

AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

Capítulo 8. Diazinas.

Bibliografía

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

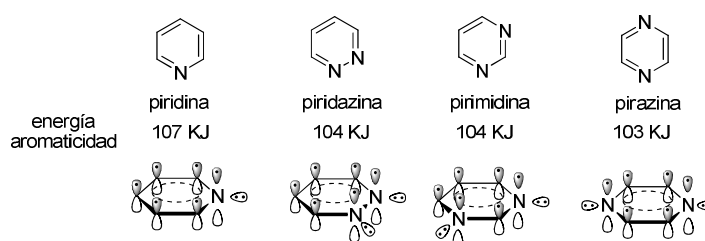
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

Contenido

Diazinas: propiedades y reactividad. Pirimidinas, pirazinas y piridazinas: síntesis y reactividad. Otros ciclos derivados de diazinas: citosina, timina y uracilo.

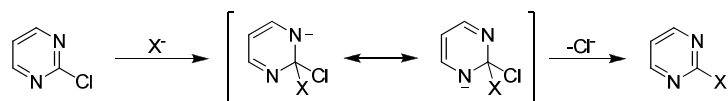
8.1. Diazinas: propiedades y reactividad.

Las diazinas son ciclos aromáticos de seis miembros que contienen dos nitrógenos del mismo tipo que piridina. Cada nitrógeno aporta un electrón al sistema aromático con lo que presentan propiedades básicas debido al par de electrones libres. La energía de estabilización aromática calculada para estos ciclos es ligeramente inferior a piridina.

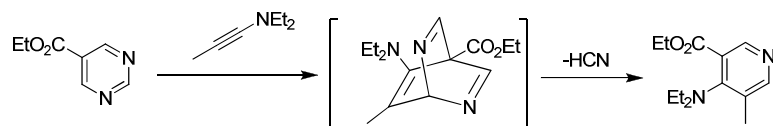


El efecto electrón atrayente de estos nitrógenos en el ciclo hace a las diazinas más resistentes a la sustitución electrófila y más reactivas frente a la sustitución nucleófila que piridina. La basicidad de los nitrógenos se ve reducida por la presencia del otro nitrógeno pero dan reacción de adición de haluros de alquilo y se pueden oxidar a *N*-óxidos con perácidos. Una importante característica de estos ciclos asociado con su naturaleza π -deficiente es su facilidad para adicionar nucleófilos. Las halodiazinas desplazan con facilidad el haluro siendo los intermediarios estables. Si la adición no se lleva a cabo con desplazamiento de haluro, el producto de adición resultante requiere de una etapa final de oxidación. Todas las posiciones de las diazinas, con la sola excepción de la posición C-5 de pirimidina, están en posición α o γ respecto a un nitrógeno. Como consecuencia todas las monohalodiazinas son más reactivas

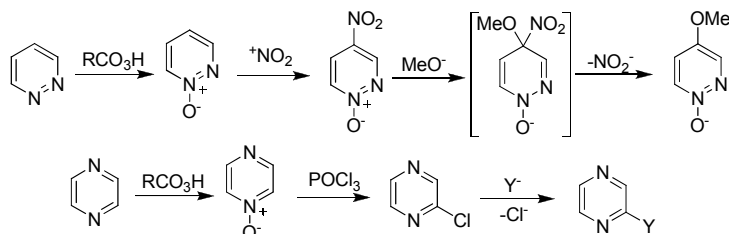
que 2- o 4-halopiridinas. Los 2- y 4-halopirimidina son particularmente reactivos debido a la estabilidad del intermedio aniónico.



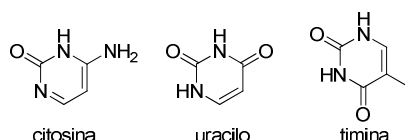
Las diazinas son menos aromáticas que piridina como se comprueba al observarse que las primeras dan adiciones de Diels-Alder con el heterociclo actuando como dieno. El aducto inicial tiene tendencia a perder una molécula pequeña para llegar a un producto final estable.



Los *N*-óxidos de diazinas muestran una amplia reactividad pues proporcionan tanto reacciones de sustitución electrófila como desplazamiento nucleófilo. La química de *N*-óxidos proporciona un amplio abanico de posibilidades de modificación de heterociclos de seis miembros.



Los derivados de diazinas más estudiados son los oxi y amino-pirimidinas, uracilo, timina y citosina que se encuentran como bases en el ADN y ARN. En estos ciclos la presencia de los sustituyentes oxígeno o amino favorece la sustitución electrófila en el doble enlace incluso con electrófilos débiles.



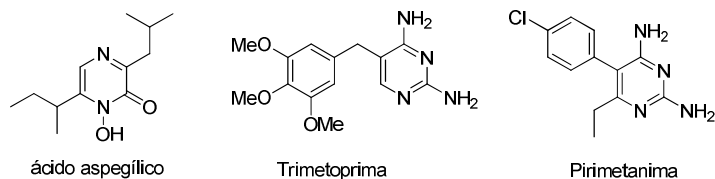
8.2. Pirimidinas, pirazinas y piridazinas: síntesis y reactividad.

Pirimidinas, pirazinas y piridazinas son estables, incoloros y solubles en agua. Piridazina presenta un punto de ebullición (207°C) muy por encima de pirimidina (123°C) y pirazina (118°C) atribuible a la polarización, en la primera, de la unidad N=N que favorece la asociación polar en disolución.

Uracilo, timina y citosina son las diazinas naturales más importantes y se encuentran formando parte de los ácidos nucleicos presentes en los seres vivos. El anillo de pirazina se encuentra en el metabolito ácido aspergílico¹, también se encuentra formando parte de los aromas de muchas frutas y vegetales. Derivados de metoxipirazinas son responsables de los

¹ El ácido aspergílico es un antibiótico que fue aislado por primera vez a partir de cultivos de algunas cepas del hongo *Aspergillus flavus*.

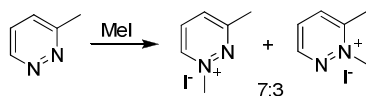
aromas vegetales en los vinos. Las estructuras de diazinas se pueden localizar en muchos fármacos como en el antibacteriano trimetoprima o el antimalárico pirimetamina.



Las diazinas, aunque presentan dos nitrógenos, son esencialmente monobásicas. Piridazina ($pK_a = 2.3$), pirimidina ($pK_a = 1.3$) y pirazina (0.65) son considerablemente menos básicas que piridina ($pK_a = 5.2$). Esta reducción de la basicidad se debe a la desestabilización de la especie catiónica como consecuencia del efecto electrón atrayente del segundo nitrógeno. La diferencia de basicidad entre los ciclos se debe a la repulsión entre pares de electrones de nitrógenos cercanos. La presencia de sustituyentes afecta a la basicidad (y nucleófila) de los nitrógenos y puede hacer uno de los nitrógenos más básico que otro.

8.2.1. Adición al nitrógeno.

Las diazinas reaccionan con haluros alquílicos para formar sales de amonio cuaternario. Si la diazina no es simétrica se obtienen mezclas isoméricas. La influencia en la orientación por parte de los sustituyentes se debe más a efectos inductivos y estéricos que a resonantes.



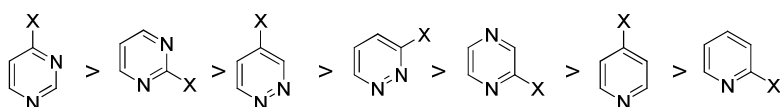
La pirazina es la más reactiva de las tres diazinas y se debe al efecto conocido como efecto α de repulsión entre los pares de electrones sin compartir de los nitrógenos vecinos.

8.2.2. Sustitución en el carbono.

Las reacciones de S_EAr no se observan en estos ciclos aunque la presencia de grupos activantes favorece la reacción de sustitución electrófila tal que 2-metilpirazina se puede clorar en condiciones suaves. El halógeno puede ser eliminado con facilidad mediante una reacción de hidrogenación catalítica usando paladio como catalizador.

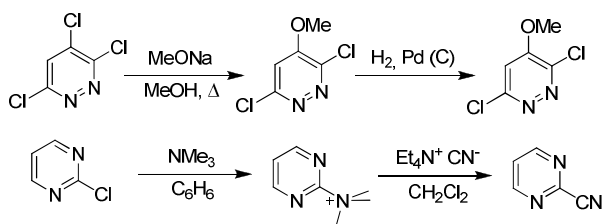


Las diazinas son susceptibles de adición de nucleófilo especialmente si en el ciclo se encuentra buenos grupos salientes. Todas las halodiazinas, excepto 5-halopirimidina, reaccionan con nucleófilos como aminas, tiolatos y aniones de malonato. La reactividad relativa es mayor para pirimidinas, piridazinas, pirazinas y las tres mayor que piridina.



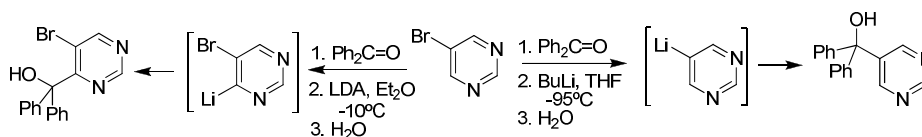
El desplazamiento de halógeno por aminas puede ser acelerado en disoluciones ácidas, donde el heterociclo protonado es más reactivo que el heterociclo neutro. Otro método de mejorar

los rendimientos consiste en el desplazamiento inicial del halógeno con una amina terciaria. La sal resultante presenta un mejor grupo saliente para el ataque nucleofílico.

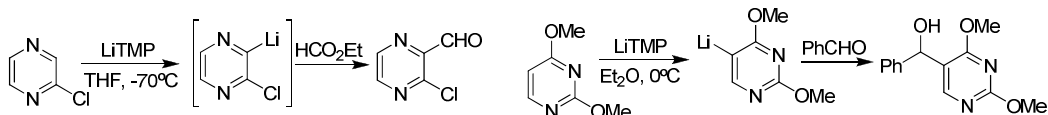


8.2.3. Reacciones de metalación.

Debido a que las diazinas sufren adición de nucleófilo con facilidad, la metalación directa no es posible. La reacción de halometalación con alquil litio debe prepararse a muy baja temperatura a fin de evitar adición sobre el anillo o en la práctica, adicionando primero el electrófilo antes de la litiación. Esto ilustra que la reacción de intercambio metal-halógeno con butil litio es más rápida que la adición de éste al compuesto carbonilo.

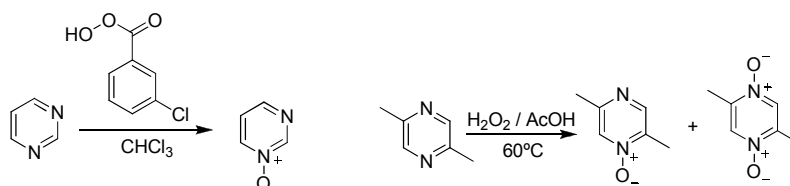


Los derivados litiados de cloro y metoxi diazinas se pueden preparar a partir del tratamiento con LiTMP (tetrametilpiperidido de litio). En estos casos no se observa desplazamiento de cloro o grupo metóxido.

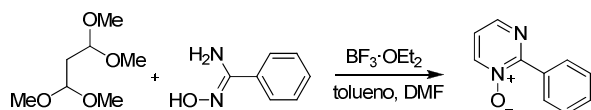


8.2.4. N-óxidos de Diazinas.

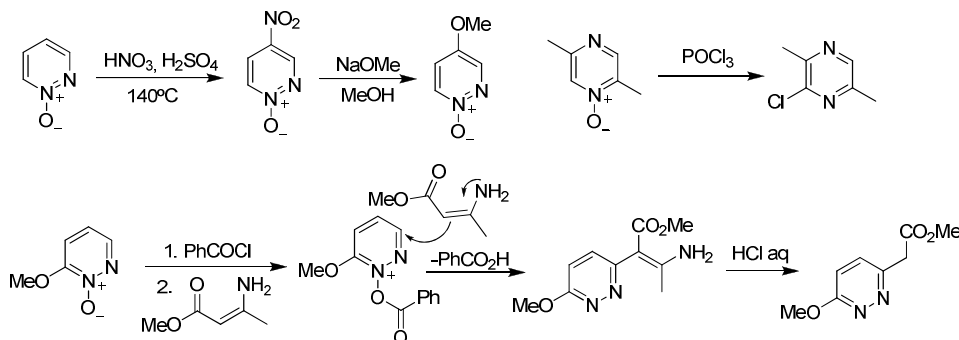
La formación de *N*-óxidos se da en los tres ciclos siendo la regioquímica similar a la descrita para alquilaciones. En el caso de pirazinas se pueden obtener *N,N'*-dióxidos, reduciéndose la reactividad del ciclo en piridazina y pirimidina. En este último caso los *N*-óxidos son inestables en medio ácido.



Los *N*-óxidos de pirazina y piridazina pueden prepararse mediante oxidación de los heterociclos correspondientes. El *N*-óxido de pirimidina es más difícil de obtener con éste método pero pueden ser sintetizados directamente a partir de condensación con 1,1,3,3-tetrametoxipropano y la correspondiente *N*-hidroximidamida.

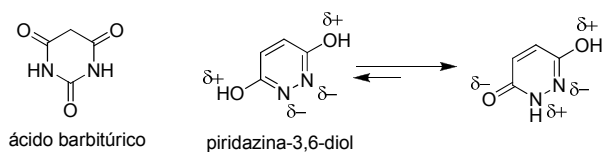


Los *N*-óxidos sufren procesos de sustitución electrófila y reacciones de desplazamiento por nucleófilo. La sustitución nucleófila por haluros, cianuro o carbonos nucleófilos conlleva la pérdida del oxígeno de la función *N*-óxido y se da en condiciones suaves en los tres ciclos. La sustitución se observa en la posición α al *N*-óxido en la mayoría de los casos.



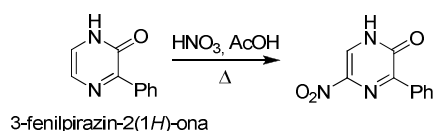
8.3. Otros ciclos derivados de diazinas: citosina, timina y uracilo

Las diazinas naturales más abundantes son las pirimidinonas uracilo, timina y citosina que forman los nucleósidos uridina, timidina y citidina que constituyen los ácidos nucleicos. Debido a esto, la modificación química de estas bases está destinada a obtener gentes antivirales y antitumorales. Un gran bloque de productos derivados de pirimidinonas son los barbitúricos que actúan como sedantes del sistema nervioso central.

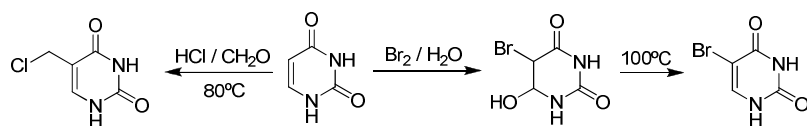


Las oxidiazinas, también llamadas diazinonas existen en su forma ceto con la excepción de 5-hidroxipirimidina. Los dioxidiazinas se presentan también en su forma ceto aunque está influenciado por la disposición de los sustituyentes y los nitrógenos en el ciclo. En el caso de piridazina-2,6-diol del ácido maleico la distribución de las densidades de carga sobre los átomos hace que la molécula presente un grupo ceto y un grupo hidroxilo.

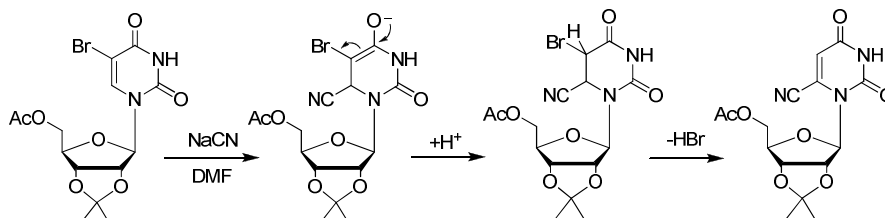
La presencia de un oxígeno en el anillo de las oxidiazinas no es capaz de superar el efecto desactivantes de los dos nitrógenos por lo que se han descrito pocas reacciones con reactivos electrófilos. Las pirazinonas son las más reactivas de los tres ciclos.



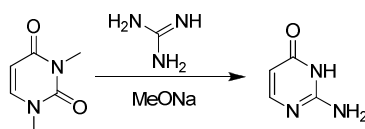
En el heterociclo uracilo se observan reacciones de S_EAr con halógeno que en presencia de agua transcurre a través de un intermedio bromohidrina. También se observan reacciones de clorometilación con formaldehído en medio HCl.



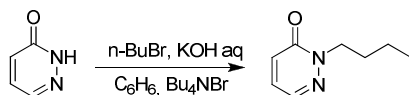
Las diazinonas tienen tendencia a reaccionar con nucleófilos a través de aductos tipo Michael más que adición al carbonilo. Si en el ciclo existe un buen grupo saliente puede observarse la sustitución cine.²



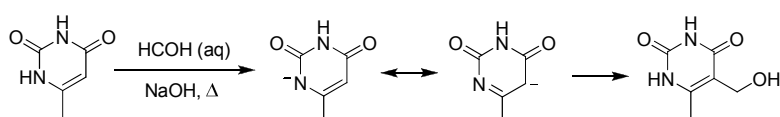
La adición de nucleófilos permite la construcción de nuevos ciclos como aminodiazinona mediante la adición, apertura y cierre de ciclo.



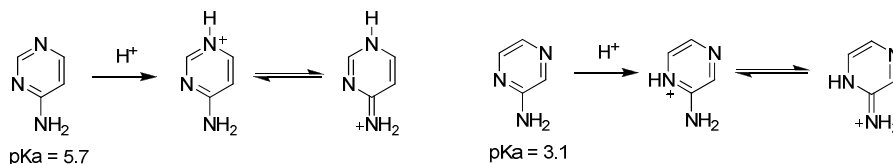
La reacción con bases de oxidiazinonas, al igual que con piridonas, produce la desprotonación del protón N-H que posteriormente puede ser alquilado en condiciones de transferencia de fase.



La sustitución suele darse en el nitrógeno, pero tanto la alquilación en el oxígeno como en el ciclo son posibles.

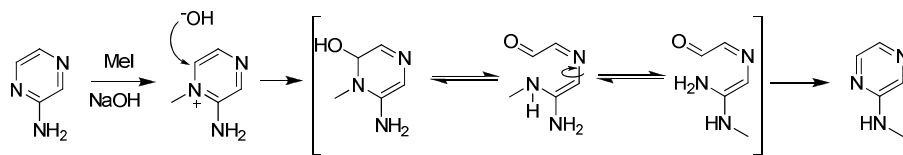


Las aminodiazinas existen en su forma de amina. Son bases más fuertes que las correspondientes diazinonas sin sustitución y en todos los casos, se da la protonación en uno de los nitrógenos del ciclo. El orden de preferencia de protonación es el nitrógeno en posición $\gamma > \alpha > \beta$ respecto al sustituyente amino.

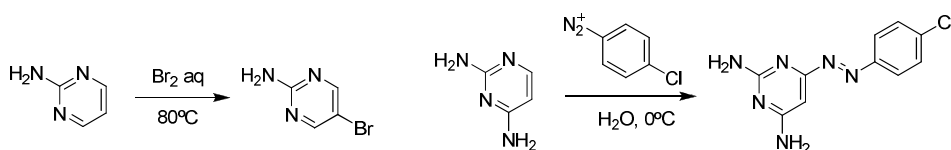


² Una reacción de sustitución generalmente aromática en la cual el nucleófilo entra en posición vecina al grupo saliente. Tomado de IUPAC Gold Book.

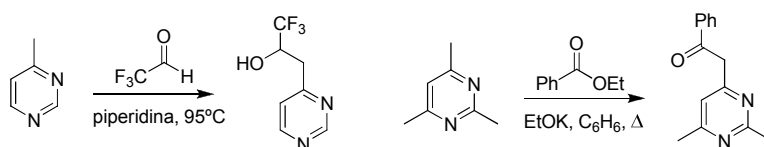
La reacción de alquilación en medio básico rinde la sustitución del sustituyente amino en un proceso que requiere de un mecanismo de apertura y cierre de ciclo (transposición de Dimroth).



En presencia de ácido nitroso dan las correspondientes diazonas a través del intermedio sal de diazonio que debido a su baja estabilidad reacciona rápidamente con agua. La presencia del grupo activante amino hace que estos ciclos den reacciones de S_EAr con facilidad. Con dos aminos en el ciclo, son posibles reacciones con electrófilos débiles como por ejemplo sales de diazonio lo que contribuye a introducir otro nitrógeno en el ciclo.

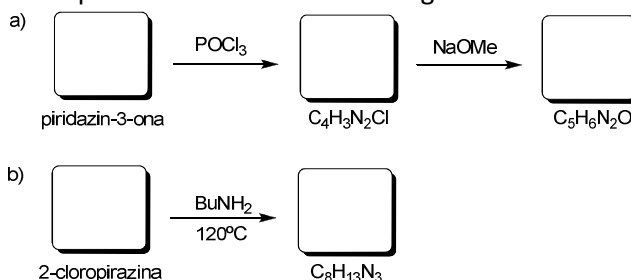


Las alquildiazinas con excepción de 5-alquilpirimidinas, pueden reaccionar con bases para desprotonarse en el grupo alquílico y llevar a cabo procesos de condensación con aldehídos.

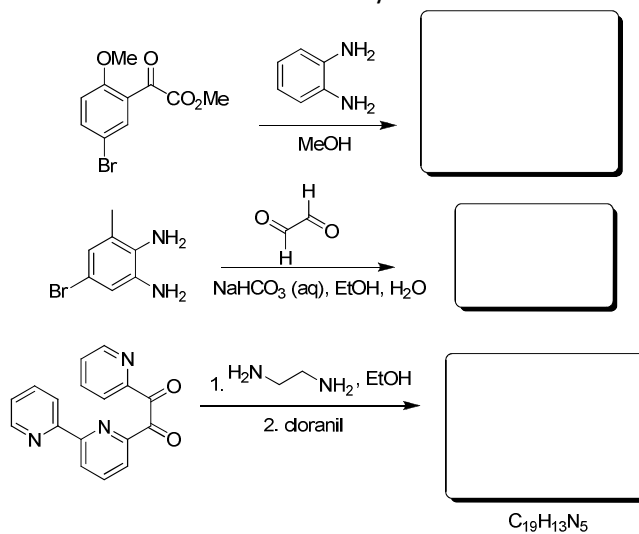


Problemas

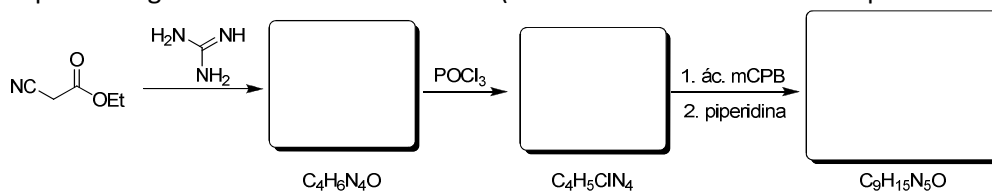
1.- Indicar cuáles serán los productos formados en las siguientes secuencias de reacción:



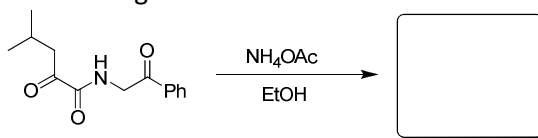
2.- Completar la siguiente secuencia de reacciones y el mecanismo de reacción.



3.- Completa la siguiente secuencia de síntesis (ác. mCPB es ácido *meta*-cloroperbenzoico):



4.- Establecer el mecanismo de la siguiente síntesis de 1H-3-isobutil-5-fenilpirazin-2-ona.



5.- Completar los siguientes esquemas sintéticos.

