

# AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

---

## Capítulo 5. Heterociclos aromáticos de seis miembros.

### Bibliografía

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

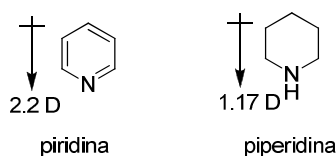
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

### Contenido

Heterociclos aromáticos de seis eslabones. Piridina: propiedades. Reacción de sustitución electrofílica aromática. Reacción de sustitución nucleofílica. Reacciones con cuaternización sobre el nitrógeno. Reacciones de alquilpiridina.

### 4.1. Piridina: propiedades.

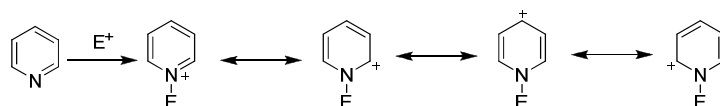
La estructura de piridina es completamente análoga a la del benceno en la cual se ha intercambiado un CH por un N. Sin embargo, este cambio introduce modificaciones en las propiedades químicas y físicas del ciclo. La primera es que la estructura no es un hexágono perfecto debido a que el enlace C-N es más corto que el enlace C-C. Se produce la sustitución de un hidrógeno por un par electrónico solitario en el plano de la molécula (no pertenece al sistema  $\pi$ ) y que es responsable de las propiedades básicas de la piridina. La diferencia de electronegatividad entre el carbono y el nitrógeno provoca la aparición de un fuerte dipolo permanente (2.2 D) mayor que en la estructura saturada piperidina (1.17 D). La presencia de estructuras resonantes con carga positiva sobre el ciclo hace que sea un heterociclo  $\pi$ -deficiente.



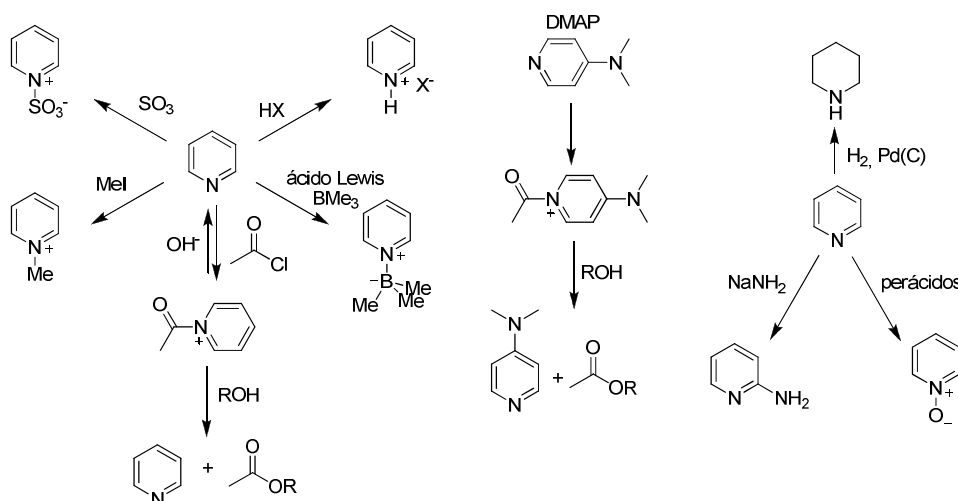
La piridina, al igual que el benceno, es un líquido incoloro a temperatura ambiente (punto de fusión  $-42^{\circ}\text{C}$ , punto de ebullición  $115^{\circ}\text{C}$ ). Es soluble en disolventes orgánicos e inorgánicos incluido el agua por lo que es difícil de eliminar del medio de reacción. Posee un olor característico que permite identificarla con claridad. La piridina fue preparada inicialmente por el científico escocés Thomas Anderson a partir del calentamiento a altas temperaturas de huesos de animales. Debido a su inflamabilidad, Anderson llamó a la nueva sustancia piridina, del griego πυρος (pyros) que significa fuego. El sufijo -idina se le suma de

acuerdo a la nomenclatura química de la época para indicar que un carbono del ciclo contiene un átomo de nitrógeno.

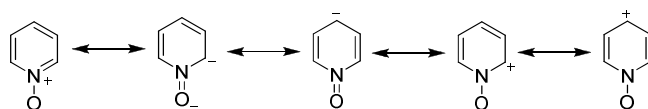
La presencia del par electrónico libre hace que la piridina presente propiedades básicas aunque débil ( $pK_a$  5.2) de tal manera que reacciona con ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis y otros electrófilos para formar la **sal de piridinio**, en el cual el heterociclo retiene el carácter aromático.



La piridina reacciona con facilidad con electrófilos duros y blandos con facilidad. La reacción puede ser reversible o irreversible dependiendo de la fortaleza del enlace formado. En el caso del enlace N-C el proceso es irreversible para las alquilaciones mientras las acilaciones son fácilmente hidrolizables por acción de nucleófilos lo que lo hace un intermedio útil en las esterificaciones. La dificultad de eliminar la piridina del medio de reacción hace que se prefiera la 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) que requiere solo una cantidad catalítica para dar la reacción.



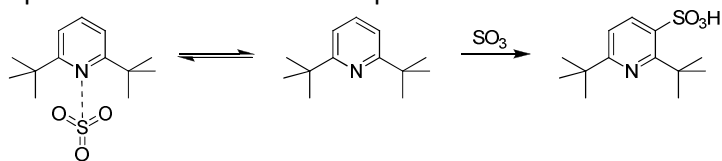
La piridina puede dar sustituciones nucleofílicas pero son necesarios nucleófilos duros como  $NH_2^-$  o carbaniones. La formación de *N*-óxidos de piridina permite invertir la reactividad sobre el anillo. Al ser la reacción reversible, los *N*-óxidos son intermedios útiles en la reactividad de piridina frente al ataque de electrófilos, regioselectiva a las posiciones 2, 4 y 6.



#### 4.2. Reacciones de sustitución electrofílica.

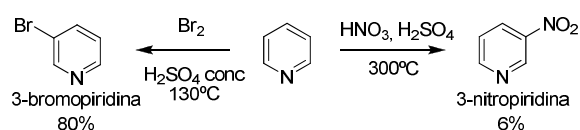
Las reacciones  $S_EAr$  son difíciles en la piridina tanto por las propiedades básicas del nitrógeno como por las propiedades electrón atrayente del mismo. El ataque directo incluso en la posición C-3 es normalmente muy lenta debido a que la concentración de piridina libre en equilibrio con la sal de piridinio es muy baja. Al mismo tiempo la generación del piridinio reduce drásticamente la reactividad frente a electrófilos. Sin embargo, en ciertas

circunstancias es posible la  $S_EAr$  en piridina como en 2,6-ditertbutilpiridina con trióxido de azufre a  $-10^\circ\text{C}$  aunque con un rendimiento no superior al 50%.

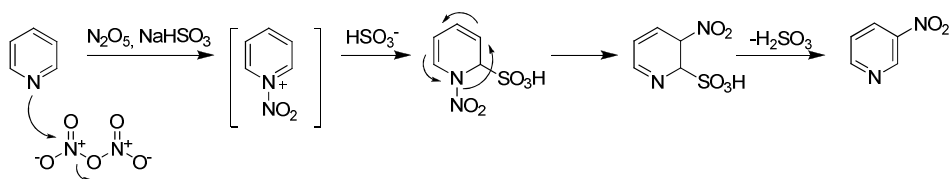


La presencia de sustituyentes voluminosos en posiciones *orto* dificulta la formación del piridinio lo que favorece la reacción de  $S_EAr$ . En piridina la orientación a *meta* es la propicia como puede verse en los intermedios de Wheland, al tratarse el nitrógeno de un sustituyente electrón atrayente.

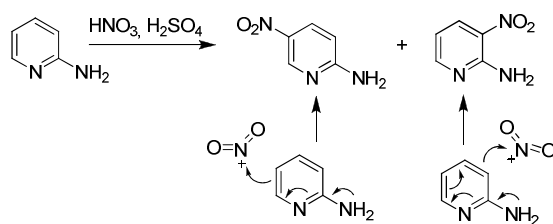
Las  $S_EAr$  directas sobre piridina son reacciones con bajos rendimientos y que necesitan de altas temperaturas.



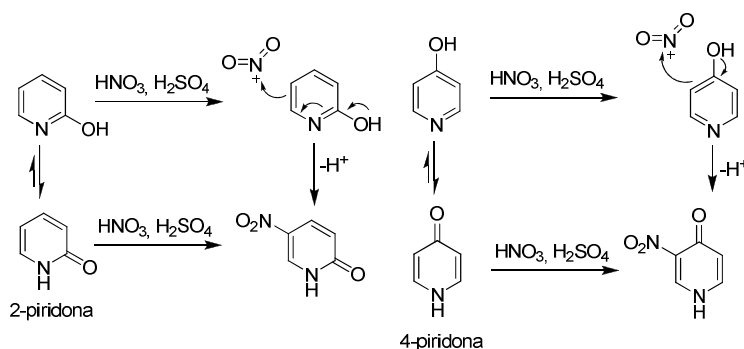
Se puede llevar a cabo la nitración en presencia de N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y NaHSO<sub>3</sub> aunque el mecanismo de la reacción no es  $S_EAr$  sino transposición 1,5.



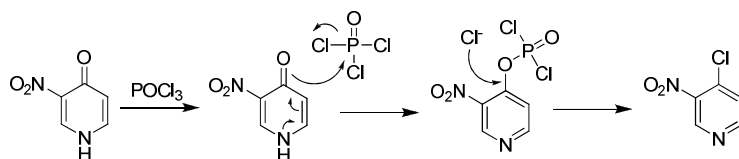
La formación del catión piridinio imposibilita la  $S_EAr$  excepto si en el anillo hay grupos dadores que propicien la reacción. La estructura del producto final viene determinada por el efecto dirigente del grupo dador.



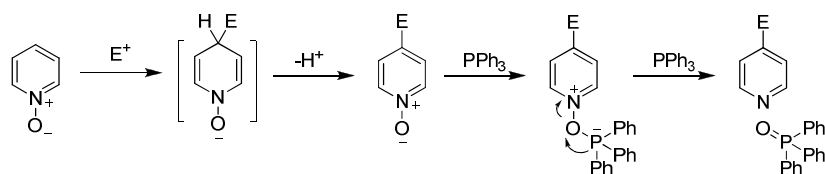
Los compuestos 2 y 4-hidroxipiridina dan fácilmente la reacción  $S_EAr$  debido a que estas moléculas están en equilibrio tautomérico con las correspondientes **piridonas**.



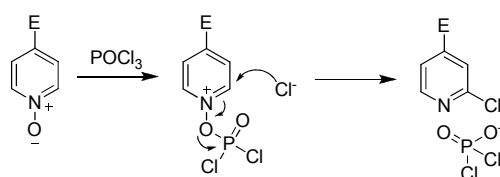
Los grupos hidroxilo en las piridonas son sustituidos con facilidad por agentes clorantes como  $\text{POCl}_3$ .



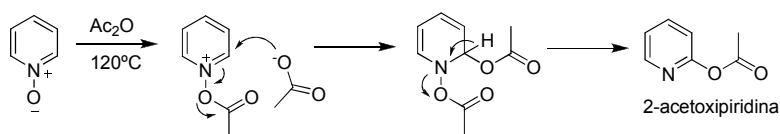
El *N*-óxido de piridina es frecuentemente usado en lugar de piridina para facilitar la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ . Los *N*-óxidos son preparados por acción de un perácido ( $\text{H}_2\text{O}_2$  en ácido acético o ácido meta-cloroperbenzoico, a MCPB) sobre la piridina. La reacción se puede revertir usando como desoxigenante la  $\text{PPh}_3$  o  $\text{PCl}_3$  (durante la reacción se forma el óxido de fosfina). Como se ha comentado la  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  se da preferentemente en posiciones 2, 4 y 6.



El empleo de oxicloruro de fosforo ( $\text{POCl}_3$ ) da a lugar a la cloración y posterior desoxigenación en un proceso por etapas.

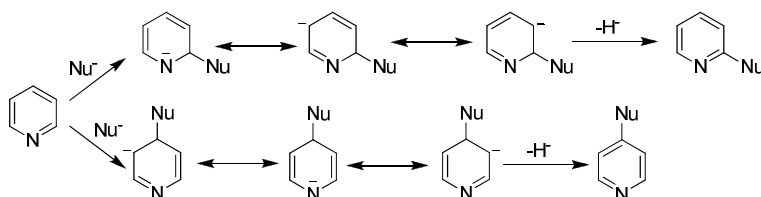


El enlace N-O en la función *N*-óxido es un enlace dativo en que el nitrógeno cede un par de electrones al oxígeno de tal forma que existe una densidad de carga negativa sobre el átomo de oxígeno. La funcionalización de este oxígeno genera una carga positiva sobre el ciclo lo que favorece la  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  en la posición C-2 con la salida del grupo sobre el nitrógeno.



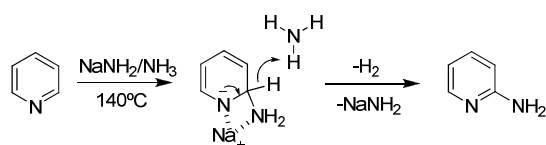
### 4.3. Reacciones de sustitución nucleófila.

El ataque de nucleófilos sobre la piridina se da preferentemente en la posición C-2 y/o en C-4 como se puede predecir de las estructuras resonantes de los intermedios de reacción.

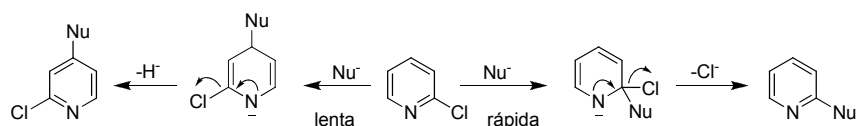


La salida de hidruro (mal grupo saliente) es la etapa lenta y por tanto limitante de la reacción. La presencia de oxígeno u otros oxidantes favorece la velocidad de reacción al facilitar la rearomatización mediante oxidación del intermedio a piridina.

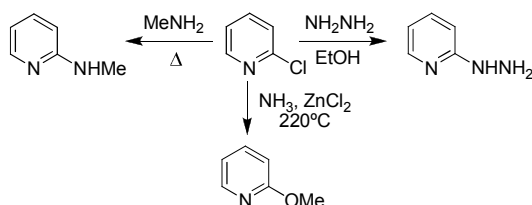
La **reacción de aminación de Chichibabin** es una reacción  $S_NAr$  en la cual se forma 2-aminopiridina. El tratamiento de piridina con amiduro sódico  $NaNH_2$  (sodamida) a  $140^\circ C$  da a lugar a la formación del producto de sustitución que actúa como base y regenera la cantidad de  $NaNH_2$  adicionada así como hidrógeno. La reacción se da regioselectivamente en posición C-2 debido a la estabilización del intermedio mediante el ión sodio.



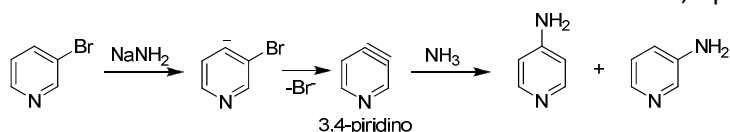
La reacción de  $S_NAr$  puede facilitarse con la presencia de grupos atrayentes de electrón y además tengan buenas propiedades como grupos salientes. Es el caso de las halopiridinas sustituidas en posiciones C-2 y C-4. La sustitución tiene preferencia en la posición del halógeno.



Las reacciones de adición-sustitución ocurren con una gran variedad de reactivos como NaOMe, PhSH, PhNHMe y  $NH_2NH_2$ .

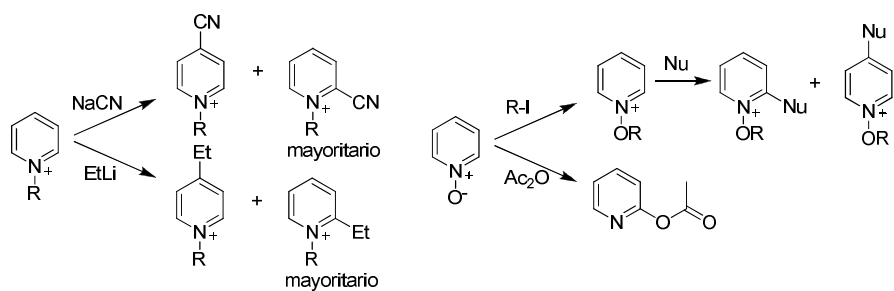


La sustitución en 3-cloropiridina no se observa excepto en el caso de 3-bromopiridina donde la reacción transcurre a través de un mecanismo  $E1cb$  con la formación de 3,4-piridino.



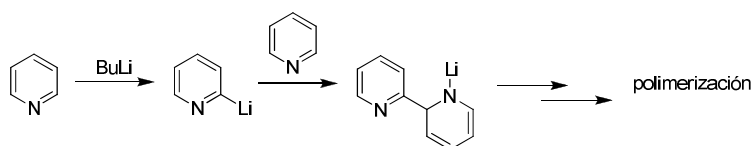
La formación de 3,4-piridino se da cuando el nucleófilo es además una base fuerte. Tanto el 3-bromo y 4-bromopiridina forman el 3,4-piridino. Sin embargo, no se obtiene el isómero 2,3-piridino por eliminación.

La reacción de  $S_NAr$  ocurre en las sales de piridinio y en el *N*-óxido con mayor facilidad debido a que nitrógeno tiene mayor carácter electrón atrayente.

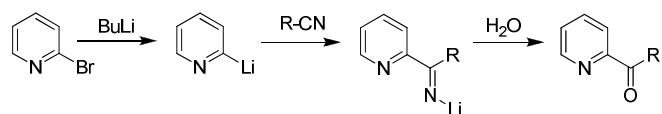


### 4.3. Reacciones de formación de organometálicos.

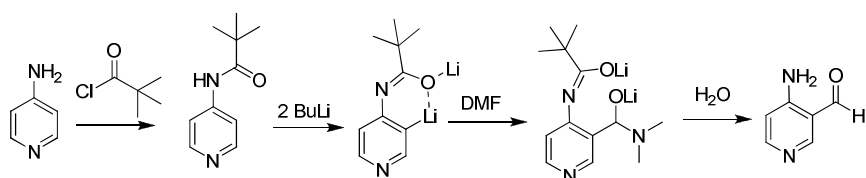
El tratamiento directo de piridina con BuLi forma el organolítico en posición C-2 pero es inestable y tiende a polimerizar debido al carácter  $\pi$ -deficiente de la piridina misma.



Las halopiridinas dan a lugar a reacciones de intercambio halógeno-metal cuando se tratan con BuLi. Estos derivados de litio se comportan de manera similar a los arilitio y compuestos de Grignard y reaccionan como nucleófilos frente a aldehídos, cetonas y nitrilos.

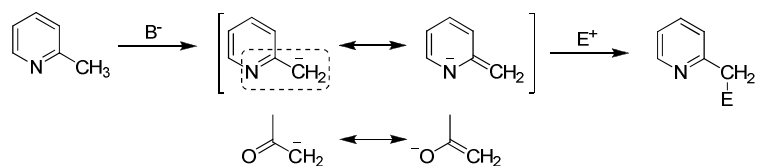


La estabilización del organolítico favorece el control de la reacción. La formación de un ciclo de seis miembros estabiliza especialmente el intermedio como en el siguiente ejemplo.

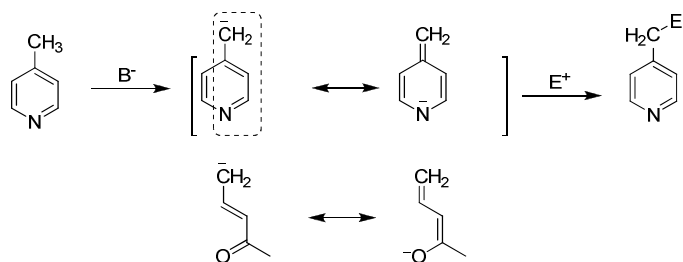


### 4.4 Reacciones de alquilpiridina.

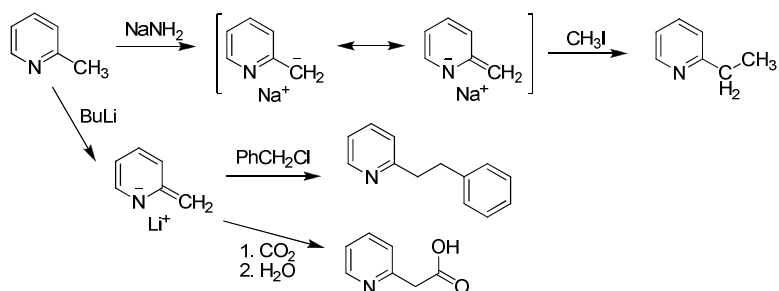
Tienen importancia sintética la formación de aniones de 2 y 4-metilpiridinas ( $\alpha$  y  $\gamma$ -picolinas). Estos aniones presentan un comportamiento similar a los aniones alfa a un carbonilo debido a la conjugación en el anillo.



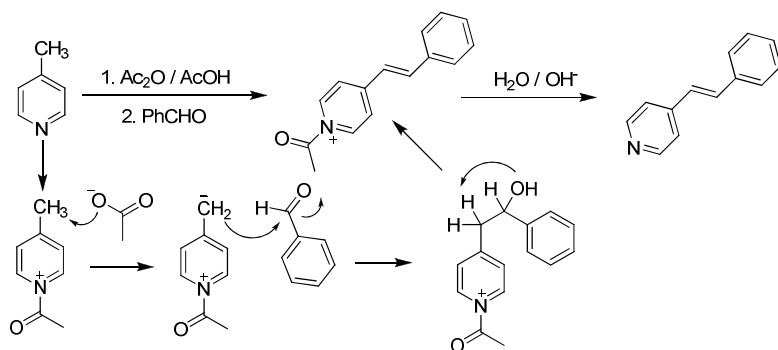
Sin embargo, la presencia del ciclo estabiliza especialmente los intermedios aniónicos de la reacción.



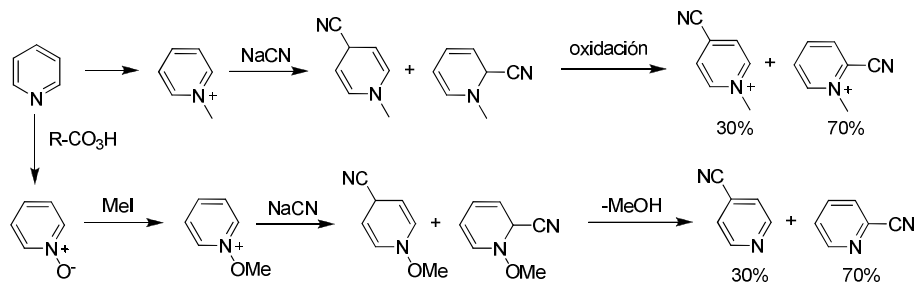
La  $\beta$ -picolina no posee la misma reactividad de formación del anión siendo más difícil su desprotonación. Necesita de una base mucho más fuerte, LDA. Esto se debe a que la posición C-3 no está en conjugación con el nitrógeno y por tanto carece de la estabilidad que proporcionan al anión.



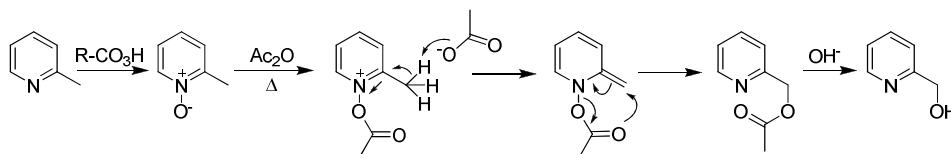
La reactividad de las picolinas también se manifiesta medio ácido. En este medio la formación del catión piridinio es el intermedio por el cual evoluciona la reacción.



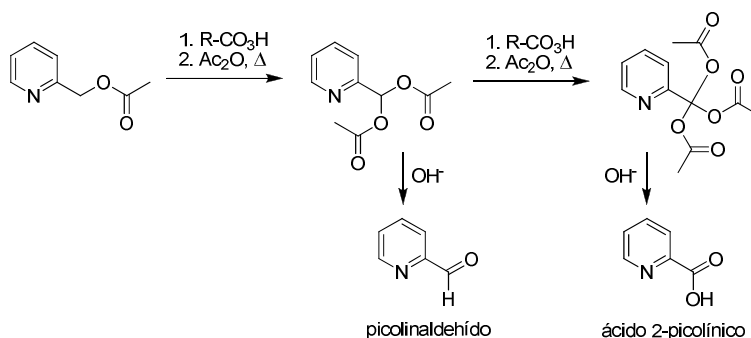
Los cationes piridinio y los *N*-óxidos de piridina también dan reacciones de  $S_NAr$ . En el primer caso no es posible regenerar la piridina libre debido a la fortaleza del enlace C-N y a que el carbanión es mal grupo saliente. La funcionalización del oxígeno del *N*-óxido si permite la recuperación de la piridina dado que el oxígeno puede estabilizar mejor la carga negativa y su carácter como grupo saliente es mayor.



Las  $\alpha$  y  $\gamma$ -picolinas se pueden fácilmente hidroxilar en el sustituyente metilo a través del intermedio sintético *N*-óxido.

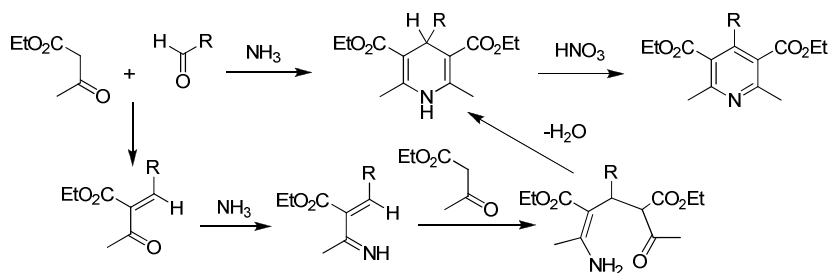


El intermedio alcohólico acetilado puede oxidarse a aldehído o ácido carboxílico con repeticiones de la misma secuencia sintética.

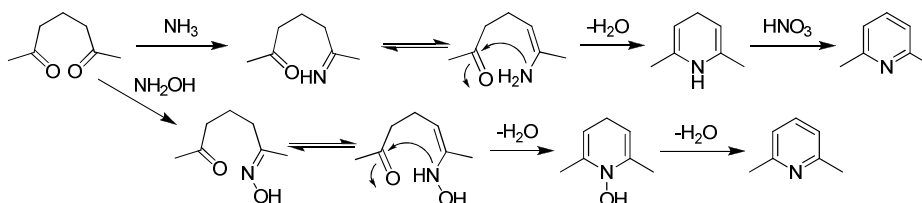


#### 4.5. Síntesis de piridinas.

El método sintético más utilizado para la síntesis de piridinas es la **síntesis de Hantzsch**. Este método utiliza como materiales de partida compuestos 1,3-dicarbonílicos, frecuentemente un 1,3-ceto éster, y un aldehído que se calientan en amoníaco. El producto que se obtiene es una dihidropiridina que se oxida a la correspondiente piridina mediante ácido nítrico u otro oxidante como  $MnO_2$ . La síntesis de Hantzsch produce piridinas simétricas ya que utilizar dos 1,3-ceto ésteres diferentes conlleva la formación de una mezcla compleja de piridinas.

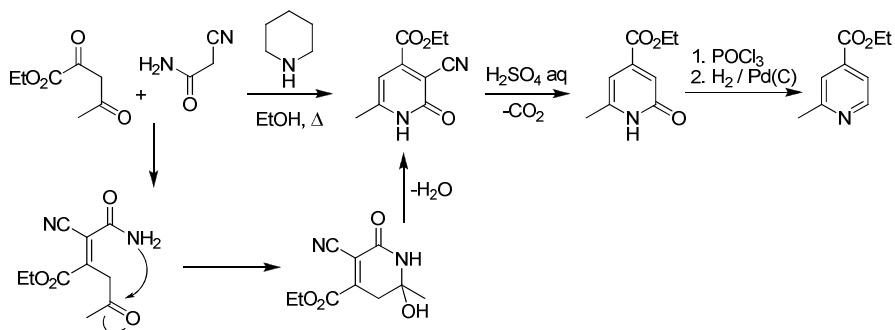


Una ruta similar parte de compuestos 1,5-dicarbonílicos por tratamiento con amoníaco o hidroxilamina. En el primer caso es necesaria una etapa de oxidación, en el segundo se introduce con la hidroxilamina un grado más de oxidación en el nitrógeno.



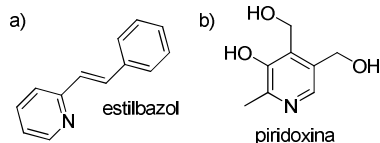


La **síntesis de Guareschi** permite sintetizar piridinas no simétricas a partir de compuestos 1,3-dicarbonílicos y cianoacetamida (cianoetanamida) usando condiciones básicas suaves. El producto obtenido, 3-ciano-2-piridona, debe ser hidrolizado y descarboxilado para posteriormente eliminar el oxígeno de la piridona mediante tratamiento con  $\text{POCl}_3$  y posterior hidrogenación catalítica.



## Problemas

1.- Proponer una ruta para la síntesis de las siguientes moléculas: a) estilbazol; b) piridoxina (vitamina B6).



2.- El tratamiento de 2-metil-5-nitropiridina con bromoacetona produce un compuesto A que por tratamiento con formiato sódico da un compuesto de fórmula molecular  $C_9H_8N_2O_2$ .

3.- Proponer una ruta sintética de las siguientes moléculas: a) 3-metilindolizina; b) 4H-quinolizina.



4.- Obtener una ruta sintética para obtener 2-metoxi-4-metil-5-nitropiridina a partir de  $\gamma$ -picolina.

5.- Ordenar los siguientes productos de partida por velocidad creciente de reacción de  $S_NAr$  con MeONa en MeOH: 2-cloropiridina, 3-cloropiridina, 4-cloropiridina, yoduro de *N*-metil-2-cloropiridina, yoduro de *N*-metil-3-cloropiridina y yoduro de *N*-metil-4-cloropiridina.

6.- ¿Cuáles serán los productos de reacción de *N*-óxido de piridina y bromuro de bencilo en presencia de los siguientes reactivos: a) anilina, b) acetato sódico, c) hidróxido sódico?