

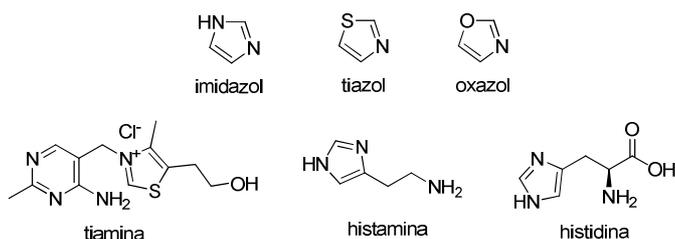
La regioselectividad de la  $S_EAr$  puede entenderse comparando las posiciones relativas de los heteroátomos y su influencia sobre el ciclo, activado sobre posiciones  $\alpha$ -pirrol y desactivado sobre posiciones  $\alpha$  y  $\gamma$ -piridina.

Los azoles son sistemas cíclicos aromáticos como muestran sus distancias de enlace. Las formas resonantes en el caso de imidazol y pirazol, revelan una especialmente favorable donde las cargas están situadas en los heteroátomos.



## 4.2. Imidazol, tiazoles y oxazoles: reactividad y síntesis.

Los tres compuestos 1,3-azoles, imidazol, tiazol y oxazol, son muy estables y no se autooxidan. Oxazol y tiazol son solubles en agua y presentan olor similar a piridina. Imidazol es sólido a temperatura ambiente con una temperatura de ebullición muy superior a los otros azoles: imidazol (256°C), tiazol (119°C), oxazol (69°C), debido a la fuerte asociación dipolar resultante del permanente separación de cargas en imidazol (5.6 D, oxazol 1.4 D y tiazol 1.6 D) y por la facilidad de formación de enlace de hidrógeno. De los tres, el imidazol es él que tiene una mayor relevancia biológica, se encuentra en el aminoácido histidina y la hormona histamina, involucrada en las respuestas locales del sistema inmune. El anillo tiazolinio se encuentra en el centro activo de la coenzima de la vitamina B<sub>1</sub> (tiamina).

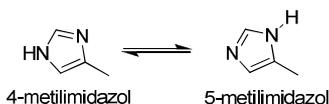


### 4.2.1. Reacción con electrófilos.

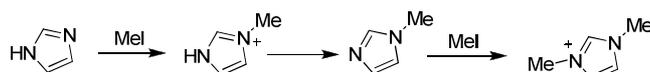
Imidazol y tiazol son estables en medio ácido fuerte con la protonación del nitrógeno en posición N-3 (sales imidazolio, tiazolio y oxazolio). Imidazol es el más básico,  $pK_a = 7,1$ , de los tres (oxazol,<sup>1</sup>  $pK_a = 0.8$ ; tiazol,  $pK_a = 2.5$ ) debido a la presencia de los dos nitrógenos que contribuyen de igual forma a la estabilización de la carga. Esto hace que el imidazol participe con facilidad en la formación enlaces de hidrógeno tanto aceptor como dador e intervenga en sistemas biológicos como intermedio para la transferencia de protón.

<sup>1</sup> La particular baja basicidad del oxazol se puede entender considerando el efecto inductivo del oxígeno.

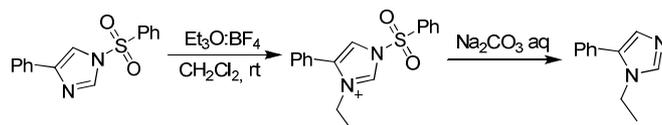
Los imidazoles que presentan hidrógeno unido a nitrógeno están sujetos a tautomerismo. En algunos casos como en ciclos no simétricos puede llevar a confusión como en 4- y 5-metilimidazol.



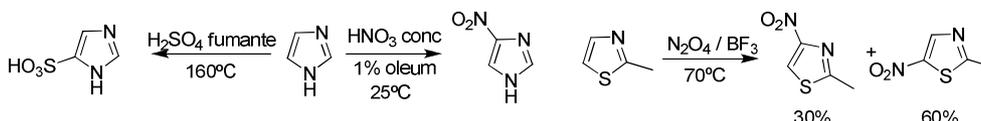
Los 1,3-azoles reaccionan con facilidad con haluros de alquilo a través del nitrógeno imino. Las velocidades relativas son 1-metilimidazol:tiazol:oxazol, 900:15:1. En el caso de imidazol al presentar un enlace N-H, el intermedio de reacción puede perder el protón y regenerar el nitrógeno imino que puede alquilarse en un segundo proceso. Este último paso, el proceso de formación de la sal cuaternaria es difícil de evitar.



Las alquilaciones de oxazoles o imidazoles con grupos atrayentes de electrones unidos al nitrógeno, son menos reactivas y necesitan de reactivos más potentes como una sal de Meerwein. En el caso de fenilsulfonil o acetil imidazoles la hidrólisis regenera el anillo de imidazol.

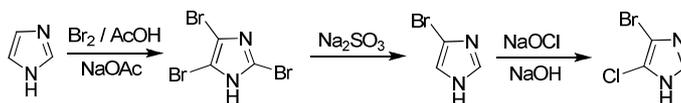


**Nitración.** Imidazol es mucho más reactivo frente a la nitración que tiazol y la reacción transcurre a partir de la sal. Tiazol no reacciona con ácido nítrico a 160°C. Sin embargo, metiltiazoles están lo suficientemente activados para llevar a cabo la sustitución preferentemente en C-5.

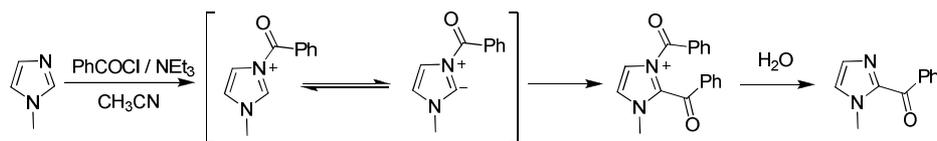


**Sulfonación.** En esta reacción también imidazol es más reactivo que tiazol aunque necesita de una mayor temperatura para formar el ácido sulfónico correspondiente.

**Halogenación.** Imidazol puede ser halogenado con facilidad, para obtener monohalogenación es necesario llevar a cabo una segunda reacción de reducción del producto trihalogenado.

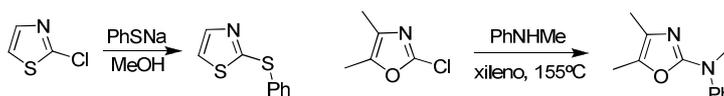


**Acilaciones.** Las acilaciones de Friedel-Crafts no se observan en azoles debido a la interacción del nitrógeno básico con el catalizador ácido de Lewis. Si se observan en *N*-metilimidazoles por reacción con cloruros de ácidos en presencia de  $\text{NEt}_3$ . La sustitución se produce a través de la formación de un iluro de *N*-acilimidazolio.



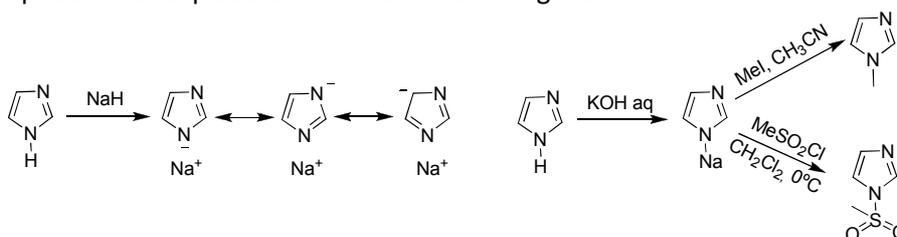
#### 4.2.2. Reacción con nucleófilos.

Los 1,3-diazoles no muestran la reactividad frente a nucleófilos que sí presenta piridina que también posee el grupo C=N en el ciclo. En general, frente a nucleófilos predomina la reacción de apertura de ciclo. Si hay halógeno en la posición C-2 se observa la sustitución nucleófila.

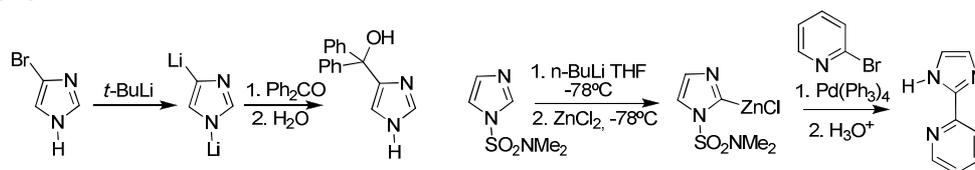


#### 4.2.3. Reacciones con bases.

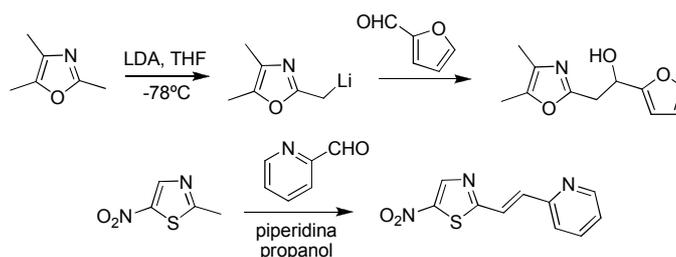
El pKa del hidrógeno N-H del imidazol es 14.2, más ácido que el pirrol (pKa = 17.5) debido a un estabilización adicional por la presencia del segundo nitrógeno. Las sales de imidazoles pueden ser alquiladas o aciladas en el nitrógeno.



Las reacciones de desprotección con bases fuertes en oxazoles, tiazoles y N-metilimidazoles tienen lugar preferentemente en C-2 y si esta posición está bloqueada, en C-5. Se puede llevar a cabo la metalación en otras posiciones mediante intercambio metal-halógeno.

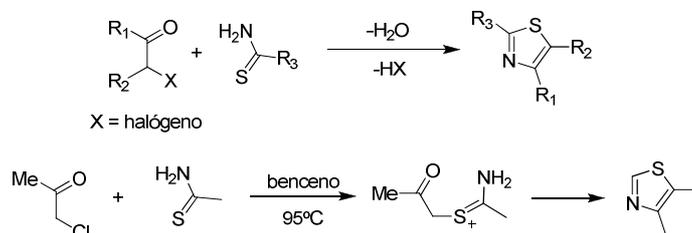


Los hidrógenos en las posiciones 2-alcílicas son suficientemente ácidos para desprotonarse con una base fuerte. Los compuestos metilados en las cadenas laterales pueden ser utilizados para reaccionar con electrófilos. La presencia de un grupo nitro en C-5 aumenta la reactividad permite reacciones en condiciones tan suaves como catálisis básica.

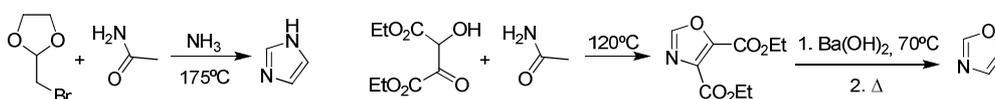


#### 4.2.4. Síntesis de 1,3-azoles.

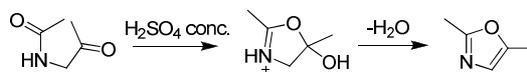
La reacción de compuestos  $\alpha$ -halocarbonílicos con otras unidades que contengan heteroátomos representa la forma más simple de sintetizar estos ciclos. La síntesis de Hantzsch de tiazoles representa un ejemplo de esta reactividad. La tioacetamida proporciona el heteroátomo de azufre y de nitrógeno.



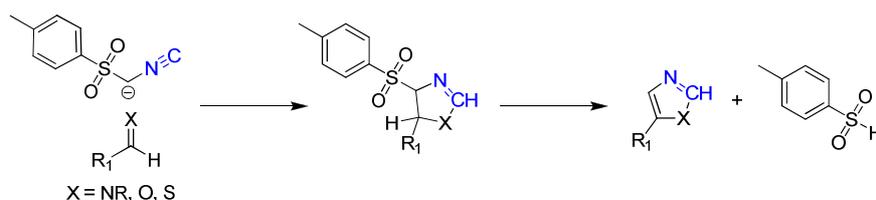
Imidazol puede sintetizarse a partir de etilenacetal de bromoetanal en presencia de amoníaco y formamida. Oxazol a su vez, puede obtenerse de hidroxiceto-4,5-diésteres con formamida y posterior hidrólisis y descarboxilación.



El método clásico para obtener oxazoles es la síntesis de Robinson-Gabriel que consiste en la deshidratación de compuestos 1,4-dicarbonílicos que contienen nitrógeno o azufre.

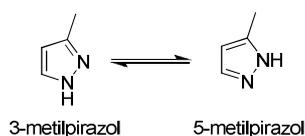


Los isocianatos pueden ser convertidos en 1,3-azoles. A partir de aldehídos se obtienen oxazoles, con disulfuro de carbono se produce tiazoles y con iminas, imidazoles. El reactivo más usado es el TOSMIC (tosilmetilisocianato).

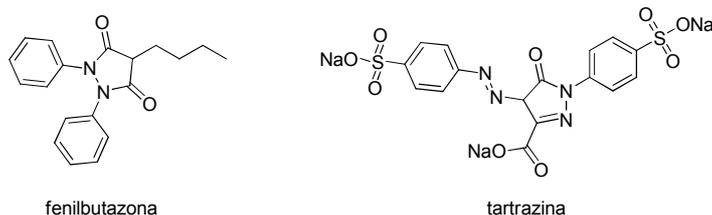


#### 4.3. Pirazol, isooxazol, isotiazol: reactividad y síntesis.

Las propiedades de 1,2-diazoles, pirazol, isotiazol e isoxazol se pueden entender comparándolas con los 1,3-diazoles. El pirazol, al igual que imidazol, es el que tiene una temperatura de fusión y ebullición más alta de los tres 1,2-diazoles (pirazol, 187°C; isoxazol, 114°C y isotiazol, 95°C). Éstos son parcialmente solubles. Se observa un rápido tautomerismo en el pirazol que facilita la conversión de isómeros de sustituyentes en posiciones 3 y 5.



El anillo de pirazol se encuentra en la fenilbutazona, compuesto que se ha utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento paliativo de la artritis aguda. También se observa en los colorantes alimentarios derivados de la tartrazina.

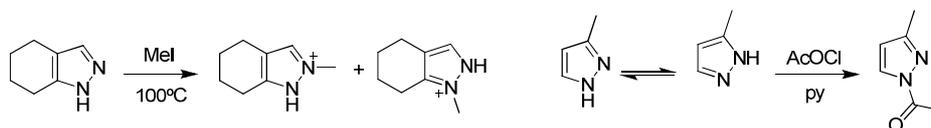


#### 4.3.1. Reacción con electrófilos.

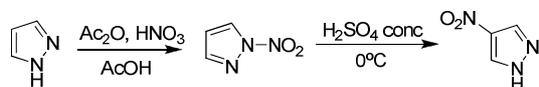
La presencia de los dos nitrógenos vecinos en el pirazol reduce la basicidad del nitrógeno básico (C=N) como ocurre en los casos de hidracina y hidroxilamina ( $pK_a$  ( $NH_3$ ) = 9.3;  $pK_a$  ( $NH_2NH_2$ ) = 7.9;  $pK_a$  ( $NH_2OH$ ) = 5.8). Por ello pirazol ( $pK_a$  = 2.5) es menos básico que imidazol ( $pK_a$  = 7.1). Isotiazol ( $pK_a$  = -0.5) y isoxazol ( $pK_a$  = -3.0) no son básicos.



Relacionado con la reducción de basicidad está el hecho de que estos ciclos son más difíciles de cuaternizar. Isotiazol requiere de reactivos fuertes como haluros de bencilo y sales de Meerwein. Las sales de isoxazolio son susceptibles de apertura de anillo en presencia de nucleófilo. La acilación de los 1,2-diazoles se suele llevar en presencia de una base débil como piridina y se inicia con la acilación del nitrógeno de azometeno seguida de desprotonación.



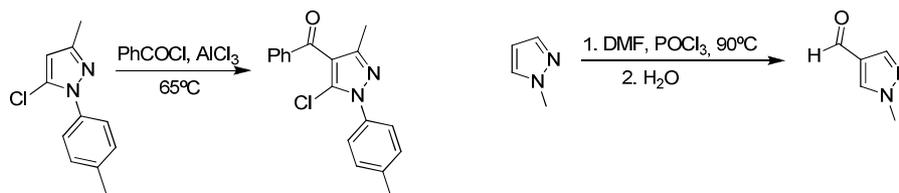
**Nitración.** Pirazol e isotiazol se nitrán con facilidad en la posición C-4. Isoxazol menos reactivo no llega a nitrarse excepto si hay sustituciones que activa en anillo; 3-metilisoxazol se nitra en posición C-4. En presencia de reactivos suaves como acetato de nitronio se observa la nitración en N-2 que en presencia de ácido y baja temperatura isomeriza a C-4.



**Sulfonación.** Pirazol e isotiazol se sulfonan con facilidad en la posición C-4 en condiciones clásicas (ácido sulfúrico fumante).

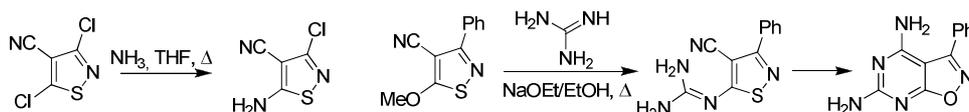
**Halogenación.** Solamente en el caso de pirazol obtienen 4-halopirazoles bajo condiciones controladas. En el caso de los otros dos ciclos las reacciones transcurren con bajos rendimientos.

**Acilación.** Solo pirazol N-sustituidos puede acilarse en condiciones de Friedel-Crafts con rendimientos aceptables.



#### 4.3.2. Reacción con nucleófilos.

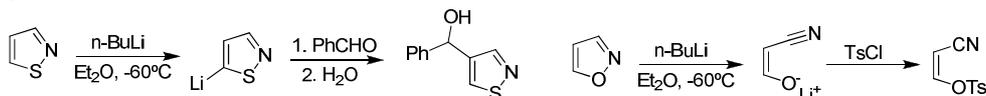
Los 1,2-diazoles no suelen reaccionar con nucleófilos con desplazamiento de hidrógeno. Este tipo de reacción está limitado a desplazamiento de grupo saliente en posición C-5 si está activado por sustituyente atractores de electrones en C-3.



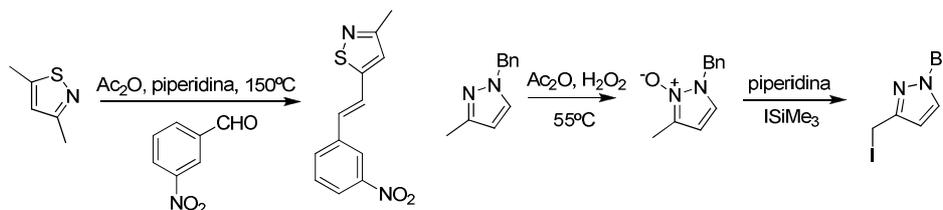
#### 4.3.3. Reacciones con bases.

El pKa del hidrógeno N-H de pirazol es 14.2, más ácido si lo comparamos con pirrol. La base conjugada, el anión pirazolilo presenta dos formas resonantes con igual peso. La alquilación de la base dará por tanto adición en uno de los nitrógenos con igual proporción.

En el caso de isotiazol se observa la metalación en C-5, posición estabilizada por la presencia del heteroátomo en posición vecina. En el caso de isoxazol, se produce la apertura de ciclo.

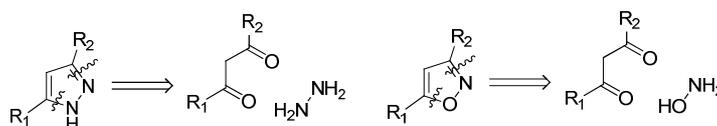


Los 1,2-diazoles presentan hidrógenos ácidos en los sustituyentes alquílicos en las posiciones C-5 y no en C-3. Es por tanto hacer reaccionar selectivamente la posición C-5 frente a la C-3. En el caso de pirazoles se puede funcionalizar la posición C-3 a través del intermedio N-óxido.



#### 4.2.4. Síntesis de 1,3-azoles.

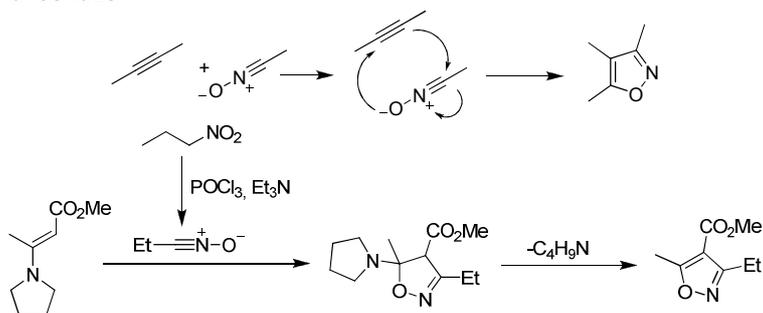
Tiazol puede sintetizarse de forma directa a partir de propargil aldehído y tiosulfato sódico con un bajo rendimiento. Pirazoles y oxazoles pueden obtenerse a partir de la condensación de compuestos 1,3-dicarbonilos con hidracina y hidroxiamina respectivamente.



Si se parte de  $\beta$ -ceto-esteres se pueden sintetizar pirazolonas o isoxazolonas. De igual forma  $\beta$ -cetonitrilos con hidrazonas dan a lugar a la formación de aminopirazoles.

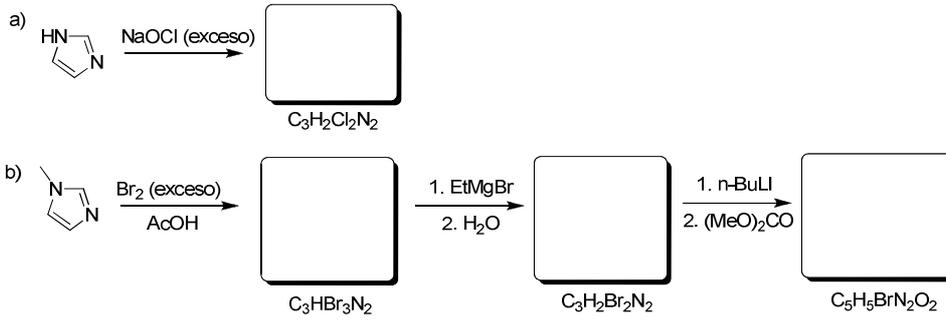


Los isooxazoles pueden obtenerse mediante cicloadiciones 1,3-dipolares a partir de óxidos de nitrilos. Estos se obtienen mediante reacción de deshidratación de compuesto nitro ( $R-CH_2-NO_2 \rightarrow R-C \equiv N^+-O^- + H_2O$ ) o deshidrohalogenación de clorooximas ( $RC(Cl)=NOH \rightarrow R-C \equiv N^+-O^- + HCl$ ). La adición a dobles enlaces forma dihidro-isoxazoles que debe ser oxidado posteriormente a isoxazol.

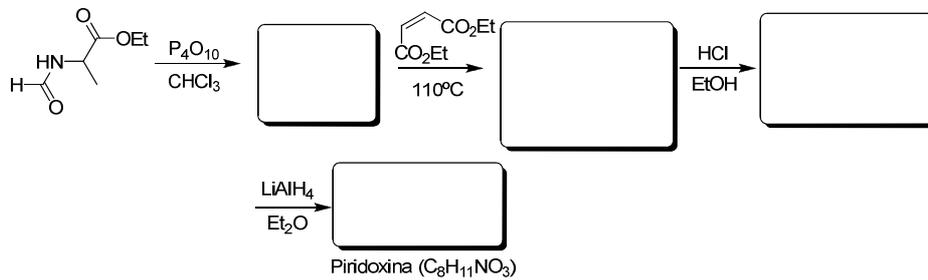


**Problemas**

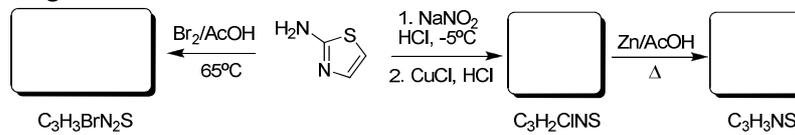
1.- Sugerir las estructuras para los siguientes productos halogenados:



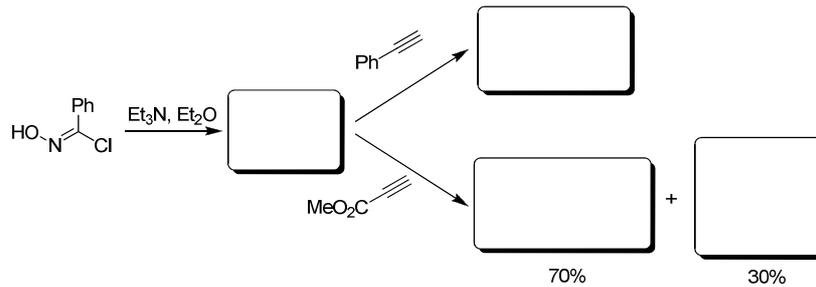
2.- Completa la siguiente síntesis de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>).



3.- Completa la siguiente secuencia de reacciones:



4.- Completa la siguiente secuencia de síntesis:



5.- Escribir las estructuras de los intermedios para la síntesis de bis(acetoximetilfurano):

