

AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

Capítulo 7. Heterociclos aromáticos de seis miembros con oxígeno.

Bibliografía

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

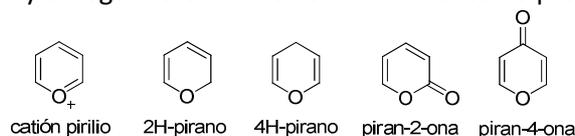
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

Contenido

Heterociclos aromáticos de seis miembros con oxígeno. Sales de pirilio: propiedades, reactividad y síntesis. Pironas: propiedades, reactividad y síntesis. Otros ciclos aromáticos con oxígeno: cumarinas, cromonas, benzopirilio. Reactividad y Síntesis.

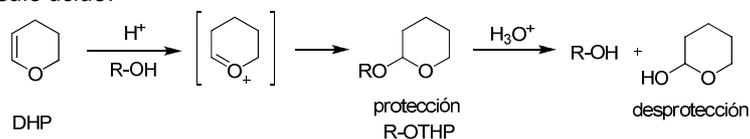
7.1. Sales de pirilio: propiedades, reactividad y síntesis.

Dado que el oxígeno es divalente, no existe un equivalente neutro de benceno en el cual se haya sustituido un grupo CH por un oxígeno. Puede encontrarse el catión pirilio y más comúnmente sus derivados dihidro, 2H-pirano y 4H-pirano, sobre todo en sus análogos carbonílicos: piran-2-ona (2-pirona) y piran-4-ona (4-pirona). Las estructuras reducidas 3,4-dihidro-2H-pirano y 3,4,5,6-2H-tetrahidropirano, más conocido éste como tetrahidropirano, son compuestos químicos de utilidad en el laboratorio. El primero es usado como reactivo de protección de alcoholes¹ y el segundo es usado como disolvente no prótico.

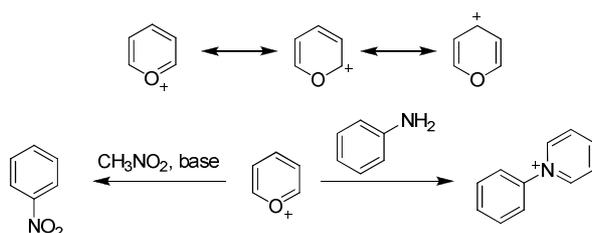


Los cationes de pirilio son heterociclos muy π -deficientes pero con aniones no nucleófilos son estables. La carga sobre el átomo de oxígeno hace al ciclo susceptible de ataque nucleófilo en posiciones C-2 y C-4, estando la primera más favorecida por la cercanía del heteroátomo. El producto de ataque suele llevar consigo apretura de ciclo (mecanismo

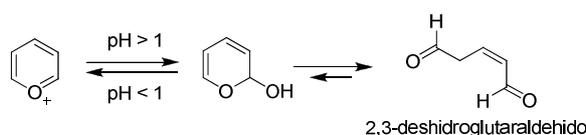
¹ El 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP) puede usarse para proteger alcoholes en medio básicos. Se protege y se desprotege en medio ácido.



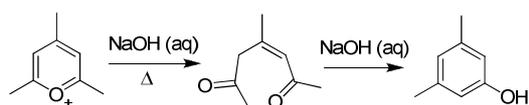
ANRORC) y obtención de otros heterociclos por lo que resultan útiles como material de partida en síntesis.



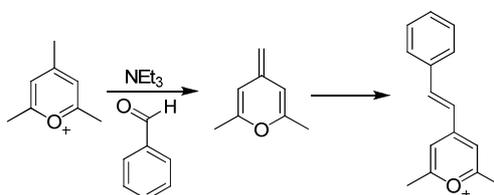
Las sales de pirilio disueltas en agua son estables en condiciones muy ácidas, a pH superiores a 1 el ciclo se abre para generar deshidroglutaraldehído.



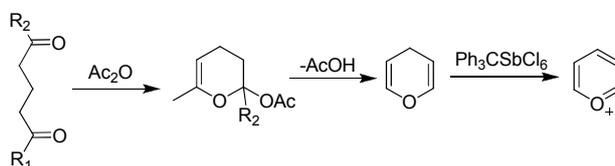
Si la posición C-2 y/o C-4 están sustituidas, la reacción es más lenta. El tratamiento de 2,4,6-trimetilpirilio en medio alcalino produce la apertura seguida de ciclación aldólica para dar el derivado fenólico.



Los alquilpirilio dan fácilmente reacciones de condensación con aldehídos o cetonas preferentemente en posiciones γ .



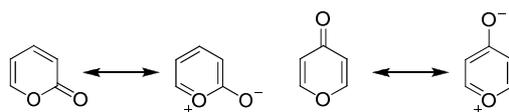
Un método general de sales de pirilio es la ciclodeshidratación de 1,5-dicarbonilalcanos seguida de un proceso de oxidación, por ejemplo usando el catión tritilo con un anión no nucleófilo (hexacloroantimoniato de trifenilmetilo, $\text{Ph}_3\text{C}^+ \text{SbCl}_6^-$).



7.2. Pironas: propiedades, reactividad y síntesis.

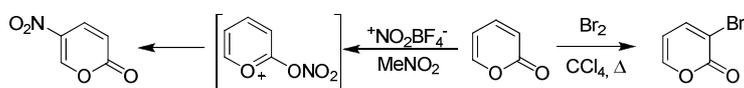
Las sales de pirilio con grupos hidroxilo en posición 2 y 4 se encuentran en su forma tautomérica ceto que eléctricamente neutras. Estas estructuras se llaman pironas. El grado de aromaticidad de estos sistemas es menor que en las sales de pirilio, hecho que se muestra en la ciclación de Diels-Alder con 2-pironas, además la señal IR del grupo carbonilo es típica de

una lactona insaturada y los desplazamientos químicos de protón en RMN-¹H son similares a estructuras no aromáticas.

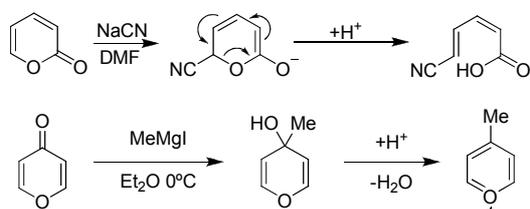


Las pironas son bases muy débiles, 4-pirona presenta un pKa = -0.3 mientras 2-pirona es todavía menos básica siendo sus sales no estables. La metilación del oxígeno del grupo ceto se consigue mediante agentes muy reactivos como el tetrafluoroborato de trimetoxioxonio (Me₃OBF₄, sal de Meerwein) o sulfato de dimetilo (Me₂SO₄).

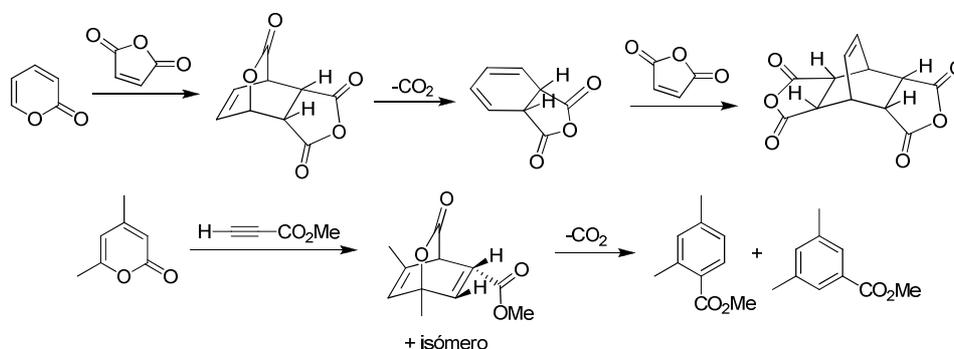
Las 2-pironas dan cicloaductos intestables con bromo que proporcionan 3-bromo-2-pironas. La nitración transcurre a través de un intermedio pirilio y posterior transposición de grupo nitro a la posición más estabilizada. La S_EAr en 4-pironas se no se observa excepto en casos muy específicos.



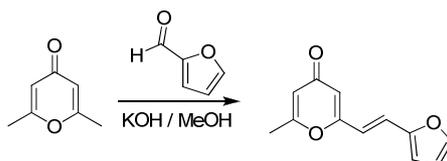
La adición de nucleófilos en general transcurre con apertura de ciclo especialmente en presencia de bases alcalinas en solución acuosa. 2-Pironas pueden adicionar nucleófilos en posición C-2 (carbonilo), C-4 o C-6 (sistema insaturado). En presencia de ión cianuro o amoniaco se da la adición en C-6. Amoniaco y aminas primarias transforman las pironas en piridonas. Compuestos organometálicos como reactivos de Grignard se adicionan al carbonilo.



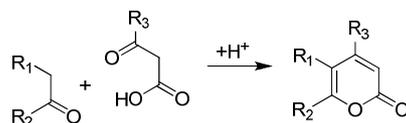
En presencia de dienófilos 2-pironas puede actuar como dieno. El intermedio de reacción suele perder una molécula de CO₂ para dar otro dieno que adiciona una segunda molécula de dienófilo. Si como dienófilo se utiliza un alquino se obtiene como producto final mezcla de derivados bencénicos.



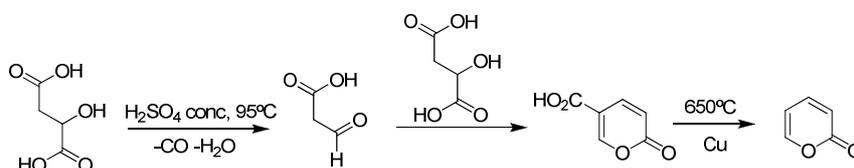
2,6-dimetil-4-pironas puede condensar con aldehídos aromáticos en el sustituyente metilo en presencia de base.



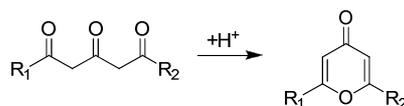
La síntesis de 2-pironas se puede llevar a cabo por la ciclocondensación de 1,3-cetoácidos con un segundo componente que proporcione dos átomos de carbono.



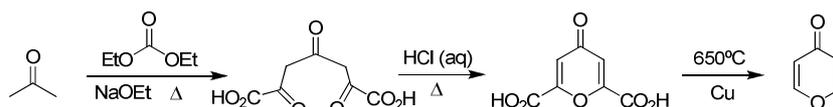
El ejemplo más representativo es la autocondensación de ácido málico para generar el ácido cumálico que descarboxila a 650°C para dar 2-pirona.



Las 4-pironas pueden obtenerse de la ciclación catalizada con ácido de precursores 1,3,5-tricarbonílicos.

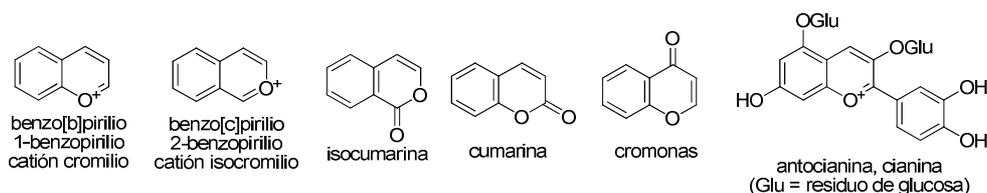


La síntesis del ácido chelidónico (ácido 4-pirona-2,6-dicarboxílico) representa un ejemplo de ésta síntesis a partir de la doble condensación de Claisen sobre acetona. El ácido chelidónico puede descarboxilarse en presencia de Cu para obtener la 4-pirona.

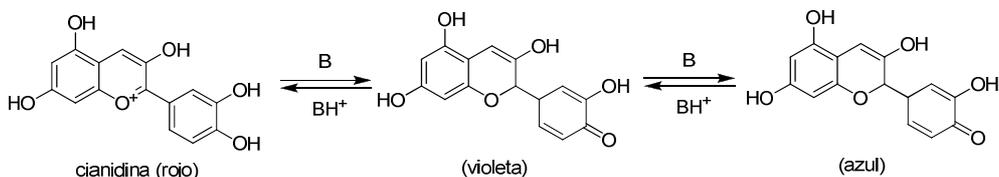


7.3. Otros ciclos aromáticos con oxígeno: cumarinas, cromonas, benzopirilio. Reactividad y Síntesis.

1-Benzopirilio, cumarinas y cromonas, estructuras de pirilio y pironas fusionadas con un anillo de benceno, se encuentran ampliamente distribuidas por el reino vegetal como metabolitos secundarios. Las antocianinas y los flavones forman los flavonoides que agrupan a la mayoría de los pigmentos de flores. El isómero 2-benzopirilio es mucho menos frecuente en la naturaleza y solo algunos casos de isocumarinas se dan de forma natural.

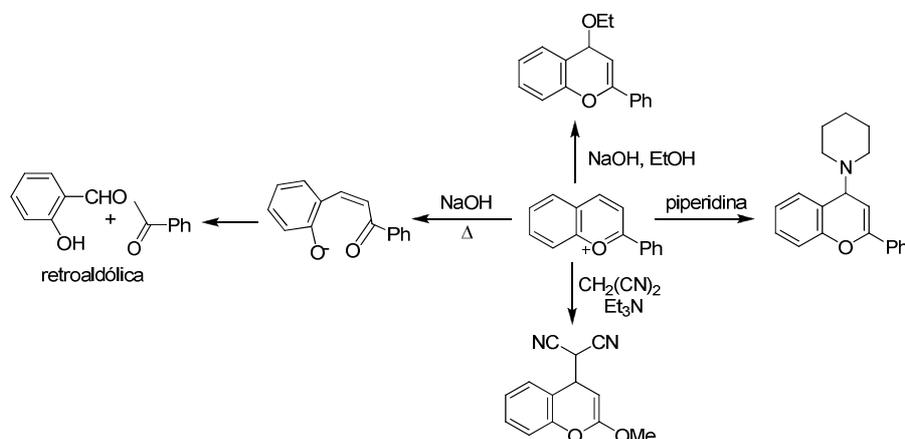


La cianina es una antocianina y se encuentra en los pétalos de las rosas. La hidrólisis de los residuos de glucosa forma la cianidina puede ser utilizado como indicador de pH natural ya que el color de una disolución de esta molécula depende del pH.

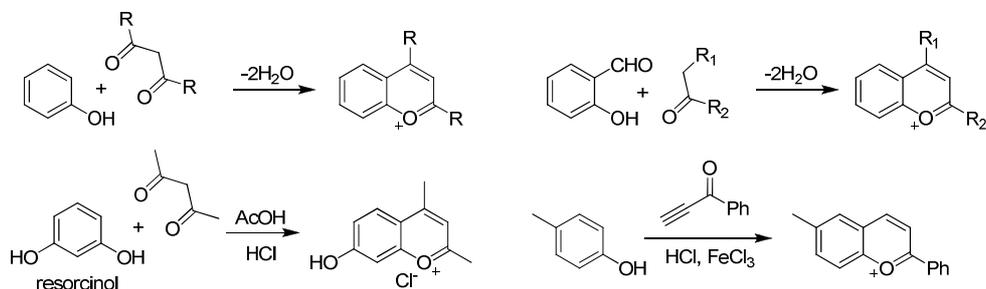


Los cationes benzopirilio solo muestran reactividad frente a nucleófilos. La nula actividad frente a S_EAr contrasta con la de los cationes quinolinio o isoquinolinio que si dan este tipo de sustitución. De nuevo la electronegatividad del oxígeno produce una acusada desactivación del anillo. Cumarinas y cromonas dan tanto sustitución electrófila como nucleófila.

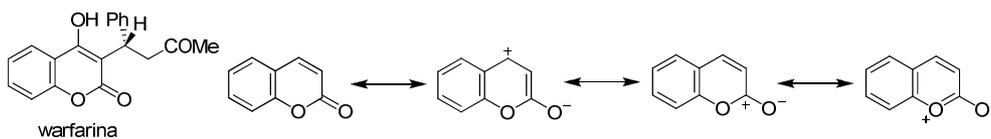
El catión flavilio (2-fenilbenzopirilio) ha sido ampliamente estudiado debido a su amplia presencia como pigmentos naturales. La adición de nucleófilos se da preferentemente en C-4.



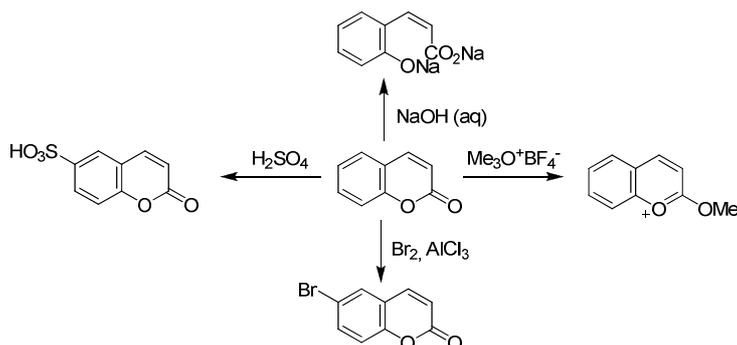
La síntesis de benzopirilio puede llevarse a cabo mediante dos rutas principales. La primera consiste en la adición de 1,3-dicetonas a fenoles. La reacción se favorece si el fenol está activado por la presencia de grupo dadores como en resorcinol. La segunda parte de la condensación aldólica de 2-hidroxibenzaldehido con una cetona. El sistema α,β -insaturado resultante cicla y deshidrata para proporcionar el benzopirilio correspondiente.



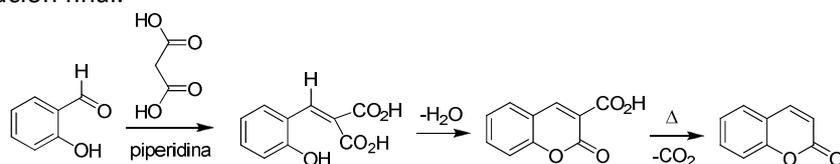
Las cumarinas hidroxiladas se encuentran en el césped y contribuyen al olor característico a hierbas recién cortadas. Algunas otras presentan actividad farmacológica o rodenticida. El compuesto **warfarina** es utilizada como veneno para ratas pero también es usado como anticoagulante en pacientes humanos.



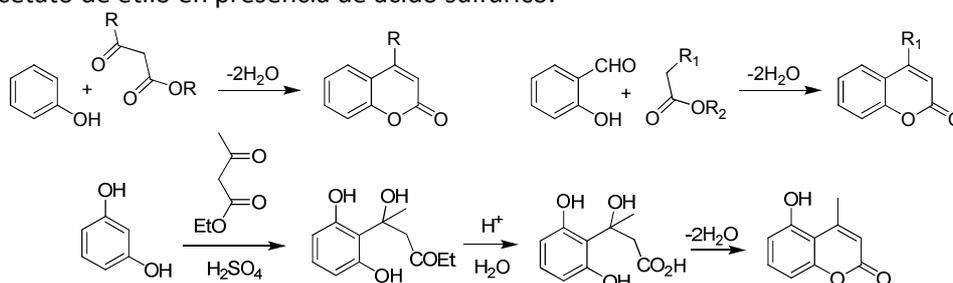
Las estructuras resonantes de las cumarinas presentan carga positiva sobre el anillo de lactona tal que el oxígeno del grupo carbonilo recibe la densidad electrónica. La adición de nucleófilos ocurre principalmente en el carbono del carbonilo y conlleva una apertura del ciclo. Reactivos con fuerte tendencia a unirse con el oxígeno pueden unirse al grupo carbonilo para dar sales de benzopirilo. Reacciones de S_EAr se dan en el anillo bencénico, en la posición C-6.



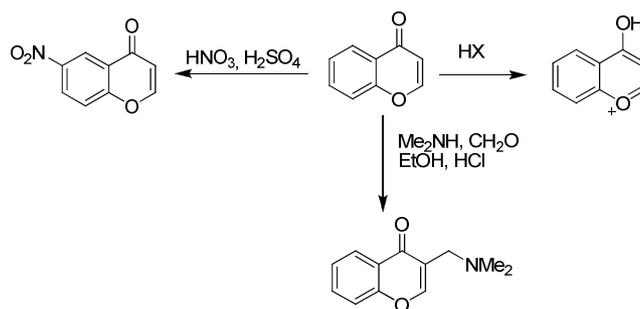
Las cumarinas pueden sintetizarse a partir de 2-hidroxibenzaldehído y ácido malónico (ácido propano-1,3-dioico) en una etapa de condensación de Knoevenagel, lactonización y descarboxilación final.



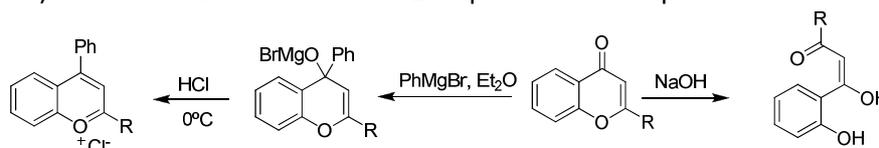
Las cumarinas comparten las mismas rutas sintéticas con los benzopirilos modificando el carbonilo por un grupo éster. Los fenoles también pueden utilizarse como materiales de partida para obtener 5-hidroxi-4-metilcumarinas a través de una reacción de Friedel-Craft con acetoacetato de etilo en presencia de ácido sulfúrico.



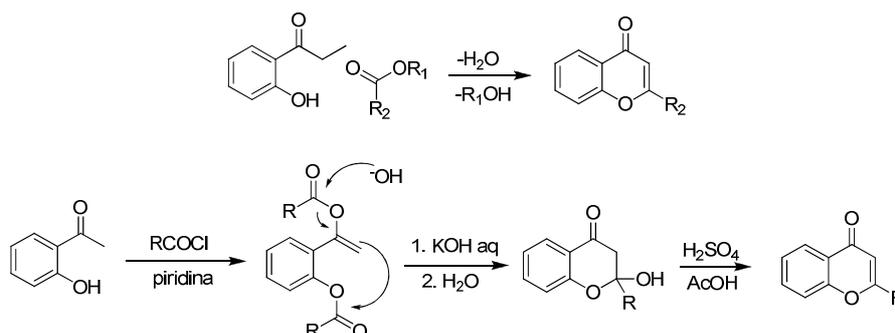
Cromonas difieren respecto a las cumarinas en tanto el carbonilo está conjugado con el átomo de oxígeno a través del doble enlace del heterociclo. Esta conjugación no involucra al anillo bencénico. Como resultado, las cromonas son más básicas y en presencia de ácidos se protona el oxígeno carbonílico. En estas condiciones se produce la nitración en posición C-6. También se observa la reacción de Mannich en posición C-3.



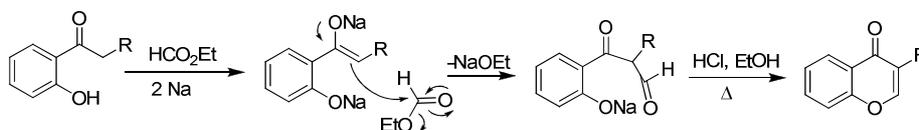
Los reactivos de Grignard se adicionan sobre el carbonilo mientras otros nucleófilos (más blandos) como hidroxilo lo hacen en C-2 lo que conlleva la apertura de ciclo.



La síntesis de cromonas 2- y 3-sustituidas se inician desde 2-hidroxifenilcetonas y un agente acilante que tras tratamiento básico da a lugar a la reacción de ciclación. Una última etapa de deshidratación origina el heterociclo aromático.

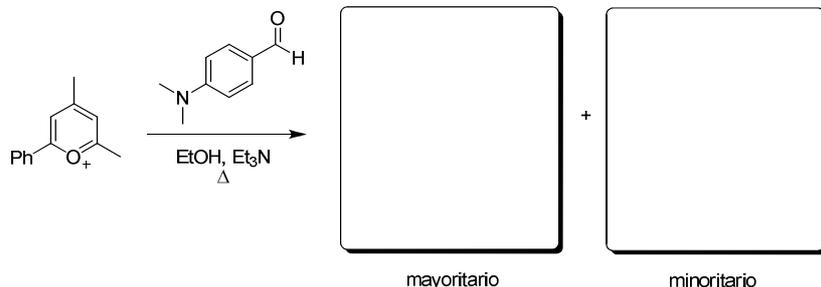


Una variante de esta reacción involucra una reacción de condensación de Claisen entre el enolato formado en el 2-hidroxifenilcetona y formiato de etilo. Esta ruta sintética da a lugar a la formación de cromonas sustituidas en C-3.



Problemas

1.- Proponer las estructuras resultantes de la reacción de la siguiente sal de pirilo.



2.- Cuando salicilaldehído y el cloruro de 2,3-dimetil-1-benzopirilio se calienta en presencia de ácido se obtiene un producto con fórmula $C_{18}H_{15}O_2Cl$. El tratamiento de este producto con una base como piridina produce un compuesto neutro de fórmula $C_{18}H_{14}O_2$. Sugerir las estructuras de estos dos productos.

3.- Deduce las estructuras de los intermedios y del producto final de la secuencia: salicilaldehído reacciona con $MeOCH_2CO_2Na$ en Ac_2O y calor. El producto formado se trata con un mol de $PhMgBr$. La etapa final requiere de tratamiento con HCl aq.

4.- Predecir la estructura del producto mayoritario de la interacción de resorcinol con (a) $PhCOCH_2COMe$ en $AcOH/HCl$; (b) 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo en H_2SO_4 .

5.- Escribir la secuencia de la transformación de: (a) 2,4,6-trimetilpirilio en 1-fenil-2,4,6-trimetilpiridinio por reacción con anilina; (b) 2,4,6-trifenilpirilio en 1,3,5-trifenilbenzoceno por reacción con $Ph_3P=CH_2$.

6.- Cuando 2-metilcromona-3-carboxilato de etilo se trata con $NaOH$ aq, seguido de HCl aq, se obtiene un producto con fórmula $C_{11}H_8O_4$ que no contiene grupo ácido carboxílico pero se disuelve en medio alcalino diluido. Sugerir una estructura y el mecanismo de formación del producto final.

7.- Proponer una síntesis del raticida warfarina en forma racémica.

