

AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

Capítulo 9. Heterociclos no aromáticos.

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.
- Fundamentals of Heterocyclic Chemistry. Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. Louis D. Quin, John A. Tyrell. John Wiley & Sons, Inc., 2010. ISBN 978-0-470-56669-5.

Contenido

Heterociclos saturados de tres eslabones: geometría y estabilidad. Reactividad y síntesis. Heterociclos saturados de cuatro eslabones: geometría y estabilidad. Reactividad y síntesis. Heterociclos saturados de cinco y de más eslabones. Reactividad y síntesis. Compuestos heterocíclicos parcialmente insaturados.

9.1. Heterociclos saturados de tres eslabones: geometría y estabilidad.

Las propiedades químicas de los heterociclos totalmente saturados son similares a la química de sus homólogos no cíclicos con la excepción de los anillos de tres miembros (y en cierta medida, los de cuatro miembros). Las propiedades conformacionales y estereoquímicas que encontramos en estos ciclos determinan la diferencia de reactividad.



Los heterociclos saturados de tres miembros (oxirano,¹ aziridina² y tiirano³) que poseen una propiedad que los distingue de otros tamaños de ciclo, y es su facilidad de apertura por nucleófilos. Por este motivo son valiosos materiales de partida en síntesis orgánica. La facilidad de apertura se debe a la tensión de anillo con ángulos de enlace altamente agudos (60° en el caso de ciclopropano) necesarios para formar el ciclo de tres

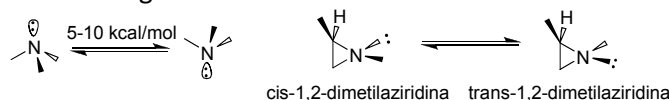
¹ Líquido incoloro (punto de ebullición: 10.5°C), soluble en agua, muy venenoso en fase gas, presenta una tensión anular de 114 KJ/mol, momento dipolar: 1.88 D.

² Líquido incoloro (punto de ebullición: 57°C), soluble en agua, venenoso, de olor amoniacal. Tensión anular: 113 KJ/mol, momento dipolar: 1.89 D.

³ Líquido incoloro (punto de ebullición: 55°C), parcialmente soluble en agua. Tensión anular: 83 KJ/mol, momento dipolar: 1.66 D.

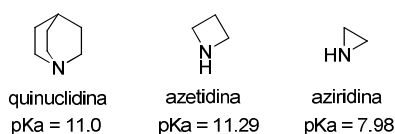
miembros. Esto origina que la hibridación de los átomos, inicialmente sp^3 , aumente el carácter p para formar los enlaces endocíclicos al tiempo que aumenta el carácter s para formar los enlaces exocíclicos. Los orbitales p que se encuentran en el plano del anillo se superponen de una manera no lineal formando un ángulo de 90° entre los orbitales p que se superponen para formar los enlaces sigma. Estos enlaces son a veces llamados "enlaces doblados" o "enlaces de plátano" debido a que el enlace sigma es algo semicircular. El ángulo internuclear en el oxígeno en el óxido de etileno presenta un valor de 61° y es similar para los heterociclos. Esta hibridación especial es fácilmente reconocible a partir de ^{13}C de resonancia magnética nuclear (RMN) debido a que el acoplamiento que se observa entre protón y carbono ($^1J_{CH}$) depende de la hibridación del átomo. Un valor de acoplamiento menor indica menor carácter p (mayor carácter s). En un éter de cadena abierta presenta un valor de $^1J_{CH}$ de 140 Hz para los carbonos alfa al oxígeno, pero en óxido de etileno con su alto carácter s del enlace carbono-hidrógeno, el valor asciende a 176 Hz. Esto sugiere un carácter s de 37% de la hibridación del átomo de carbono, superior al normal con valor de 25%.

Las aziridinas presentan una propiedad física especial que se atribuye a la geometría del anillo; el átomo de nitrógeno tiene una barrera para la inversión piramidal significativamente mayor que la de otras aminas monocíclicas y acíclicas. Esto hace que la aziridina pueda encontrarse en dos formas isoméricas. En el caso de 1,2-dimetilaziridina la velocidad de inversión del nitrógeno es pequeña a $-40^\circ C$ y pueden identificarse ambos isómeros por RMN. La barrera energética para la inversión es mucho mayor cuando el nitrógeno está unido a un halógeno.



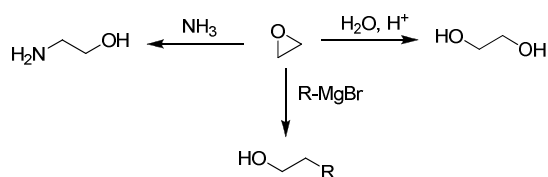
Otros heteroátomos, a diferencia de sus homólogos de nitrógeno, como el fósforo en fosfinas no cíclicas tienen barrera de energía de inversión piramidal más alta que los equivalentes nitrogenados, con lo que son ópticamente activas a temperatura ambiente.

Las aziridinas presentan un valor de pK_a (7.98) menor que las azetidinas (pirrolidina, 11.29). Esta diferencia de valor se explica en función del aumento en el carácter s del orbital sp^3 del nitrógeno. Sin embargo, la alta basicidad de la quinuclidina se debe a la dificultad de inversión del nitrógeno puente y por tanto en la disponibilidad del par electrónico.

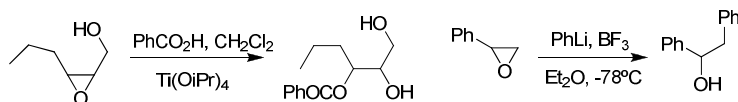


9.1.1. Heterociclos saturados de tres miembros: reactividad y síntesis.

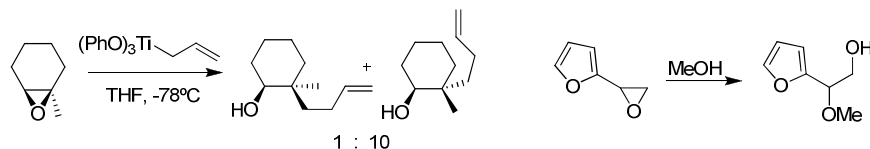
La reacción de apertura de ciclo en estos heterociclos saturados está favorecida por la liberación de la energía de tensión de anillo. El óxido de etileno, oxirano, presenta reactividad frente a una gran variedad de nucleófilos lo que le confiere una gran versatilidad como producto de partida en síntesis.



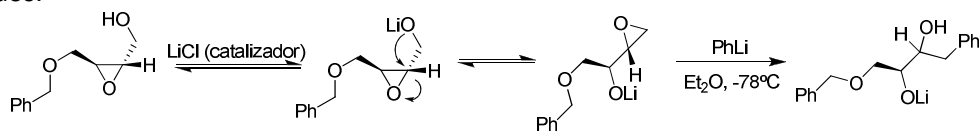
La apertura también está favorecida si se utilizan ácidos de Lewis como trifluoruro de boro.



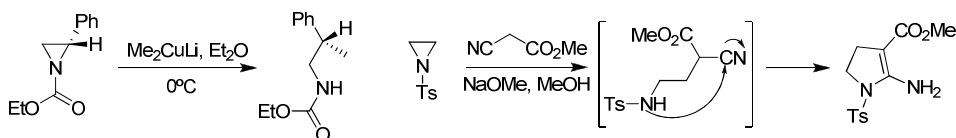
La regioselectividad de apertura de ciclo está determinada principalmente por factores estéricos más que por factores electrónicos. En presencia de medios fuertemente ácidos o con ácidos de Lewis fuertes, se produce la sustitución en la posición más sustituida por formación de una especie carbocationica.



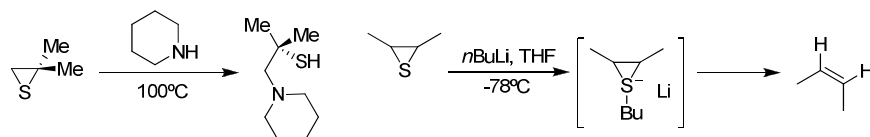
La **transposición de Payne** de epoxi alcoholes es un caso especial de apertura nucleófila de epóxidos.



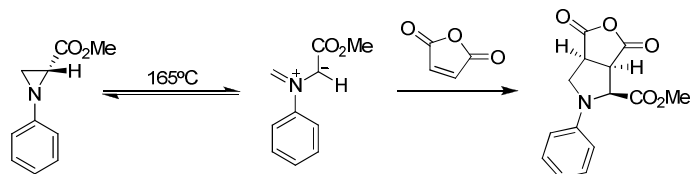
La apertura de aziridinas por nucleófilos es una reacción lenta debido a que la amina cargada negativamente es mal grupo saliente por lo que la catálisis con ácidos facilita la reacción. Los derivados *N*-acilo o *N*-sulfonilo tienen una reactividad similar a los epóxidos.



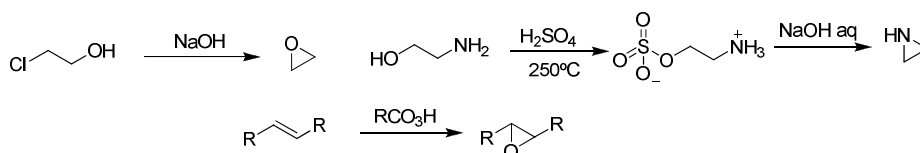
En el caso de tiiranos la reactividad implica apertura de ciclo aunque puede darse el ataque sobre el átomo de azufre como en el caso de reactivos litiados.



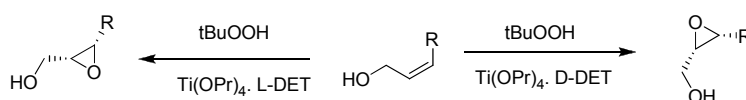
Los tres ciclos son susceptibles de sufrir reacciones de apertura térmicas. Los iluros formados pueden ser utilizados en reacciones concertadas de cicloadición 3+2.



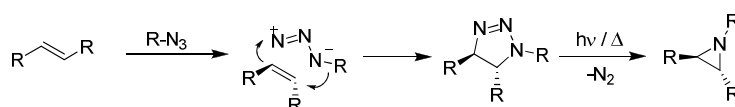
Los heterociclos de tres miembros que se pueden construir por varios métodos. El método más general es la sustitución nucleófila intramolecular. Los oxiranos y aziridinas también se pueden preparar por métodos específicos. Una síntesis particularmente útil de oxiranos implica la reacción de un doble enlace C=C con un derivado de peróxido de hidrógeno, en lo que se refiere como una reacción de epoxidación. Los reactivos más comunes son el ácido meta-cloroperbenzoico y *t*-butilhidroperóxido.



La epoxidación de alcoholes alílicos tiene un especial valor en síntesis orgánicas complejas debido a que durante el proceso de epoxidación se puede dirigir la orientación del grupo de oxidante a una o la otra de las dos caras del doble enlace. Esto da como resultado la síntesis asimétrica de una de las dos formas enantiomérica. El método consiste en el uso de un catalizador quiral, un complejo de coordinación formado con titanio tetraisopropóxido y una de las formas ópticamente activas L o D de un tartrato de dialquilo (DET), que asociado al alcohol alílico con este complejo de titanio provoca que se produzca la epoxidación por hidroperóxido de *t*-butilo en una única cara. El resultado es que el epóxido se produce con un exceso enantiomérico alto con frecuencia más de 95 %. Esta reacción se conoce como la epoxidación de Sharpless.



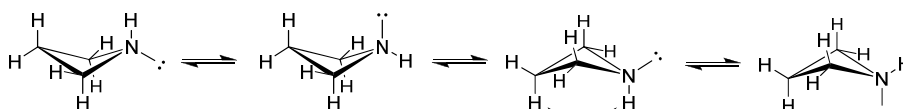
Un procedimiento útil para la síntesis de aziridina es la pirólisis o fotólisis de 1,2,3-triazolinas. Estos compuestos se preparan fácilmente por reacción de azidas con alquenos en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar. El nitrógeno se elimina en este proceso, probablemente para formar un dirradical, y el anillo se cierra para formar la aziridina.



9.2. Heterociclos saturados de cuatro eslabones: geometría y estabilidad.

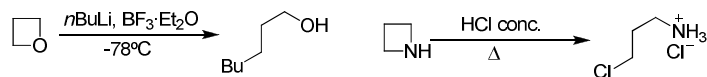
Los heterociclos de cuatro eslabones son mucho más estables que los estudiados de tres eslabones por lo que su química no está dominada por la apertura de anillo reacciones. Los anillos no son planos y adoptan conformaciones dobladas en un rápido equilibrio de inversión como en ciclobutanos.

En la azetidina, el ángulo de de la conformación doblada (es decir, entre los planos de intersección de C2-N-C4 y C2-C3-C4) es 170°. La posición del equilibrio conformacional como en cualquier cicloalcano sustituido, es sensible a las interacciones de los sustituyente con hidrógenos del anillo. Esta interacción es mayor cuando el sustituyente está en la posición axial. Esto se conoce como una interacción 1,3-diaxial y hace que el equilibrio se desplace hacia la forma con un sustituyente ecuatorial. Por lo tanto, con un átomo de nitrógeno en el anillo, el hidrógeno o el sustituyente en este átomo tiende a ocupar la posición ecuatorial. Sin embargo, el nitrógeno sufre también procesos de inversión piramidal. La energía para esta barrera de inversión piramidal es de aproximadamente 2 kcal/mol menor que en aziridinas. Por lo tanto, las conformaciones en azetidina están experimentando una rápida inversión piramidal que origina que no exista una conformación favorecida.

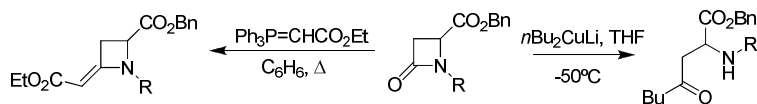


9.2.1. Heterociclos saturados de cuatro miembros: reactividad y síntesis.

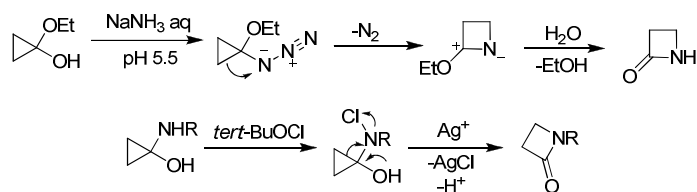
Oxetano y azetidina son menos reactivos que los homólogos de tres miembros pero también pueden dar reacciones de apertura de ciclo; oxetano reacciona con reactivos organolíticos en presencia de trifluoruro de boro y azetidina puede abrir el ciclo con ácido clorhídrico concentrado en caliente.



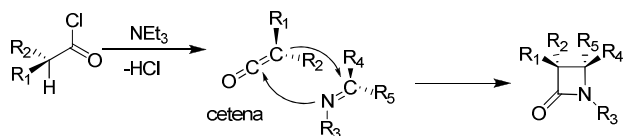
El sistema más importante de cinco miembros es el anillo de β -lactama que se encuentra en antibióticos β -lactámicos. Este ciclo es fundamental para su reactividad; son muy susceptibles de sufrir apertura de ciclo por ataque nucleófilo en el carbonilo, también pueden dar **reacción de Wittig** en esta posición sin apertura de ciclo.



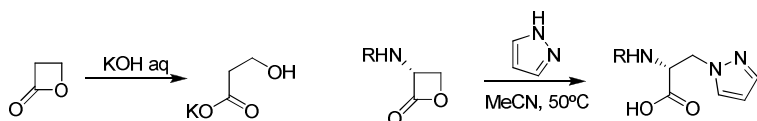
Una aproximación a la síntesis de azetidinas utiliza reacciones de apertura de ciclopropanos ya sea por la incorporación de azidas o por N-cloración con tert-butil hipoclorito de aminociclopropanos.



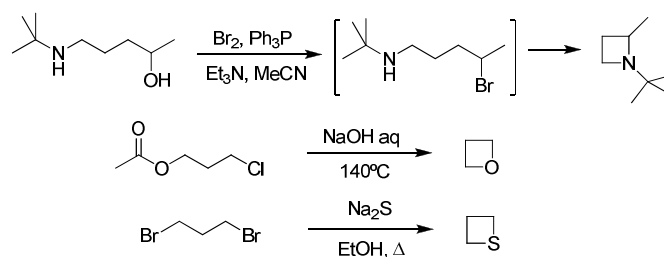
Un método general de síntesis de β -lactamas es la cicloadición 2+2 de iminas y cetenas. Esta ciclación necesita de una aproximación antarafacial de la imina, lo que asegura el control esterequímico de la reacción.



β -Lactonas también dan apertura de ciclo pero el ataque no se da exclusivamente en el carbonilo. También se observa el desplazamiento del carboxilato por ataque en posición C-4. Pueden sintetizarse por tratamiento de ácido 3-iodopropanoico con Ag_2O húmedo.

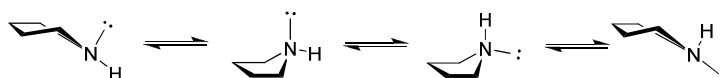


Las azetidinas o los oxetanos pueden ser obtenidas por ciclación de derivados halogenados pero los rendimientos son menores que los observados para aziridinas y oxiranos.

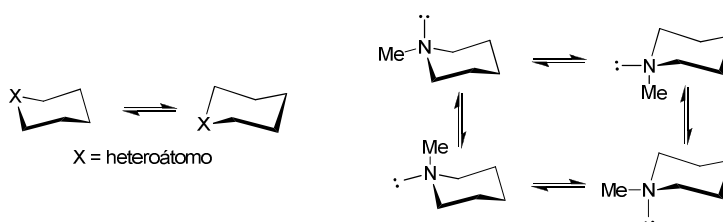


9.3. Heterociclos saturados de cinco y de más eslabones. Geometría y estabilidad.

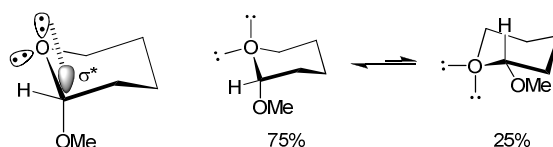
La conformación de los heterociclos de cinco miembros que no son planos pero adoptan una conformación en la que un átomo del anillo está por encima de (o por debajo) del plano formado por los otros cuatro miembros en el anillo como se observa para ciclopentano. La posición de fuera de plano es compartida por todos miembros de anillo, de manera que la molécula se encuentra en un equilibrio conformacional con todas las estructuras posibles. Como en otros heterociclos de nitrógeno, hay que recordar que la inversión piramidal también está presente. En marcado contraste con el nitrógeno tricovalente, el fósforo tricovalente tiene una alta barrera para la inversión piramidal. En fosfolanos y fosfetanos sustituidos, los conformeros son estables y se pueden separar.



En el caso de ciclos de seis miembros, los heterociclos saturados siempre adoptan la conformación silla del ciclohexano, a pesar de que los diferentes longitudes y ángulos de enlace. Las distintas conformaciones de la piperidina también participan en el equilibrio de las conformaciones tipo silla. Pero como en anillos inferiores, la situación se complica por la posibilidad de inversión del átomo de nitrógeno. De nuevo, la baja energía de inversión no permite observar las distintas conformaciones.



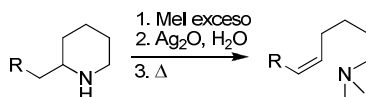
Los sustituyentes en carbono en estos anillos prefieren la configuración ecuatorial igual que en ciclohexanos. Sin embargo, en los ciclos 1,3-dioxanos que lleva un sustituyente C-5, se observa una disminución de la diferencia de energía entre los conformeros con sustituyente en axial o ecuatorial, debido a que interacción 1,3-diaxial no está presente en este ciclo. El equilibrio conformacional en 1,3-dioxanos sustituidos en C-5 tiene una mayor contribución del isómero en axial que en ciclohexanos. Para ciertos sustituyentes polares, la posición axial es en prefiere. Con grupos polares como -OR, -Cl o -F en posición alfa a un átomo de oxígeno, la conformación en axial es la preferida. Esto se denomina el *efecto anomérico*, porque se reconoció por primera vez con los isómeros en el carbono anomérico (posición C-1) de aldohexosas. Esta estabilización del conformero en axial se debe a una interacción entre el orbital con el par libre de oxígeno del anillo y el orbital sigma antienlazante σ^* orbital del sustituyente -OR.



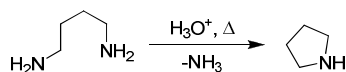
9.3.1. Heterociclos saturados de cinco y seis eslabones. Reactividad y síntesis.

Los heterociclos saturados de cinco y seis eslabones se diferencian de las correspondientes cadenas acíclicas en la posibilidad de deshidrogenación para dar el heterociclo aromático. A su vez se pueden sintetizar por hidrogenación de los correspondientes ciclos aromáticos. La piperidina comercial se obtiene por la reducción de piridina utilizando catalizador de níquel a 200°C. Derivados funcionalizados en la posición N-1 se obtienen de la reducción de sales de piridinio.

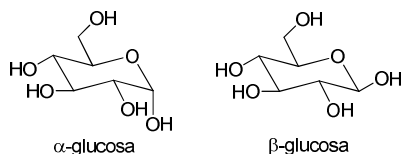
La piperidina es una amina secundaria y es más básica ($pK_a = 11.29$) que piridina ($pK_a = 5.2$). Es además buen nucleófilo, reaccionando con haluros de alquilo para dar N-alquilpiperidina que pueden evolucionar a sal de amonio cuaternaria. Esta sal de amonio puede sufrir eliminación de Hoffmann en etapas sucesivas para dar alquenos. Cuando hay presente grupos alquilo con hidrógeno en posición C-2 o C-6 se prefiere la eliminación exocíclica.



La pirrolidina es ligeramente menos básica (11.27) que piperidina (11.29) por lo que suele usarse como base fuerte en medio orgánico. Al igual que piperidina, es mejor nucleófilo que dietilamina debido a que el par de electrones está menos impedido por acción del ciclo por lo que se usa para formar enaminas con cetonas. Estas enaminas son de gran utilidad en síntesis. Pirrolidina puede prepararse a partir de la reacción de 1,4-diaminobutanos en medio ácido.

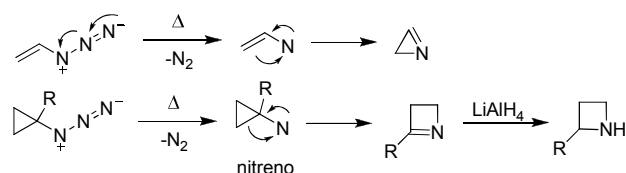


Tetrahidropirano puede obtenerse por calentamiento de 1,5-dihidropentano a 200°C en presencia de tricloruro de butilestaño. El mayor grupo de tetrahidropiranos lo representan los monosacáridos de piranosa. Estos compuestos hidroxilados forman parte, junto con las furanosas, de los polisacáridos. La posición C-2 es una posición anomérica, dependiendo de la orientación del grupo hidroxilo, tenemos la serie α (hidroxilo por debajo del plano del anillo) y la β (por encima del plano).

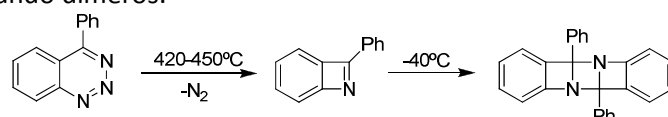


9.4. Compuestos heterocíclicos parcialmente insaturados.

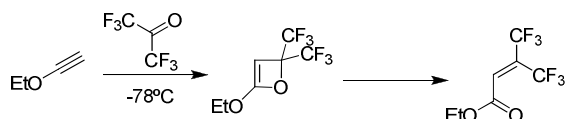
A diferencia de los heterociclos saturados de tres miembros, los insaturados de tres miembros (oxireno, tiieno y azirina) no son estables ya que el sistema es antiaromático. En el caso del ciclo nitrogenado, el isómero 2H-azirinas es un compuesto estable al igual que el S,S-dióxido de tiieno. Las 2H-azirinas se sintetizan a partir de la descomposición térmica de vinilazidas donde se forma la especie nitreno por pérdida de N_2 . De forma similar se puede sintetizar azetinas mediante la termólisis de derivados de azidociclopropano que pueden ser usados para la síntesis de azetidinas por reducción.



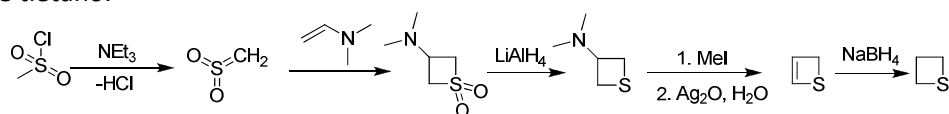
Como ciclobutadieno, azeta es muy inestable pero puede obtenerse en algunos derivados estabilizados como 2-fenilbenzo[b]azeta que se obtiene por descomposición térmica del derivado benzotriazolina pero debe mantenerse a baja temperatura puesto que descompone formando dímeros.



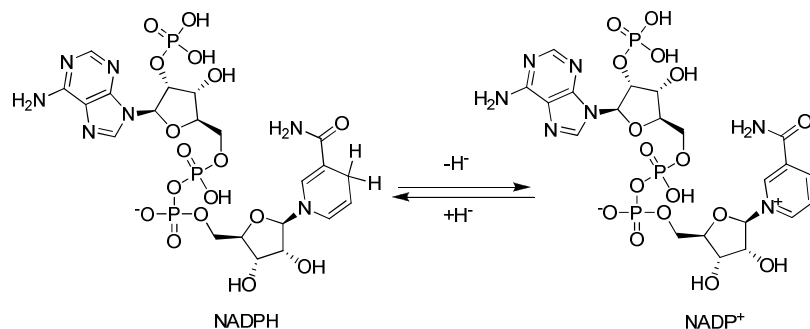
2H-oxeto o oxeteno también muy inestable y debe sintetizarse a baja temperatura para que el ciclo no se abra y forme propenoato de alquilo.



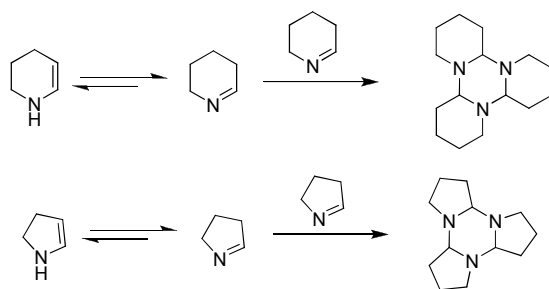
2H-tieto o tieteno puede ser obtenido por tratamiento de cloruro de metano sulfónico (cloruro de mesilo) con trietilamina y atrapado con *N,N*-dimetilaminoeteno. El óxido resultante puede ser reducido, y tras **eliminación tipo Hofmann** se obtiene el 2H-tieto. Su reducción con NaBH_4 produce tietano.



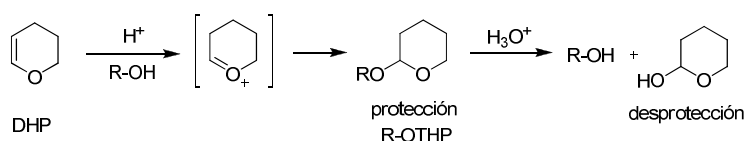
Los heterociclos saturados o parcialmente insaturados de cinco y seis miembros pueden ser obtenidos mediante la reducción de los ciclos aromáticos. Al mismo tiempo, los sistemas dihidro tienen gran tendencia a la aromaticidad como se aprecia en la coenzima NADPH que actúa como agente reductor. Los sistemas tetrahidro y hexahidro requieren de condiciones más vigorosas de oxidación para alcanzar la aromaticidad.



Los compuestos dihidro son a menudo intermedios sintéticos y presentan reactividad que los derivados aromáticos. El tetrahidro derivados de piridina, piperideina, así como el dihidro derivado de pirrol, pirrolina, se encuentran en su forma tautomérica imina y no en la forma enamina. Este hecho se muestra en que tanto piperideina y pirrolina existen como trímeros en disolución.



3,4-Dihidro-2H-pirano y 2,3-dihidrofurano actúan como enol éteres. El primero se usa para proteger alcoholes como acetales, estables incluso en condiciones básicas fuertes pero se hidrolizan con facilidad en disoluciones acuosas ácidas.

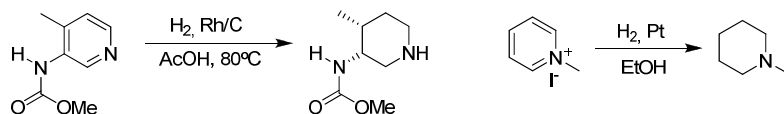


4H-Pirano es menos estable que el correspondiente dihidro derivado pero reacciona de manera similar. Es posible la litiación en C-2 y puede dar reacción de Diels-Alder como un enol éter.

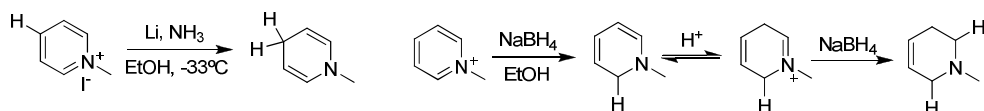
9.4.1. Reacciones de reducción de compuestos heterocíclicos.

La reducción de anillos aromáticos generalmente requiere de condiciones fuertes dado que durante el proceso se pierde la estabilidad generada por la aromaticidad. Es por esta razón por la que el benceno es difícil de reducir. La conversión de heterociclos aromáticos en ciclos reducidos o parcialmente reducidos es en muchos casos posible, especialmente en medio ácido donde el catión formado es la especie que se reduce. En general los sistemas π -deficientes son más fáciles de reducir que los sistemas π -excedentes.

La reducción de piridina es más fácil en comparación con benceno. Especialmente cuando el nitrógeno está unido a alquilo o grupos acilo. La piridina puede ser hidrogenada en condiciones suaves usando ácido acético.

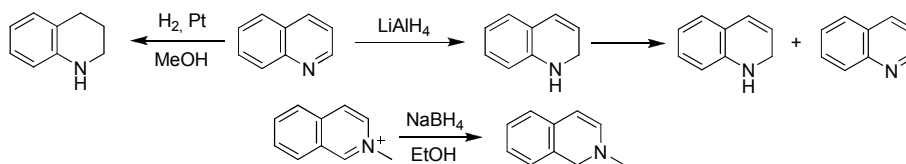


La reducción parcial se puede conseguir mediante el uso de la **reducción de Birch** o con hidruro metálico. En este último caso, el producto principal es 1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina aunque se produce en pequeña cantidad la completa reducción a *N*-metilpiperidina.

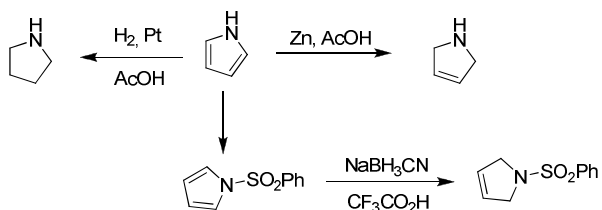


Los heterociclos fusionados con benceno son más fáciles de hidrogenar ya que solo una parte de la aromaticidad se pierde. La hidrogenación de quinolina proporciona la reducción del anillo de piridina, mientras en presencia de LiAlH₄ se reduce a 1,2-

dihidroquinolinas. Los dihidroheterociclos son fácilmente oxidables y pueden disproporcionar, especialmente en medio ácido, para dar una mezcla de compuestos aromáticos y tetrahidro derivados.



Pirrol no se reduce con hidruros metálicos o metal alcalino en etanol o en amoniaco líquido siendo por tanto el mejor método la hidrogenación catalítica. La reducción se puede favorecer utilizando medio ácido o funcionalizando el nitrógeno con un grupo atractor de electrones.

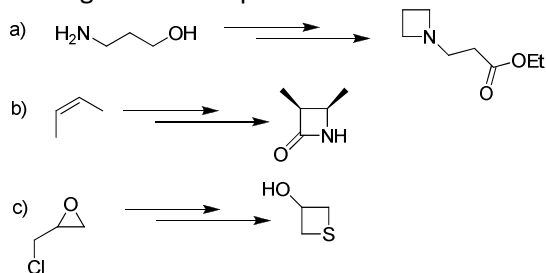


Problemas

1.- Deducir la conformación preferida de a) 1-tertbutilpiperidina, b) trans-2-metoxi-4-metiltetrahidrofurano.

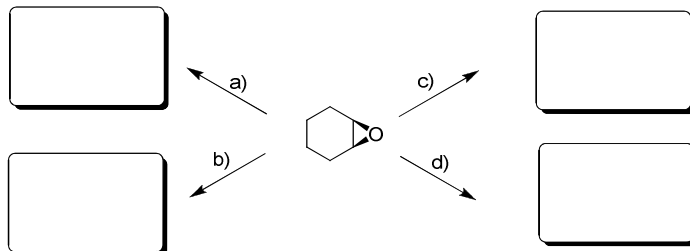
2.- Deducir la configuración más estable de la quinolidizina.

3.- Sugerir una síntesis de los siguientes compuestos:



4.- Proponer un mecanismo para la apertura en medio ácido de azetidin-2-ona. Sugerir una razón por la cual los antibióticos con un sustituyente voluminoso en C-3 son más estables que los homólogos no sustituidos.

5.- Completar los siguientes esquemas sintéticos.



a) Me_2NH , MeOH , 17°C ; b) PhCH_2NH_2 , LiClO_4 , MeCN ; c) LiCH_2CN , THF , 0°C ; d) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, EtONa , EtOH seguido de KOH aq y $\text{H}_2\text{SO}_4 \text{ aq}$