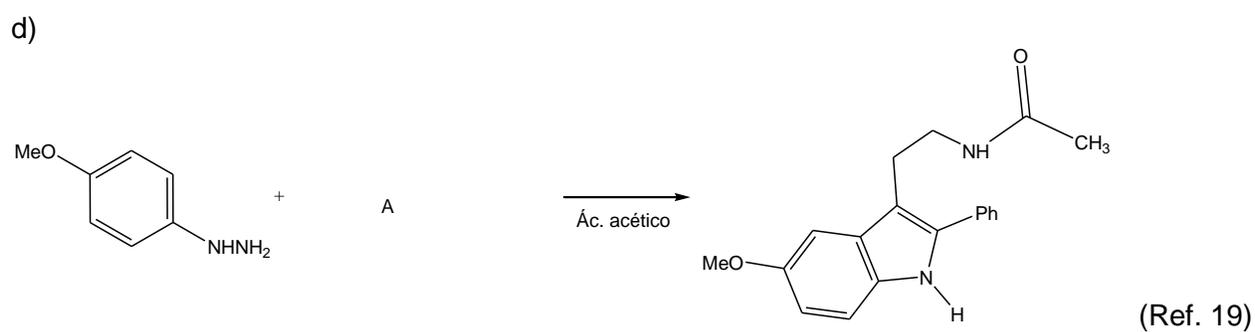
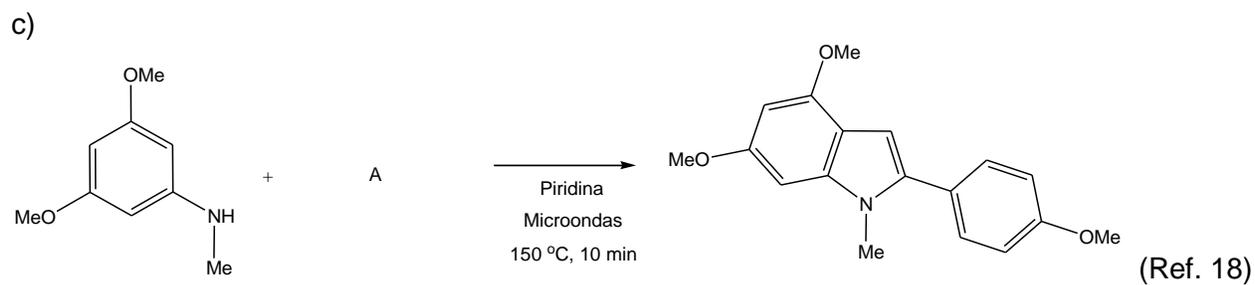
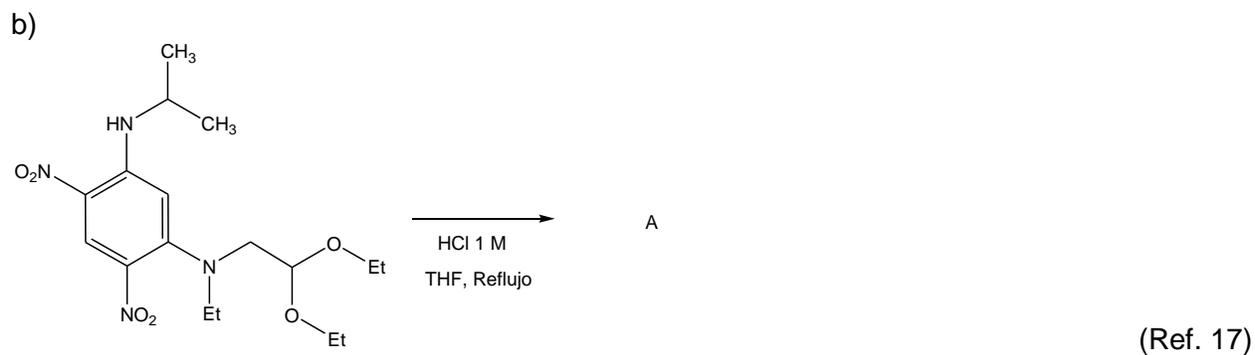
(Ref. 5)

## Ejercicios

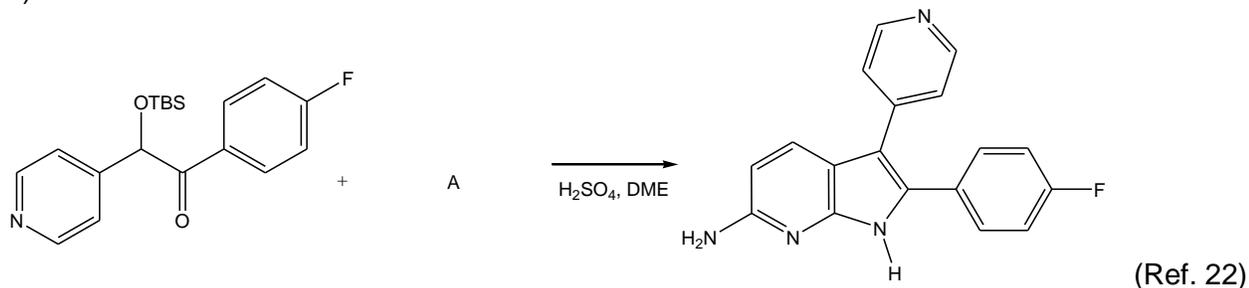
1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.



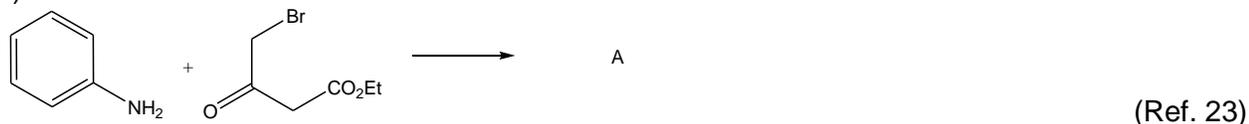
(Ref. 16)



h)



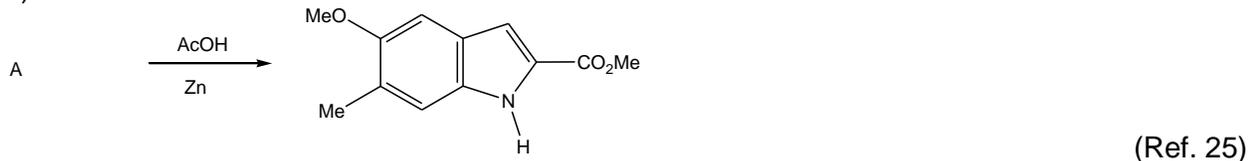
i)



j)

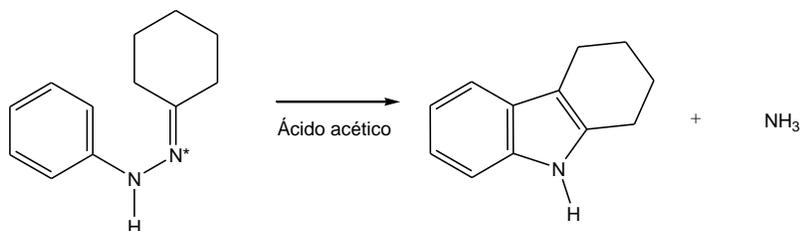


k)



## 2. Resuelva los siguientes problemas.

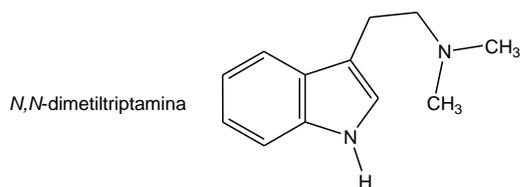
a) En la síntesis de indoles de Fischer, una fenilhidrazona se transforma en un indol en medio ácido. De la siguiente transformación indique en dónde queda el nitrógeno marcado isotópicamente.



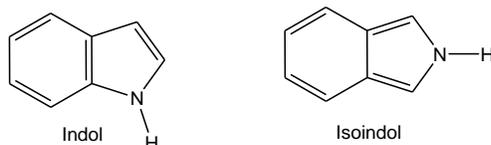
b) De los sistemas aromáticos benzofurano, indol y benzotiofeno se dice que la posición 2 y 3 muestran gran densidad electrónica. Explique esta observación con estructuras resonantes.

c) El indol y sus derivados se encuentran ampliamente representados en compuestos de origen natural y sintético. Busque y dibuje la estructura de cuatro compuestos indólicos con aplicaciones biológicas e industriales.

d) ¿Cuál átomo de nitrógeno es más básico en el alcaloide indólico *N,N*-dimetiltriptamina (un alucinógeno)? Explique.



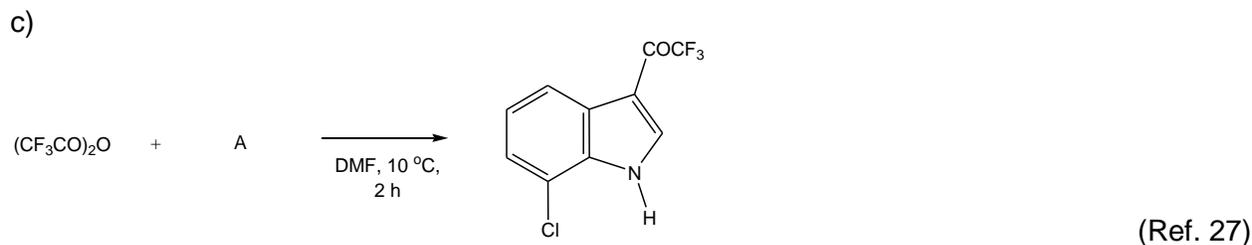
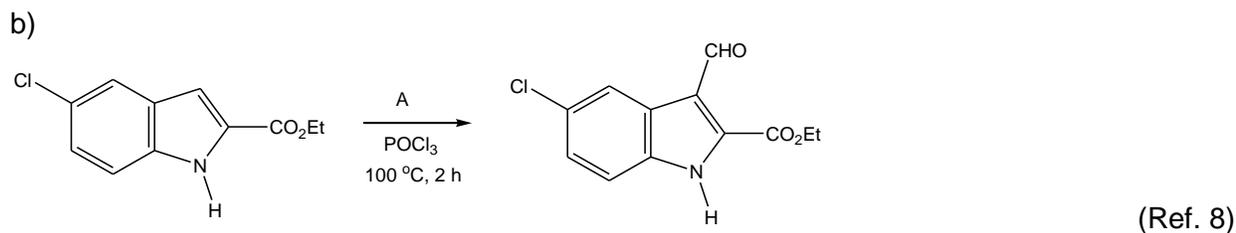
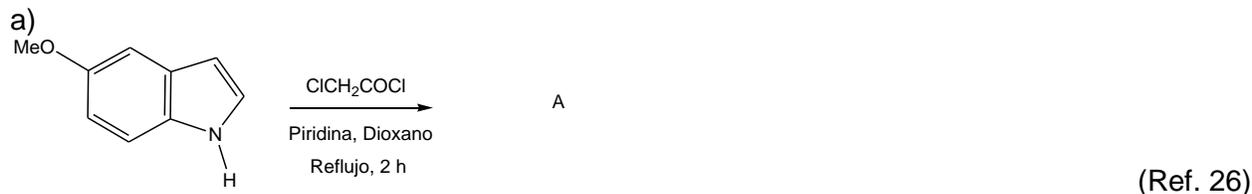
e) A diferencia de la quinolina y la isoquinolina, las cuales son de estabilidad comparable, los compuestos indol e isoindol son muy diferentes entre sí. ¿Cuál es más estable? Explique la razón de su elección.

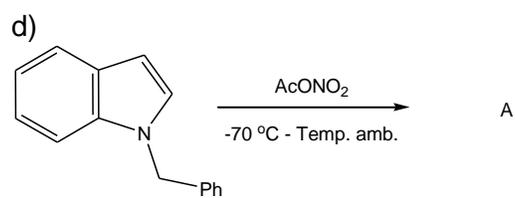


f) En la síntesis de Fischer cuando se usa una fenilhidrazona de una cetona asimétrica, se pueden obtener dos productos isoméricos. Ejemplifique esta reacción utilizando la butan-2-ona, indique cuál es el producto mayoritario y explique la razón de su elección.

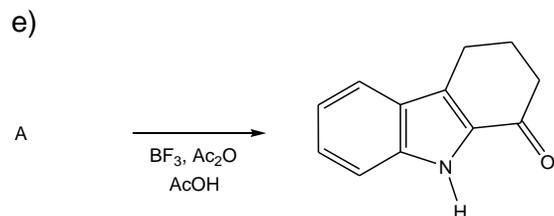
g) ¿Cómo podría preparar a partir del indol: i) 3-formilindol; ii) 3-(2-nitroetil)indol; iii) 3-dimetilaminometilindol?

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

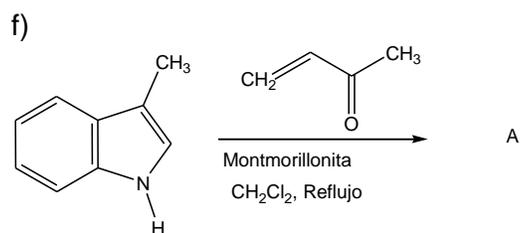




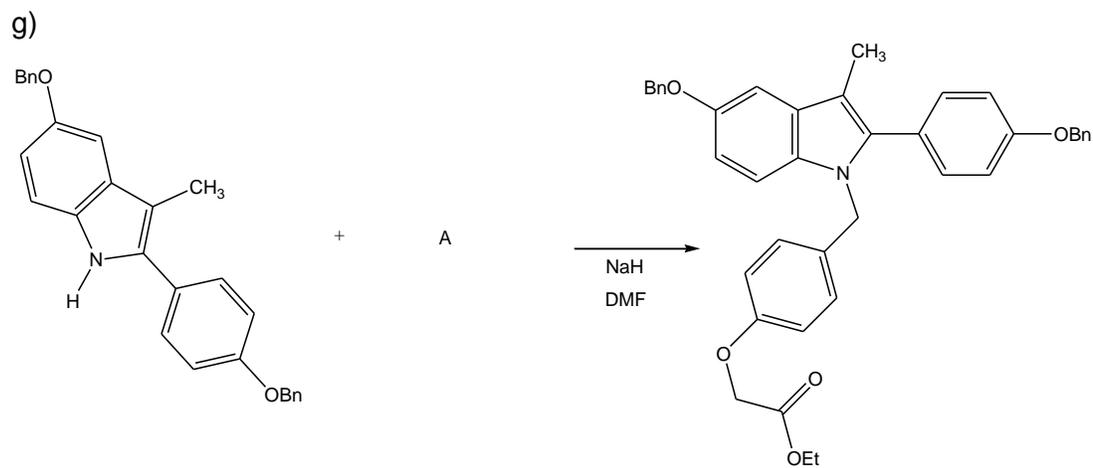
(Ref. 28)



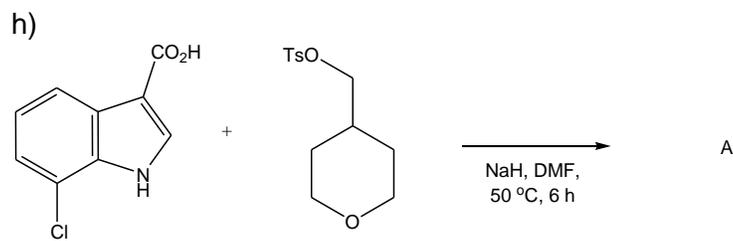
(Ref. 29)



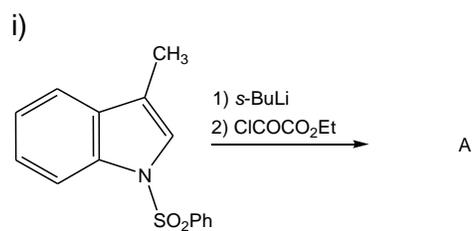
(Ref. 30)



(Ref. 1)

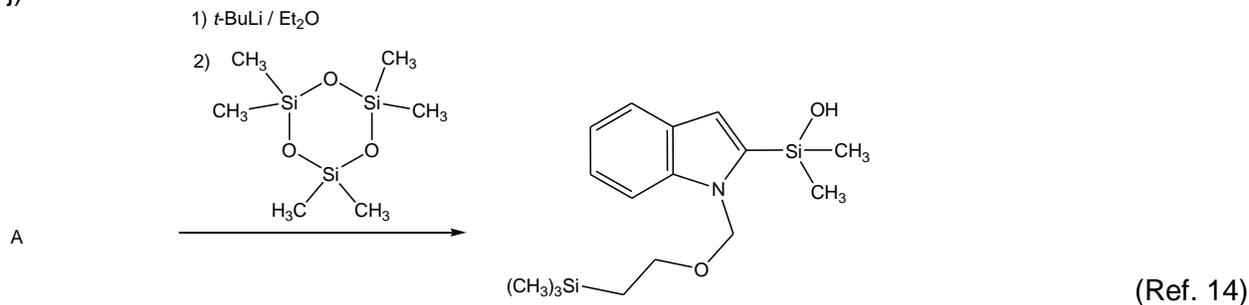


(Ref. 27)



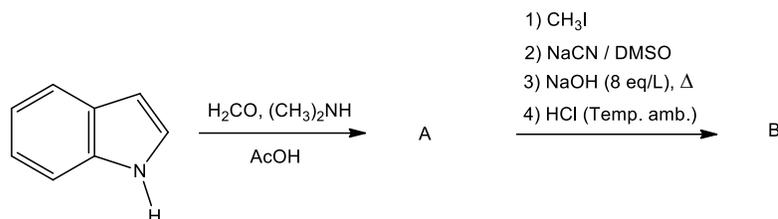
(Ref. 28)

j)

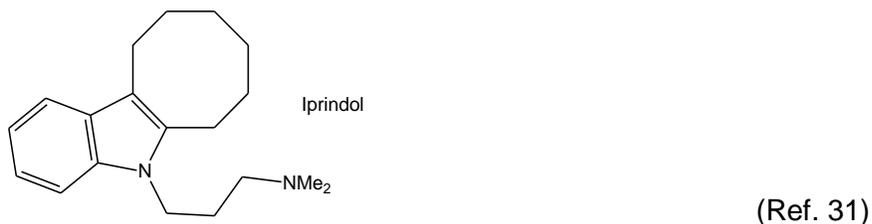


4. Realice los siguientes problemas.

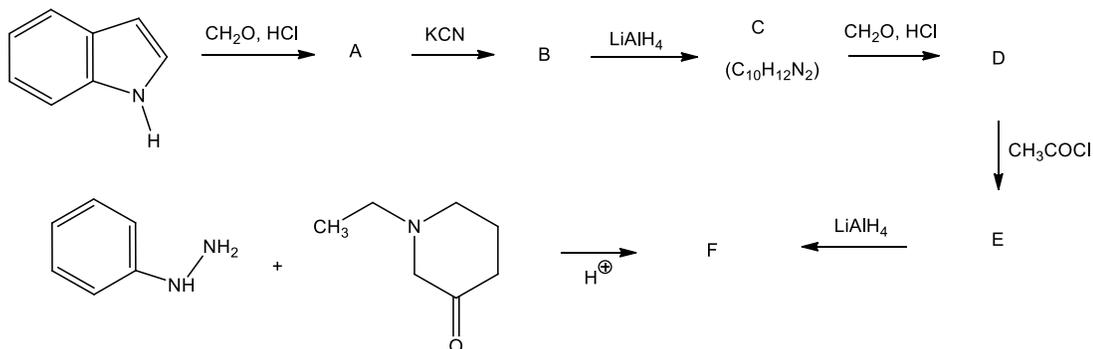
a) Complete la siguiente secuencia sintética.



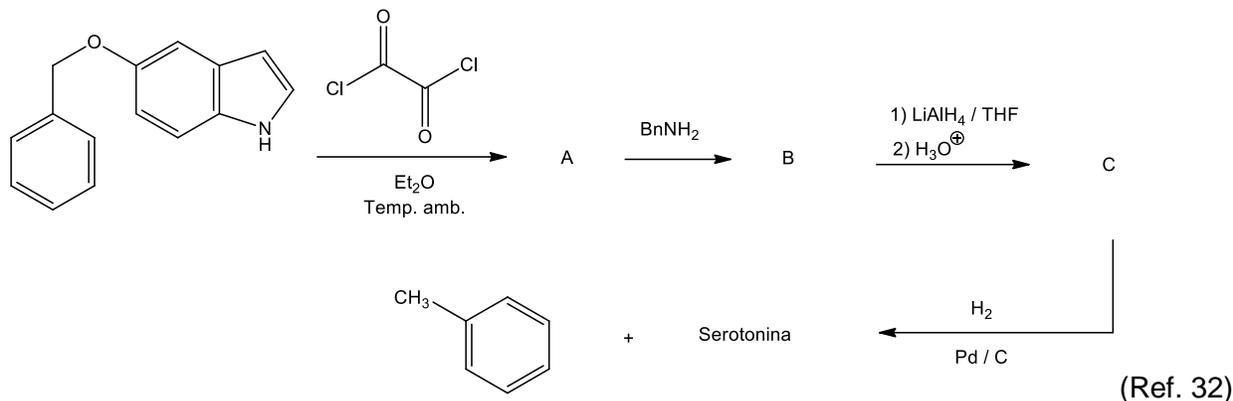
b) Diseñe una síntesis para el fármaco siguiente que se usa como antidepresivo a partir de fenilhidracina.



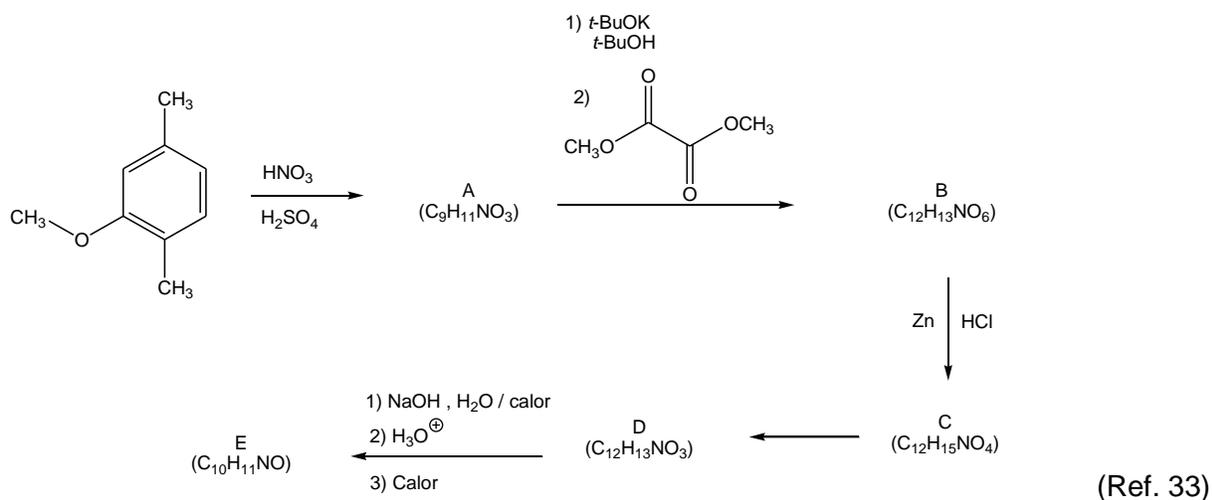
c) El compuesto F de fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ , se puede obtener, en principio, por las siguientes dos rutas alternativas. Proponga la estructura de dicho compuesto y de los intermediarios implicados en la primera ruta sintética:



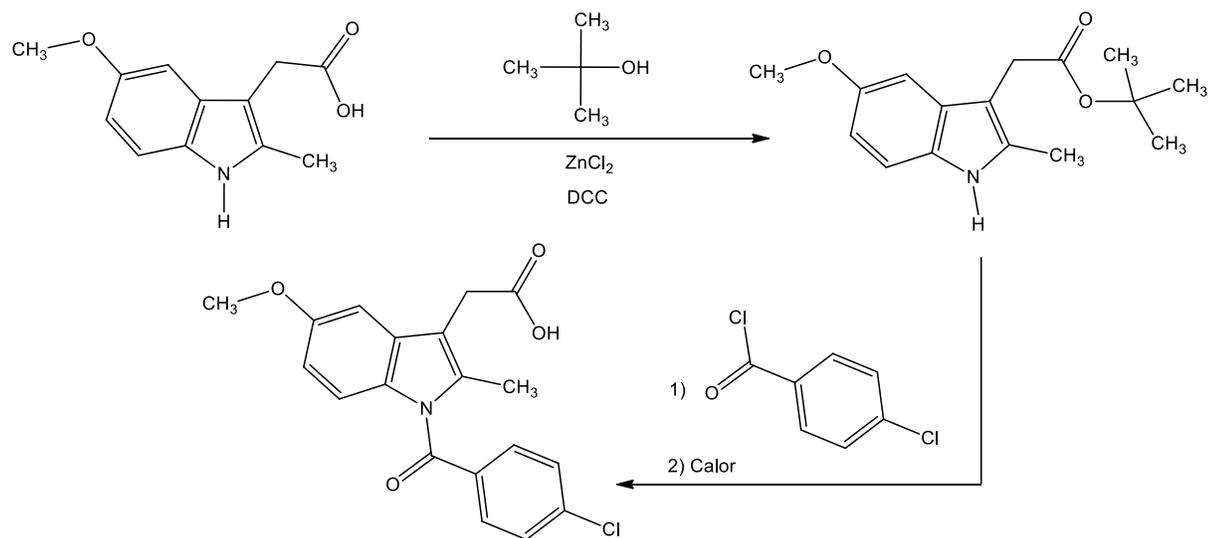
d) Complete la siguiente secuencia sintética.



e) Complete la siguiente secuencia sintética.

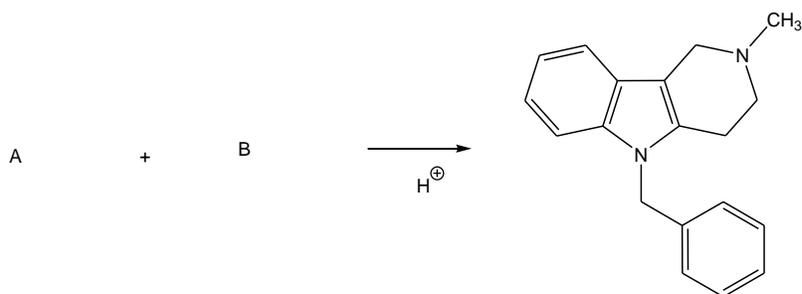


f) Proponga el mecanismo de las reacciones para la obtención del antiinflamatorio indometacina. (Ref. 34)

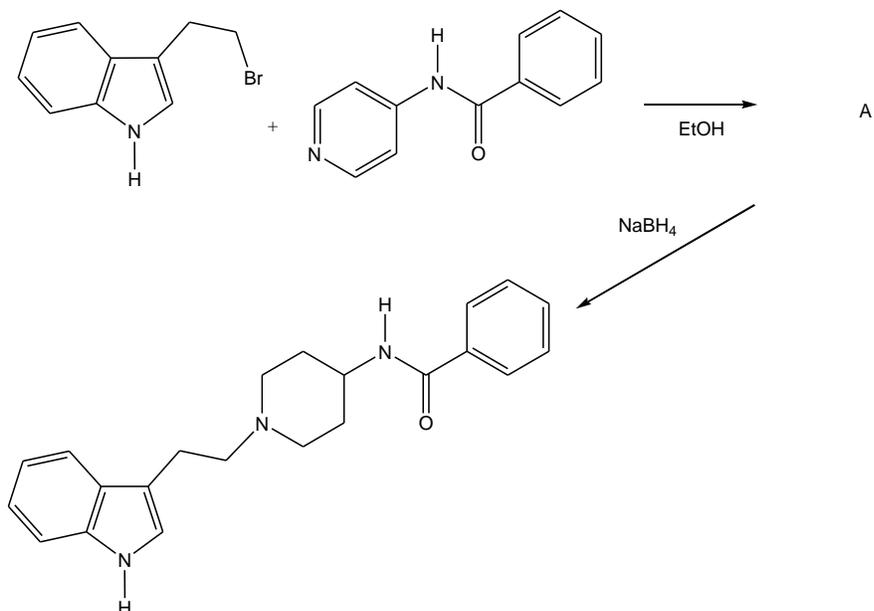


g) ¿Cuáles son los reactivos para sintetizar la mebidrolina en un solo paso sintético?

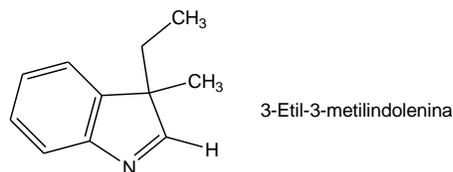
(Ref. 35)



h) Dibuje la estructura del intermediario que se obtiene en la síntesis del antihipertensivo indoramina. (Ref. 36)



i) Cuando la 3-etil-3-metilindolenina ( $C_{11}H_{13}N$ ) se hace reaccionar con ácido clorhídrico y calor, se obtienen dos productos ( $C_{11}H_{13}N$ ), los cuales como se puede ver son isómeros del producto original. Deduzca sus estructuras y proponga mecanismos de reacción razonables que expliquen su formación.

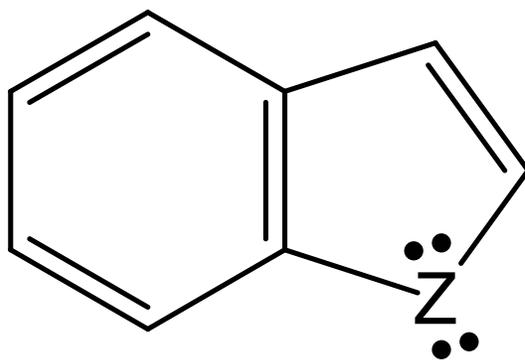


## Referencias

1. C. P. Miller, M. D. Collini, B. D. Tran, H. A. Harris, Y. P. Kharode, J. T. Marzolf, R. A. Moran, R. A. Henderson, R. H. W. Bender, R. J. Unwalla, L. M. Greenberger, J. P. Yardley, M. A. Abou-Gharbia, C. R. Lyttle, B. S. Komm, *J. Med. Chem.* 44(11), 1654-1657, **2001**.
2. Kh. A. Asadov, P. A. Gurevich, E. A. Egorova, R. N. Burangulova, F. N. Guseinov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 39(11), 1521-1522, **2003**.
3. D. A. Wacker, P. Kasireddy, *Tetrahedron Lett.* 43(29), 5189-5191, **2002**.
4. H. Z. Chen, Y. D. Jin, R. S. Xu, B. X. Peng, H. Desseyn, J. Janssens, P. Heremans, G. Borghs, H. J. Geise, *Synth. Met.* 139(2), 529-534, **2003**.
5. A. Scribner, J. A. Moore III, G. Ouvry, M. Fisher, M. Wyvrat, P. Leavitt, P. Liberator, A. Gurnett, C. Brown, J. Mathew, D. Thompson, D. Schmatz, T. Biftu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(5), 1517-1521, **2009**.
6. H. Suzuki, H. Gyoutoku, H. Yokoo, M. Shinba, Y. Sato, H. Yamada, Y. Murakami, *Synlett* 8, 1196-1198, **2000**.
7. O. N. Burchak, A. M. Chibiryayev, A. V. Tkachev, *Russ. Chem. Bull.* 51(7), 1308-1318, **2002**.
8. A. A. El-Gendy, M. M. Said, N. Ghareb, Y. M. Mostafa, E. S. H. El-Ashry, *Arch. Pharm.* 341(5), 294-300, **2008**.
9. M. Xia, S. Wang, W. Yuan, *Synth. Commun.* 34(17), 3175-3182, **2004**.
10. W. E. Noland, L. R. Smith, D. C. Johnson, *J. Org. Chem.* 28(9), 2262-2266, **1963**.
11. A. G. Mistry, K. Smith, M. R. Bye, *Tetrahedron Letters*, 27(9), 1051-1054, **1986**.
12. I. Jirkovsky, G. Santroch, R. Baudy, G. Oshiro, *J. Med. Chem.* 30(2), 388-394, **1987**.
13. M. Wang, D. X. Zheng, M. Gao, G. D. Hutchins, Q.-H. Zheng, *Appl. Radiat. Isot.* 69(4), 678-685, **2011**.
14. S. E. Denmark, J. D. Baird, C. S. Regens, *J. Org. Chem.* 73(4), 1440-1455, **2008**.
15. J.-R. Dormoy, A. Heymes, *Tetrahedron* 49(14), 2885-2914, **1993**.
16. A. Reissert, *Ber.* 30, 1030, **1897**.
17. K. Liu, D. Yin, *Org. Lett.* 11(3), 637-639, **2009**.
18. Y. Vara, E. Aldaba, A. Arrieta, J. L. Pizarro, M. I. Arriortua, F. P. Cossío, *Org. Biomol. Chem.* 6(10), 1763-1772, **2008**.
19. V. G. Nenajdenko, E. P. Zakurdaev, E. V. Prusov, E. S. Balenkova, *Tetrahedron* 60(51), 11719-11724, **2004**.
20. R. R. Bard, J. F. Bunnett, *J. Org. Chem.* 45(8), 1546-1547, **1980**.
21. J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Chem. Soc. Rev.* 36(7), 1120-1132, **2007**.
22. J. R. Henry, J. H. Dodd, *Tetrahedron Lett.* 39(48), 8763-8764, **1998**.
23. G. Morelli, M. L. Stein, *J. Med. Pharm. Chem.* 2(1), 79-90, **1960**.
24. A. V. Kurkin, N. E. Golantsov, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.* 39(1), 74-82, **2003**.
25. G. Leadbetter, D. L. Fost, N. N. Ekwuribe, W. A. Remers, *J. Org. Chem.* 39(24), 3580-3583, **1974**.
26. R. Gitto, L. De Luca, S. Ferro, R. Citraro, G. De Sarro, L. Costa, L. Ciranna, A. Chimirri, *Bioorg. Med. Chem.* 17(4), 1640-1647, **2009**.
27. T. Kiyoi, J. M. Adam, J. K. Clark, K. Davies, A.-M. Easson, D. Edwards, H. Feilden, R. Fields, S. Francis, F. Jeremiah, D. McArthur, A. J. Morrison, A. Prosser, P. D. Ratcliffe, J. Schulz, G. Wishart, J. Baker, R. Campbell, J. E. Cottney, M. Deehan, O. Epemolu, L. Evans, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(6), 1748-1753, **2011**.
28. G. W. Gribble, *Pure Appl. Chem.* 75(10), 1417-1432, **2003**.
29. K. Ishizumi, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 15(6), 863-872, **1967**.
30. Z. Iqbal, A. H. Jackson, K. R. Nagaraja Rao, *Tetrahedron Lett.* 29(21), 2577-2580, **1988**.
31. L. M. Rice, E. Hertz, M. E. Freed, *J. Med. Chem.* 7(3), 313-319, **1964**.
32. M. E. Speeter, W. C. Anthony, *J. Am. Chem. Soc.* 76(23), 6208-6210, **1954**.
33. G. R. Allen Jr., J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.* 30(9), 2897-2904, **1965**.

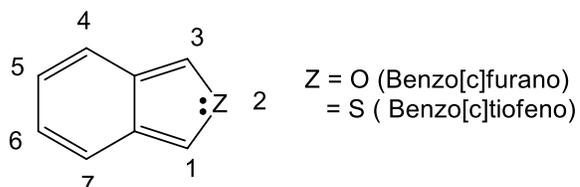
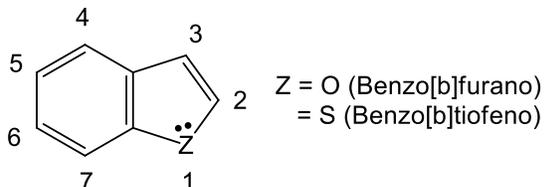
34. T. Y. Shen, T. B. Windholz, A. Rosegay, B. E. Witzel, A. N. Wilson, J. D. Willett, W. J. Holtz, R. L. Ellis, A. R. Matzuk, S. Lucas, C. H. Stammer, F. W. Holly, L. H. Sarett, E. A. Risley, G. W. Nuss, C. A. Winter, *J. Am. Chem. Soc.* 85(4), 488-489, **1963**.
35. U. Hörlein, *Chem. Ber.* 87(4), 463-472, **1954**.
36. J. L. Archibald, J. L. Jackson, *S. African Patent* ZA 6803204, **1969**.

## Benzofuranos y benzotiofenos

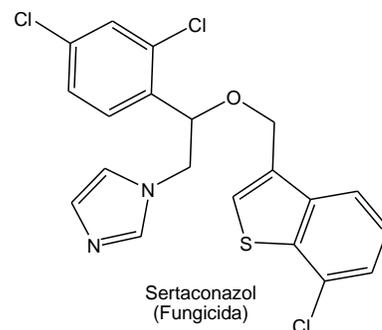
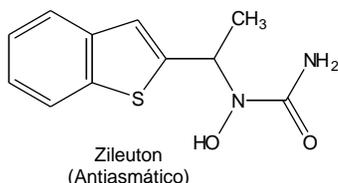
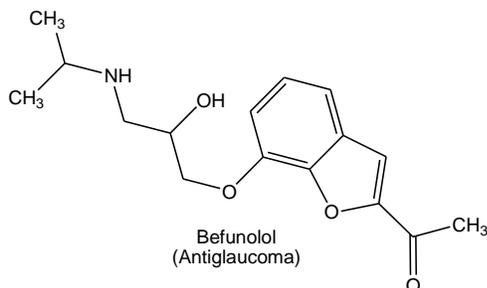
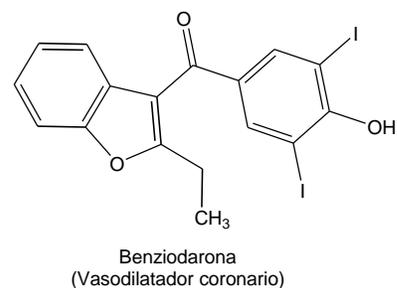
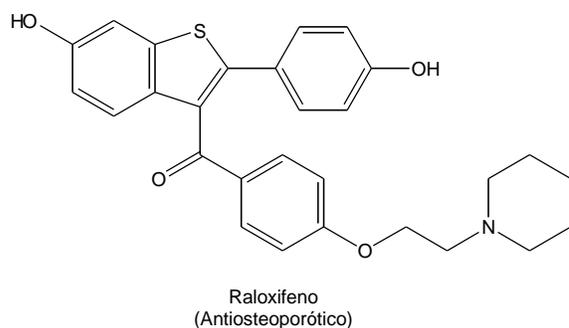
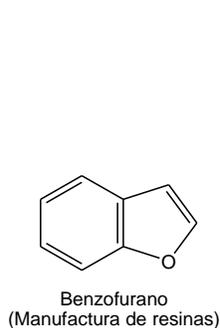


## Benzofuranos y Benzotiofenos

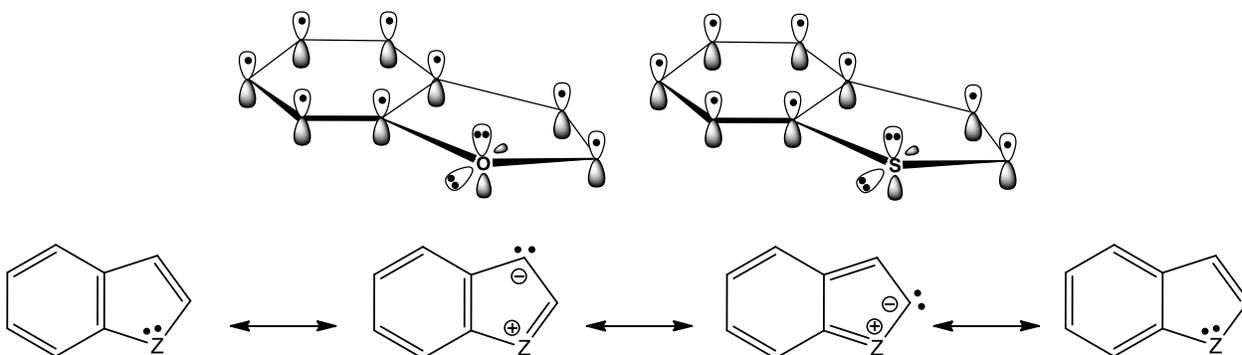
Los tipos de heterociclos aromáticos en los cuales un anillo de benceno está fusionado a un furano y a un tiofeno son el benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, benzo[c]furano y benzo[c]tiofeno, respectivamente. Frecuentemente a este tipo de sistemas fusionados por el enlace b, les llamamos simplemente benzofurano y benzotiofeno.



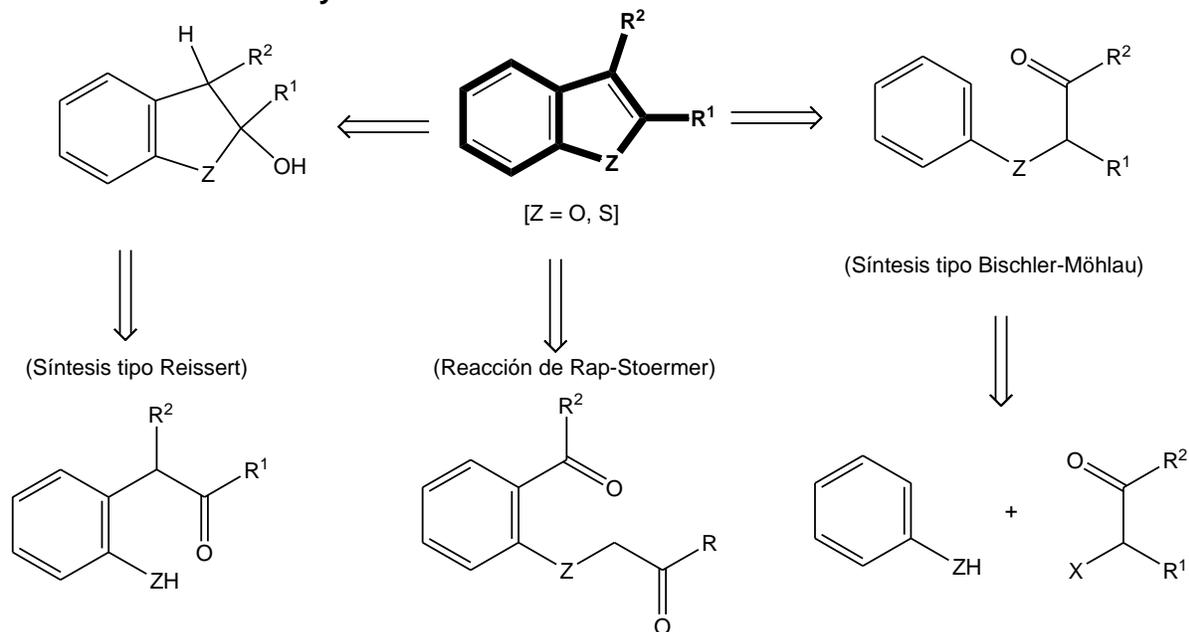
### Algunos derivados de interés



Entre las estructuras resonantes que presentan estos sistemas, las más importantes son aquellas donde la densidad electrónica se encuentra sobre el anillo de 5 miembros, ya que en las demás estructuras resonantes hay una gran separación de carga además de romper la aromaticidad bencenoide. El par de electrones no enlazado del heteroátomo forma parte del sistema aromático.

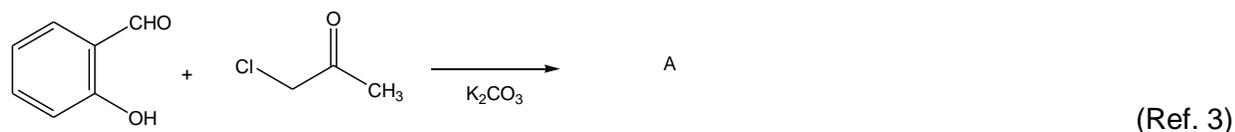
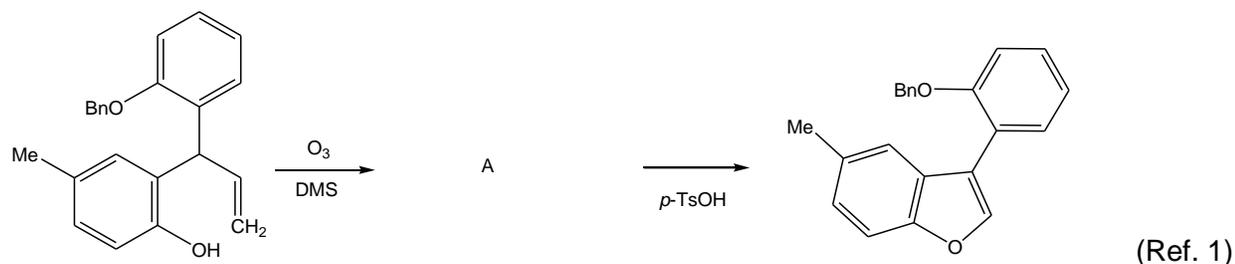


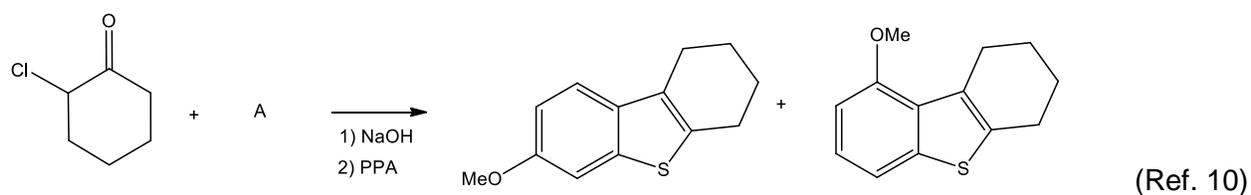
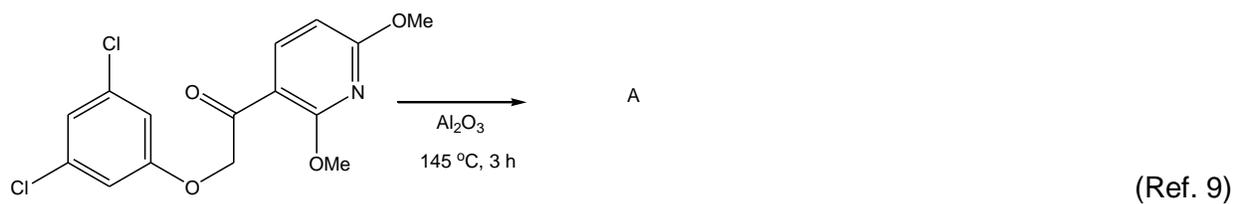
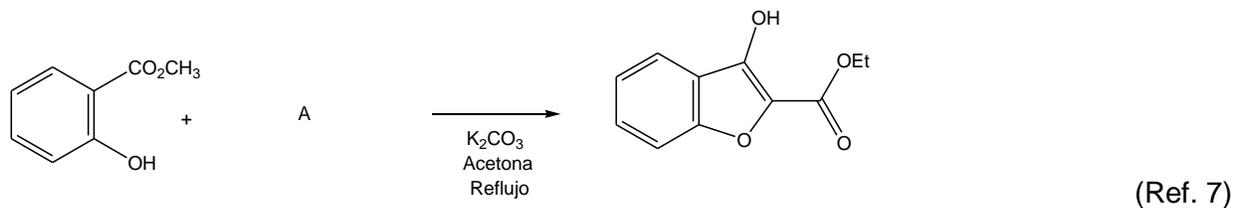
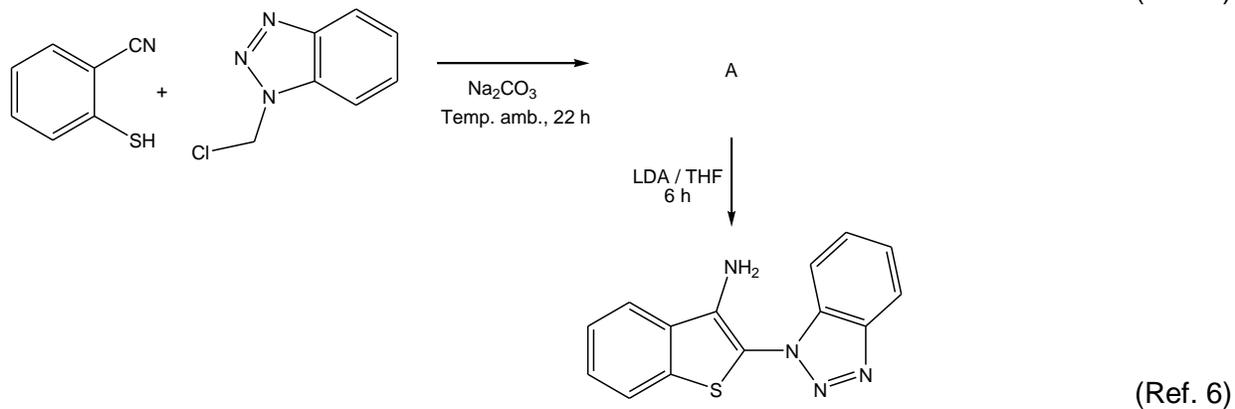
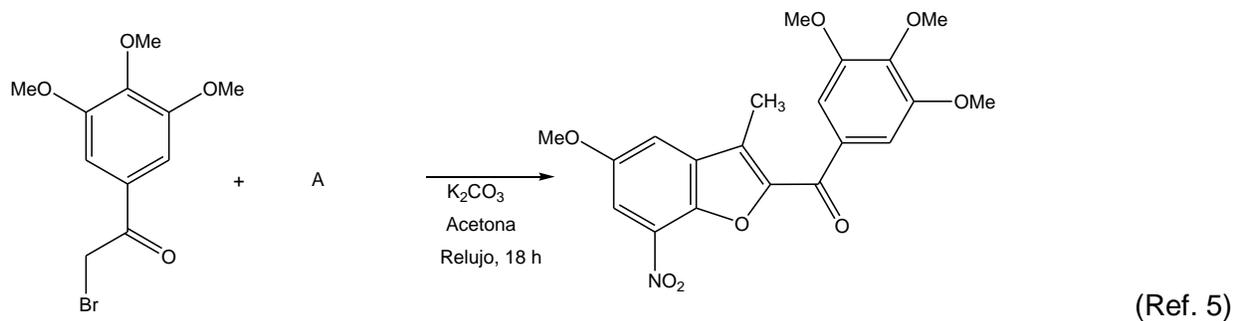
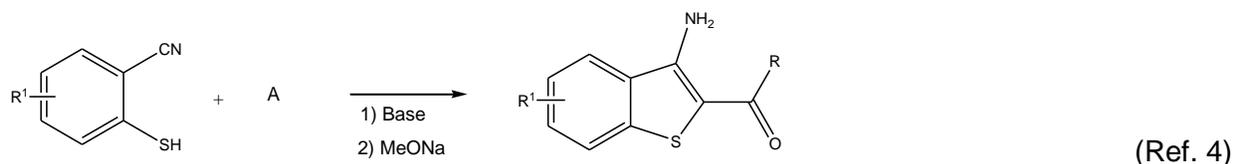
Síntesis de benzofuranos y benzotiofenos

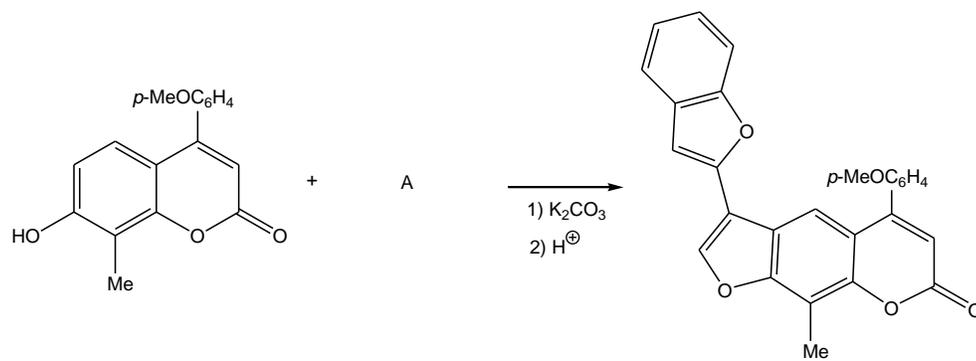


Algunas síntesis de benzofuranos y benzotiofenos generales basadas en la construcción del anillo heterocíclico son similares a las síntesis de indoles: a) Síntesis tipo Reissert, que se utiliza para la obtención de benzofuranos, a partir de la ciclación-deshidratación de compuestos  $\alpha$ -(2-hidroxiaril)carbonílicos; b) A partir de la ciclación-deshidratación de compuestos  $\alpha$ -(2-acilariloxi)- o  $\alpha$ -(2-acilariltiofenoxi)-carbonílicos; c) Síntesis tipo Bischler-Möhlau, a partir de la ciclación-deshidratación de compuestos 2-ariloxi- o 2-ariltiofenoxi-carbonílicos.

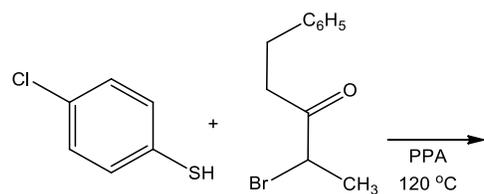
Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:



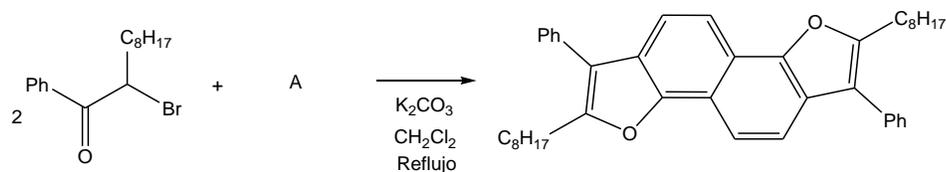




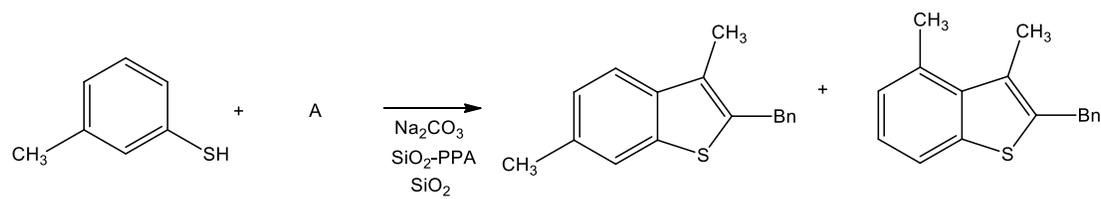
(Ref. 11)



(Ref. 12)



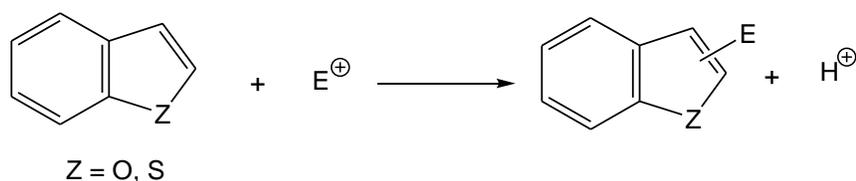
(Ref. 13)



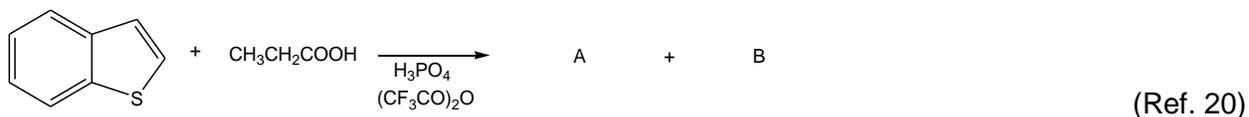
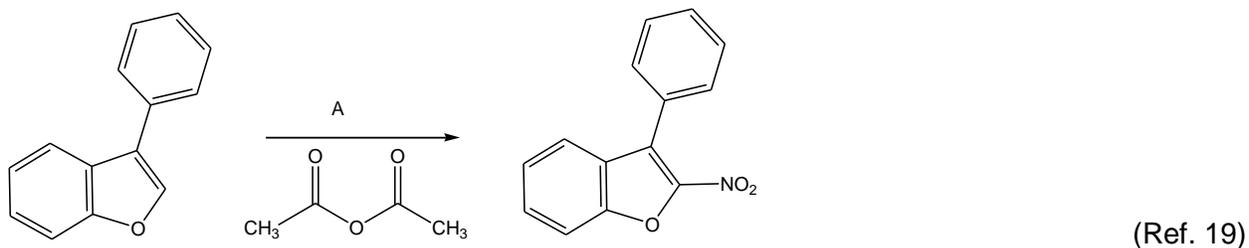
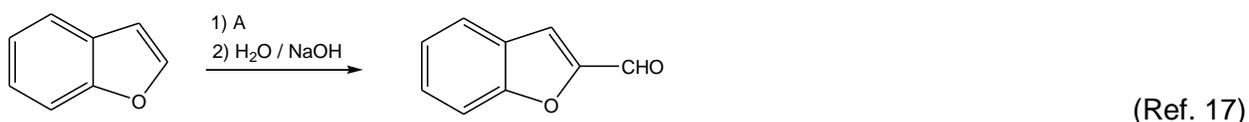
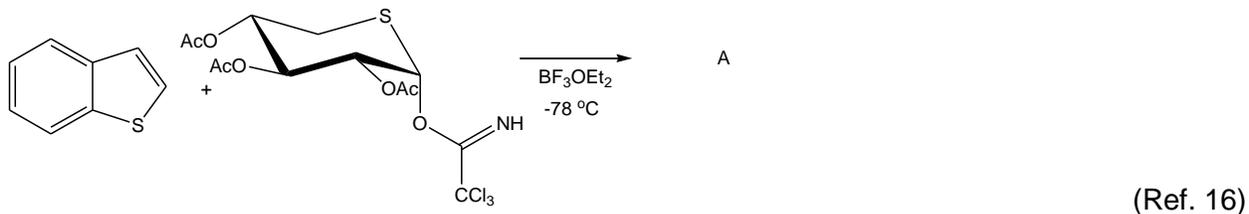
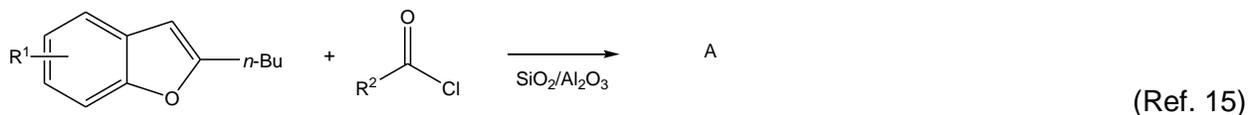
(Ref. 14)

### Reactividad frente a electrófilos

Este tipo de sistemas llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica aromática, el benzofurano principalmente sobre la posición 2 y el benzotiofeno principalmente sobre la posición 3. Estas reacciones son menos regioselectivas que en el indol; pero el anillo heterocíclico es ligeramente más reactivo que el anillo bencénico. Si hay un grupo atractor de densidad electrónica en el anillo heterocíclico o un sustituyente donador de densidad electrónica fuerte en el anillo bencenoide, la sustitución electrofílica aromática se lleva a cabo en la porción bencenoide de la molécula.

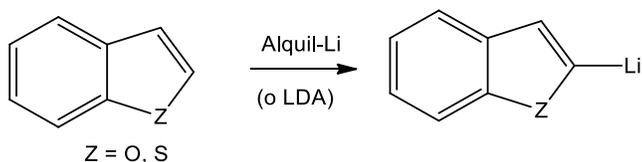


Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:

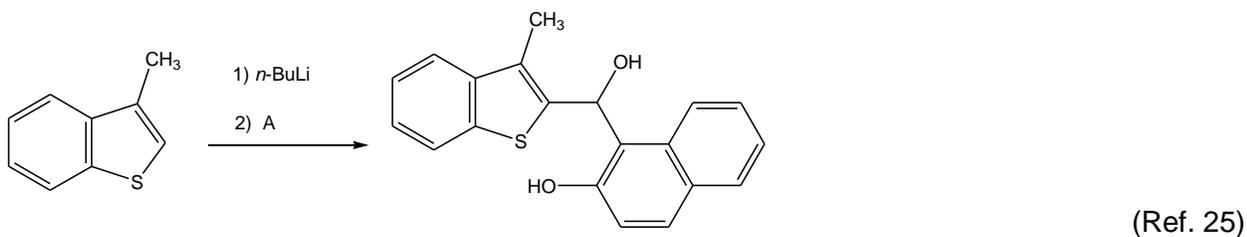
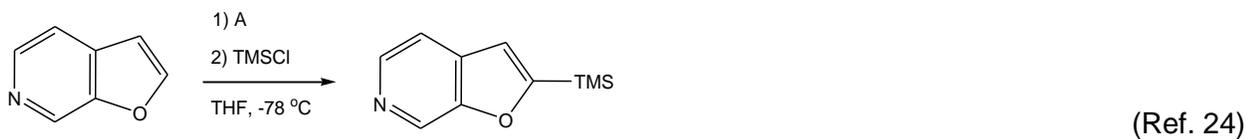
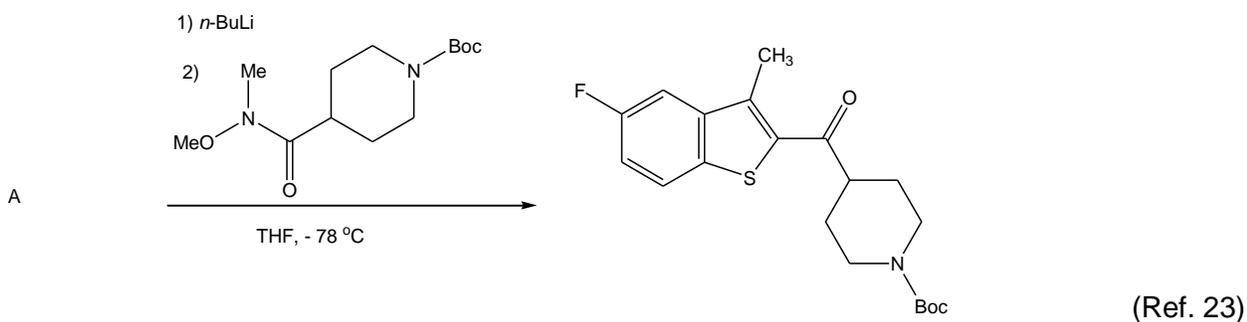
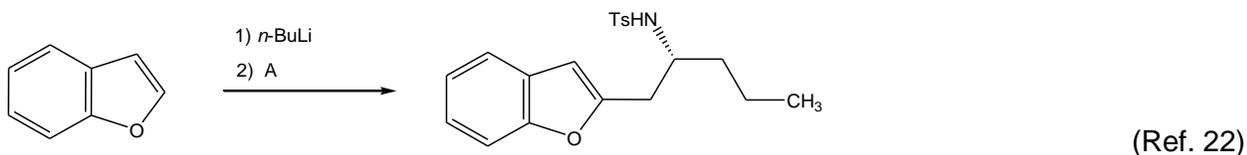
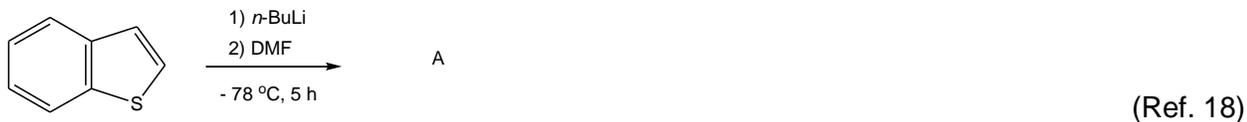


### Formación de aniones

El benzofurano y el benzotiofeno puede desprotonarse, el hidrógeno en posición 2 es el más ácido, formándose el anión correspondiente que puede reaccionar con electrófilos.

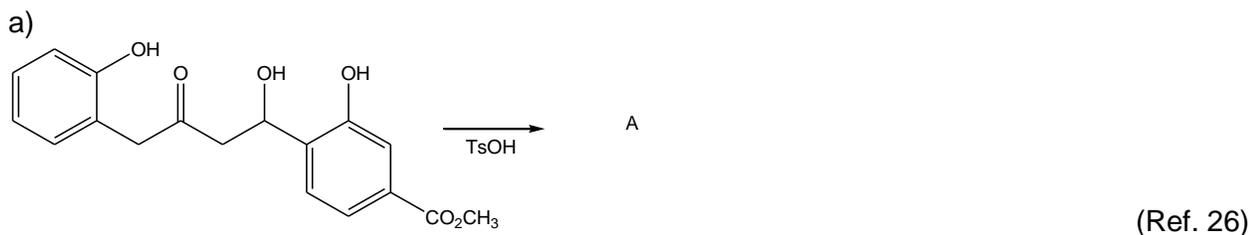


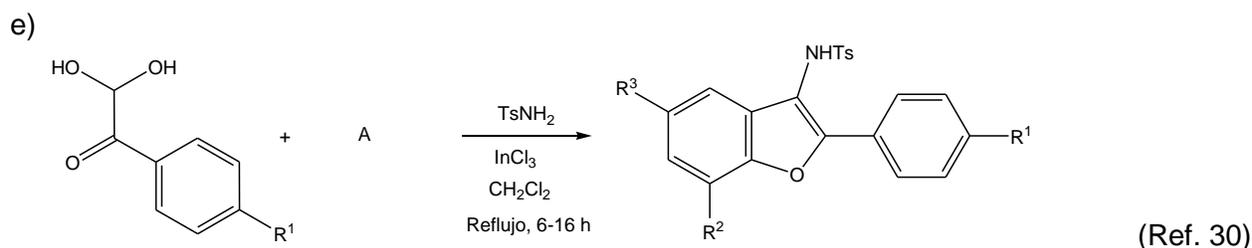
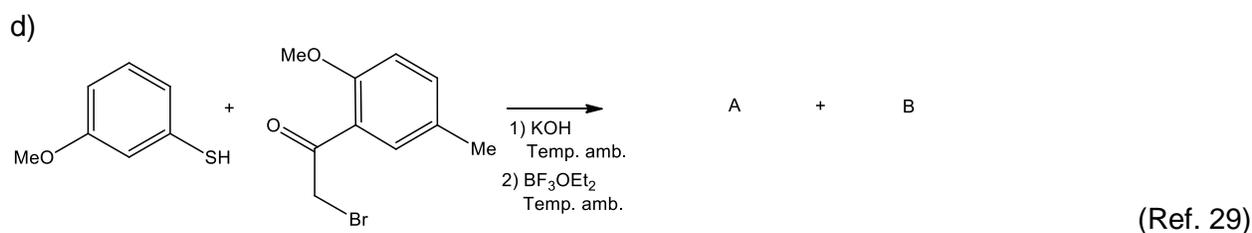
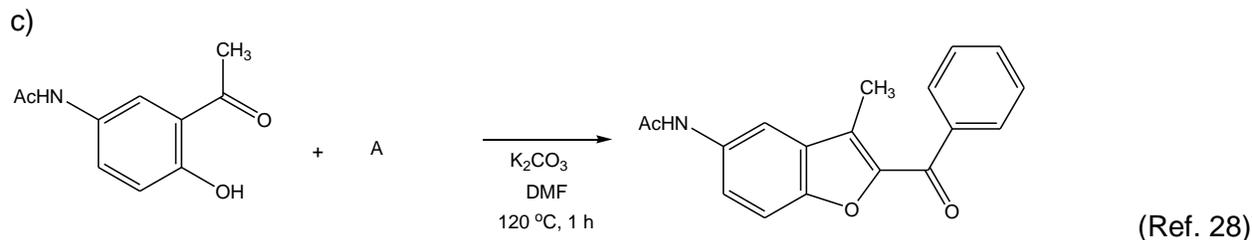
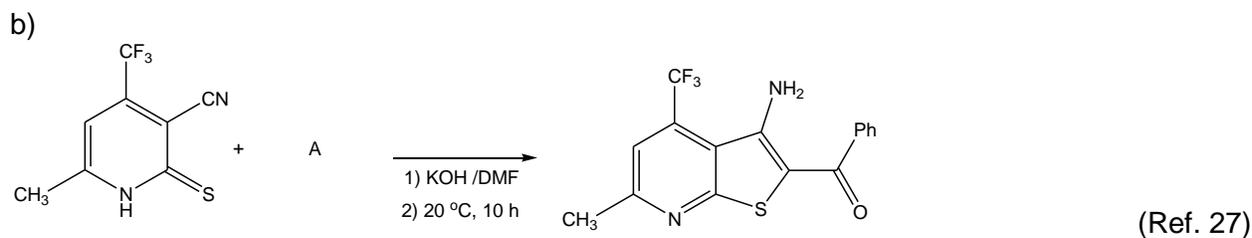
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



### Ejercicios

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

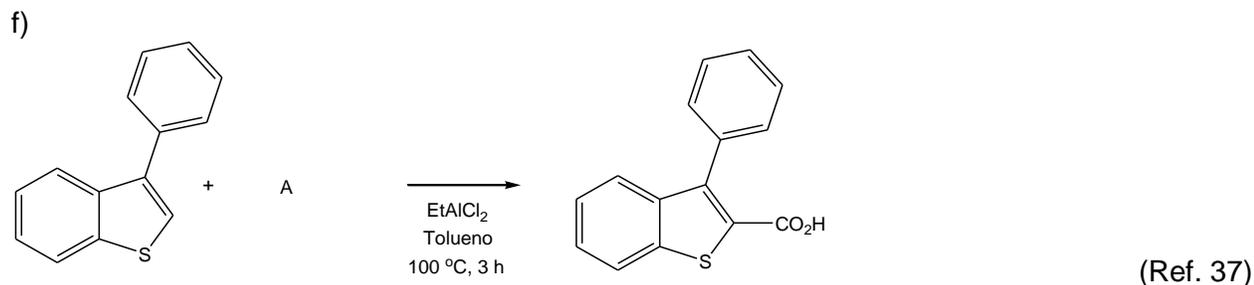
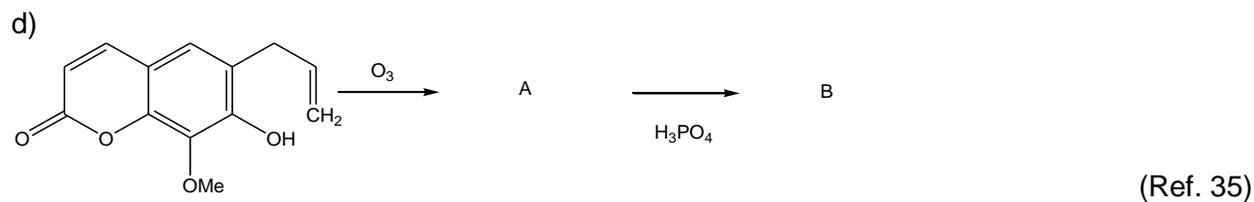
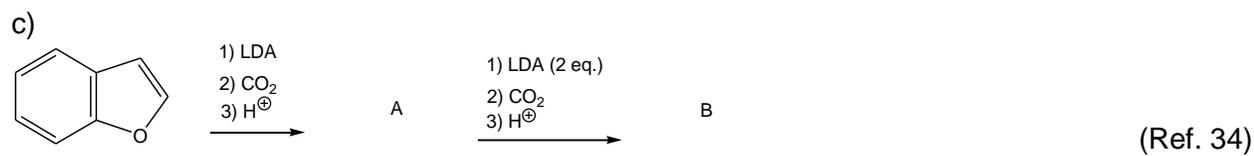
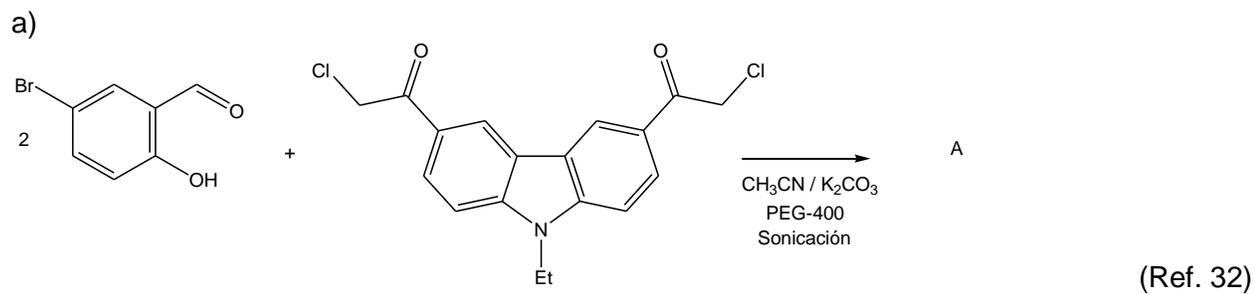


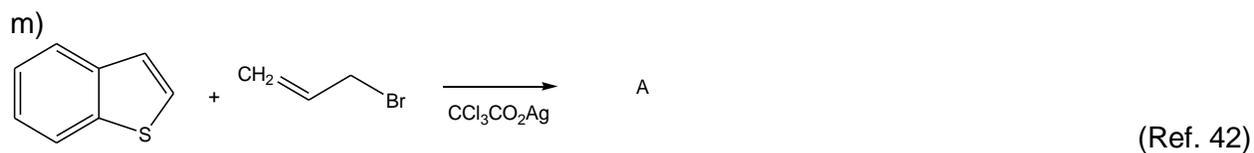
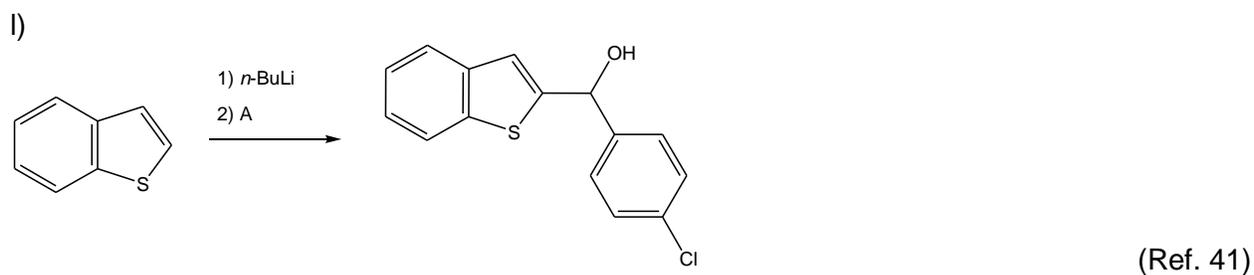
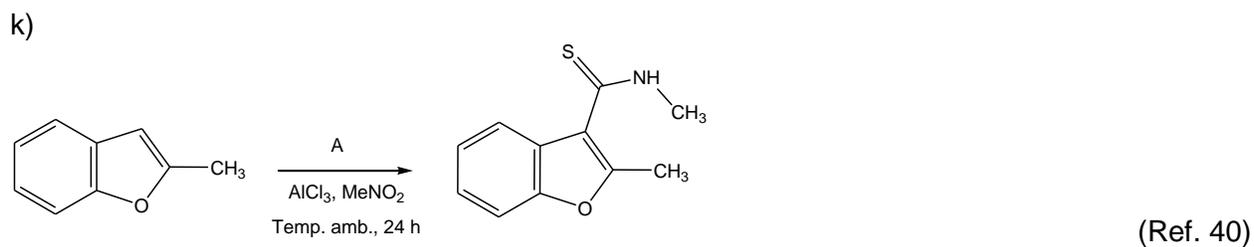
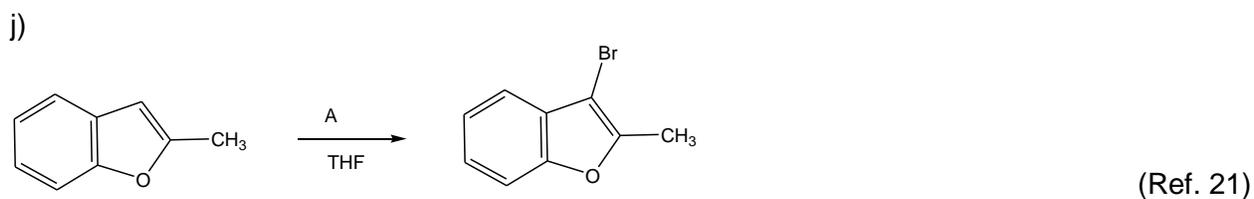
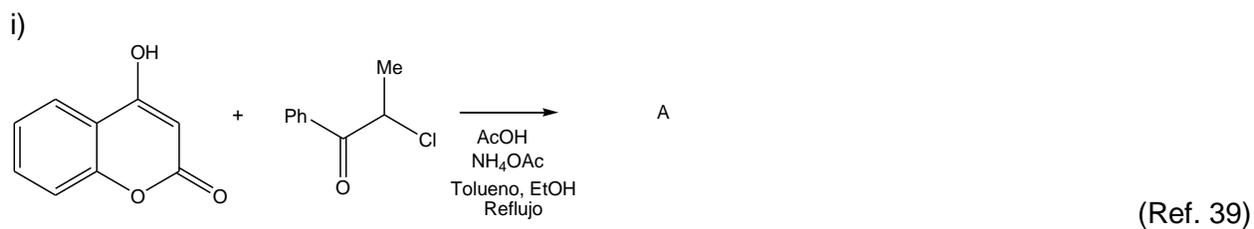
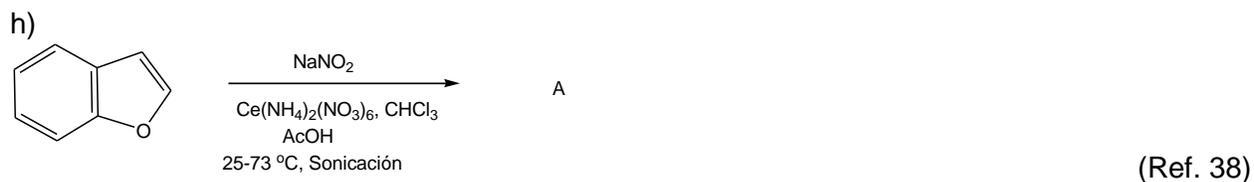
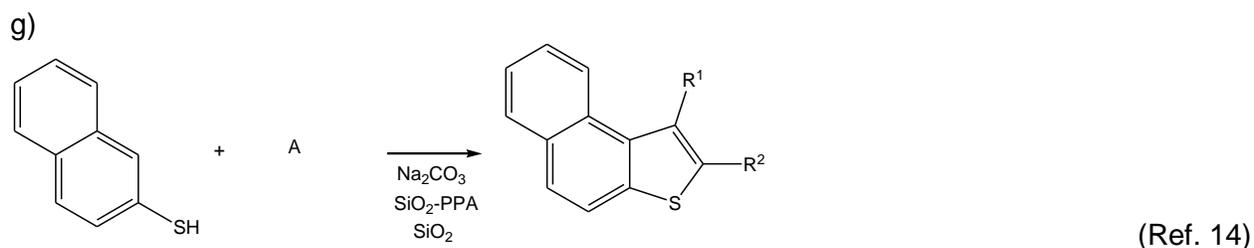


## 2. Resuelva los siguientes problemas.

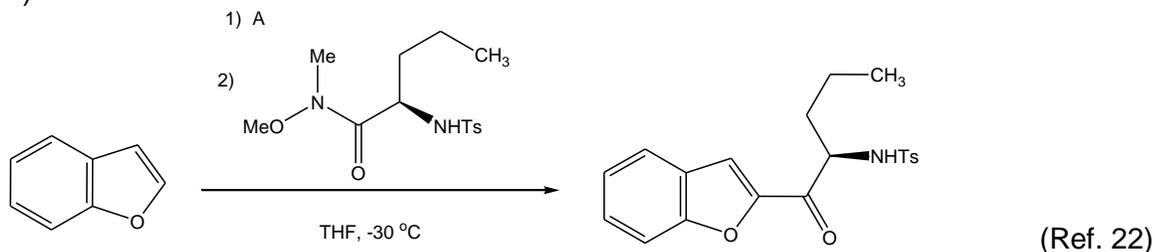
- ¿Cómo podría sintetizar un benzofurano a partir de la *o*-vainillina?
- ¿Cuál es la mejor forma de introducir un sustituyente en la posición 2 de benzofuranos y benzotiofenos?
- Deduzca las estructuras de los compuestos que se obtienen del siguiente procedimiento sintético: 2-Hidroxi-4-metoxi-6-metilbenzaldehído con 2-bromoacetaldehído, después metilentrifenilfosforano, después adición de acetilnodicarboxilato de dietilo y posterior oxidación para la obtención de un compuesto tricíclico con fórmula  $C_{20}H_{20}O_6$ .
- Proponga una síntesis para la obtención de la amidarona [2-*n*-butil-3-(3,5-diyodo-4-dietilaminoetoxibenzoil)benzofurano] que es usada para el tratamiento de la arritmia cardiaca. (Ref. 31)
- Proponga una síntesis para la obtención del 3-(2-aminoetil)benzotiofeno, compuesto que tiene un efecto más fuerte que la triptamina en el sistema nervioso central.

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

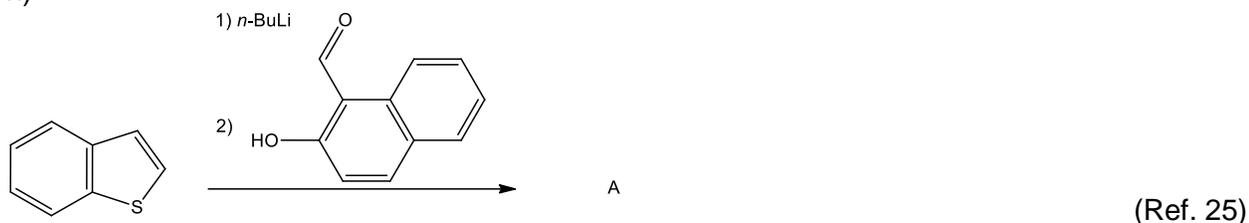




n)



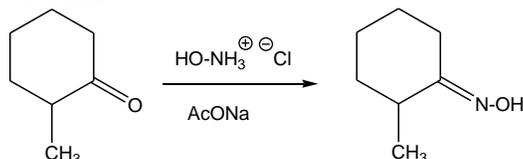
ñ)



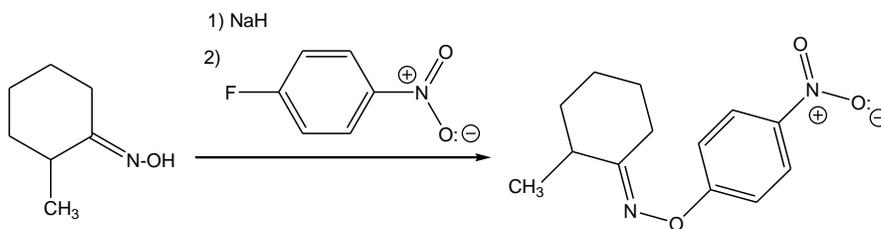
4. Realice los siguientes problemas.

a) A través de la siguiente secuencia de reacciones [de I a III], se pueden obtener derivados del benzofurano:

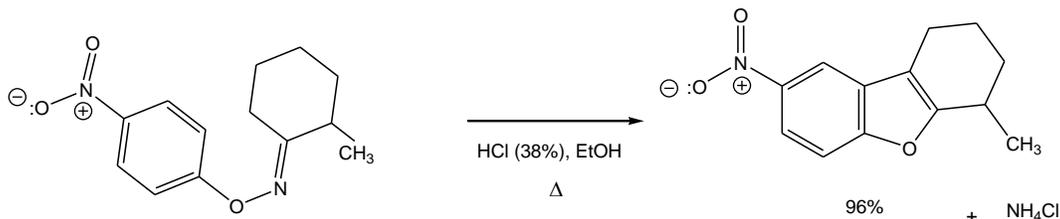
i) Síntesis de la oxima de la cetona:



ii) Formación de la *O*-ariloxima:

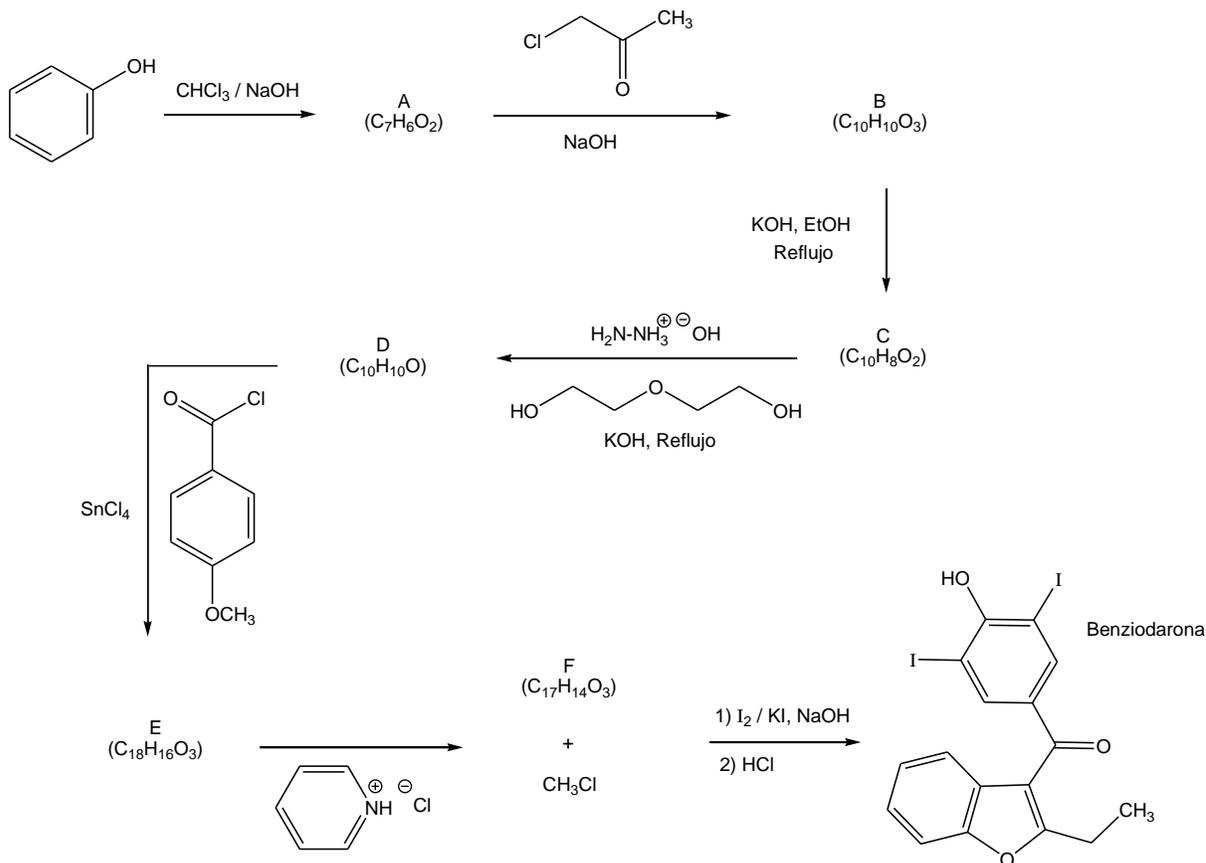


iii) Formación del derivado del benzofurano:

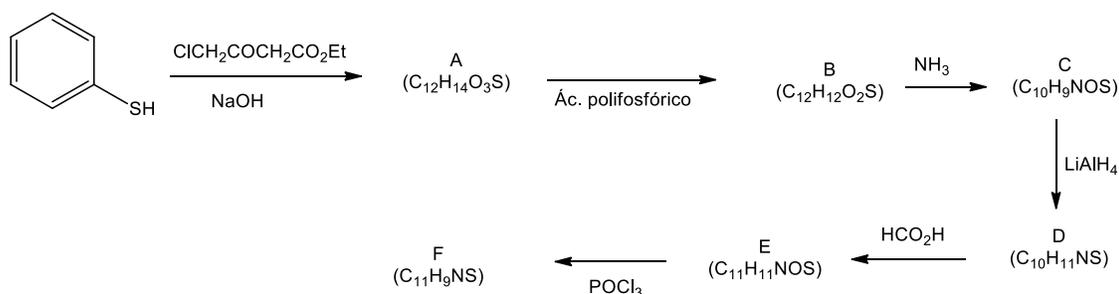


Proponga mecanismos de reacción razonables para las tres reacciones indicadas. En el caso de la reacción del inciso iii, es muy aconsejable que tome en cuenta el mecanismo de la reacción de Fischer para obtener indoles, como una analogía para explicar la formación del benzofurano.

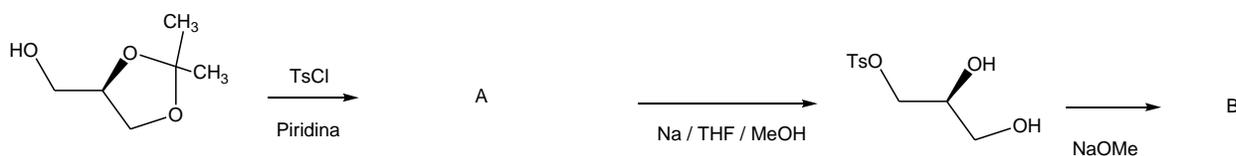
- b) La benziodarona es un compuesto que se utiliza como un vasodilatador coronario. Un esquema sintético para obtener a la benziodarona se muestra a continuación, completa el esquema con las estructuras de la A a F. (Ref. 43)

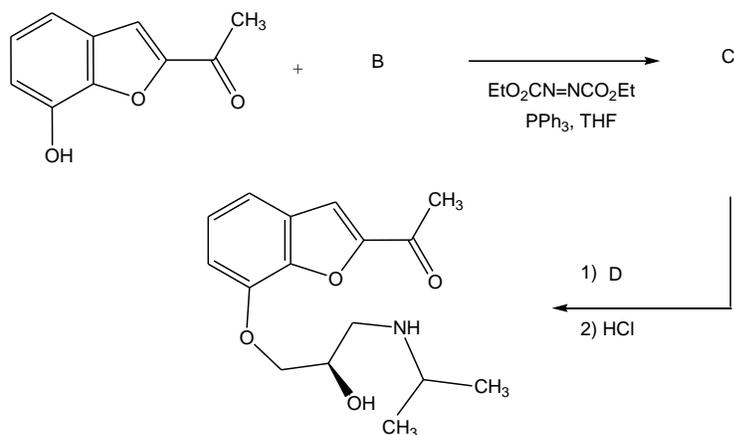


- c) Complete el siguiente esquema sintético con las estructuras de los compuestos que se obtienen en cada paso.

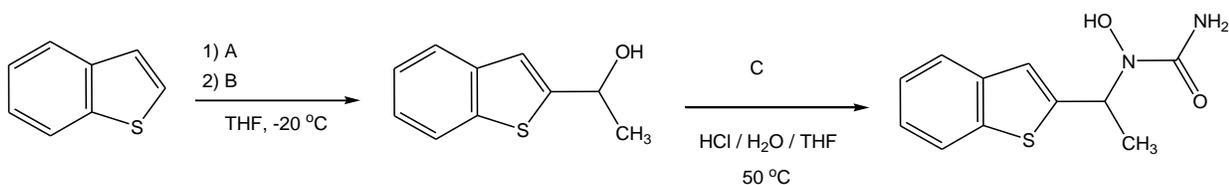


- d) Un medicamento que se usa para el tratamiento de glaucoma es el befunolol, complete las estructuras faltantes en la siguiente secuencia de reacciones con la que fue sintetizado el befunolol. (Ref. 44)

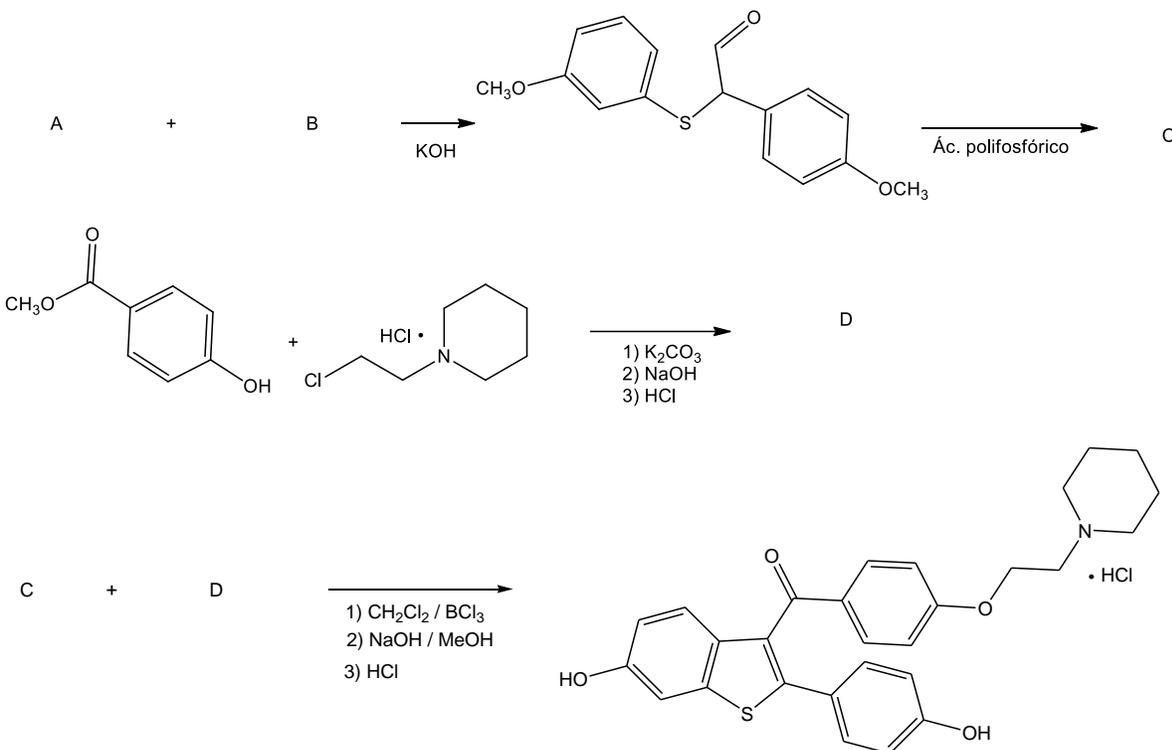




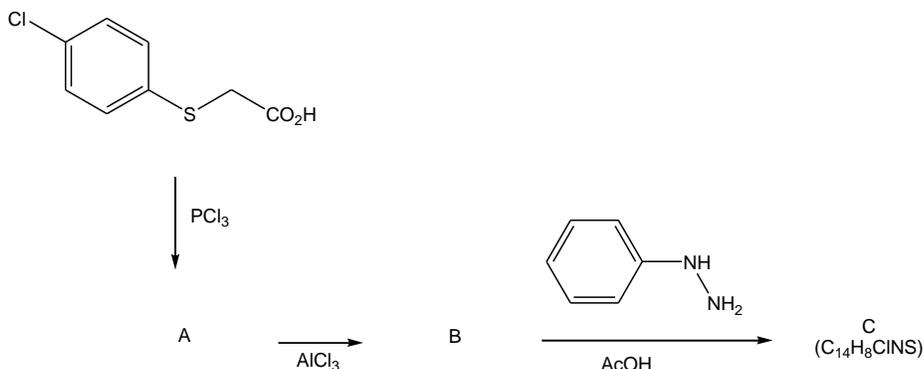
e) ¿Qué reactivos se necesitan para realizar las siguientes reacciones? Este método fue utilizado para la obtención del ( $\pm$ )-zileuton, un medicamento utilizado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. (Ref. 45)



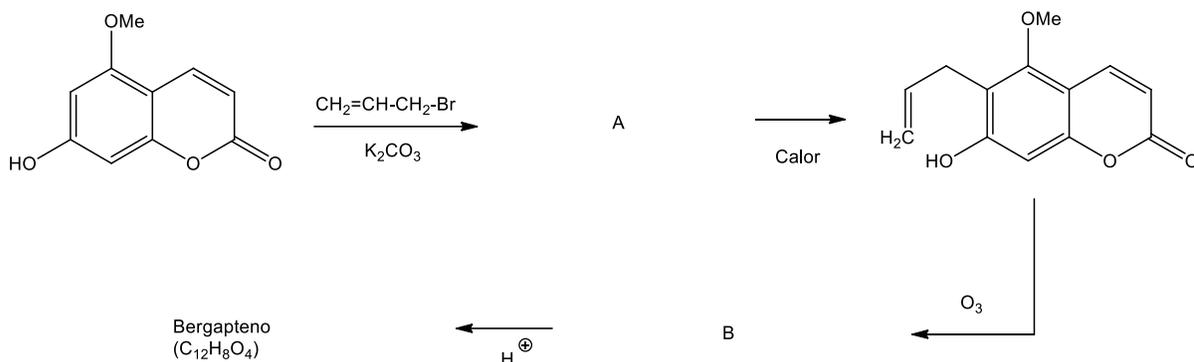
f) Complete la secuencia sintética para la síntesis del raloxifeno, un medicamento para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. (Ref. 46)



g) Deduzca las estructuras de los compuestos que se obtienen de las siguientes transformaciones.



h) El bergapteno es un psoraleno (también conocido como furanocumarina) encontrado en el aceite esencial de bergamota, en otros aceites esenciales de cítricos y en el jugo de toronja. Es el producto químico en el aceite de bergamota que provoca fototoxicidad. Complete con las estructuras faltantes el siguiente esquema sintético de este compuesto. (Ref. 47)



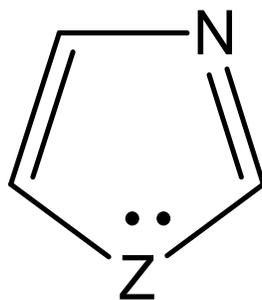
## Referencias

1. D. E. Fuerst, B. M. Stoltz, J. L. Wood, *Org. Lett.* 2(22), 3521-3523, **2000**.
2. M. Fardis, M. Mertzman, W. Thomas, T. Kirschberg, N. Collins, R. Polniaszek, W. J. Watkins, *J. Org. Chem.* 71(13), 4835-4839, **2006**.
3. a) S. L. Patil, C. M. Bhalgat, S. Burli, S. K. Chithale, *Int. J. Chem. Sci. Appl.* 1(1), 42-49, **2010**;  
b) D. R. Harish Kumar, M. D. Karvekar, *E-J. Chem.* 7(2), 636-640, **2010**.
4. a) V. P. Litvinov, L. A. Rodinovskaya, Yu. A. Sharanin, A. M. Shestopalov, A. Senning, *Sulfur Rep.* 13(1), 1-142, **1992**. b) A. W. Erian, S. M. Sherif, H. M. Gaber, *Molecules* 8(11), 793-865, **2003**.
5. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, C. Lopez-Cara, O. Cruz-Lopez, M. D. Carrion, M. K. Salvador, J. Bermejo, S. Estévez, F. Estévez, J. Balzarini, A. Brancale, A. Ricci, L. Chen, J. G. Kim, E. Hamel, *ChemMedChem* 6, 1841-1853, **2011**.
6. S. Rádl, I. Obadalová, *Arkivoc* xv, 4-11, **2005**.
7. B. Y. Mane, Y. S. Agasimundin, B. Shivakumar, *Indian J. Chem.* 49B, 264-269, **2010**.
8. S. Middleton, *Aust. J. Chem.* 12(2), 218-223, **1959**.
9. L. Arias, Y. Vara, F. P. Cossío, *J. Org. Chem.* 77(1), 266-275, **2012**.
10. M. M. Oliveira, C. Moustrou, L. M. Carvalho, J. A. C. Silva, A. Samat, R. Guglielmetti, R. Dubest, J. Aubard, A. M. F. Oliveira-Campos, *Tetrahedron* 58(9), 1709-1718, **2002**.

11. M. M. Garazd, Ya. L. Garazd, A. S. Ogorodniichuk, V. P. Khilya, *Chem. Nat. Compd.* 38(6), 539-548, **2002**.
12. A. R. Katritzky, L. Serdyuk, L. Xie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 6, 1059-1064, **1998**.
13. M. Jorgensen, F. C. Krebs, K. Bechgaard, *J. Org. Chem.* 65(25), 8783-8785, **2000**.
14. T. Aoyama, T. Takido, M. Kodomari, *Synlett* 18, 2739-2742, **2005**.
15. N. Aribert, S. Camy, Y. Peres Lucchese, J.-S. Condoret, P. Cognet, *Int. J. Chem. Reactor Eng.* 8, Article A53, **2010**.
16. M. Baudry, V. Barberousse, G. Descotes, R. Faure, J. Pires, J.-P. Praly, *Tetrahedron* 54(26), 7431-7446, **1998**.
17. A. Krutosíková, J. Kovác, M. Dandárová, M. Bobálová, *Coll. Czech. Chem. Commun.* 47(12), 3288-3296, **1982**.
18. A. R. Katritzky, H.-Y. He, Q. Long, X. Cui, J. Level, A. L. Wilcox, *Arkivoc* iii, 240-251, **2000**.
19. R. A. Scherrer, W. B. Lake, R. M. Stern, C. Grous, *Patent No. US* 4,298,532, **1981**.
20. S. Pal, M. A. Khan, P. Bindu, P. K. Dubey, *Beilstein J. Org. Chem.* 3, 35, **2007**.
21. T. Wang, G. Liu, W. Liu, S. Cui, *Adv. Mat. Res. Vols.* 396-398, 2357-2360, **2012**.
22. T. Oka, T. Yasusa, T. Ando, M. Watanabe, F. Yoneda, T. Ishida, J. Knoll, *Bioorg. Med. Chem.* 9(5), 1213-1219, **2001**.
23. D. S. Johnson, K. Ahn, S. Kesten, S. E. Lazerwith, Y. Song, M. Morris, L. Fay, T. Gregory, C. Stiff, J. B. Dunbar Jr., M. Liimatta, D. Beidler, S. Smith, T. K. Nomanbhoy, B. F. Cravatt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 19(10), 2865-2869, **2009**.
24. a) K.-S. Yeung, Furans and Benzofurans, in *Top Heterocycl. Chem.* 1-30, **2012**. b) A. Chartoire, C. Comoy, Y. Fort, *J. Org. Chem.* 75(7), 2227-2235, **2010**.
25. M. Uchida, M. Kume, M. Irie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 69(4), 1023-1027, **1996**.
26. S. P. Waters, M. W. Fennie, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* 8(15), 3243-3246, **2006**.
27. V. P. Kislyi, K. G. Nikishin, E. Ya. Kruglova, A. M. Shestopalov, V. V. Semenov, A. A. Gakh, A. C. Buchanan III, *Tetrahedron* 52(33), 10841-10848, **1996**.
28. L. Yang, H. Lei, C.-G. Mi, H. Liu, T. Zhou, Y.-L. Zhao, X.-Y. Lai, Z.-C. Li, H. Song, W.-C. Huang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(18), 5389-5392, **2011**.
29. S. Kim, J. Yang, F. DiNinno, *Tetrahedron Lett.* 40(15), 2909-2912, **1999**.
30. C.-X. Chen, L. Liu, D.-P. Yang, D. Wang, Y.-J. Chen, *Synlett* 13, 2047-2051, **2005**.
31. a) H. R. Ha, B. Stieger, G. Grassi, H. R. Altorfer, F. Follath, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 55(11-12), 807-814, **2000**. b) L. Bigler, C. Spirli, R. Fiorotto, A. Pettenazzo, E. Duner, A. Baritussio, F. Follath, H. R. Ha, *Eur. J. Med. Chem.* 42(6), 861-867, **2007**.
32. a) W. Gao, M. Zheng, Y. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* 7, 1533-1540, **2011**. b) Y. Li, Y. Yan, W. Gao, *Heterocycles* 85(2), 421-429, **2012**.
33. G. Moinet, C. Leriche, M. Kergoat, *Patent No. US* 7,371,774 B2, **2008**.
34. A. M. B. S. R. C. S. Costa, F. M. Dean, M. A. Jones, R. S. Varma, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 799-808, **1985**.
35. N. J. de Souza, P. V. Nayak, E. Secco, *J. Heterocycl. Chem.* 3(1), 42-45, **1966**.
36. K. K. Laali, J.-H. Chun, T. Okazaki, S. Kumar, G. L. Borosky, C. Swartz, *J. Org. Chem.* 72(22), 8383-8393, **2007**.
37. K. Nemoto, S. Onozawa, M. Konno, N. Morohashi, T. Hattori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 85(3), 369-371, **2012**.
38. J. R. Hwu, K.-L. Chen, S. Ananthan, H. V. Patel, *Organometallics* 15(2), 499-505, **1996**.
39. F. Risitano, G. Grassi, F. Foti, C. Bilardo, *Tetrahedron Lett.* 42(20), 3503-3505, **2001**.
40. A. Fischer, C. Schmidt, S. Lachenicht, D. Grittner, M. Winkler, T. Wrobel, A. Rood, H. Lemoine, W. Frank, M. Braun, *ChemMedChem.* 5(10), 1749-1759, **2010**.
41. P. Pouzet, I. Erdelmeier, P. M. Dansette, D. Mansuy, *Tetrahedron* 54(46), 14811-14824, **1998**.
42. A. V. Anisimov, Y. N. Luzikov, V. M. Nikolaeva, Y. N. Radyukin, É. A. Karakhanov, E. A. Viktorova, *Chem. Heterocycl. Comp.* 13(12), 1296-1298, **1977**.
43. N. P. Buu-Hoi; C. Beaudet, *US Patent* 3,012,042, **1961**.
44. J. Nakano, M. Mimura, M. Hayashida, M. Fujii, K. Kimura, T. Nakanishi, *Chem. Pharm. Bull.* 36(4), 1399-1403, **1988**.

45. D. Boschi, M. Giorgis, C. Cena, N. C. Talniya, A. Di Stilo, G. Morini, G. Coruzzi, E. Guaita, R. Fruttero, A. Gasco, *ChemMedChem* 5(9), 1444-1449, **2010**.
46. J. Domínguez, C. León, Exercise V.8 in *Practical Studies for Medicinal Chemistry*, Chap. V – Drug Synthesis, **2006**. ([http://old.iupac.org/publications/cd/medicinal\\_chemistry/Practica-V-8.pdf](http://old.iupac.org/publications/cd/medicinal_chemistry/Practica-V-8.pdf)).
47. E. Bisagni, J. Photochem. Photobiol. 14 (1-2), 23-46, **1992**.

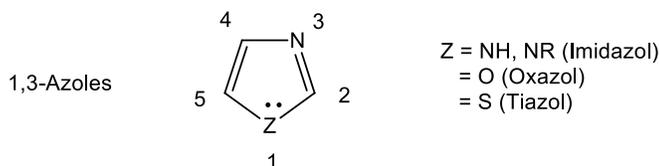
## Imidazoles, oxazoles y tiazoles



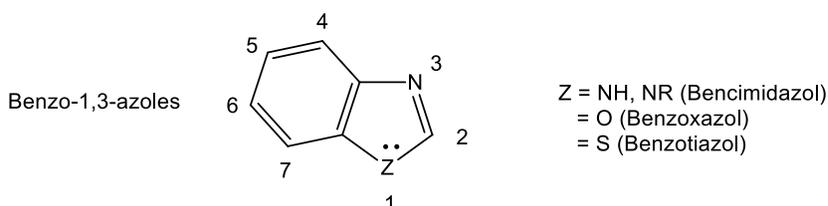
1,3-Azoles

## Imidazoles, Oxazoles y Tiazoles

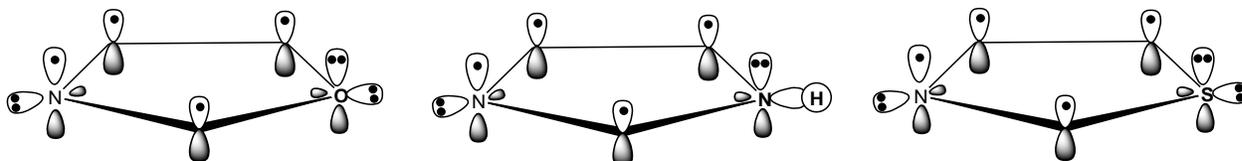
Los 1,3-azoles son heterociclos aromáticos de cinco átomos con dos heteroátomos, de los cuales uno es un nitrógeno de tipo imina.



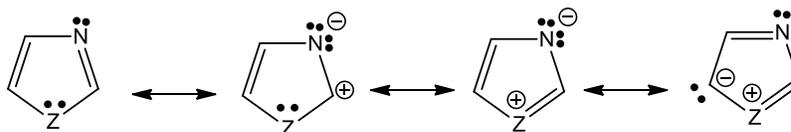
Pero también existen los benzoazoles aromáticos, azoles fusionados a un benceno, que su química todavía no está del todo estudiada.



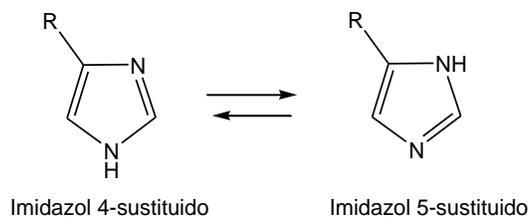
En estos compuestos el par de electrones del nitrógeno de tipo imina no forma parte del sistema aromático, por lo que está localizado y situado en un orbital ortogonal a la nube  $\pi$  del sistema, razón por la cual los 1,3-azoles son básicos.



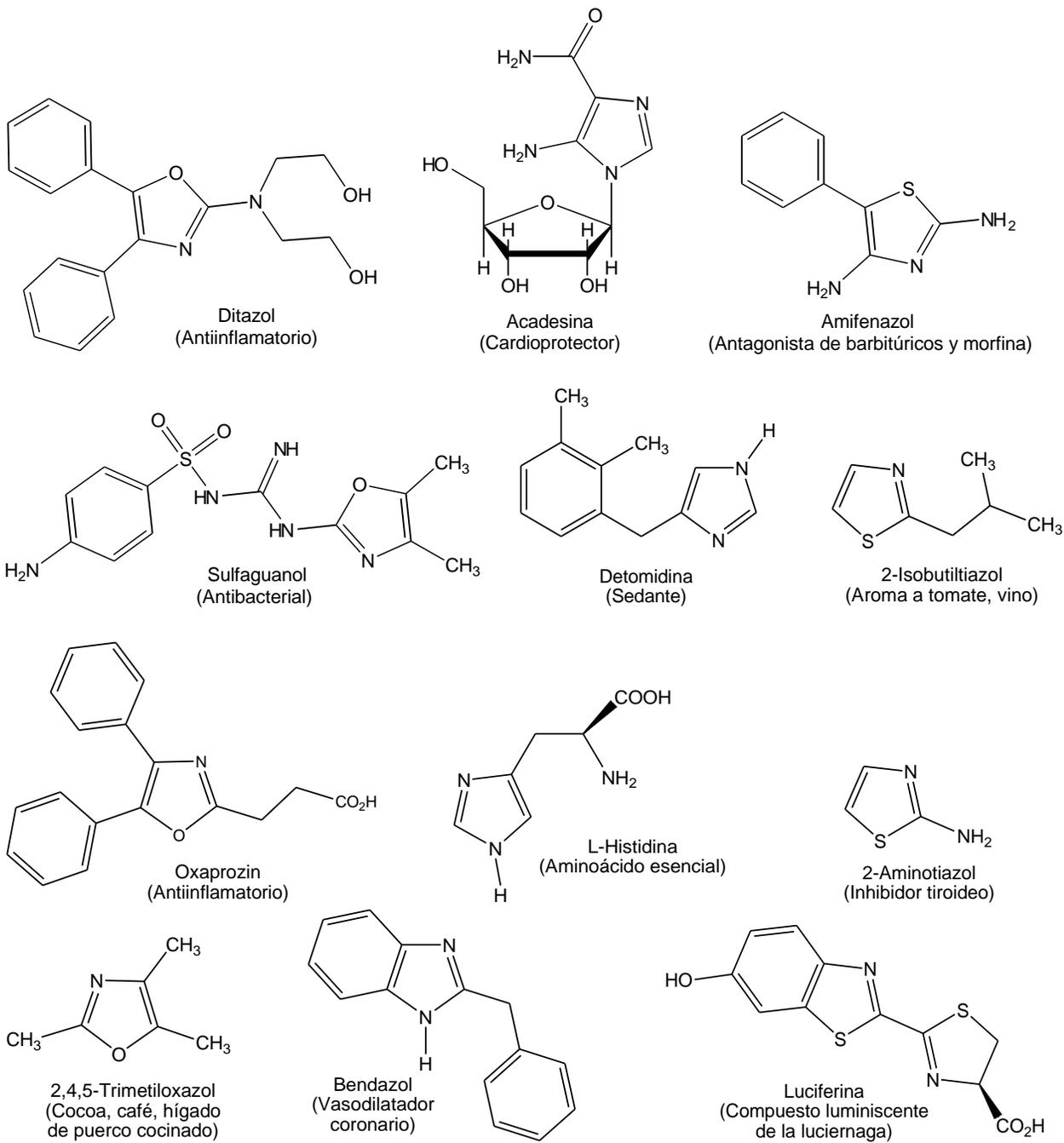
A pesar de que en las estructuras resonantes que presentan los oxazoles, imidazoles y tiazoles se puede observar que hay densidad electrónica tanto en el nitrógeno de tipo imina como en todos los carbonos, se ha calculado y experimentalmente se ha comprobado que el heteroátomo en posición 1 tiene la mayor densidad electrónica seguido por el N-3, y en los carbonos tiene el siguiente orden: C-5 > C-4 > C-2.

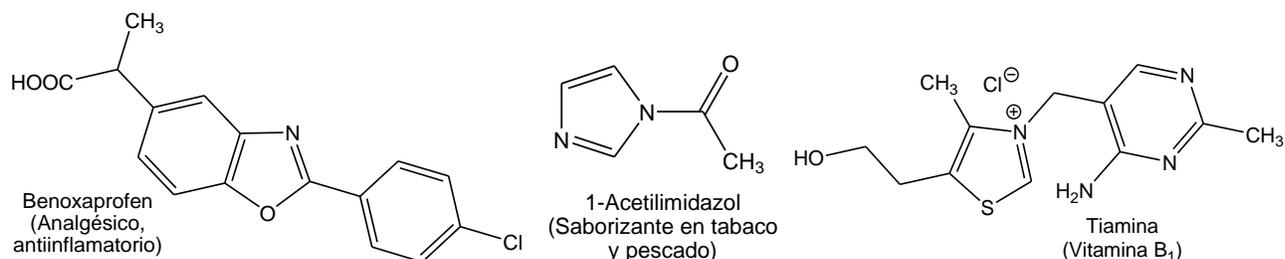


Un caso especial son los 1*H*-imidazoles 4- o 5-sustituidos, porque estos compuestos en disolución presentan estructuras tautoméricas (isómeros).

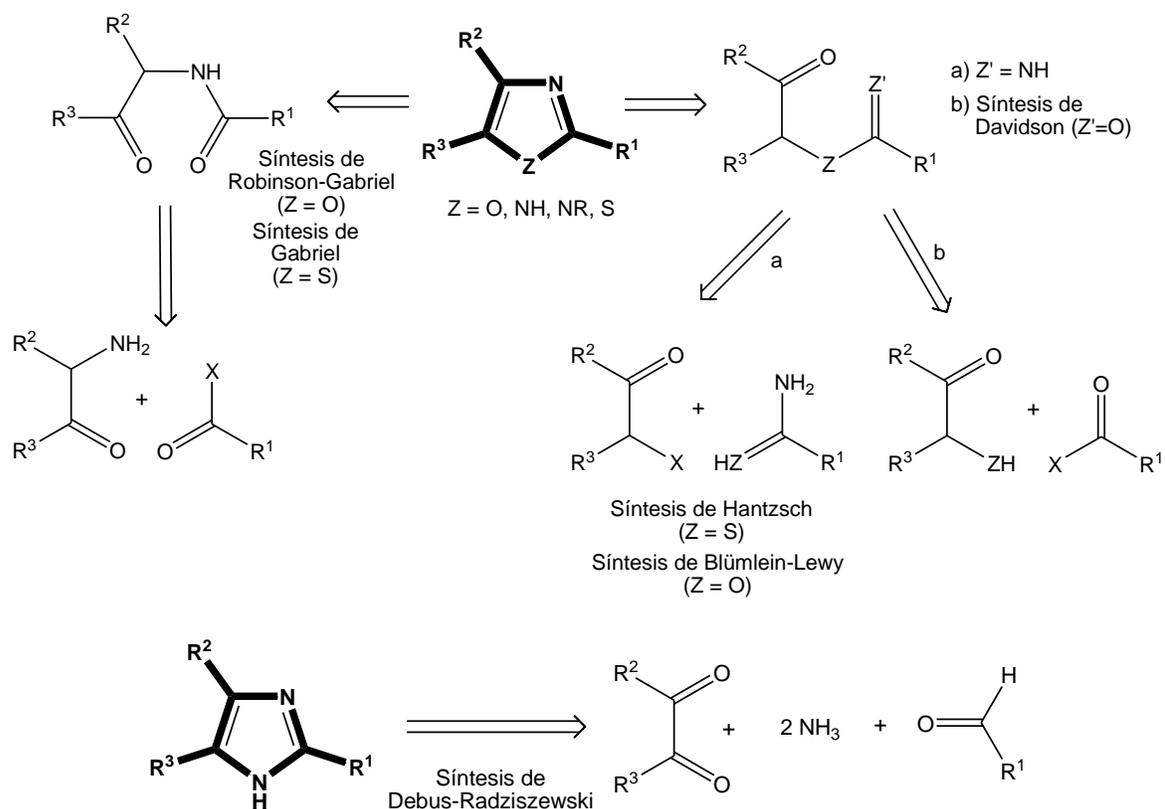


**Algunos derivados de interés**





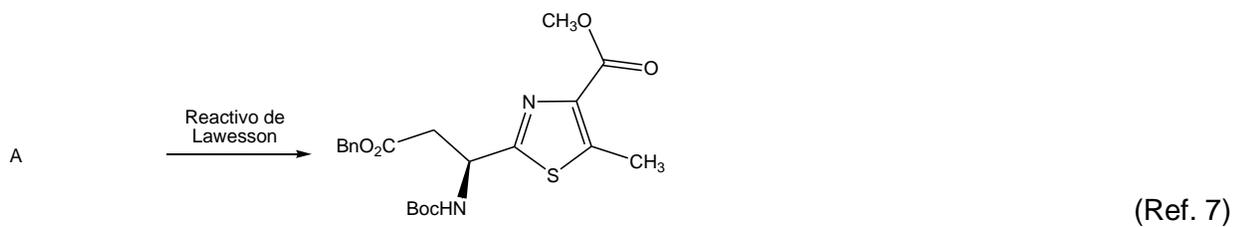
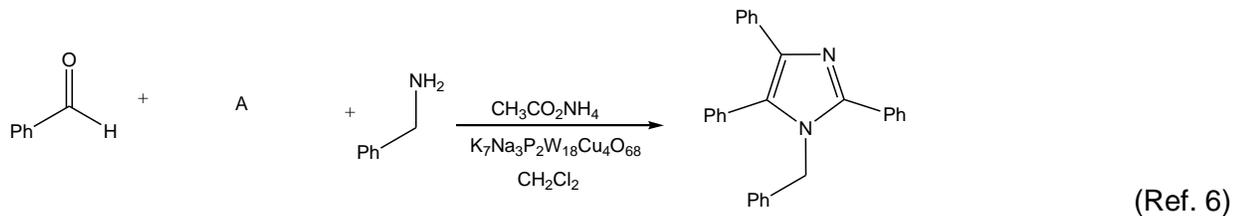
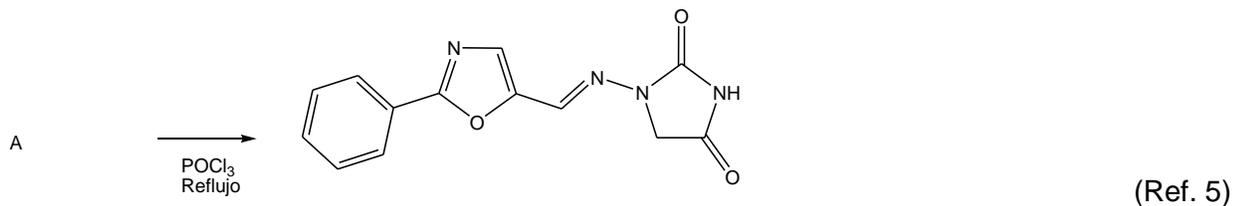
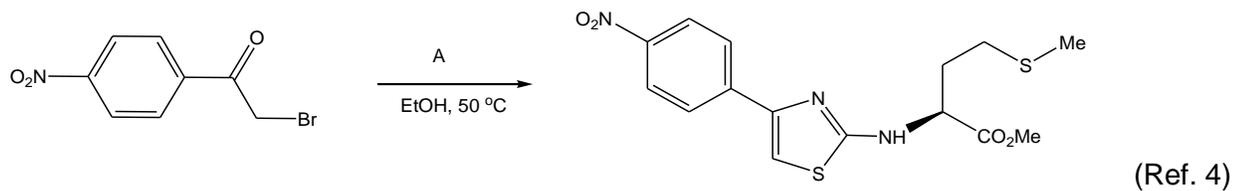
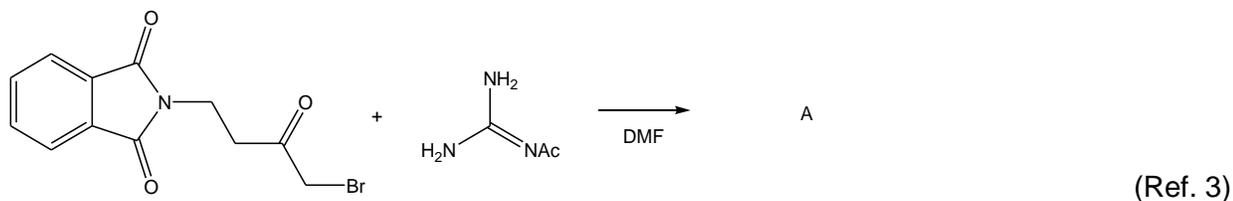
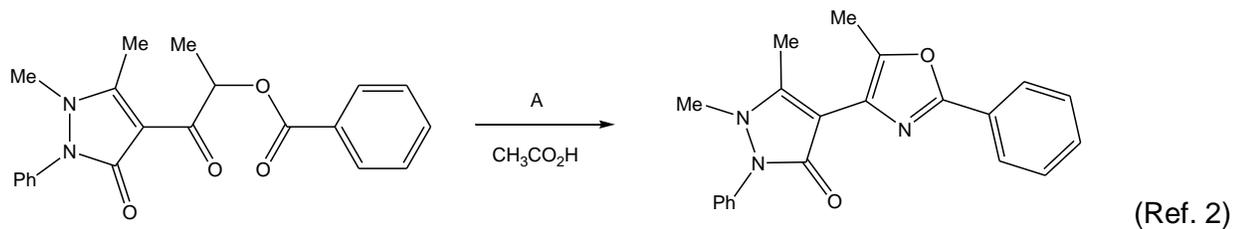
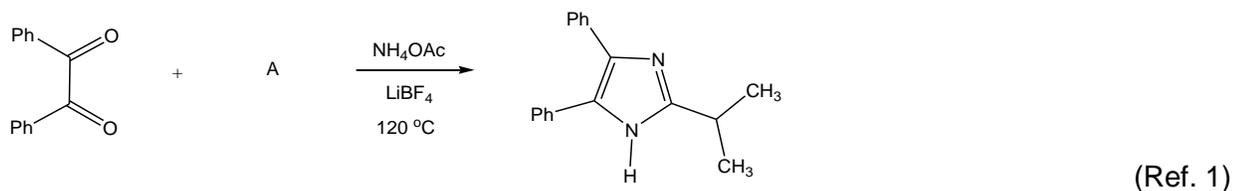
### Síntesis de imidazoles, oxazoles y tiazoles

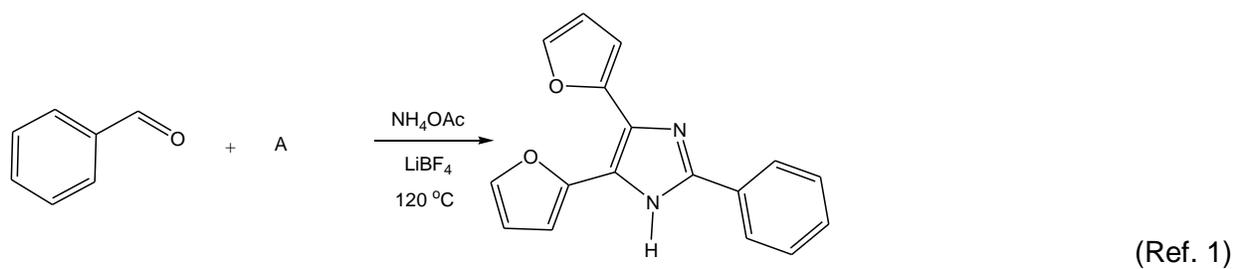
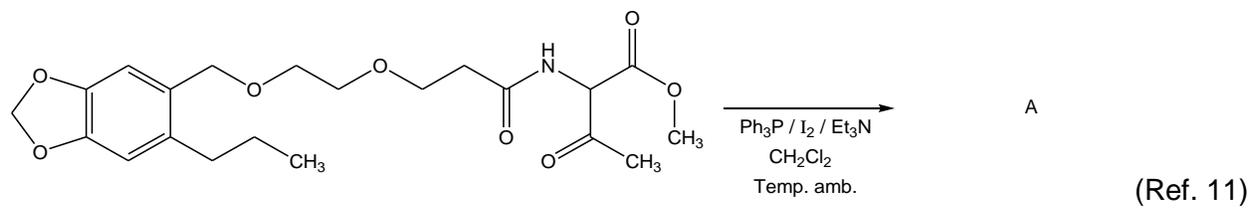
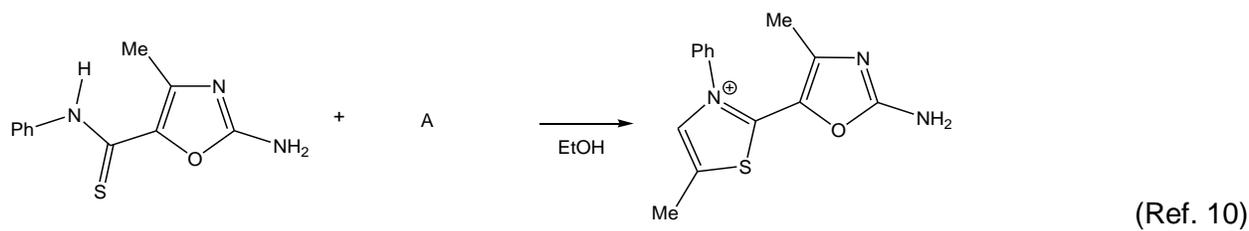
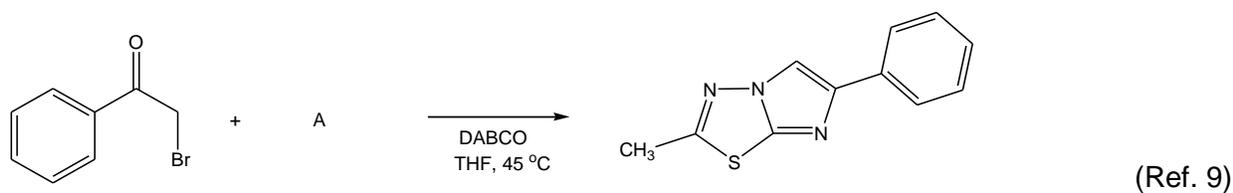
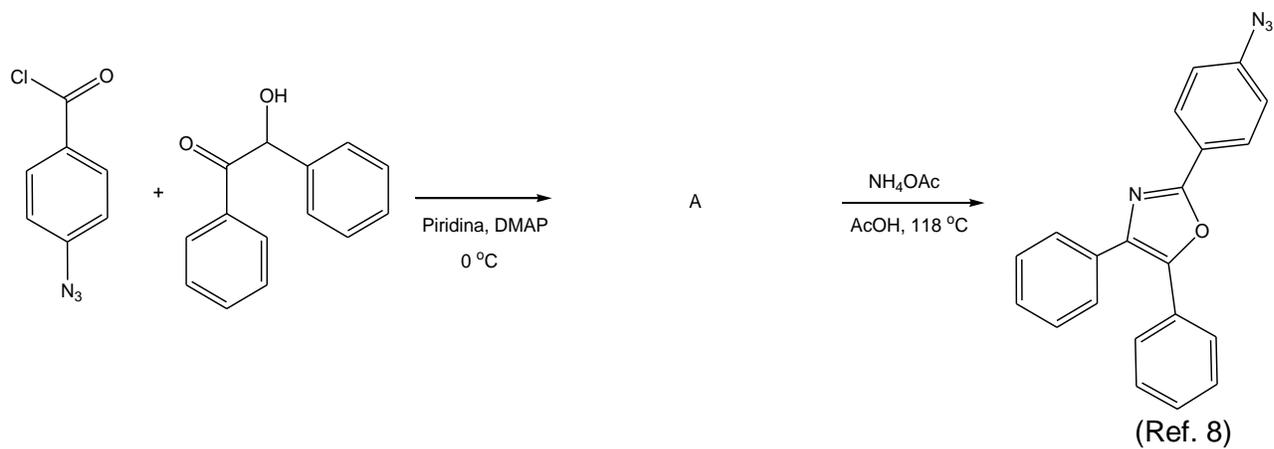


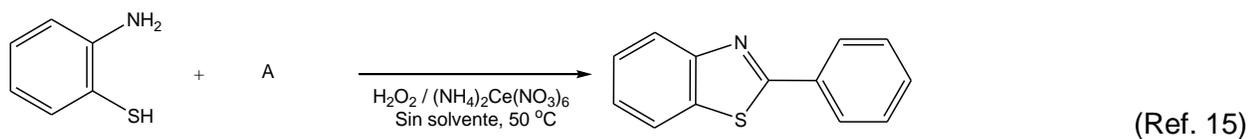
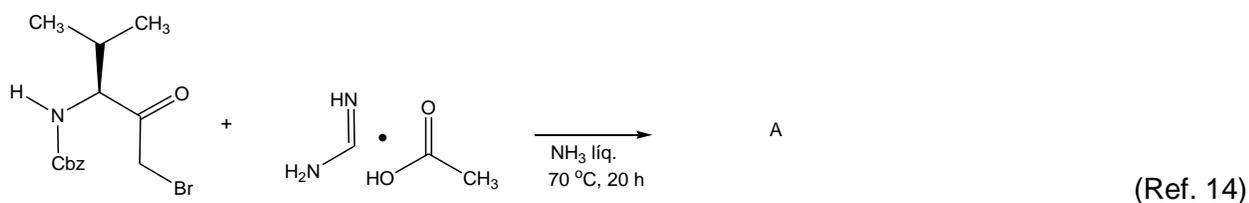
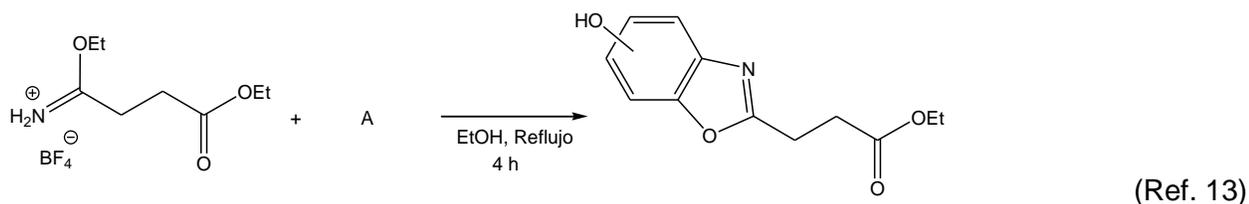
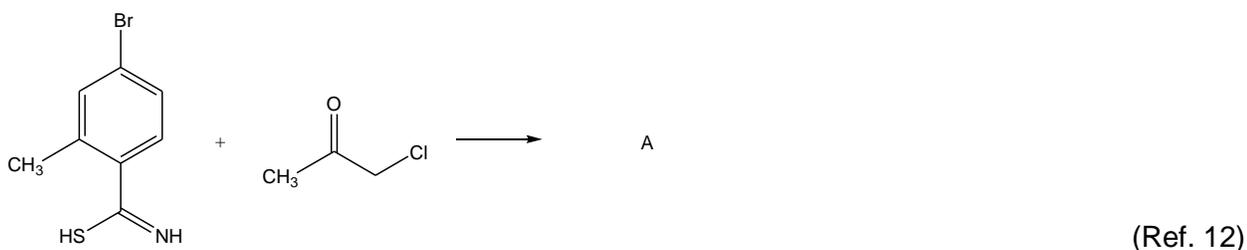
La mayoría de las rutas sintéticas están basadas en obtener primero un compuesto de tipo 1,4-dicarbonílico (formato de 2-oxoetilo, *N*-(2-oxoetil)formamida, metanotioato de *S*-2-oxoetilo) y su posterior ciclación con  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$  o  $\text{H}_2\text{O}$  en medio ácido. Para la obtención del compuesto tipo 1,4-dicarbonílico se han usado sustitución entre ácidos carboxílicos y sus derivados con  $\alpha$ -halocarbonilos o  $\alpha$ -amino-,  $\alpha$ -hidroxi- o  $\alpha$ -mercaptocarbonilos. Algunas síntesis reportadas para este tipo de sistemas son: Robinson-Gabriel, Gabriel, Hantzsch, Blümlein-Lewy y Davidson; pero si se usan amidinas en estas síntesis, como derivado de ácido, se obtienen imidazoles.

Para obtener imidazoles existe otra posibilidad sintética que es a partir de la condensación de un compuesto 1,2-dicarbonílico, un aldehído y exceso de amoníaco (síntesis de Debus-Radziszewski). Una modificación a esta reacción es cambiar un equivalente de  $\text{NH}_3$  por un equivalente de  $\text{R-NH}_2$  para obtener imidazoles *N*-sustituidos.

Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:

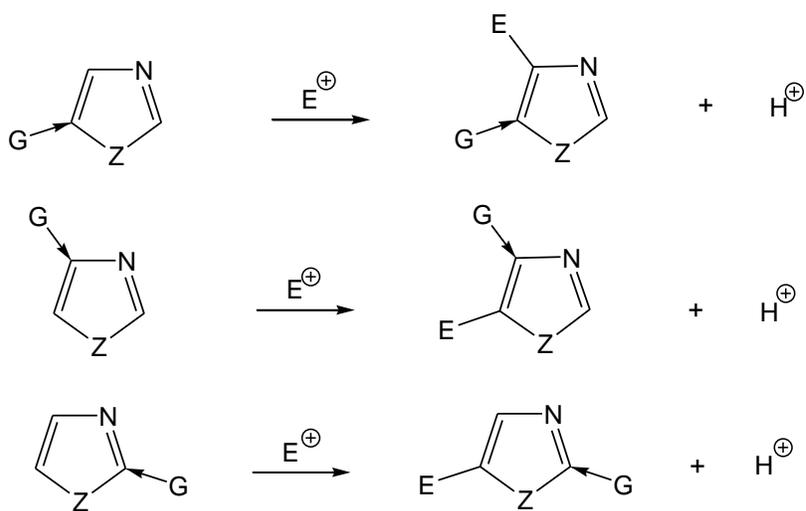






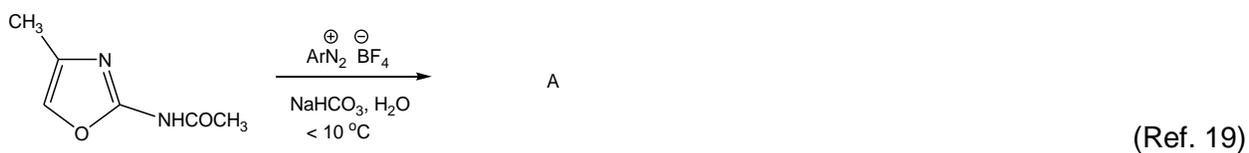
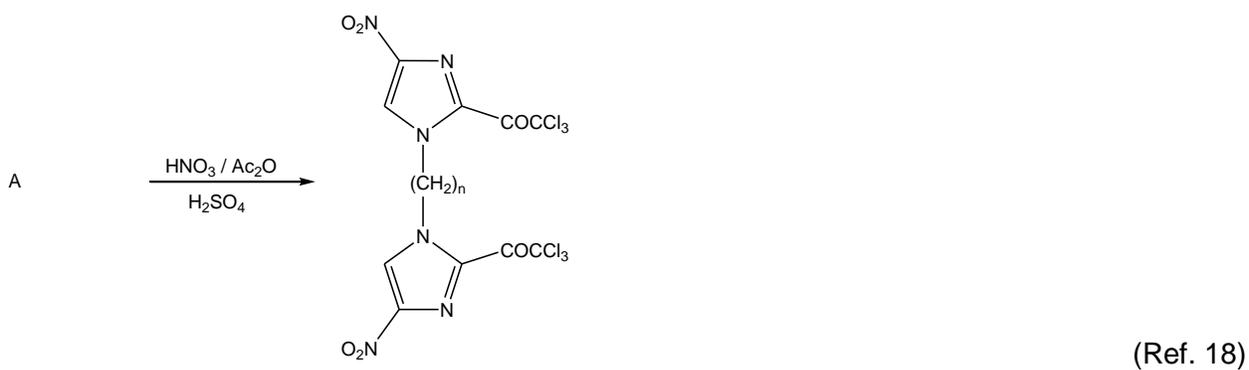
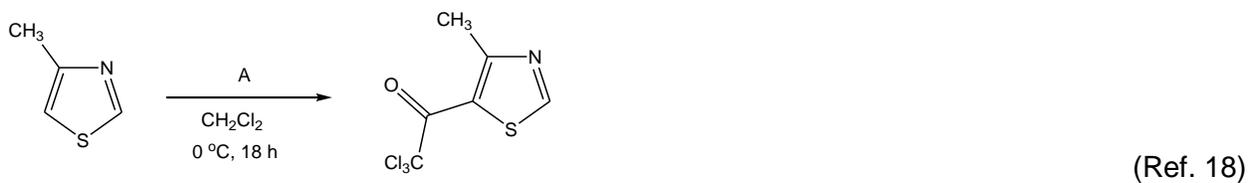
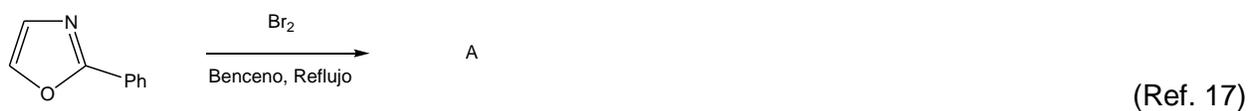
### Reactividad frente a electrófilos

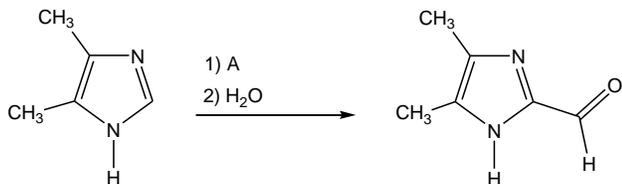
En los 1,3-azoles no se llevan a cabo con facilidad las reacciones de sustitución electrofílica aromática, aunque el imidazol es el más reactivo a este tipo de reacciones pero el mecanismo por el que se llevan a cabo es a través de la formación de la sal correspondiente. Pero si el anillo se encuentra sustituido con un grupo donador de densidad electrónica hace que se active hacia las  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ .



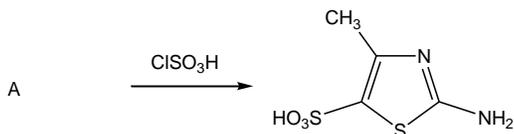
$\text{G}$  = Grupo donador de densidad electrónica;  $\text{Z}$  = O, NH, NR, S

**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**

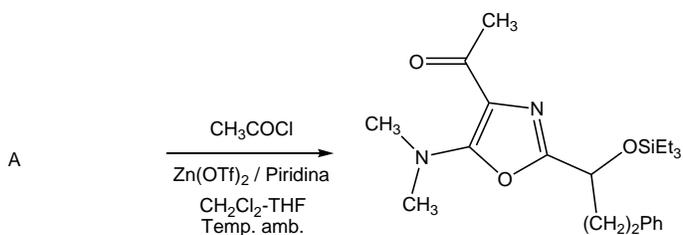




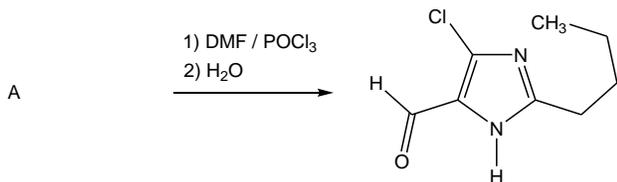
(Ref. 20)



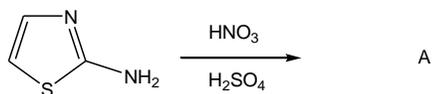
(Ref. 21)



(Ref. 22)



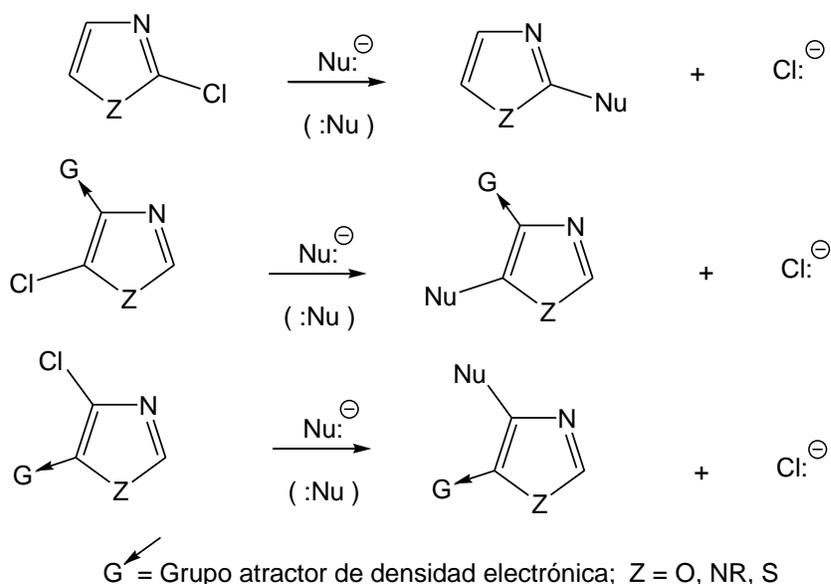
(Ref. 23)



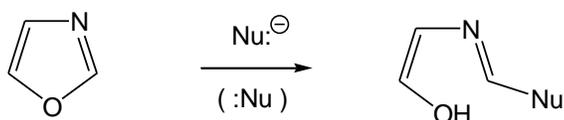
(Ref. 24)

### Reactividad frente a nucleófilos

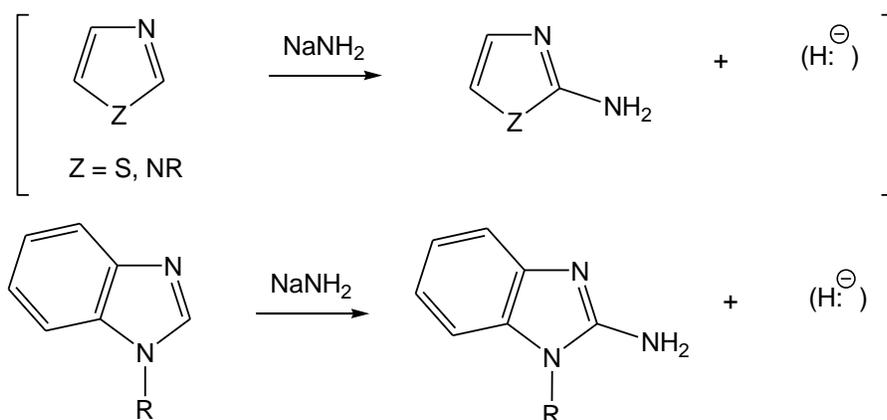
Si los 1,3-azoles tienen un buen grupo saliente como es el caso de los halógenos se puede llevar a cabo la sustitución nucleofílica aromática siempre y cuando se encuentre en C-2 o vecino a un grupo atractor de densidad electrónica.



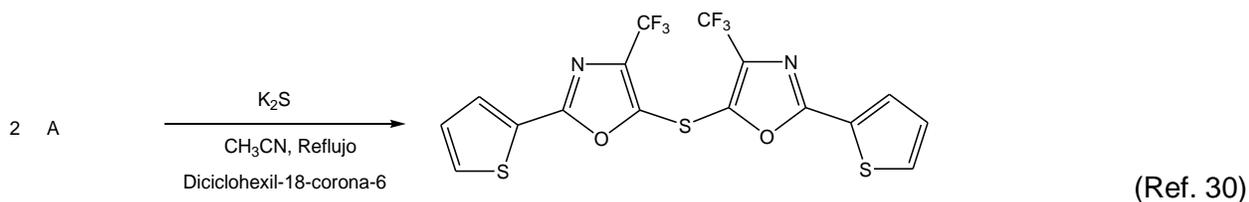
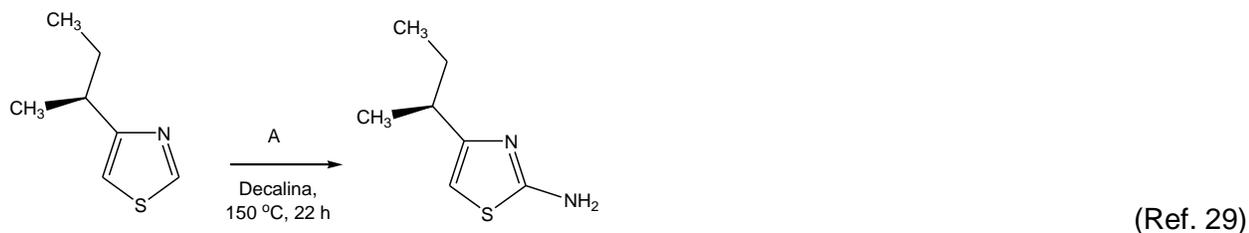
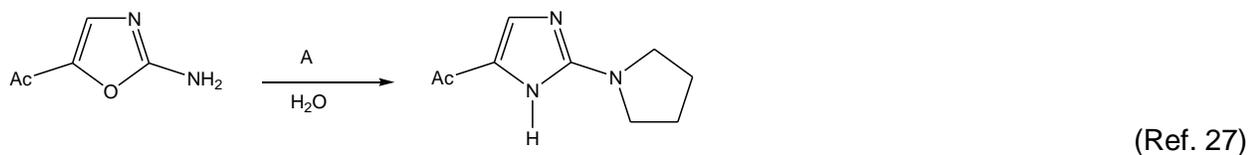
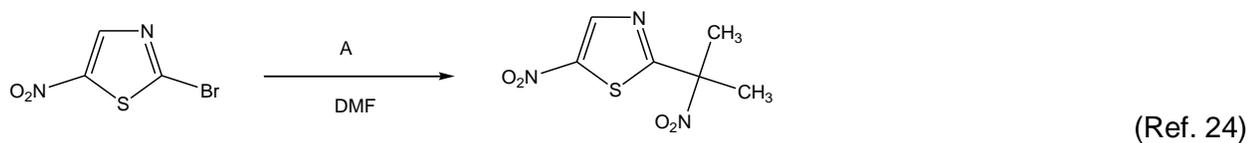
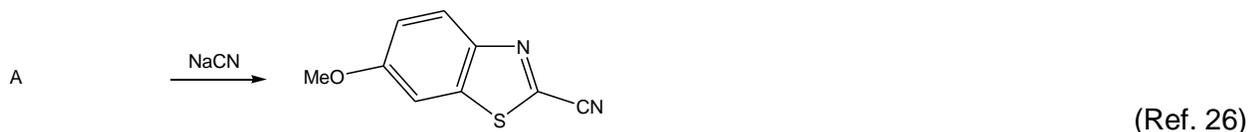
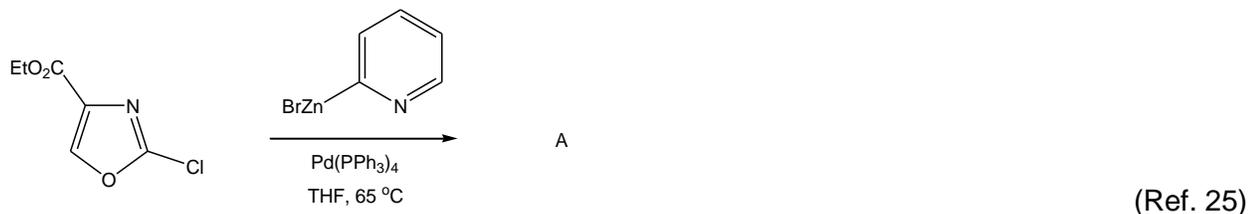
El oxazol sin sustituyente que sea un buen grupo saliente en C-2 puede sufrir el ataque de un nucleófilo, lo que causará la apertura de anillo. Esta reactividad es útil ya que puede ser una opción para obtener imidazoles.

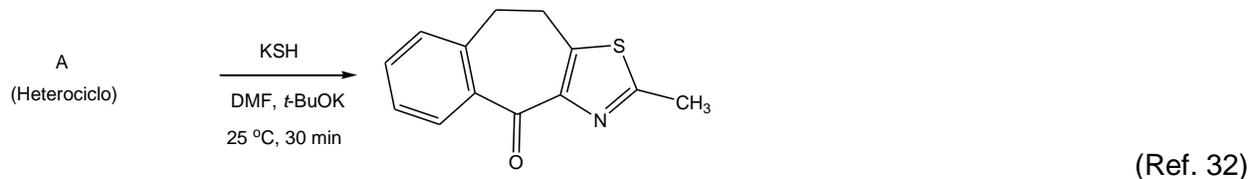


Aunque en un principio estos sistemas pudieran llevar a cabo la reacción de Chichibabin, son muy escasas las publicaciones al respecto. Sin embargo, algunos ejemplos que hay para este tipo de reacción son con becimidazoles.



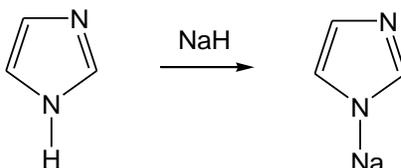
Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:





### Formación de aniones

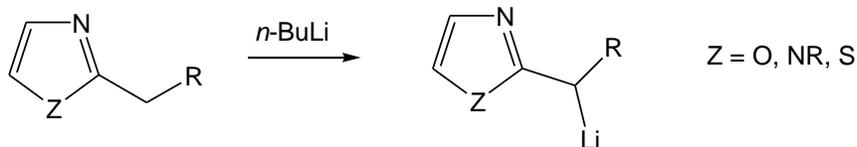
Al igual que en el pirrol y en el indol, el hidrógeno del 1*H*-imidazol es el que presenta la mayor acidez, por lo que se puede formar el anión correspondiente el cual puede reaccionar con electrófilos adecuados para obtener imidazoles *N*-sustituidos.



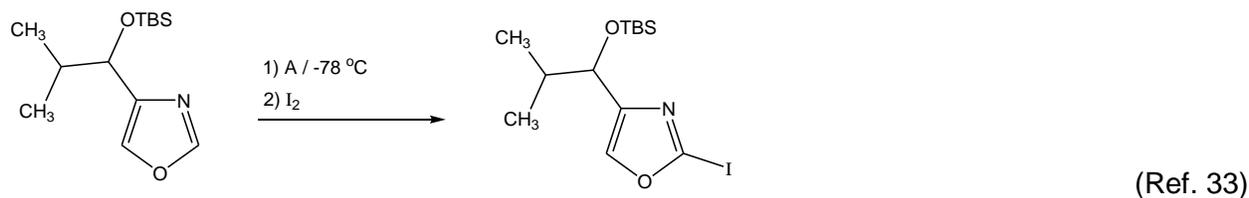
Para los demás sistemas el hidrógeno que presenta la mayor acidez frente a bases fuertes es el de la posición C-2.

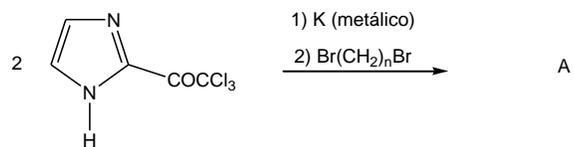


Los hidrógenos alfa en los 1,3-azoles 2-alkil sustituidos también son ácidos, por lo que al formarse el anión éste puede reaccionar con varios electrófilos.

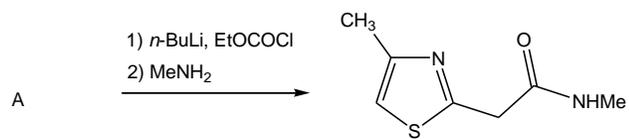


**Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:**

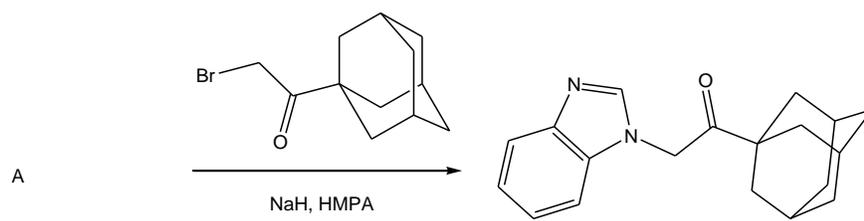




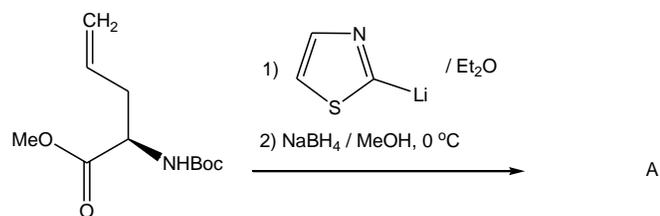
(Ref. 18)



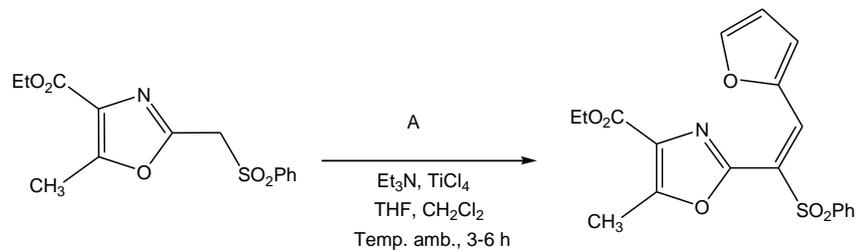
(Ref. 34)



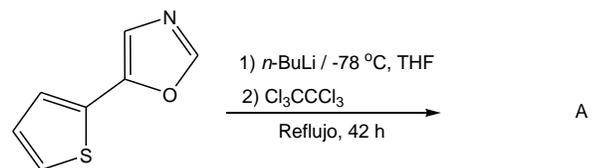
(Ref. 35)



(Ref. 36)



(Ref. 37)

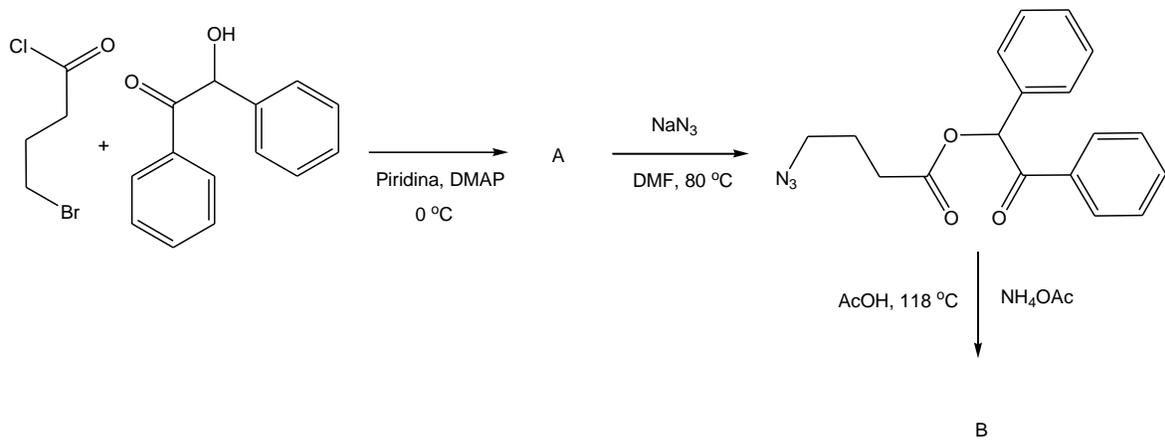


(Ref. 38)

Ejercicios

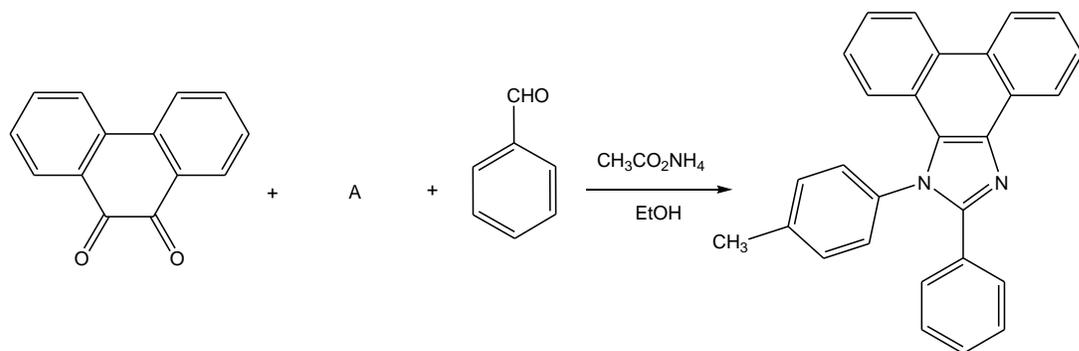
1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

a)



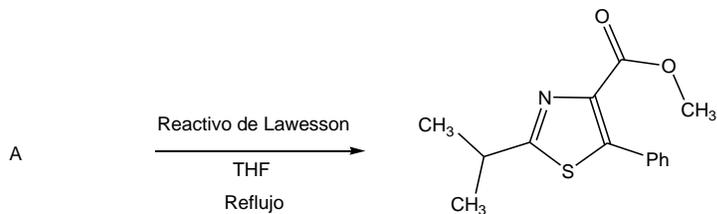
(Ref. 8)

b)



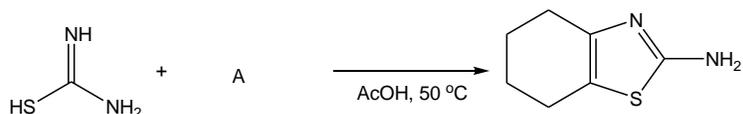
(Ref. 39)

c)

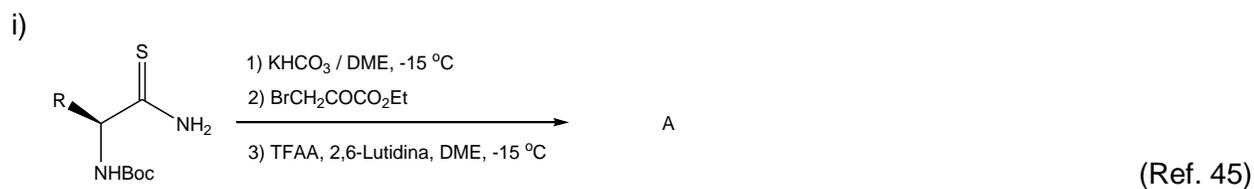
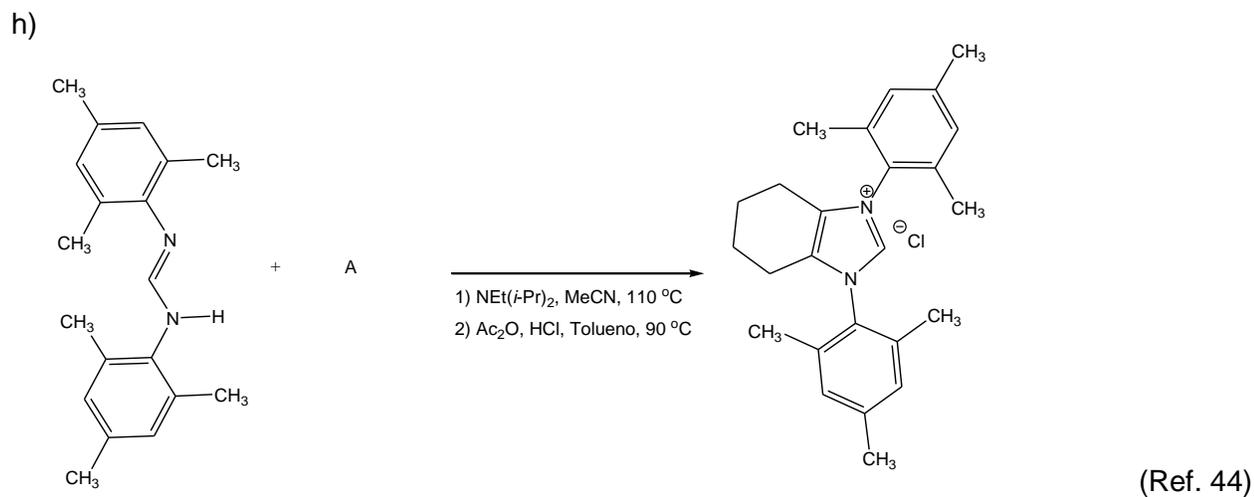
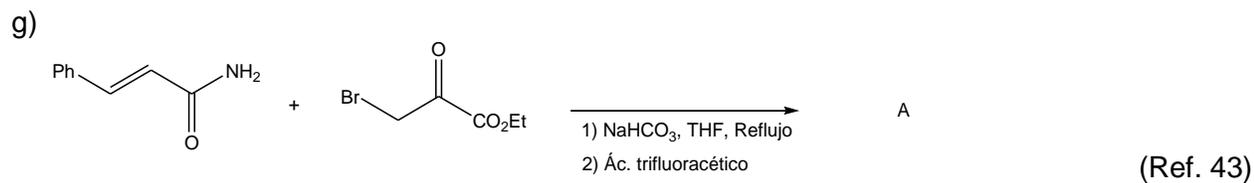
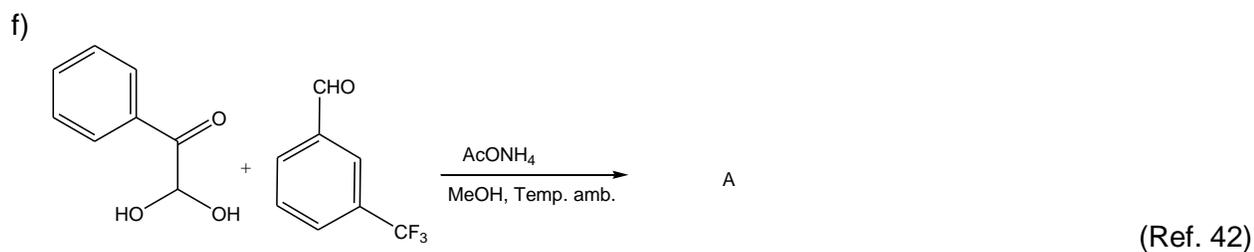
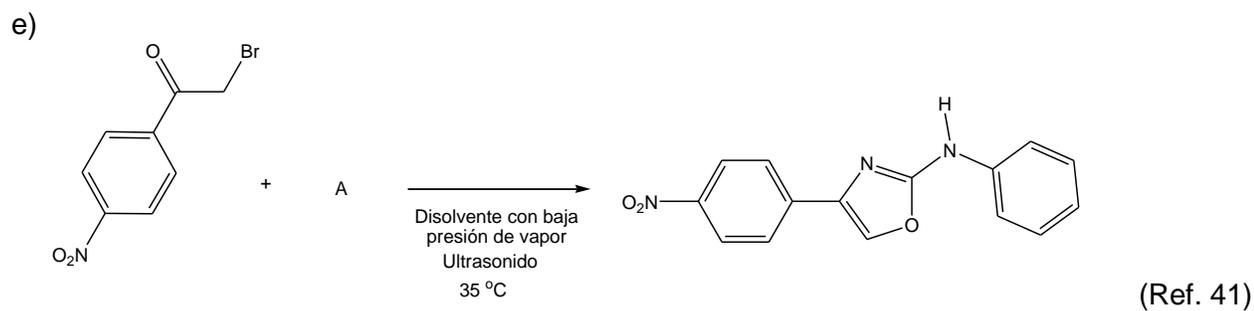


(Ref. 11)

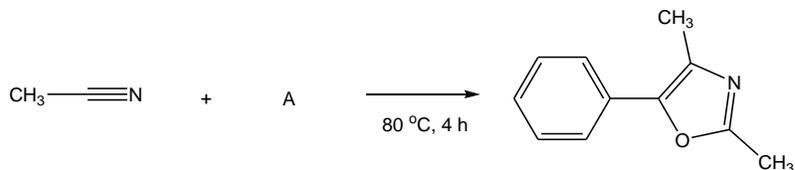
d)



(Ref. 40)

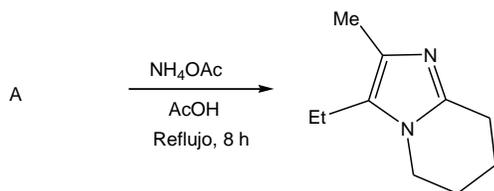


j)



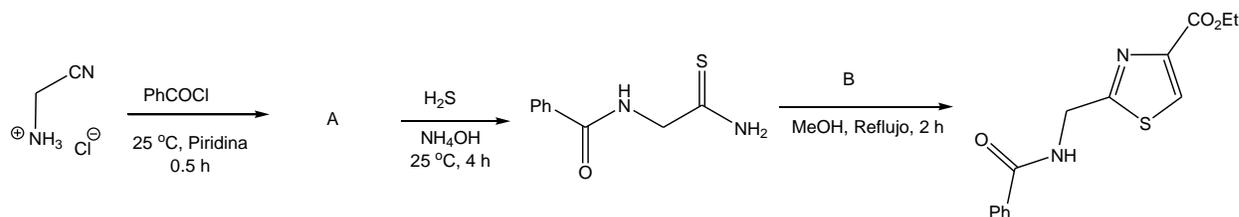
(Ref. 46)

k)



(Ref. 47)

l)



(Ref. 48)

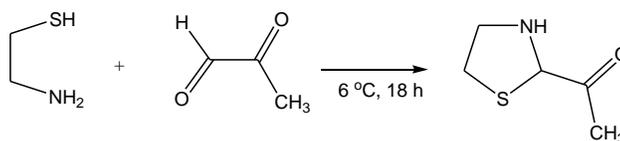
## 2. Resuelva los siguientes problemas.

a) Deduzca la estructura para los 1,3-azoles que se obtienen por la siguiente combinación de reactivos: a) 1-clorobutan-2-ona y tiourea; b) tiobenzamida y cloroetanal; c) tioformamida y bromoacetato de etilo.

b) El par de electrones no enlazado del átomo de nitrógeno (N-3) en los 1,3-azoles es:

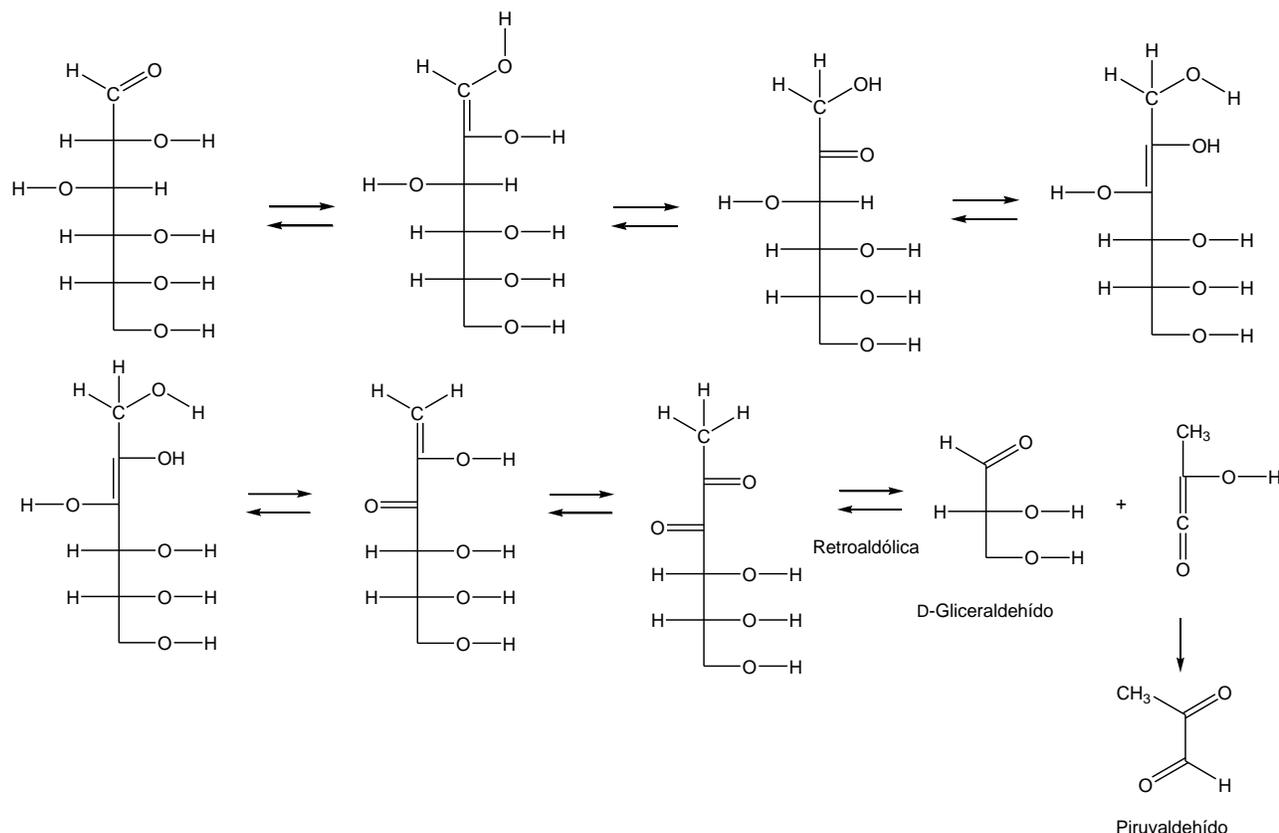
- parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-3 es neutro.
- parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-3 es básico.
- ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-3 es ácido.
- ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-3 es básico.

c) A través de una de las reacciones de Maillard que se llevan a cabo durante la cocción de la carne se forma la 2-acetiltiazolidina por reacción de la cisteamina con 2-oxopropanal. Esta reacción fue informada por Hofmann y Schieberle en 1995 como se indica a continuación. Proponga un mecanismo de reacción lógico para la obtención del producto. (Ref. 49)

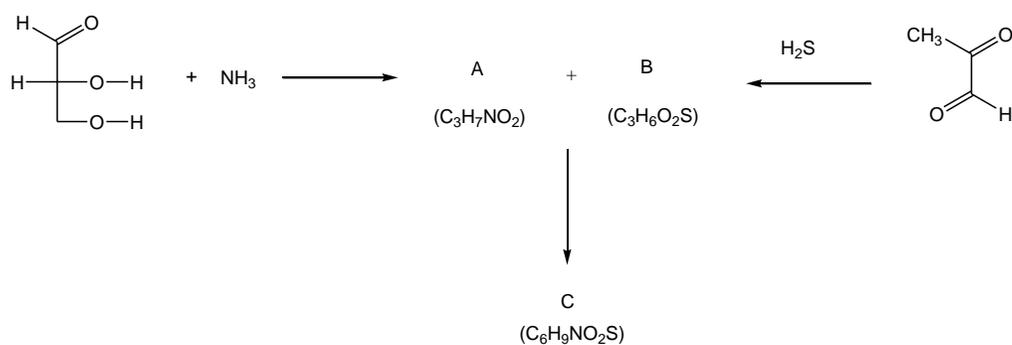


d) ¿Por qué la basicidad del oxazol es mucho menor que la del imidazol y que la del tiazol?

e) Los tiazoles se forman cuando se calientan los alimentos. Por ejemplo, el 2,4-dimetiltiazol se encuentra en una concentración de 0.1 a 18 µg/L y tiene un olor a carne y a cacao. En general, la formación de estos 1,3-azoles implica reacciones de ruptura del azúcar más abundante, la D-glucosa, la cual durante el calentamiento se descompone en D-gliceraldehído y pirivaldehído.



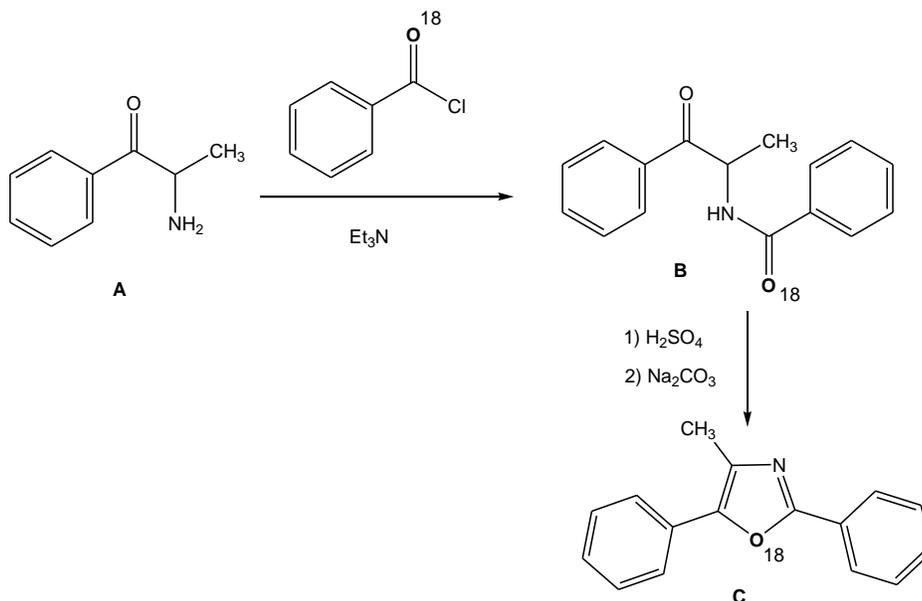
Una vez formados los dos compuestos carbonílicos, estos reaccionan con grupos amino que provienen de la descomposición de aminoácidos y con ácido sulfhídrico (que proviene de la descomposición de la cisteína), y se forma un anillo de tiazol como se muestra a continuación:



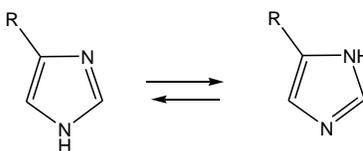
¿Cuál es la estructura de los intermediarios A, B y del producto C?

(Ref. 50)

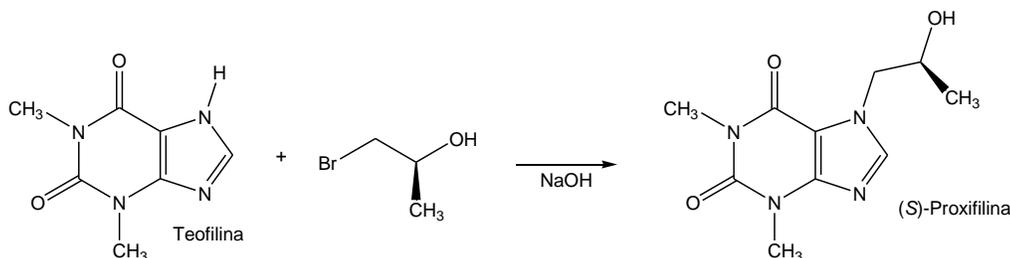
- f) La aminocetona **A** se benzoiló con cloruro de benzoilo enriquecido con el isótopo radioactivo oxígeno-18. La amida correspondiente **B**, se trató con ácido sulfúrico concentrado y con calor. Al finalizar el tiempo de calentamiento, la mezcla de reacción se enfrió y se trató con carbonato de sodio para obtener finalmente el 4-metil-2,5-difeniloxazol **C**. Con un contador Geiger, se determinó que en las aguas madres no se encontraba el isótopo radioactivo del oxígeno-18, y que éste se encontraba completamente en el producto **C**. Proponga un mecanismo de reacción que esté de acuerdo con estos datos experimentales. (Ref. 51)



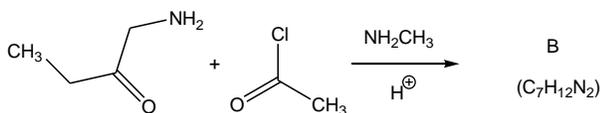
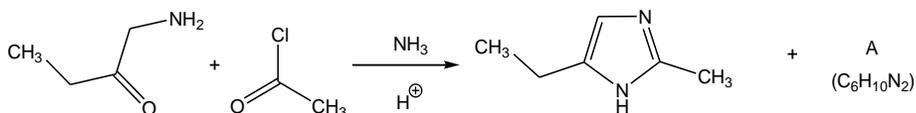
- g) Los imidazoles 4-sustituidos, generalmente se encuentran en equilibrio tautomérico con los imidazoles 5-sustituidos. Proponga un mecanismo para esta interconversión.



- h) La proxifilina (cardiotónico y broncodilatador) es una base xántica que puede obtenerse por dos métodos diferentes. En ambas síntesis se parte de la teofilina (un producto natural). En una de las rutas sintéticas se forma la sal de la teofilina y mediante una reacción de sustitución nucleofílica sobre un derivado bromado se obtiene la proxifilina. Proponga otra estrategia sintética para obtener la proxifilina a partir de la teofilina. (Ref. 52)



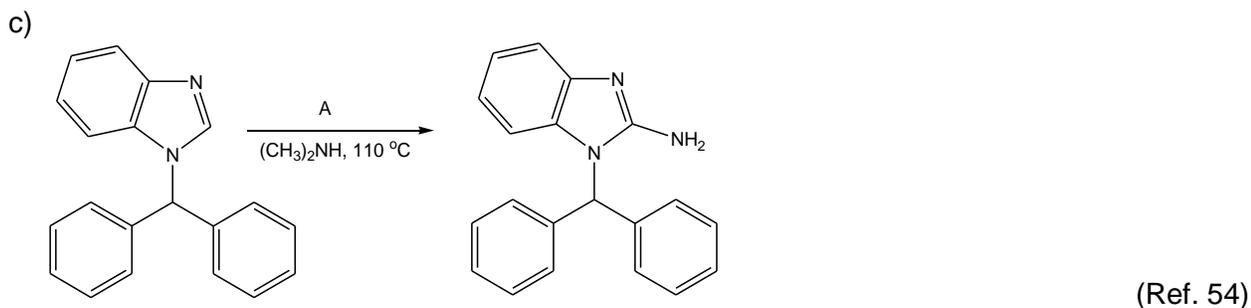
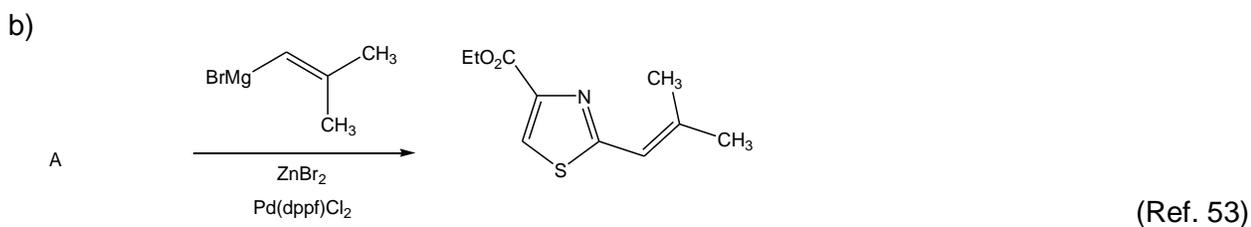
i) Complete las siguientes reacciones y dé una respuesta a las preguntas planteadas.



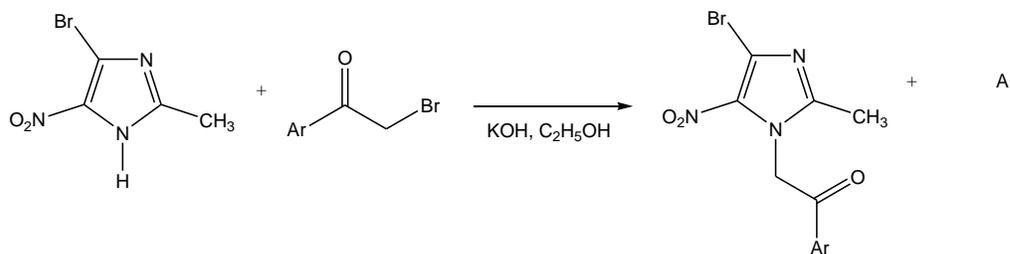
i) ¿Cuál es la relación que guardan las estructuras de los dos compuestos obtenidos en la primera reacción?

ii) ¿Por qué en la segunda reacción sólo se obtiene un compuesto heterocíclico?

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

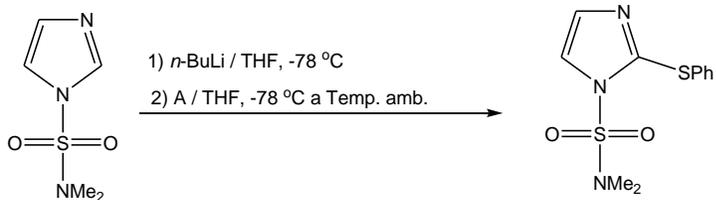


e)



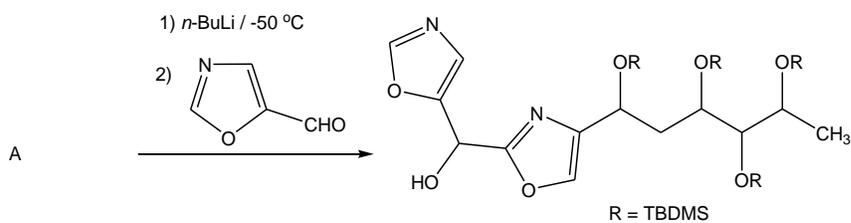
(Ref. 55)

f)



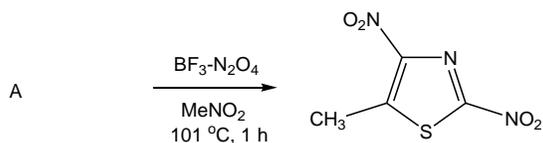
(Ref. 56)

g)



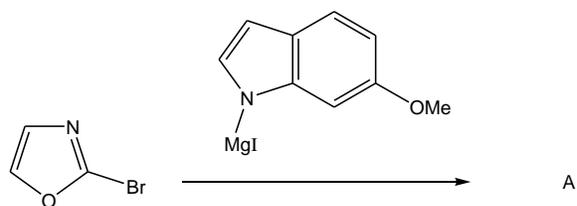
(Ref. 57)

h)



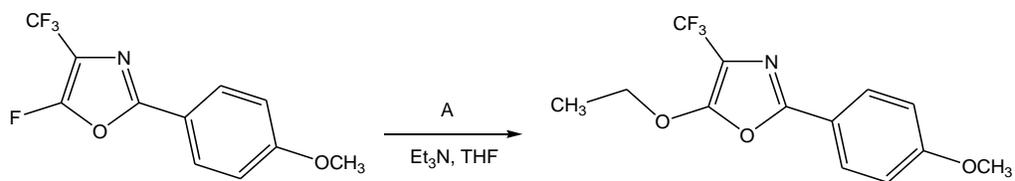
(Ref. 58)

i)

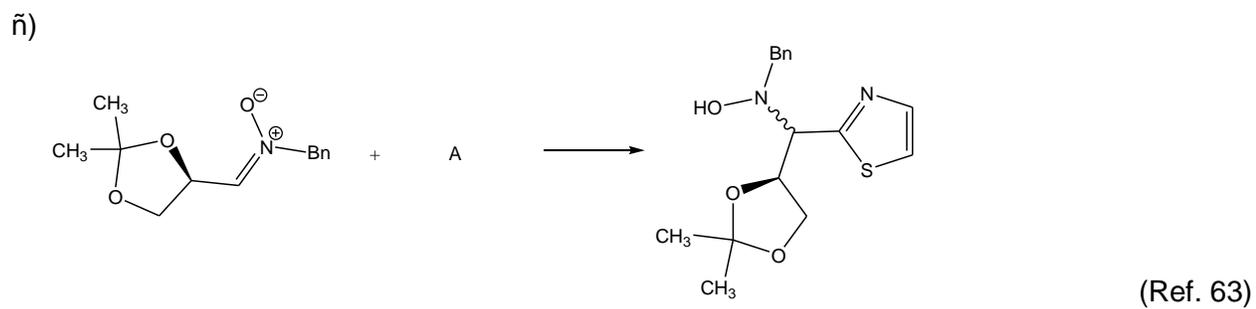
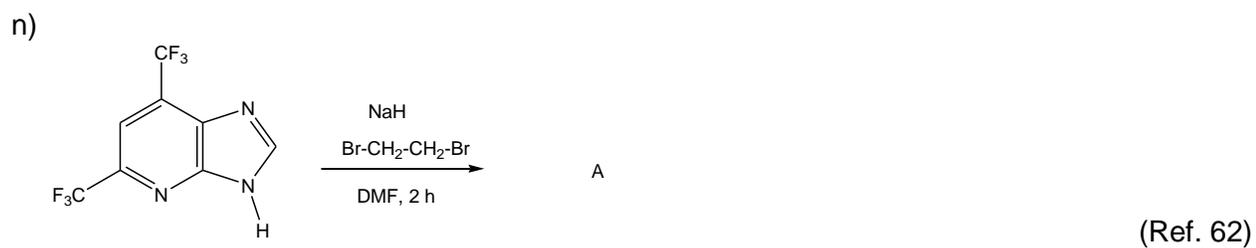
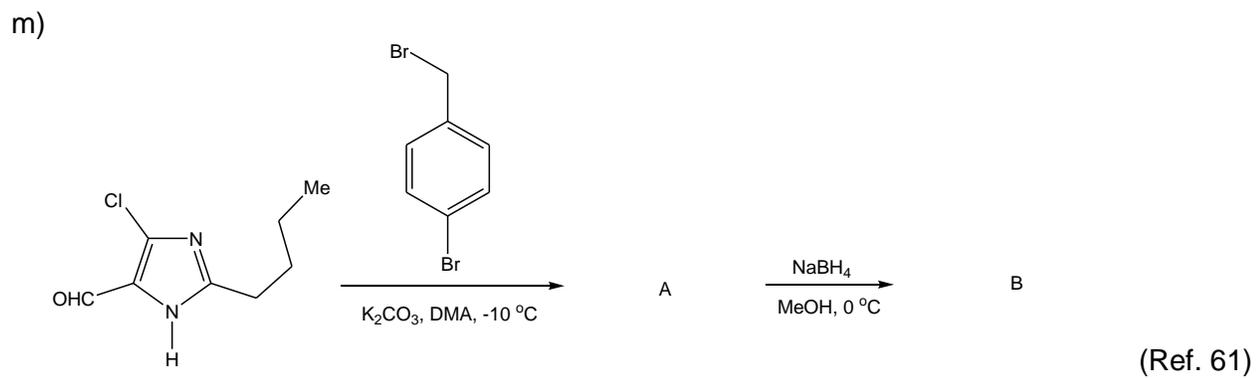
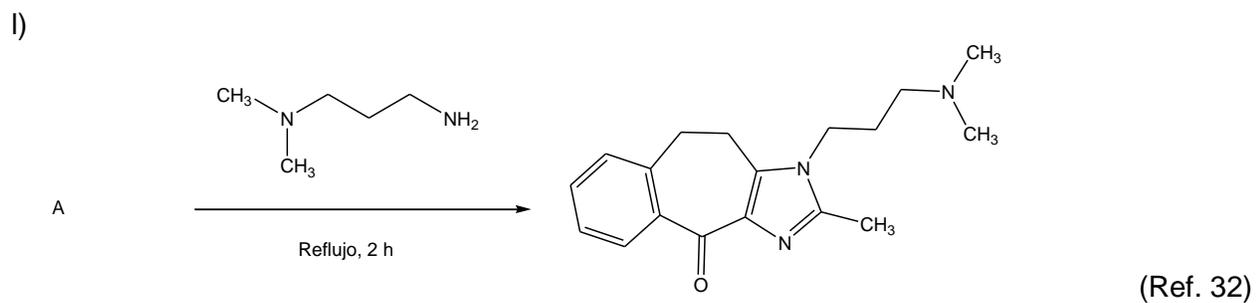
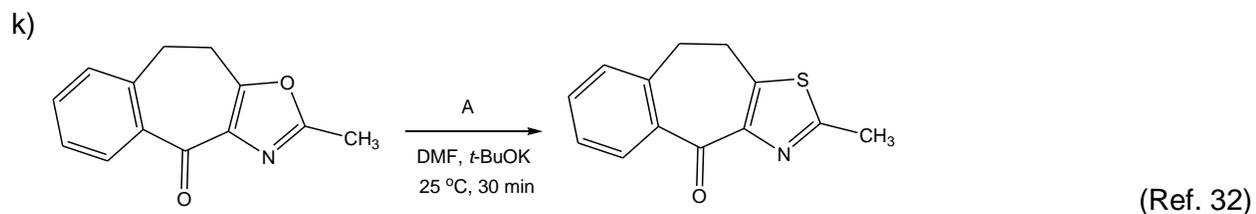


(Ref. 59)

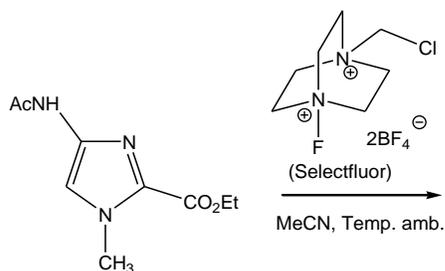
j)



(Ref. 60)



o)

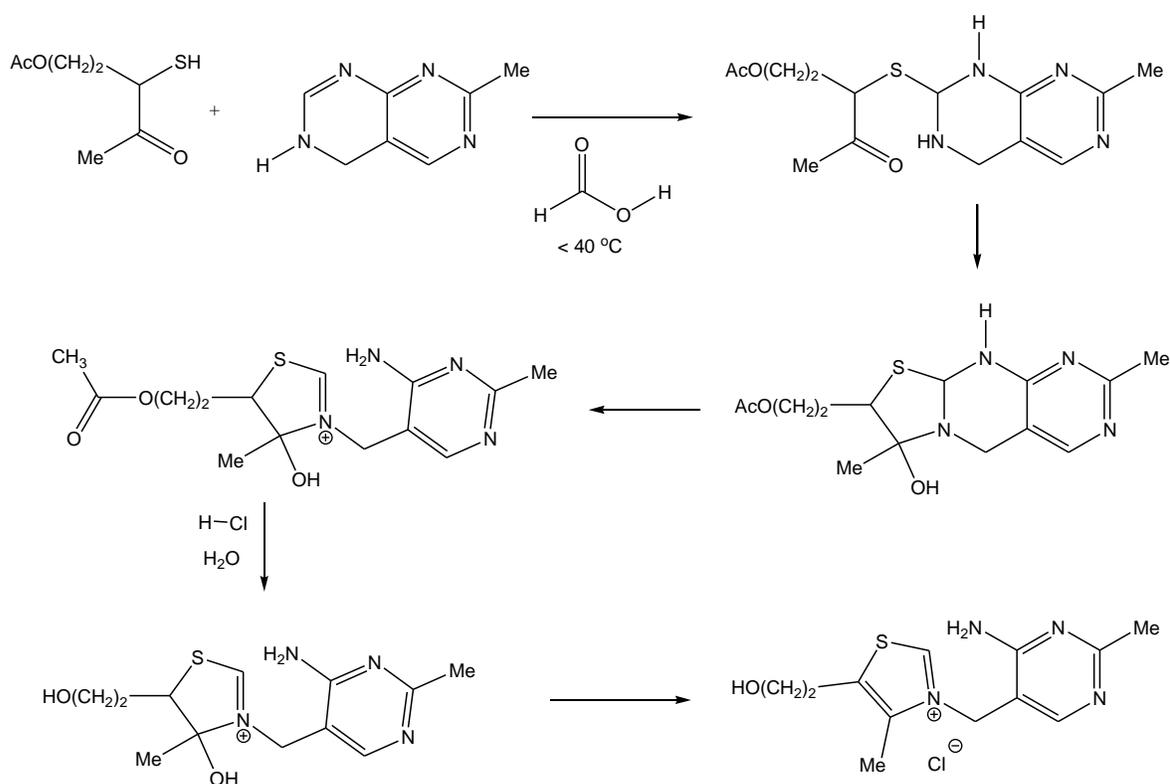


A

(Ref. 64)

4. Realice los siguientes problemas.

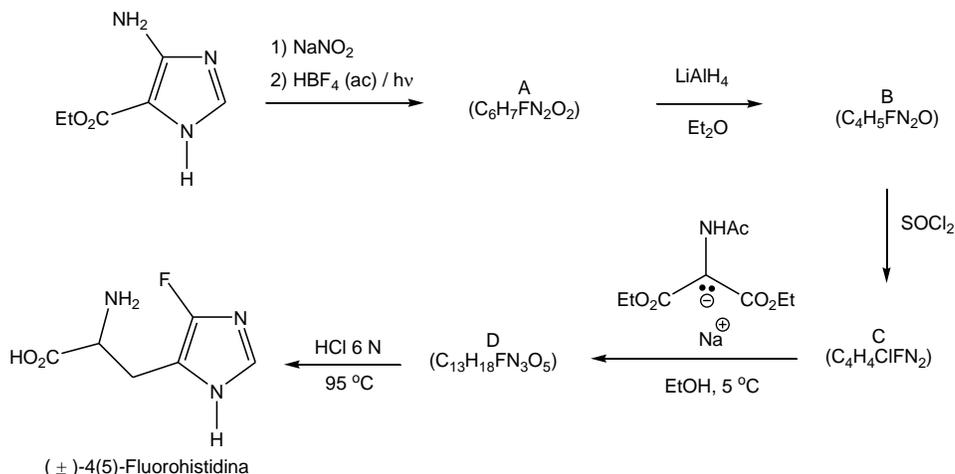
a) Dibuje las flechas que indiquen el movimiento de electrones para romper y formar los enlaces en el mecanismo de reacción de obtención de la tiamina. (Ref. 65)



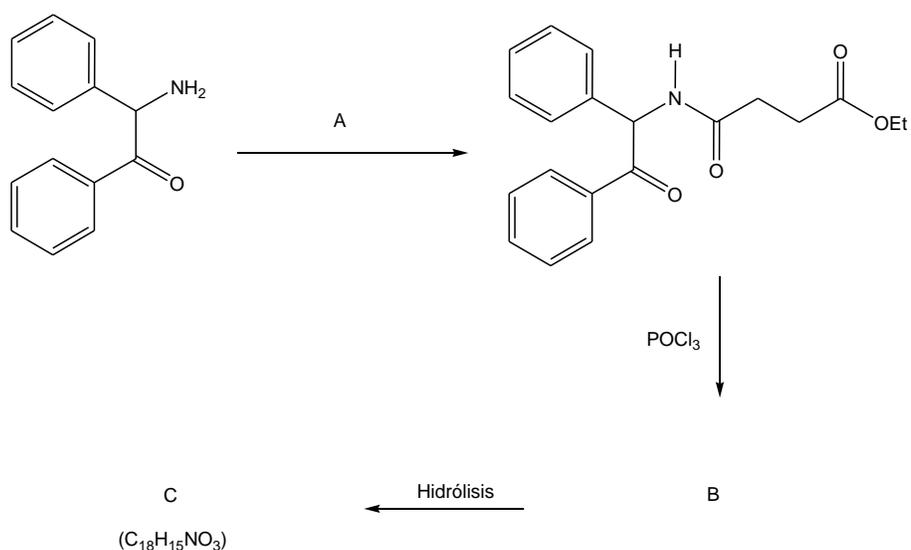
b) El indoxol, un diarilindol, es un agente antiinflamatorio no esterooidal fotosensible que ya no es usado. Algunos estudios han demostrado que la actividad biológica se mantiene cuando el núcleo del indol se reemplaza por un imidazol. La condensación en un solo paso del 4,4'-dimetoxibenzil con acetato de amonio y el hemiacetal etílico del trifluoroacetaldehído da el flumizol, un agente antiinflamatorio. Escriba el mecanismo para la obtención del flumizol. (Ref. 66)

c) Los derivados de fluorohistidina, aminoácidos no naturales, están siendo utilizados para estudios biológicos incorporándolos en la biosíntesis de enzimas (en lugar de la histidina). Completa el siguiente esquema sintético para la obtención de la ( $\pm$ )-4(5)-fluorohistidina.

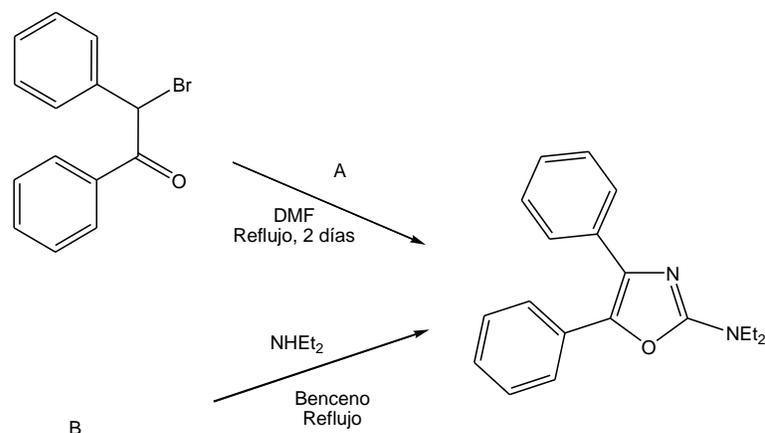
(Ref. 67)



- d) La síntesis del oxaprozín, un antiinflamatorio, es una patente francesa de 1968 de Serono, Ist Farm de la cual no se tiene reportado quien la realizó. A continuación se muestra un esquema sintético de este compuesto el cual debe ser completado con los reactivos e intermediarios faltantes. (Ref. 68)



- e) En 1968, Marchetti *et al.* sintetizaron una serie de 4,5-difeniloxazoles 2-sustituidos y probaron su actividad biológica como analgésicos y antiinflamatorios. Algunos de ellos presentaron baja toxicidad y buena actividad en ratones. El 2-dietilamino-4,5-difeniloxazol fue obtenido por dos rutas. Completa el esquema sintético y escribe el mecanismo por el cual se llevan a cabo las reacciones. (Ref. 69)



f) La reacción de *p*-cloro-2-mercaptoacetofenona con cianoacetato de etilo en presencia de una base da un tiazol 2-sustituido vía un iminotioéster; la saponificación del sustituyente de ese tiazol produce el ácido fenclózico, un agente antiinflamatorio. Escriba el mecanismo de las reacciones correspondientes. (Ref. 70)

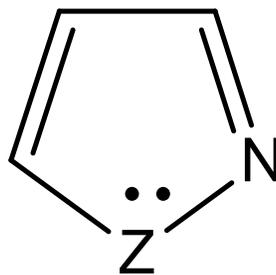
## Referencias

1. D. Kumar, D. N. Kommi, N. Bollineni, A. R. Patel, A. K. Chakraborti, *Green Chem.* 14(7), 2038-2049, **2012**.
2. A. Gürsoy, Ş. Demirayak, G. Çapan, K. Erol, K. Vural, *Eur. J. Med. Chem.* 35(3), 359-364, **2000**.
3. T. L. Little, S. E. Webber, *J. Org. Chem.* 59(24), 7299-7305, **1994**.
4. J. Rudolph, *Tetrahedron* 56(20), 3161-3165, **2000**.
5. W. A. Loughlin, I. W. Muderawan, M. A. McCleary, K. E. Volter, M. D. King, *Aust. J. Chem.* 52(3), 231-234, **1999**.
6. N. M. Kalkhorani, M. M. Heravi, *J. Chem.* 2013, Article ID 645801, 5 pages, **2013**.
7. H. M. Müller, O. Delgado, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* 46(25), 4771-4774, **2007**.
8. C. M. Loner, F. A. Luzzio, D. R. Demuth, *Tetrahedron Lett.* 53(42), 5641-5644, **2012**.
9. K. Tiwari, P. K. Verma, S. B. Singh, J. Singh, *Synth. Commun.* 42(20), 3021-3030, **2012**.
10. G. Crank, H. R. Khan, *Aust. J. Chem.* 38(3), 447-458, **1985**.
11. J. F. Sanz-Cervera, R. Blasco, J. Piera, M. Cynamon, I. Ibáñez, M. Murguía, S. Fustero, *J. Org. Chem.* 74(23), 8988-8996, **2009**.
12. C. G. Cummings, N. T. Ross, W. P. Katt, A. D. Hamilton, *Org. Lett.* 11(1), 25-28, **2009**.
13. W. Zhang, W. Liu, X. Jiang, F. Jiang, L. Fu, *Synth. Commun.* 42(18), 2772-2779, **2012**.
14. A. Marek, J. Kulhanek, M. Ludwig, F. Bures, *Molecules* 12(5), 1183-1190, **2007**.
15. K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, *J. Org. Chem.* 73(17), 6835-6837, **2008**.
16. D. Kini, H. Kumar, M. Ghate, *E-J. Chem.* 6(S1), S25-S32, **2009**.
17. M. Inoue, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* 5(2), 77-84, **2008**.
18. S. K. Sharma, M. Tandon, J. W. Lown, *J. Org. Chem.* 65(4), 1102-1107, **2000**.
19. G. Crank, B. J. Mekonnen, *J. Heterocycl. Chem.* 29(6), 1469-1472, **1992**.
20. M. Šindler-Kulyk, D. Vojnović, N. Defterdarović, Ž. Marinić, D. Srzić, *Heterocycles* 38(8), 1791-1796, **1994**.
21. S. N. Lyashchuk, V. I. Enya, T. F. Doroshenko, Yu. G. Skrypnik, *Russ. J. Org. Chem.* 40(11), 1647-1650, **2004**.
22. Q. Wang, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* 44(36), 6829-6832, **2003**.
23. G. J. Griffiths, M. B. Hauck, R. Imwinkelried, J. Kohr, C. A. Roten, G. C. Stucky, *J. Org. Chem.* 64(22), 8084-8089, **1999**.
24. A. Gellis, P. Vanelle, J. Maldonado, M. P. Crozet, *Tetrahedron Lett.* 38(12), 2085-2086, **1997**.

25. K. J. Hodgetts, M. T. Kershaw, *Org. Lett.* 4(17), 2905-2907, **2002**.
26. N. Suzuki, T. Nomoto, Y. Toya, N. Kanamori, B. Yoda, A. Saeki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 57(9), 1561-1562, **1993**.
27. J. L. LaMattina, C. J. Mularski, *Tetrahedron Lett.* 25(28), 2957-2960, **1984**.
28. V. N. Doron'kin, A. F. Pozharskii, I. S. Kashparov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 15(2), 218-221, **1979**.
29. L. Lardicci, C. Battistini, R. Menicagli, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 344-346, **1974**.
30. K. Burger, D. Huebl, P. Gertitschke, *J. Fluorine Chem.* 27(3), 327-332, **1985**.
31. M. Weitman, L. Lerman, S. Cohen, A. Nudelman, D. T. Major, H. E. Gottlieb, *Tetrahedron* 66(7), 1465-1471, **2010**.
32. E. E. Galantay, R. Simpson, G. Corriveau, M. Denzer, D. C. Knorr, R. J. Strohschein, N. A. Paoletta, Y. Uike, J. H. Gogerty, *J. Med. Chem.* 17(12), 1316-1327, **1974**.
33. A. G. M. Barrett, J. T. Kohrt, *Synlett* 5, 415-416, **1995**.
34. I. Collins, C. Moyes, W. B. Davey, M. Rowley, F. A. Bromidge, K. Quirk, J. R. Atack, R. M. McKernan, S.-A. Thompson, K. Wafford, G. R. Dawson, A. Pike, B. Sohal, N. N. Tsou, R. G. Ball, J. L. Castro, *J. Med. Chem.* 45(9), 1887-1900, **2002**.
35. I. K. Moiseev, N. V. Makarova, M. N. Zemtsova, *Russ. J. Org. Chem.* 39(12), 1685-1701, **2003**.
36. G. F. Busscher, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Tetrahedron Lett.* 45(18), 3629-3632, **2004**.
37. J. Zhang, E. A. Polishchuk, J. Chen, M. A. Ciufolini, *J. Org. Chem.* 74(23), 9140-9151, **2009**.
38. J. M. Atkins, E. Vedejs, *Org. Lett.* 7(15), 3351-3354, **2005**.
39. J. Jayabharathi, V. Thanikachalam, R. Sathishkumar, *Spectrochim. Acta, Part A* 97, 582-588, **2012**.
40. G. Y. Sarkis, S. Al-Azawe, *J. Chem. Eng. Data* 18(1), 99-102, **1973**.
41. B. S. Singh, H. R. Lobo, D. V. Pinjari, K. J. Jarag, A. B. Pandit, G. S. Shankarling, *Ultrason. Sonochem.* 20(1), 287-293, **2013**.
42. V. Zuliani, G. Cocconcelli, M. Fantini, C. Ghiron, M. Rivara, *J. Org. Chem.* 72(12), 4551-4553, **2007**.
43. P. Liu, C. A. Celatka, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* 38(31), 5445-5448, **1997**.
44. K. Hirano, S. Urban, C. Wang, F. Glorius, *Org. Lett.* 11(4), 1019-1022, **2009**.
45. E. Aguilar, A. I. Meyers, *Tetrahedron Lett.* 35(16), 2473-2476, **1994**.
46. A. Saito, N. Hyodo, Y. Hanzawa, *Molecules* 17(9), 11046-11055, **2012**.
47. K. Suenaga, H. Shimogawa, S. Nakagawa, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.* 42(40), 7079-7081, **2001**.
48. G. Li, P. M. Warner, D. J. Jebaratnam, *J. Org. Chem.* 61(2), 778-780, **1996**.
49. T. Hofmann, P. Schieberle, *J. Agric. Food Chem.* 43(11), 2946-2950, **1995**.
50. Y. Wang, C.-T. Ho, *Chem. Soc. Rev.* 41, 4140-4149, **2012**.
51. S. P. J. M. van Nispen, C. Mensink, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* 21(38), 3723-3726, **1980**.
52. M. Ruud-Christensen, T. Skjetne, J. Krane, A. J. Aasen, *Acta Chem. Scand. B Org. Chem. Biochem.* B38(4), 331-333, **1984**.
53. J. R. P. Cetusic, F. R. Green III, P. R. Graupner, M. P. Oliver, *Org. Lett.* 4(8), 1307-1310, **2002**.
54. T. P. Filipskikh, A. F. Pozharskii, V. N. Koroleva, A. M. Simonov, E. A. Zvezdina, *Chem. Heterocycl. Compd.* 8(6), 731-733, **1974**.
55. H. Salgado-Zamora, E. Campos, R. Jiménez, E. Sánchez-Pavon, H. Cervantes, *Heterocycles* 50(2), 1081-1090, **1999**.
56. B. Delest, P. Nshimyumukiza, O. Fasbender, B. Tinant, J. Marchand-Brynaert, F. Darro, R. Robiette, *J. Org. Chem.* 73(17), 6816-6823, **2008**.
57. P. Crews, T. R. Matthews, E. Q. Cabana, M. Adamczeski, *US Patent* 4,785,012, **1988**. *Chem. Abstr.* 110, 231615, **1989**.
58. A. R. Katritzky, A. V. Vakulenko, J. Sivapackiam, B. Draghici, R. Damavarapu, *Synthesis* 5, 699-706, **2008**.
59. W. A. Ayer, P. A. Craw, Y.-T. Ma, S. Miao, *Tetrahedron* 48(14), 2919-2924, **1992**.
60. K. Burger, D. Hübl, K. Geith, *Synthesis* 3, 194-198, **1988**.

61. R. D. Larsen, A. O. King, C. Y. Chen, E. G. Corley, B. S. Foster, F. E. Roberts, C. Yang, D. R. Lieberman, R. A. Reamer, *J. Org. Chem.* 59(21), 6391-6394, **1994**.
62. V. O. Iaroshenko, D. Ostrovskyi, M. Miliutina, A. Maalik, A. Villinger, A. Tolmachev, D. M. Volochnyuk, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* 354(13), 2495-2503, **2012**.
63. A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. L. Merchan, P. Merino, T. Tejero, V. Bertolasi, *Chem. Eur. J.* 1(8), 505-520, **1995**.
64. Z. Jiang, T. Ni, C. Wei, S. Tian, Y. Li, L. Dai, H. Liu, D. Zhang, *Synlett* 24, 215-218, **2013**.
65. P. Contant, L. Forzy, U. Hengartner, G. Moine, *Helv. Chim. Acta* 73(5), 1300-1305, **1990**.
66. J. G. Lombardino, *German Patent* 2,155,558, **1972**.
67. K. L. Kirk, L. A. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* 95(14), 4619-4624, **1973**.
68. Anónimo, *French Patent* 2,001,036, **1968**.
69. E. Marchetti, G. Mattalia, V. Rosnati, *J. Med. Chem.* 11(5), 1092-1093, **1968**.
70. Anónimo, *Netherlands Patent* 6,614,130, **1967**; *Chem. Abstr.* 68: 68976g, **1968**.

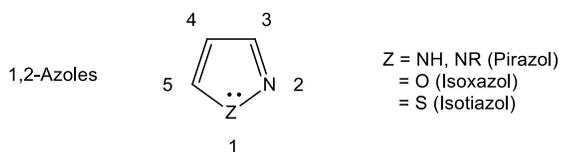
## Pirazoles, isoxazoles e isotiazoles



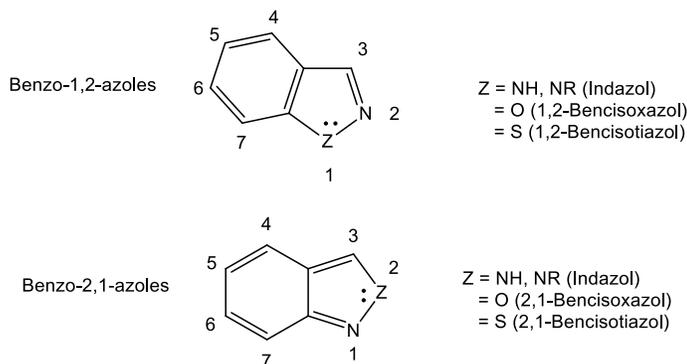
1,2-Azoles

### Pirazoles, Isoxazoles e Isotiazoles

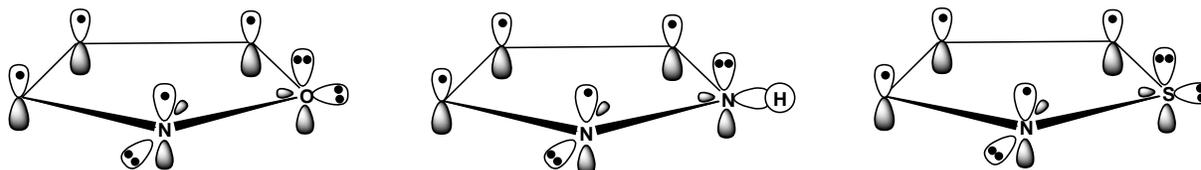
Los 1,2-azoles son heterociclos aromáticos de cinco átomos con dos heteroátomos, de los cuales uno es un nitrógeno de tipo imina.



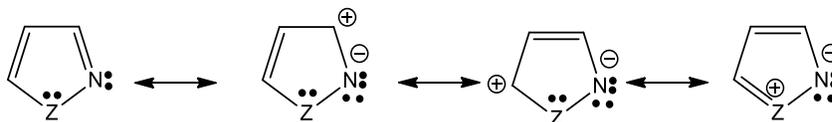
Pero también existen los benzoazoles aromáticos, azoles fusionados a un benceno, que su química todavía no está del todo estudiada.



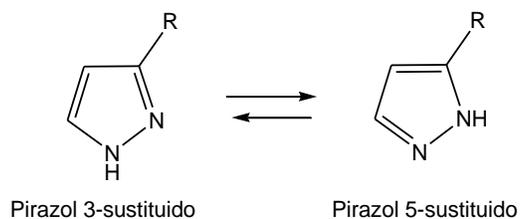
En estos sistemas el par de electrones del nitrógeno de tipo imina tampoco forma parte del sistema aromático, por lo que está localizado y situado en un orbital ortogonal a la nube  $\pi$  del sistema, razón por la cual los 1,2-azoles son básicos.



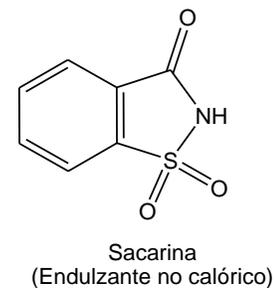
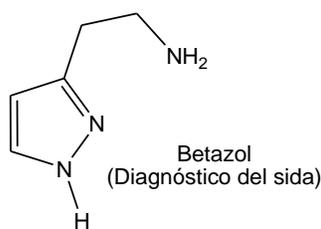
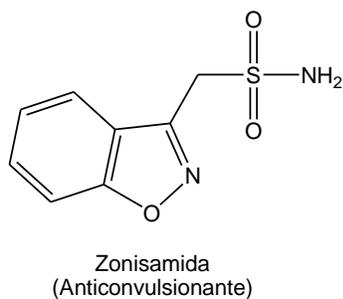
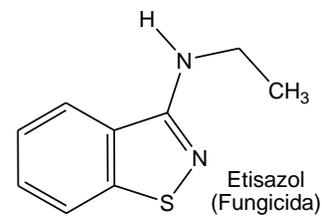
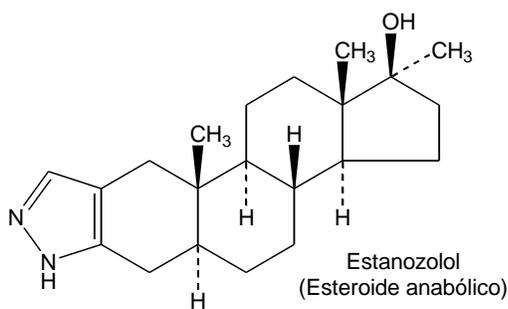
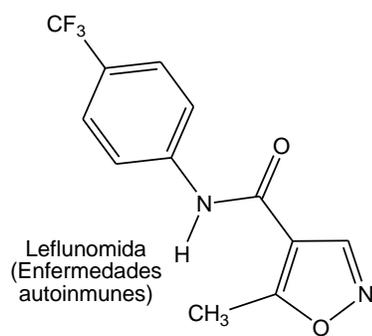
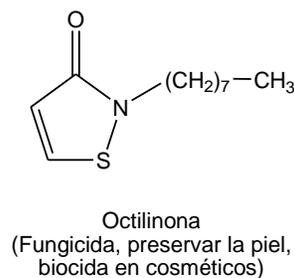
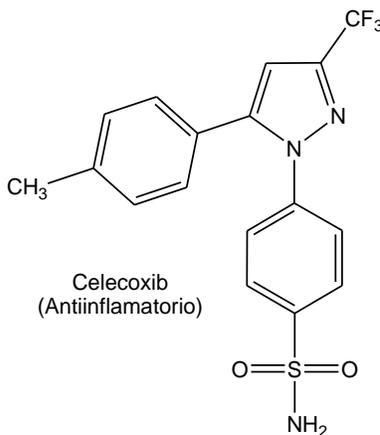
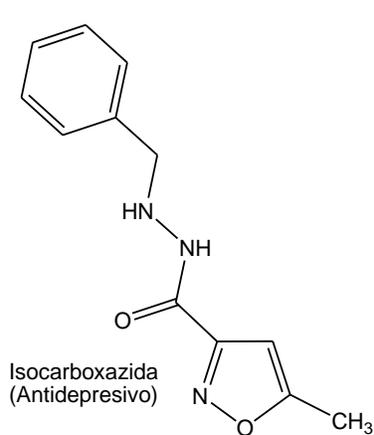
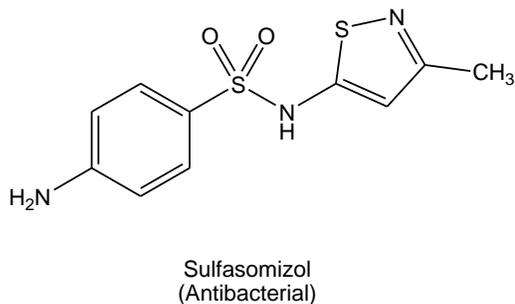
De las estructuras resonantes que presentan los isoxazoles, pirazoles e isotiazoles las primeras tres que se muestran a continuación son las que más contribuyen a estos sistemas, se ha calculado y experimentalmente se ha comprobado que la densidad electrónica es mayor en el heteroátomo de la posición 1, seguido por el nitrógeno de tipo imina y después del carbono en posición 4.

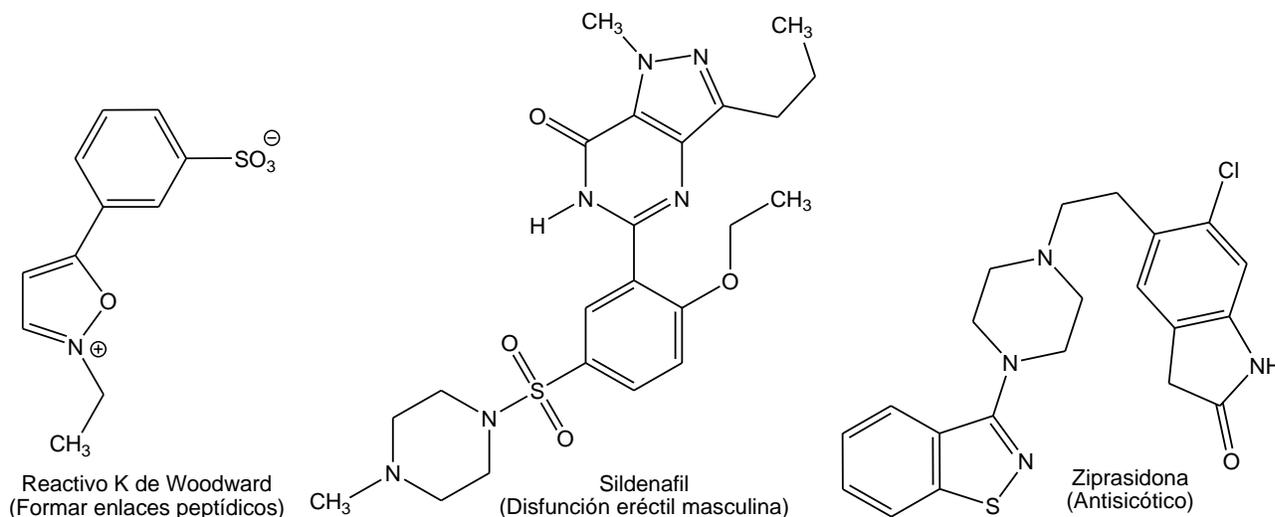


Al igual que en los 1*H*-imidazoles 4- o 5-sustituidos, los 1*H*-pirazoles 3- o 5-sustituidos en disolución presentan estructuras tautoméricas (isómeros).

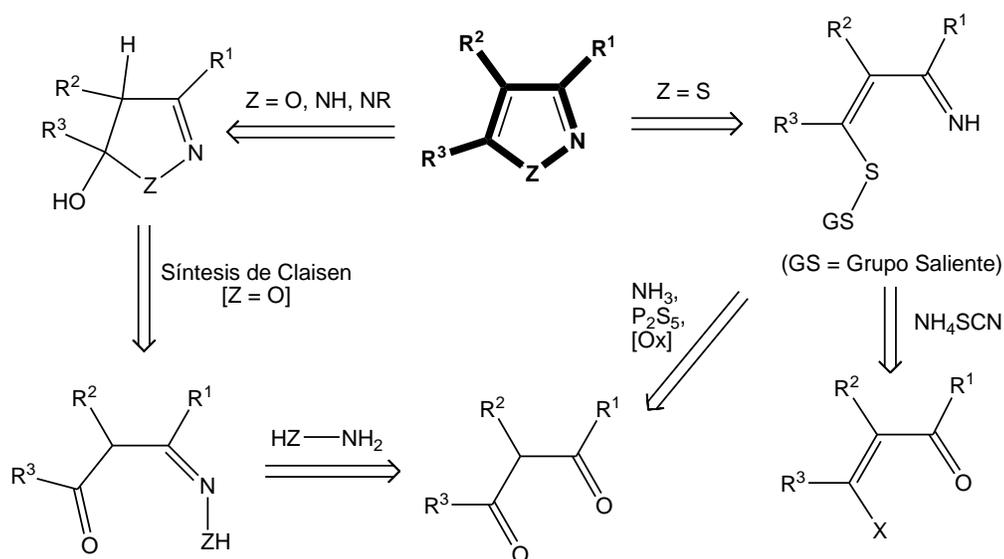


**Algunos derivados de interés**



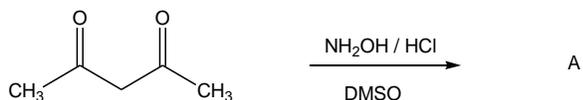


### Síntesis de isoxazoles, pirazoles e isotiazoles

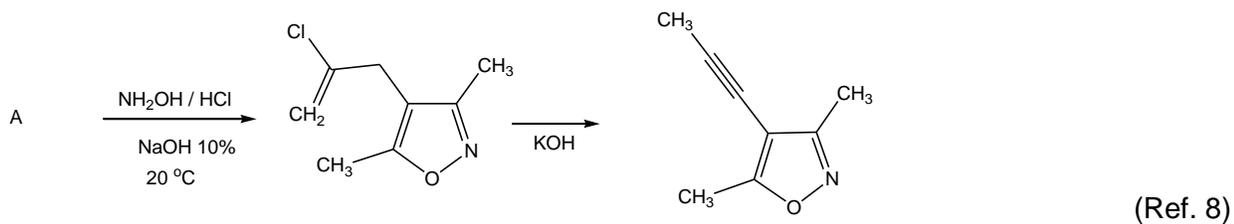
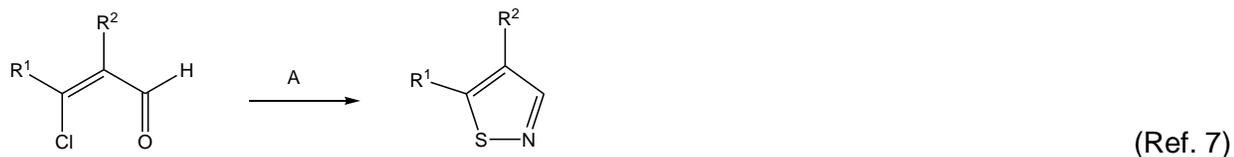
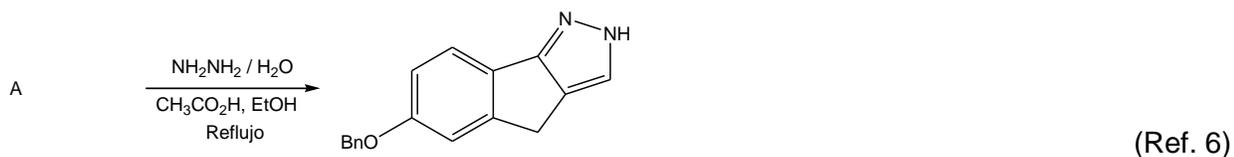
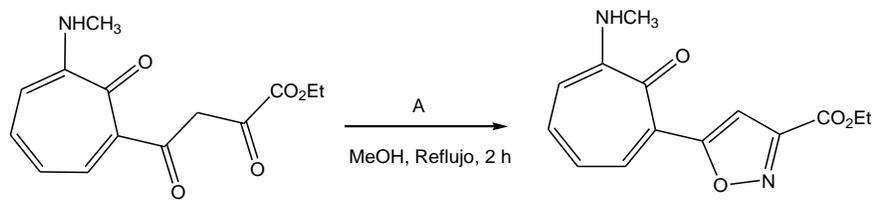
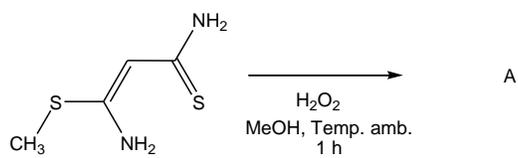
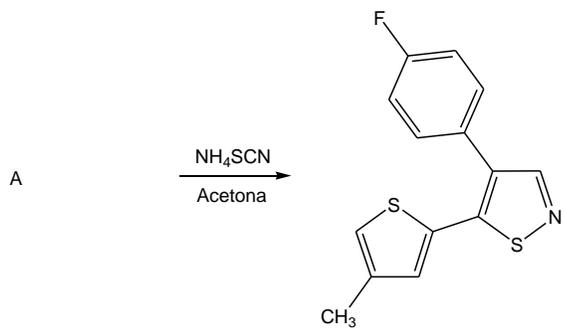
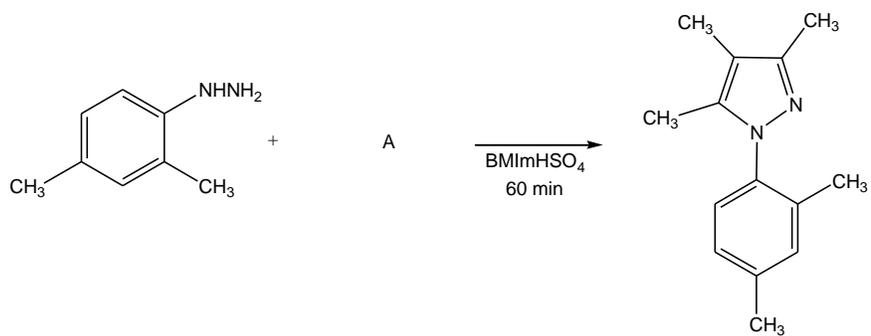


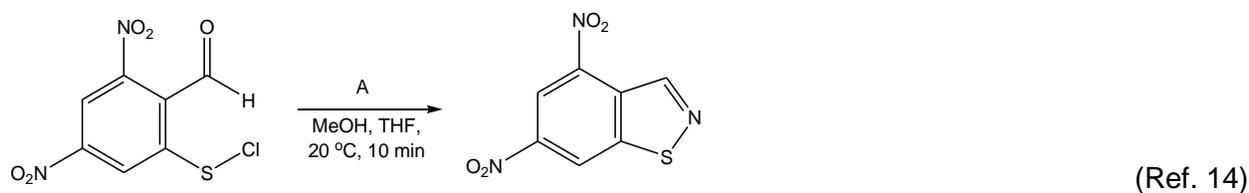
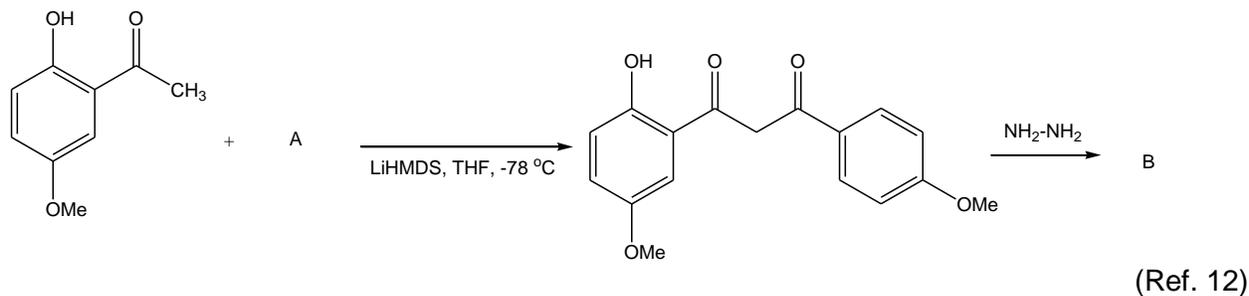
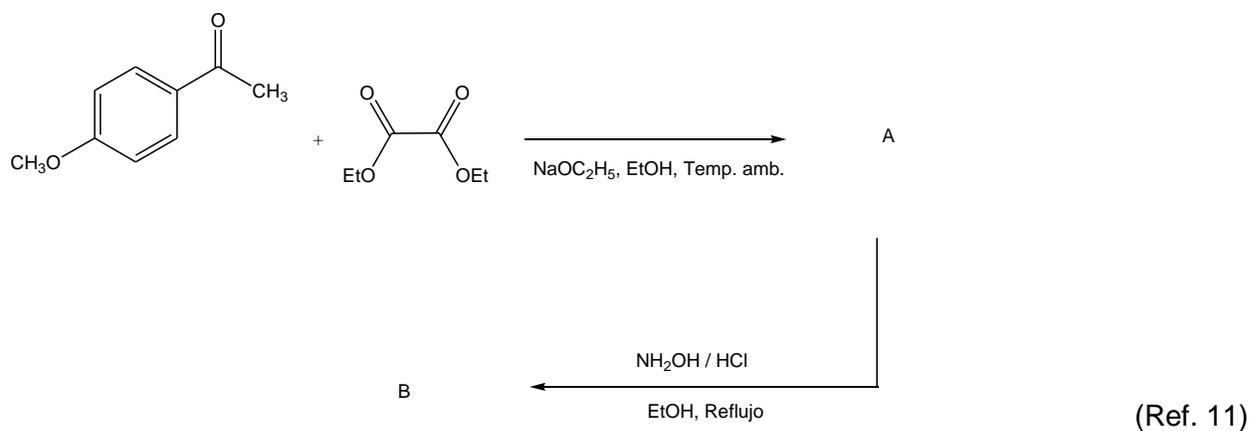
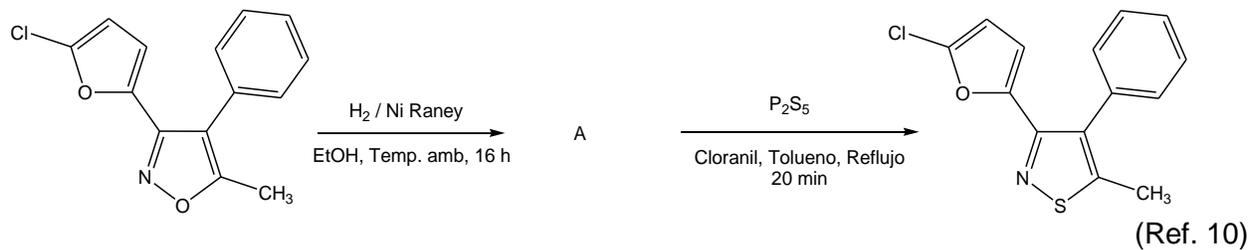
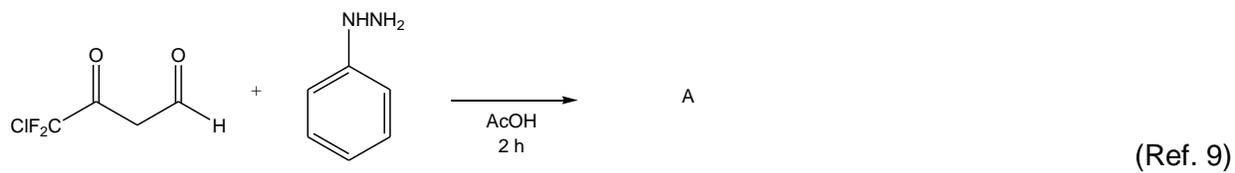
En general, los 1,2-azoles se pueden obtener a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos. La ciclocondensación de estos compuestos con hidroxilamina produce isoxazoles (síntesis de Claisen) y con hidracinas o alquilhidracinas produce pirazoles, pero se pueden obtener mezclas de este tipo de compuestos si el compuesto β-dicarbonílico es asimétrico. Los isotiazoles se pueden obtener por oxidación de β-iminotionas (preparadas a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos) y posterior ciclación, o por ciclación de β-halovinilcarbonilos con tiocianato de amonio; ambos procesos de ciclación involucran la formación del enlace N-S vía una sustitución nucleofílica del nitrógeno sobre el átomo de azufre.

**Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:**



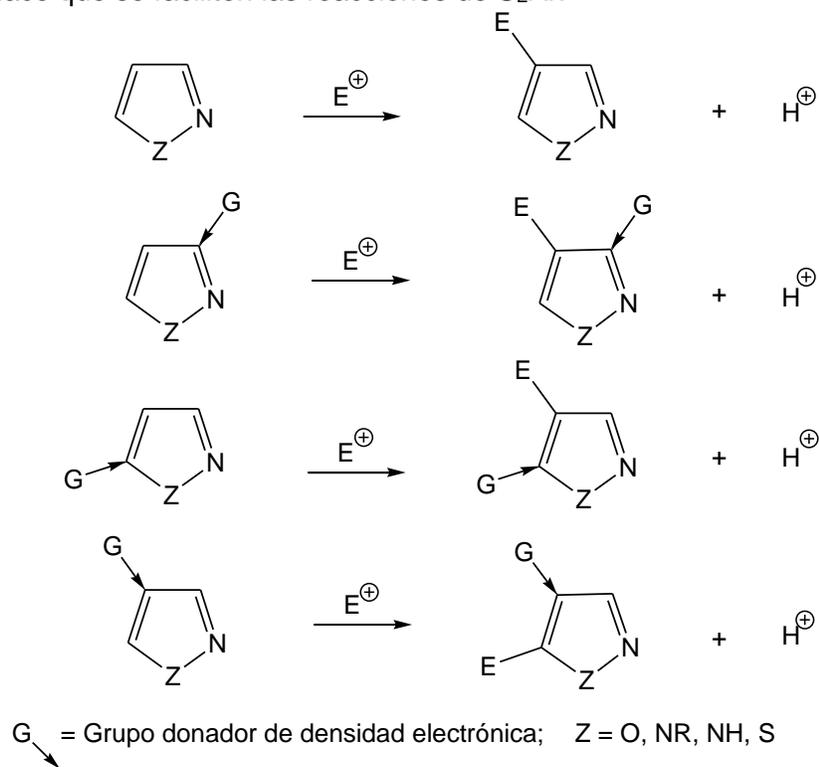
(Ref. 1)



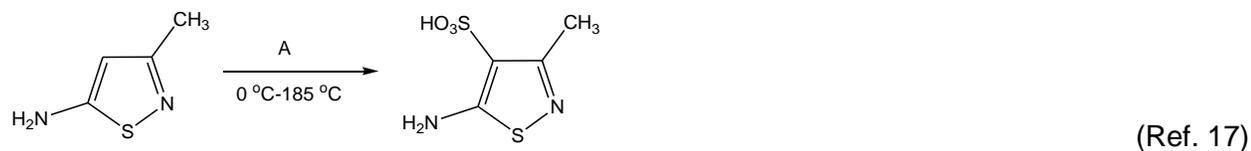
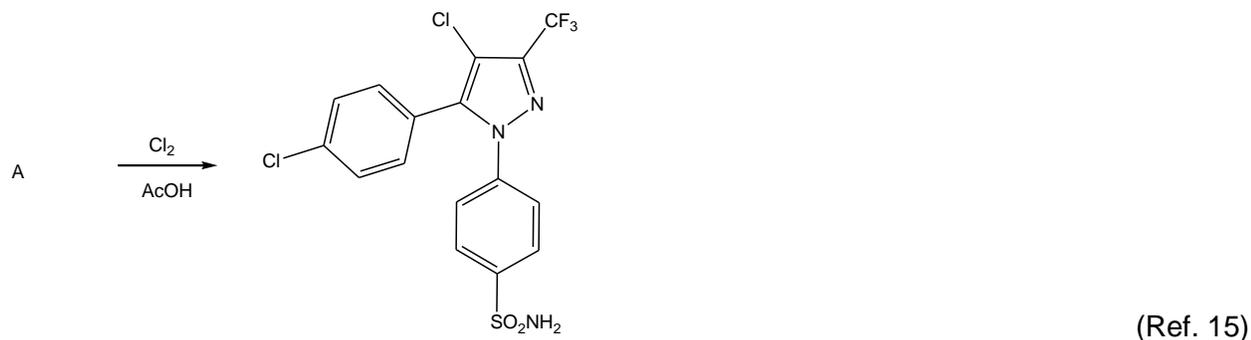


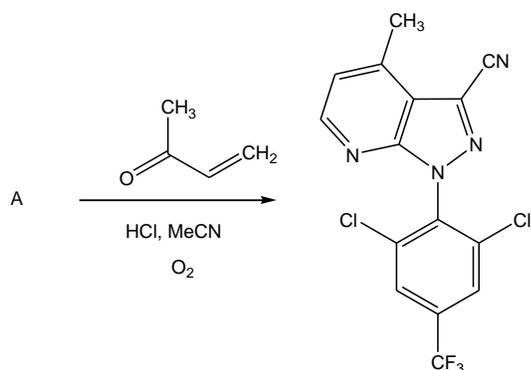
### Reactividad frente a electrófilos

En los 1,2-azoles la sustitución electrofílica aromática ocurre en la posición 4 debido al efecto electroattractor que ejerce el N-2. Si el anillo está sustituido con un grupo donador de densidad electrónica esto hace que se faciliten las reacciones de  $S_{EAr}$ .

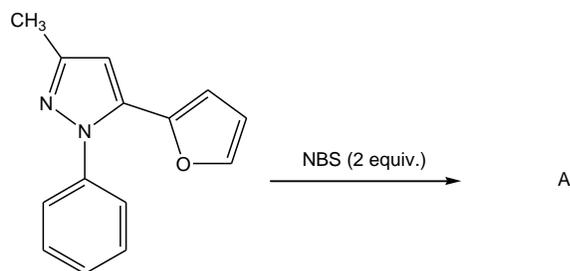


**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**

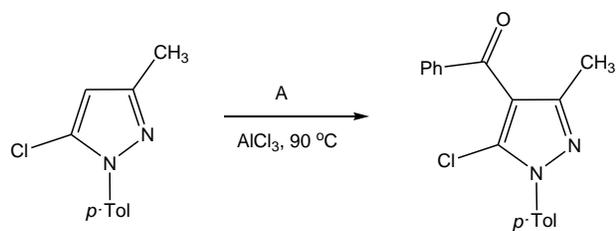




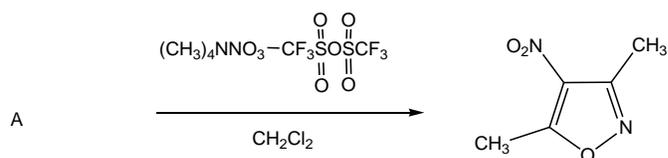
(Ref. 18)



(Ref. 10)



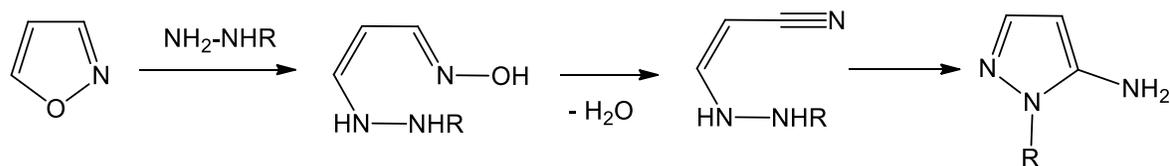
(Ref. 19)



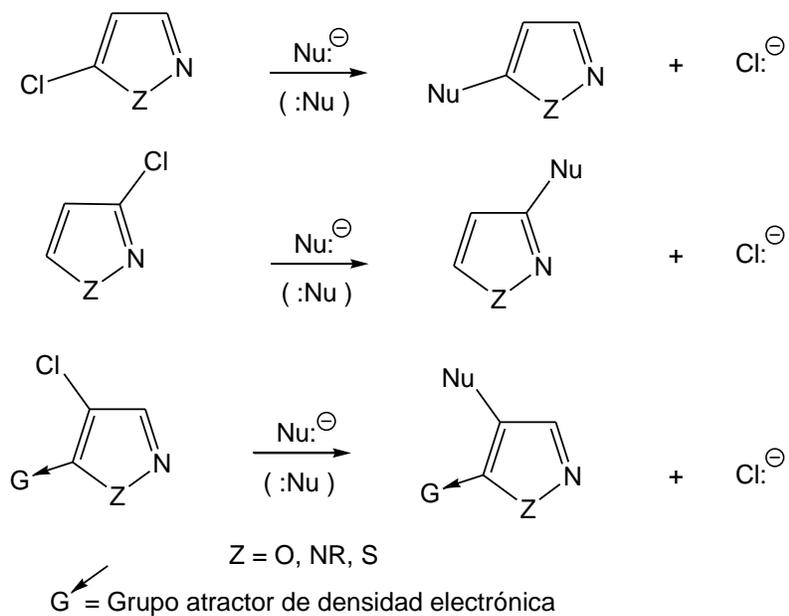
(Ref. 20)

### Reactividad frente a nucleófilos

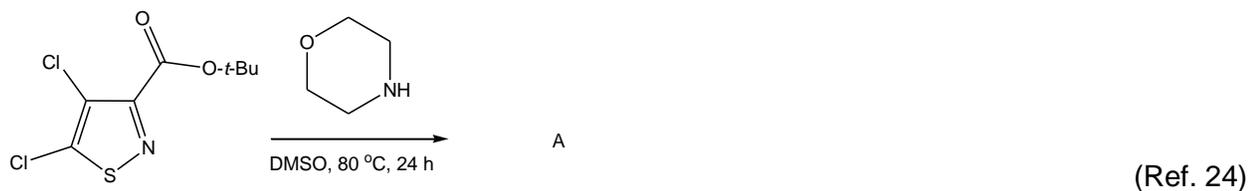
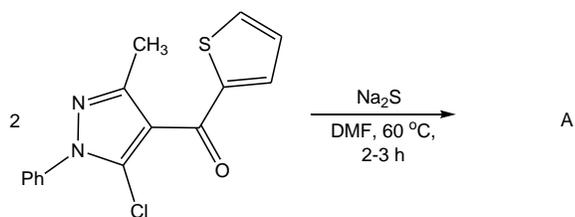
Hay reportados algunos casos en donde el isoxazol puede sufrir el ataque de una hidracina, lo que causará su apertura con la subsecuente formación del 5-aminopirazol.

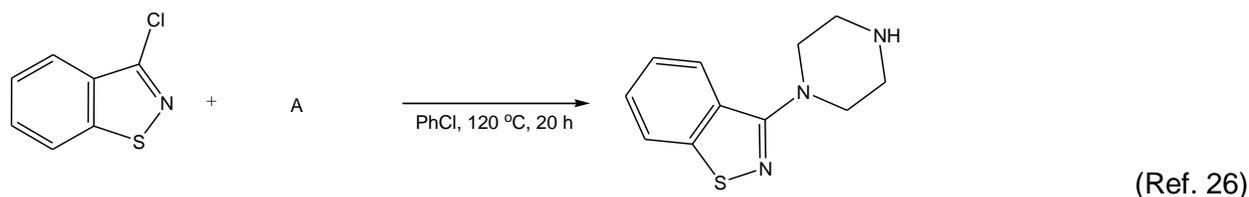
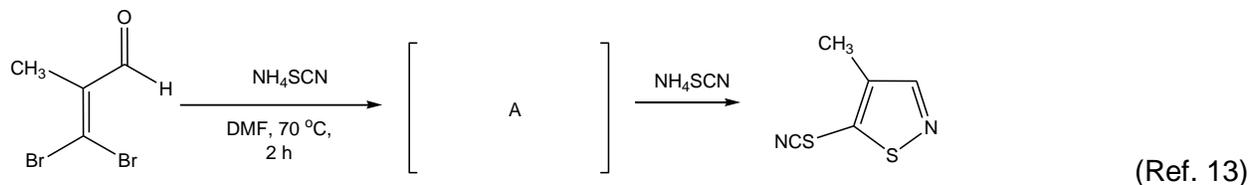


Si los 1,2-azoles tienen un buen grupo saliente, como es el caso de los halógenos, en las posiciones 3 o 5 se puede llevar a cabo la sustitución nucleofílica aromática, generalmente siendo más favorable en la posición 5. Cuando el halógeno se encuentre en C-4 se podrá sustituir por un nucleófilo si es que hay un grupo atractor de densidad electrónica en la posición vecina.



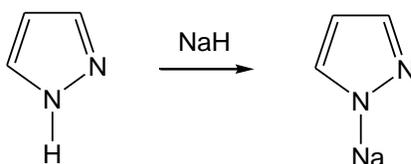
**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**



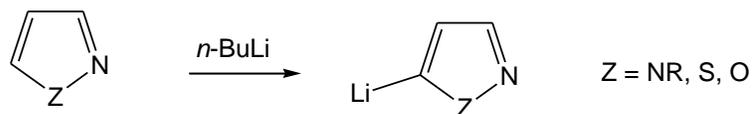


### Formación de aniones

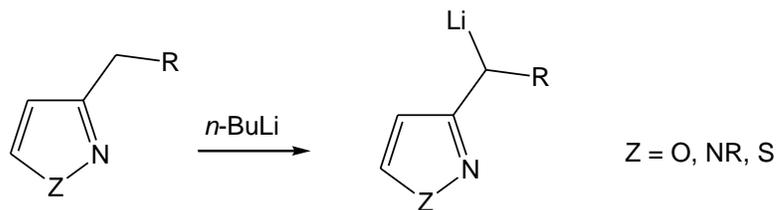
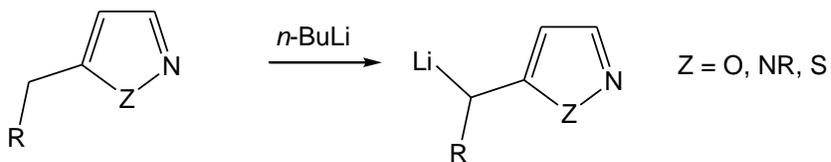
Al igual que en el pirrol, el indol, y el imidazol, el hidrógeno del 1*H*-pirazol presenta la mayor acidez, por lo que se puede formar el anión correspondiente, el cual puede reaccionar con electrófilos adecuados para obtener pirazoles *N*-sustituídos.



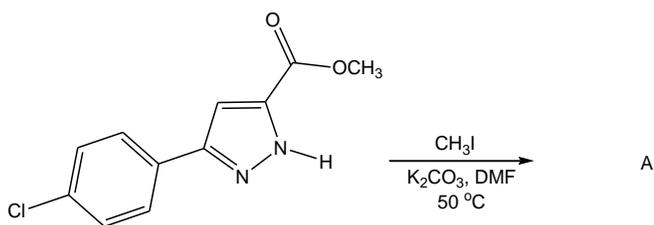
Para los demás sistemas el hidrógeno que presenta la mayor acidez frente a bases fuertes es el de la posición C-5.



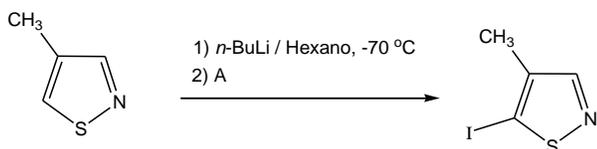
Los hidrógenos del carbono alquílico unido en la posición 5 de los 1,2-azoles son ácidos, por lo que al formarse el anión éste puede reaccionar con varios electrófilos. Los hidrógenos del carbono alquílico unido en la posición 3 de los 1,2-azoles sorpresivamente son menos ácidos que los anteriores.



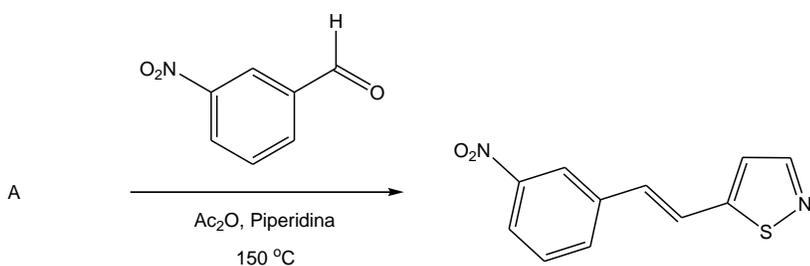
Prediga el producto principal, las materias primas o los reactivos en las siguientes reacciones:



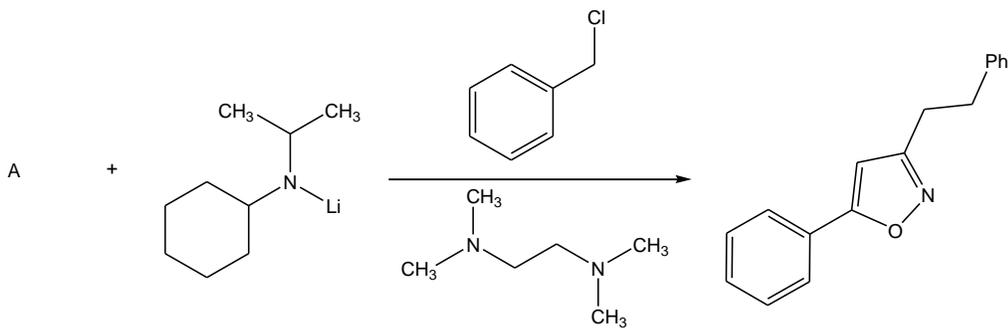
(Ref. 11)



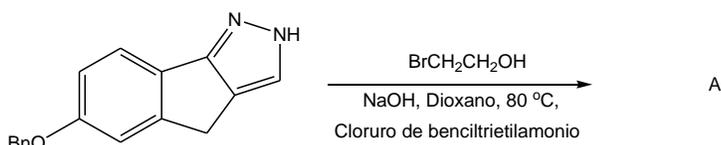
(Ref. 27)



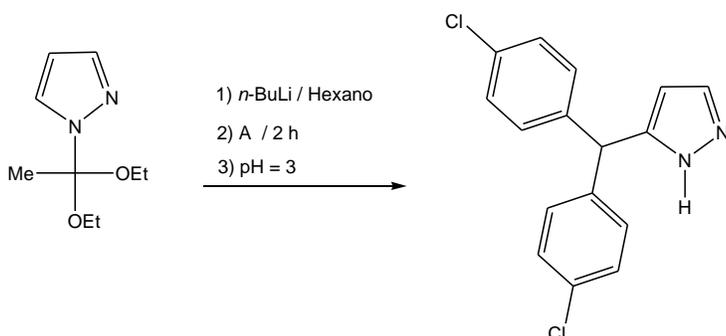
(Ref. 28)



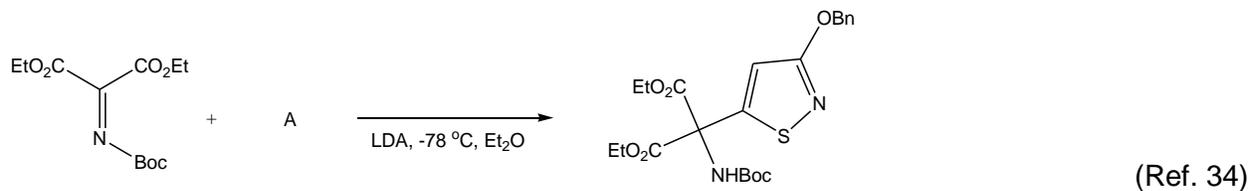
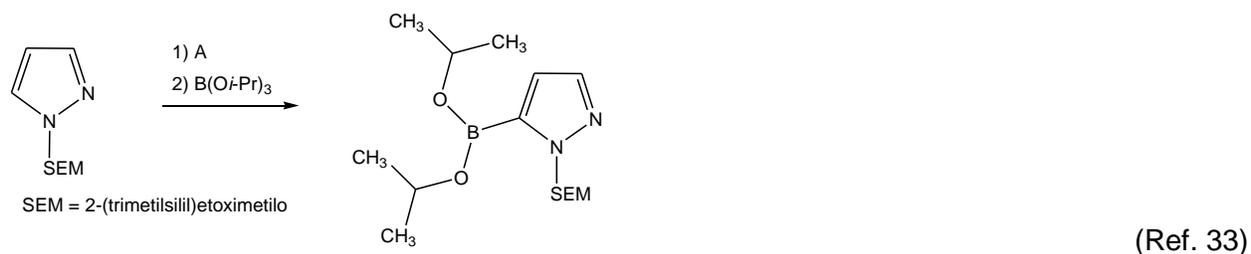
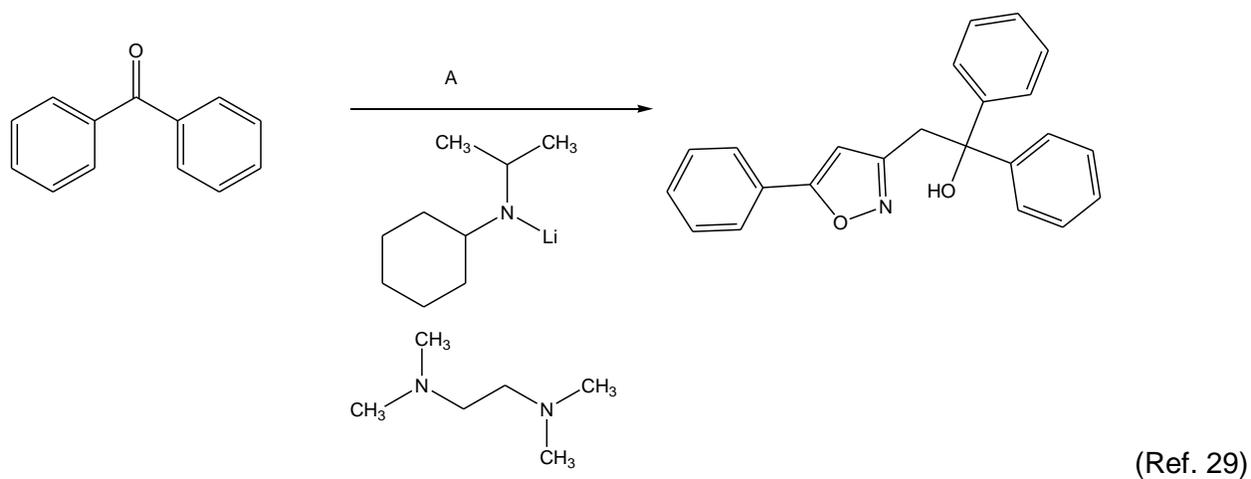
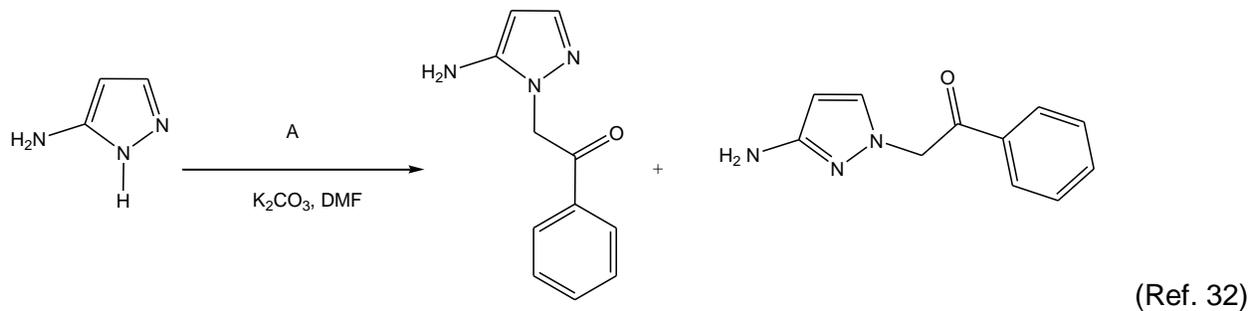
(Ref. 29)



(Ref. 6)

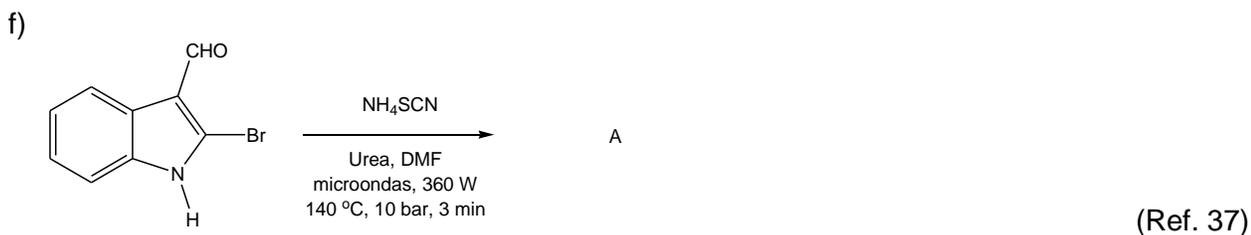
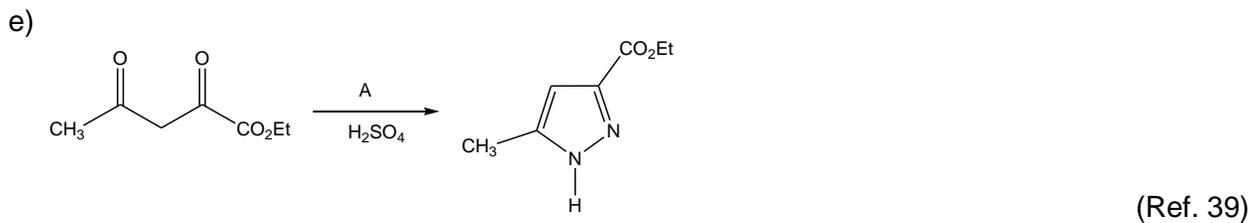
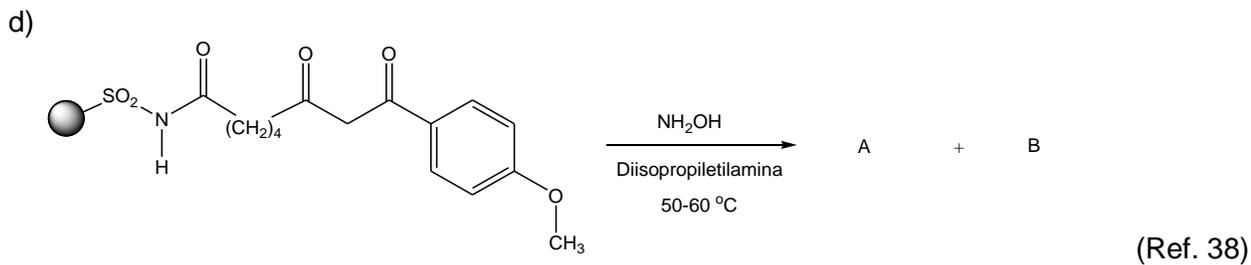
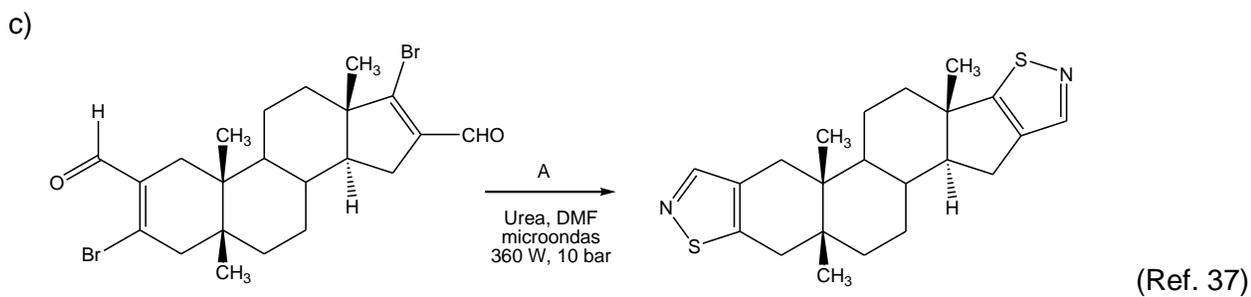
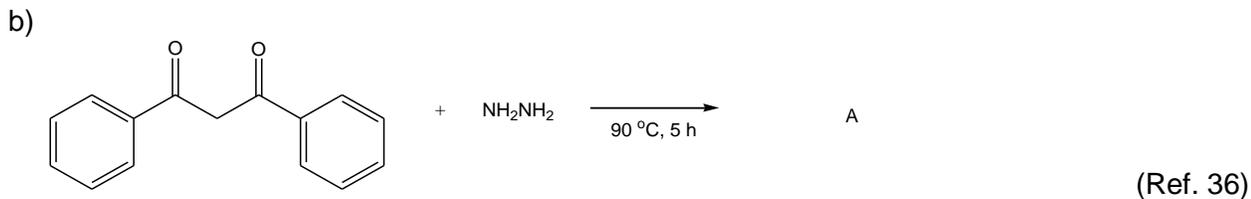
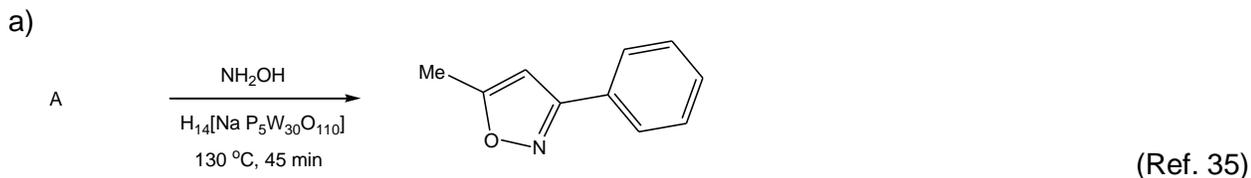


(Ref. 30)

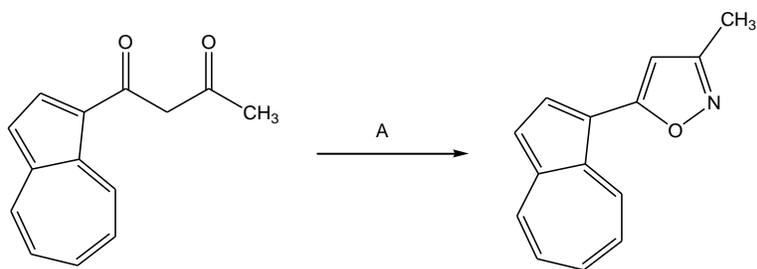


Ejercicios

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

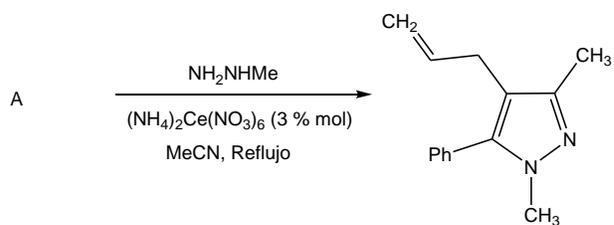


g)



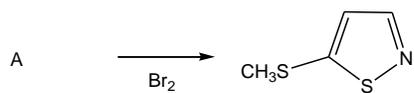
(Ref. 40)

h)



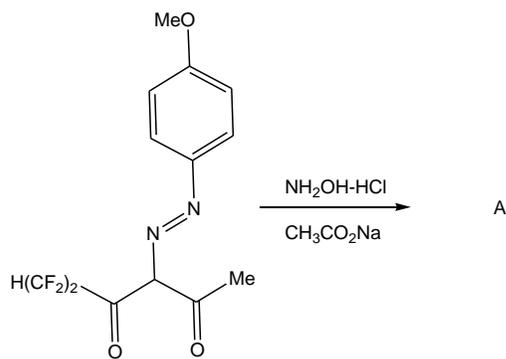
(Ref. 41)

i)



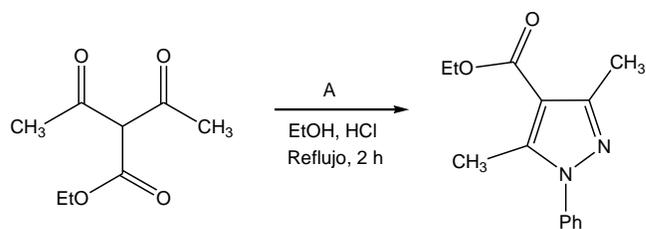
(Ref. 42)

j)



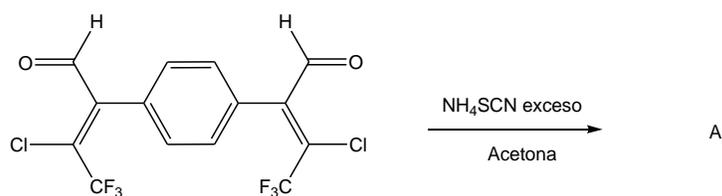
(Ref. 43)

k)



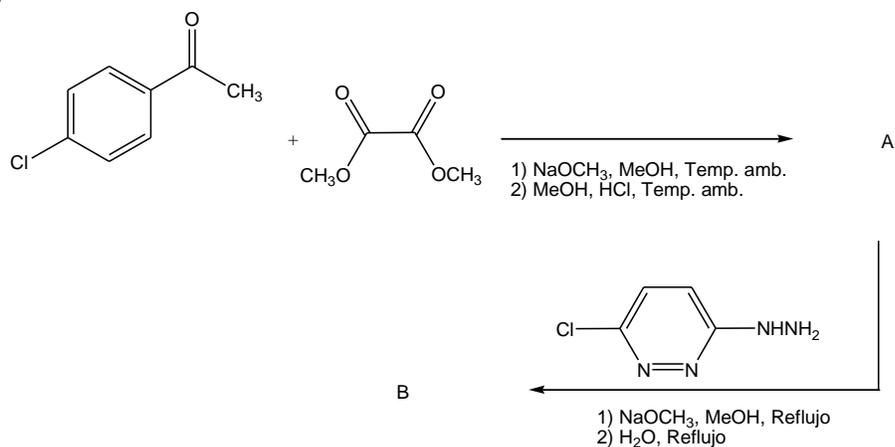
(Ref. 44)

l)



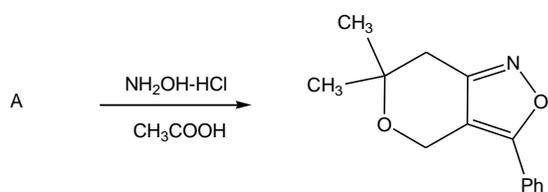
(Ref. 45)

m)



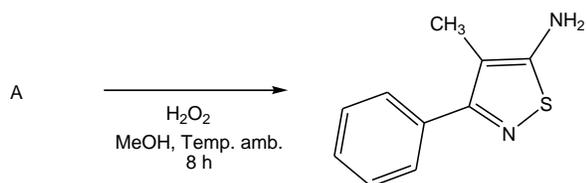
(Ref. 11)

n)



(Ref. 46)

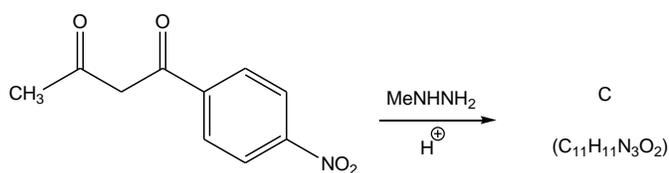
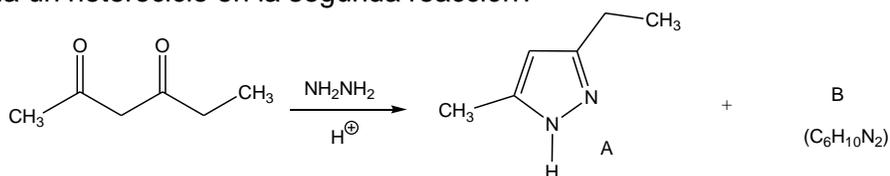
ñ)



(Ref. 47)

2. Resuelva los siguientes problemas.

a) Complete el siguiente esquema. ¿Qué relación existe entre los compuestos A y B? ¿Por qué sólo se forma un heterociclo en la segunda reacción?



b) Los pirazoles 3-sustituidos, generalmente se encuentran en equilibrio con los pirazoles 5-sustituidos. Proponga un mecanismo para esta interconversión.

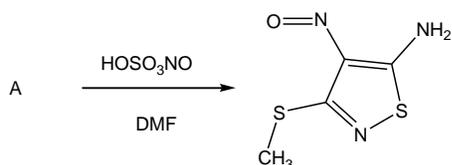
c) El 5-carboetoxi-3-propilpirazol en solución se encuentra en equilibrio con el 3-carboetoxi-5-propilpirazol. Sin embargo, la metilación con sulfato de dimetilo sólo produce el 5-carboetoxi-1-metil-3-propilpirazol. Dé una explicación para esta regioselectividad.

d) El par de electrones no enlazado del átomo de nitrógeno (N-2) en los 1,2-azoles es:

- parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-2 es neutro.
- parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-2 es básico.
- ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-2 es ácido.
- ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto el N-2 es básico.

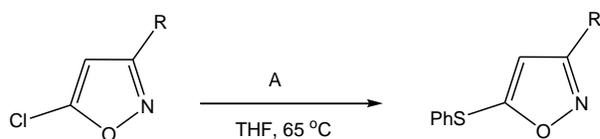
3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

a)



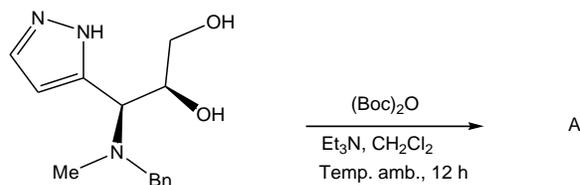
(Ref. 4)

b)



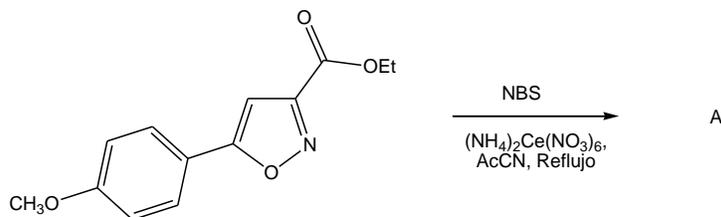
(Ref. 48)

c)



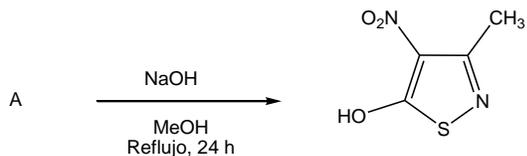
(Ref. 49)

d)



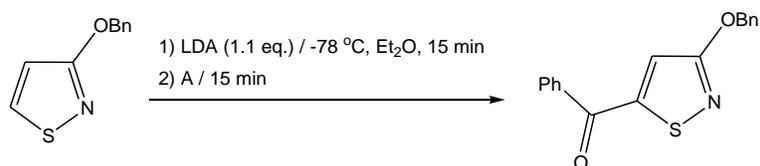
(Ref. 11)

e)

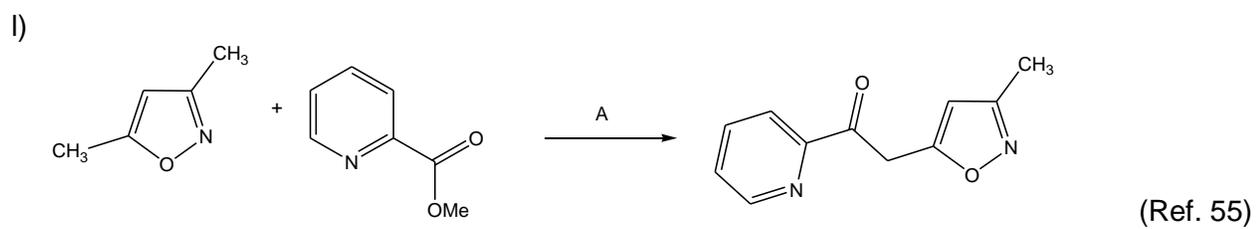
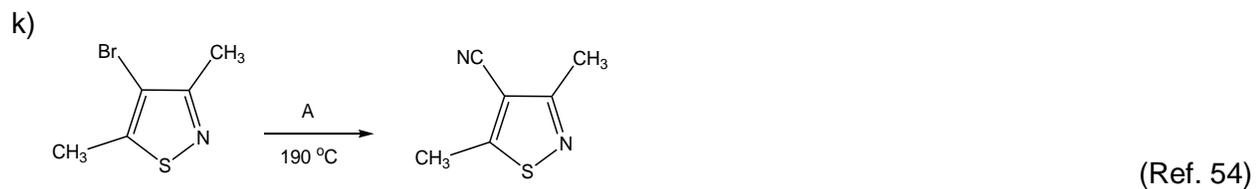
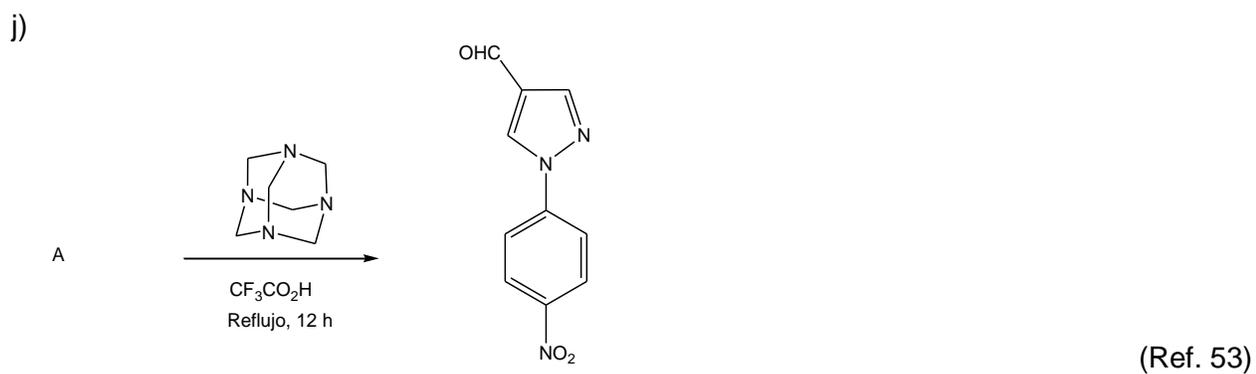
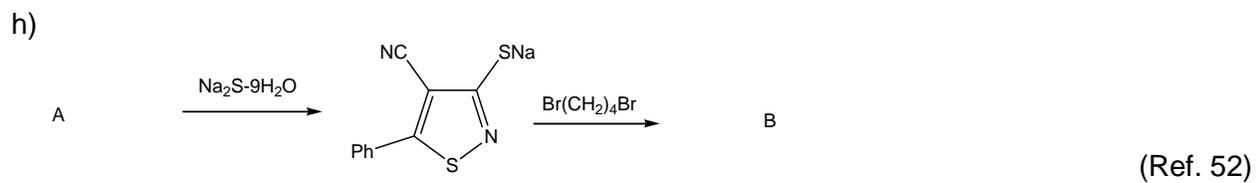


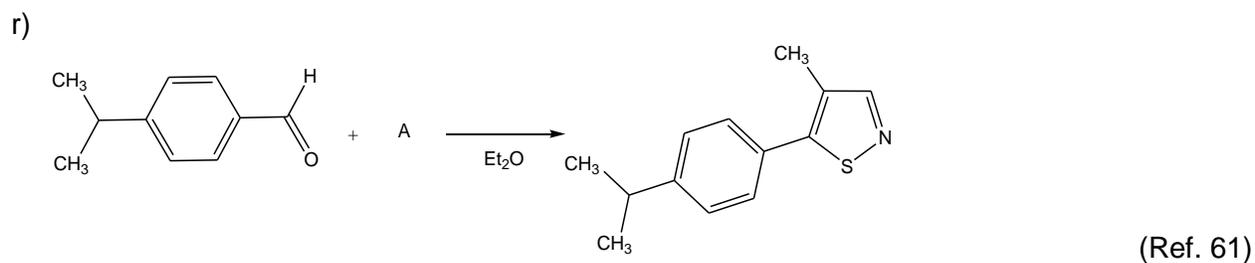
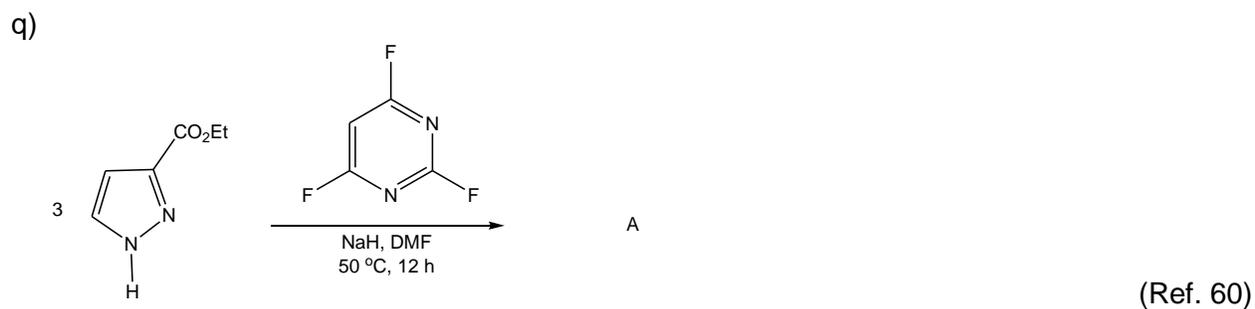
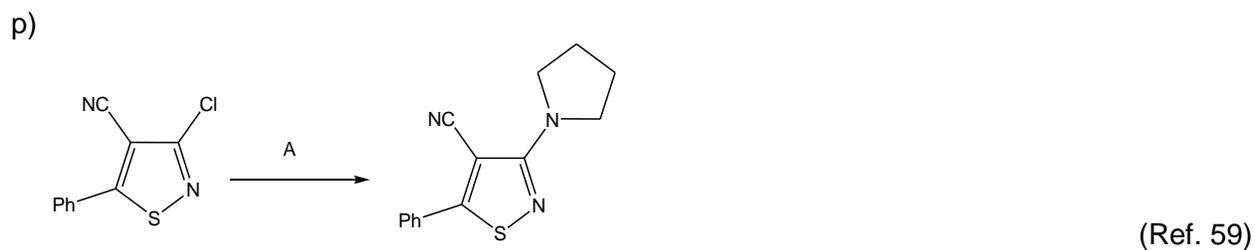
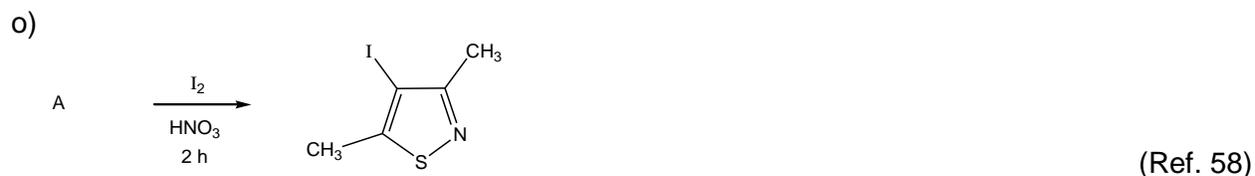
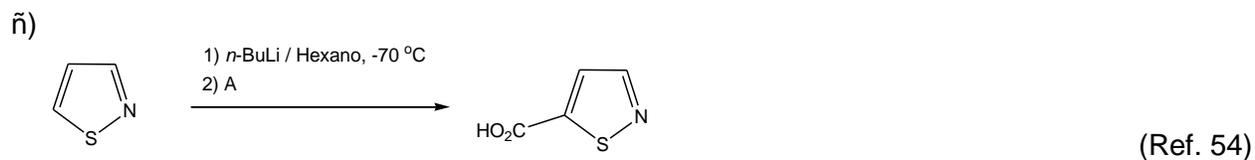
(Ref. 50)

f)



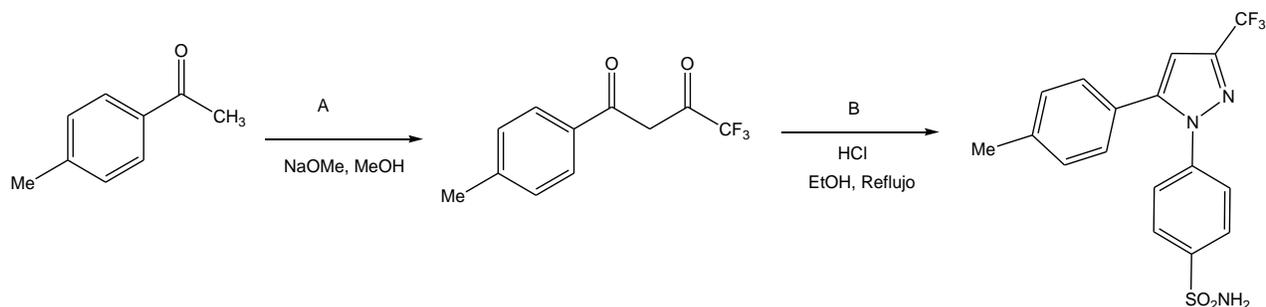
(Ref. 34)



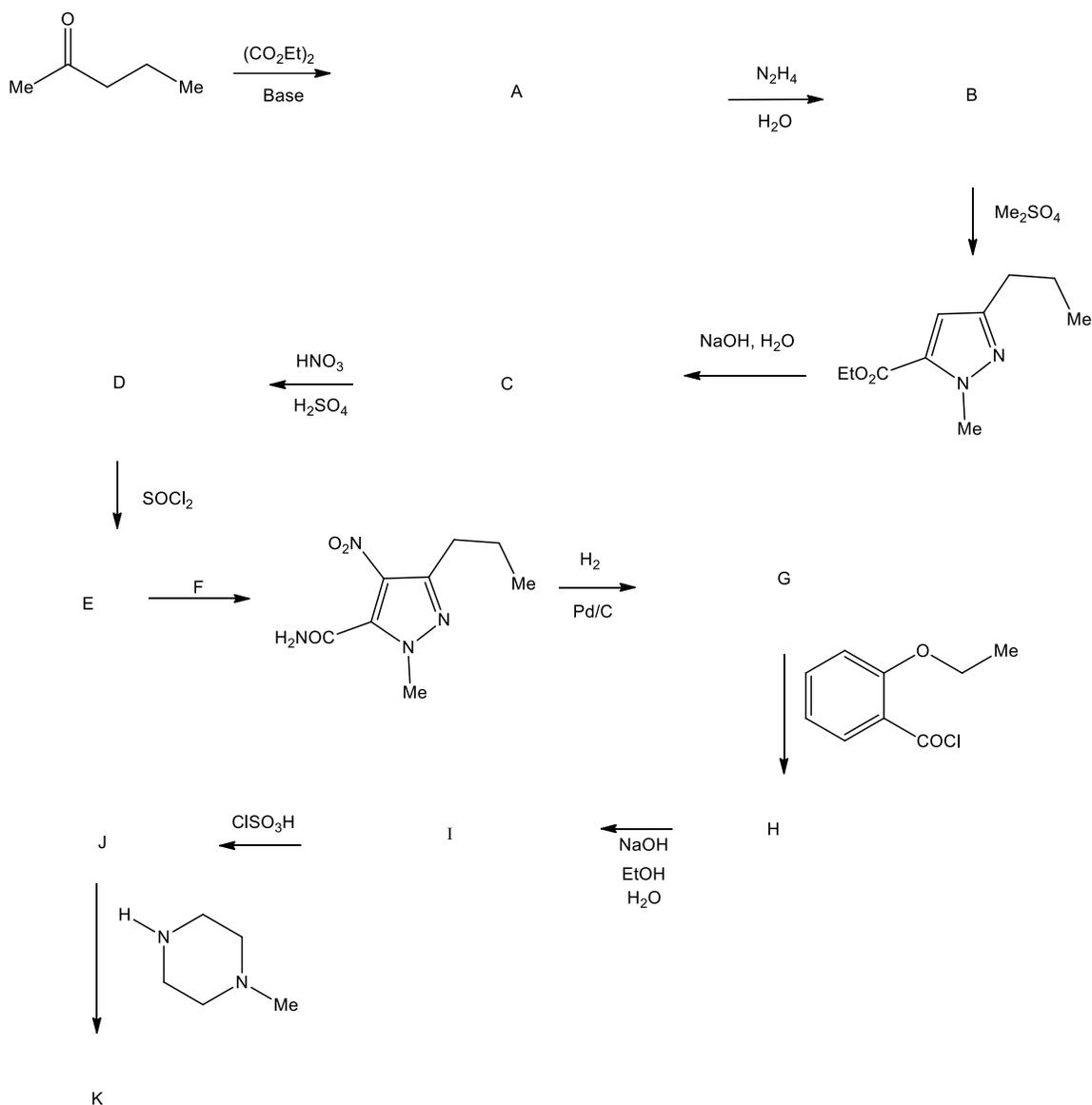


4. Realice los siguientes problemas.

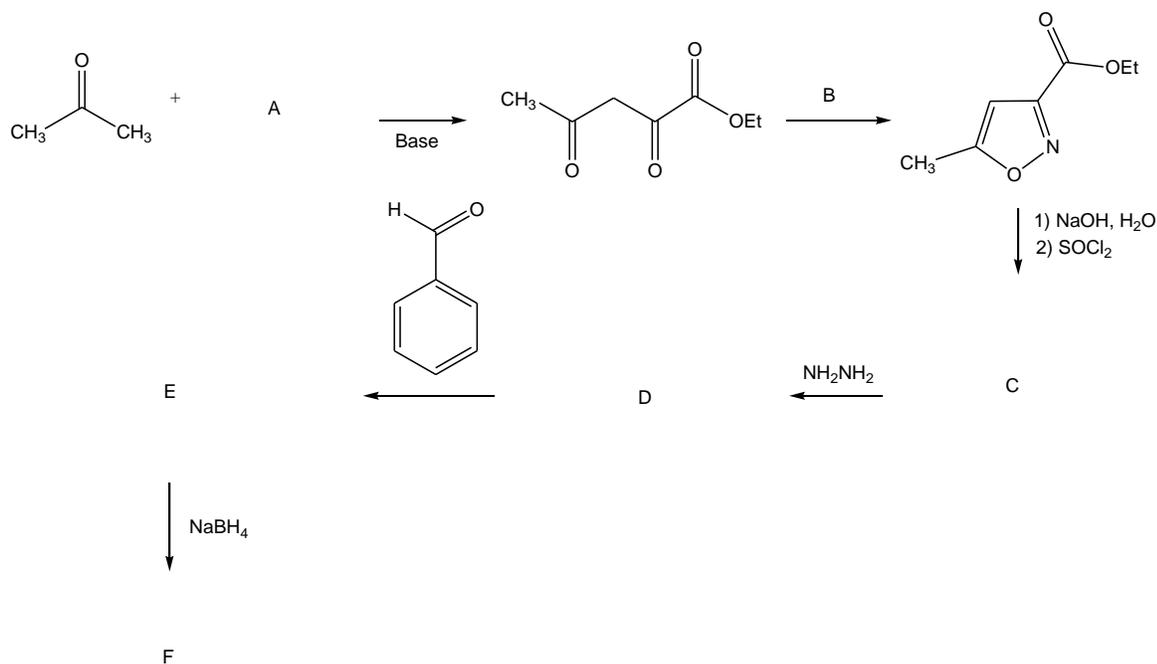
- a) Una síntesis del celecoxib, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, antiartrítico y candidato para combatir el cáncer de pulmón, se muestra a continuación. Complete el esquema sintético y proponga un mecanismo de reacción. (Ref. 15)



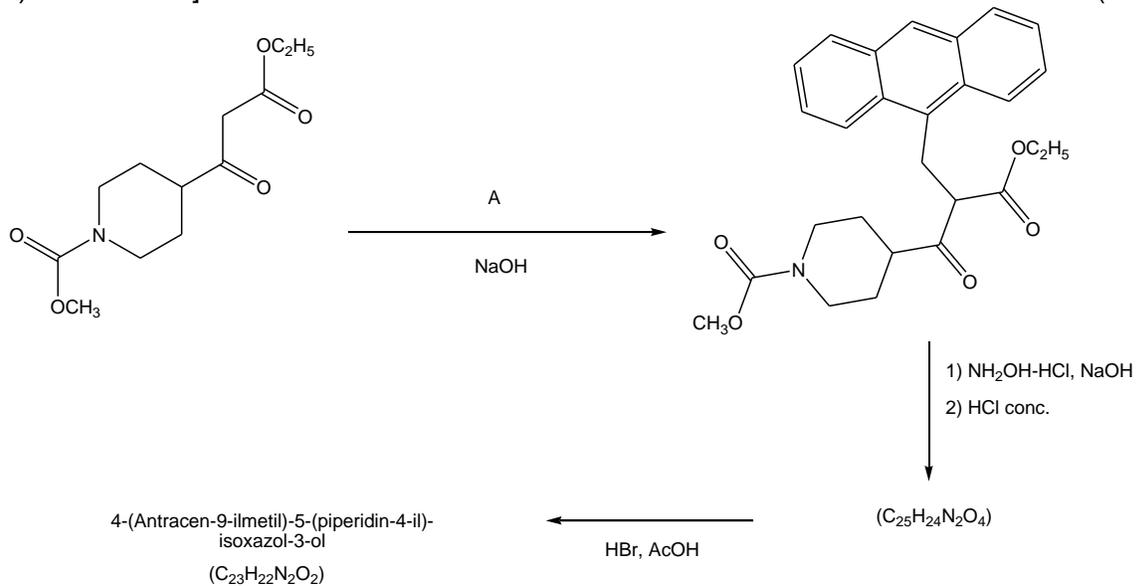
b) En 1998, la química fue protagonista de una historia que causó una gran noticia ya que involucraba sexo, romance e ingenuidad humana, y todo por culpa de un pirazol. En la búsqueda de un fármaco para el corazón, Pfizer descubrió un compuesto que permitió a los hombres impotentes recuperar su vida sexual; y lo llamaron Viagra™ (Sildenafil). Completa el esquema sintético para este compuesto bicíclico (pirazol[4,3-d]pirimidina). (Ref. 62)



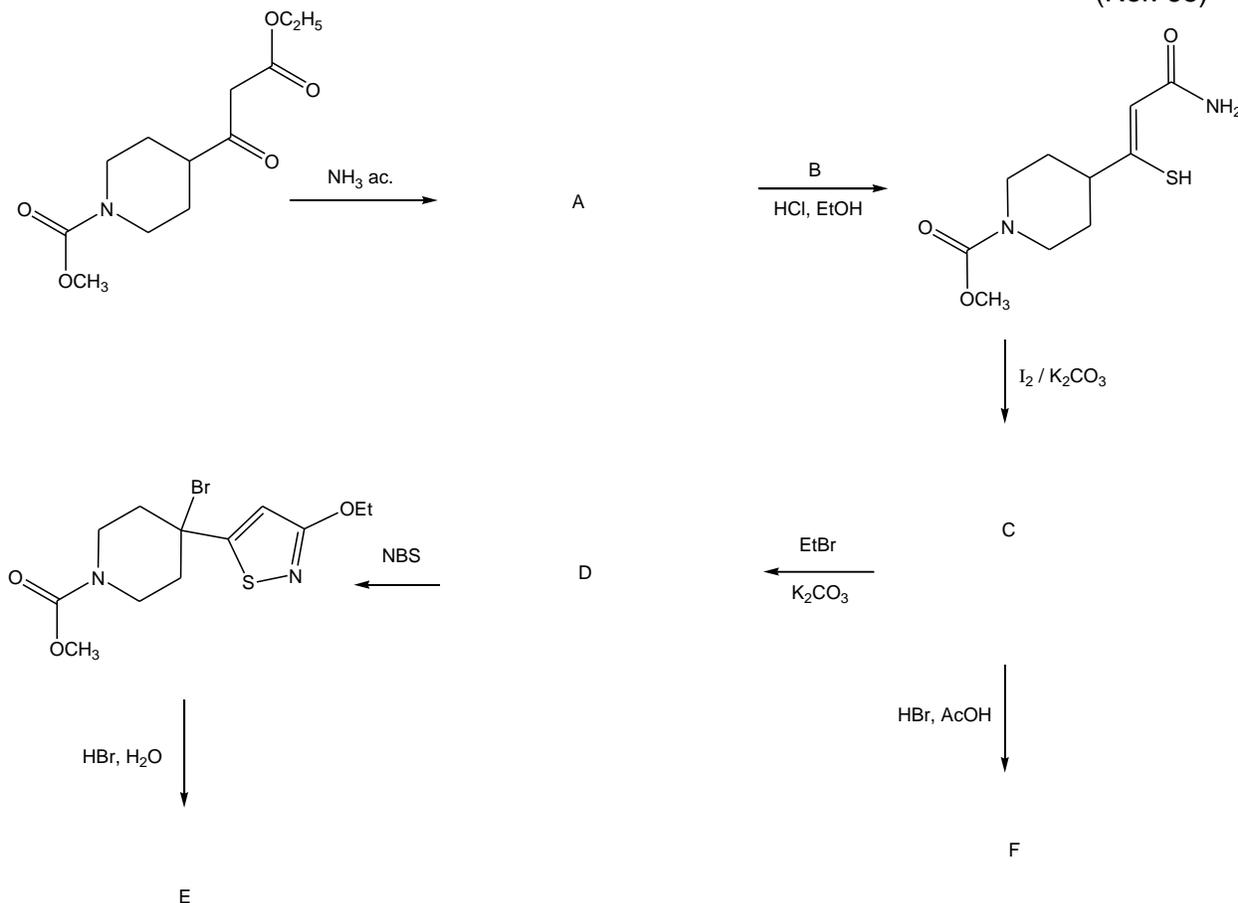
c) Proponga un mecanismo de reacción y complete la ruta sintética mostrada a continuación para la obtención de la isocarboxazida, que es un fármaco utilizado como antidepresivo. (Ref. 63)



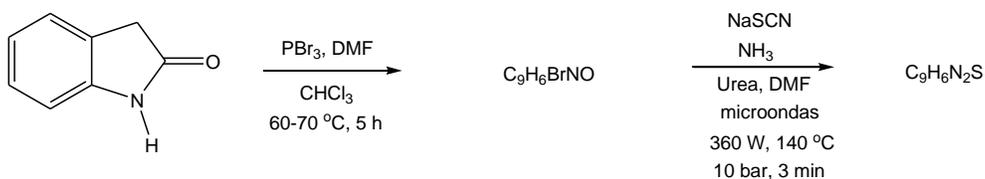
d) En el año 2000 reportaron el diseño, síntesis y estudios farmacológicos de una nueva clase de 3-isoxazoles potencialmente antagonistas de GABA<sub>A</sub>. Completa la ruta sintética que se muestra a continuación para uno de estos compuestos [4-(antracen-9-ilmetil)-5-(piperidin-4-il)isoxazol-3-ol]. (Ref. 64)



e) Completa la ruta sintética que se muestra a continuación para la obtención de 3-isotiazoles, que desafortunadamente no presentaron actividad importante como antagonistas de GABA<sub>A</sub>. (Ref. 65)



f) La brassilexina y la sinalexina son de los mejores y más potentes antifúngicos, son fitoalexinas producidas por plantas crucíferas. Completa y escribe el mecanismo de reacción para la siguiente ruta sintética realizada para la obtención de la brassilexina. (Ref. 66)



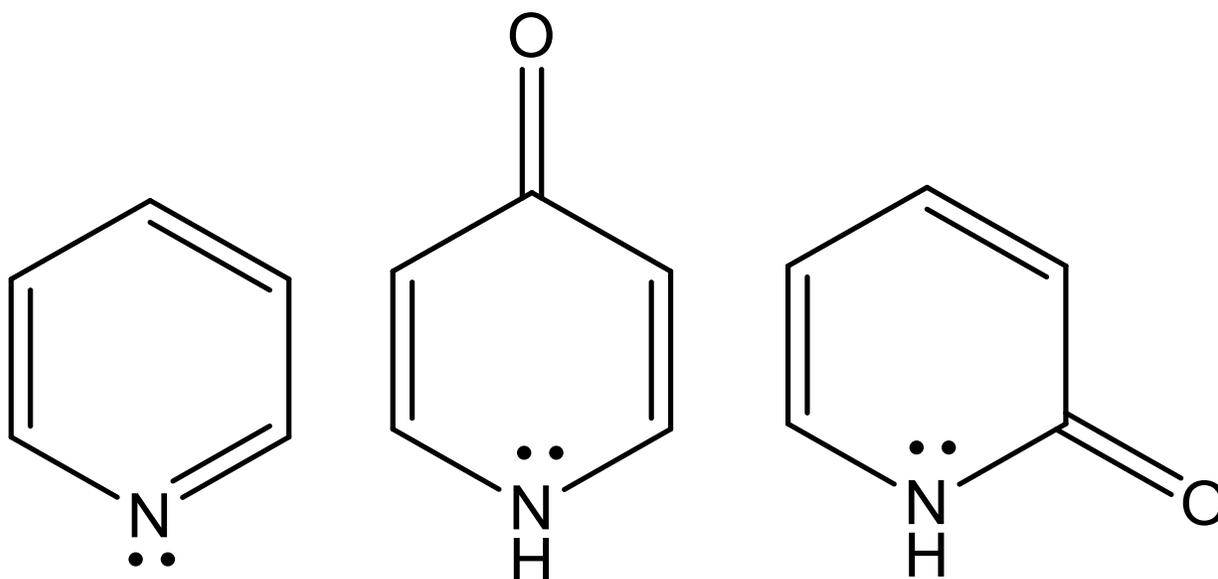
## Referencias

1. A. M. Rodríguez, A. Juan, M. V. Gómez, A. Moreno, A. Hoz, *Synthesis* 44, 2527-2530, **2012**.
2. Y. Zhang, H. Jin, X. You, Z. Shang, *Chin. J. Org. Chem.* 31(3), 387-391, **2011**.
3. A. Amirhamzeh, M. Vosoughi, A. Shafiee, M. Amini, *Med. Chem. Res.* 22(3), 1212-1223, **2013**.
4. E. C. Taylor, E. Wachsen, *J. Org. Chem.* 43(21), 4154-4158, **1978**.
5. T. Nasu, T. Tagawa, K. Imafuku, *J. Heterocycl. Chem.* 35(2), 389-396, **1998**.
6. M. Allahyari-Devin, B. Abedi, L. Navidpour, A. Shafiee, *J. Iran. Chem. Soc.* 10(1), 43-53, **2013**.
7. B. Schulze, G. Kirsten, S. Kirrbach, A. Rahm, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 74(5), 1059-1070, **1991**.
8. Sh. T. Akhmedov, N. S. Sadykhov, V. M. Ismailov, M. A. Akhundova, M. M. Mamedov, S. I. Kozhushkov, N. S. Zefirov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 23(6), 651-655, **1987**.
9. V. O. Iaroshenko, V. Specowius, K. Vlach, M. Vilches-Herrera, D. Ostrovskiy, S. Mkrtchyan, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron* 67(31), 5663-5677, **2011**.
10. M. Grazia-Perrone, P. Vitale, P. Malerba, A. Altomare, R. Rizzi, A. Lavecchia, C. Di Giovanni, E. Novellino, A. Scilimati, *ChemMedChem* 7(4), 629-641, **2012**.
11. S. Levent, B. Çalışkan, M. Çiftçi, Y. Özkan, İ. Yenicesu, H. Ünver, E. Banoglu, *Eur. J. Med. Chem.* 64, 42-53, **2013**.
12. E. Fullam, J. Talbot, A. Abuhammed, I. Westwood, S. G. Davies, A. J. Russell, E. Sim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23(9), 2759-2764, **2013**.
13. K. Coffey, T. J. Blackburn, S. Cook, B. T. Golding, R. J. Griffin, I. R. Hardcastle, L. Hewitt, K. Huberman, H. V. McNeill, D. R. Newell, C. Roche, C. A. Ryan-Munden, A. Watson, C. N. Robson, *PLoS ONE* 7(10), e45539, **2012**.
14. O. Yu. Sapozhnikov, E. V. Smirnova, M. D. Dutov, V. V. Kachala, S. A. Shevelev, *Mendeleev Commun.* 200-202, **2005**.
15. T. D. Penning, J. J. Talley, S. R. Bertenshaw, J. S. Carter, P. W. Collins, S. Docter, M. J. Graneto, L. F. Lee, J. W. Malecha, J. M. Miyashiro, R. S. Rogers, D. J. Rogier, S. S. Yu, G. D. Anderson, E. G. Burton, J. N. Cogburn, S. A. Gregory, C. M. Koboldt, W. E. Perkins, K. Seibert, A. W. Veenhuizen, Y. Y. Zhang, P. C. Isakson, *J. Med. Chem.* 40(9), 1347-1365, **1997**.
16. L. A. Reiter, *J. Org. Chem.* 52(13), 2714-2726, **1987**.
17. D. L. Pain, E. W. Parnell, *J. Chem. Soc.* 7283-7284, **1965**.
18. C. Liu, Y. Chen, Y. Sun, F. Wu, *Res. Chem. Intermed.* 39(5), 2087-2093, **2013**.
19. C. A. Rojahn, *Eur. J. Inorg. Chem. (Berichte. D. Chem. Gesellschaft)* 55(2), 291-294, **1922**.
20. S. A. Shackelford, M. B. Anderson, L. C. Christie, T. Goetzen, M. C. Guzman, M. A. Hananel, W. D. Kornreich, H. Li, V. P. Pathak, A. K. Rabinovich, R. J. Rajapakse, L. K. Truesdale, S. M. Tsank, H. N. Vazir, *J. Org. Chem.* 68(2), 267-275, **2003**.
21. M. K. Purohit, I. Scovell, A. Neschadim, Y. Katsman, D. R. Branch, L. P. Kotra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23(8), 2324-2327, **2013**.
22. I. C. Christoforou, P. A. Koutentis, *Org. Biomol. Chem.* 4(19), 3681-3693, **2006**.
23. W. R. Hatchard, *J. Org. Chem.* 29(3), 660-665, **1964**.
24. Y. S. Zubenko, V. I. Potkin, *Synthesis* 14, 2361-2364, **2009**.
25. A. R. Katritzky, A. V. Vakulenko, J. Sivapackiam, B. Draghici, R. Damavarapu, *Synthesis* 5, 699-706, **2008**.
26. H. Goda, J. Sakamoto, S. Sakaue, S. Kajihara, M. Todo, *US Patent* 5,861,511, **1997**.
27. R. G. Micetich, *Can. J. Chem.* 48(13), 2006-2015, **1970**.
28. H. Hofmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 690, 147-149, **1965**.
29. A. Alberola, L. Calvo, Ma. T. Rodríguez-Rodríguez, Ma. C. Sañudo, *J. Heterocycl. Chem.* 32(2), 537-541, **1995**.
30. C. D. Jones, M. A. Winter, K. S. Hirsch, N. Stamm, H. M. Taylor, H. E. Holden, J. D. Davenport, E. V. Krumkalns, R. G. Suhr, *J. Med. Chem.* 33(1), 416-429, **1990**.
31. M. Nitta, T. Higuchi, *Heterocycles* 38(4), 853-857, **1994**.

32. P. Seneci, M. Nicola, M. Inglesi, E. Vanotti, G. Resnati, *Synth. Commun.* 29(2), 311-341, **1999**.
33. A.-L. Gérard, A. Bouillon, C. Mahatsekake, V. Collot, S. Rault, *Tetrahedron Lett.* 47(27), 4665-4669, **2006**.
34. L. Bunch, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen, *J. Org. Chem.* 67(7), 2375-2377, **2002**.
35. M. M. Heravi, F. Derikvand, A. Haeri, H. A. Oskooie, F. F. Bamoharram, *Synth. Commun.* 38(1), 135-140, **2008**.
36. B. Lee, P. Kang, K. H. Lee, J. Cho, W. Nam, W. K. Lee, N. H. Hur, *Tetrahedron Lett.* 54(11), 1384-1388, **2013**.
37. P. Bezbaruah, J. Gogoi, K. S. Rao, P. Gogoi, R. C. Boruah, *Tetrahedron Lett.* 53(33), 4389-4392, **2012**.
38. D.-M. Shen, M. Shu, K. T. Chapman, *Org. Lett.* 2(18), 2789-2792, **2000**.
39. K. Karrouchi, Y. Charkaoui, K. Benlafya, Y. Ramli, J. Taoufik, S. Radi, M. Ansar, *J. Chem. Pharm. Res.* 5(3), 1-6, **2013**.
40. A. C. Razus, L. Birzan, S. Nae, O. L. Lehadus, C. Pavel, O. Costan, *Arkivoc* x, 71-85, **2005**.
41. J. J. Devery III, P. K. Mohanta, B. M. Casey, R. A. Flowers II, *Synlett* 9, 1490-1494, **2009**.
42. a) R. Slack, K. R. H. Wooldridge, *Adv. Heterocycl. Chem.* 4(C), 107-120, **1965**. b) R. K. Dieter, H. J. Chang, *J. Org. Chem.* 54(5), 1088-1092, **1989**.
43. O. G. Kuzueva, Ya. V. Burgart, V. I. Saloutin, *Russ. Chem. Bull.* 47(4), 673-678, **1998**.
44. A. Dreger, M. Nieger, M. Drafcz, A. Schmidt, *Z. Naturforsch. B* 67(4), 359-366, **2012**.
45. D. Greif, U. Eilitz, M. Pulst, D. Riedel, M. Wecks, *J. Fluorine Chem.* 94(1), 91-103, **1999**.
46. N. V. Zyk, S. Z. Vatsadze, M. L. Kostochka, V. P. Lezina, V. G. Vinokurov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 40(1), 70-74, **2004**.
47. M. J. Fisher, R. T. Backer, V. N. Barth, K. E. Garbison, J. M. Gruber, B. A. Heinz, S. Iyengar, S. P. Hollinshead, A. Kingston, S. L. Kuklish, L. Li, E. S. Nisenbaum, S. C. Peters, L. Phebus, R. M. A. Simmons, E. van der Aar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(7), 2514-2517, **2012**.
48. R. V. Stevens, K. F. Albizat, *Tetrahedron Lett.* 25(41), 4587-4590, **1984**.
49. A. Al-Harrasi, L. Bouché, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Synthesis* 1, 109-118, **2011**.
50. I. D. H. Stocks, J. A. Waite, K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc. C* 1314-1317, **1971**.
51. A. Dreger, N. Münster, B. Nieto-Ortega, F. J. Ramírez, M. Gjikaj, A. Schmidt, *Arkivoc* iii, 20-37, **2012**.
52. A. Garozzo, C. C. C. Cutrì, C. Pannecouqye, A. Castro, F. Guerrera, E. de Clerq, *Antiviral Chem. Chemother.* 18(5), 277-283, **2007**.
53. C. H. A. de Oliveira, L. M. Mairink, F. Pazini, L. M. Lião, A. L. de Oliveira, C. Viegas Jr., V. de Oliveira, L. C. Cunha, F. G. F. Oliveira, J. L. Paz Jr., M. N. Eberlin, R. Menegatti, *Synth. Commun.* 43(12), 1633-1639, **2013**.
54. M. P. L. Caton, D. H. Jones, R. Slack, K. R. H. Wooldridge, *J. Chem. Soc.* 446-451, **1967**.
55. B. D. Alreja, S. L. Kattige, B. Lal, N. J. de Souza, *Heterocycles* 24(6), 1637-1640, **1986**.
56. J. Yun, W. Zehong, Z. Qing, *US Patent* 20,120,142,717, **2012**.
57. H. A. Ioannidou, P. A. Koutentis, *Molbank* M628, **2009**.
58. A. Alberola, F. Alonso, F. Cuadrado, M. C. Sanudo, *Synth. Commun.* 17(10), 1207-1215, **1987**.
59. C. C. C. Cutrì, A. Garozzo, M. A. Siracusa, M. C. Sarvà, A. Castro, E. Geremia, M. R. Pinizzotto, F. Guerrera, *Bioorg. Med. Chem.* 7(2), 225-230, **1999**.
60. M. Starck, L. Charbonnière, R. Ziessel, *Synthesis* 45, 873-844, **2013**.
61. M. J. Ashton, A. Ashford, A. H. Loveless, D. Riddell, J. Salmon, G. V. W. Stevenson, *J. Med. Chem.* 27(10), 1245-1253, **1984**.
62. a) N. K. Terrett, A. S. Bell, D. Brown, P. Ellis, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6(15), 1819-1824, **1996**. b) D. J. Dale, P. J. Dunn, C. Golightly, M. L. Hughes, P. C. Levett, A. K. Pearce, P. M. Searle, G. Ward, A. S. Wood, *Org. Process Res. Dev.* 4(1), 17-22, **2000**.
63. T. S. Gardner, E. Wenis, J. Lee, *J. Med. Chem.* 2(2), 133-145, **1960**.
64. B. Frølund, L. Tagmose, T. Liljefors, T. B. Stensbøl, C. Engblom, U. Kristiansen, P. Krogsgaard-Larsen, *J. Med. Chem.* 43(26), 4930-4933, **2000**.
65. B. Frølund, U. Kristiansen, L. Brehm, A. B. Hansen, P. Krogsgaard-Larsen, E. Falch, *J. Med. Chem.* 38(17), 3287-3296, **1995**.

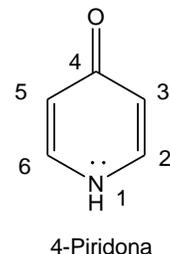
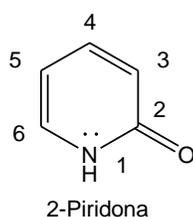
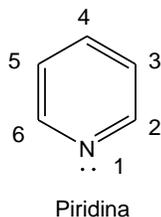
66. a) P. Bezbaruah, J. Gogoi, K. S. Rao, P. Gogoi, R. C. Boruah, *Tetrahedron Lett.* 53(33), 4389-4392, **2012**. b) M. Soledade, C. Pedras, M. Suchy, *Org. Biomol. Chem.* 3(10), 2002-2007, **2005**.

## Piridinas y piridonas

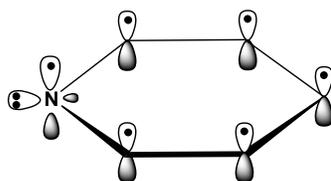


## Piridinas y Piridonas

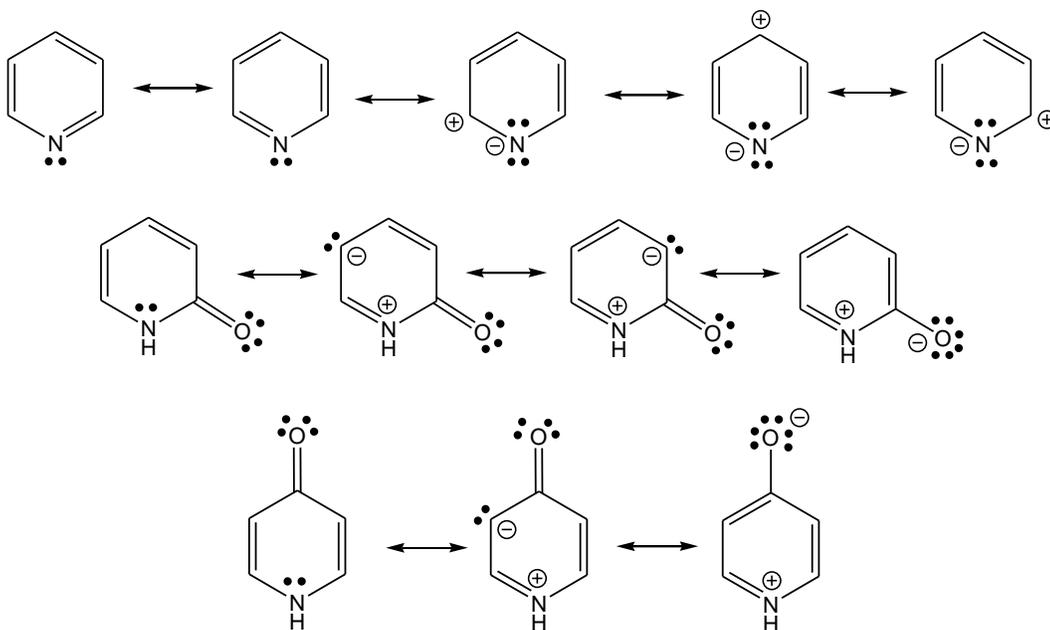
De los compuestos heterociclos aromáticos de seis miembros y un heteroátomo, el más importante es la piridina. También hay dos oxipiridinas que existen principalmente en su forma tautomérica carbonílica, llamadas piridonas.



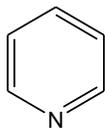
El par de electrones no enlazado del nitrógeno no forma parte del sistema aromático por lo que está disponible para reaccionar con electrófilos formando sales de piridinio.



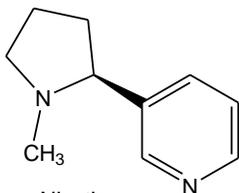
Las estructuras resonantes de la piridina muestran que la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre el nitrógeno, lo que hace que este sistema no lleve con facilidad reacciones de sustitución electrofílica aromática. En cambio, en las 2- y 4-piridonas la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre las posiciones 3 y 5 del anillo heterocíclico, y esto hace que las piridonas sean precursores para la síntesis de piridinas sustituidas.



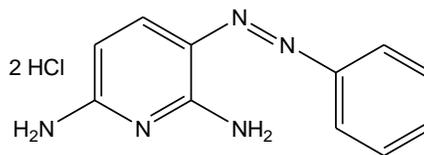
Algunos derivados de interés



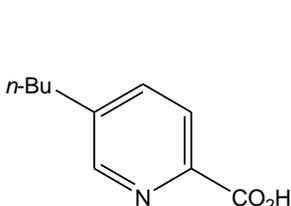
Piridina  
(Zanahoria, betabel,  
espárragos)



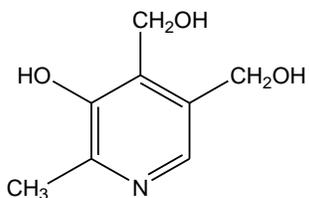
Nicotina  
(Estimulante,  
veneno, insecticida)



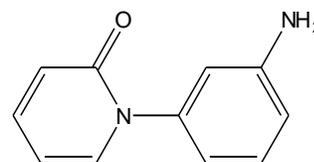
Hidrocloruro de fenazopiridina  
(Analgésico del tracto urinario)



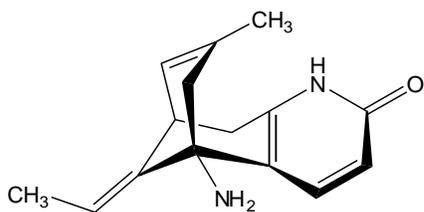
Ácido fusarínico  
(Antibiótico, antihipertensivo)



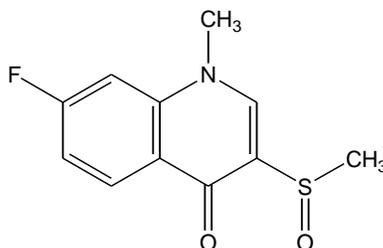
Piridoxina, Vitamina B<sub>6</sub>  
(Factor nutricional)



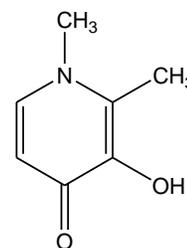
Amfenidona  
(Sedante, hipnótico)



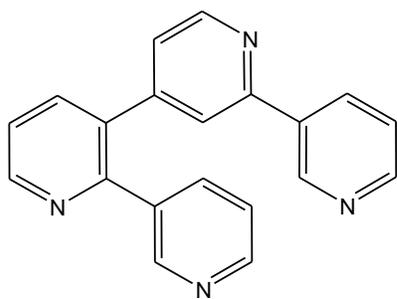
Huperzina A  
(Tratamiento en desorden mental)



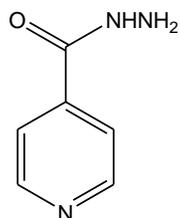
Flosequinan  
(Antihipertensivo)



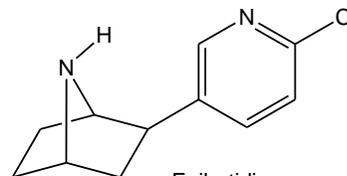
Deferiprona  
(Agente quelante  
de Fe y Al)



Nemertelina  
(Toxina de gusanos)



Isoniazida  
(Antituberculoso)

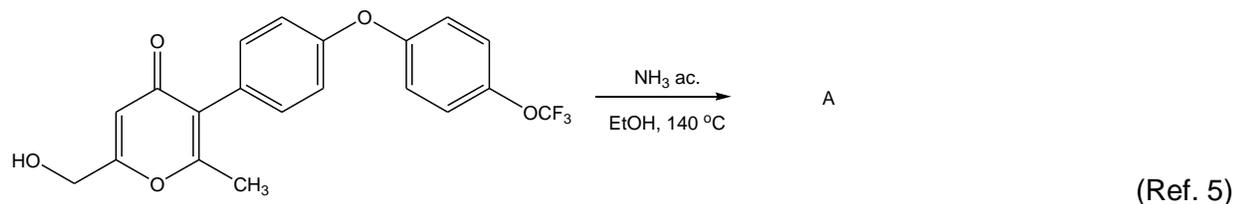
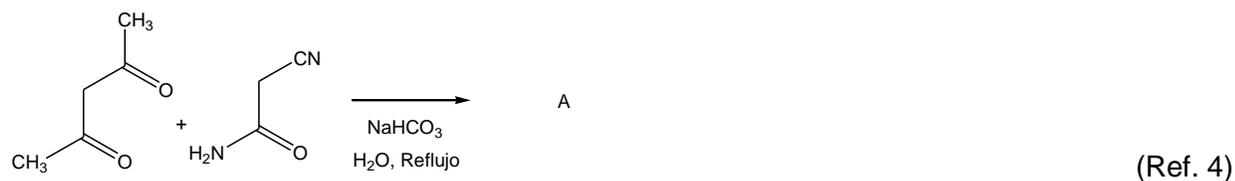
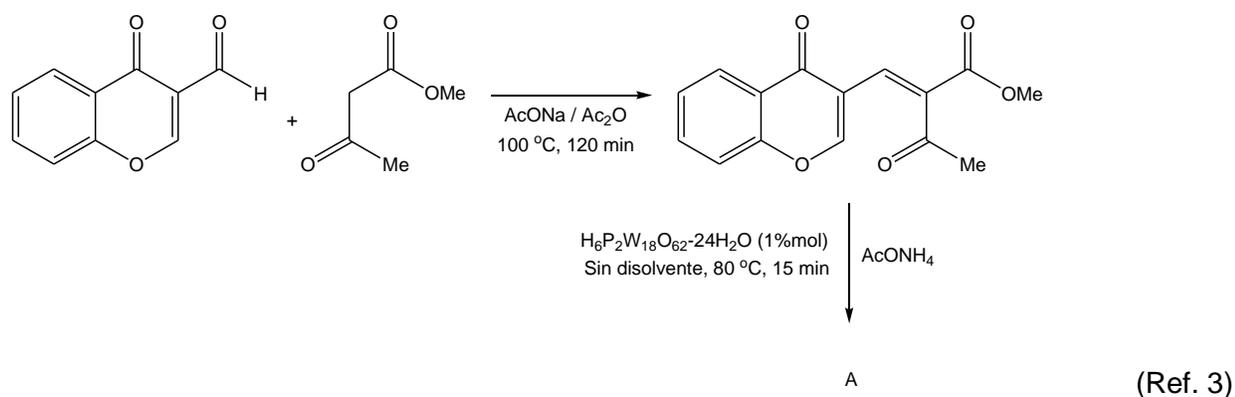
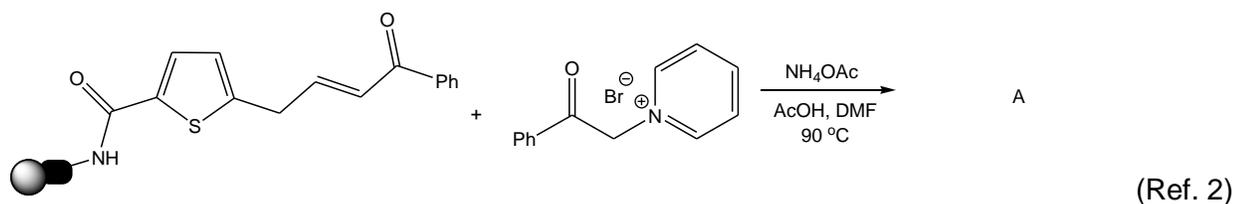


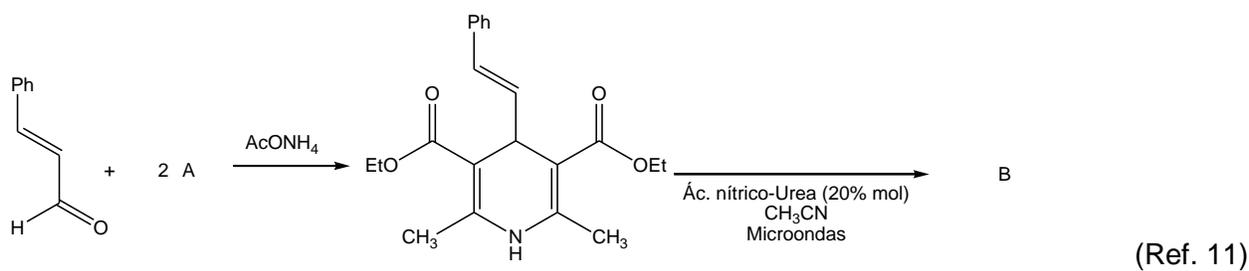
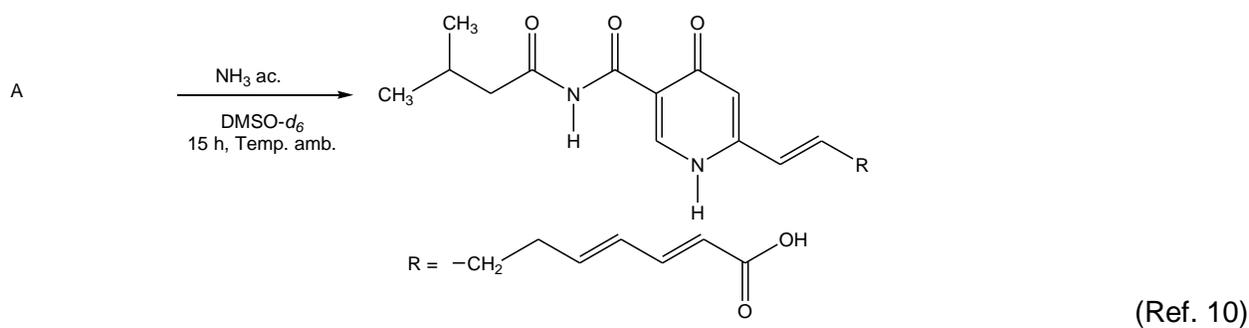
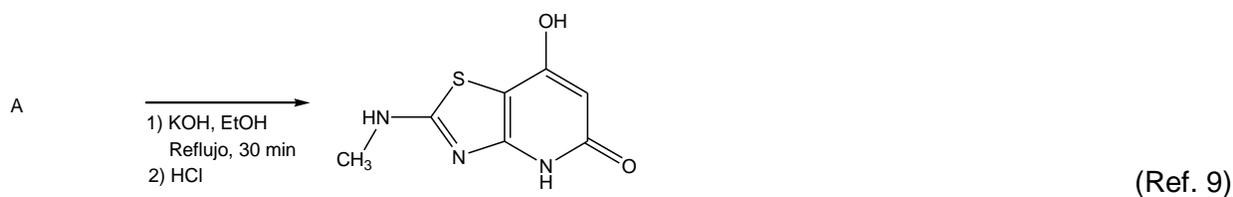
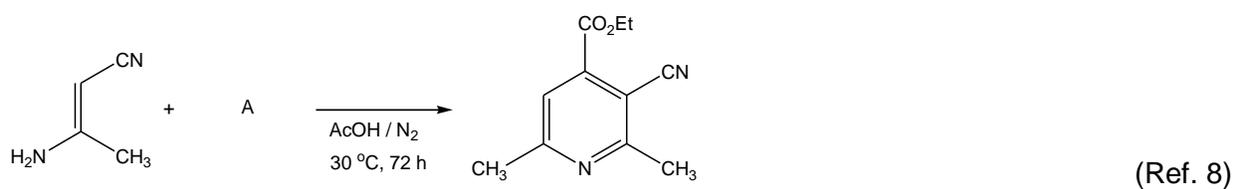
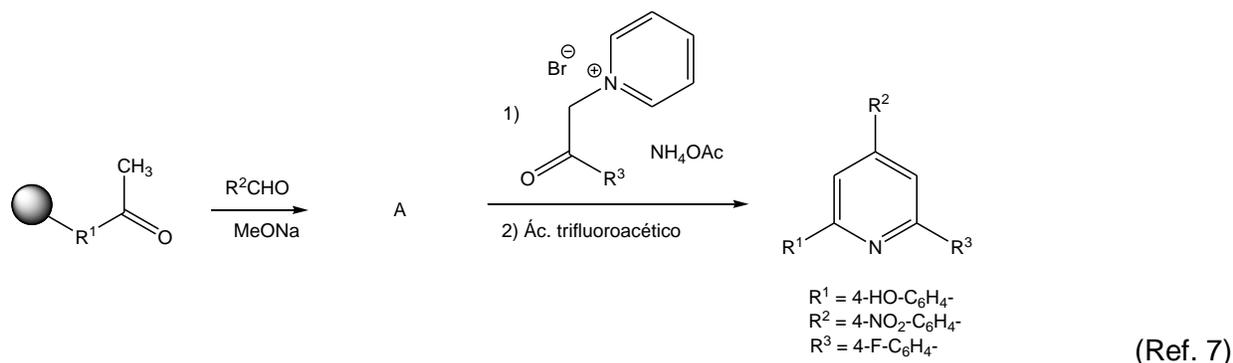
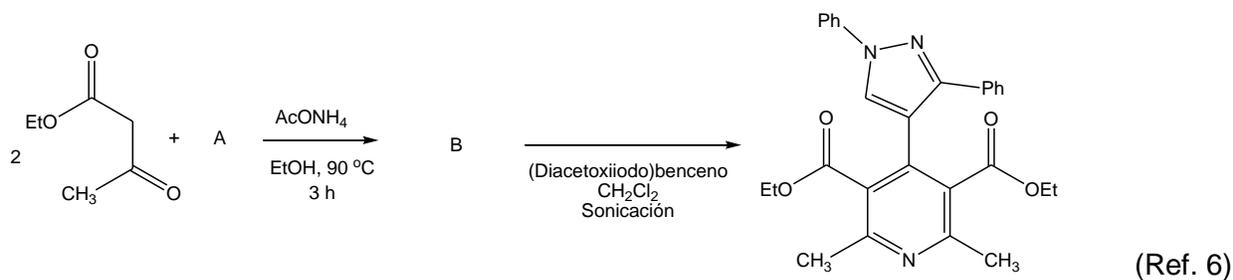
Epibatidina  
(Aislado de una rana,  
posible analgésico)

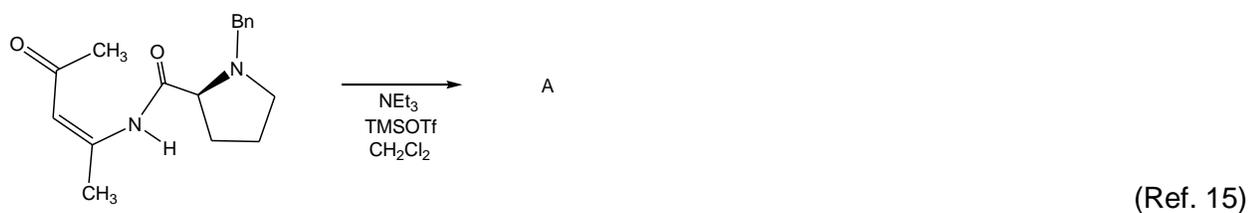
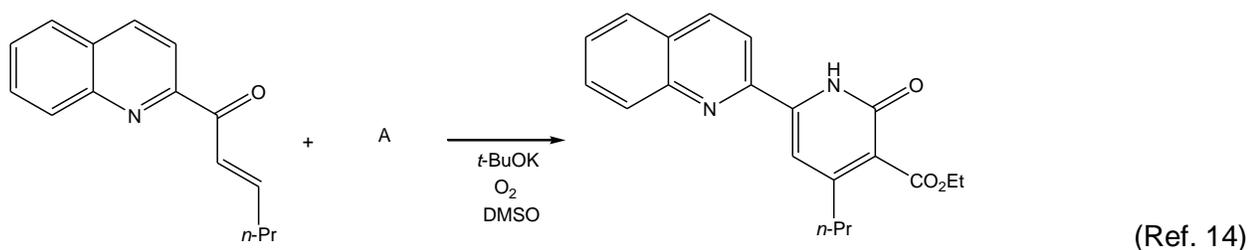
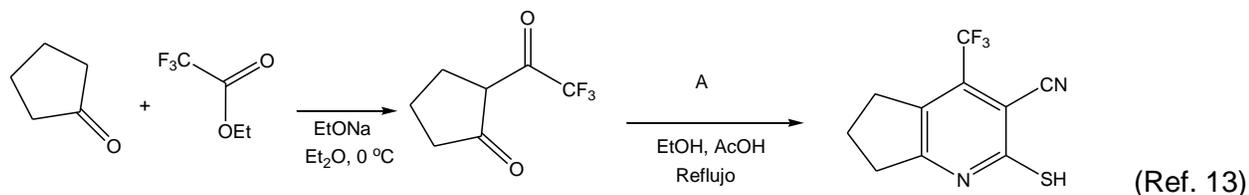
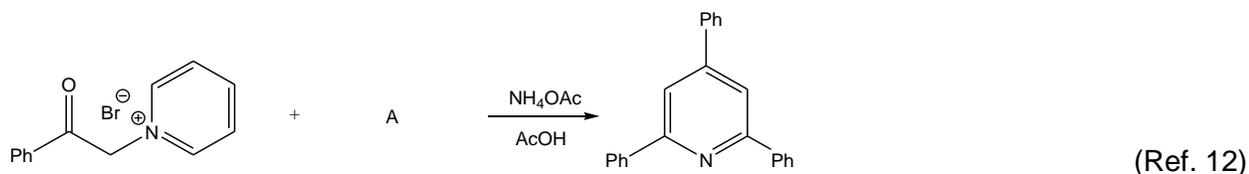


Las piridonas son precursoras para la obtención de piridinas, teniendo la ventaja de que se pueden hacer reacciones sobre ellas,  $S_EAr$  y  $S_NAr$ , para la obtención de piridinas sustituidas. Las 2-piridonas se obtienen por la ciclación de un compuesto 1,3-dicarbonílico con una amida o ácido carboxílico (síntesis de Guareschi-Thorpe). Las 4-piridonas se obtienen por la ciclación de amoniaco con un compuesto 1,3,5-tricarbonílico.

**Complete las siguientes ecuaciones químicas y escriba el mecanismo que explique la formación del producto:**

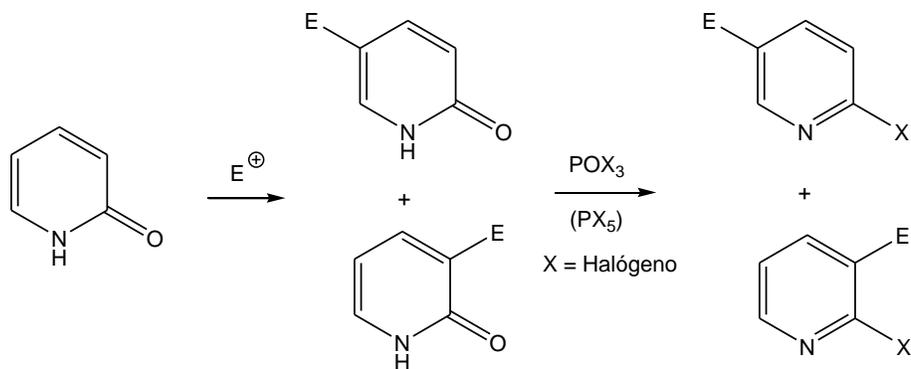


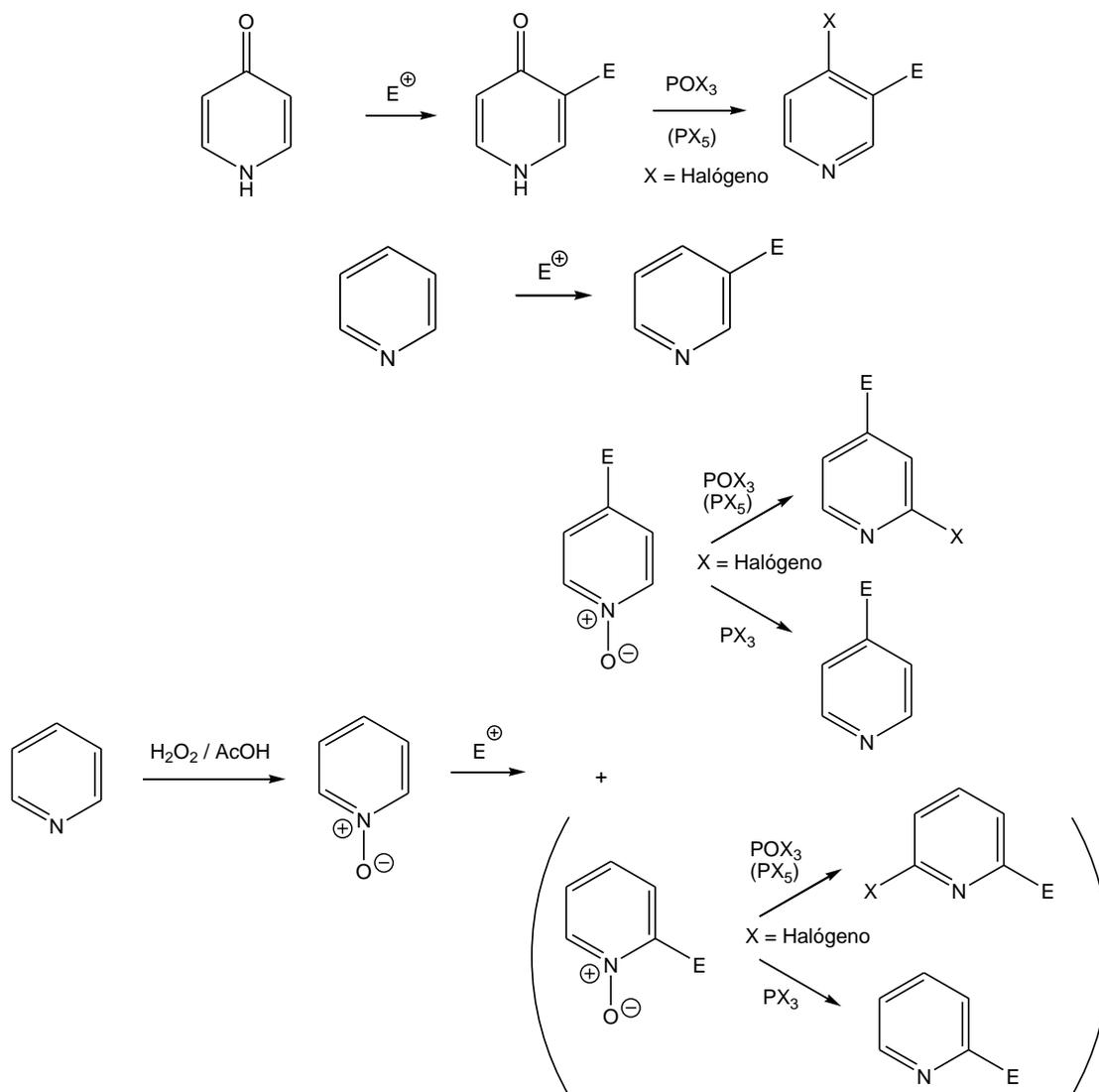




### Reactividad frente a electrófilos

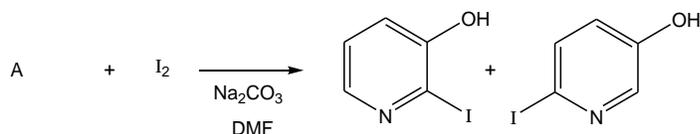
La sustitución electrofílica aromática en el anillo de piridina no se lleva a cabo con facilidad comparada con el benceno, pero sí con piridinas sustituidas con grupos que donen densidad electrónica. Partiendo de piridonas y del *N*-óxido de piridina se puede realizar la sustitución electrofílica y posteriormente obtener la piridina sustituida.



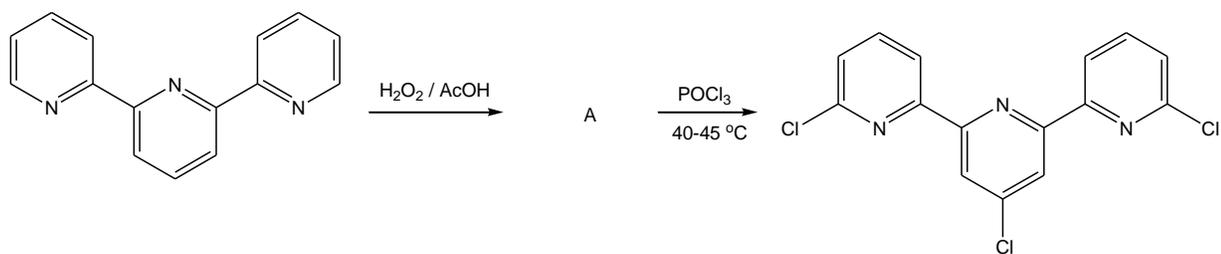


La formación del *N*-óxido de piridina con agua oxigenada en ácido acético, hace que en este compuesto la  $S_EAr$  se lleve a cabo principalmente en la posición 4. La sustitución electrofílica en la 2- y 4-piridona es sobre las posiciones 3 y 5. La reacción posterior, tanto del *N*-óxido como de las piridonas, con  $POX_3$  o  $PX_5$  ( $X = \text{halógeno}$ ) produce las halopiridinas correspondientes.

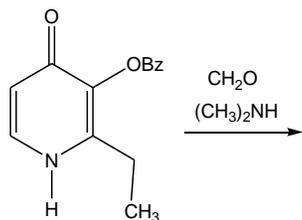
**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**



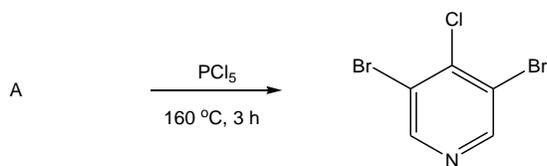
(Ref. 16)



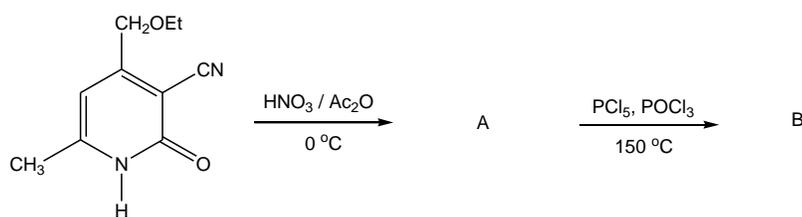
(Ref. 17)



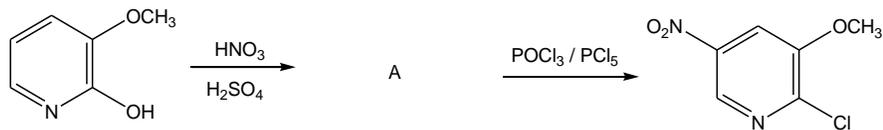
(Ref. 18)



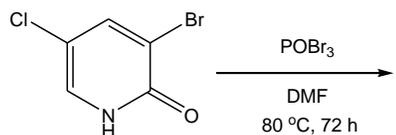
(Ref. 19)



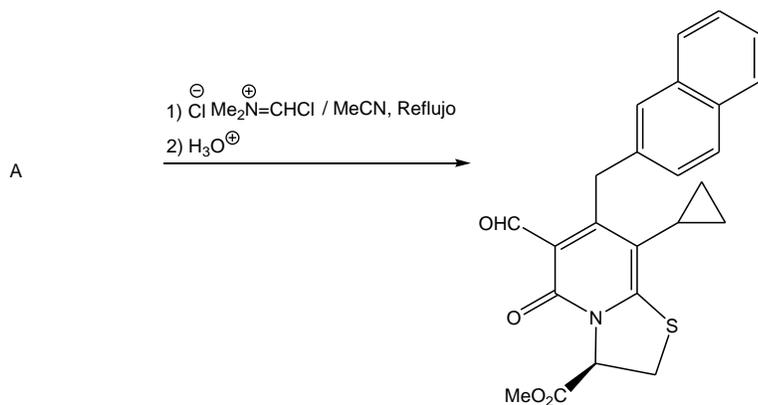
(Ref. 20)



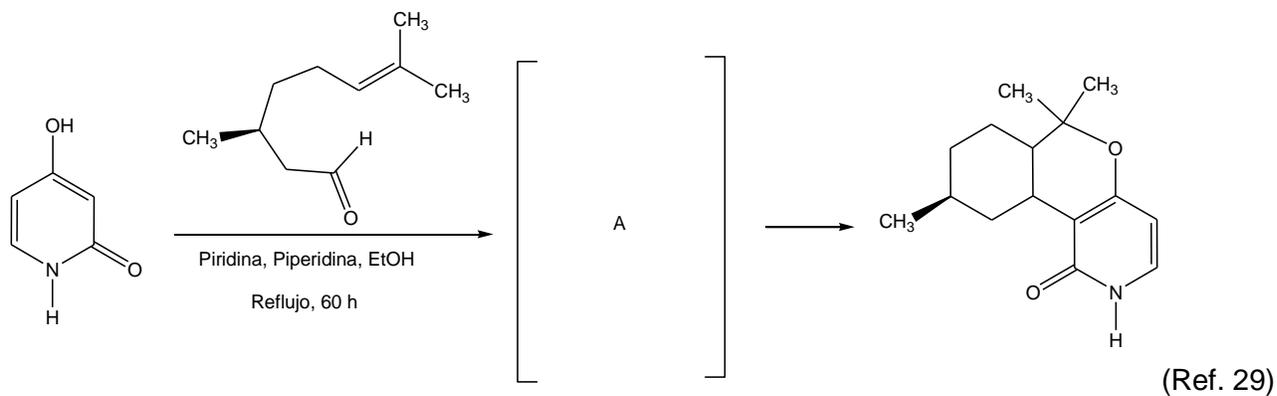
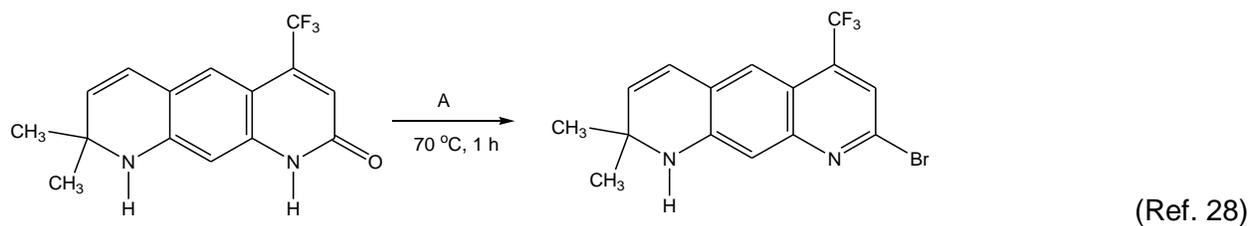
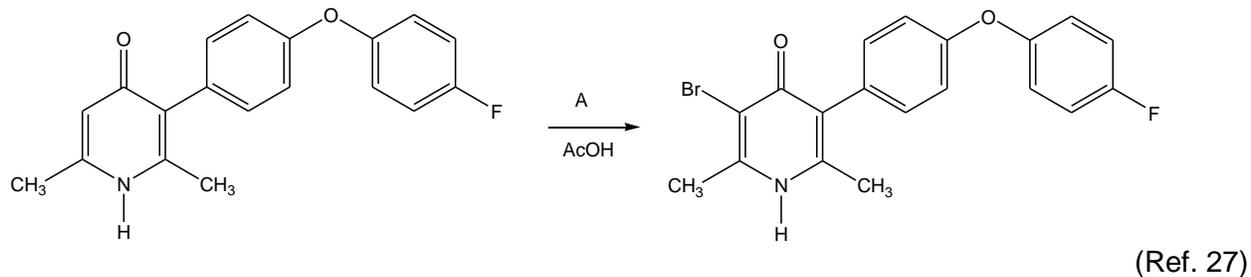
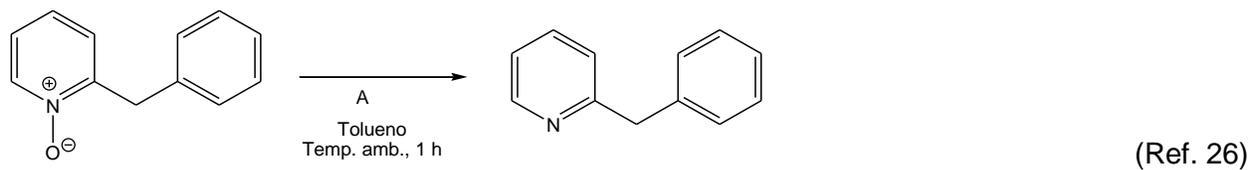
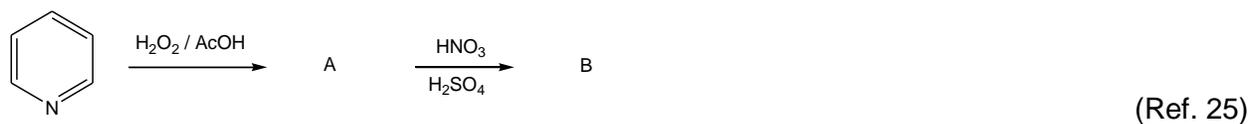
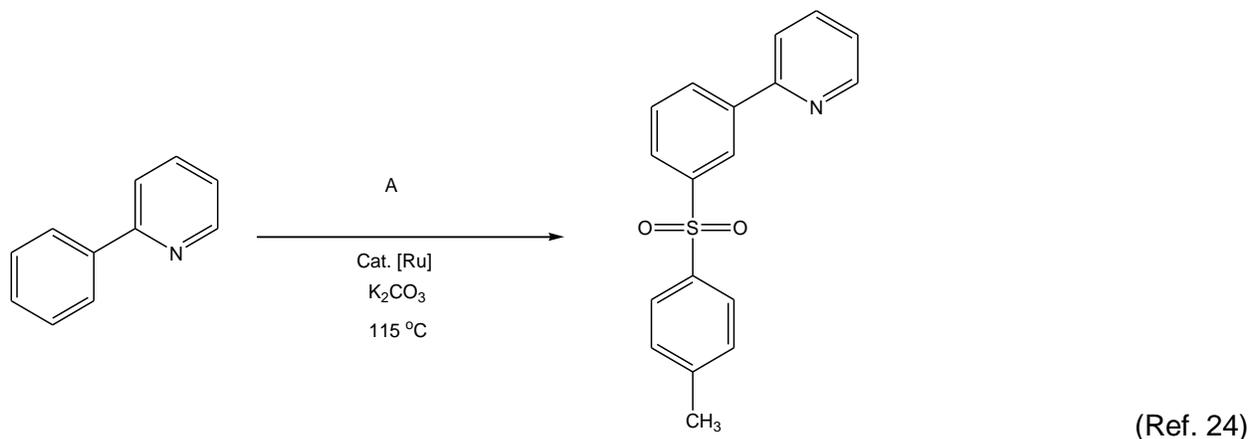
(Ref. 21)



(Ref. 22)

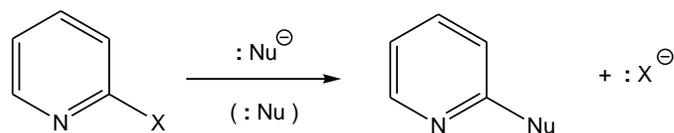


(Ref. 23)

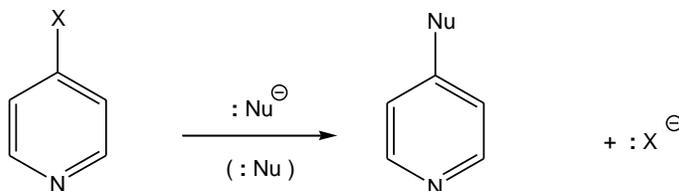


### Reactividad frente a nucleófilos

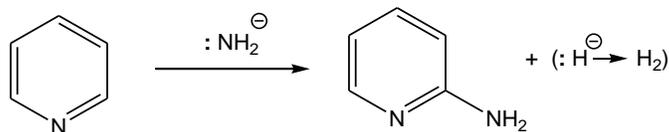
Las 2- y 4-halopiridinas sufren con facilidad reacciones de sustitución nucleofílica, siendo más reactiva la 4-halopiridina.



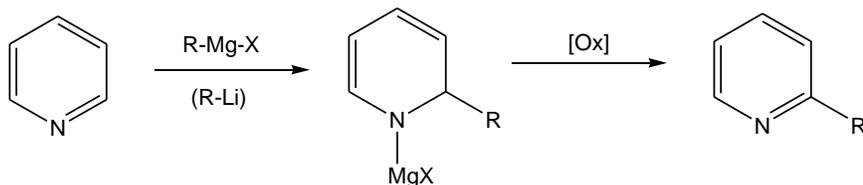
X = Halógeno



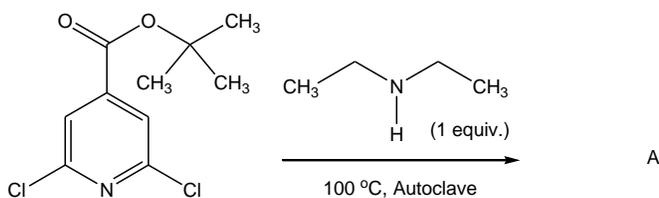
La reacción de Chichibabin, aminación de piridinas, generalmente es sobre la posición 2, pero si está ocupada, es sobre la posición 4.



Los reactivos organometálicos se adicionan en la posición 2 (o 4) de las piridinas para dar dihidropiridinas que posteriormente pueden ser oxidadas para obtener piridinas sustituidas.



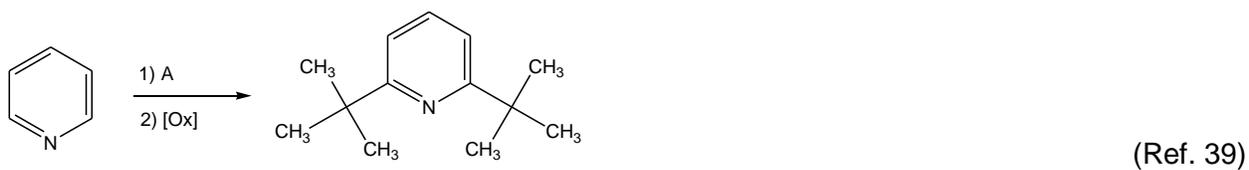
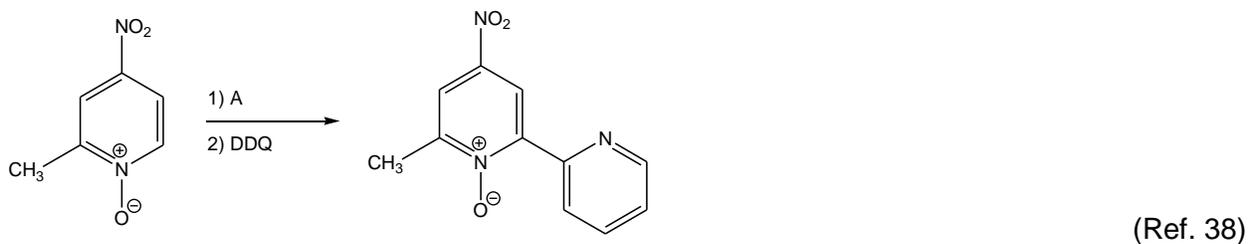
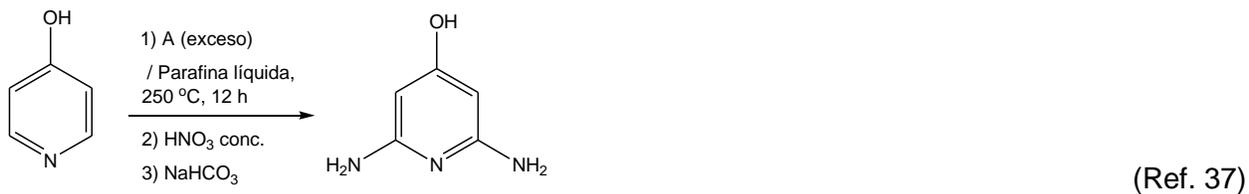
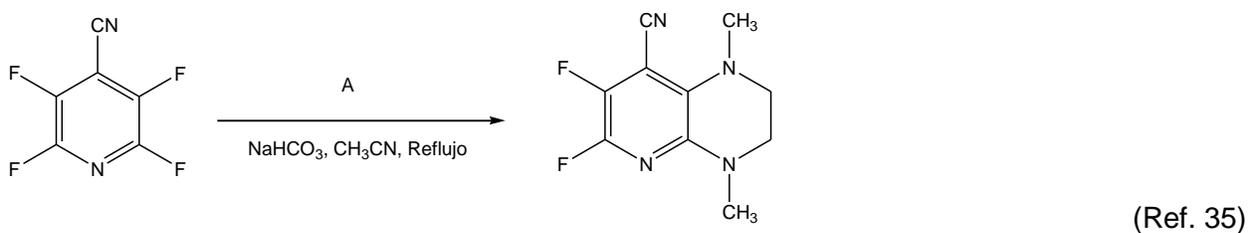
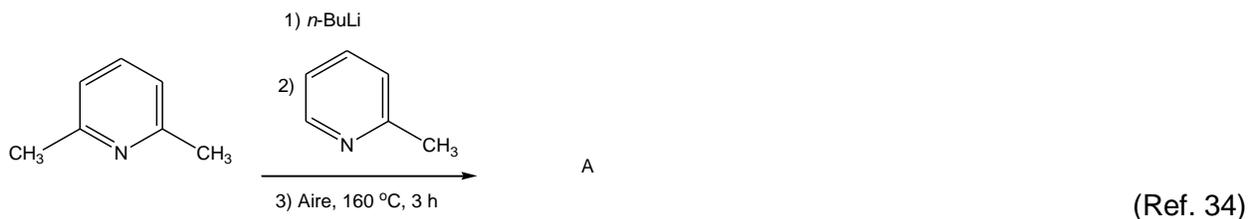
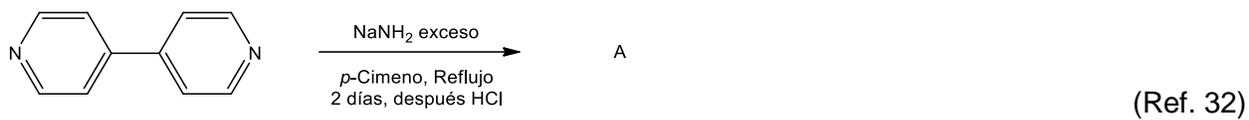
**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**



(Ref. 30)

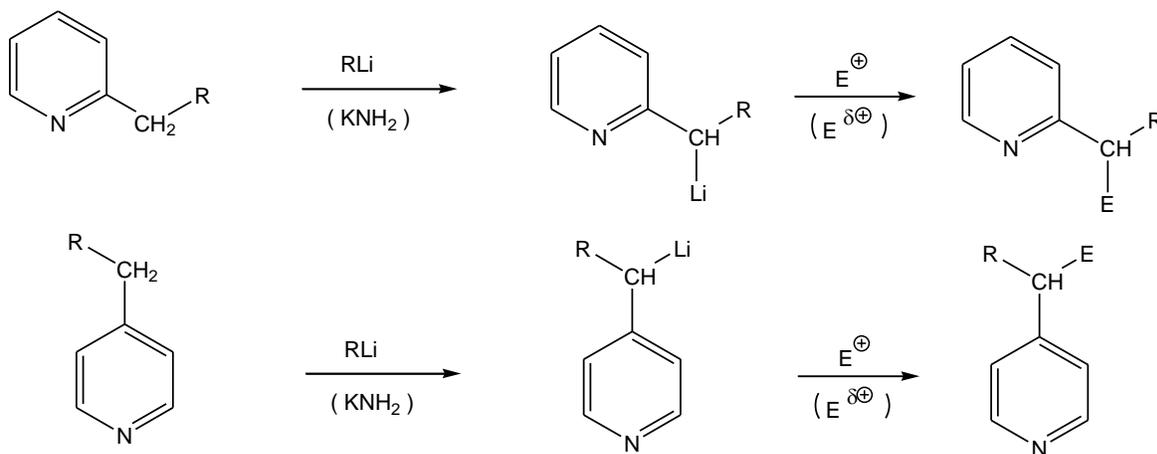


(Ref. 31)

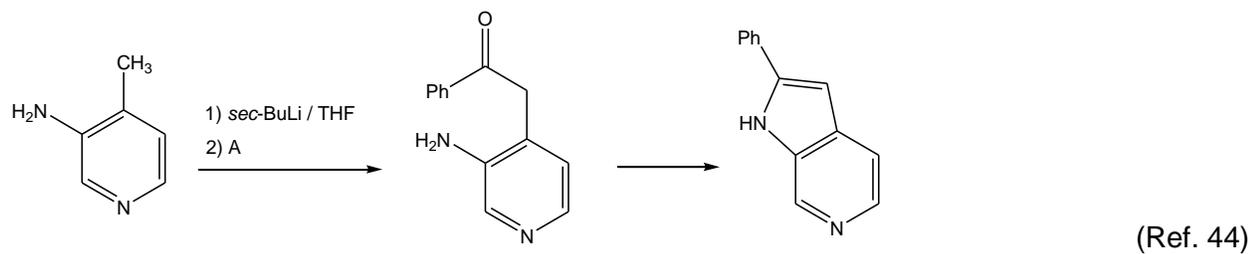
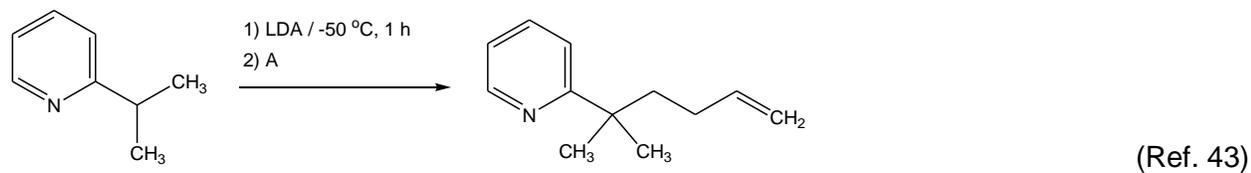
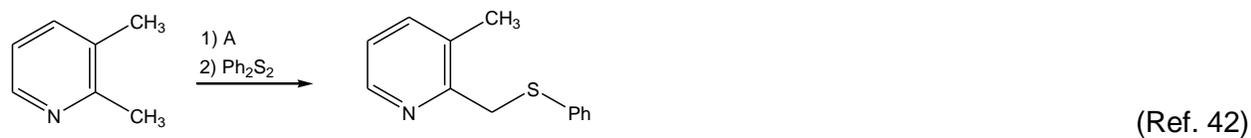
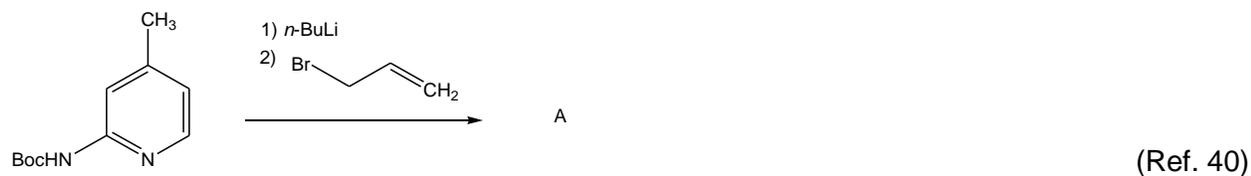


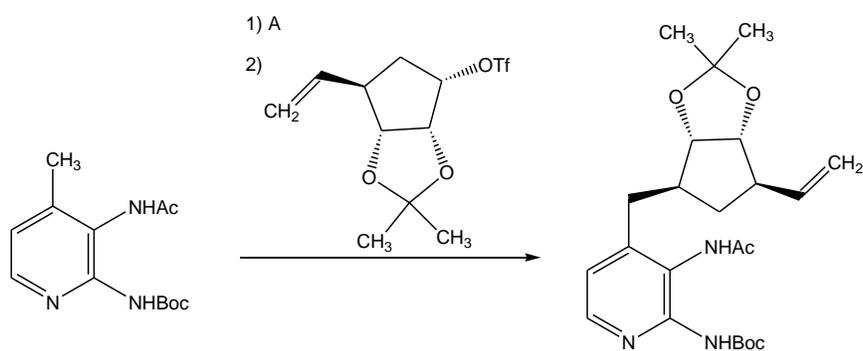
### Formación de aniones

Los sustituyentes alquilo en posiciones 2 y 4 pueden desprotonarse con bases fuertes formando aniones estables que pueden reaccionar con varios electrófilos.



Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:

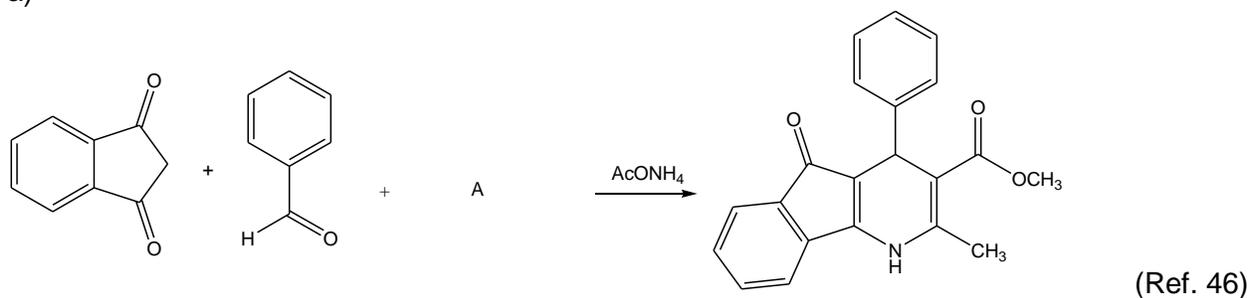




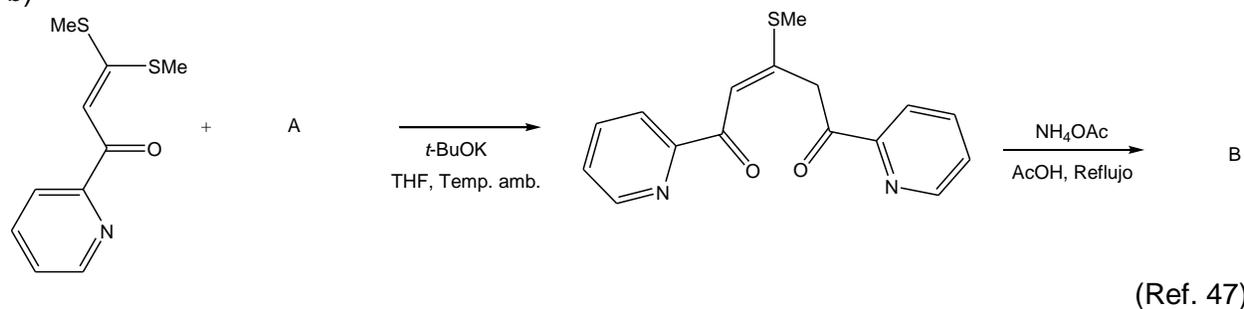
## Ejercicios

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

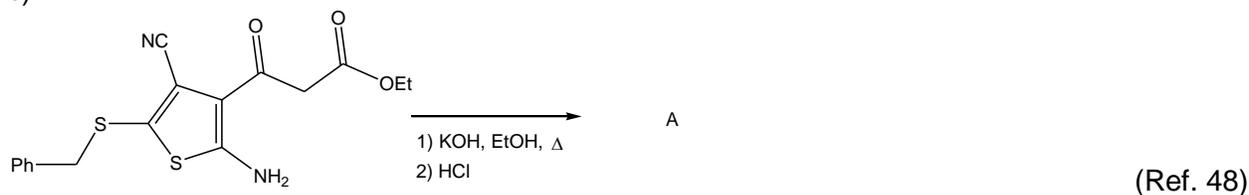
a)



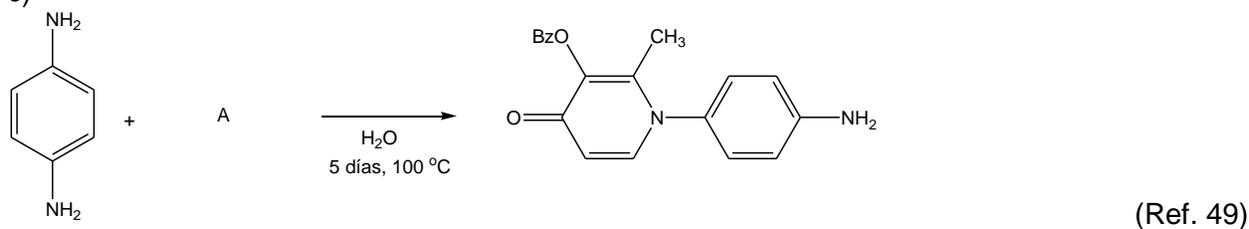
b)



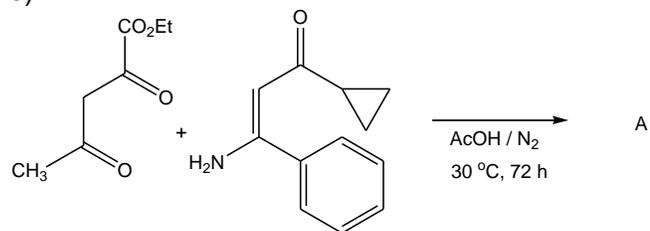
c)



c)

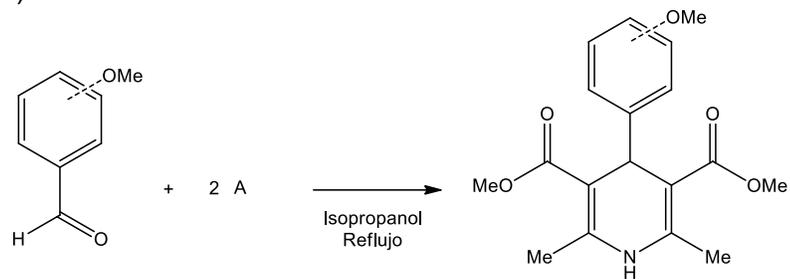


e)



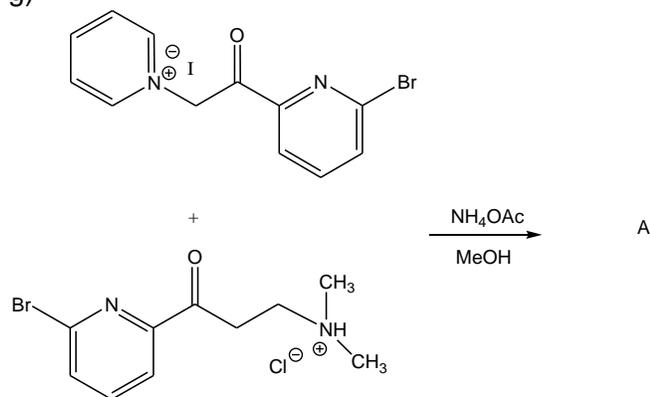
(Ref. 8)

f)



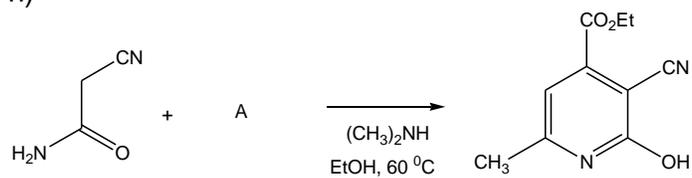
(Ref. 50)

g)



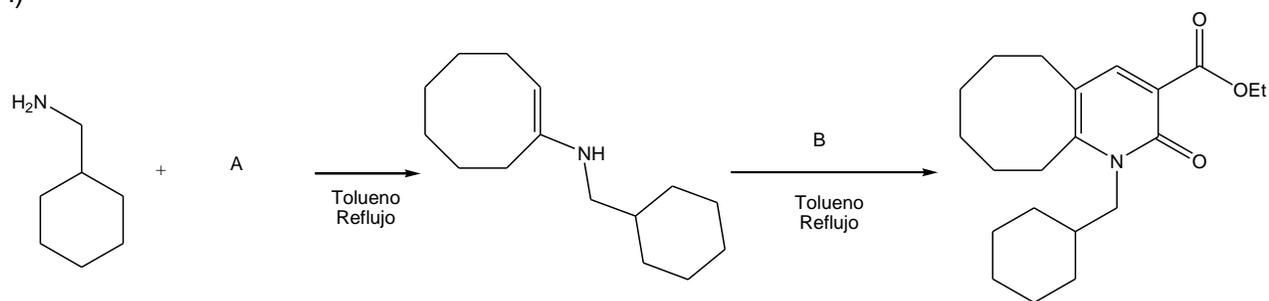
(Ref. 17)

h)



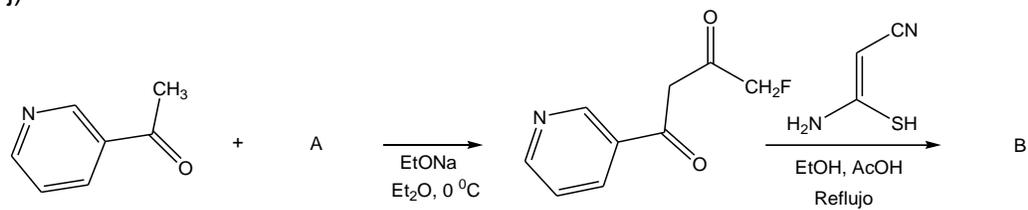
(Ref. 30)

i)



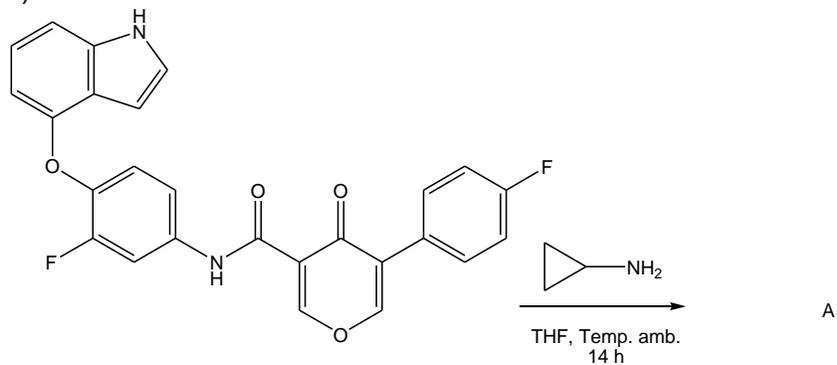
(Ref. 51)

j)



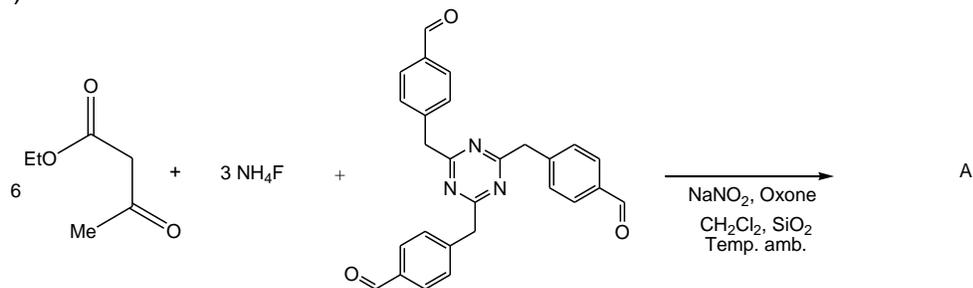
(Ref. 13)

k)



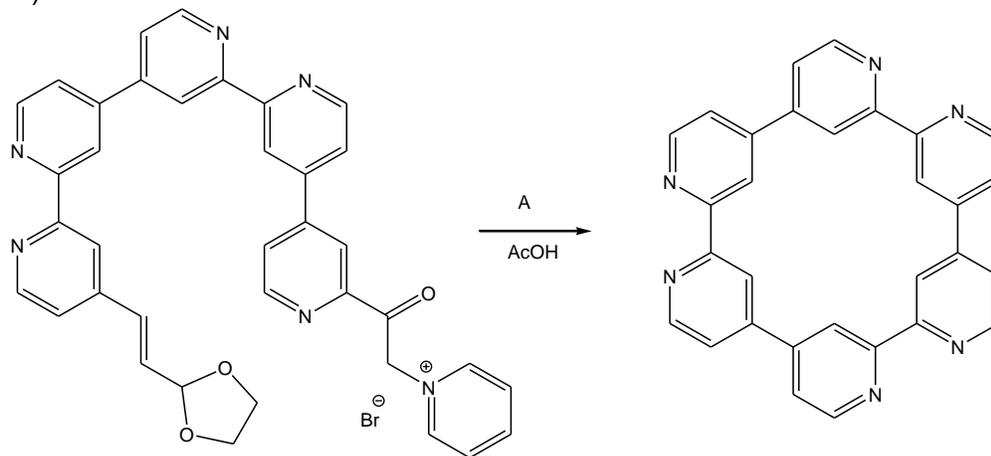
(Ref. 52)

l)

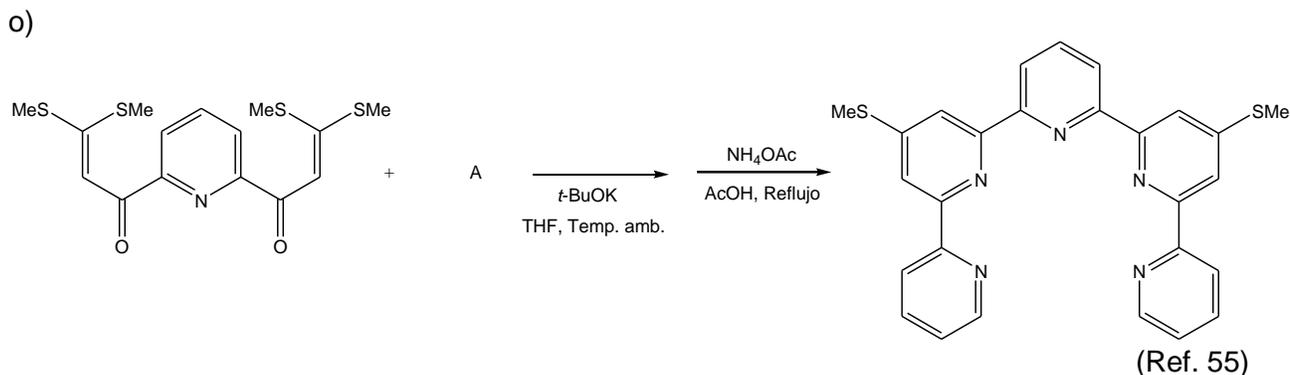
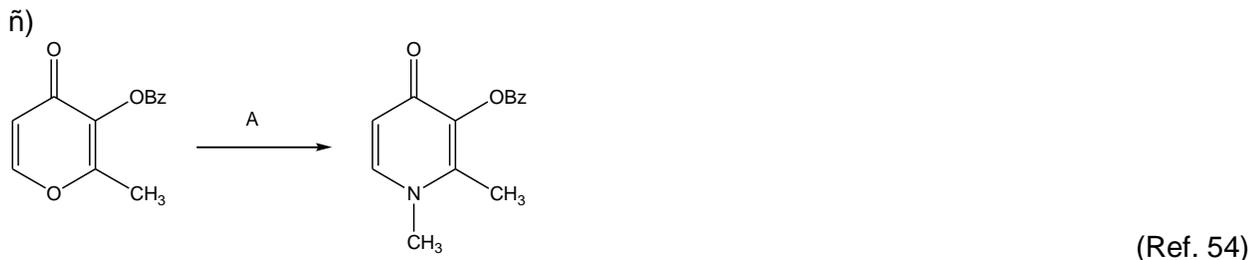


(Ref. 53)

m)



(Ref. 32)



## 2. Resuelva los siguientes problemas.

a) Utilizando cualquier reactivo necesario desarróllense todos los pasos para la síntesis de los siguientes compuestos:

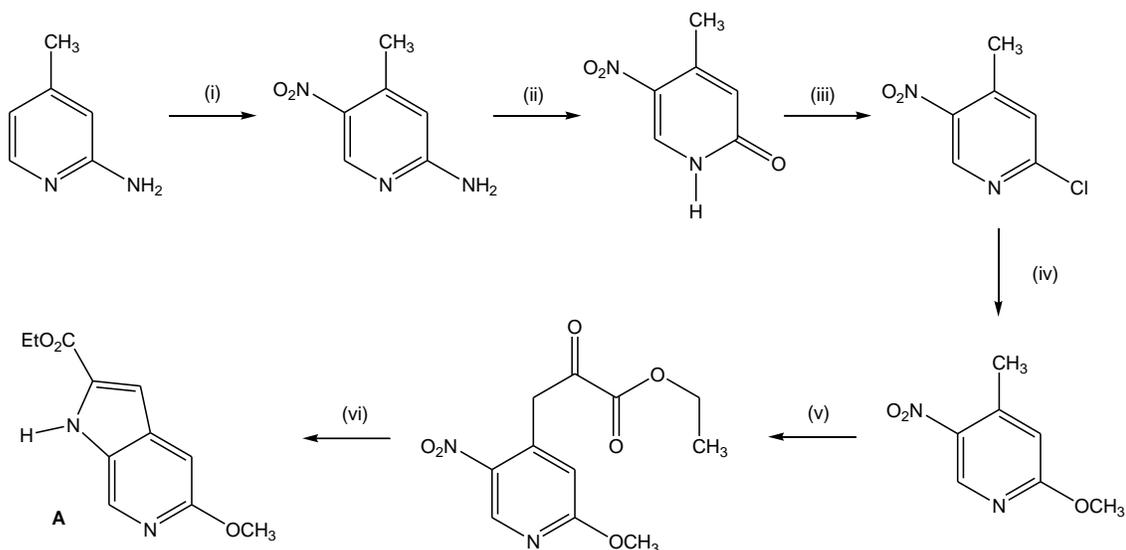
- i)  $\beta$ -Cianopiridina a partir de  $\beta$ -picolina.
- ii) 2-Metilpiridina a partir de piridina.

b) ¿Cuáles son las posiciones favorecidas durante la reacción de piridinas con nucleófilos? Fundamente su respuesta utilizando estructuras resonantes.

c) ¿Cuáles de las siguientes aseveraciones son verdaderas (V) y cuáles falsas (F)?

- i) El par de electrones del nitrógeno de la piridina está comprometido en la resonancia y por lo tanto este compuesto no presenta propiedades básicas. ( )
- ii) En la piridina, las reacciones de  $S_EAr$  se llevan a cabo con mayor dificultad que en el benceno. ( )
- iii) La acilación de la piridina en condiciones de Friedel y Crafts no sucede. ( )
- iv) El desplazamiento del nucleófilo en la 3-cloropiridina es más fácil que en la 2-cloropiridina. ( )
- v) La 4-dimetilaminopiridina es una base más fuerte que la piridina. ( )

d) El compuesto **A** se preparó a partir de la 2-amino-4-metilpiridina de acuerdo a la ruta sintética que se muestra a continuación:



- 1) El paso (i) consistió en una nitración con  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se obtuvo una mezcla de la 2-amino-4-metil-3-nitropiridina y de la 2-amino-4-metil-5-nitropiridina. La 2-amino-4-metil-3-nitropiridina se eliminó por destilación por arrastre con vapor de agua. Explique por qué la nitración fue selectiva hacia las posiciones 3 y 5, y así mismo explique por qué se pudo separar por destilación con arrastre de vapor la 2-amino-4-metil-3-nitropiridina.
- 2) El paso (ii) consistió en utilizar nitrito de sodio y ácido clorhídrico, a una temperatura entre  $0$  a  $5\text{ }^\circ\text{C}$ , y posteriormente se calentó la mezcla de reacción a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Proponga un mecanismo de reacción razonable para la formación de la 4-metil-5-nitro-2-piridona.
- 3) Proponga reactivos y condiciones de reacción para llevar a cabo las transformaciones (iii) a (v), así como mecanismos de reacción razonables para cada una de dichas transformaciones.
- 4) El paso (vi) consistió en una hidrogenación catalítica, formándose el compuesto **A** con un alto rendimiento. Proponga un mecanismo razonable para la reacción de ciclación.

(Ref. 56)

e) En una síntesis de Hantzsch para la obtención de dihidropiridinas, ¿cuál sería el producto que se forma al hacer reaccionar acetoacetato de etilo con acetaldehído y amoníaco?

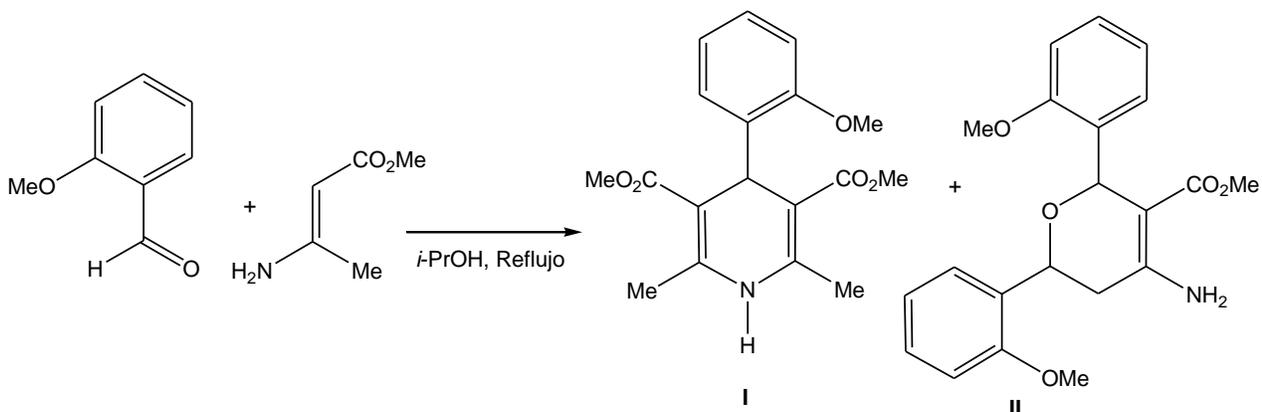
f) ¿Con qué reacciones puede obtenerse la 4-aminopiridina a partir del *N*-óxido de piridina?

- 1)  $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2)  $\text{AcOH} / \text{Fe}$ ; 3)  $\text{PCl}_3 / \text{CHCl}_3$
- 1)  $\text{NaNH}_2 / \text{Dimetilanilina} / 110\text{ }^\circ\text{C}$ ; 2)  $\text{H}_2\text{O}$
- 1)  $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2)  $\text{PCl}_3 / \text{CHCl}_3$
- 1)  $\text{HNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$ ; 2)  $(\text{Ph})_3\text{P} / \text{CHCl}_3$

g) Con el apoyo de un dibujo que represente las interacciones de los orbitales  $p$  para la formación de los enlaces  $\pi$ . Indique la razón por la que el par de electrones no enlazado del nitrógeno no está deslocalizado.

h) Dibuje las estructuras tautoméricas principales de la 2-hidroxipiridina (2-piridona), 3-hidroxipiridina y 2-aminopiridina.

i) Para la obtención de la dihidropiridina **I** se pensó que podría realizarse a través de la síntesis de Hantzsch. Sin embargo, al realizar la reacción si se logra obtener la dihidropiridina **I** pero además se obtiene el compuesto **II**. Escriba mecanismos plausibles químicamente que expliquen la formación de los compuestos **I** y **II**. (Ref. 50)



j) El tratamiento de malonato de dietilo con acetamida ( $C_2H_6N_2$ ) en presencia de etóxido sódico en etanol, en caliente, produce un intermedio heterocíclico A, de fórmula  $C_5H_6N_2O_2$ , que se trata posteriormente con  $POCl_3$ , para generar otro producto heterocíclico B, de fórmula  $C_5H_4N_2Cl_2$ . Finalmente, B se trata con amoníaco en metanol, en caliente, para generar C, de fórmula  $C_5H_8N_4$ . Deduzca la estructura de los intermediarios y productos que se forman.

k) Dibuje las estructuras y dé los nombres para los productos principales de la reacción (si la hay) de la piridina con:

i)  $Br_2$ , 300 °C

iii)  $H_2SO_4$ , 350 °C

v) Cloruro de acetilo,  $AlCl_3$

vii)  $KNO_3$ ,  $H_2SO_4$ , 300 °C

ix)  $NaNH_2$

xi)  $NaOH$  (ac)

xiii)  $HCl$  (ac)

ii) Anhídrido acético

iv) Cloruro de bencensulfonilo

vi) Bromuro de etilo

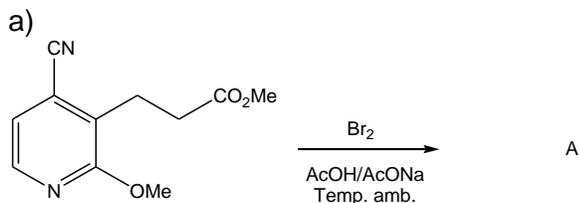
viii) Cloruro de bencilo

x) Ácido peroxibenzoico

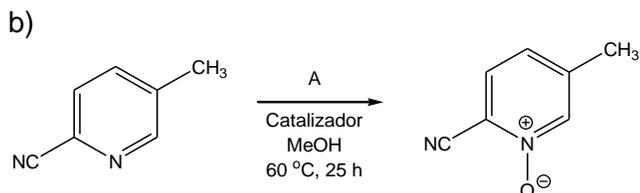
xii)  $H_2$  / Pt

xiv) Ácido peroxibenzoico, luego  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

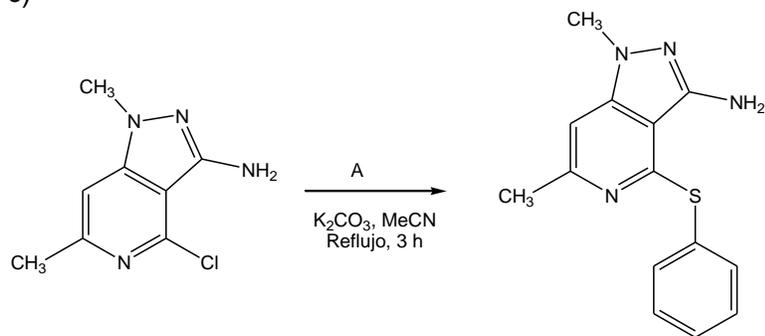


(Ref. 57)



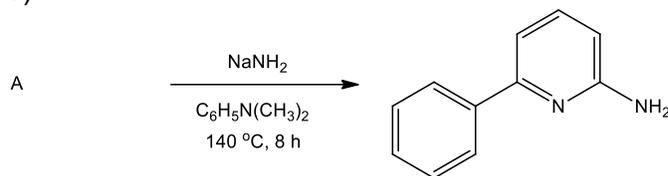
(Ref. 58)

c)



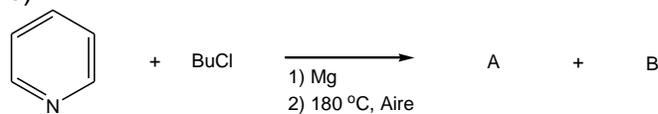
(Ref. 59)

d)



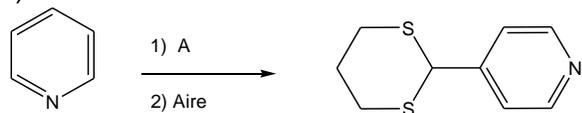
(Ref. 60)

e)



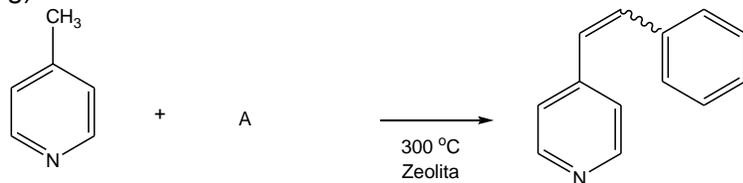
(Ref. 61)

f)



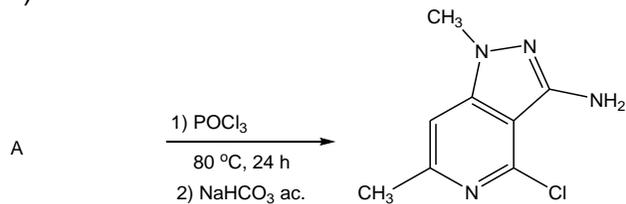
(Ref. 62)

g)



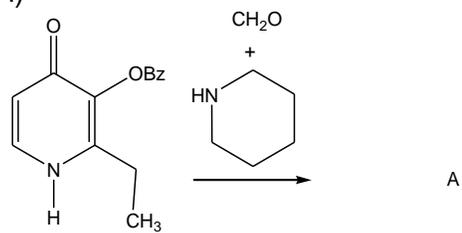
(Ref. 63)

h)



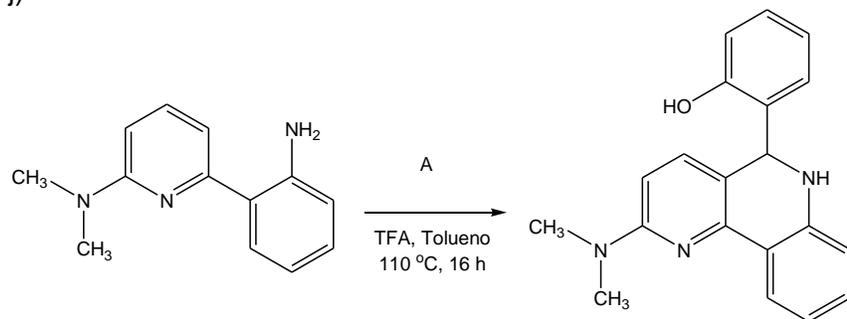
(Ref. 59)

i)



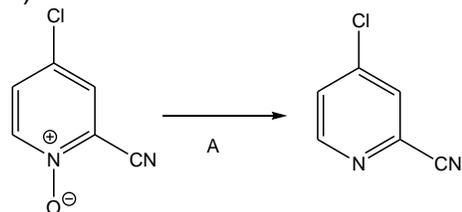
(Ref. 18)

j)



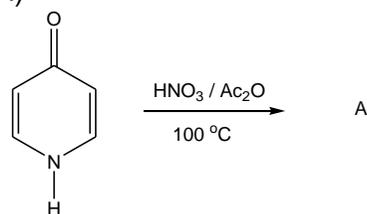
(Ref. 64)

k)



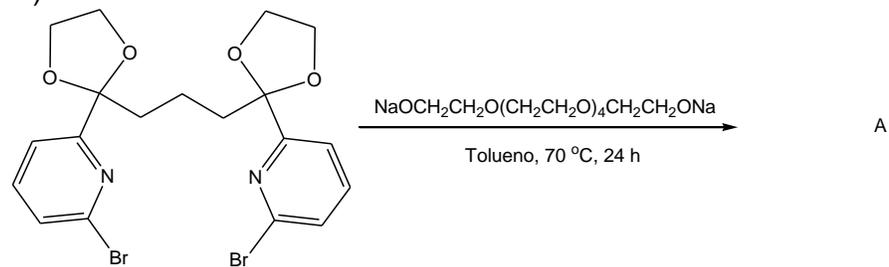
(Ref. 65)

l)



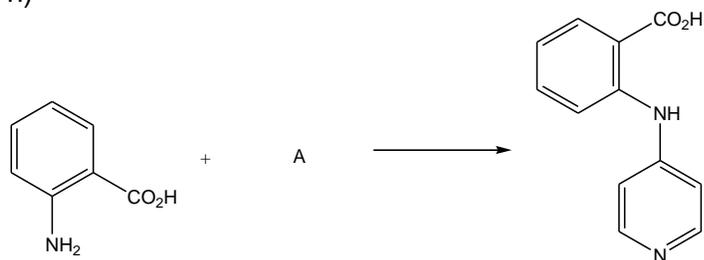
(Ref. 66)

m)



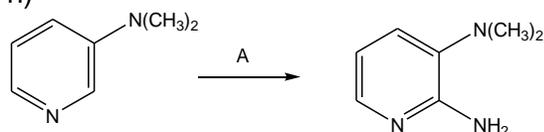
(Ref. 17)

n)



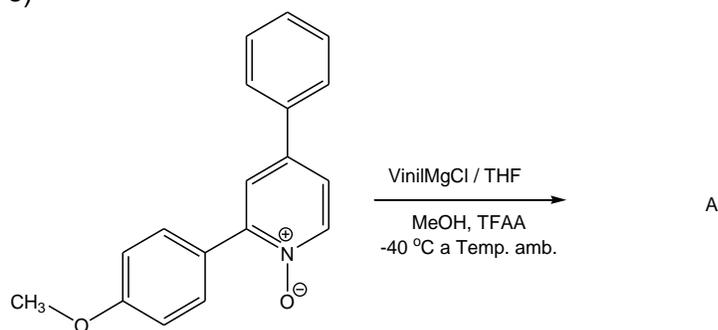
(Ref. 67)

ñ)



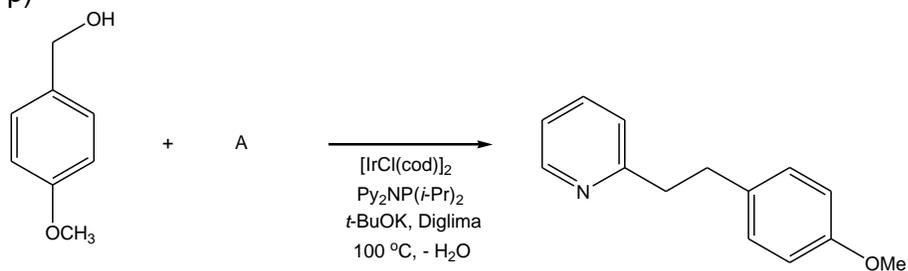
(Ref. 68)

o)



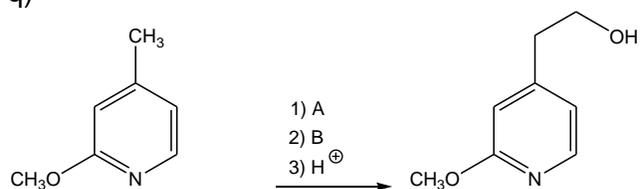
(Ref. 69)

p)



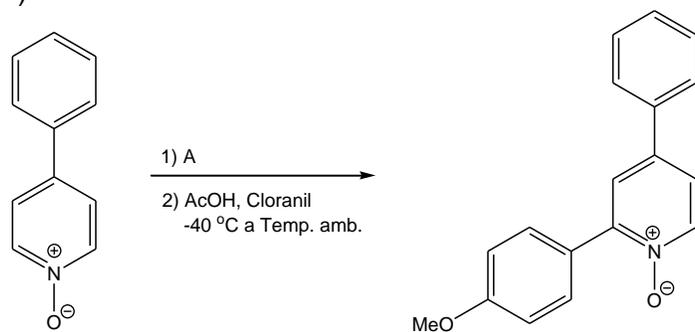
(Ref. 70)

q)



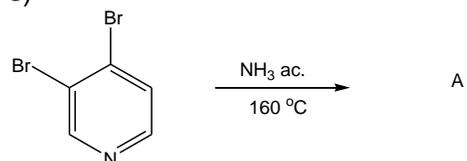
(Ref. 71)

r)



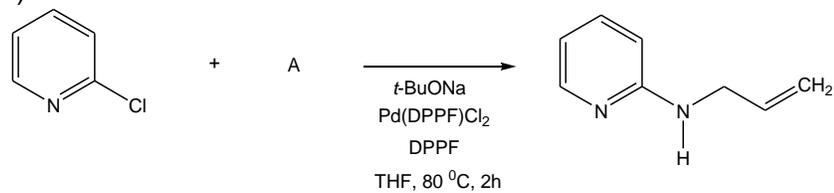
(Ref. 69)

s)



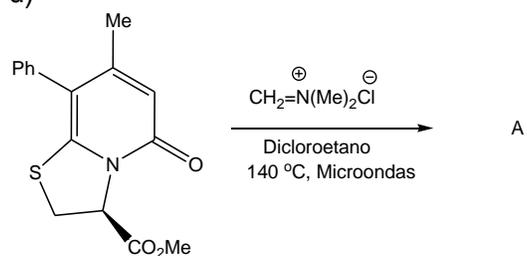
(Ref. 72)

t)



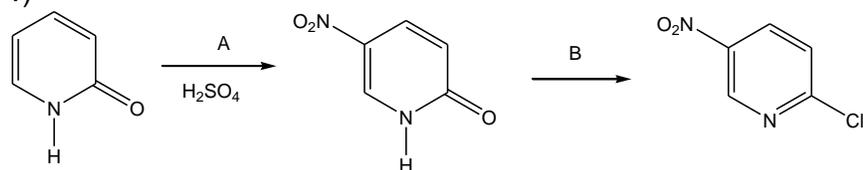
(Ref. 73)

u)



(Ref. 74)

v)



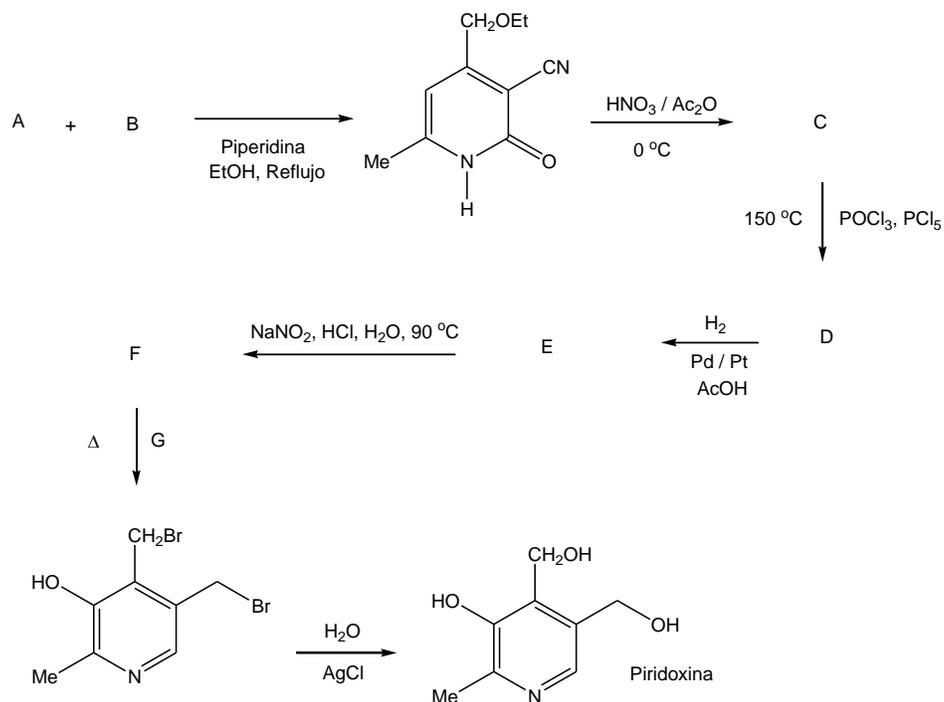
(Ref. 75)

x)



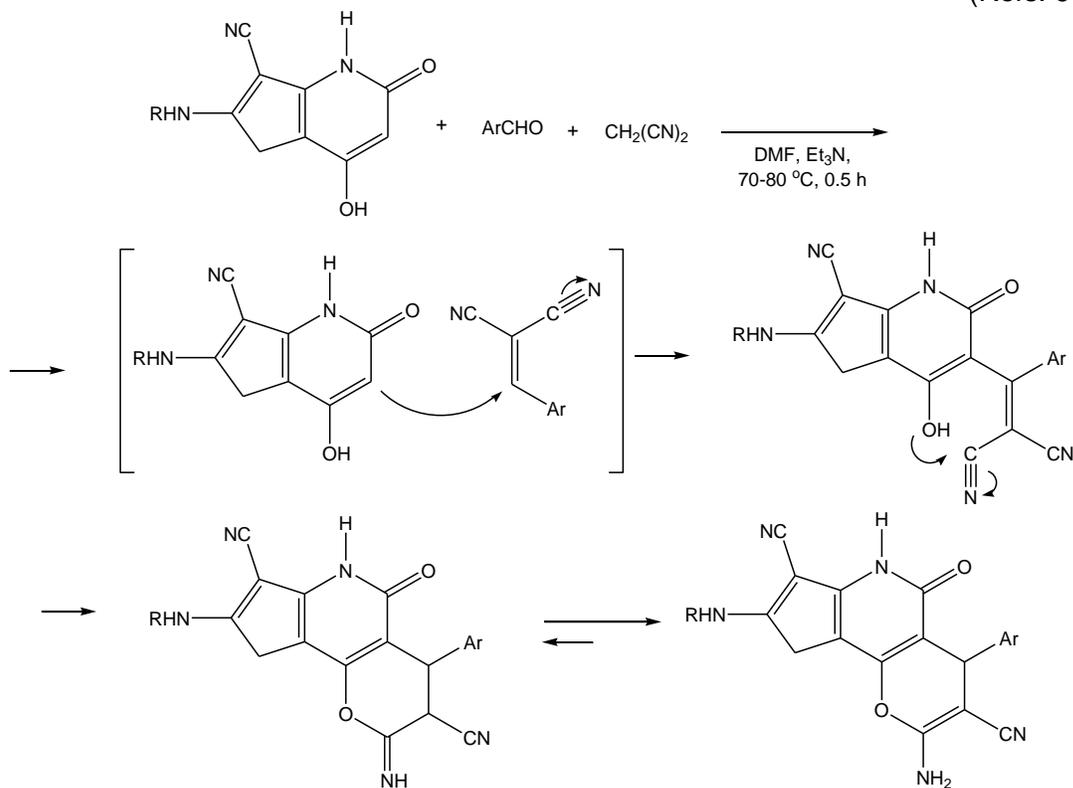
(Ref. 76)



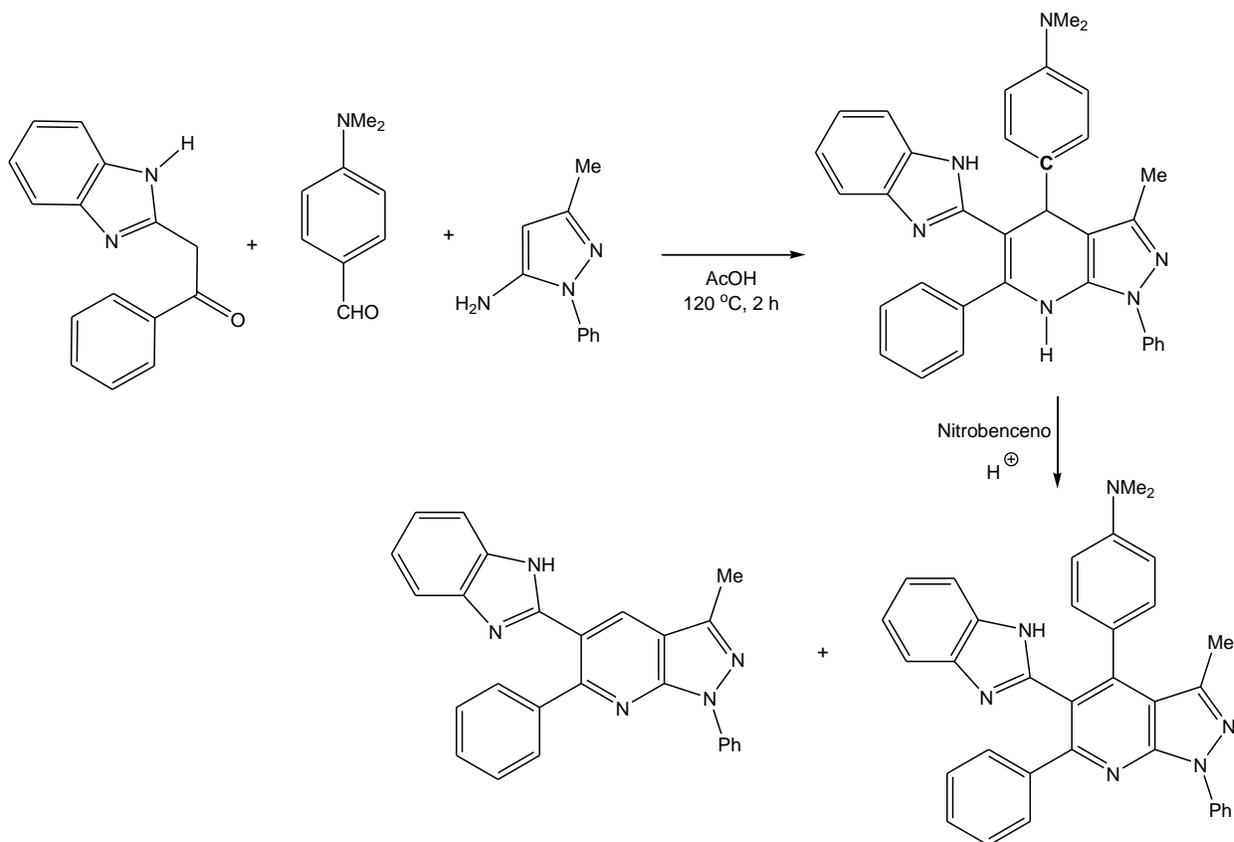


d) Shestopalov *et al.* reportan un mecanismo de la reacción de condensación de tres componentes mostrado a continuación. Completa el mecanismo a detalle y encuentra el error que existe en el mecanismo reportado, el cual fue corregido en otro artículo publicado ese mismo año.

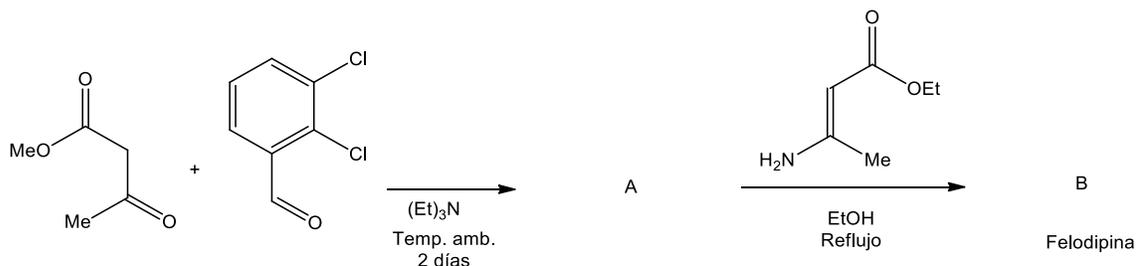
(Refs. 9 y 48)



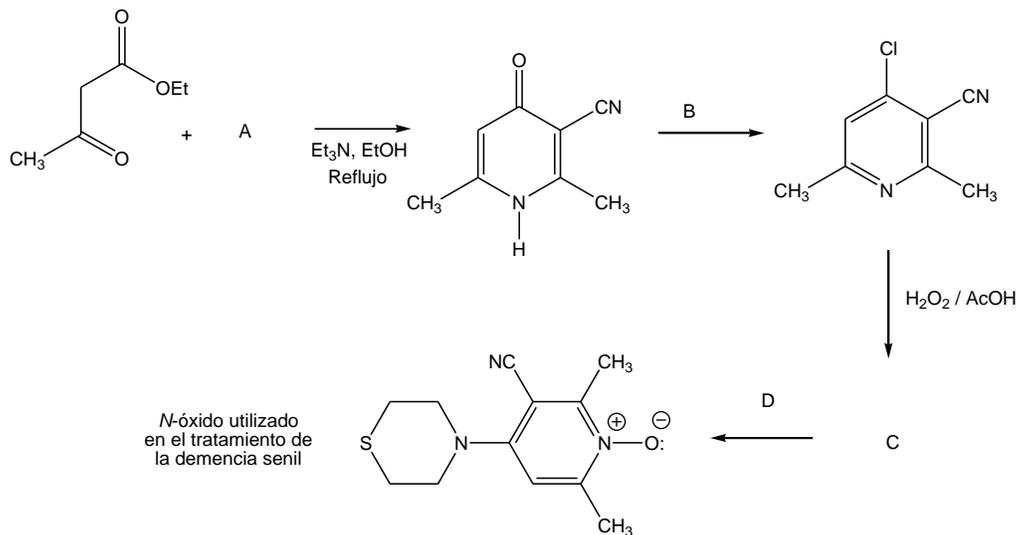
- e) Las reacciones entre el 4-(dimetilamino)benzaldehído con 5-amino-1-fenil-3-metilpirazol y 2-RCOCH<sub>2</sub>benzimidazoles y posterior oxidación producen las piridinas correspondientes. La formación de los compuestos concuerda con la reacción de Hantzsch a través de la formación de la 1,4-dihidropiridina, pero también se obtiene otra piridina por pérdida de la *N,N*-dimetilanilina, la cual probablemente ocurra a través de protonar el C marcado en el esquema sintético siguiente. Proponga un mecanismo para la obtención de dichos compuestos. (Ref. 79)



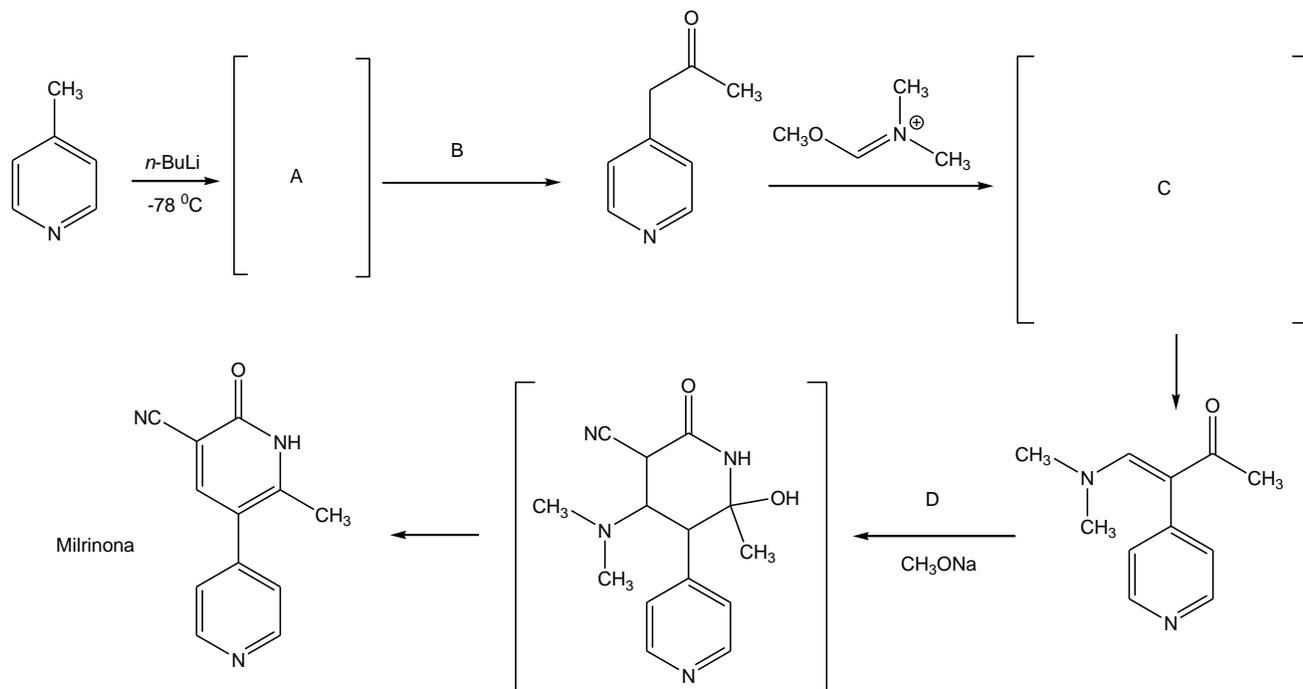
- f) La felodipina es un compuesto que pertenece al grupo de las dihidropiridinas. En farmacología, la felodipina es un medicamento que actúa como un bloqueador de los canales de calcio de acción duradera y es usado como antihipertensivo. Complete con las estructuras faltantes el esquema sintético de este compuesto. (Ref. 80)



- g) El *N*-óxido de la 3-ciano-2,6-dimetil-4-tiomorfolinopiridina parece ser un buen candidato para el tratamiento de la demencia senil. Complete el esquema sintético para la obtención de este compuesto y dibuje los mecanismos que expliquen las transformaciones químicas. (Ref. 81)



- h) La milrinona es un medicamento inhibidor de la fosfodiesterasa y se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal o en pacientes programados para trasplante de corazón. El medicamento está disponible sólo para uso venoso y no se usa de manera permanente porque aumenta la mortalidad. Completa el esquema sintético de la milrinona que se muestra a continuación: (Ref. 82)



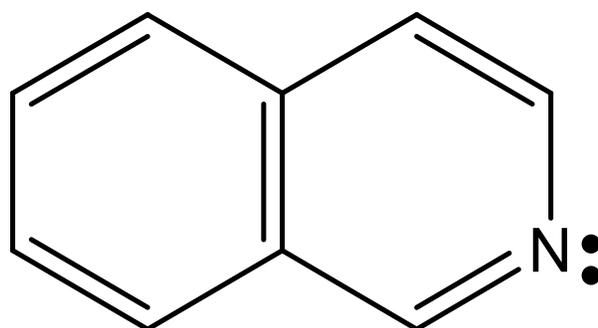
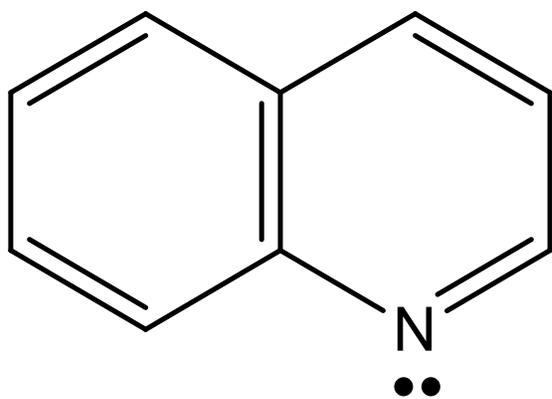
## Referencias

1. a) H. Nozaki, S. Fujita, T. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 42(4), 1163-1163, **1969**. b) G. D. Henry, *Tetrahedron* 60(29), 6043-6061, **2004**.
2. T. Fujimori, P. Wirsching, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* 5(5), 625-631, **2003**.
3. L. M. Sánchez, Á. G. Sathicq, J. L. Jios, G. T. Baronetti, H. J. Thomas, G. P. Romanelli, *Tetrahedron Lett.* 52(34), 4412-4416, **2011**.
4. V. B. Rybakov, A. A. Bush, E. V. Babaev, L. A. Aslanov, *Acta Crystallogr.* E60, o160-o161, **2004**.
5. J. M. Bueno, P. Manzano, M. C. García, J. Chicharro, M. Puente, M. Lorenzo, A. García, S. Ferrer, R. M. Gómez, M. T. Fraile, J. L. Lavandera, J. M. Fiandor, J. Vidal, E. Herreros, D. Gargallo-Viola, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 21(18), 5214-5218, **2011**.
6. a) P. Kumar, A. Kumar, K. Hussain, *Ultrason. Sonochem.* 19(4), 729-735, **2012**. b) A. Trivedi, D. Dodiya, B. Dholariya, V. Kataria, V. Bhuva, V. Shah, *Chem. Biol. Drug Des.* 78(5), 881-886, **2011**.
7. P. Grosche, A. Holtzel, T. B. Walk, A. W. Trautwein, G. Jung, *Synthesis* 11, 1961-1970, **1999**.
8. G. P. Sagitullina, A. K. Garkushenko, M. A. Dushek, N. V. Poendaev, R. S. Sagitullin, *Chem. Heterocycl. Compd.* 46(10), 1250-1254, **2011**.
9. A. M. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, A. A. Shestopalov, *Tetrahedron* 66(46), 8945-8948, **2010**.
10. M. Isaka, S. Palasarn, P. Chinthanom, J. Thongtan, M. Sappan, S. Somrithipol, *Tetrahedron Lett.* 53(36), 4848-4851, **2012**.
11. a) M. Anniyappan, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Tetrahedron* 58(25), 5069-5073, **2002**. b) H. Adibi, A. R. Hajipour, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17(4), 1008-1012, **2007**.
12. F. Kröhnke, W. Zecher, J. Curtze, D. Drechsler, K. Pflieger, K. E. Schnalke, W. Weis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1(12), 626-632, **1962**.
13. L. A. Rodinovskaya, A. M. Shestopalov, A. V. Gromova, A. A. Shestopalov, *J. Comb. Chem.* 10(2), 313-322, **2008**.
14. R. Jain, F. Roschangar, M. A. Ciufolini, *Tetrahedron Lett.* 36(19), 3307-3310, **1995**.
15. C. Eidamshaus, H.-U. Reissig, *Eur. J. Org. Chem.* 30, 6056-6069, **2011**.
16. P. W. Sheldrake, L. C. Powling, P. K. Slaich, *J. Org. Chem.* 62(9), 3008-3009, **1997**.
17. G. R. Newkome, D. C. Hager, G. E. Kiefer, *J. Org. Chem.* 51(6), 850-853, **1986**.
18. A. Fassihia, D. Abedib, L. Saghaiea, R. Sabeta, H. Fazelic, G. Bostakia, O. Deilamia, H. Sadinpoura, *Eur. J. Med. Chem.* 44(5), 2145-2157, **2009**.
19. A. C. Spivey, T. Fekner, S. E. Spey, *J. Org. Chem.* 65(10), 3154-3159, **2000**.
20. S. A. Harris, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* 61(5), 1245-1247, **1939**.
21. R. Morgentin, F. Jung, M. Lamorlette, M. Maudet, M. Ménard, P. Plé, G. Pasquet, F. Renaud, *Tetrahedron* 65(4), 757-764, **2009**.
22. G. J. Quallich, D. E. Fox, R. C. Friedmann, C. W. Murtiashaw, *J. Org. Chem.* 57(2), 761-764, **1992**.
23. N. Pemberton, J. S. Pinkner, J. M. Jones, L. Jakobsson, S. J. Hultgren, F. Almqvist, *Tetrahedron Lett.* 48(26), 4543-4546, **2007**.
24. O. Saidi, J. Marafie, A. E. W. Ledger, P. M. Liu, M. F. Mahon, G. Kociok-Köhn, M. K. Whittlesey, C. G. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* 133(48), 19298-19301, **2011**.
25. E. Ochiai, *J. Org. Chem.* 18(5), 534-551, **1953**.
26. W. Mai, J. Yuan, Z. Li, L. Yang, Y. Xiao, P. Mao, L. Qu, *Synlett* 6, 938-942, **2012**.
27. C. L. Yeates, J. F. Batchelor, E. C. Capon, N. J. Cheesman, M. Fry, A. T. Hudson, M. Pudney, H. Trimming, J. Woolven, J. M. Bueno, J. Chicharro, E. Fernández, J. M. Fiandor, D. Gargallo-Viola, F. Gómez de las Heras, E. Herreros, M. L. León, *J. Med. Chem.* 51(9), 2845-2852, **2008**.
28. J. W. Kong, L. G. Hamann, D. A. Ruppap, J. P. Edwards, K. B. Marschke, T. K. Jones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 10(5), 411-414, **2000**.
29. B. B. Snider, Q. Lu, *J. Org. Chem.* 59(26), 8065-8070, **1994**.
30. G. Schmidt, S. Reber, M. H. Bolli, S. Abele, *Org. Process Res. Dev.* 16(4), 595-604, **2012**.

31. M. Pichowicz, S. Crumpler, E. McDonald, J. Blagg, *Tetrahedron* 66(13), 2398-2403, **2010**.
32. T. R. Kelly, Y.-J. Lee, R. J. Mears, *J. Org. Chem.* 62(9), 2774-2781, **1997**.
33. F. W. Bergstrom, S. H. McAllister, *J. Am. Chem. Soc.* 52(7), 2845-2849, **1930**.
34. N. Vedernikov, R. Miftakhov, S. V. Borisoglebski, K. G. Caulton, B. N. Solomonov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 38(4), 406-416, **2002**.
35. C. A. Hargreaves, G. Sandford, R. Slater, D. S. Yufit, J. A. K. Howard, A. Vong, *Tetrahedron* 63(24), 5204-5211, **2007**.
36. S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* 61(21), 7240-7241, **1996**.
37. S. Banerjee, B. Voit, G. Heinrich, F. Böhme, *Tetrahedron Lett.* 53(17), 2236-2238, **2012**.
38. F. Zhang, X.-F. Duan, *Org. Lett.* 13(22), 6102-6105, **2011**.
39. R. F. Francis, W. Davis, J. T. Wisener, *J. Org. Chem.* 39(1), 59-62, **1974**.
40. N. C. Ihle, A. E. Krause, *J. Org. Chem.* 61(14), 4810-4811, **1996**.
41. T. R. Norton, R. A. Seibert, A. A. Benson, F. W. Bergstrom, *J. Am. Chem. Soc.* 68(8), 1572-1576, **1946**.
42. E. Ghera, Y. B. David, H. Rapoport, *J. Org. Chem.* 46(10), 2059-2065, **1981**.
43. E. Pasquinet, P. Rocca, A. Godard, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 22, 3807-3812, **1998**.
44. J. J. Song, Z. Tan, F. Gallou, J. Xu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.* 70(16), 6512-6514, **2005**.
45. Y. Zhang, W. Ye, H. Wang, S. W. Schneller, *Synthesis* 44(5), 723-730, **2012**.
46. S. Samai, G. C. Nandi, R. Kumar, M. S. Singh, *Tetrahedron Lett.* 50(50), 7096-7098, **2009**.
47. K. T. Potts, M. J. Cipullo, P. Ralli, G. Theodoridis, *J. Am. Chem. Soc.* 103(12), 3584-3585, **1981**.
48. A. M. Shestopalov, L. A. Rodinovskaya, A. A. Shestopalov, *J. Comb. Chem.* 12(1), 9-12, **2010**.
49. A. G. Ivšić, V. Tomišić, Ž. Car, B. Prugovečki, S. Tomić, *J. Mol. Struct.* 990(1-3), 237-243, **2011**.
50. M. Filipan-Litvić, M. Litvić, I. Capanec, V. Vinković, *Molecules* 12(11), 2546-2558, **2007**.
51. M. Odan, N. Ishizuka, Y. Hiramatsu, M. Inagaki, H. Hashizume, Y. Fujii, S. Mitsumori, Y. Morioka, M. Soga, M. Deguchi, K. Yasui, A. Arimura, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22(8), 2898-2901, **2012**.
52. K. S. Kim, L. Zhang, R. Schmidt, Z.-W. Cai, D. Wei, D. K. Williams, L. J. Lombardo, G. L. Trainor, D. Xie, Y. Zhang, Y. An, J. S. Sack, J. S. Tokarski, C. Darienzo, A. Kamath, P. Marathe, Y. Zhang, J. Lippy, R. Jeyaseelan Sr., B. Wautlet, B. Henley, J. Gullo-Brown, V. Manne, J. T. Hunt, J. Fargnoli, R. M. Borzilleri, *J. Med. Chem.* 51(17), 5330-5341, **2008**.
53. M. A. Zolfigol, E. Kolvari, A. Abdoli, M. Shiri, *Mol. Divers.* 14(4), 809-813, **2010**.
54. L. Saghayie, H. Sadeghi-Aliabadi, M. Kafiri, *Res. Pharm. Sci.* 6(2), 117-122, **2011**.
55. K. T. Potts, M. J. Cipullo, P. Ralli, G. Theodoridis, *J. Am. Chem. Soc.* 103(12), 3585-3586, **1981**.
56. B. Frydman, S. J. Reil, M. E. Despuy, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 91(9), 2338-2342, **1969**.
57. C.-Y. Chang, H.-M. Liu, T. J. Chow, *J. Org. Chem.* 71(16), 6302-6304, **2006**.
58. M. R. Prasad, G. Kamalakar, G. Madhavi, S. J. Kulkarni, R. V. Raghavan, *J. Mol. Catal. A: Chem.* 186(1-2), 109-120, **2002**.
59. L. A. Smyth, T. P. Matthews, P. N. Horton, M. B. Hursthouse, I. Collins, *Tetrahedron* 66(15), 2843-2854, **2010**.
60. M. Goshaev, O. S. Otroshchenko, A. S. Sadykov, M. P. Azimova, *Chem. Heterocycl. Compd.* 8(12), 1490-1491, **1972**.
61. D. Bryce-Smith, P. J. Morris, B. J. Wakefield, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 18, 1977-1983, **1976**.
62. T. Taguchi, M. Nishi, K. Watanabe, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 2(12), 1307-1310, **1973**.
63. G. Madhavi, S. J. Kulkarni, K. V. Raghavan, *Stud. Surf. Sci. Catal.* 154(C), 2760-2766, **2004**.
64. P. K. Agarwal, M. Saifuddin, B. Kundu, *Tetrahedron* 66(4), 862-870, **2010**.
65. A. Veerareddy, G. Surendrareddy, P. K. Dubey, *J. Heterocycl. Chem.* 48(4), 961-964, **2011**.

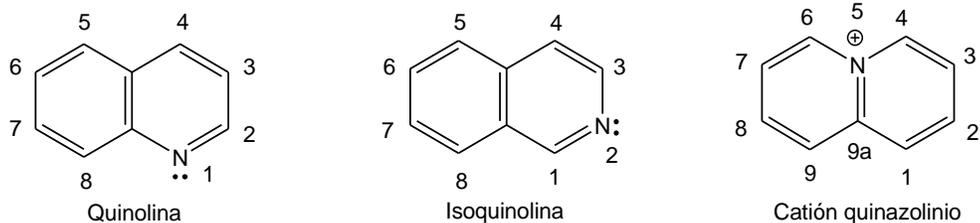
66. P. J. Brignelli, A. R. Katritzky, H. O. Tarthan, *J. Chem. Soc. B* 1477-1484, **1968**.
67. D. M. Bailey, *US Patent* 4,610,991, **1986**.
68. A. F. Pozharskii, A. M. Simonov, V. N. Doron'kin, *Russ. Chem. Rev.* 47(11), 1042-1060, **1978**.
69. H. Andersson, R. Olsson, F. Almqvist, *Org. Biomol. Chem.* 9(2), 337-346, **2011**.
70. B. Blank, R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.* 132(3), 924-925, **2010**.
71. M. A. Brodney, A. Padwa, *Tetrahedron Lett.* 38(35), 6153-6156, **1997**.
72. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry* 5<sup>th</sup> ed., Wiley, p. 133, **2010**.
73. S. Jaime-Figueroa, Y. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putman, *Tetrahedron Lett.* 39(11), 1313-1316, **1998**.
74. N. Pemberton, V. Åberg, H. Almstedt, A. Westermark, F. Almqvist, *J. Org. Chem.* 69(23), 7830-7835, **2004**.
75. a) A. G. Burton, P. J. Halls and A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1953-1958, **1972**. b) W. T. Caldwell, E. C. Kornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* 64(7), 1695-1698, **1942**.
76. S. Youssif, *Arkivoc i*, 242-268, **2001**.
77. Y. L. Chen, J. Braselton, J. Forman, R. J. Gallaschun, R. Mansbach, A. W. Schmidt, T. F. Seeger, J. S. Sprouse, F. D. Tingley, E. Winston, D. W. Schulz, *J. Med. Chem.* 51(5), 1377-1384, **2008**.
78. D. Papa, E. Schwenk, N. Sperber, *US Patent* 2,567,245, **1951** y *US Patent* 2,676,964, **1954**.
79. I. B. Dzvinchuk, *Chem. Heterocycl. Comp.* 43(4), 474-479, **2007**.
80. P. B. Berntsson, A. I. Carlsson, J. O. Gaarder, B. R. Ljung, *US Patent* 4,264,611, **1981** y *Eur. Pat. Appl.* 7293, **1980**.
81. a) W. Greve, U. Elben, K. Rudolphi, U. Schindler, *Ger. Offen.* DE3514073, **1986**. b) W. Greve, H. von Schuh, H. Anagnostopoulos, *Ger. Offen.* DE2900504, **1980**. c) D. T. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford University Press, p. 45, **1992**.
82. a) B. Singh, *US Patent* 4,413,127, **1983**. b) G. Y. Leshner, R. E. Pillion, *US Patent* 4,313,951, **1981** y **1982**.

## Quinolininas e isoquinolininas

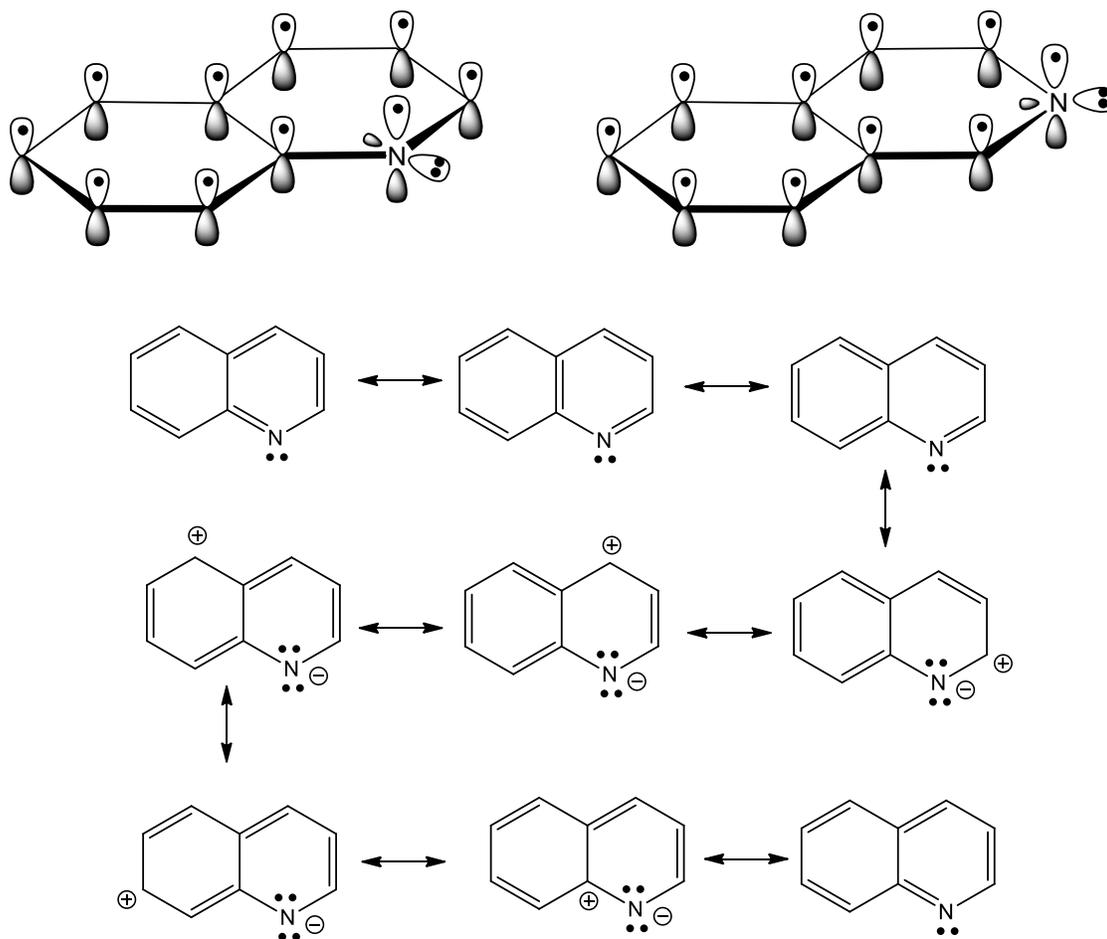


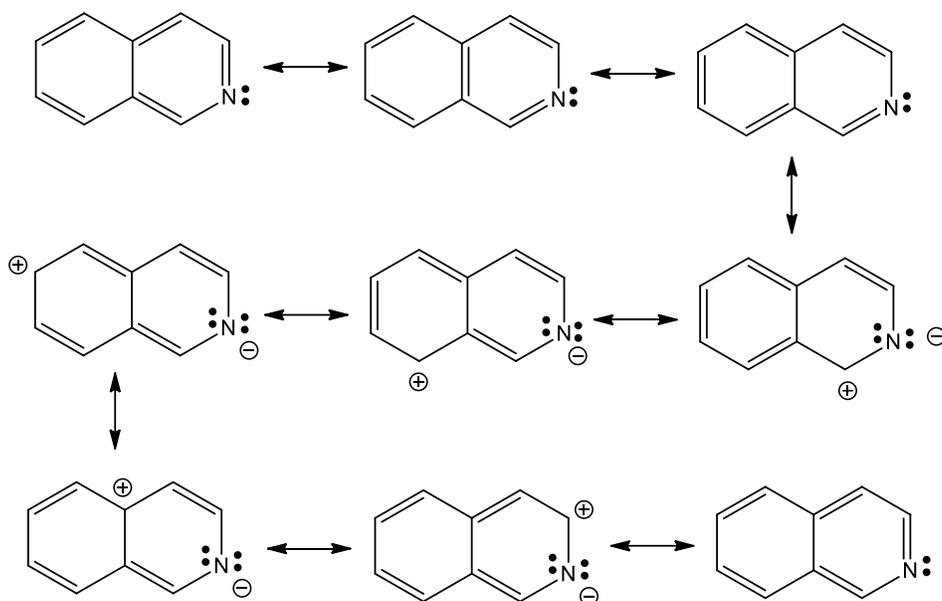
## Quinolinas e Isoquinolinas

Los heterociclos más importantes en los que un anillo de benceno y uno de piridina se hallan fusionados son la quinolina e isoquinolina, aunque existen algunos derivados del catión quinazolinio.



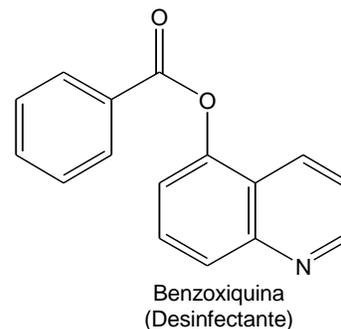
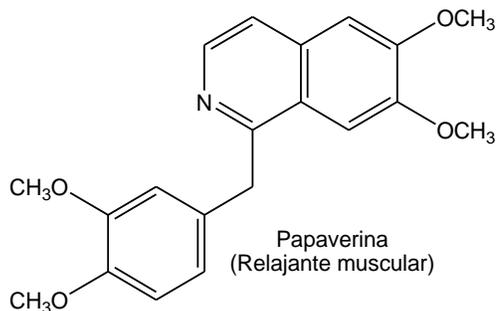
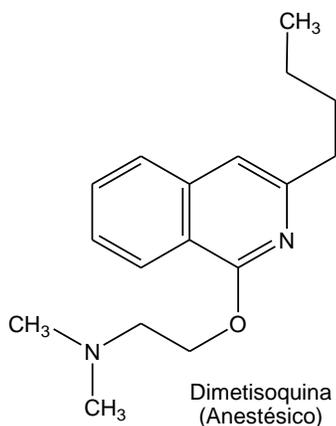
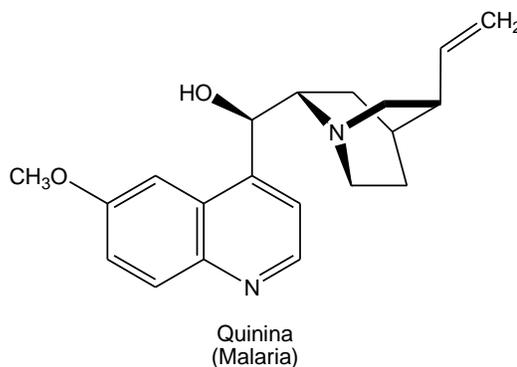
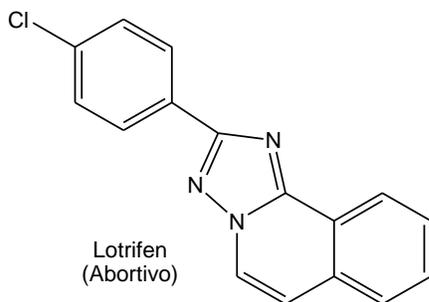
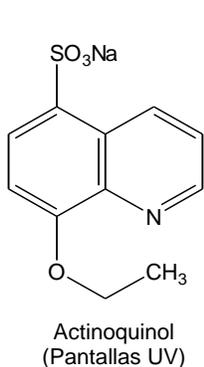
Aunque el criterio de carácter aromático que predice la regla de Hückel sólo se aplica estrictamente a compuestos monocíclicos, se reconoce que este tipo de compuestos conservan sus propiedades aromáticas aunque en forma modificada.





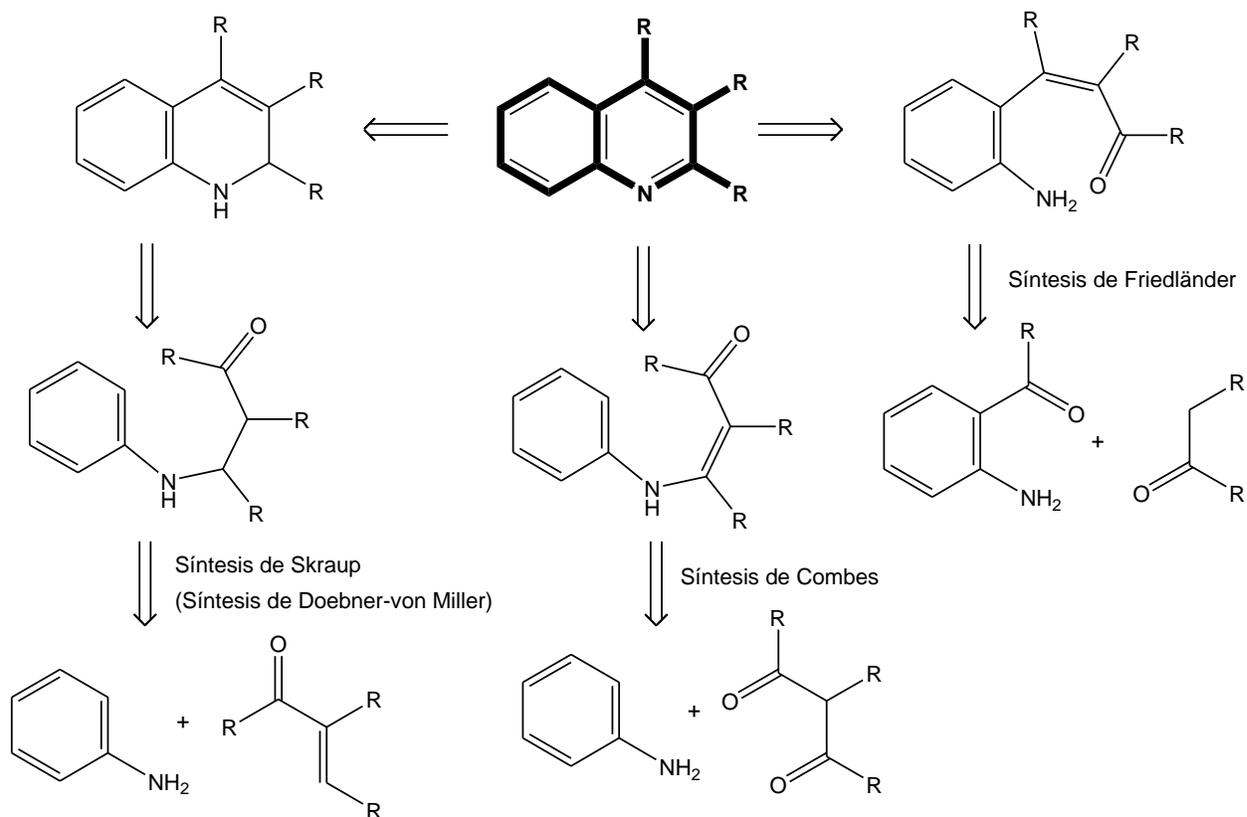
### Algunos derivados de interés

Los sistemas quinolínicos e isoquinolínicos se encuentran en la naturaleza y se conocen muchos compuestos que presentan esta estructura, algunos de ellos se han obtenido por síntesis directas que implican la construcción del anillo.

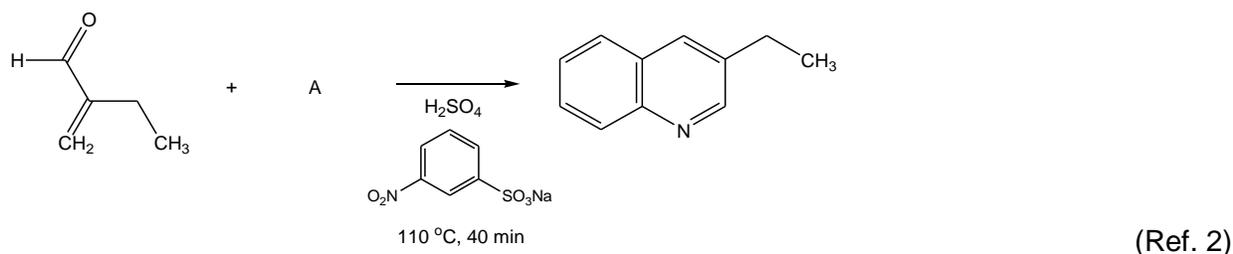
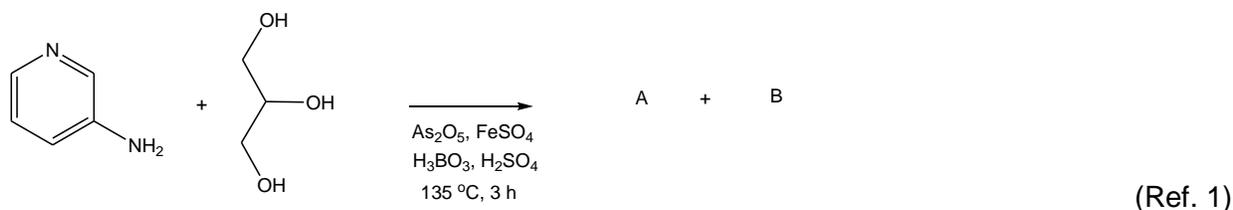


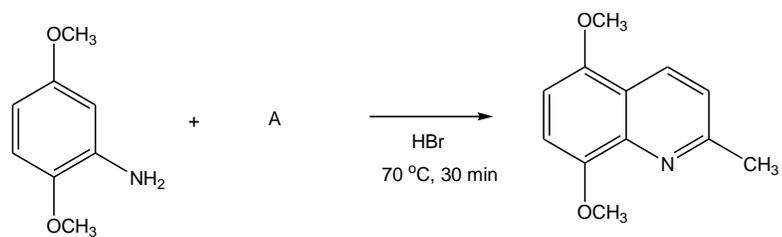
## Síntesis de quinolinas

Las síntesis clásicas de quinolinas son tres: a) a partir de la condensación de una amina aromática primaria y un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado y una posterior oxidación (síntesis de Skraup/Doebner-von Miller); b) a partir de aminas aromáticas primarias y compuestos 1,3-dicarbonílicos (síntesis de Combes); c) a partir de 2-carbonilanilinas y un compuesto carbonílico (síntesis de Friedländer).

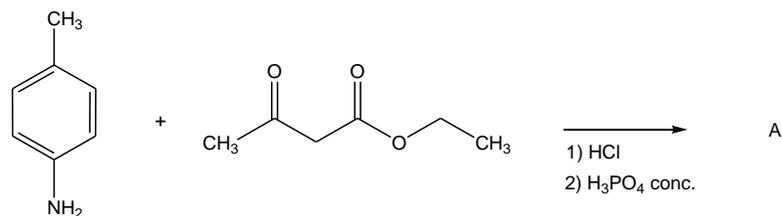


Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:

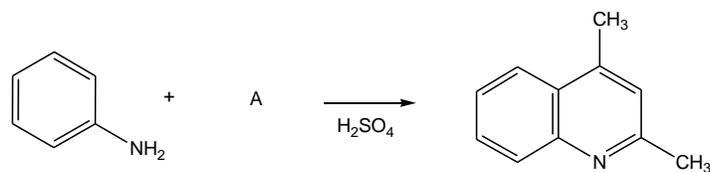




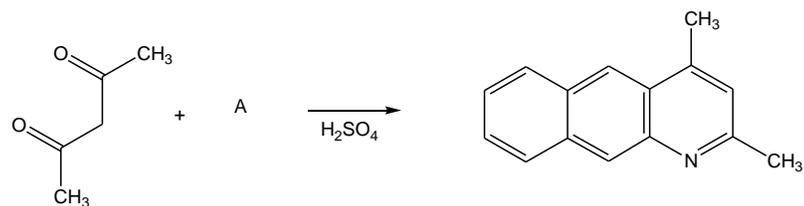
(Ref. 3)



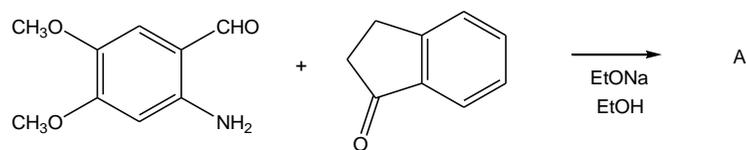
(Ref. 4)



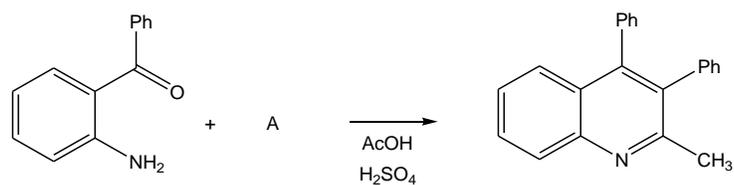
(Ref. 5)



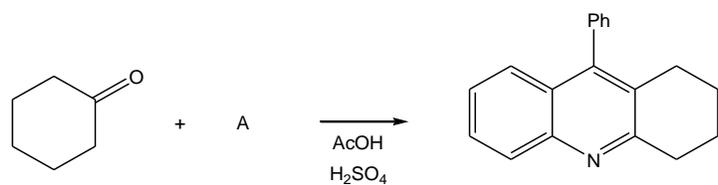
(Ref. 6)



(Ref. 7)



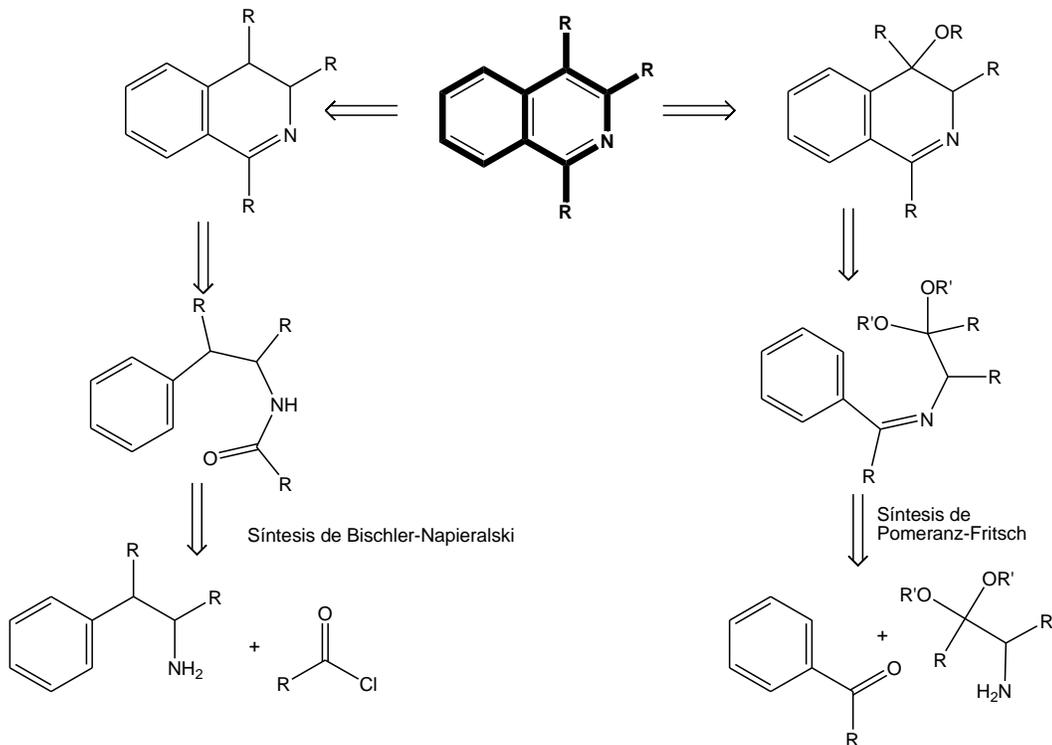
(Ref. 8)



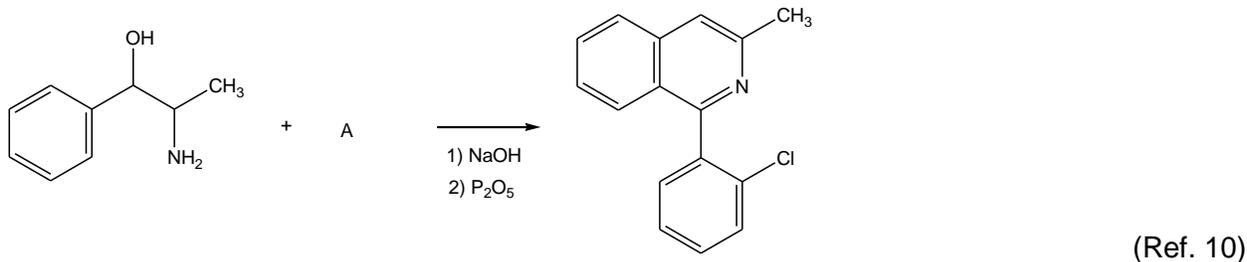
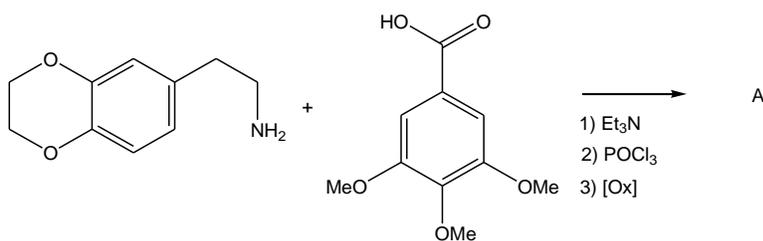
(Ref. 8)

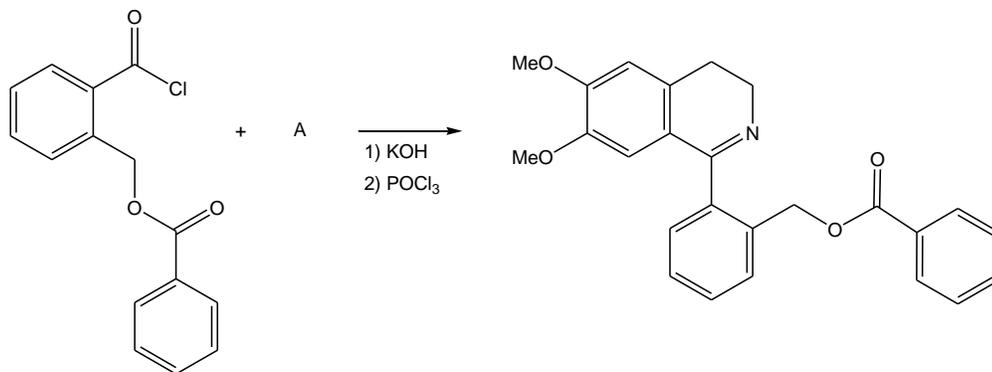
### Síntesis de isoquinolinas

Dos síntesis de isoquinolinas son: a) la ciclación de una fenetilamida con un cloruro de acilo y una posterior oxidación (síntesis de Bischler-Napieralski); y b) la condensación de un arilaldehído con un aminoacetal y una posterior ciclación (síntesis de Pomeranz-Fritsch).

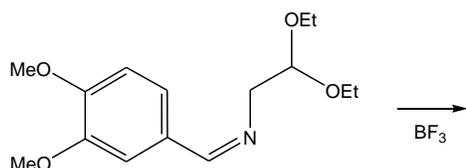


Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:

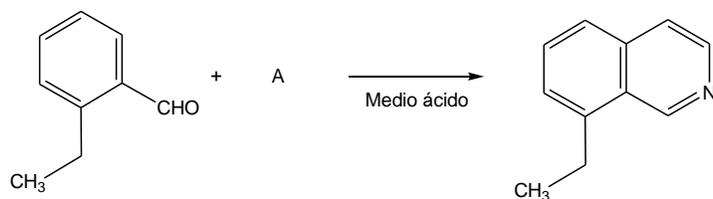




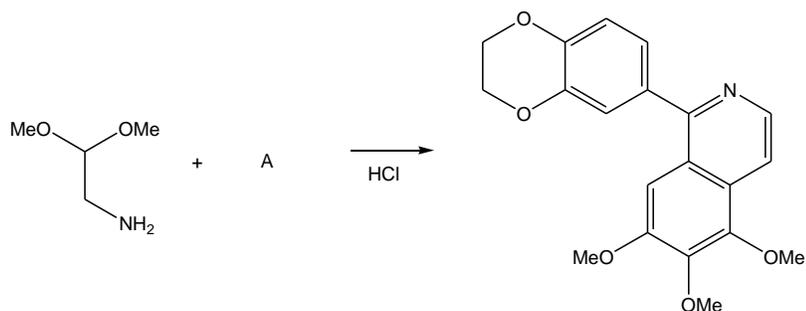
(Ref. 11)



(Ref. 12)



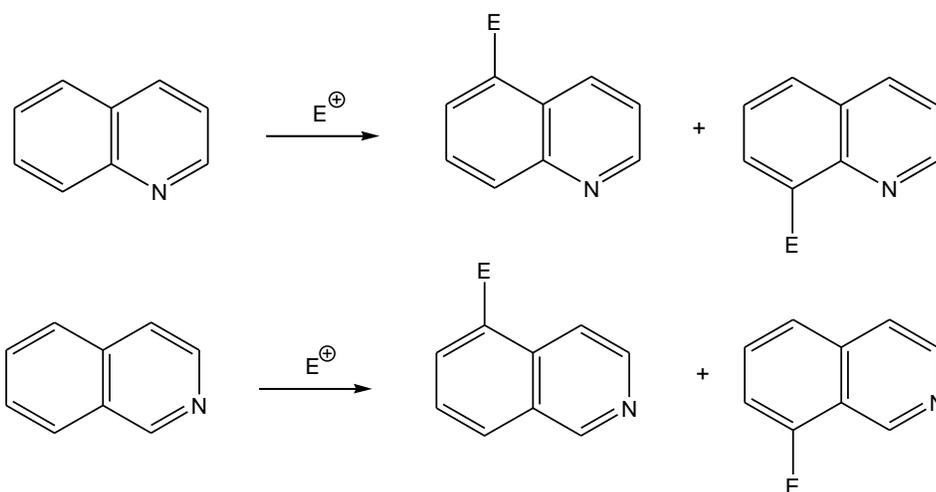
(Ref. 13)



(Ref. 9)

### Reactividad frente a electrófilos

Tanto en la quinolina como en la isoquinolina las reacciones de sustitución electrofílica aromática se llevan a cabo sobre el anillo bencenoide, en las posiciones C-5 y C-8, ya que la densidad electrónica disminuye en el anillo piridinoide por la presencia del átomo de nitrógeno.

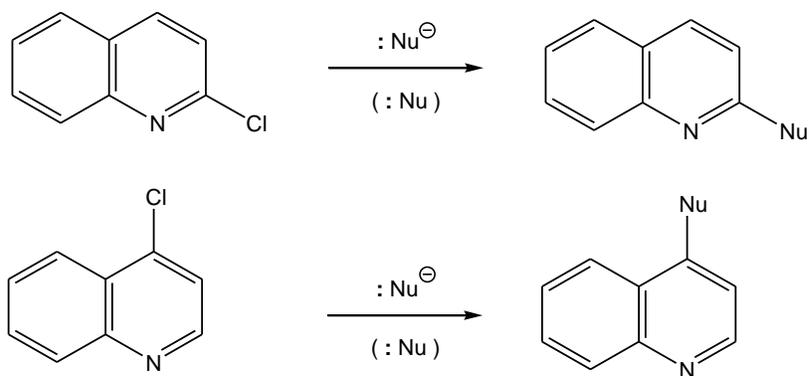


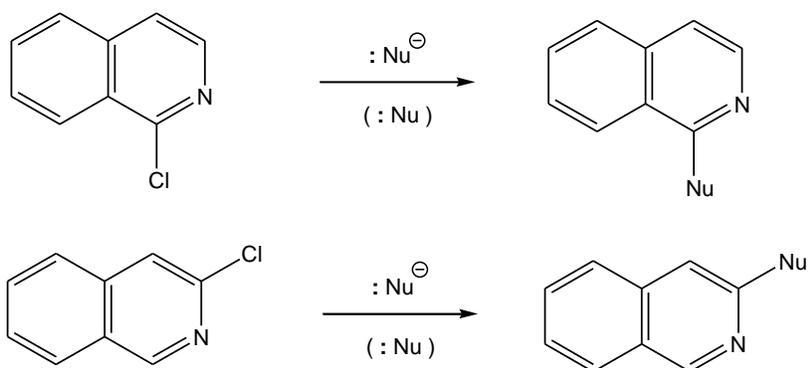
**Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:**



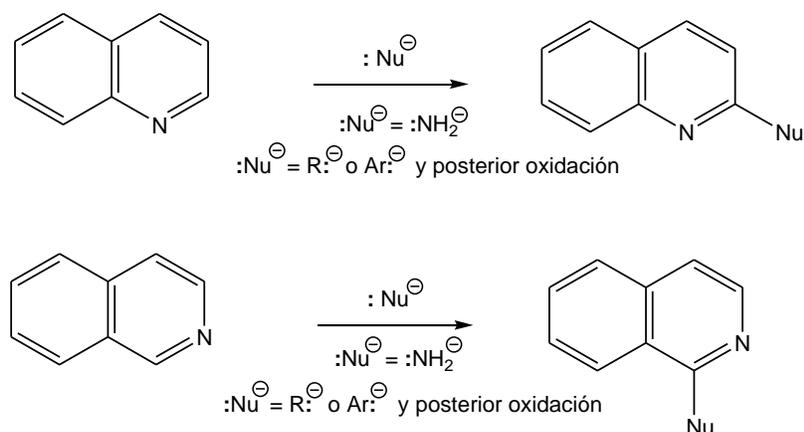
### Reactividad frente a nucleófilos

Las reacciones de sustitución del halógeno en las 2- y 4-haloquinolinas y en las 1- y 3-haloisoquinolinas se llevan a cabo en presencia de nucleófilos.

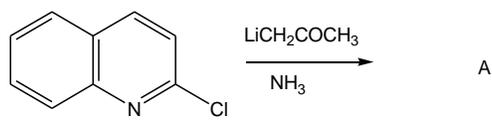
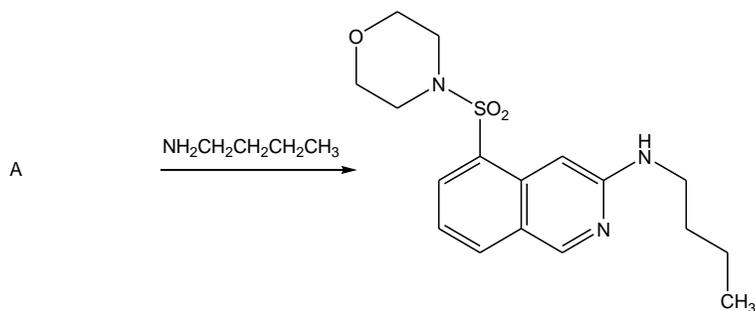


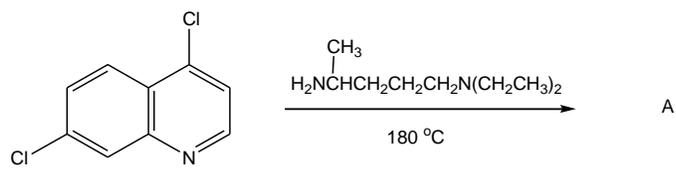
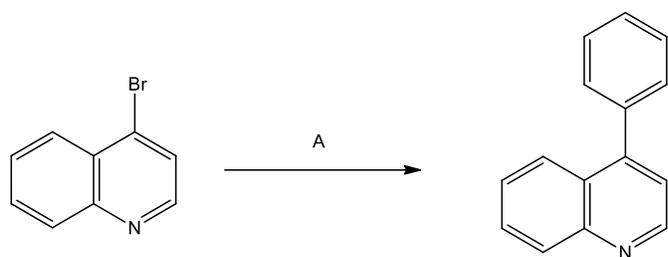


Las quinolinas e isoquinolinas llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica con amiduro de sodio en las posiciones 2 y 1 respectivamente. En presencia de alquilo o arilo metálicos producen dihidroquinolinas y dihidroisoquinolinas, las cuales pueden ser rearomatizadas.

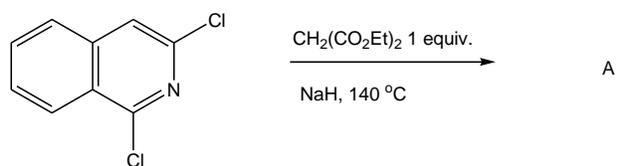


Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:

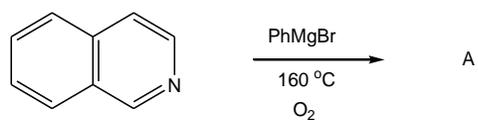




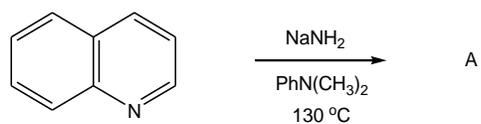
(Ref. 18)



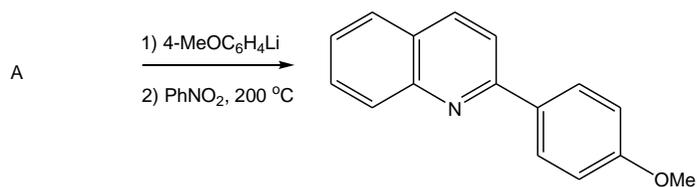
(Ref. 19)



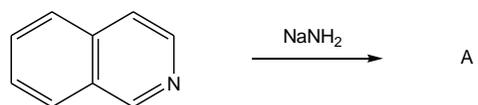
(Ref. 20)



(Ref. 21)



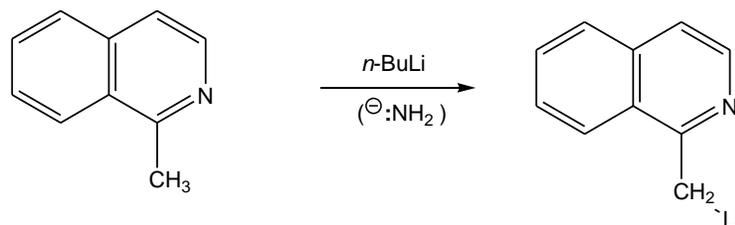
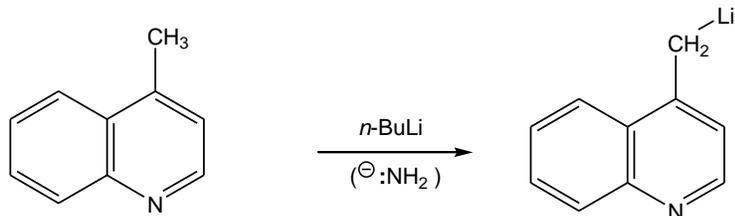
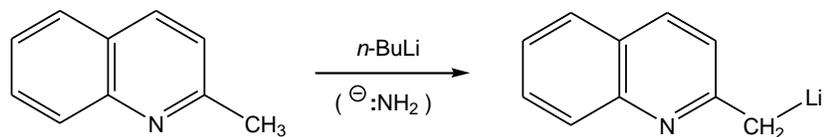
(Ref. 22)



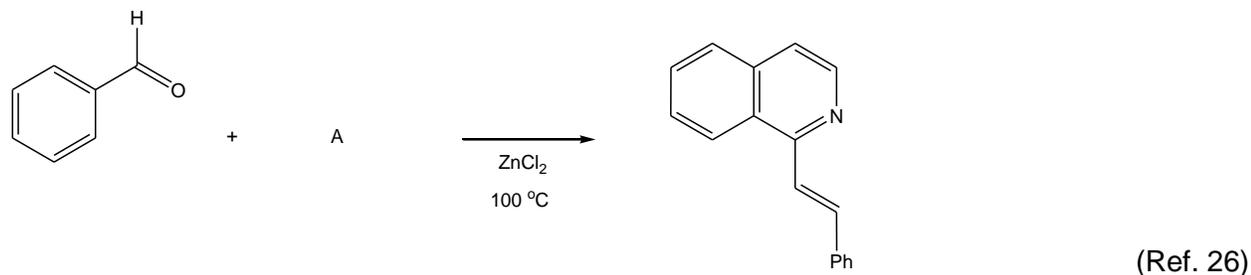
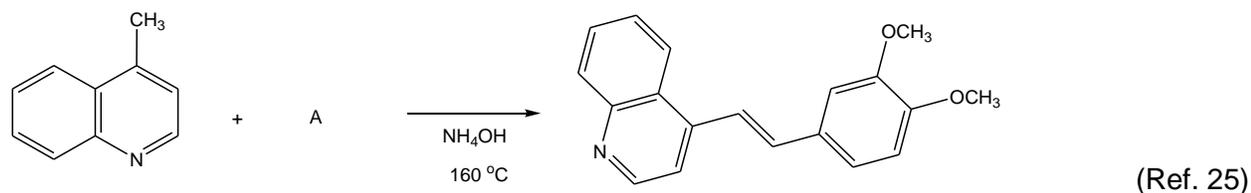
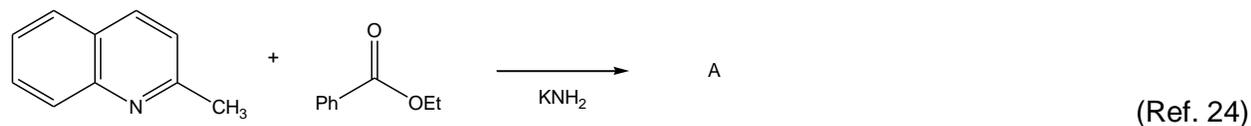
(Ref. 23)

### Formación de aniones

Los carbonos unidos a las posiciones 2 y 4 de las quinolinas y los unidos a la posición 1 de las isoquinolinas pueden desprotonarse y llevar a cabo reacciones de alquilación o acilación.



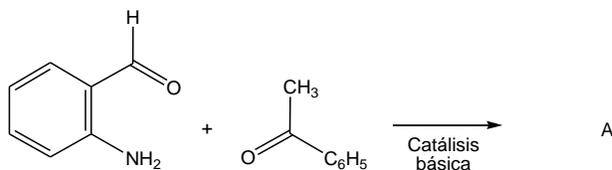
Prediga el producto principal, la materia prima o los reactivos en las siguientes reacciones:



## Ejercicios

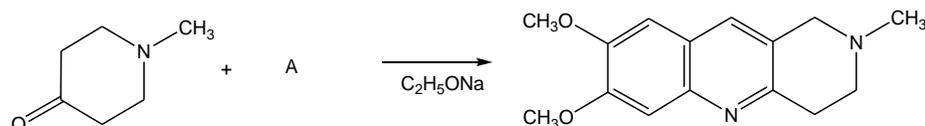
1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

a)



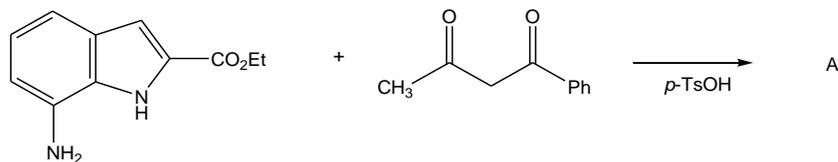
(Ref. 27)

b)



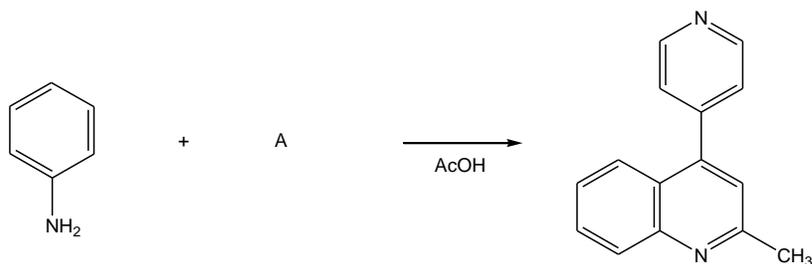
(Ref. 28)

c)



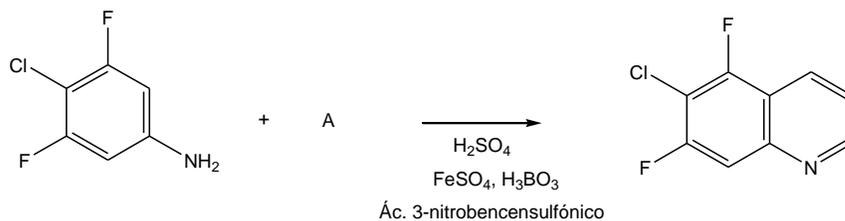
(Ref. 29)

d)



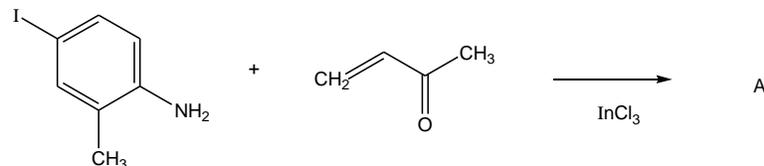
(Ref. 30)

e)

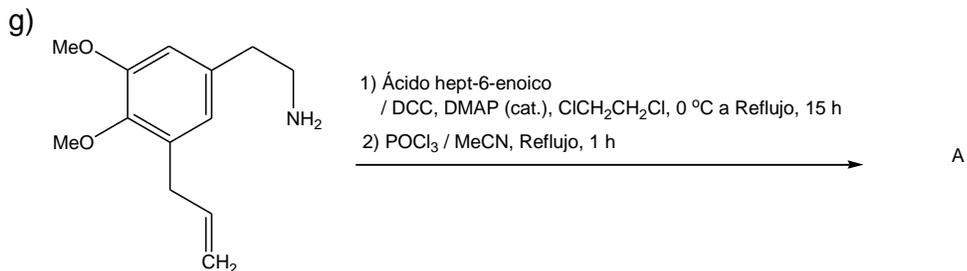


(Ref. 31)

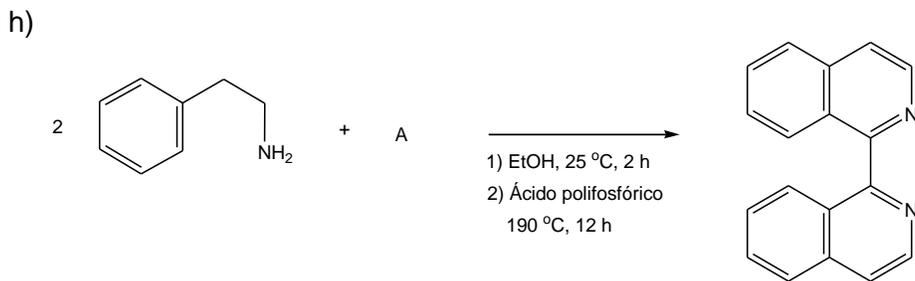
f)



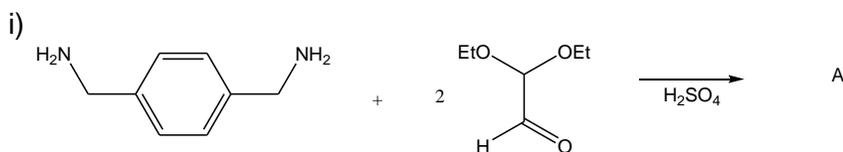
(Ref. 32)



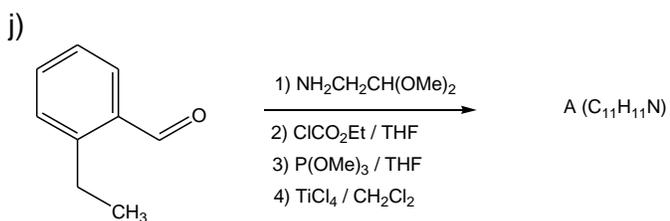
(Ref. 33)



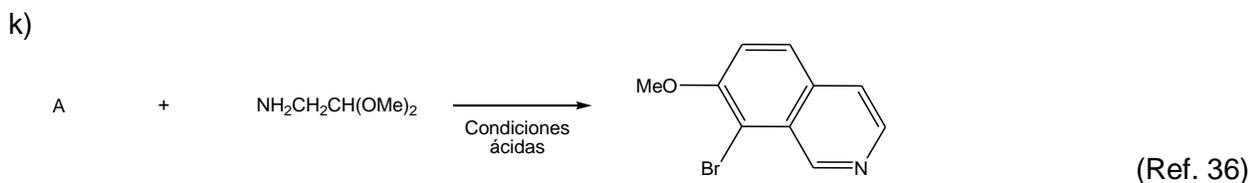
(Ref. 34)



(Ref. 35)



(Ref. 13)



(Ref. 36)

## 2. Resuelva los siguientes problemas.

- a) El tratamiento de la 3-cloroanilina con el éster dietílico del ácido oxobutanodioico ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$ ) en condiciones de control cinético (medio ácido y temperatura ambiente) produce un intermediario A ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4$ ) que calentado a 250 °C se cicla para proporcionar un intermediario B ( $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$ ). La hidrólisis y descarboxilación de B produce un intermediario C ( $\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}$ ), que en presencia de oxiclورو de fósforo y posterior tratamiento con  $N^1, N^1$ -dietilpentano-1,4-diamina produce por sustitución nucleofílica el antimalárico cloroquina. Deduzca las estructuras de todos los compuestos que aparecen en el proceso. (Ref. 37)

b) Cuando la quinolina e isoquinolina reaccionan a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática en medio ácido, generalmente la sustitución ocurre en las posiciones 5 y 8, ¿por qué?

c) ¿Cuáles son las posibles estructuras para A? *m*-Toluidina + Glicerol  $\xrightarrow{\text{Skraup}}$  A (C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N)

d) Utilizando cualquier reactivo necesario desarróllense todos los pasos para la síntesis de la 5-aminoquinolina a partir de quinolina.

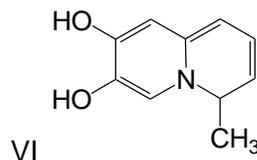
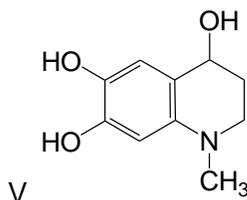
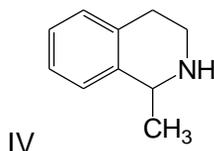
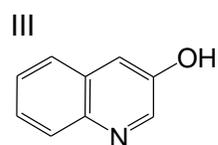
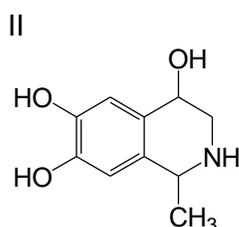
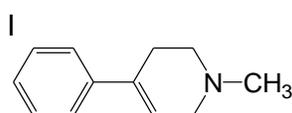
e) De qué materias primas partiría para llevar a cabo la síntesis de la 6-metoxi-2,4-dietilquinolina y de la 6-metoxiisoquinolina.

f) ¿Cómo puede transformarse a la 4-metilquinolina en 4-etilquinolina?

g) El par de electrones no enlazado del átomo de nitrógeno en la isoquinolina y en la quinolina es:

- i) parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto estos compuestos son neutros.
- ii) ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto estos compuestos son básicos.
- iii) ortogonal al sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto estos compuestos son ácidos.
- iv) parte del sistema aromático  $\pi$  y por lo tanto estos compuestos son básicos.

h) Algunos derivados de la isoquinolina se acumulan en el cerebro y se sospecha que tienen relación con la enfermedad de Parkinson. Estos compuestos se forman debido a la 2-feniletilamina que se adquiere al consumir alimentos que la contienen, tales como quesos, plátanos, carnes a la parrilla, huevos y ciertas cervezas. De las siguientes estructuras, ¿cuáles podrían ser algunos de estos derivados?

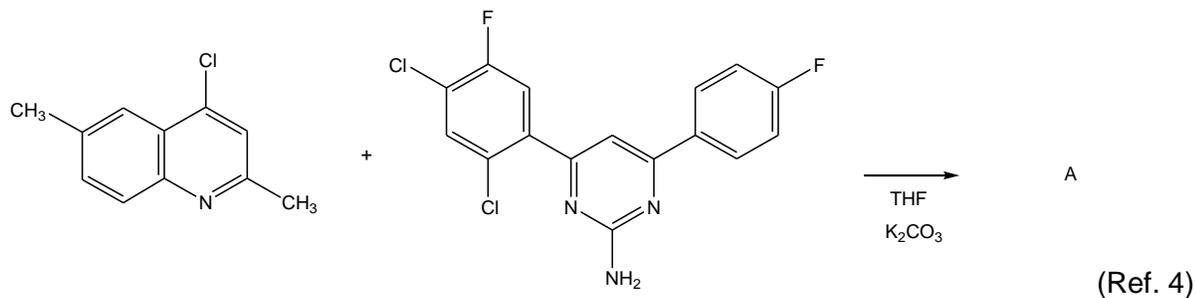


i) En una reacción de sustitución nucleofílica aromática, cuál es el compuesto que se forma al hacer reaccionar quinolina con amido de sodio.

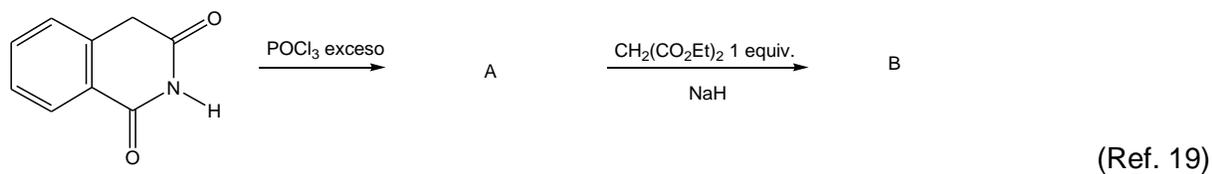
j) ¿Cuál es el producto de la reacción entre 1-cloroisoquinolina y etóxido de sodio?

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

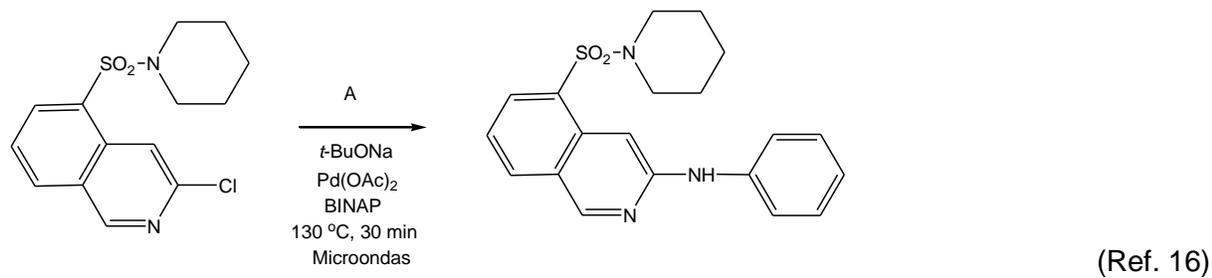
a)



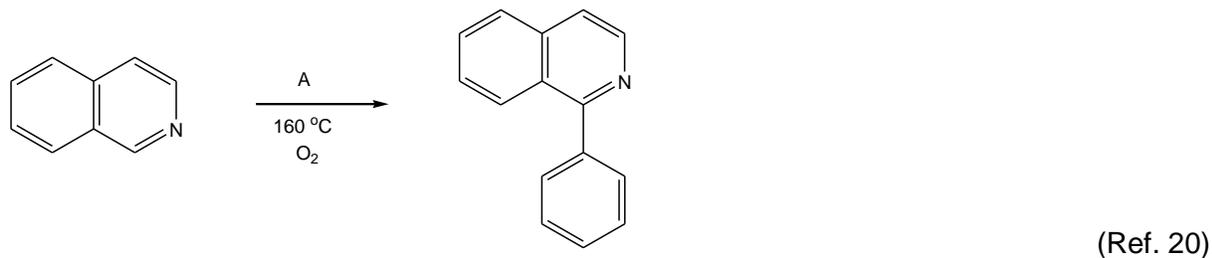
b)



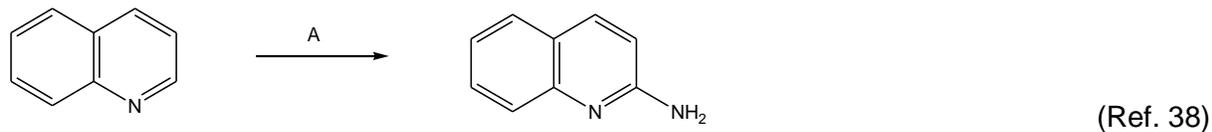
c)

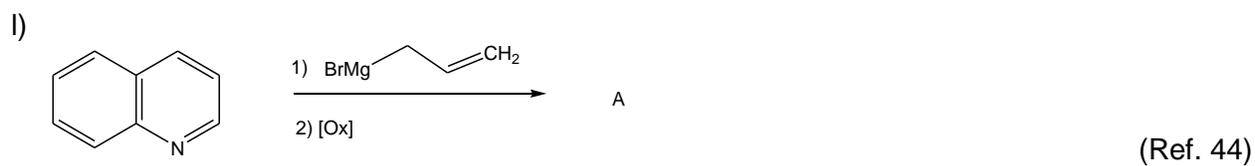
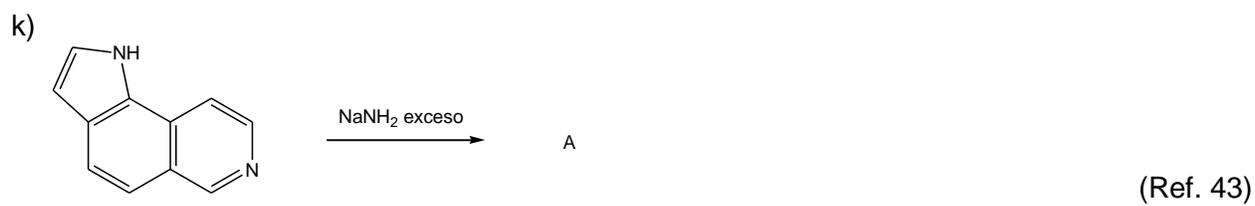
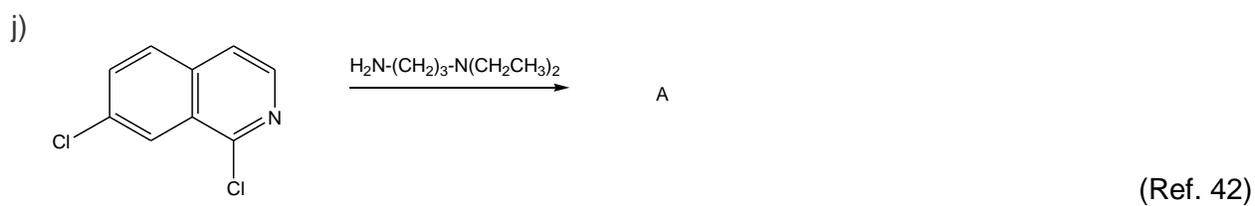
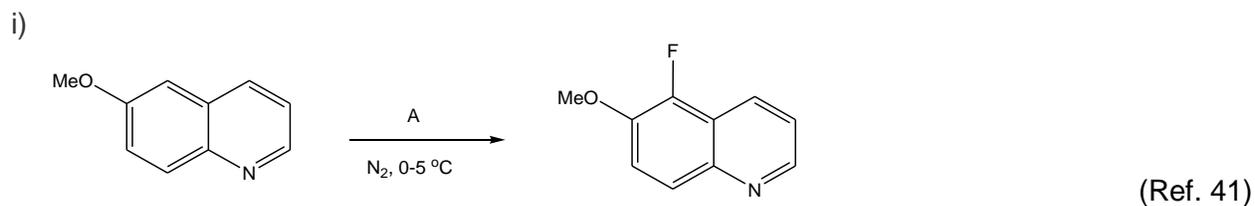
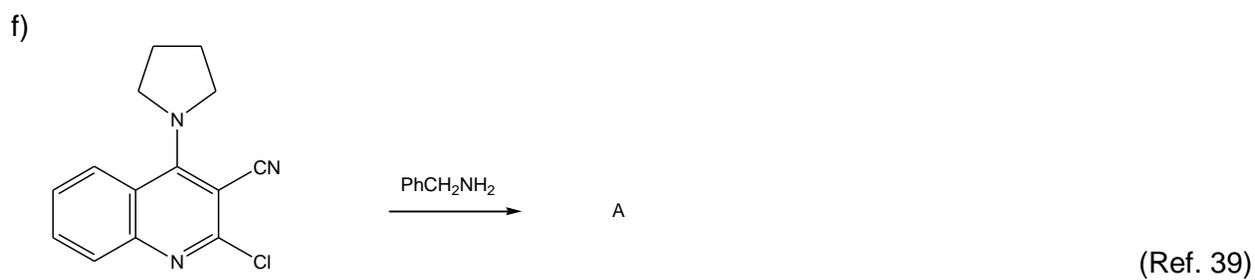


d)

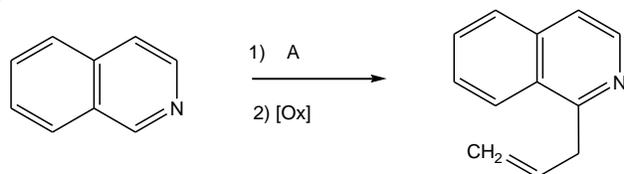


e)



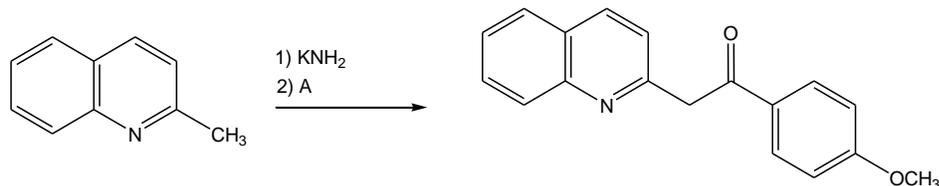


m)



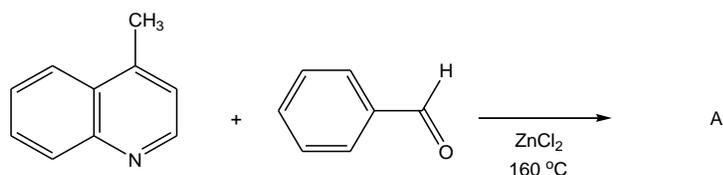
(Ref. 44)

n)



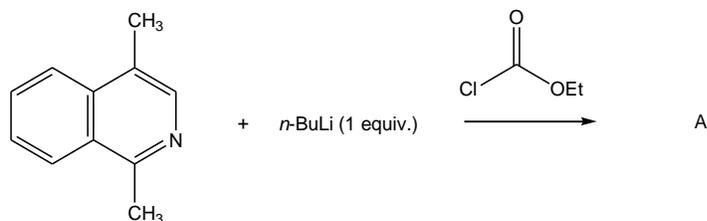
(Ref. 24)

ñ)



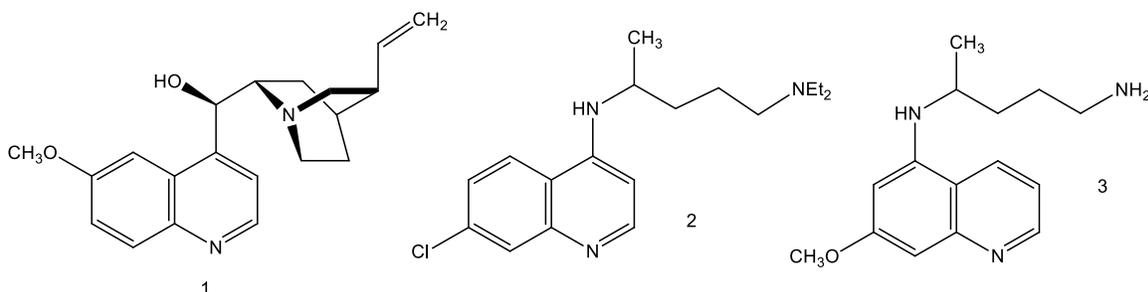
(Ref. 45)

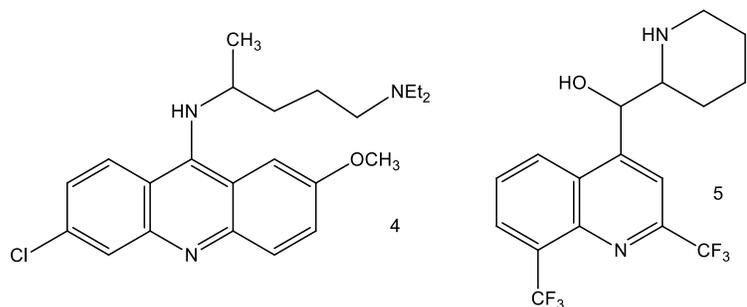
o)



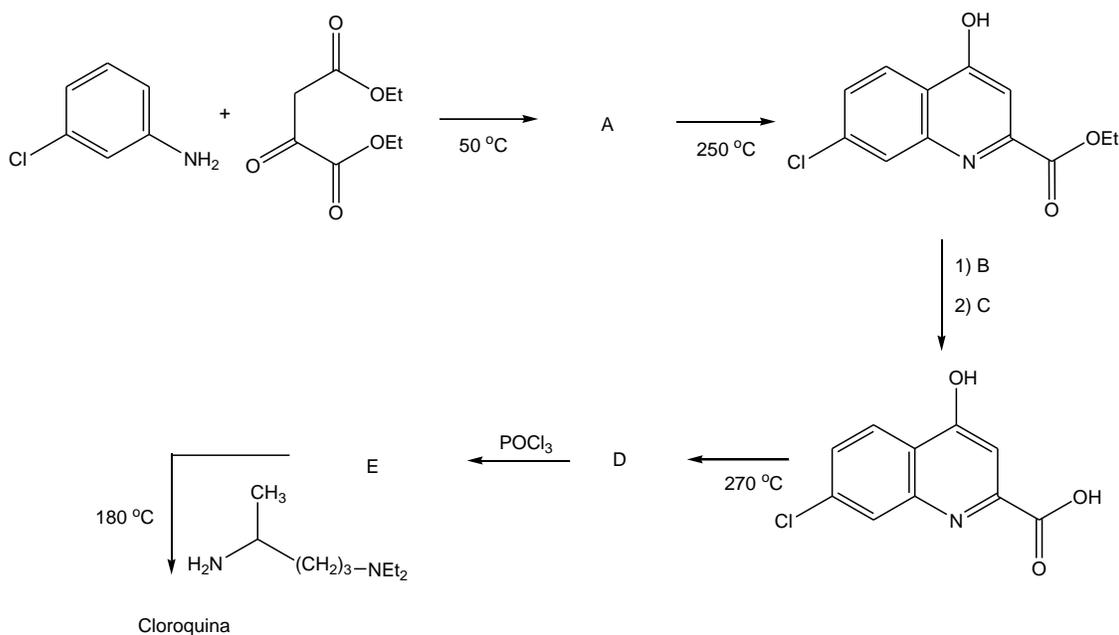
#### 4. Realice los siguientes problemas.

a) Uno de los primeros compuestos naturales que destacan el valor de los productos naturales en la lucha contra el paludismo es la quinina (1), aislada de la corteza de la cinchona. También sirvió como un modelo para el desarrollo de análogos estructurales más simples como la cloroquina (2), la primaquina (3), la mepacrina (4) y la mefloquina (5), que se utilizan como antimaláricos eficaces.

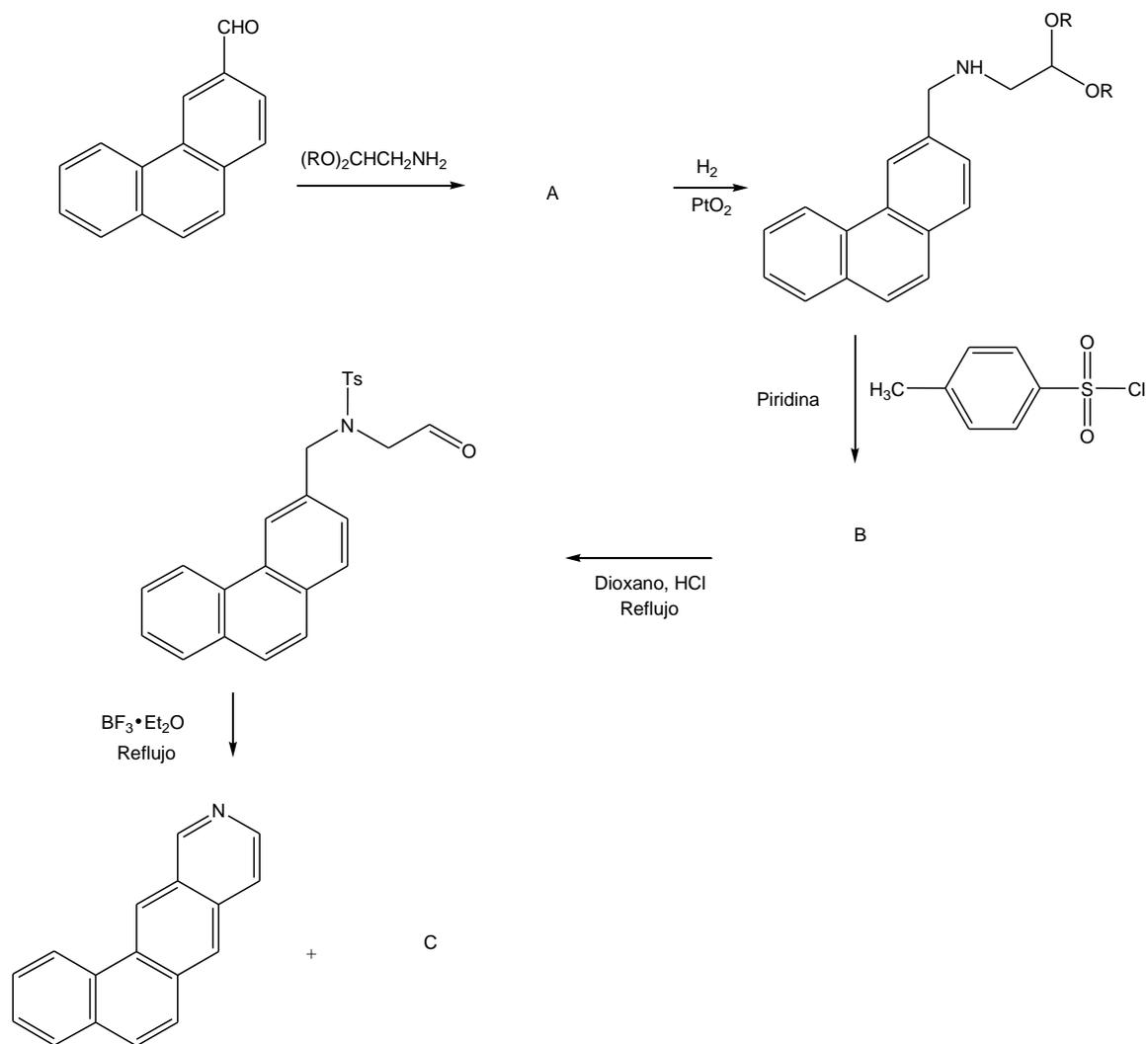




A continuación se presenta el esquema sintético reportado para la obtención de la cloroquina. Complete el esquema con los intermediarios o reactivos que faltan. (Ref. 18)



- b) Estudios durante varias décadas han demostrado que los azaarenos se pueden utilizar ampliamente en materiales ambientales, generalmente en mezclas complejas con otros compuestos aromáticos policíclicos. Hay un continuo interés en métodos analíticos para la identificación, en estudios de biodisponibilidad y biotransformaciones y en las propiedades biológicas de metabolitos. A pesar de esta importancia, siguen existiendo lagunas en la información sobre la síntesis para algunos de los numerosos azaarenos policíclicos posibles. En el 2007, se describió la preparación de algunas isoquinolinas fusionadas por una ciclación térmica, la cual se describe en el siguiente esquema. Complete el esquema con los compuestos que faltan. (Ref. 46)

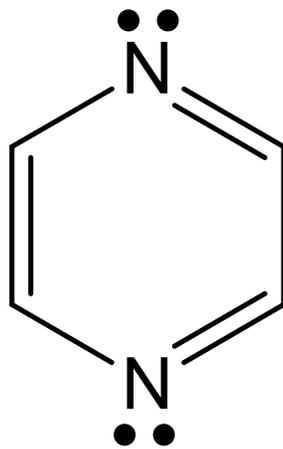


## Referencias

1. H. Rapoport, A. D. Batcho, *J. Org. Chem.* 28(7), 1753-1759, **1963**.
2. W. P. Utermohlen Jr., *J. Org. Chem.* 8(6), 544-549, **1943**.
3. H.-Y. Choi, B. S. Lee, D.-Y. Chi, D. J. Kim, *Heterocycles* 48, 2647-2652, **1998**.
4. A. A. Patel, A. G. Mehta, *J. Saudi Chem. Soc.* 14(2), 203-208, **2010**.
5. A. Combes, *Bull. Soc. Chim. France* 49(2), 89, **1888**.
6. L. J. Born, *J. Org. Chem.* 37(24), 3952-3953, **1972**.
7. F. Xu, D. Q. Yang, K. L. Jiang, W. Guo, *Chin. Chem. Lett.* 17(2), 187-190, **2006**.
8. E. A. Fehnel, *J. Org. Chem.* 31(9), 2899-2902, **1966**.
9. A. S. Capilla, M. Romero, M. D. Pujol, D. H. Caignard, P. Renard, *Tetrahedron* 57(39), 8297-8303, **2001**.
10. H. C. Manning, T. Goebel, J. N. Marx, D. J. Bornhop, *Org. Lett.* 4(7), 1075-1078, **2002**.
11. E. Sobarzo-Sánchez, E. Uriarte, L. Santana, R. A. Tapia, P. Pérez-Lourido, *Helv. Chim. Acta* 93(7), 1385-1394, **2010**.
12. M. J. Bevis, E. J. Forbes, N. N. Naik, B. C. Uff, *Tetrahedron* 27(6), 1253-1259, **1971**.
13. M. Gao, M. Wang, Q.-H. Zheng, *Appl. Radiat. Isot.* 66(2), 194-202, **2008**.
14. M. W. Austin, J. H. Ridd, *J. Chem. Soc.* 4204-4210, **1963**.
15. M. Gordon, D. E. Pearson, *J. Org. Chem.* 29(2), 329-332, **1964**.

16. N. Proisy, S. Taylor, A. Nelson, I. Collins, *Synthesis* 4, 561-566, **2009**.
17. J. V. Hay, T. Hudlicky, J. F. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* 97(2), 374-377, **1975**.
18. V. Kumar, A. Mahajan, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem.* 17(6), 2236-2275, **2009**.
19. T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, *Chem. Pharm. Bull.* 15(5), 704-707, **1967**.
20. F. W. Bergstrom, S. H. McAllister, *J. Am. Chem. Soc.* 52(7), 2845-2849, **1930**.
21. T. Kametani, K. Kigasawa, G. Iwabuchi, T. Hayasaka, *J. Heterocycl. Chem.* 2, 330, **1965**.
22. T. A. Geissman, M. J. Schlatter, I. D. Webb, J. D. Roberts, *J. Org. Chem.* 11(6), 741-750, **1946**.
23. S. Giorgi-Renault, J. Renault, P. Servolles, *Ann. Pharm. Fr.* 41(6):555-557, **1983**.
24. F. W. Bergstrom, Alan Moffat, *J. Am. Chem. Soc.* 59(8), 1494-1497, **1937**.
25. C. T. Bahner, H. Kinder, T. Rigdon, *J. Med. Chem.* 8(1), 137-138, **1965**.
26. W. H. Mills, J. L. B. Smith, *J. Chem. Soc., Trans.* 121, 2724-2737, **1922**.
27. A. Kiss, A. Potor, Z. Hell, *Catal. Lett.* 125, 250-253, **2008**.
28. D. Yang, W. Guo, Y. Cai, L. Jiang, K. Jiang, X. Wu, *Heteroat. Chem.* 19(3), 229-233, **2008**.
29. M. El Ouar, N. Knouzi, J. Hamelin, *J. Chem. Res. (S)*, 92-93, **1998**.
30. D. H. Hey, J. M. Williams, *J. Chem. Soc.* 1678-1683, **1950**.
31. I. I. Oleynik, V. D. Shteingarts, *J. Fluorine Chem.* 91(1), 25-26, **1998**.
32. B. C. Ranu, A. Hajra, S. S. Dey, U. Jana, *Tetrahedron* 59(6), 813-819, **2003**.
33. E. L. Larghi, T. S. Kaufman, *Tetrahedron* 64(42), 9921-9927, **2008**.
34. G. Qi, Y. Q. Ji, Z. M. A. Judeh, *Tetrahedron* 66(23), 4195-4205, **2010**.
35. E. W. Gill, A. W. Bracher, *J. Heterocycl. Chem.* 20(4), 1107-1109, **1983**.
36. M. Armengol, M. Helliwell, J. A. Joule, *Arkivoc* v, 832-839, **2000**.
37. A. R. Surrey, H. F. Hammer, *J. Am. Chem. Soc.* 68(1), 113-116, **1946**.
38. A. F. Pozharskii, A. M. Simonov, V. N. Doron'kin, *Russ. Chem. Rev.* 47(11), 1042-1060, **1978**.
39. R. Mekheimer, E. Kh. Ahmed, A. F. Khattab, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 66, 2936-2940, **1993**.
40. G. E. McCsaland, *J. Org. Chem.* 11(3), 277-280, **1946**.
41. R. D. Chambers, D. Holling, G. Sandford, H. Puschmann, J. A. K. Howard, *J. Fluorine Chem.* 117, 99-101, **2002**.
42. R. A. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 69(8), 1939-1942, **1947**.
43. T. F. Ponasenkova, R. N. Akhvlediani, V. V. Dikopolova, N. N. Suvorov, *Chem. Heterocycl. Compd.* 20(4), 399-401, **1984**.
44. H. Gilman, J. Eisch, T. Soddy, *J. Am. Chem. Soc.* 79(5), 1245-1249, **1957**.
45. C. E. Kaslow, R. D. Stayner, *J. Am. Chem. Soc.* 67(10), 1716-1717, **1945**.
46. M. J. E. Hewlins, R. Salter, *Synthesis* 14, 2157-2163, **2007**.

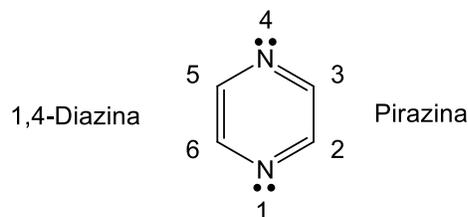
**Pirazinas**



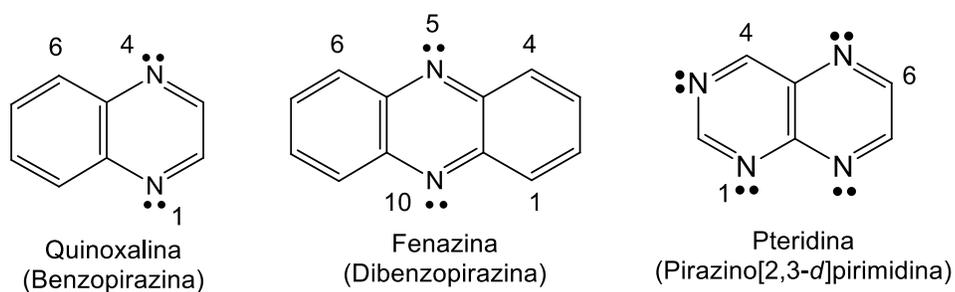
**1,4-Diazinas**

## Pirazinas

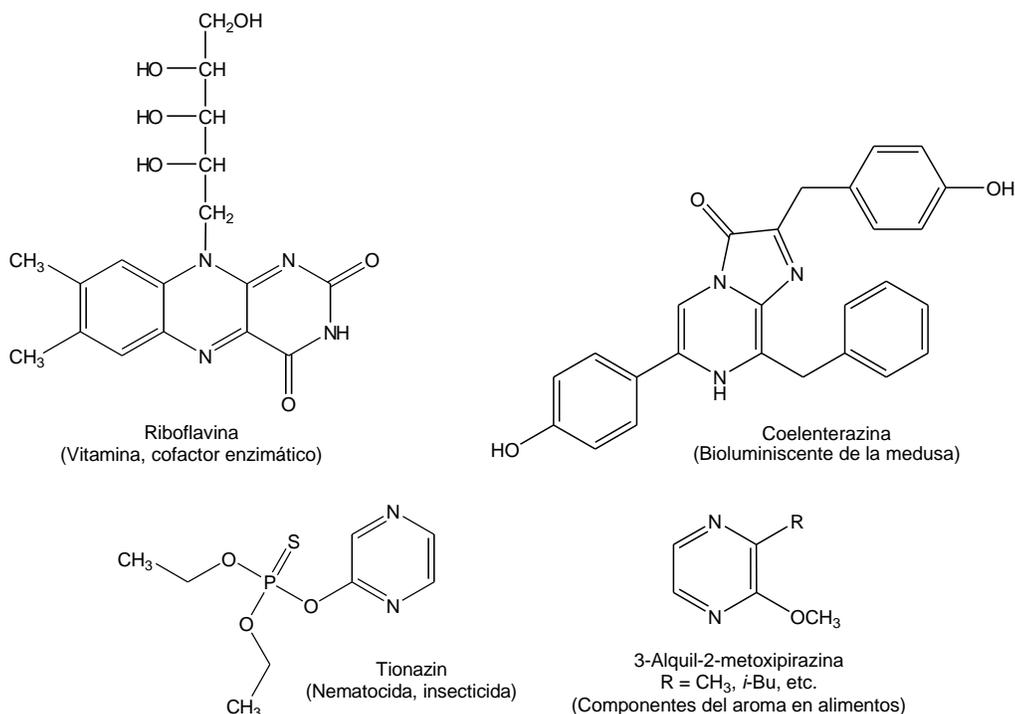
Las 1,4-diazinas son heterociclos aromáticos de seis átomos con dos átomos de nitrógeno de tipo imina y se conocen con el nombre de pirazinas.



Aunque también existen las benzo-1,4-diazinas aromáticas, diazinas fusionadas a benceno; quinoxalina y fenazina; y pteridinas, pirazinas fusionadas a un anillo de pirimidina.

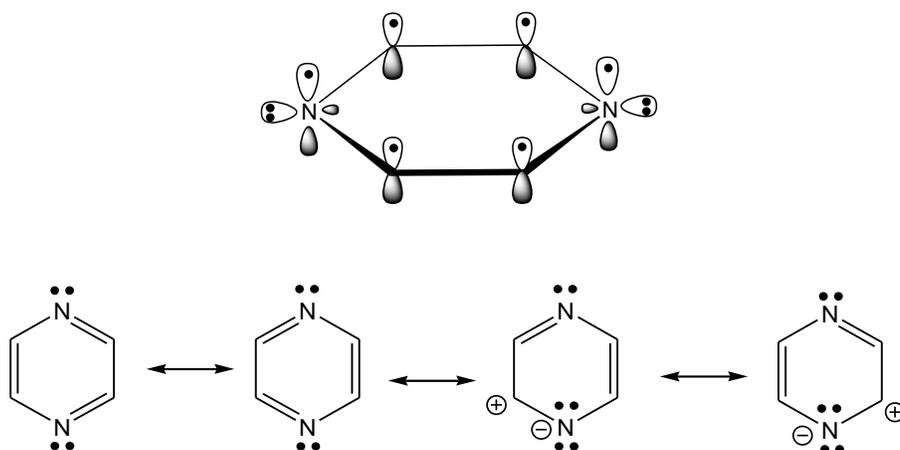


## Algunos derivados de interés



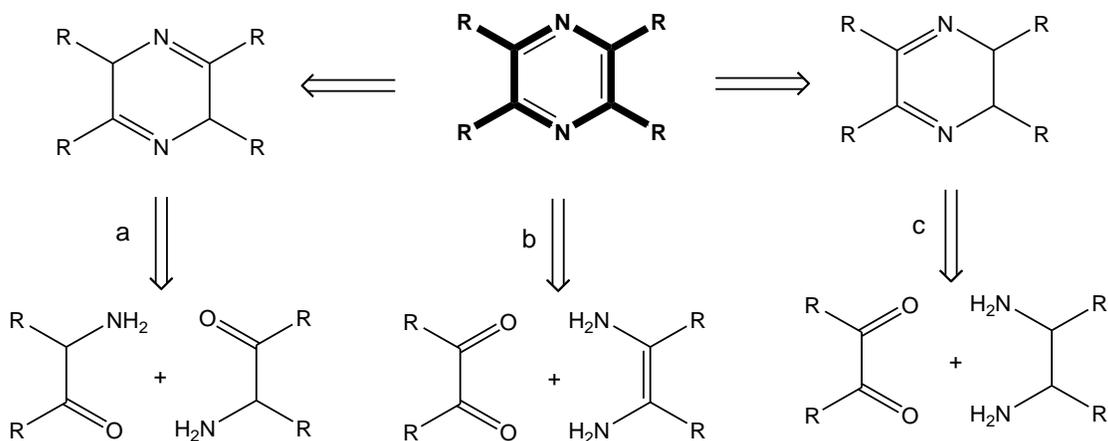
La pirazina es un heterociclo aromático y en general forma un grupo de sustancias muy importantes relacionadas con los aromas de los productos fritos, cocidos y horneados, tales como papas, café, nueces, cacao, galletas, probablemente formadas en una reacción de Maillard entre aminoácidos y carbohidratos; aunque también se encuentran en diversos vegetales y animales.

En las estructuras resonantes que presenta la pirazina se puede observar que la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre los átomos de nitrógeno.

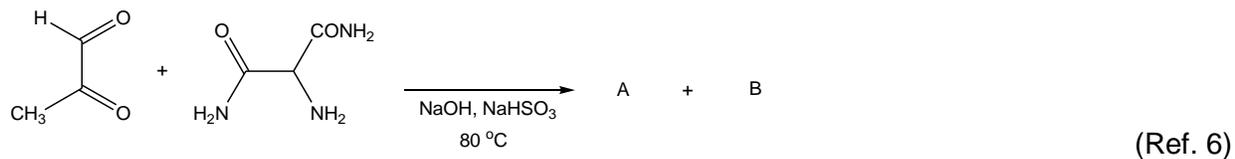
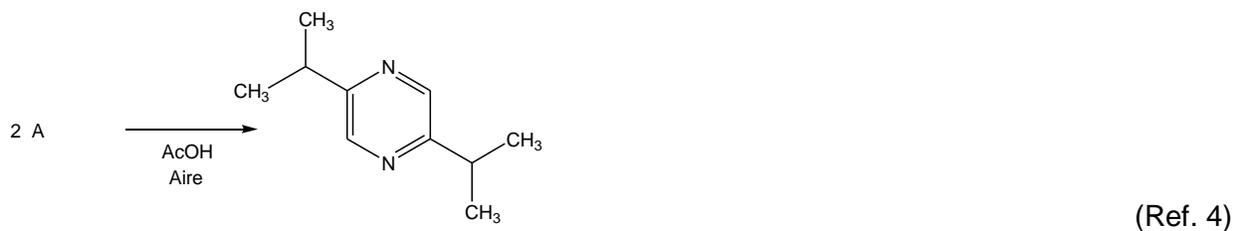
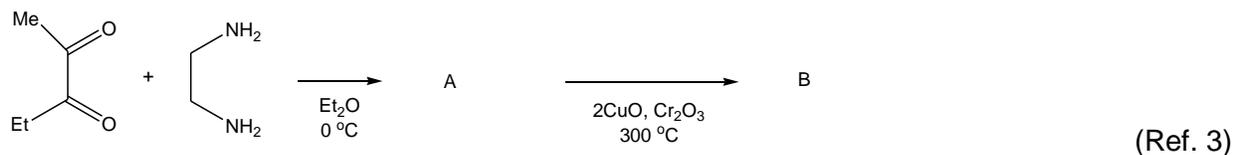
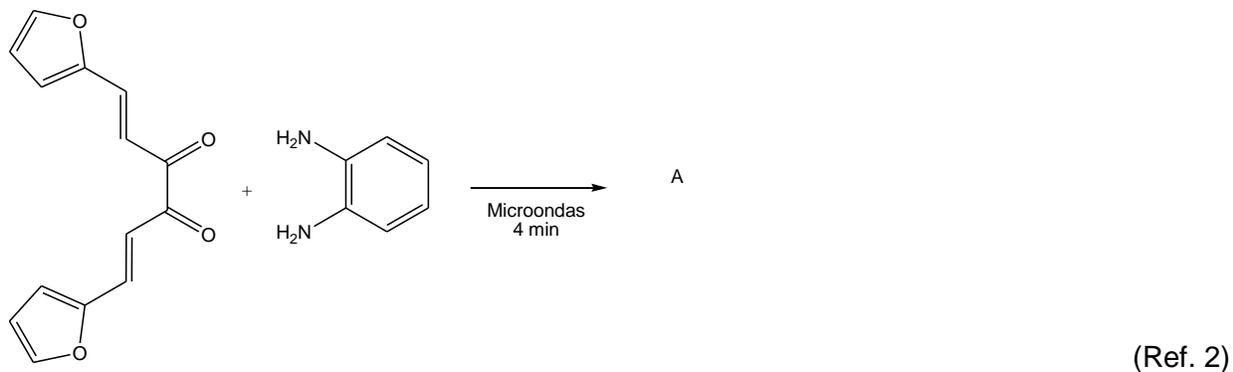
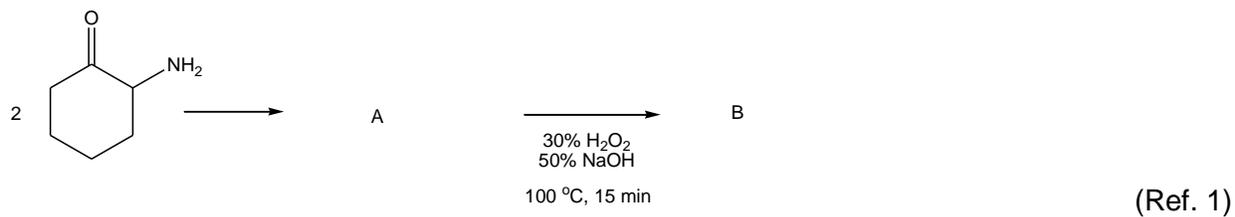


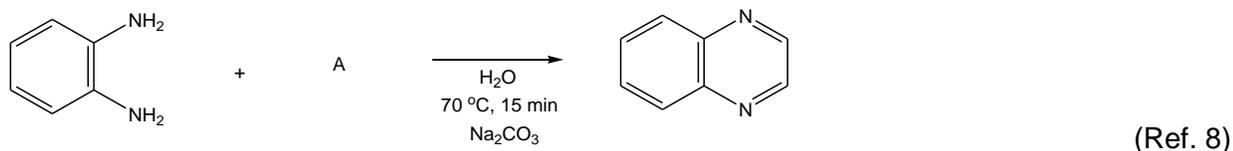
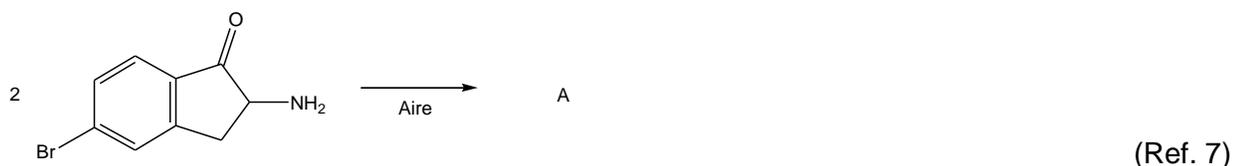
### Síntesis de pirazinas

La síntesis de pirazinas se puede realizar de tres formas: a) a partir de la dimerización de compuestos 2-aminocarbonílicos y una oxidación posterior; b) a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminoetenos; c) a partir de compuestos 1,2-dicarbonílicos y 1,2-diaminas y una oxidación posterior.



Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:





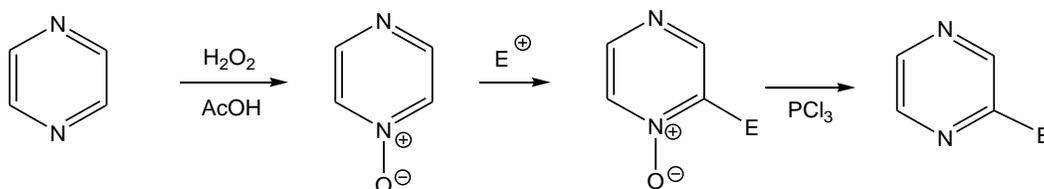
### Reactividad frente a electrófilos

Las pirazinas no llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica con facilidad. Sin embargo, se han desarrollado métodos para la obtención de pirazinas sustituidas a través de reacciones de sustitución sobre derivados de las pirazinas.

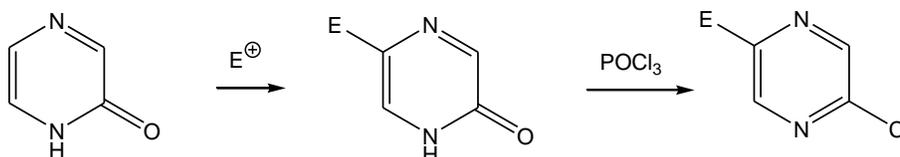
Si se utiliza una pirazina con un sustituyente donador de densidad electrónica se puede realizar una  $S_EAr$  en las posiciones activadas por el sustituyente.



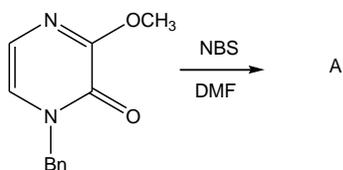
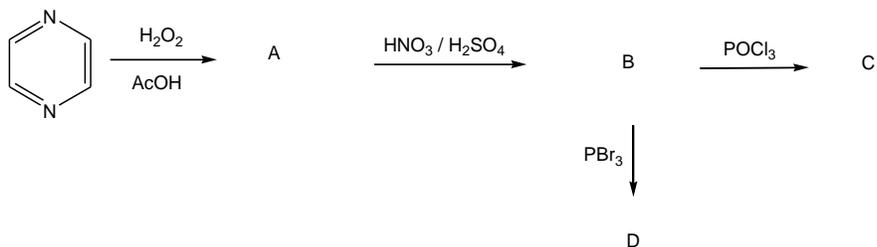
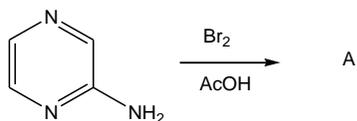
Si se activa la pirazina formando el *N*-óxido de la pirazina con un perácido, se puede realizar sobre éste la  $S_EAr$  y posteriormente remover el átomo de oxígeno activante con un haluro de fósforo(III).



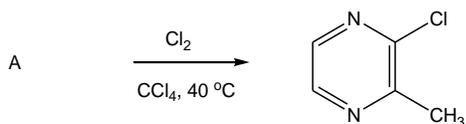
Si se parte de una pirazinona la  $S_EAr$  se lleva a cabo en la posición C-5, la reacción posterior con un oxihaluro de fósforo produce 2-halopirazinas 5-sustituidas.



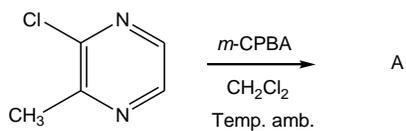
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



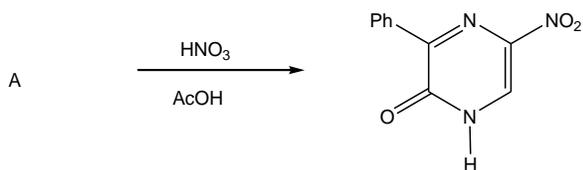
(Ref. 10)



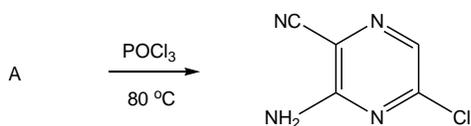
(Ref. 11)



(Ref. 12)



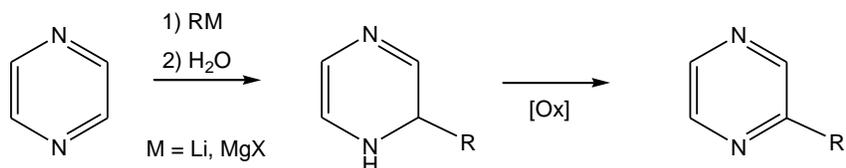
(Ref. 13)



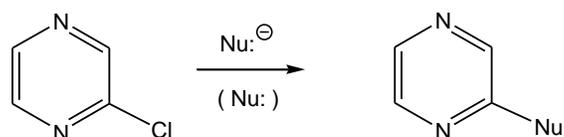
(Ref. 14)

### Reactividad frente a nucleófilos

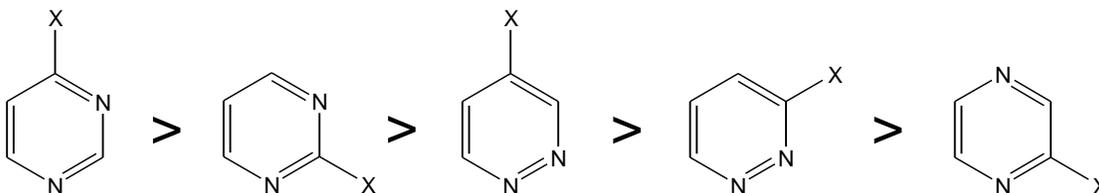
Las pirazinas llevan a cabo reacciones con reactivos de Grignard y con alquilos metálicos produciendo dihidropirazinas, las cuales son oxidadas para la obtención de pirazinas sustituidas.



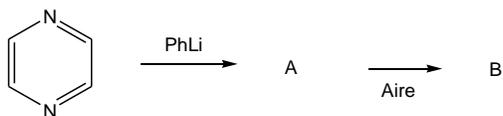
La sustitución del halógeno en las 2-halopirazinas puede ocurrir en presencia de nucleófilos.



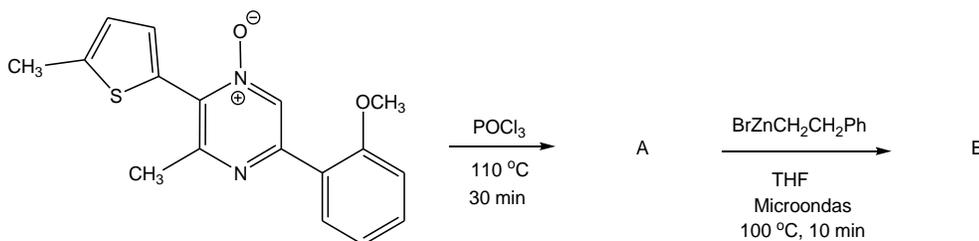
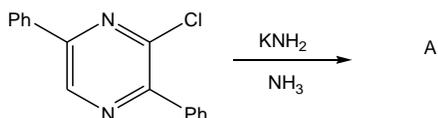
La reactividad relativa de las halodiazinas se indica a continuación.



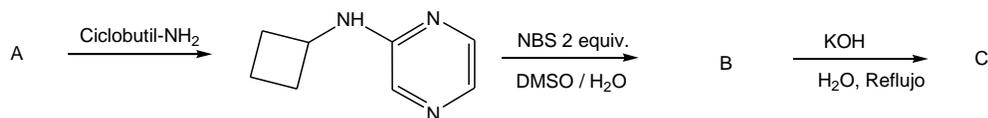
**Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:**



(Ref. 15)



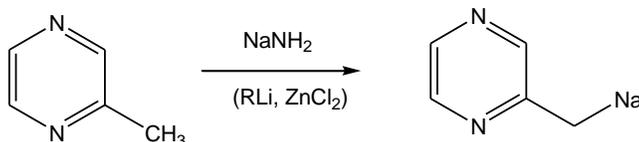
(Ref.12)



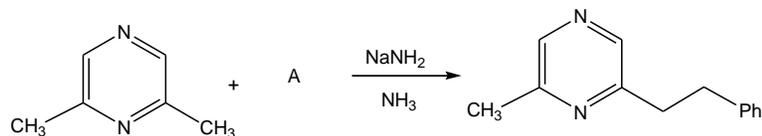
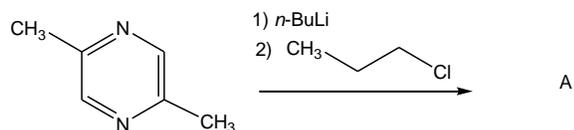
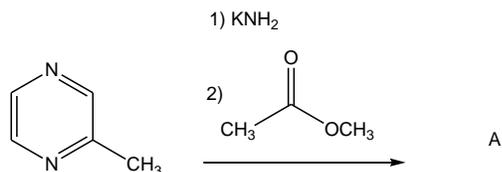
(Ref. 16)

### Formación de aniones

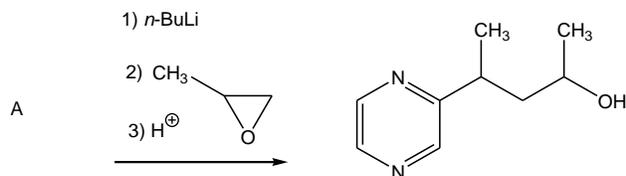
El carbono unido al ciclo de la pirazina (C alfa a un carbono de tipo carbonílico) puede desprotonarse y llevar a cabo una reacción de alquilación o acilación.



Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



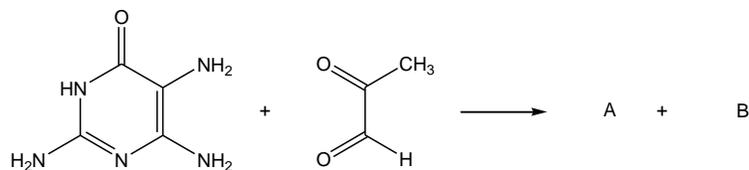
(Ref. 17)



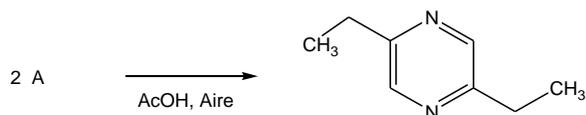
Ejercicios

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

a)

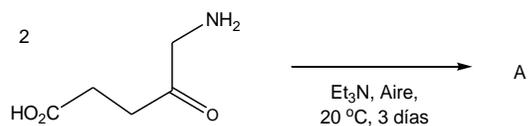


b)

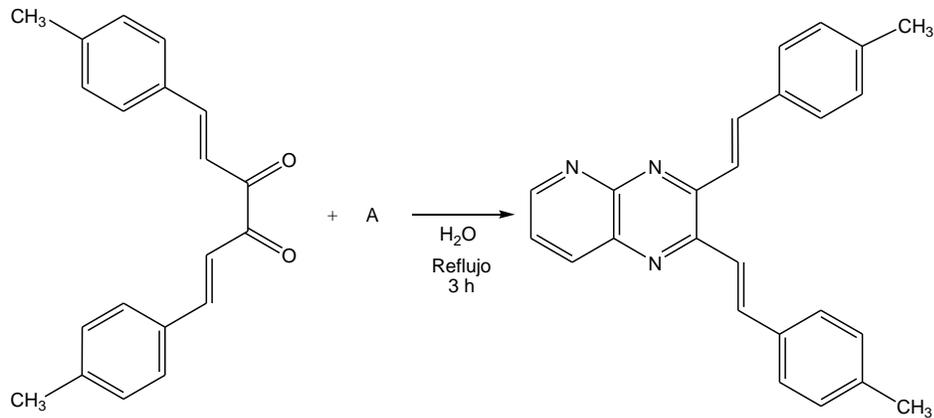


(Ref. 4)

c)

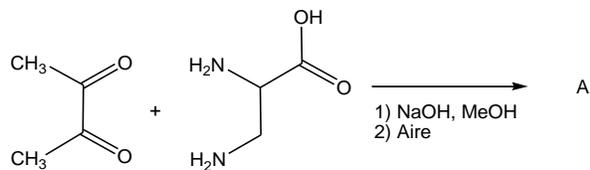


d)



(Ref. 2)

e)

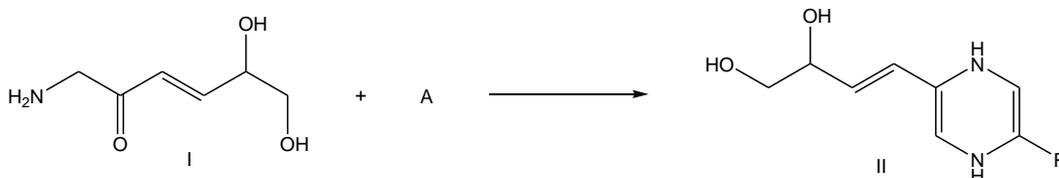


(Ref. 9)

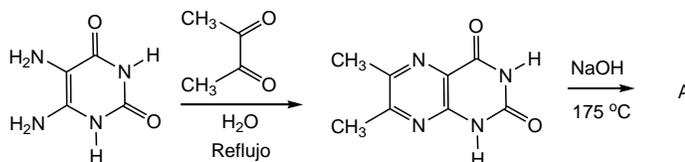
2. Resuelva los siguientes problemas.

a) ¿Qué producto se obtiene de la reacción entre la etilendiamina y el biacetilo en medio ácido y su posterior oxidación con CuO-MnO<sub>2</sub>?

b) Durante el procesado de alimentos, ocurren una serie de reacciones conocidas en conjunto como la reacción de Maillard que dan lugar, entre otros productos, a compuestos heterocíclicos como las dihidropirazinas del tipo II, las cuales son responsables del sabor de estos alimentos. ¿Cuál es la estructura del compuesto A para que mediante una condensación con la aminocetona I genere la dihidropirazina II? (Ref. 18)



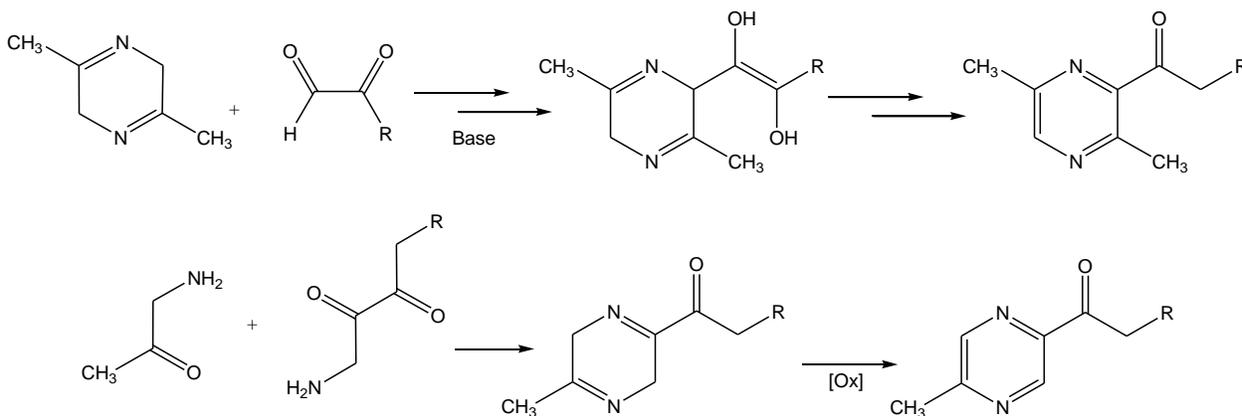
c) Un ingenioso método para obtener diazinas utiliza como materia prima 5,6-diaminouracilo y una dicetona. ¿Cuál es la estructura del compuesto A? (Ref. 19)



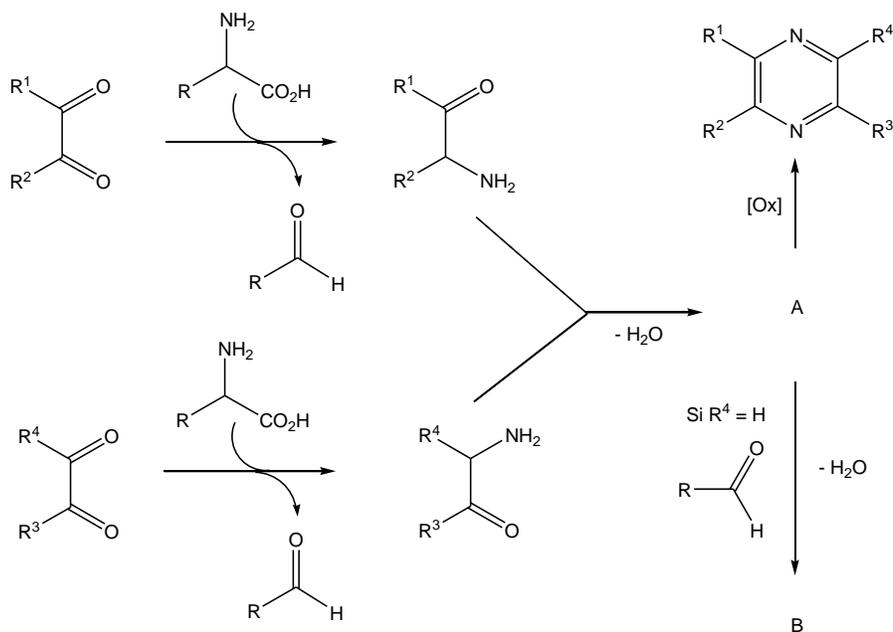
d) La 2,5-dimetilpirazina es uno de los componentes responsables del olor de las frutas secas. Proponga dos síntesis viables para la obtención de este compuesto. (Ref. 20)

e) ¿Cuál es la estructura del compuesto C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O que se obtiene al hacer reaccionar PhCOCHO con CH<sub>3</sub>CH(NH<sub>2</sub>)CONH<sub>2</sub>?

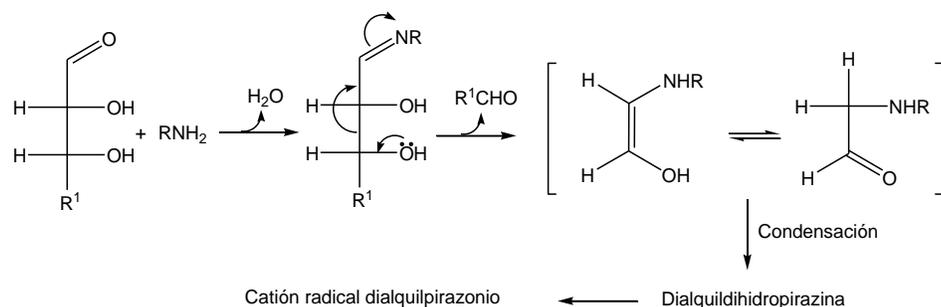
f) A continuación se muestran dos posibles rutas plausibles para obtener algunas pirazinas sustituidas. Escriba los mecanismos para cada una de ellas. (Ref. 21)



- g) La formación de compuestos pirazínicos responsables del sabor en los alimentos obtenidos a través de reacciones tipo Maillard no ha sido del todo esclarecida. Sin embargo, se han logrado identificar treinta y seis pirazinas diferentes, en su mayoría con sustituyentes etilos y metilos. Los pasos para un plausible mecanismo de formación de alquilpirazinas a partir de compuestos  $\alpha$ -dicarbonílicos y  $\alpha$ -aminoácidos se muestra a continuación. Escriba el mecanismo para la obtención de los compuestos A y B. (Ref. 22)

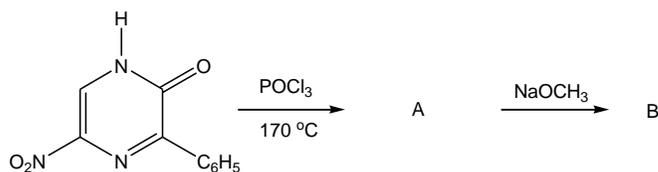


- h) ¿Las pirazinas son más o menos reactivas que las piridinas en reacciones de sustitución electrofílica? Explique.
- i) ¿Cuál es la estructura del compuesto  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2$  que se obtiene al hacer reaccionar la 5-fenil-2-metilpirazina con  $\text{PhCH}=\text{O}$  /  $\text{Ac}_2\text{O}$  / calor?
- j) ¿Qué compuestos se producen en cada paso en las siguientes secuencias sintéticas?  
 1) Pirazinona con  $\text{POCl}_3$  ( $\rightarrow \text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_2$ ) y este producto con  $\text{MeONa}$  ( $\rightarrow \text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ );  
 2) cloropirazina ( $\text{C}_4\text{H}_3\text{ClN}_2$ ) con  $\text{BuNH}_2$  /  $120^\circ\text{C}$  ( $\rightarrow \text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3$ ).
- k) Se ha observado que el catión radical dialquilpirazonio activa la reacción de polimerización en el oscurecimiento no enzimático de los alimentos. Se ha propuesto que la formación de este catión involucra una reacción retroaldólica de la glicosilamina para dar el enaminoil respectivo, su posterior ciclación forma una dialquildihidropirazina inestable, la cual se oxida y conduce al catión radical dialquilpirazinio. ¿Cuál es la estructura de la dialquildihidropirazina que se obtiene en el siguiente proceso? (Ref. 18)

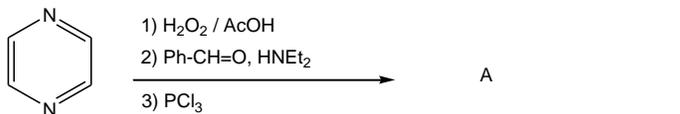


3. Complete las siguientes ecuaciones qu3micas.

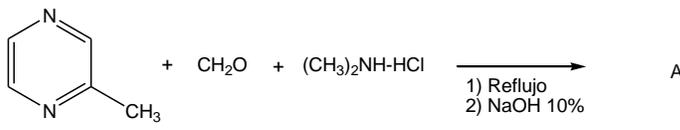
a)



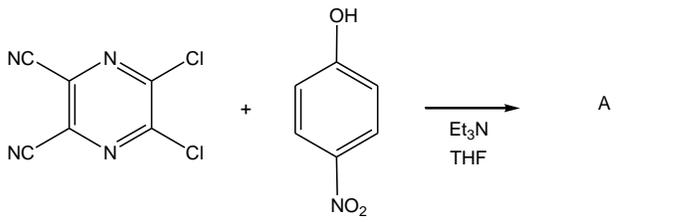
b)



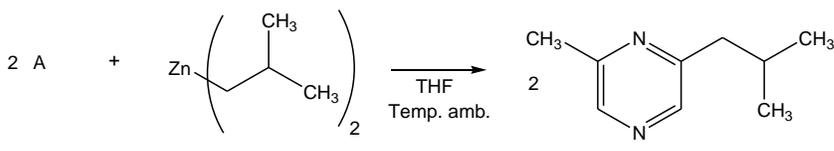
c)



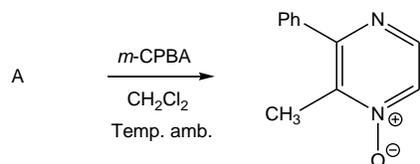
d)



e)

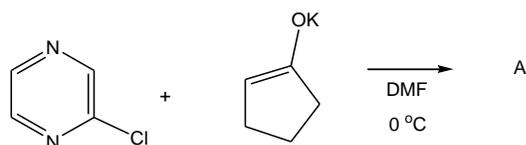


f)



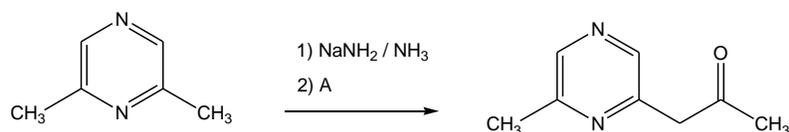
(Ref. 12)

g)



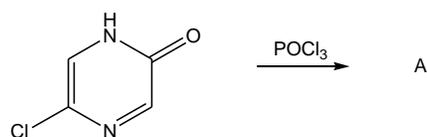
(Ref. 27)

h)



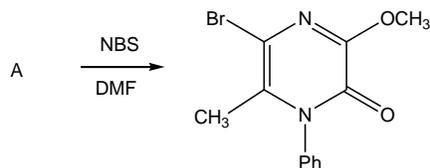
(Ref. 17)

i)



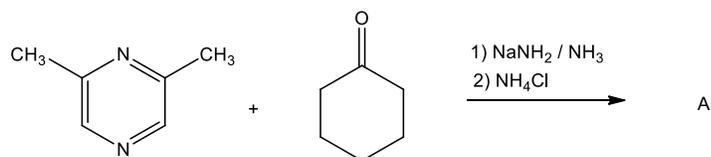
(Ref. 28)

j)



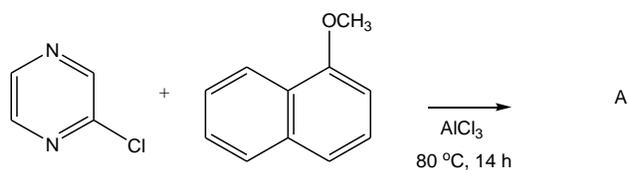
(Ref. 10)

k)

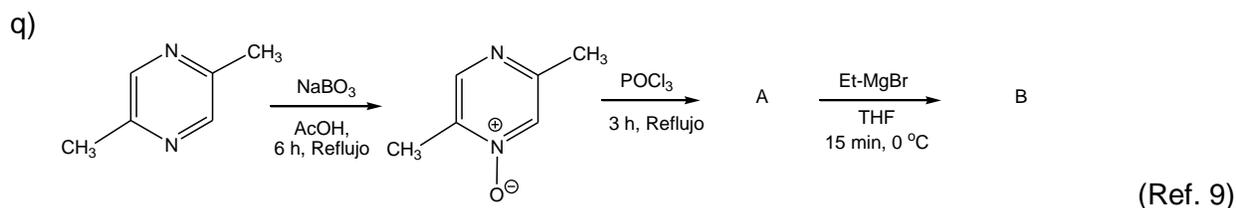
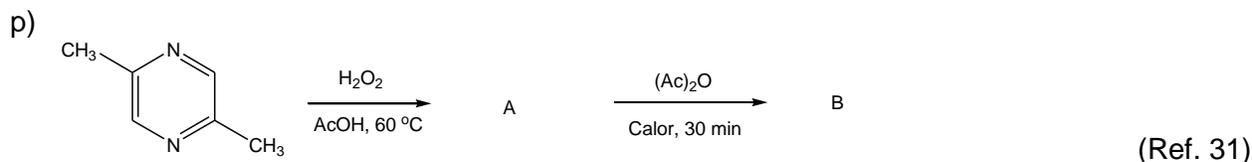
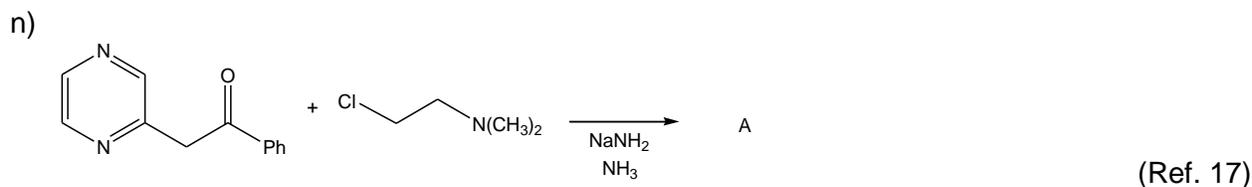


(Ref. 29)

l)

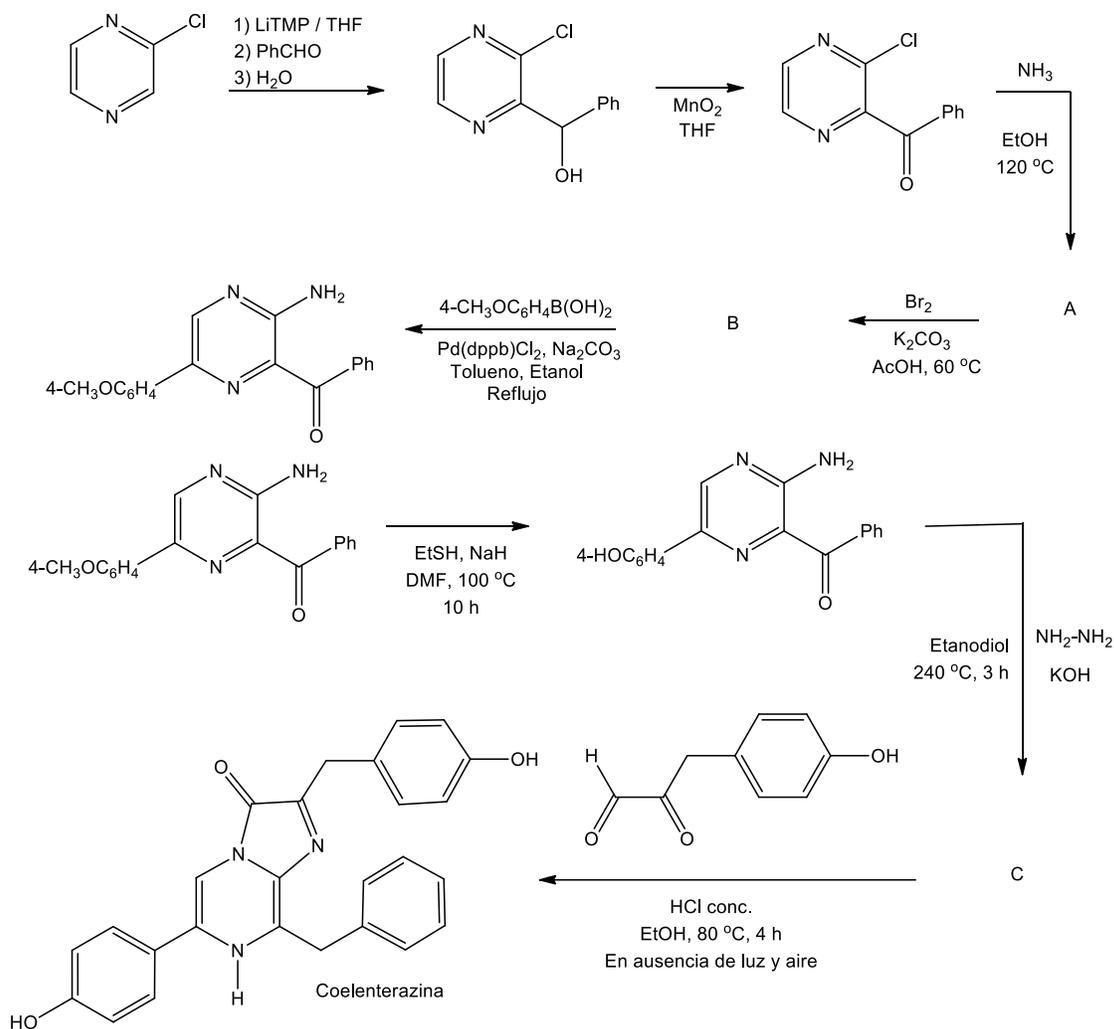


(Ref. 30)



4. Realice el siguiente problema.

- a) La coelenterazina encontrada en las medusas *Aequorea victoria* es el segundo cromóforo aislado, que contiene una estructura imidazopirazina, a partir de un organismo marino luminiscente teniendo un potencial uso en medicina y biología molecular. A continuación se presenta la ruta sintética reportada por el grupo de Jones. ¿Cuáles son las estructuras de los compuestos A, B y C? Proponga algún cambio en la ruta sintética con el cual posiblemente pueda realizarse en menos pasos la obtención de la coelenterazina. (Ref. 32)

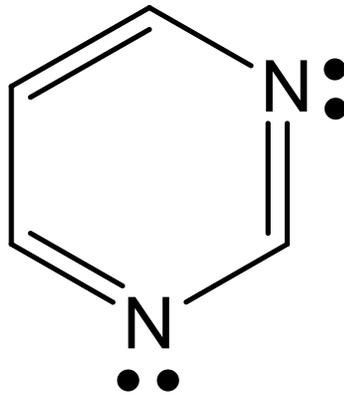


## Referencias

1. G. H. Alt, W. S. Knowles, *J. Org. Chem.* 25(11), 2047-2048, **1960**.
2. P. Thirumurugan, D. Muralidharan, P. T. Perumal, *Dyes Pigm.* 81(3), 245-253, **2009**.
3. I. Flament, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 50(7), 1754-1758, **1967**.
4. N. Nakajima, C. A. Loeschorn, W. E. Cimbrello, J.-P. Anselme, *Org. Prep. Proced. Int.* 12(5), 265-268, **1980**.
5. S. Kano, Y. Takahagi, S. Shibuya, *Synthesis* 5, 372-373, **1978**.
6. R. H. Bradbury, D. Griffiths, J. E. Rivett, *Heterocycles* 31(9), 1647-1653, **1990**.
7. Y. Park, C.-H. Seok, J.-H. Lee, J. Park, *Synth. Met.* 160(9-10), 845-848, **2010**.
8. R. G. Jones, K. C. McLaughlin, *Org. Syn., Coll. Vol.* 4, 824, **1963**.
9. J. S. Dickschat, S. Wickel, C. J. Bolten, T. Nawrath, S. Schulz, C. Wittmann, *Eur. J. Org. Chem.* 14, 2687-2695, **2010**.
10. R. Azzam, W. De Borggraeve, F. Compennolle, G. J. Hoornaerta, *Tetrahedron Lett.* 45(9), 1885-1888, **2004**.
11. H. Gainer, M. Kokorudz, W. Langdon, *J. Org. Chem.* 26, 2360-2363, **1961**.
12. J. U. Jeong, X. Dong, A. Rahman, R. W. Marquis, *Tetrahedron Lett.* 51(6), 974-976, **2010**.
13. C. D. Johnson, A. R. Katritzky, M. Kingsland, E. F. V. Scriven, *J. Chem. Soc. B*, 1-3, **1971**.
14. M. Peña-López, M. M. Martínez, L. A. Sarandeses, J. Pérez-Sestelo, *Org. Lett.* 12(4), 852-854, **2010**.

15. R. E. van der Stoel, H. C. van der Plas, *Rec. Trav. Chim.* 97, 116, **1978**.
16. D. E. Jonesa, M. S. South, *Tetrahedron* 66(14), 2570-2581, **2010**.
17. M. R. Kamal, R. Levine, *J. Org. Chem.* 27(4), 1355-1359, **1962**.
18. B. Lj. Milić, M. V. Piletić, *Food Chem.* 13(3), 165-180, **1984**.
19. J. Weijlard, M. Tishler, A. E. Erickson, *J. Am. Chem. Soc.* 67(5), 802-806, **1945**.
20. V. V. Kastron, I. G. Iovel', I. P. Skrastyn'sh, Yu. Sh. Gol'dberg, M. V. Shimanskaya, G. Ya. Dubur, *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 22, 915-917, **1986**.
21. A. Adams, V. Polizzi, M. van Boekel, N. De Kimpe, *J. Agric. Food Chem.* 56(6), 2147-2153, **2008**.
22. A. Adams, N. De Kimpe, *Food Chem.* 115(4), 1417-1423, **2009**.
23. G. Karmas, P. E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* 78(16), 4071-4077, **1956**.
24. M. R. Kamal, M. Neubert, R. Levine, *J. Org. Chem.* 27(4), 1363-1366, **1962**.
25. R. Z. U. Kobak, E. S. Öztürk, A. Koca, A. Gül, *Dyes Pigm.* 86(2), 115-122, **2010**.
26. D. N. Showalter, E. J. Troyer, M. Aklu, E. B. Jang, M. S. Sidehurst, *Insect. Soc.* 57, 223-232, **2010**.
27. Y. Houminer, *J. Org. Chem.* 50(6), 786-789, **1985**.
28. G. Palamidessi, L. Bernardi, *J. Org. Chem.* 29(8), 2491-2492, **1964**.
29. M. R. Kamal, R. Levine, *J. Org. Chem.* 27(4), 1360-1363, **1962**.
30. A. Kodimuthali, B. C. Chary, P. L. Prasunamba, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* 50(14), 1618-1621, **2009**.
31. C. F. Koelsch, W. H. Gumprecht, *J. Org. Chem.* 23(11), 1603-1606, **1958**.
32. a) M. Keenan, K. Jones, F. Hibbert, *Chem. Commun.* 323-324, **1997**. b) K. Jones, M. Keenan, Hibbert, *Synlett* 6, 509-510, **1996**.

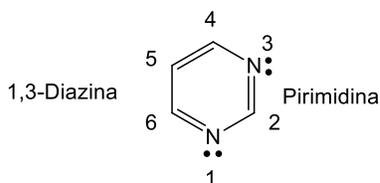
## Pirimidinas



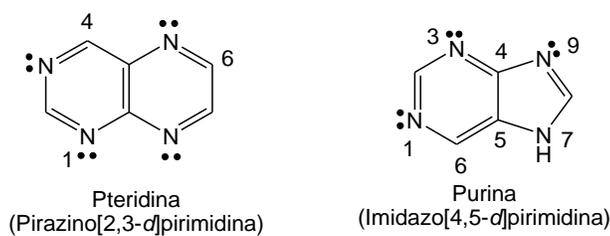
1,3-Diazinas

## Pirimidinas

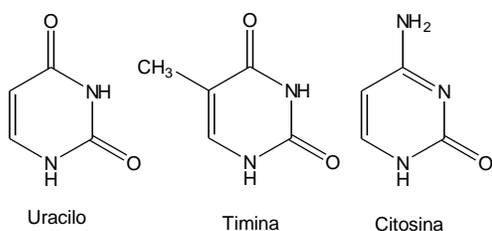
Las 1,3-diazinas son heterociclos aromáticos de seis átomos con dos átomos de nitrógeno de tipo imina y se conocen con el nombre de pirimidinas.



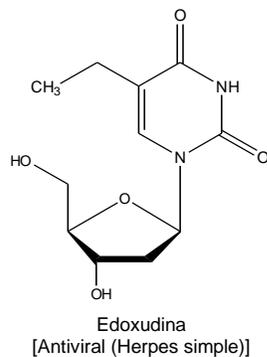
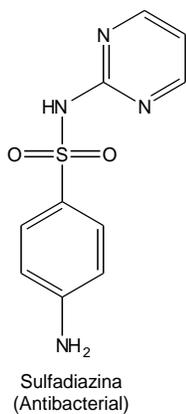
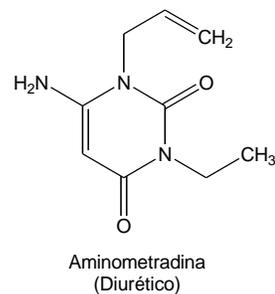
Aunque también existen 1,3-diazinas fusionadas a un anillo de pirazina (pteridinas) y a un anillo de imidazol (purinas).



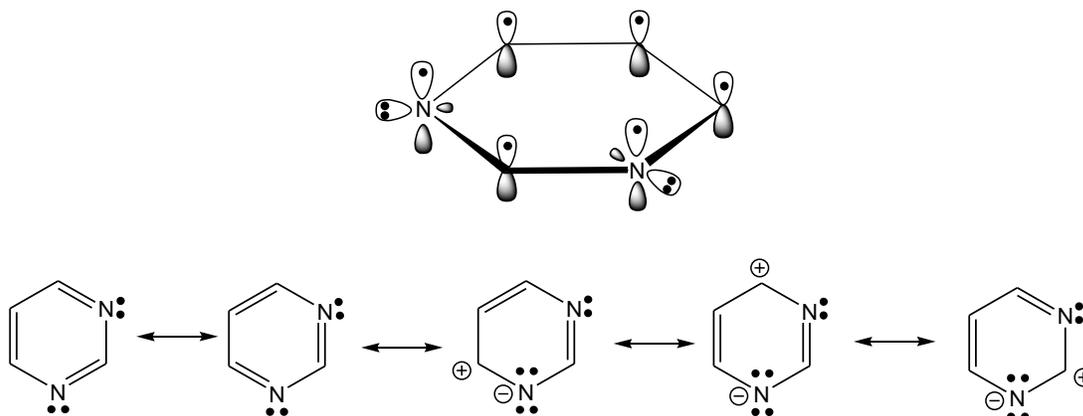
## Algunos derivados de interés



Bases de ácidos nucleicos  
(Se usan para investigación en bioquímica)

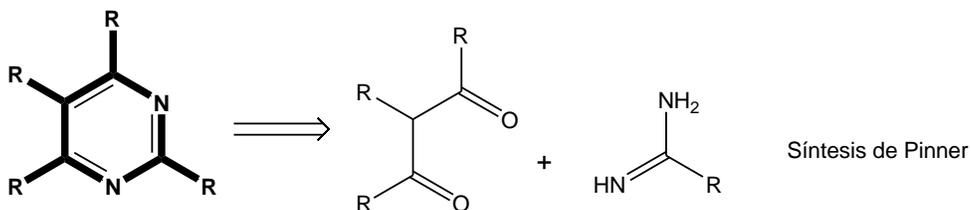


En las estructuras resonantes que presenta la pirimidina se puede observar que la densidad electrónica se encuentra principalmente sobre los átomos de nitrógeno.

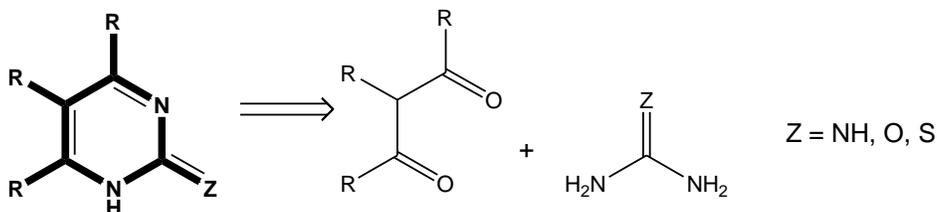


### Síntesis de pirimidinas

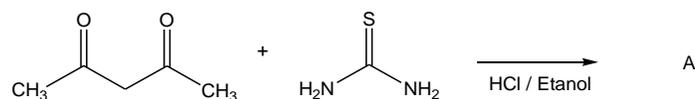
Una ruta sintética usual para la obtención de pirimidinas es a partir de compuestos tipo 1,3-dicarbonílicos y sistemas tipo amidina.



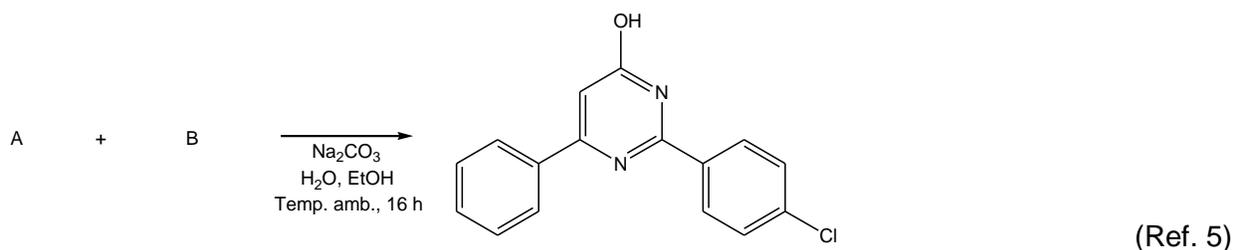
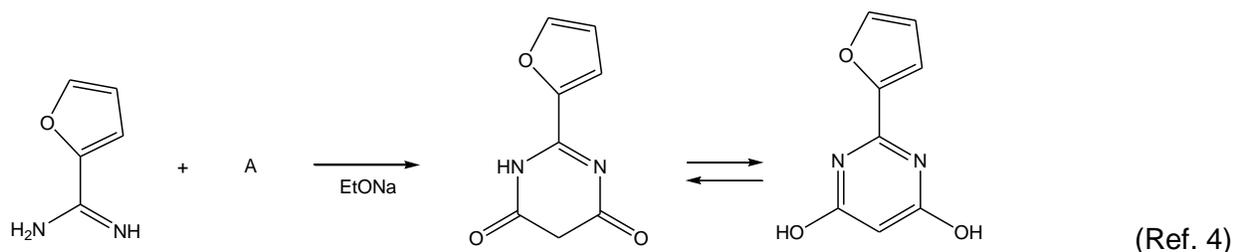
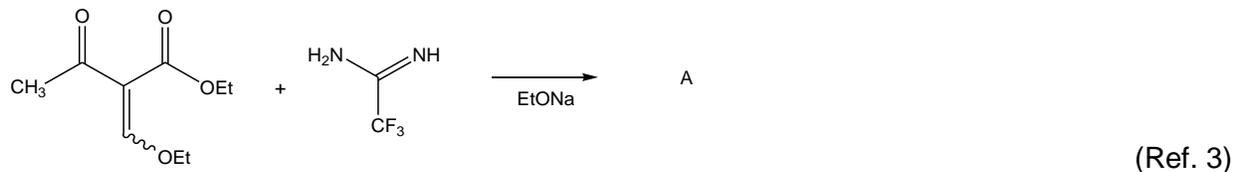
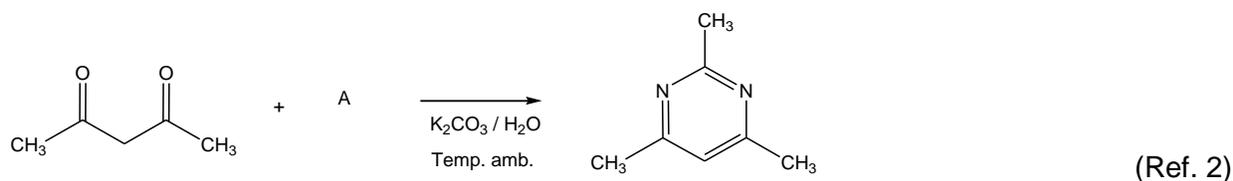
Aunque también los compuestos 1,3-dicarbonílicos pueden ciclocondensarse con ureas, tioureas y guanidinas para la obtención de derivados de pirimidinonas.



**Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:**

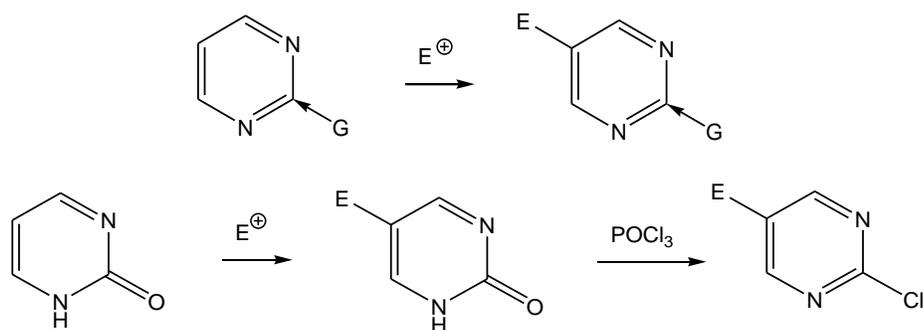


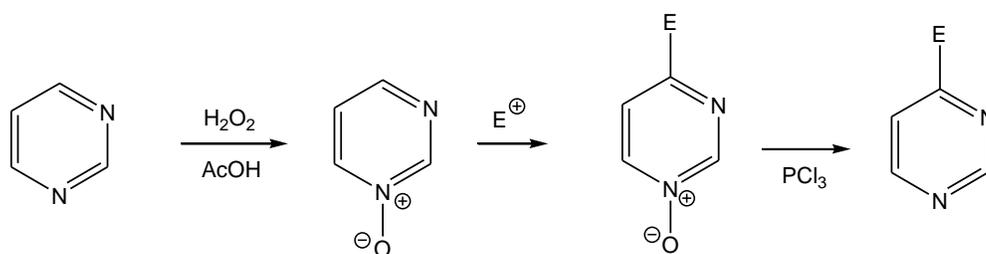
(Ref. 1)



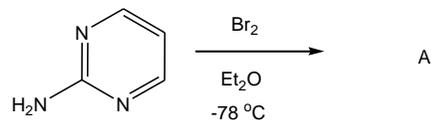
### Reactividad frente a electrófilos

Las pirimidinas no llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica con facilidad. Sin embargo, se han desarrollado métodos para la obtención de pirimidinas sustituidas a través de reacciones de sustitución sobre pirimidinas sustituidas con grupos donadores de densidad electrónica, con pirimidinonas y con *N*-óxidos de pirimidinas.

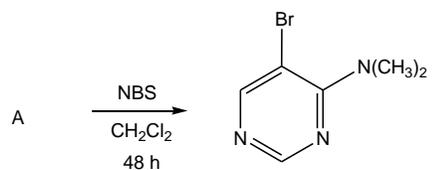




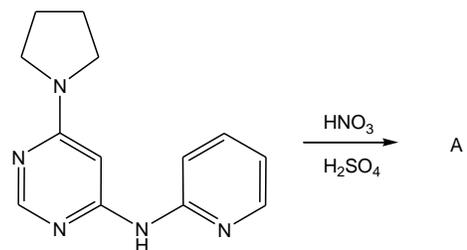
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



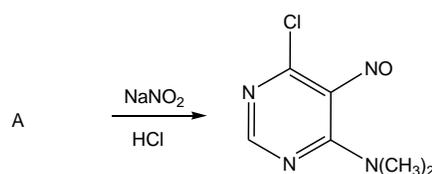
(Ref. 6)



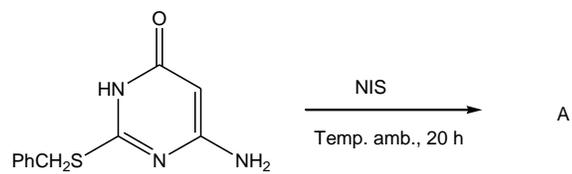
(Ref. 7)



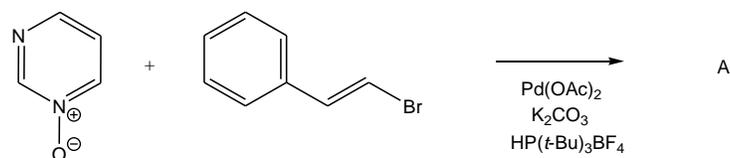
(Ref. 8)



(Ref. 8)



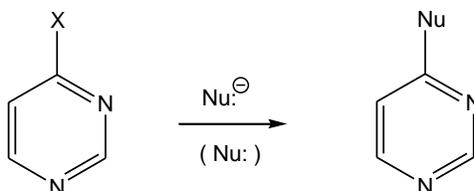
(Ref. 9)



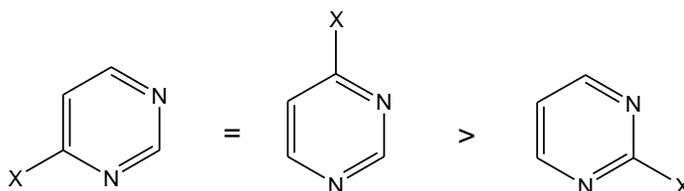
(Ref. 10)

### Reactividad frente a nucleófilos

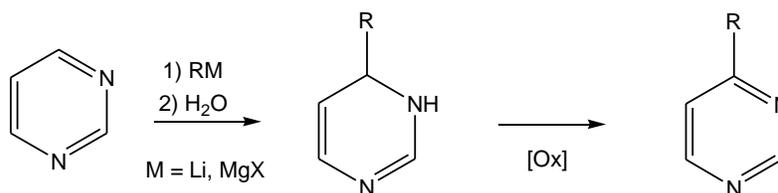
Las 2-, 4- y 6-halopirimidinas sustituidas llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica para obtener pirimidinas funcionalizadas.



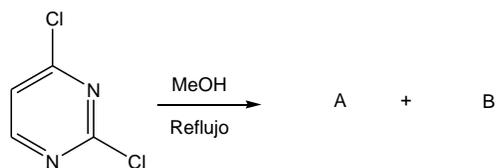
Orden de reactividad frente a nucleófilos:



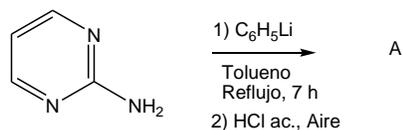
La adición de compuestos organometálicos a las posiciones 2, 4 o 6 produce dihidropirimidinas que pueden ser oxidadas para dar las pirimidinas correspondientes.



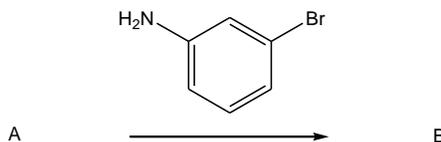
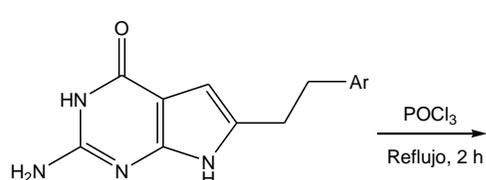
**Prediga el producto principal o los intermediarios en las siguientes reacciones:**



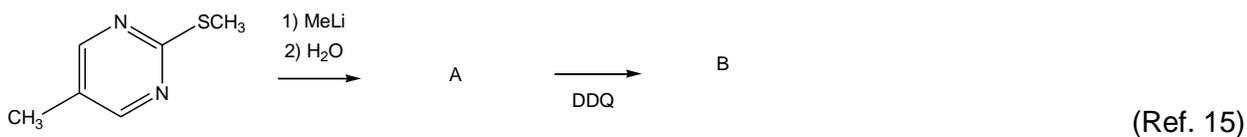
(Ref. 11)



(Ref. 12)

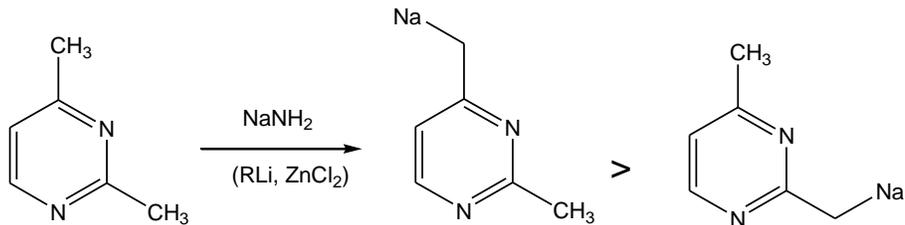


(Ref. 13)



### Formación de aniones

Los carbonos unidos a las pirimidinas en posiciones 2, 4 y 6, son carbonos alfa a un carbono de tipo carbonílico, por lo que presentan la reactividad típica de las diazinas.



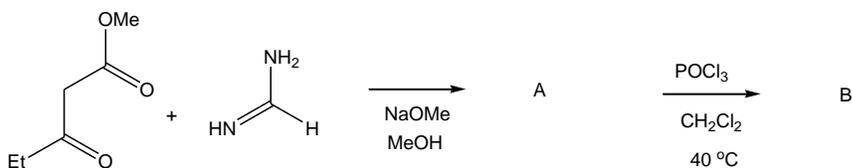
**Prediga el producto principal en las siguientes reacciones:**



Ejercicios

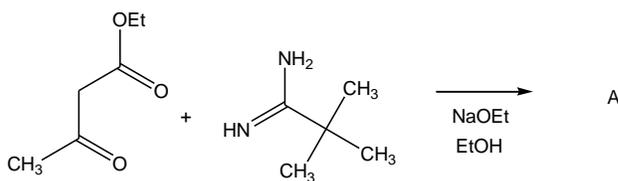
1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

a)

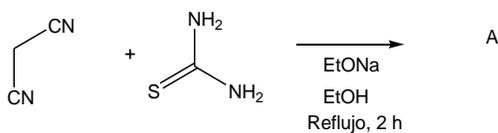


(Ref. 18)

b)

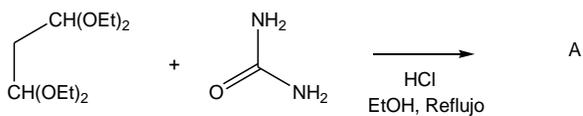


c)



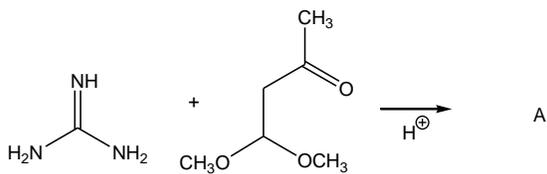
(Ref. 19)

d)



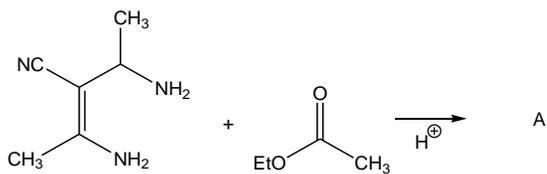
(Ref. 20)

e)

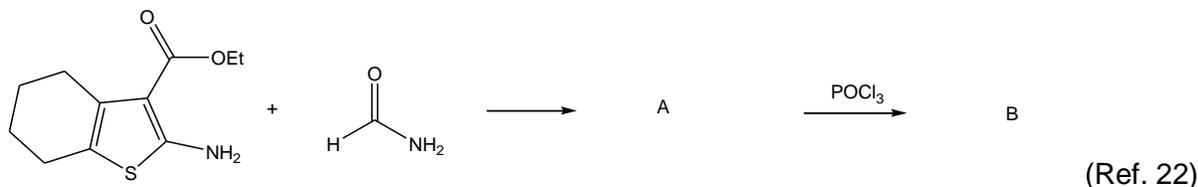


(Ref. 21)

f)



g)

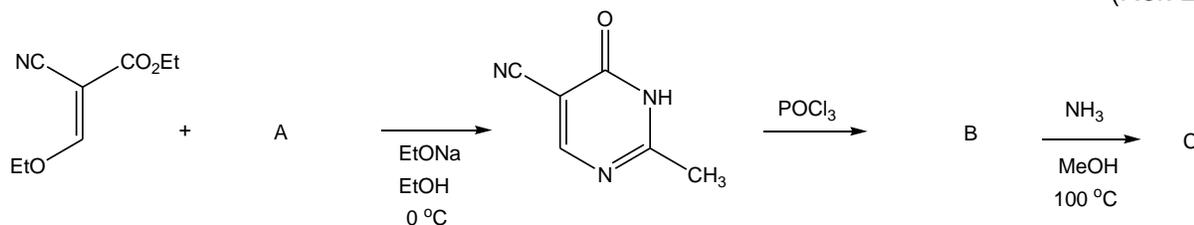


2. Resuelva los siguientes problemas.

a) ¿Qué producto se obtiene de la reacción entre el ácido barbitúrico y el oxiclورو de fósforo?

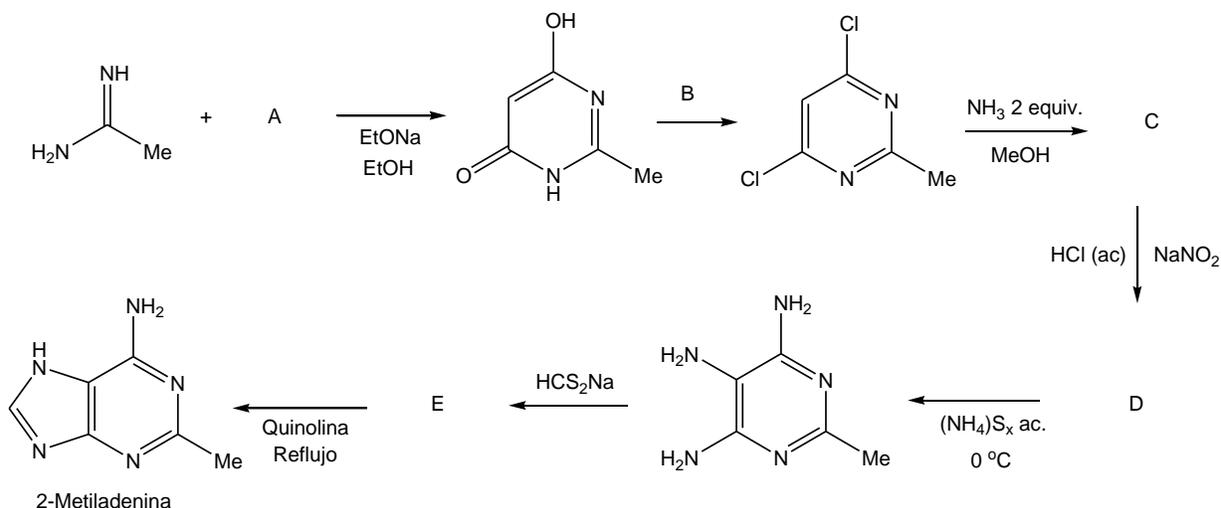
b) A partir de la pentano-2,4-diona, ¿cómo pueden sintetizarse la 4,6-dimetilpirimidina, 4,6-dimetil-2-pirimidona y la 2-amino-4,6-dimetilpirimidina?

c) El compuesto que se obtiene mediante la siguiente síntesis, es un intermediario utilizado en la síntesis de la tiamina (vitamina B<sub>1</sub>). Complete la ruta sintética con las estructuras de A a C.  
(Ref. 23)



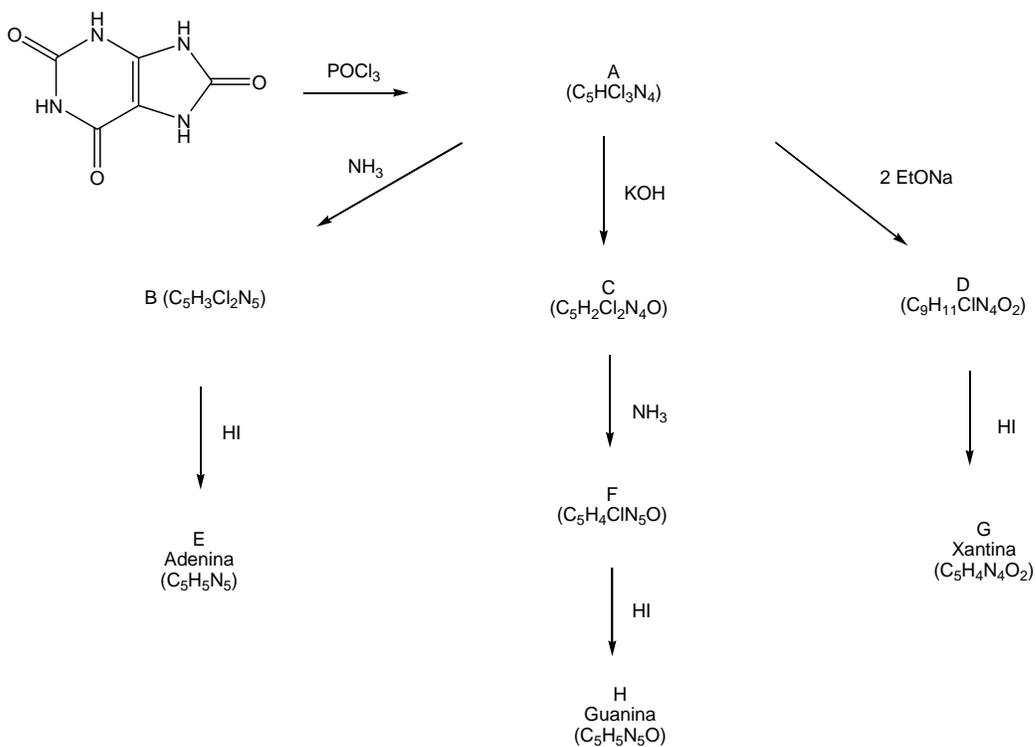
d) Explique el motivo por el cual la siguiente frase es verdadera o falsa: El par de electrones de los nitrógenos de la pirimidina están comprometidos en la resonancia y por lo tanto este compuesto no presenta propiedades básicas.

e) Completa la síntesis de una pseudovitamina B<sub>12</sub>, 2-metiladenina, que se muestra a continuación:  
(Ref. 24)



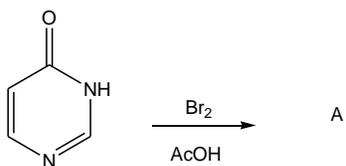
f) Complete las siguientes secuencias sintéticas:

(Ref. 25)



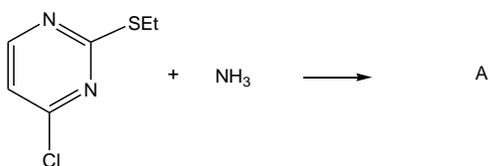
3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

a)



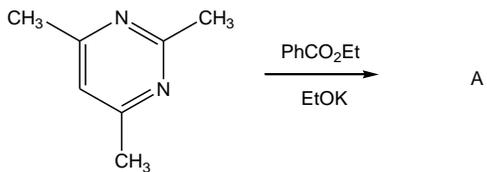
(Ref. 26)

b)



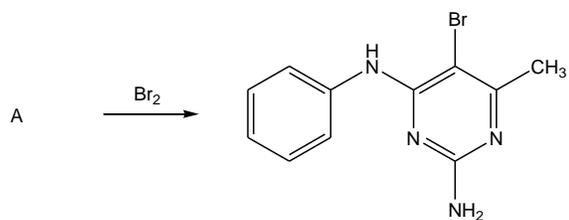
(Ref. 27)

c)



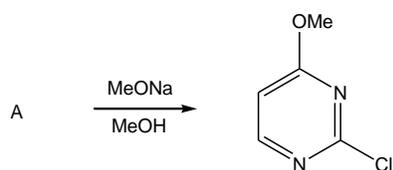
(Ref. 28)

d)



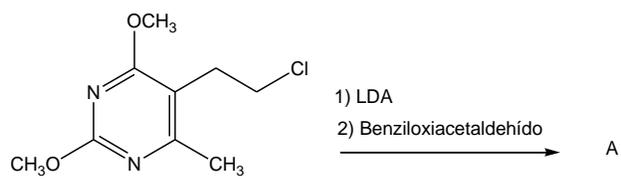
(Ref. 29)

e)



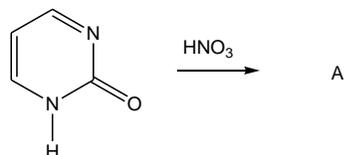
(Ref. 30)

f)



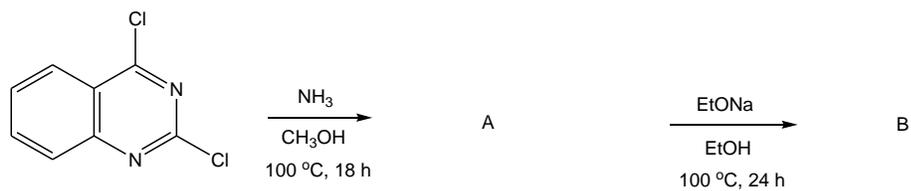
(Ref. 31)

g)



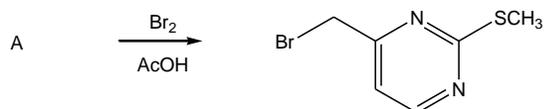
(Ref. 32)

h)



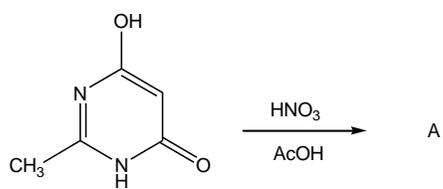
(Ref. 33)

i)



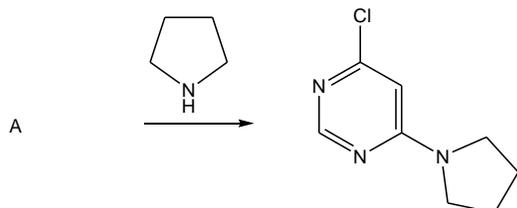
(Ref. 15)

j)



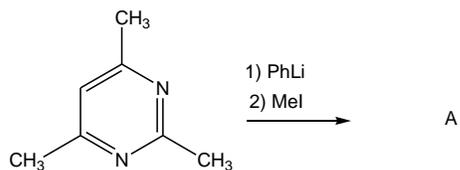
(Ref. 34)

k)

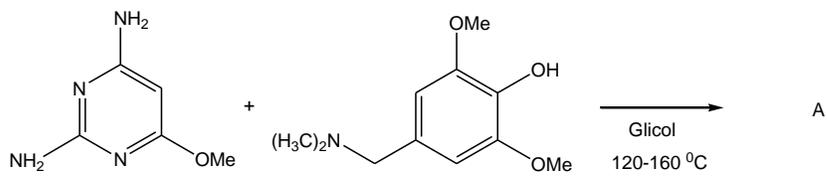


(Ref. 8)

l)

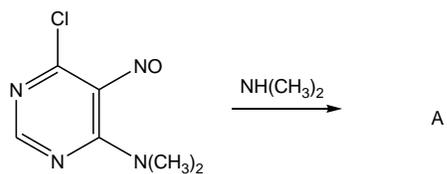


m)



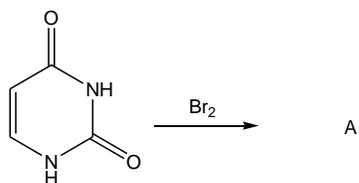
(Ref. 35)

n)



(Ref. 8)

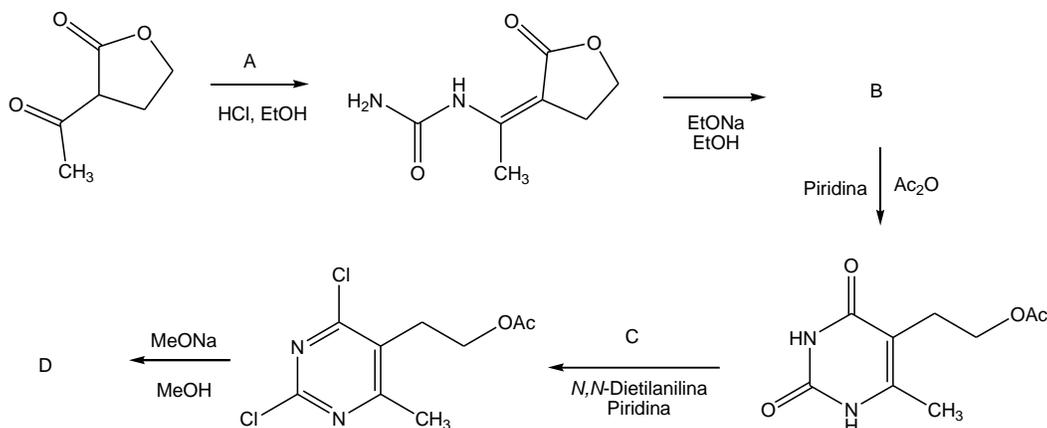
ñ)



(Ref. 36)

4. Realice el siguiente problema.

- a) La síntesis de derivados de pirimidinas 5,6-disustituidas de algunos compuestos con actividad antitumoral se muestra a continuación. Complete las estructuras de reactivos y productos faltantes en el esquema. (Ref. 31)

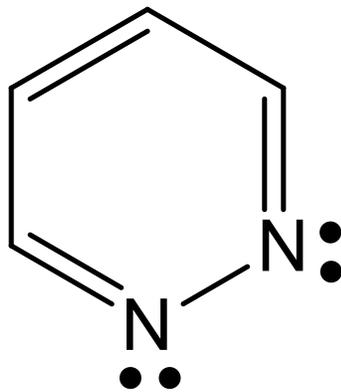


Referencias

1. Nitto Boseki Co., Ltd., *Patent US3960829A1*, **1976**.
2. W. V. Thorpe, R. T. Williams, A. Bowman, *J. Chem. Soc.* 494-495, **1937**.
3. M. S. S. Palanki, P. E. Erdman, L. M. Gayo-Fung, G. I. Shevlin, R. W. Sullivan, M. J. Soto, M. E. Goldman, L. J. Ransone, B. L. Bennett, A. M. Manning, *J. Med. Chem.* 43(21), 3995-4004, **2000**.
4. G. W. Kenner, B. Lythgoe, A. R. Todd, A. Topham, *J. Chem. Soc.* 388, **1943**.
5. J. S. Gillespie, Jr., S. P. Acharya, R. E. Davis, *J. Heterocycl. Chem.* 9, 931-932, **1972**.
6. M. B. Smith, L. Guo, S. Okeyo, J. Stenzel, J. Yanella, E. LaChapelle, *Org. Lett.* 4(14), 2321-2324, **2002**.
7. W. W. Paudler, M. V. Jovanovic, *J. Org. Chem.* 48(7), 1064-1069, **1983**.
8. C. W. van der Westhuyzen, A. L. Rousseau, C. J. Parkinson, *Tetrahedron* 63(25), 5394-5405, **2007**.
9. C. L. Gibson, J. K. Huggan, A. Kennedy, L. Kiefer, J. H. Lee, C. J. Suckling, C. Clements, A. L. Harvey, W. N. Hunter, C. B. Tulloch, *Org. Biomol. Chem.* 7(9), 1829-1842, **2009**.
10. J.-P. Leclerc, K. Fagnou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45(46), 7781-7786, **2006**.
11. H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 7, 297, **1959**.
12. W. K. Detweiler, E. D. Amstutz, *J. Am. Chem. Soc.* 73(11), 5451, **1951**.
13. A. Ganjee, O. A. Namjoshi, J. E. Thorpe, J. Yu, L. A. Warnke, M. A. Ihnat, *Bioorg. Med. Chem.* 16(10), 5514-5528, **2008**.
14. T. Jojima, S. Tamura, *Agr. Biol. Chem.* 30(9), 896-905, **1966**.
15. L. Streckowski, R. L. Wydra, L. Janda, D. B. Harden, *J. Org. Chem.* 56(19), 5610-5614, **1991**.
16. A. Holland, *Chem. Ind. (London)* 786, **1954**.
17. R. H. Mizsoni, Paul E. Spoerri, *J. Am. Chem. Soc.* 76(8), 2201-2203, **1954**.
18. M. Butters, *J. Heterocycl. Chem.* 29(5), 1369-1370, **1992**.
19. A. Bendich, J. F. Tinker, G. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3109-3113, **1948**.
20. R. R. Hunt, J. F. W. McOmie, E. R. Sayer, *J. Chem. Soc.* 525-530, **1959**.
21. D. M. Burness, *J. Org. Chem.* 21(1), 97-101, **1956**.
22. K. S. Kumar, S. Chamakuri, P. Vishweshwar, J. Iqbal, M. Pal, *Tetrahedron Lett.* 51(25), 3269-3273, **2010**.

23. A. R. Todd, F. Bergel, *J. Chem. Soc.* 364-367, **1937**.
24. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry* 5<sup>th</sup> Edition, p. 281, Wiley, U. K., **2010**.
25. G. B. Elion, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* 78(14), 3508-3510, 1956; J. Davoll, B. A. Lowy, *J. Am. Chem. Soc.* 73(6), 2936, **1951**.
26. C. H. Lee, Y. H. Kim, *Tetrahedron Lett.* 32(2), 2401-2404, **1991**.
27. A. R. Katritzky, A. J. Waring, *J. Chem. Soc.* 3046-3050, **1963**.
28. H. Yamanaka, H. Abe, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* 25(12), 3334-3339, **1977**.
29. A. P. Phillips, A. Maggido, *J. Am. Chem. Soc.* 74(15), 3922-3924, **1952**.
30. A. R. Katritzky, G. Baykut, S. Rachwal, M. Szafran, K. C. Caster, J. Eyler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1499-1506, **1989**.
31. T. G. Kraljević, S. Krištafor, L. Šuman, M. Kralj, S. M. Ametamey, M. Cetina, S. Raić-Malić, *Bioorg. Med. Chem.* 18(7), 2704-2712, **2010**.
32. C. D. Johnson, A. R. Katritzky, M. Kingsland, E. F. V. Scriven, *J. Chem. Soc. B: Phys. Org.*, 1-4, **1971**.
33. M. Claesen, H. Vanderhaeghe, *Bull. Soc. Chim. Belges* 68, 220-224, **1959**.
34. A. Albert, D. J. Brown, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc.* 3832-3838, **1954**.
35. B. Roth, E. Aig, K. Lane, B. S. Rauckman, *J. Med. Chem.* 23(5), 535-541, **1980**.
36. S. Y. Wang, *J. Org. Chem.* 24(1), 11-13, **1959**.

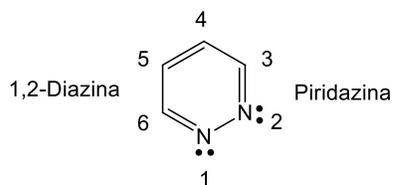
## Piridazinas



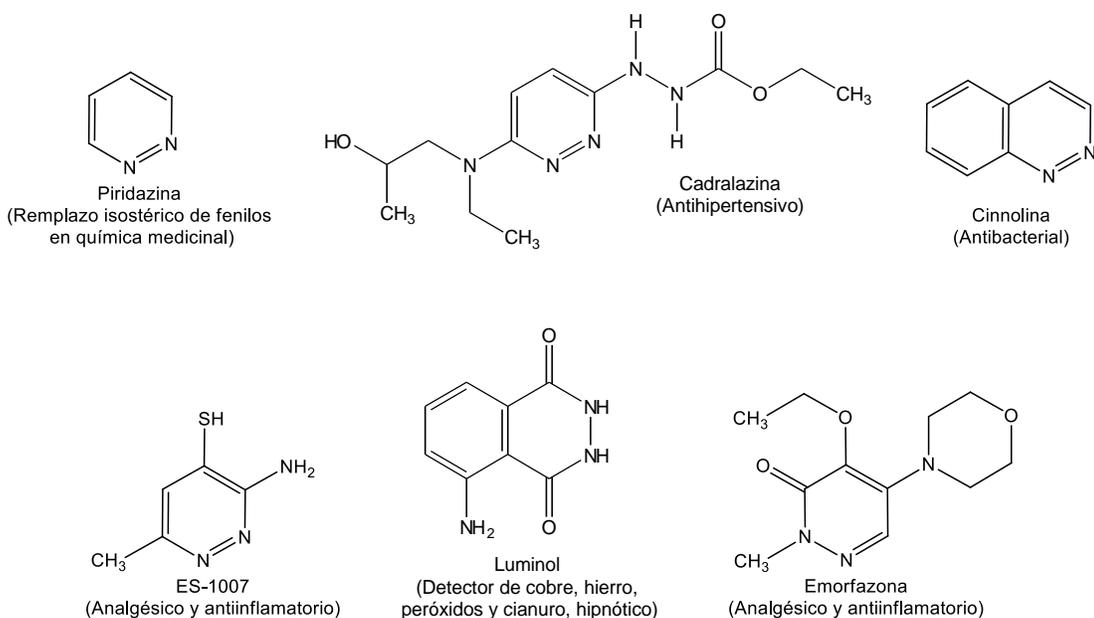
1,2-Diazinas

## Piridazinas

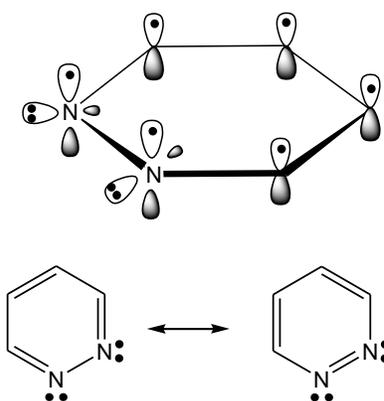
Las 1,2-diazinas son heterociclos aromáticos de seis átomos con dos átomos de nitrógeno de tipo imina y se conocen con el nombre de piridazinas.



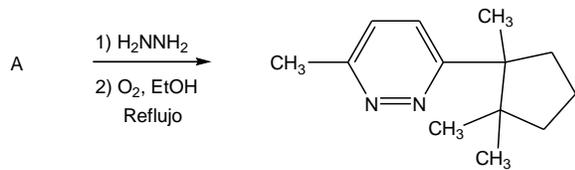
### Algunos derivados de interés



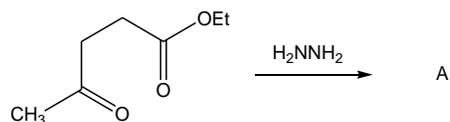
La piridazina presenta dos estructuras resonantes, y el enlace N-N posee principalmente carácter de enlace sencillo.







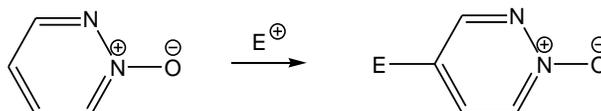
(Ref. 2)



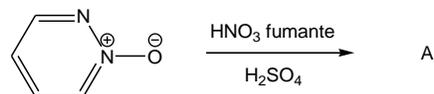
(Ref. 3)

### Reactividad frente a electrófilos

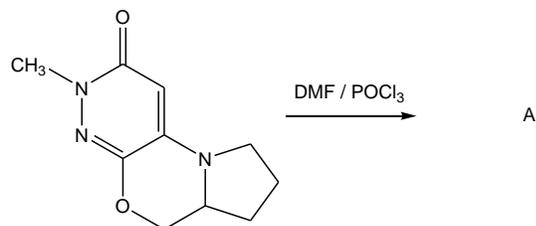
Las piridazinas no llevan a cabo reacciones de sustitución electrofílica con facilidad y hay pocos ejemplos en los cuales los *N*-óxidos de piridazinas facilitan este tipo de reacciones.



Prediga el producto principal en las siguientes reacciones:



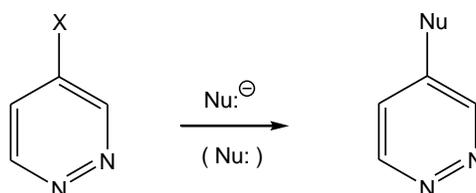
(Ref. 4)



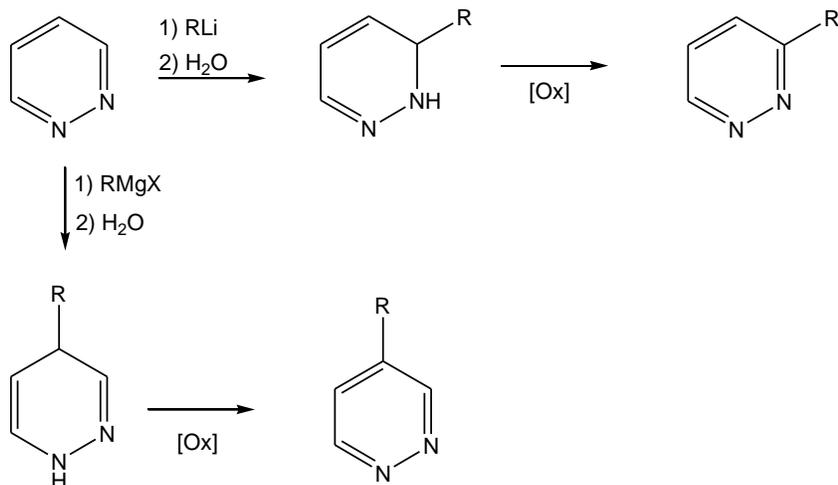
(Ref. 5)

### Reactividad frente a nucleófilos

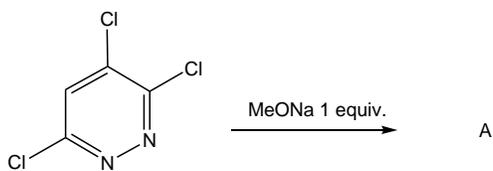
Las 3- y 4-halopiridazinas sustituidas llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica para obtener piridazinas funcionalizadas, siendo más reactivas las 4-halopiridazinas.



La adición de compuestos RLi a la posición 3 produce dihidropiridazinas que pueden ser oxidadas para dar las piridazinas correspondientes; pero la adición de reactivos de Grignard se lleva a cabo en la posición 4.



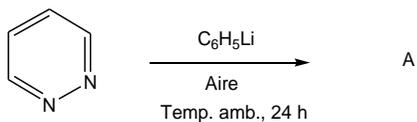
**Prediga el producto principal en las siguientes reacciones:**



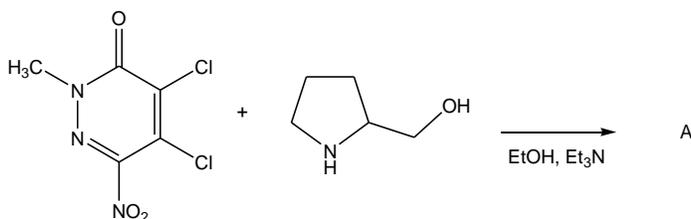
(Ref. 6)



(Ref. 7)



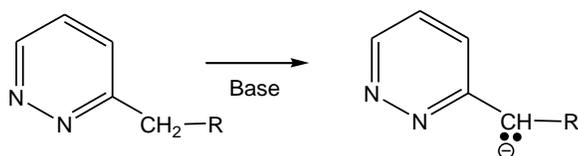
(Ref. 7)



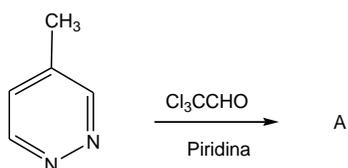
(Ref. 5)

## Formación de aniones

Los carbonos de tipo alquílico unidos a las piridinas en las posiciones 3 y 4 son carbonos que poseen hidrógenos ácidos, por lo que presentan la reactividad típica de las diazinas.



Prediga el producto principal en la siguiente reacción:

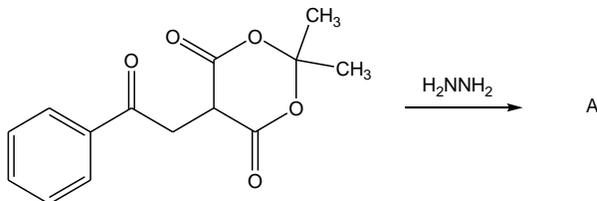


(Ref. 8)

## Ejercicios

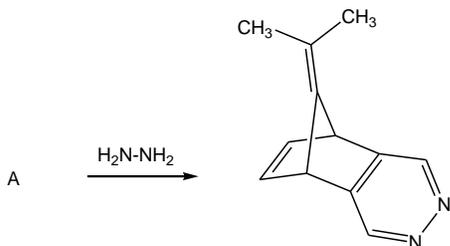
1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto.

a)



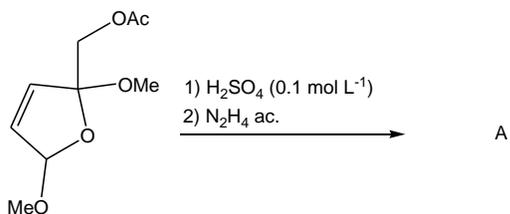
(Ref. 9)

b)



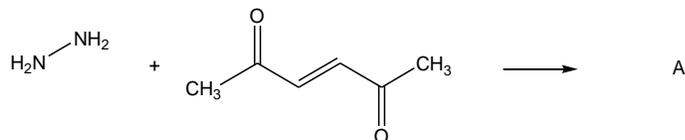
(Ref. 10)

c)



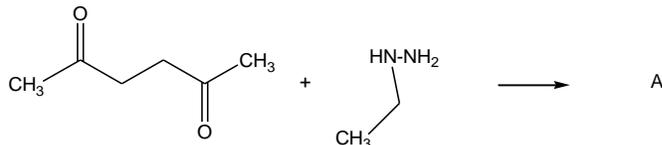
(Ref. 11)

d)



(Ref. 12)

e)



2. Resuelva los siguientes problemas.

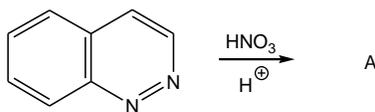
a) ¿Cuál es el producto que se obtiene a partir de la hidracina y un 1,4-cetoéster?

b) ¿Qué productos se obtienen en la siguiente secuencia sintética? La reacción entre la piridazin-3-ona con  $\text{POCl}_3$  ( $\rightarrow \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{Cl}$ ) y este compuesto con  $\text{MeONa}$  ( $\rightarrow \text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ ).

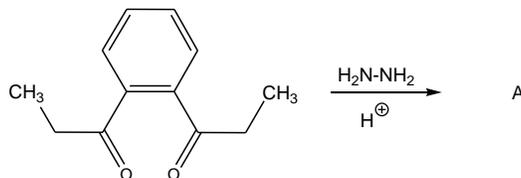
c) ¿Cuál es el producto de la reacción entre la 3-cloropiridazina con la butan-1-amina?

d) Explique el motivo por el cual la siguiente frase es verdadera o falsa: El par de electrones de los nitrógenos de la piridazina no están comprometidos en la resonancia y por lo tanto este compuesto presenta propiedades básicas.

e) ¿Cuál sería el producto esperado en la siguiente reacción?

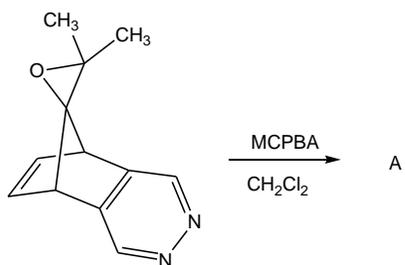


f) Las pirazinas se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos 1,4-dicarbonílicos con hidrazina o hidrazinas *N*-sustituidas. Escriba el producto orgánico esperado de la siguiente reacción:



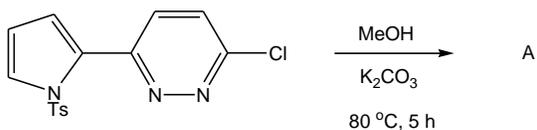
3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

a)



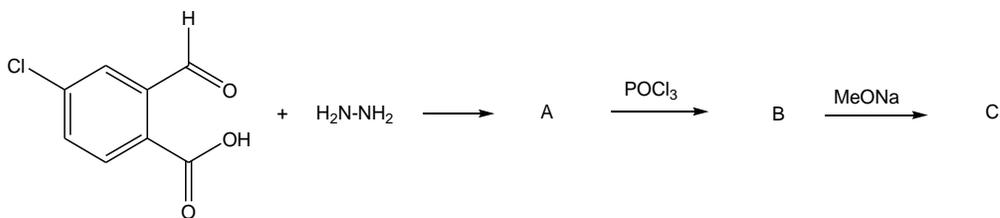
(Ref. 10)

b)



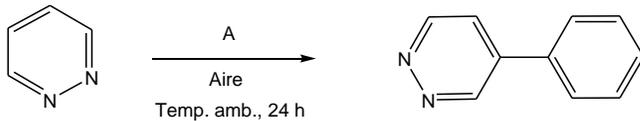
(Ref. 13)

c)



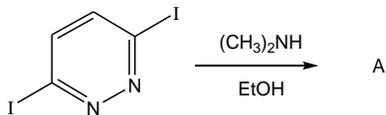
(Ref. 14)

d)



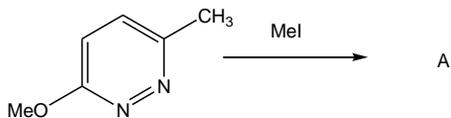
(Ref. 7)

e)

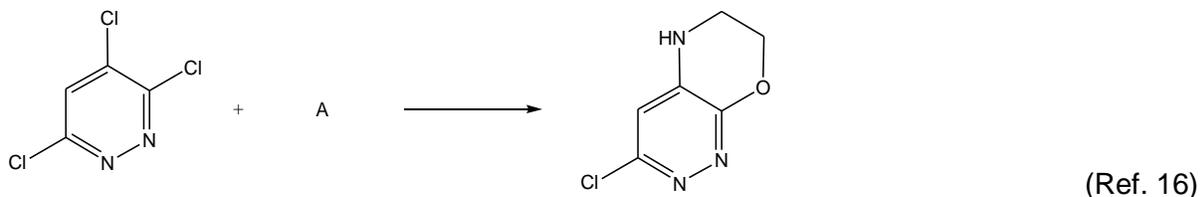


(Ref. 15)

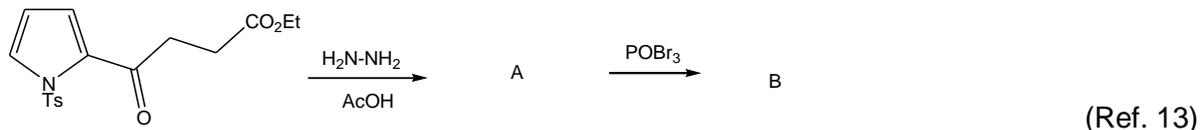
f)



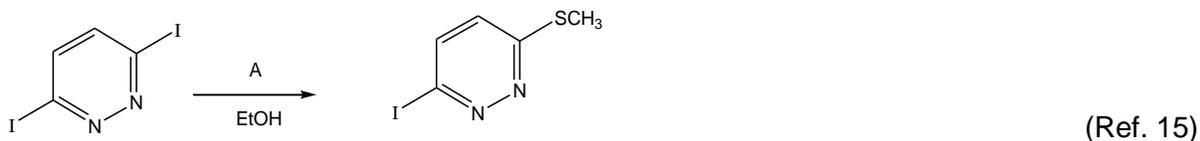
g)



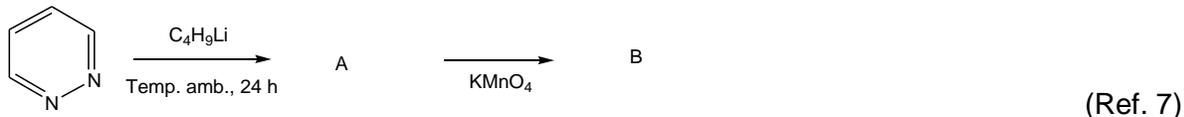
h)



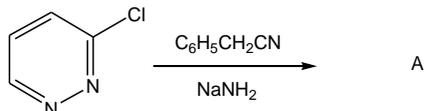
i)



j)

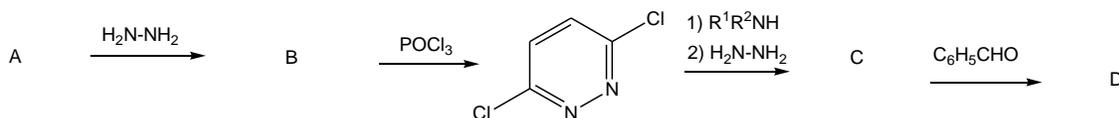


k)



4. Realice el siguiente problema.

a) El esquema siguiente muestra la ruta de síntesis empleada para obtener compuestos con propiedades antihipertensivas, 3-hidracinopiridazinas 6-dialquilamino, 6-arilalquilamino y 6-cicloalquilamino sustituidas. Complete las estructuras de la A a la E. (Ref. 17)



### Referencias

1. Padwa, A. Rodriguez, M. Tohidi, T. Fukunaga, *J. Am. Chem. Soc.* 105(4), 933-943, **1983**.
2. T.-L. Ho, M.-H. Chang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2479-2482, **1999**.
3. W. G. Overend, L. F. Wiggins, *J. Chem. Soc.* 239-244, **1947**.

4. T. Itai, S. Natsume, *Chem. Pharm. Bull. (Tokio)* 11(1), 83-90, **1963**.
5. O. Éliás, L. Károlyházy, G. Horváth, V. Harmat, P. Mátyus, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 666-667, 625-636, **2003**.
6. K. Eichenberger, R. Rometsch, J. Druey, *Helv. Chim. Acta* 39(6), 1755-1764, **1956**.
7. R. L. Letsinger, R. Lasco, *J. Org. Chem.* 21(7), 812-814, **1956**.
8. F. A. Abu-Shanab, B. J. Wakefield, M. H. Elnagdi, *Adv. Heterocycl. Chem.* 68, 181-221, **1997**.
9. G. Tóth, S. Molnir, T. Tamis, I. Borbély, *Synth. Commun.* 27(20), 3513-3523, **1997**.
10. T. Kobayashi, K. Miki, B. Nikaeen, A. Ohta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1372-1385, **2001**.
11. N. Clauson-Kaas, F. Limborg, *Acta Chem. Scand.* 1, 619-623, **1947**.
12. J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. France* 1004, **1957**.
13. C. Song, P. Zhao, Y. Liu, H. Liu, W. Li, S. Shi, J. Chang, *Tetrahedron* 66(29), 5378-5383, **2010**.
14. W. R. Vaughan, S. L. Baird Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 68(7), 1314-1316, **1946**.
15. T. L. Draper, T. R. Bailey, *J. Org. Chem.* 60(3), 748-750, **1995**.
16. J. Druey, *Angew. Chem.* 70(1), 5-13, **1958**.
17. G. Pifferi, F. Parravicini, C. Carpi, L. Dorigotti, *J. Med. Chem.* 18(7), 741-746, **1975**.



*Química Heterocíclica Aromática. Primera aproximación*  
es una obra editada por la Facultad de Química.

La publicación de esta obra fue posible gracias al apoyo  
de la Coordinación de Comunicación, a través del Departamento Editorial.  
El cuidado de la edición estuvo a cargo de Brenda Álvarez Carreño.  
Diseño de portada: Vianey Islas Bastida.

**Publicación autorizada por el Comité Editorial de la**  
**Facultad de Química.**  
**Noviembre de 2019**

