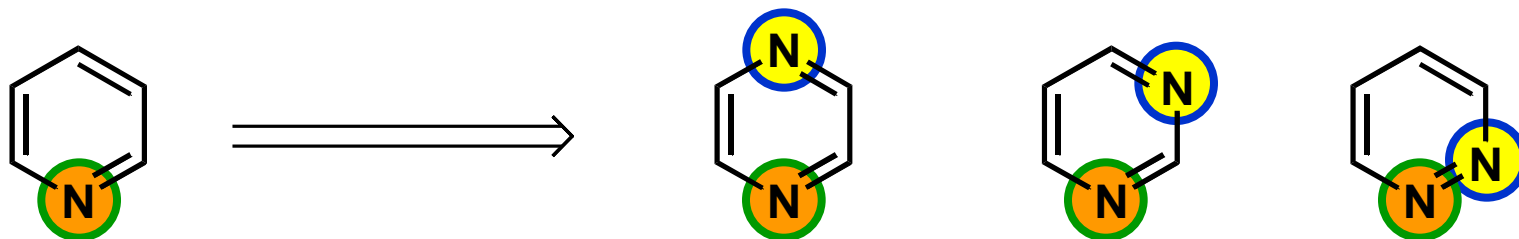
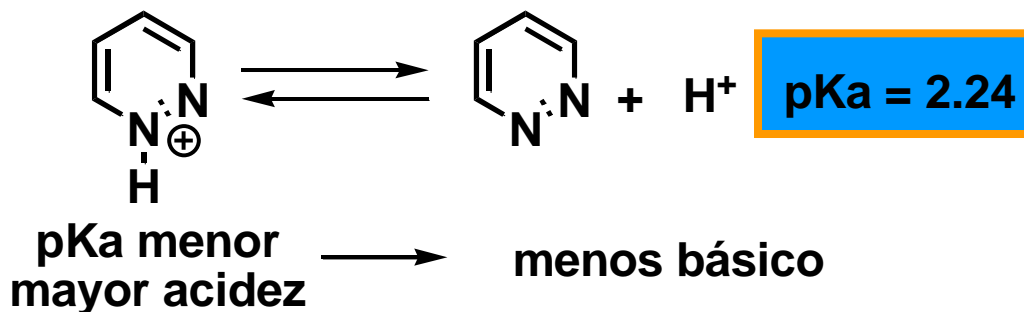
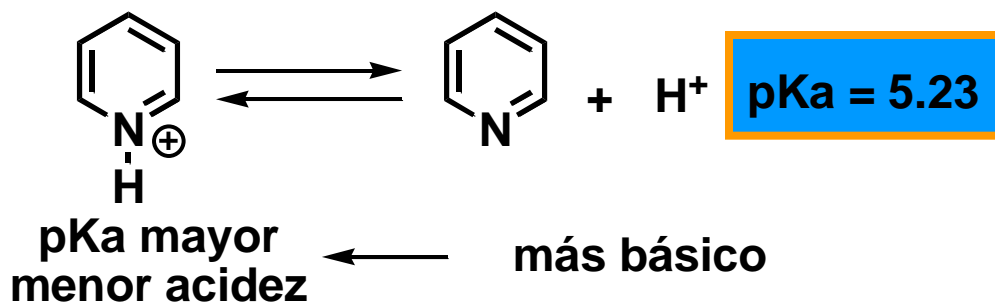


Resultado de sustituir un CH de la piridina por un N



Aspectos generales:

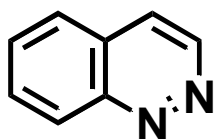
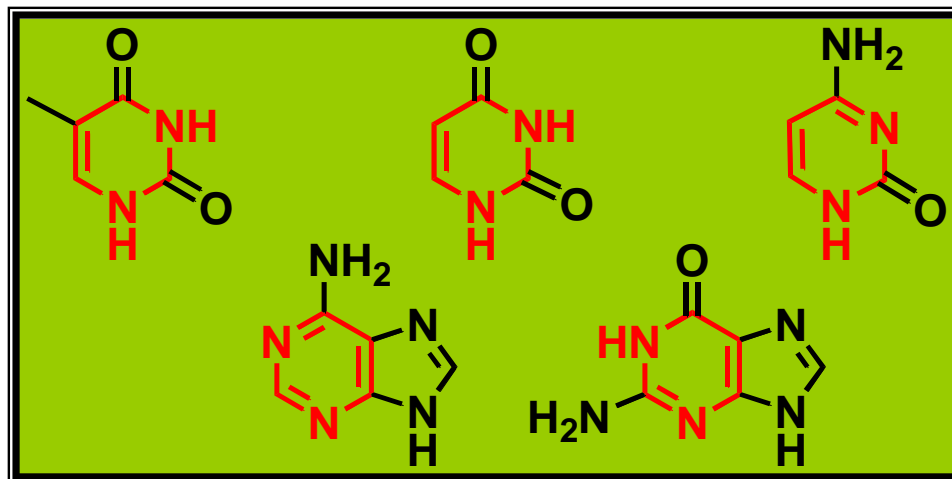
- Se mantiene la aromaticidad
- Disminuye la reactividad frente a electrófilos
- Disminuye la basicidad



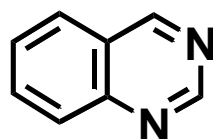
TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

Introducción.

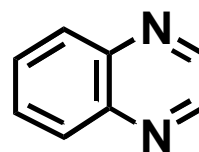
Importancia: Timidina, Uracilo, Citosina, Adenina, Guanina



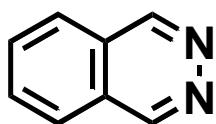
CINOLINA



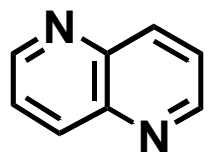
QUINAZOLINA



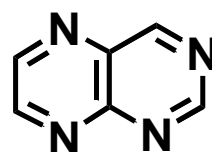
QUINOXALINA



FTALAZINA



NAFTIRIDINA

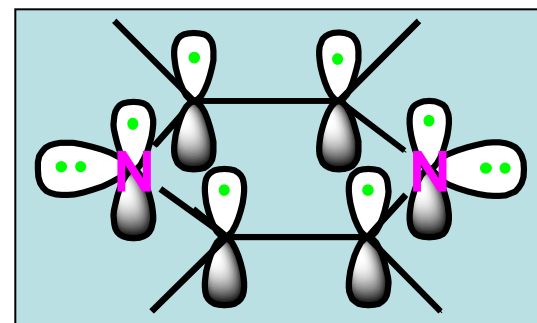
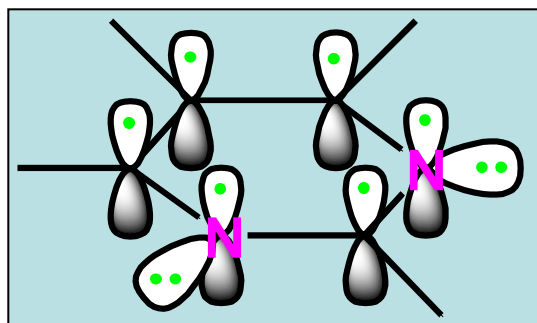
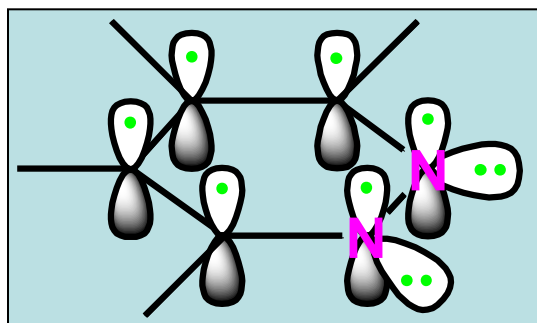


PTERIDINA

TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

Carácter aromático.

Carácter aromático

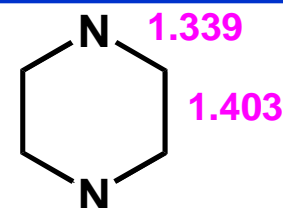
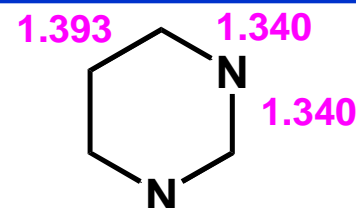
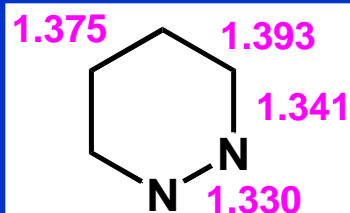


Energía aromática calculada:

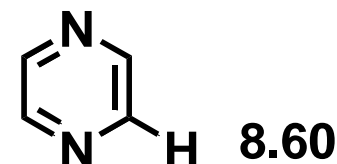
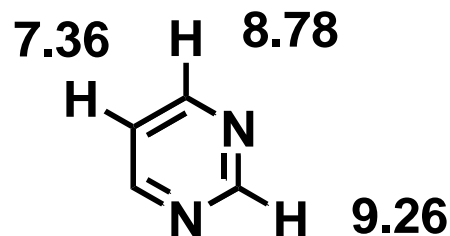
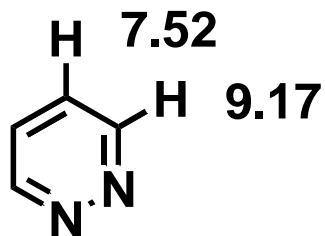
benceno (118 kJ), piridina (107 kJ), pirimidina (104 kJ), pirazina (103 kJ)

Longitudes de enlace

C-C 1.48; C-N 1.45; N-N 1.41
C=C 1.34; C=N 1.27; N=N 1.23



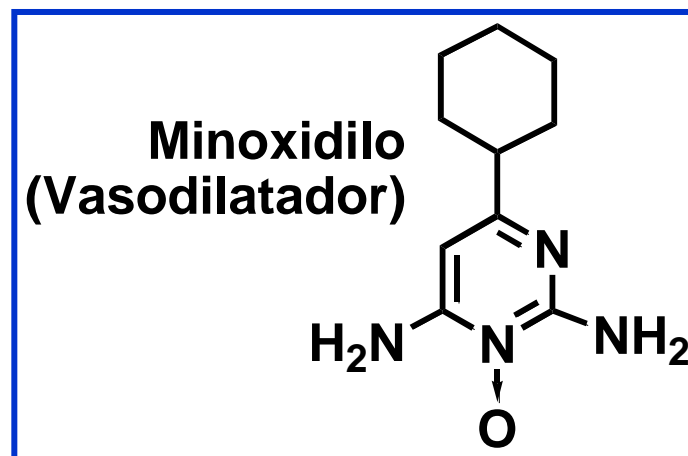
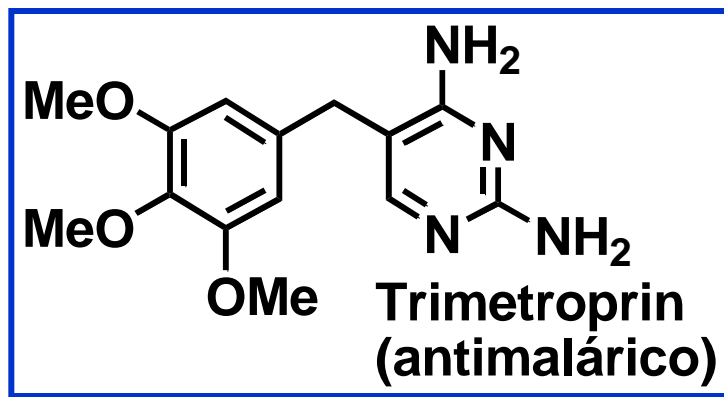
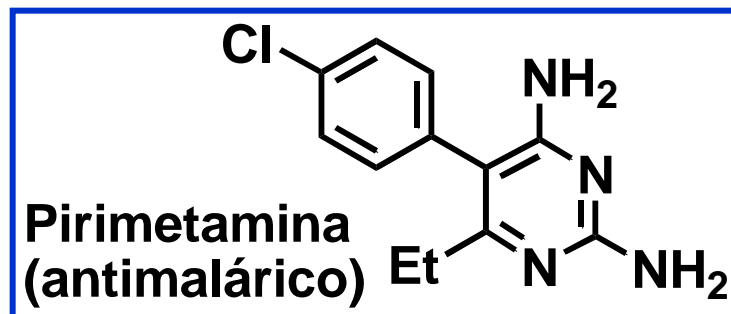
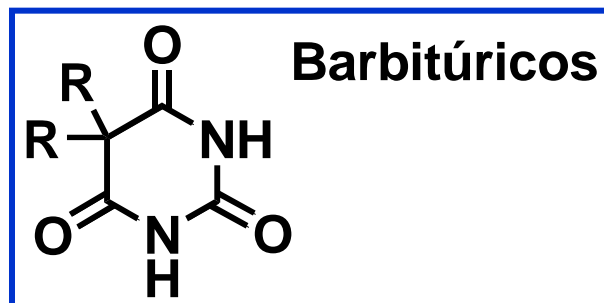
RMN-1H



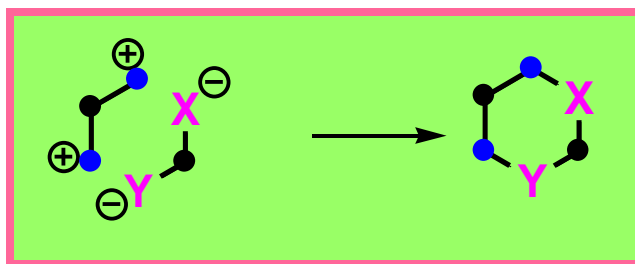
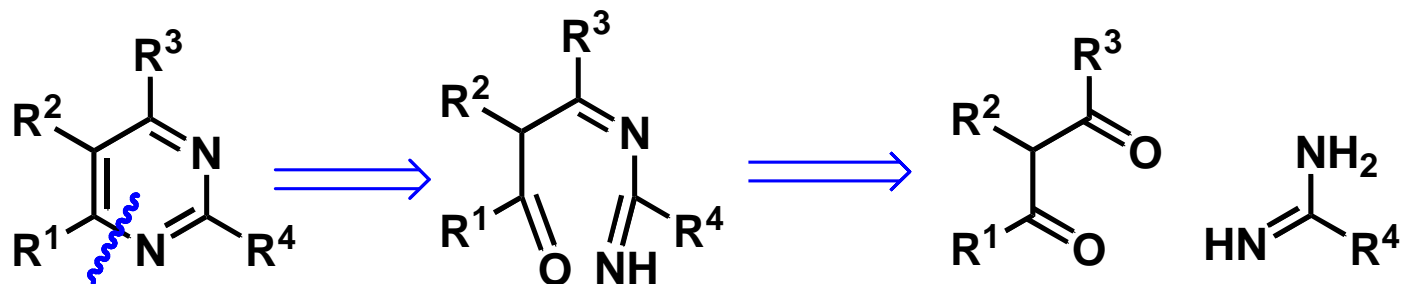
TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

Diazinas: Piridazinas, Pirimidinas, Pirazinas

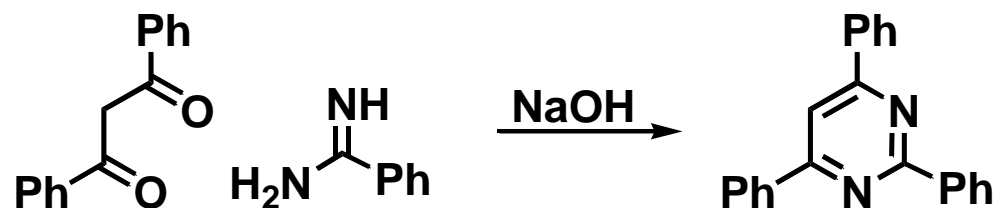
Sin lugar a dudas las más importantes de las diazinas son las pirimidinas. No solo las bases pirimidínicas, también en fármacos y sustancias de interés



Retrosíntesis



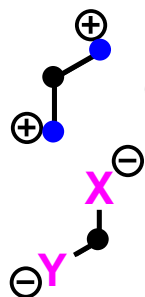
En medios ácidos o básicos



R^1 , R^2 , R^3 , R^4 -- pueden ser de naturaleza muy diversa

TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

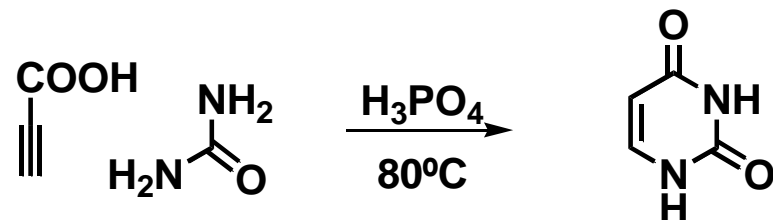
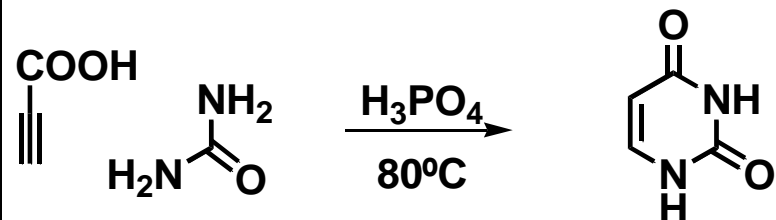
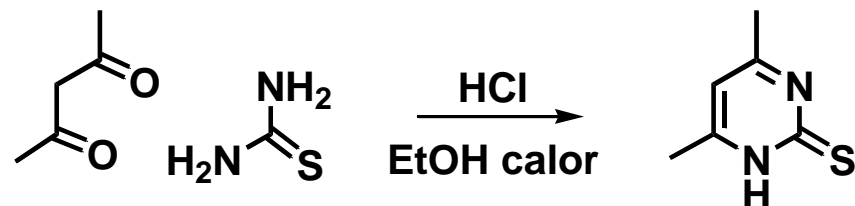
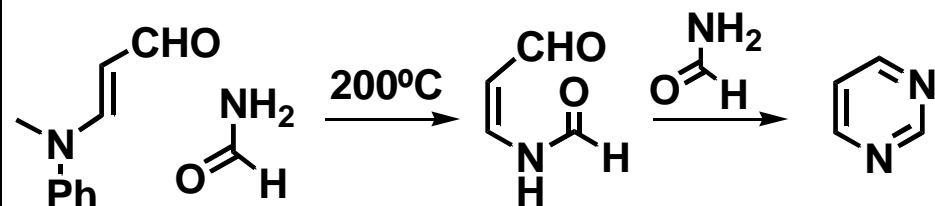
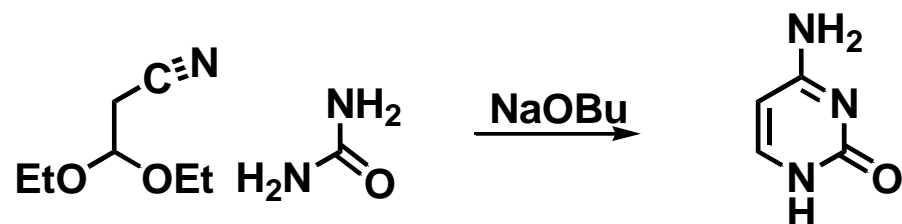
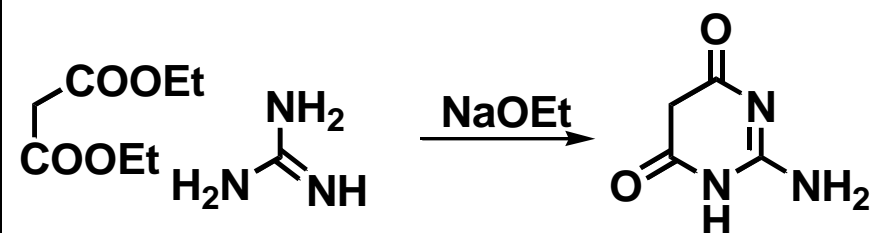
Síntesis.



dielectrófilo-- pueden ser otros diferentes de las 1,3-dicetonas

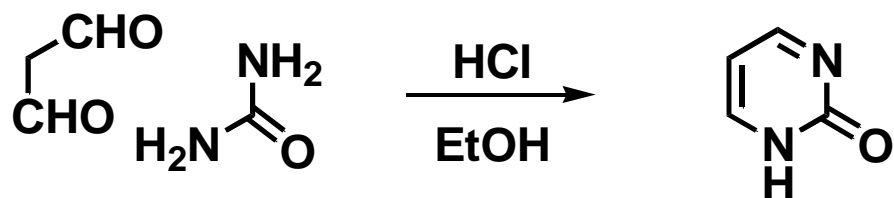
dinucleófilo-- pueden ser otros diferentes de la amidina

Ejemplos, incluyendo la síntesis de las bases pirimidínicas

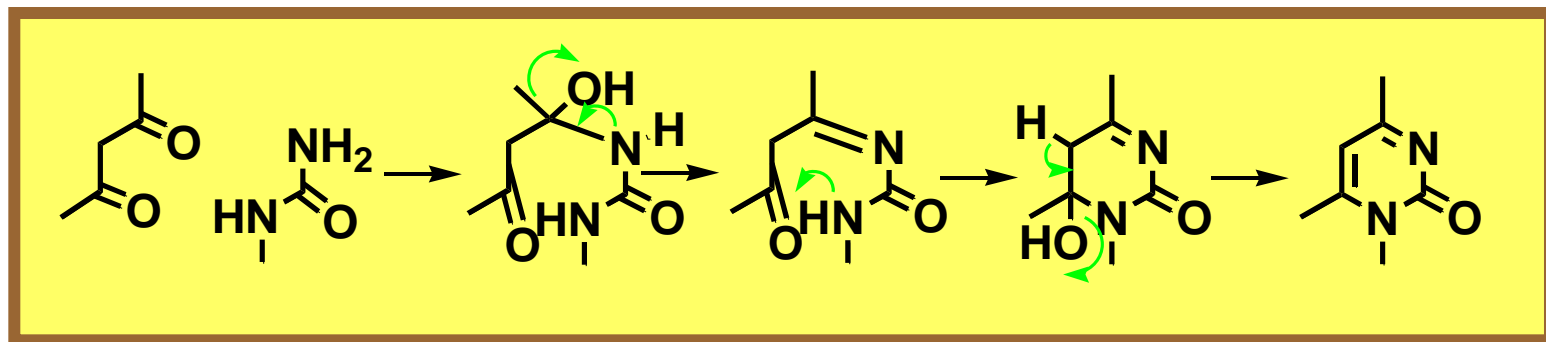


TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

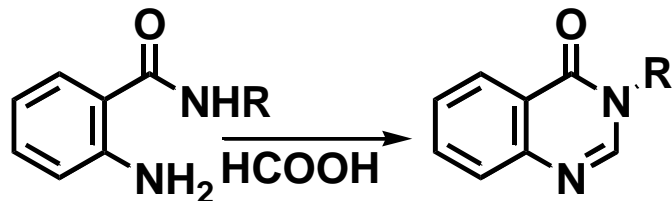
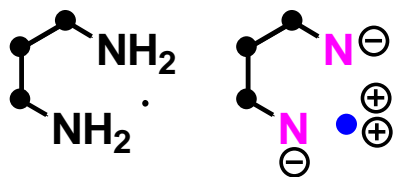
Síntesis.



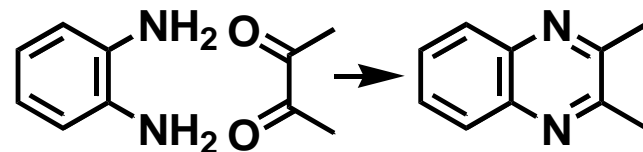
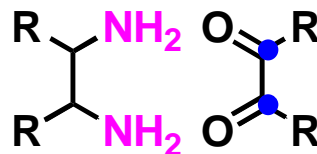
mecanismo



Otras aproximaciones sintéticas

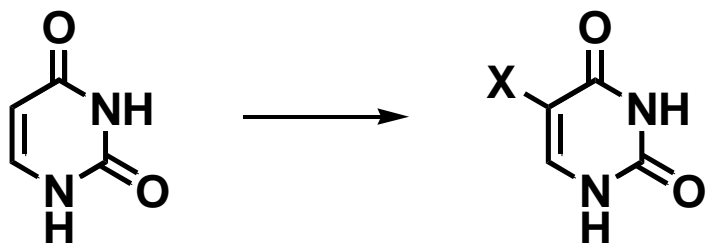


Otras diazinas por métodos fáciles de deducir



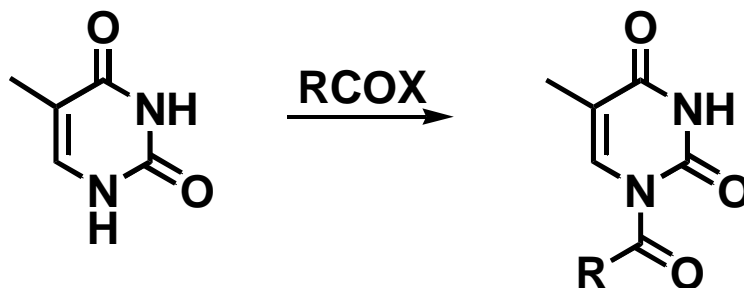
Sustitución electrofílica de pirimidonas

- La pirimidina está desactivada para la SEA por la existencia de dos N "tipo piridina"
- Como en el caso de la piridina los derivados carbonílicos (tipo piridona) sí dan la SEA en 5, donde menos afectan los N
- También pueden activarse como N-óxidos
- Otra forma de favorecer la reacción es por la presencia de sustituyentes activantes (p.ej. -NH₂). Ambas activaciones (CO y NH₂) se dan en el uracilo



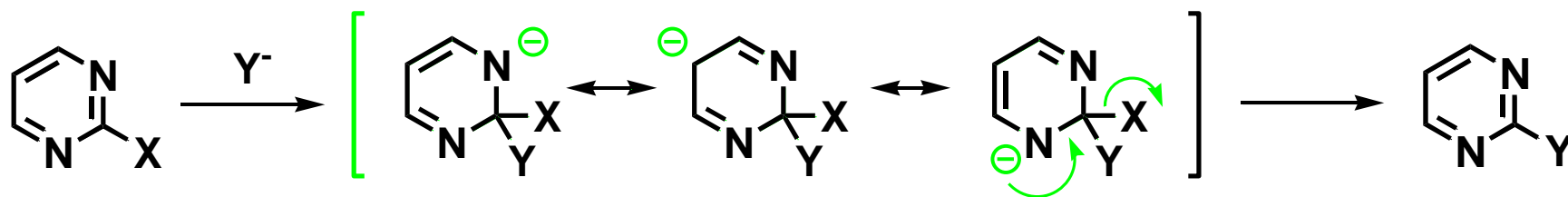
-X	Reactivo	Electrófilo
-NO ₂	HNO ₃	NO ₂ ⁺
-Br	Br ₂ , H ₂ O	Br ⁺
-Cl	NCS, HOAc	Cl ⁺
-F	F ₂ , HOAc	F ⁺
-SO ₂ Cl	ClSO ₃ H	+SO ₂ Cl
-CH ₂ -NMe ₂	CH ₂ O/Me ₂ NH	CH ₂ =N ⁺ Me ₂
-CH ₂ Cl	CH ₂ O/HCl	+CH ₂ Cl

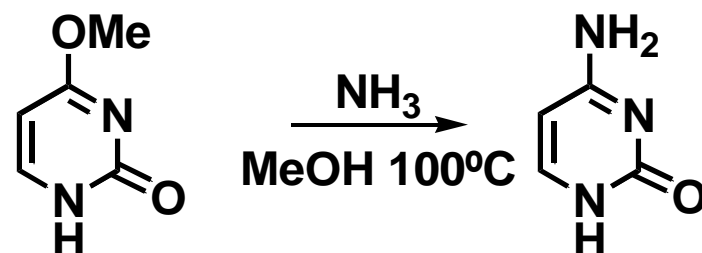
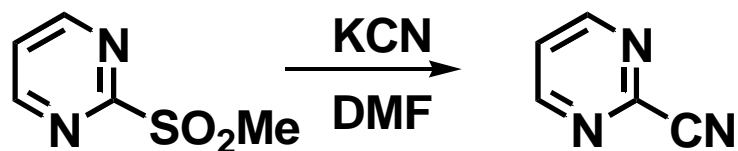
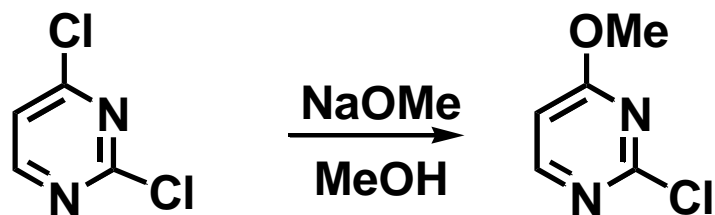
Además pueden actuar como electrófilos los nitrógenos, p. ej. en la acilación



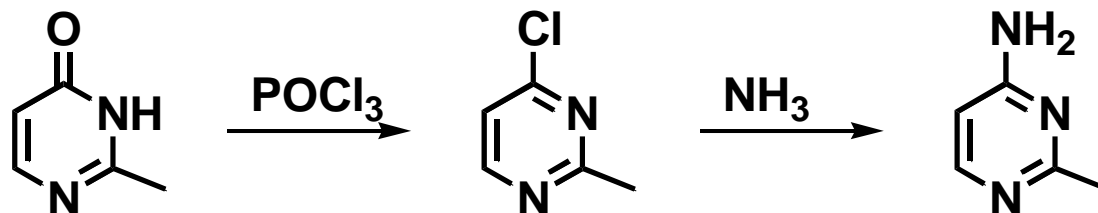
Sustitución nucleofílicas

- Los sustituyentes en 2, 4 y 6 que pueden actuar como grupos salientes son desplazados por nucleófilos
- El desplazamiento es consecuencia de la estabilización de los N "tipo piridina" respecto de la carga negativa del intermedio





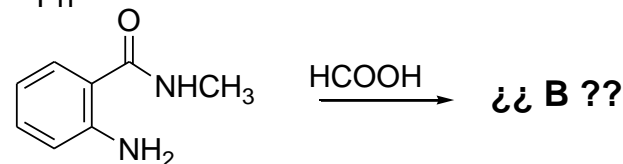
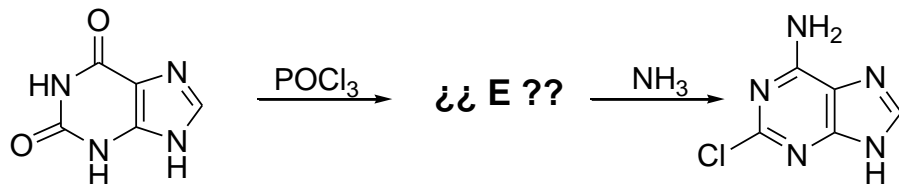
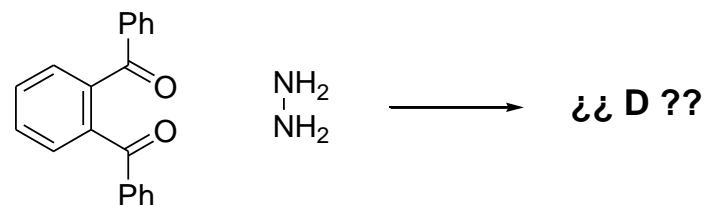
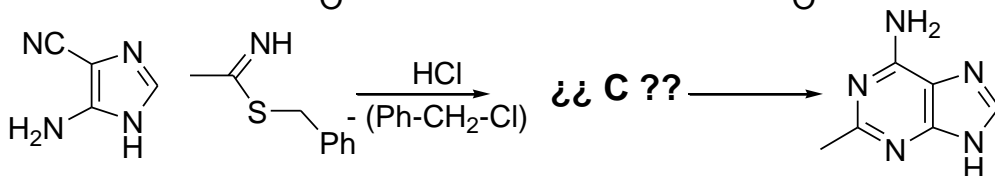
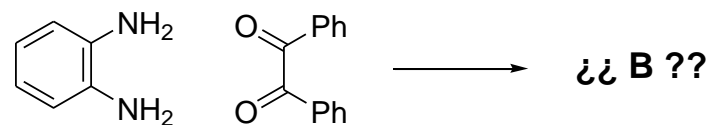
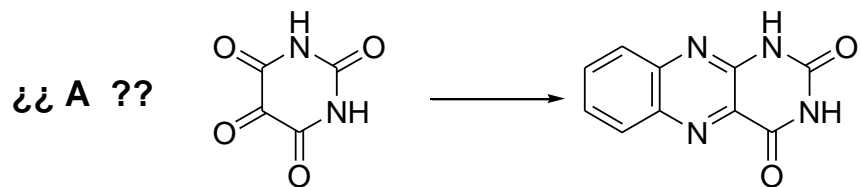
Los cloroderivados se preparan fácilmente a partir de los compuestos carbonílicos



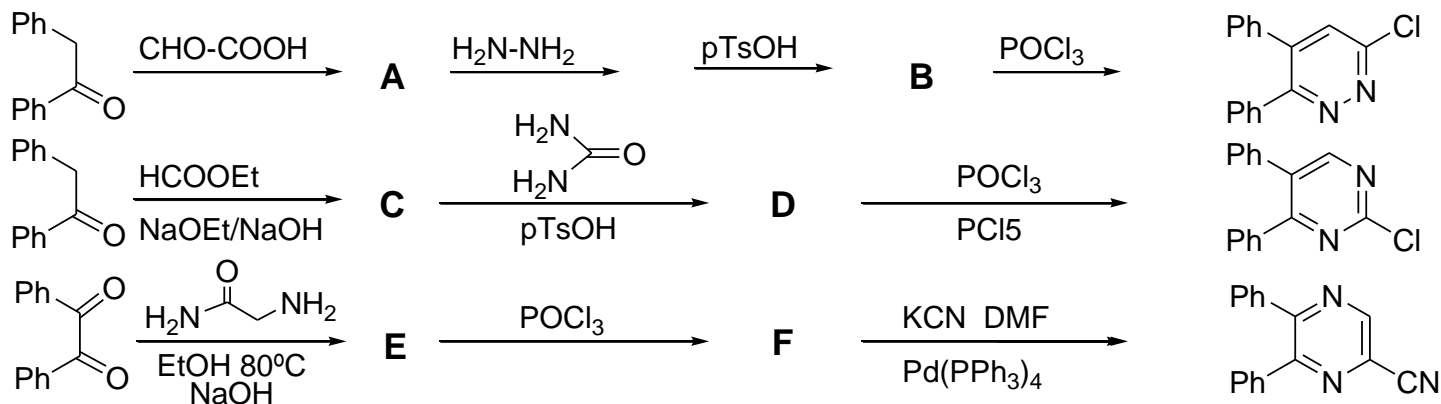
TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

Problemas

1) Proponer la estructura de los compuestos indicados



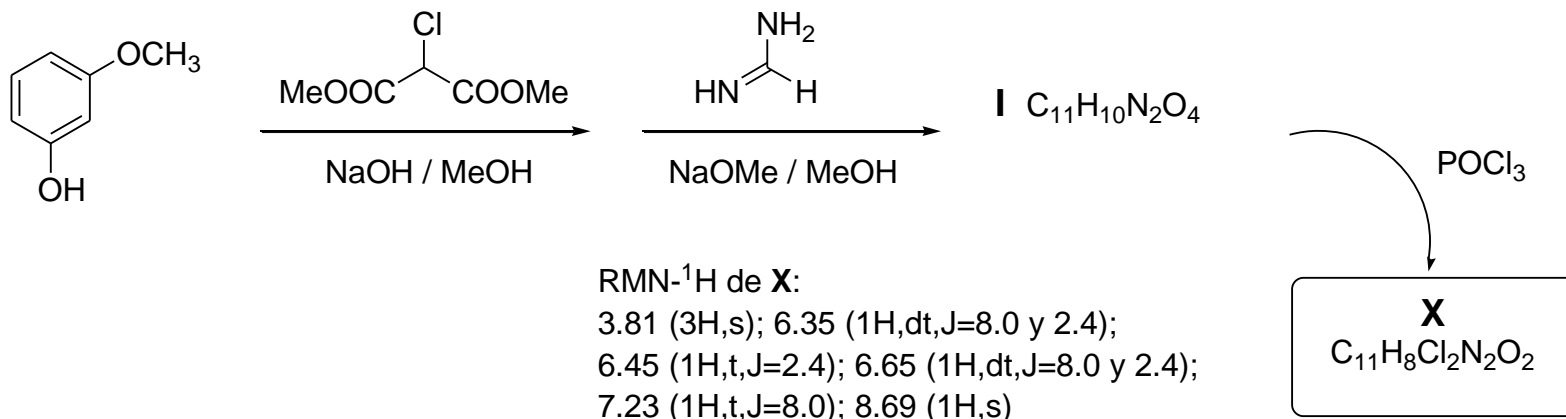
2) Completar los esquemas siguientes



TEMA 13: HETEROCICLOS DE SEIS MIEMBROS CON DOS HETEROÁTOMOS

Problemas

3) Proponer la estructura del compuesto **X**



4) La síntesis de adenina marcada con ¹⁵N puede realizarse de acuerdo con el siguiente esquema

