

# AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUIMICA DE HETEROCICLOS

## Capítulo 2. Heterociclos aromáticos con cinco miembros.

### Bibliografía

Heterocyclic Chemistry. M. Sainsbury. The Royal Society of Chemistry, 2001. ISBN 0-85404-652-6.

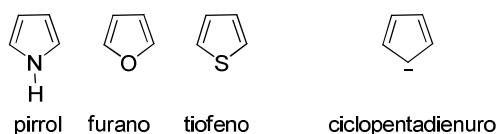
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

### Contenido

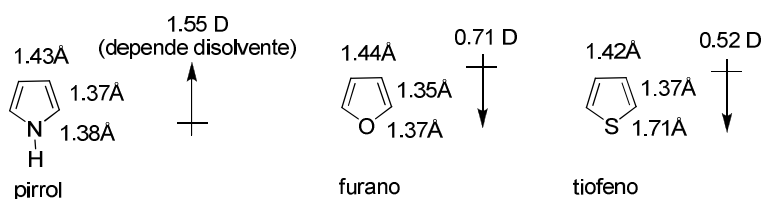
Heterociclos aromáticos con cinco miembros. Pirrol, furano y tiofeno: propiedades. Sustitución electrofílica aromática. Reacciones de los sustituyentes alquílicos. Sustitución nucleofílica. Radicales y carbenos, aperturas de anillo. Síntesis.

### 2.1. Pirrol, furano y tiofeno: propiedades




Los heterociclos  $\pi$ -excedentes representativos son el pirrol, furano y el tiofeno. Estos tres ciclos poseen estructuras resonantes con densidad de carga negativa sobre los átomos de carbono y positiva sobre el heteroátomo. Dado que los compuestos son aromáticos, el heteroátomo participa, en los tres casos, en la resonancia del ciclo aportando dos electrones de forma similar al equivalente carbociclo ciclopentadienuro, en un orbital p tal que la hibridación del heteroátomo es  $sp^2$ .



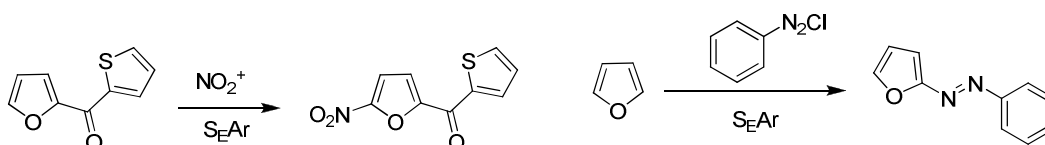
El pirrol es isoelectrónico con el anión ciclopentadienilo pero es eléctricamente neutro debido a la mayor carga nuclear del nitrógeno. La otra diferencia respecto al anión aromático es que la presencia del nitrógeno rompe la simetría del anillo y los enlaces no tienen distancias iguales.



La naturaleza del heteroátomo modifica el grado de aromaticidad del ciclo. El oxígeno es más electronegativo y retiene con mayor fuerza el par de electrones que aporta a la aromaticidad del ciclo por lo que es el menos aromático de los tres. Por otro lado el tiofeno es el más aromático con una mayor energía de resonancia.

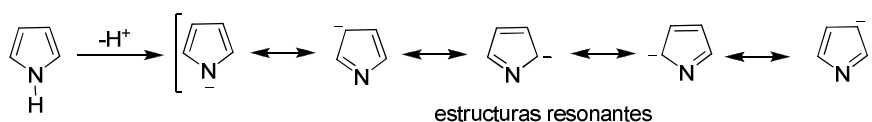
			
energía de resonancia (kcal/mol)	29	21.2	15.8

El furano es el más reactivo de los tres ciclos mencionados frente a la  $S_EAr$ . El furano da reacciones  $S_EAr$  preferentemente frente a tiofeno o pirrol. La reactividad que presenta es similar a la anilina donde el grupo amina actúa como grupo electrón donante y facilita la reactividad frente a electrófilos débiles como la sal de diazonio.

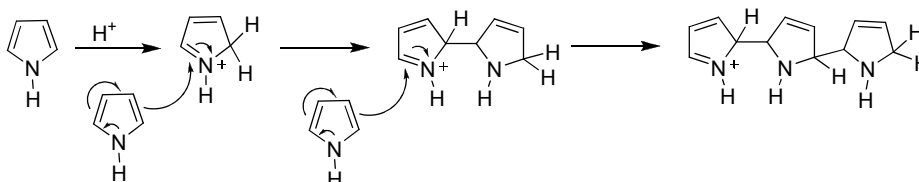


### 2.1.1. Estabilidad en medio ácido y básico.

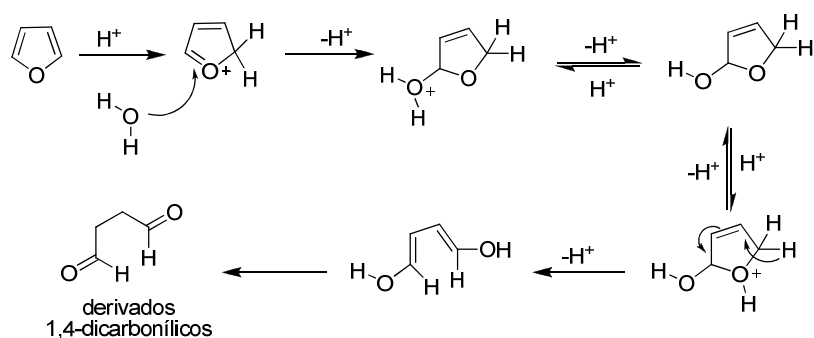
El pirrol presenta cierto carácter anfótero comportándose como base y ácido débil. La protonación del nitrógeno obliga a los electrones p a formar un nuevo enlace N-H con la pérdida de aromaticidad del ciclo. La desprotonación genera la forma aniónica estabilizada por la resonancia del ciclo. Al tratarse de un ácido débil es necesaria una base fuerte como NaH para su desprotonación.



En medio ácido débil, el pirrol tiende a descomponerse. A baja temperatura es posible mantener el pirrol. Sin embargo a temperaturas superiores puede darse polimerización.



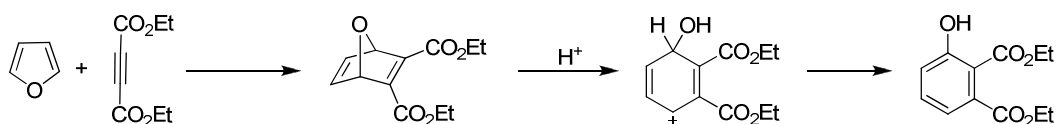
El furano tiende a la descomposición rápidamente en medio ácido formando derivados 1,4-dicarbonílicos. Es menos estable al medio ácido que el pirrol.



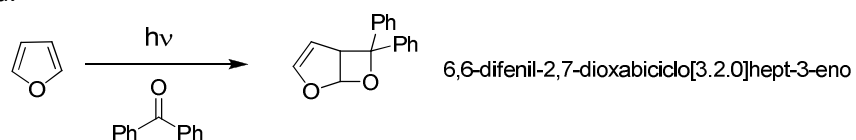
Los furanos 2,5-disustituídos permiten modificar la velocidad de hidrólisis haciendo al heterociclo más estable en medio ácido.

## 2.2. Reacciones de cicloadición

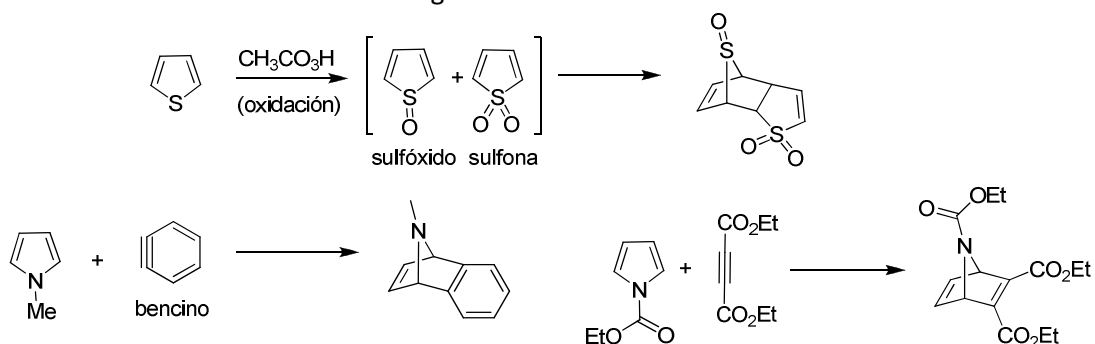
Dada su aromaticidad reducida relativa a tiofeno y pirrol, el furano da con facilidad reacciones de cicloadición [4+2] (la **reacción de Diels-Alder**). El aducto con acetilendicarboxilato de dietilo puede abrirse en medio básico o ácido para dar fenoles.



La mayor reactividad del furano también se ve reflejada frente a dienófilos en la reacción de Diels-Alder en la que participa fácilmente. También da la reacción de cicloadición [2+2] fotoquímica.



Esta reactividad no se observa en el pirrol y en el tiofeno ya que presentan un mayor índice aromático. Sin embargo si puede observarse reacciones de Diels-Alder si se mejora el dienófilo o si se modifica el ciclo como en los siguientes casos:

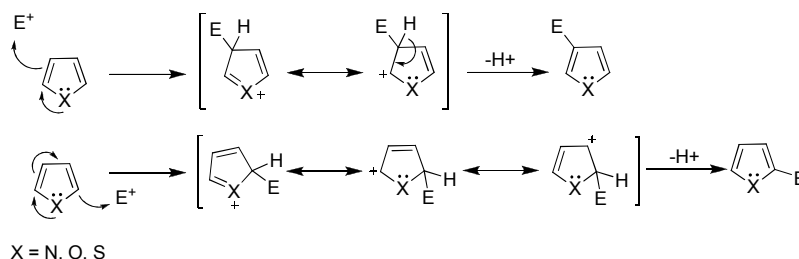


La modificación de las propiedades del ciclo introduciendo un grupo atrayente de electrones reduce la aromaticidad del sistema y por tanto aumenta su reactividad frente a dienófilos.

Heterociclo	Energía resonancia	Reactividad como dieno
Furano	15.8 kcal/mol	Actúa como dieno
Pirrol	21.2 kcal/mol	No actúa como dieno excepto con dienófilos muy fuertes o con sustituyentes electrón atrayentes en el ciclo.
Tiofeno	29.0 kcal/mol	No actúa como dieno excepto transformándolo en sulfóxido o sulfona

### 2.3. Sustitución Electrífila Aromática, S<sub>E</sub>Ar

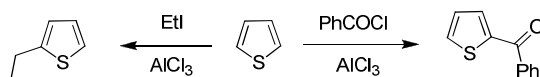
Tanto en el pirrol como en el tiofeno y furano se da preferentemente en la posición 2. La posición 3 está activada según las formas resonantes posibles pero la presencia del heterátomo en posición vecinal tiende a la sustitución en C-2.



La sustitución en C-2 posee un intermedio más estable y por tanto la reacción es más rápida. La S<sub>E</sub>Ar es regioselectiva en posición 2. La cantidad formada del producto en C-3 suele ser inferior al 5% en rendimiento.

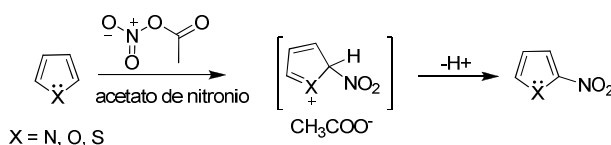
En el caso del pirrol el ataque al átomo de nitrógeno está inhibido dado que no se produce deslocalización de la carga en el intermedio de reacción. El pirrol es muy reactivo frente a electrófilos. Con bromo en etanol a 0°C se produce 2,3,4,5-tetrabromopirrol, con cloruro de sulfuro (SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en dietiléter a 0°C produce 2-cloropirrol.

El tiofeno es el único de los heterociclos de cinco miembros que permite la reacción de Friedel-Crafts.

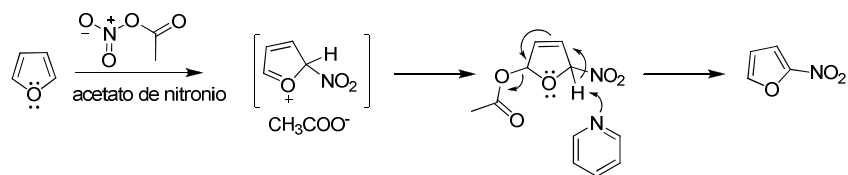


Las reacciones de nitración, alquilación y acilación de Friedel-Crafts no pueden darse directamente en el pirrol o furano puesto que la presencia de un ácido fuerte de Lewis provoca la descomposición del ciclo. Sin embargo, es posible llevar a cabo estas reacciones en medios de reacción más suaves.

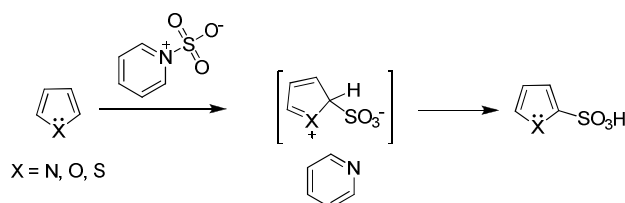
1.- **Nitración.** Se lleva a cabo con acetato de nitronio que puede sintetizarse a partir de anhídrido acético y ácido nítrico.



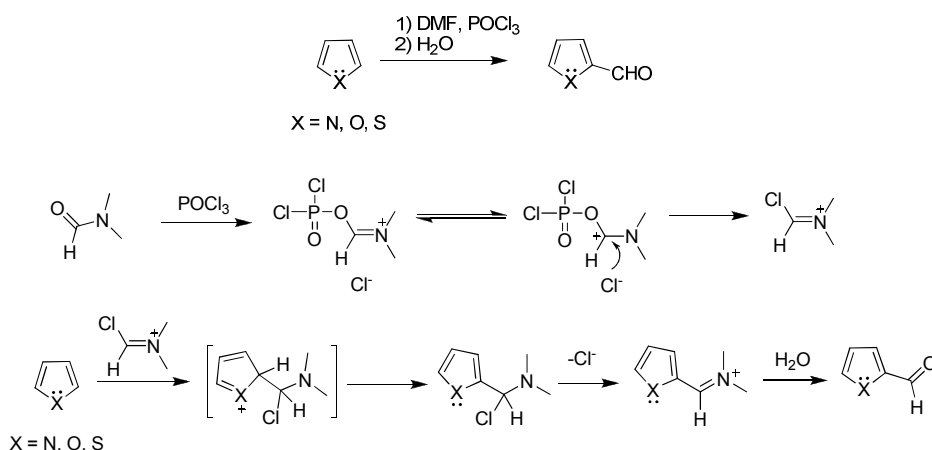
En el caso del furano, más sensible a nucleófilos es necesario llevar a cabo la reacción en presencia de piridina. También tetrafluorato de nitrónio, cuyo contraión no es nucleófilo.



2.- *Sulfonación*. No es posible utilizar directamente ácido sulfúrico fumante (oléum,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{SO}_3$ ) por lo que se utiliza *N*-sulfonato de piridinio.

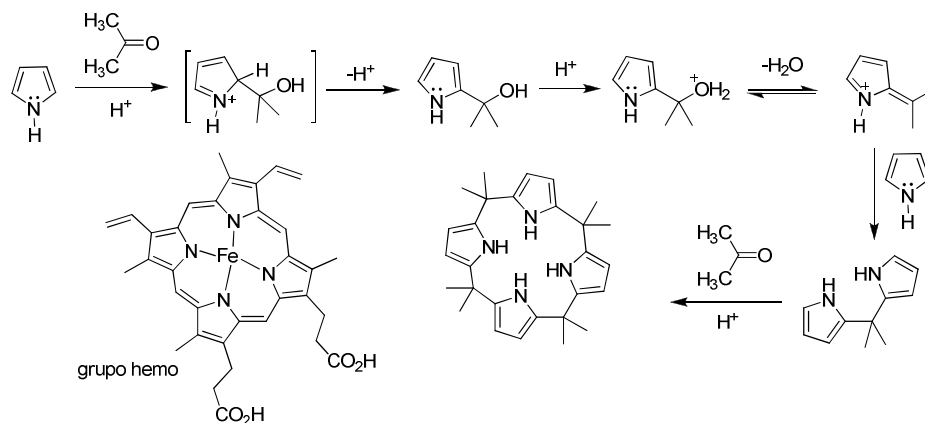


3.- *Alquilación y acilación*. La **reacción de Vilsmeier** ( $\text{POCl}_3$ , *N,N*-dimetilformamida) proporciona derivados formilados en la posición C-2.



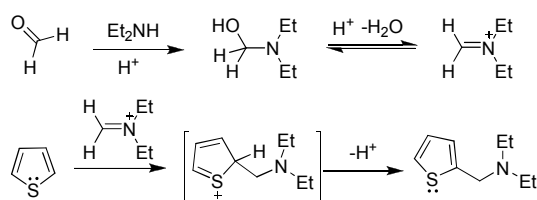
Durante la reacción se forma una imina que rápidamente hidroliza para generar el correspondiente carbonilo. Éste grupo funcional introduce nueva reactividad en la estructura cíclica.

Al tratarse de heterociclos  $\pi$ -excedentes podría pensarse en la adición a carbonilos activados con ácidos. Esta reacción no se da en furanos. El pirrol reacciona con aldehídos y cetonas en presencia de ácido para formar de resinas, polímeros lineales. En el caso de la reacción con acetona se observa la formación de estructuras cíclicas aun cuando desde un punto de vista entrópico la reacción no sea favorable.

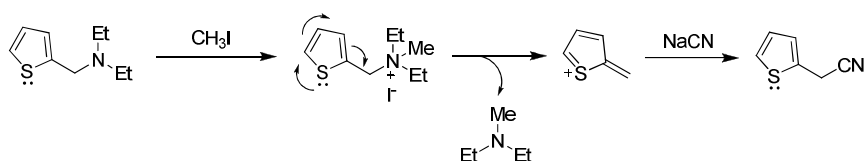


Esta reacción es muy útil para preparar **porfirinas**, estructuras compuestas por un anillo tetrapirrólico con sustituyentes laterales y un átomo metálico en el centro, unido mediante cuatro enlaces de coordinación. Se encuentran en la clorofila (átomo metálico,  $Mg^{2+}$ ) y en el grupo hemo (átomo metálico,  $Fe^{2+}$ ). Para sintetizar estas estructuras se debe partir de pirrol con formaldehído en medio ácido o la síntesis previa de 2-hidroximetilpirrol.

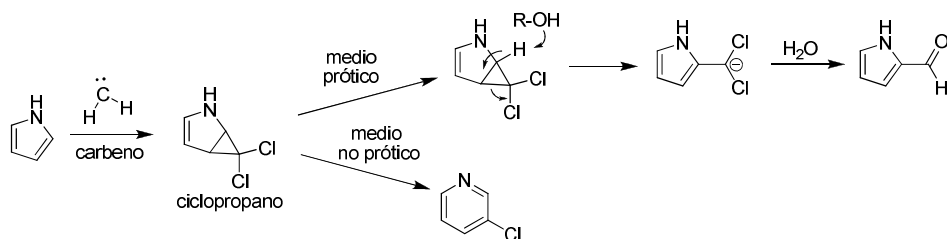
La **reacción de Mannich** se da en los tres heterociclos. Se trata de una reacción que consiste en la aminometilación de un compuesto empleando como reactivos formaldehído (en general un compuesto carbonílico no enolizable) y amoníaco o una amina primaria o secundaria, y catálisis ácida.



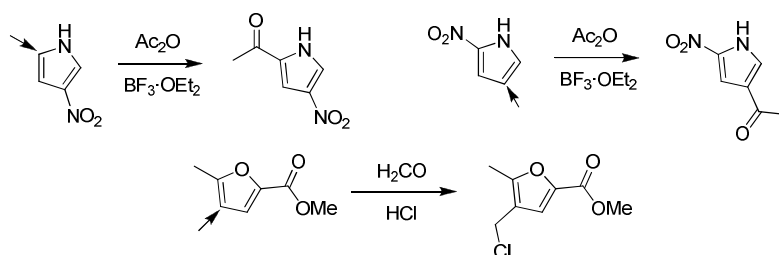
El producto final, dialquilaminometil, puede continuar reaccionando en presencia de un agente alquilante. La presencia del heteroátomo tiende a la eliminación del amonio formado (buen grupo saliente). El producto de eliminación tipo Hoffman puede adicionar nucleófilos.



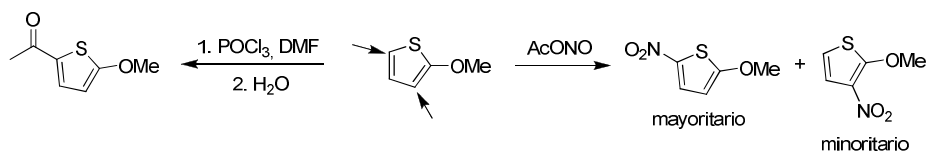
En presencia de carbenos, el pirrol reacciona dependiendo del disolvente. En medio no prótico da a lugar a piridinas mientras en medio prótico se forman 2-carboxialdehidos. El carbeno es una especie química muy reactiva por lo que se adiciona rápidamente a dobles enlaces. Puede encontrarse en estado singlete ( $2 e^-$  en un orbital  $sp^2$ ) o triplete (un  $e^-$  en un orbital  $sp^2$  y otro en el orbital p). El carbeno puede formarse a partir de cloroformo en medio básico ( $Me_3COK$ ) o mediante la descomposición térmica o fotoquímica de cetenas o diazometano.



La reacción de sustitución electrófila en anillos sustituidos sigue siendo regioselectiva en función de grupos electrón atrayente o donante. La presencia de grupos electrón atrayente hace que los ciclos sean menos  $\pi$ -excedente y por lo tanto menos reactivos frente a electrófilos.

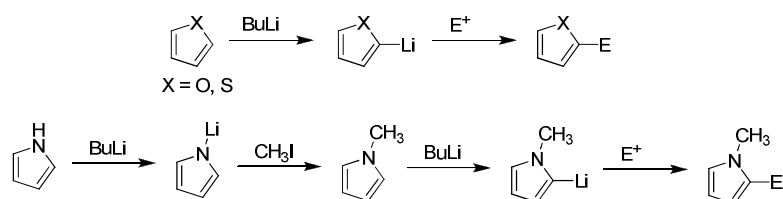


Los sustituyentes dadores orientan a para y orto mientras los sustituyentes desactivantes orientan a meta.

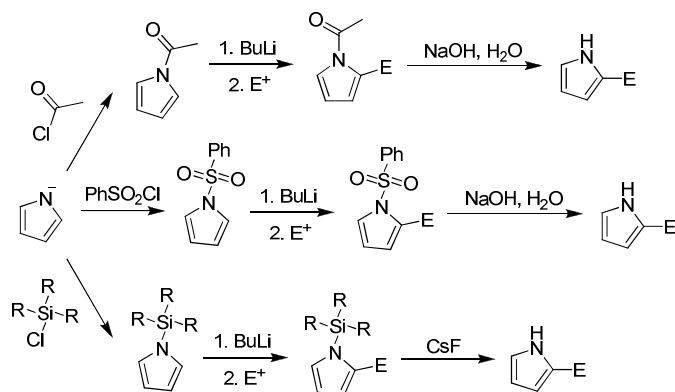


## 2.4. Reacciones de formación de aniones

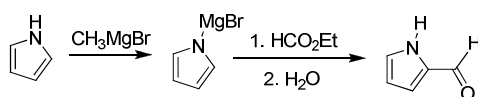
La presencia de bases fuertes permite la formación de especies iónicas en el anillo con regioselectividad en C-2. En el caso de pirrol se produce la desprotonación en el nitrógeno, átomo más electronegativo.



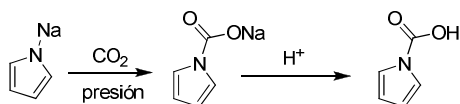
La diferencia entre el pirrol, el tiofeno y el furano reside en el par de electrones del nitrógeno no involucrado en la aromaticidad del ciclo en el anión. Aunque se trata de un ácido débil (pKa 17.7, inferior a la pirrolidina, pKa 27) puede desprotonarse en medio básico fuerte. Esto permite la formación de enlaces N-C, N-S y N-Si que pueden ser eliminados en ciertas condiciones actuando como grupos protectores.



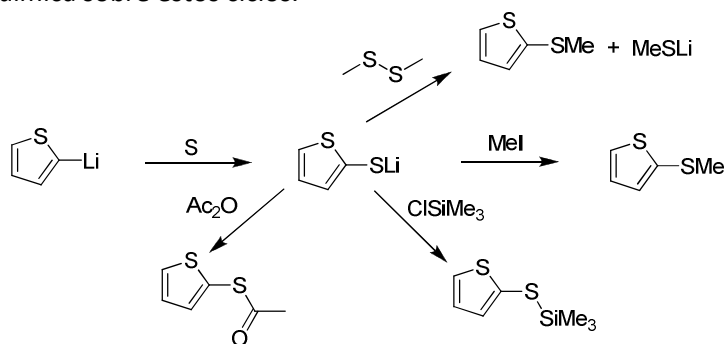
Cuando tenemos sales de Li, Na o K, (electrófilos fuertes) se forma una sal iónica dado que los electrones se encuentran en el orbital  $sp^2$  del nitrógeno. En el caso de sales de Mg, al ser más blando, el ataque se da en posición C-2.



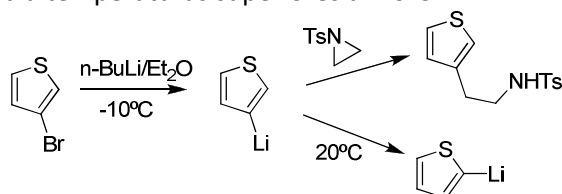
El anión del pirrol puede dar la **reacción de carboxilación de Kolbe** con  $CO_2$  a alta presión en una autoclave.



Los aniones de tiofeno permiten la adición de azufre al anillo lo que permite incrementar la química sobre estos ciclos.



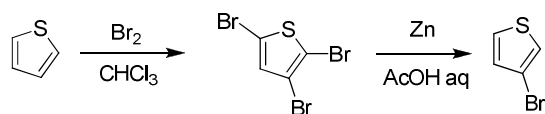
La reacción de transhalometilación se da en tiofeno pero se observan dos complicaciones: migración del halógeno catalizada por base y apertura de ciclo. La isomerización se observa a temperaturas superiores a  $-40^\circ C$ .



El tratamiento de polihalogenotiofenos con zinc en medio ácido produce la eliminación selectiva del  $\alpha$ -halógeno. El mecanismo supuesto de la reacción involucra una transferencia de

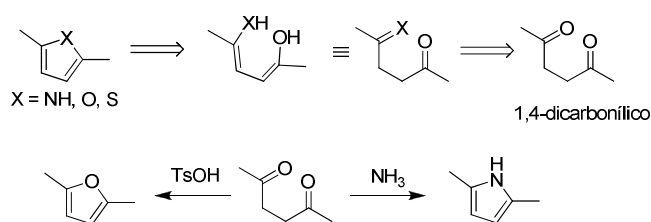


electrón desde el metal hacia el tiofeno y posterior eliminación del halógeno en la posición donde se estabiliza la carga negativa, normalmente en la posición C-2.

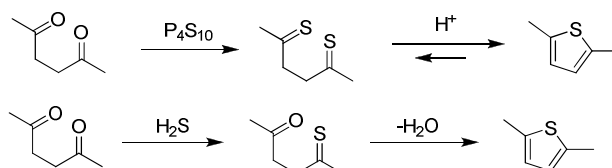


## 2.5. Síntesis de heterociclos de cinco miembros. Pirrol, furano y tiofeno

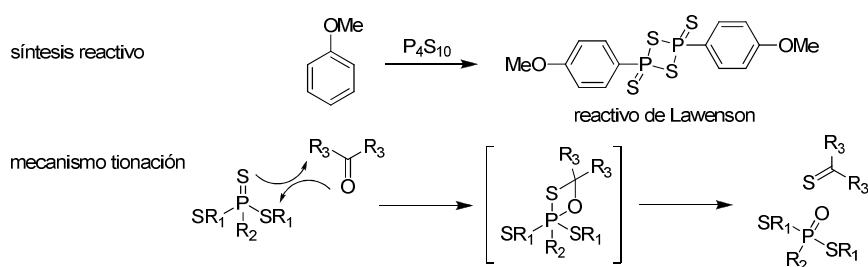
La principal ruta sintética de pirrol, furano y tiofeno se basa en la **reacción de Paal-Knorr**. A partir de la retrosíntesis de estos ciclos puede apreciarse como la síntesis parte de compuestos 1,4-dicarbonílicos.



La síntesis de tiofenos requiere un agente sulfurante que suele funcionar también como deshidratante, por ejemplo el pentasulfuro de fósforo,<sup>1</sup> el **reactivo de Lawesson**, o sulfuro de hidrógeno.



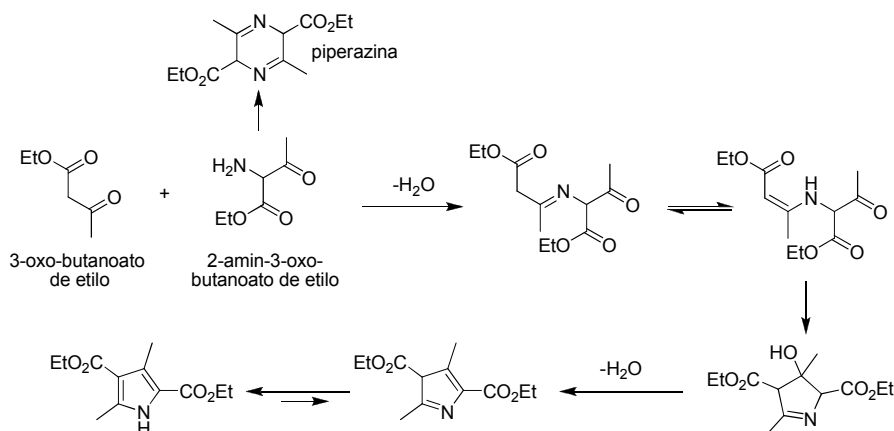
El reactivo de Lawesson actúa como agente tionante frente a ésteres, amidas, cetonas y aldehídos mediante el intercambio de azufre del reactivo por oxígeno del compuesto. También permite la transformación de alcoholes en tioles.



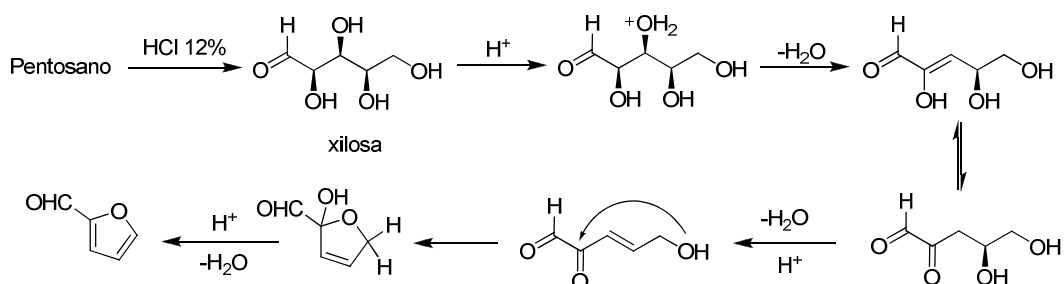
La síntesis de Paal-Knorr son muy versátiles puede llevarse a cabo con cualquier carbonilo de alquilo, arilo y éster. Sin embargo está limitada por la disponibilidad de los derivados 1,4-dicarbonílicos.

<sup>1</sup> Pentasulfuro de fósforo es el compuesto inorgánico con la fórmula  $P_4S_{10}$ . Este sólido de color amarillo es el uno de los dos sulfuros de fósforo de valor comercial. El pentasulfuro de fósforo se obtiene por la reacción de fósforo blanco líquido con azufre por encima de  $300^\circ\text{C}$ . La primera síntesis de  $P_4S_{10}$  fue llevada a cabo por Berzelius en 1843 y utilizaba este método. Alternativamente, el  $P_4S_{10}$  se puede formar por reacción de azufre elemental o pirita,  $FeS_2$ , con ferrofósforo,  $Fe_2P$ .

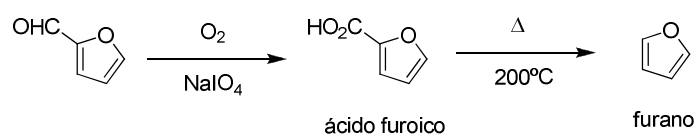
La **síntesis de Knorr** es una variante de esta reacción para la síntesis de pirroles donde se parte de 2-amino cetonas con un ester activado como acetoacetato de etilo. El problema de esta reacción es la autocondensación de la amino cetona para dar piperazinas.



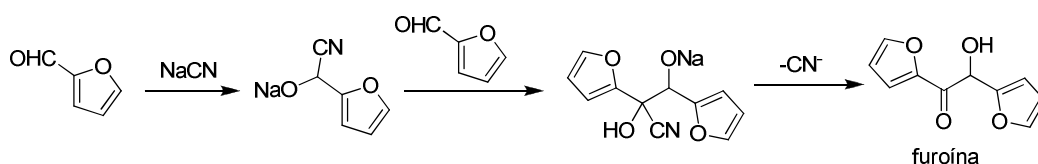
El derivado 2-formilfurano (2-furaldehído) se sintetiza industrialmente a partir de polisacáridos presentes en la cascarrilla de semillas como avena, arroz o maíz que al degradarse por acción química o bacteriana generan pentosas (pentosanos). Por ello el 2-furaldehído se encuentra en sustancias con alto contenido en azúcares y que han sufrido degradación térmica como mieles sobrecalentadas por lo que se encuentra sujeto a regulación su contenido en alimentos.



Industrialmente a partir de 2-furaldehído se obtiene el furano por oxidación a ácido furoico y posterior descarboxilación térmica.

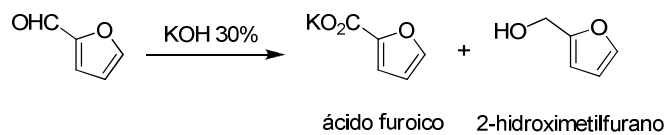


También se utiliza como materia prima para obtener otros compuestos químicos como la furoína mediante la adición de cianuro sódico. En esta reacción el cianuro no actúa como catalizador al depender la velocidad de la reacción de la concentración de sustrato y cianuro (orden 3).

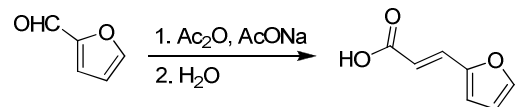


Otras reacciones útiles para modificar el 2-furaldehído son la **reacción de Cannizaro** y la **reacción de Perkin** que permiten transformar los sustituyentes en el anillo.

### Reacción de Cannizzaro



### Reacción de Perkin



## Problemas

- 1.- Proponer una ruta sintética para la cis-jasmona (3-metil-2-(2-pentenil)-ciclopent-2-en-1-ona) a partir de 2-metilfurano por tratamiento con a) BuLi; b) cis-1-bromo-3-hexeno; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH. Proponer un mecanismo de reacción para cada paso.
- 2.- El tratamiento de 2-metoxifurano en ácido acuoso produce una mezcla de ácido 4-hidroxibut-2-enoico y 3-formilpropionato de metilo. Justificar la producción de la mezcla de productos.
- 3.- La reacción de pirrol con hidroxilamina en EtOH y HCl aq da a lugar a la formación de succinaldehído. Sugerir un mecanismo de esta reacción.
- 4.- Deducir la estructura del producto (e intermedios de reacción) formado por la secuencia de reacción de pirrol con los siguientes reactivos: 1) NHMe<sub>2</sub> en HCOH y AcOH; 2) CH<sub>3</sub>I; 3) piperidina en EtOH y calor. El producto final tiene por fórmula molecular C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>.