

## **Procedimientos sintéticos generales de compuestos heterocíclicos**

**Existen muchos procedimientos para la síntesis de heterociclos (hay muchos tipos diferentes), pero hay algunos aspectos generales que se verán en esta capítulo (los concretos en cada capítulo)**

**SÍNTESIS SENCILLAS: en un solo paso**

**SÍNTESIS COMPLEJAS: en varios pasos**

**Algunas cuestiones a considerar son:**

**# Estructura: Número de heteroátomos, insaturaciones, ciclos fusionados, sustituyentes, ...**

**# Enlaces que se pueden formar**

**# Transformaciones del estado de oxidación (se pueden convertir entre ellos)**

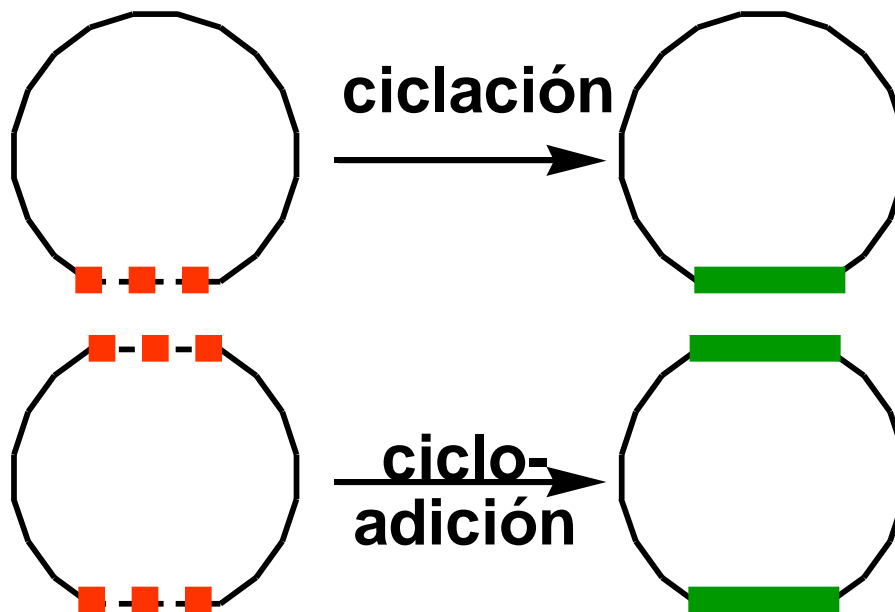
**# Transformaciones de los sustituyentes (que no obligan a tenerlo desde el principio; por ejemplo unsustituyente -NH<sub>2</sub> puede provenir de un -CN empleado en la construcción del ciclo)**

## Tipos de síntesis

**Reacciones de ciclación:** se forma un enlace en la formación del ciclo

**Reacciones de cicloadición:** se forman dos enlaces simultáneamente durante la formación del ciclo

**Transformación de un ciclo preexistente**

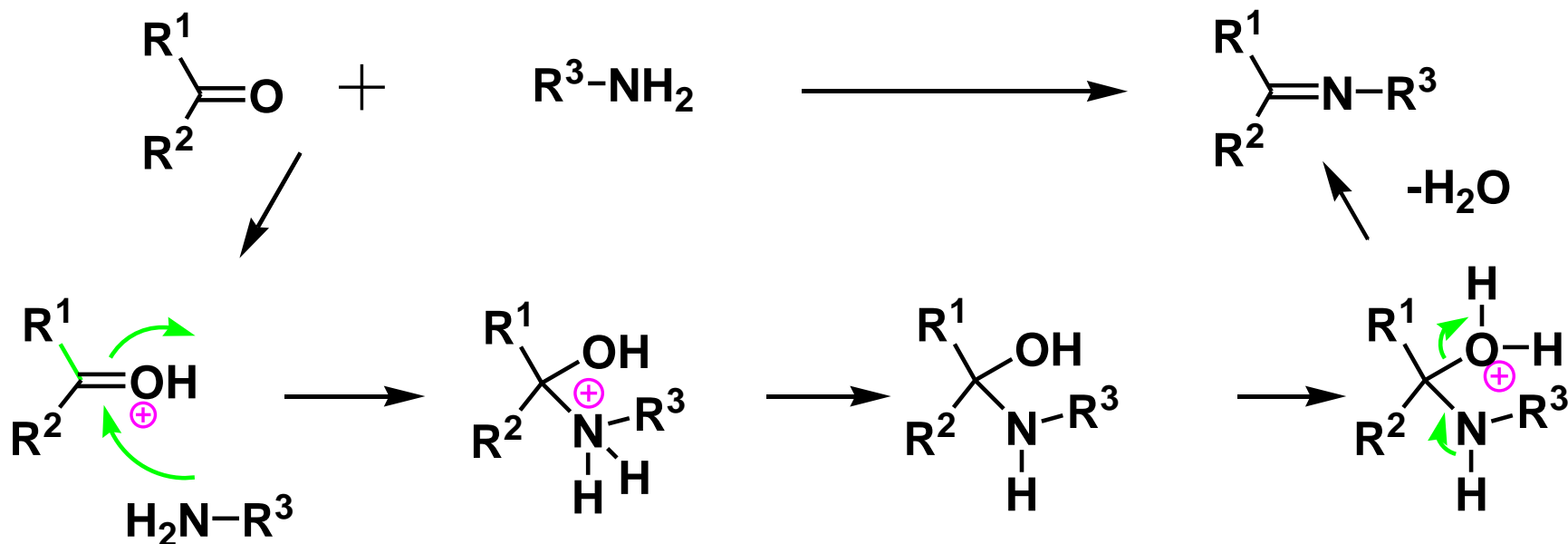


Las reacciones fundamentales son las que se producen entre un nucleófilo y un electrófilo (otras serían las reacciones radicalarias, las inserciones etc...), entre las que destacan:

Sustitución nucleofílica

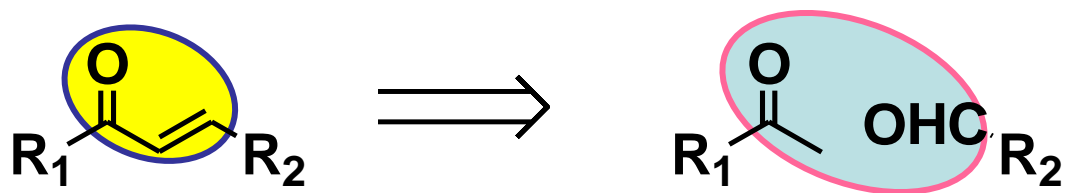
Adición nucleofílica (seguida de eliminación) a carbonilos (carboxilos)

Un ejemplo de utilidad, y reacción característica en la formación de heterociclos, es la formación de una imina

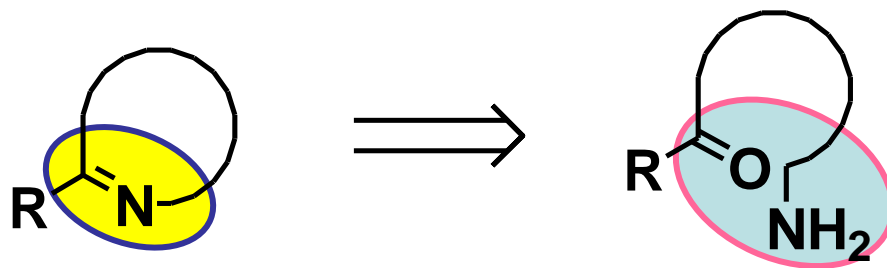


### ANÁLISIS RETROSINTÉTICO:

Mediante "desconexiones" de enlaces se puede prever las funciones y precursores que pueden generar un compuesto a sintetizar

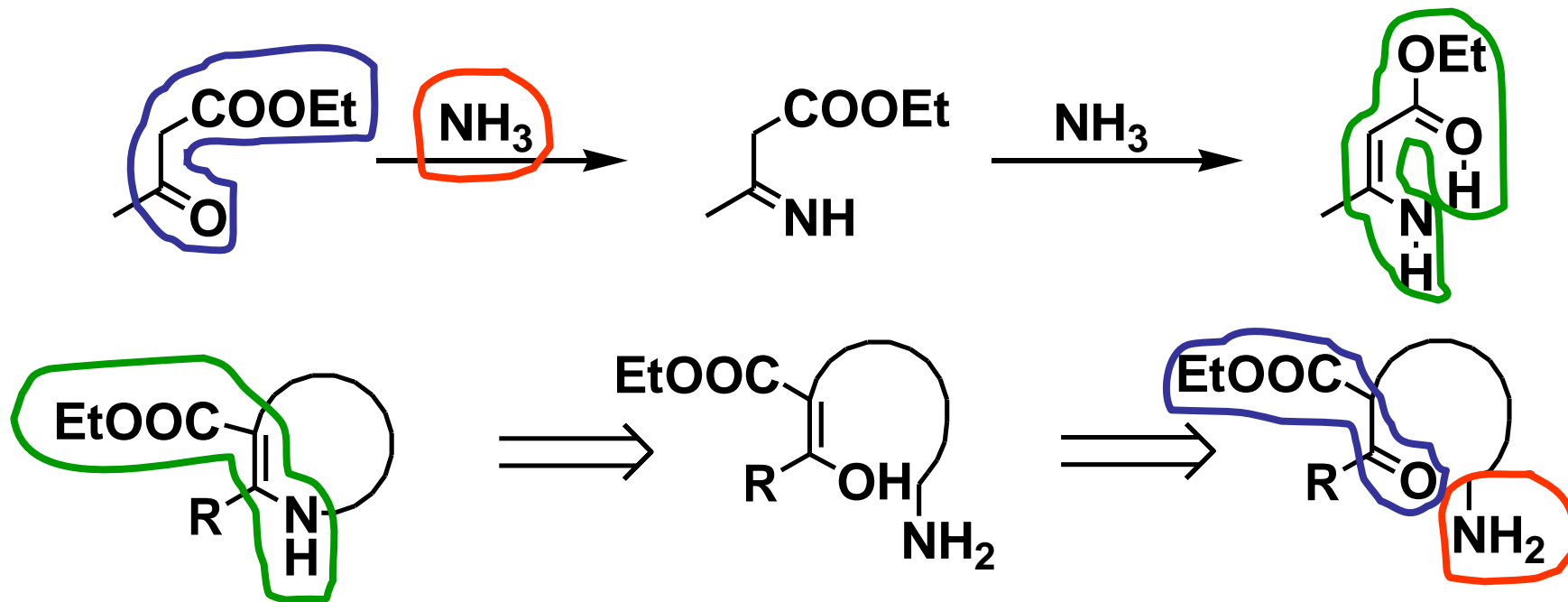


En el caso de la formación de un enlace imina, el análisis retrosintético para reconocer como prepararlo, puede realizarse del modo que se indica a continuación

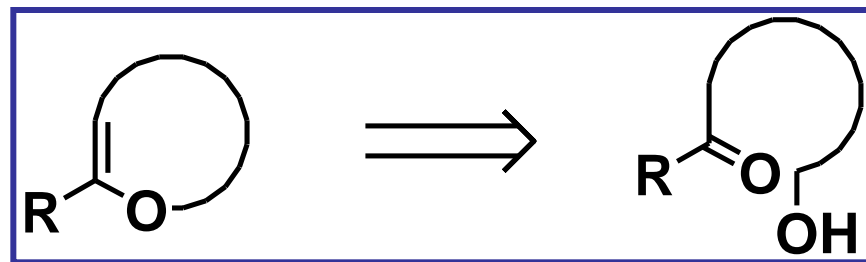
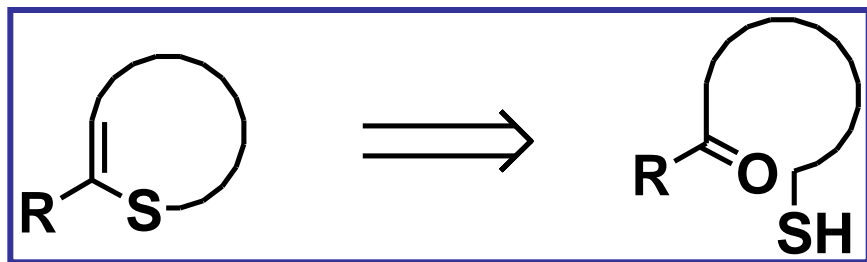


En bastantes casos entre los heterociclos, es más estable el otro tautómero con estructura de enamina.

En este caso el análisis retrosintético por ruptura del enlace C-N, daría el tautómero.

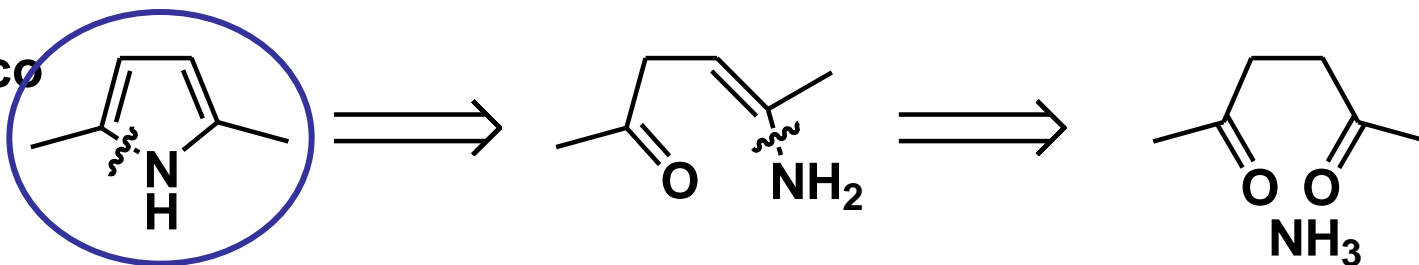


También se puede aplicar este análisis retrosintético a otros heterociclos, en los que otros heteroátomos actúan como electrófilos. p.ej.: S, O

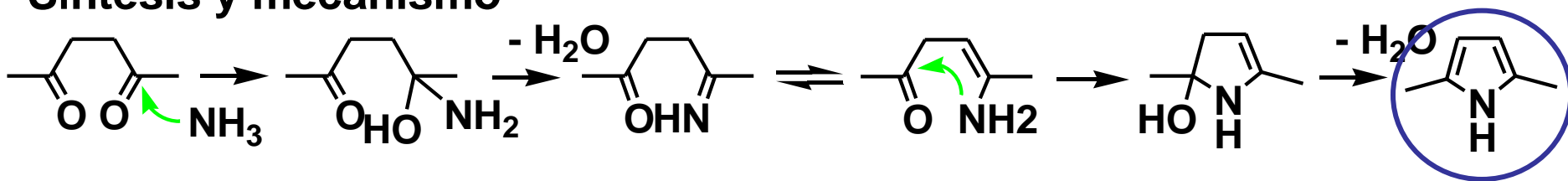


**EJEMPLO. análisis retrosintético y síntesis de 2,5-dimetilpirrol**

**Análisis retrosintético**

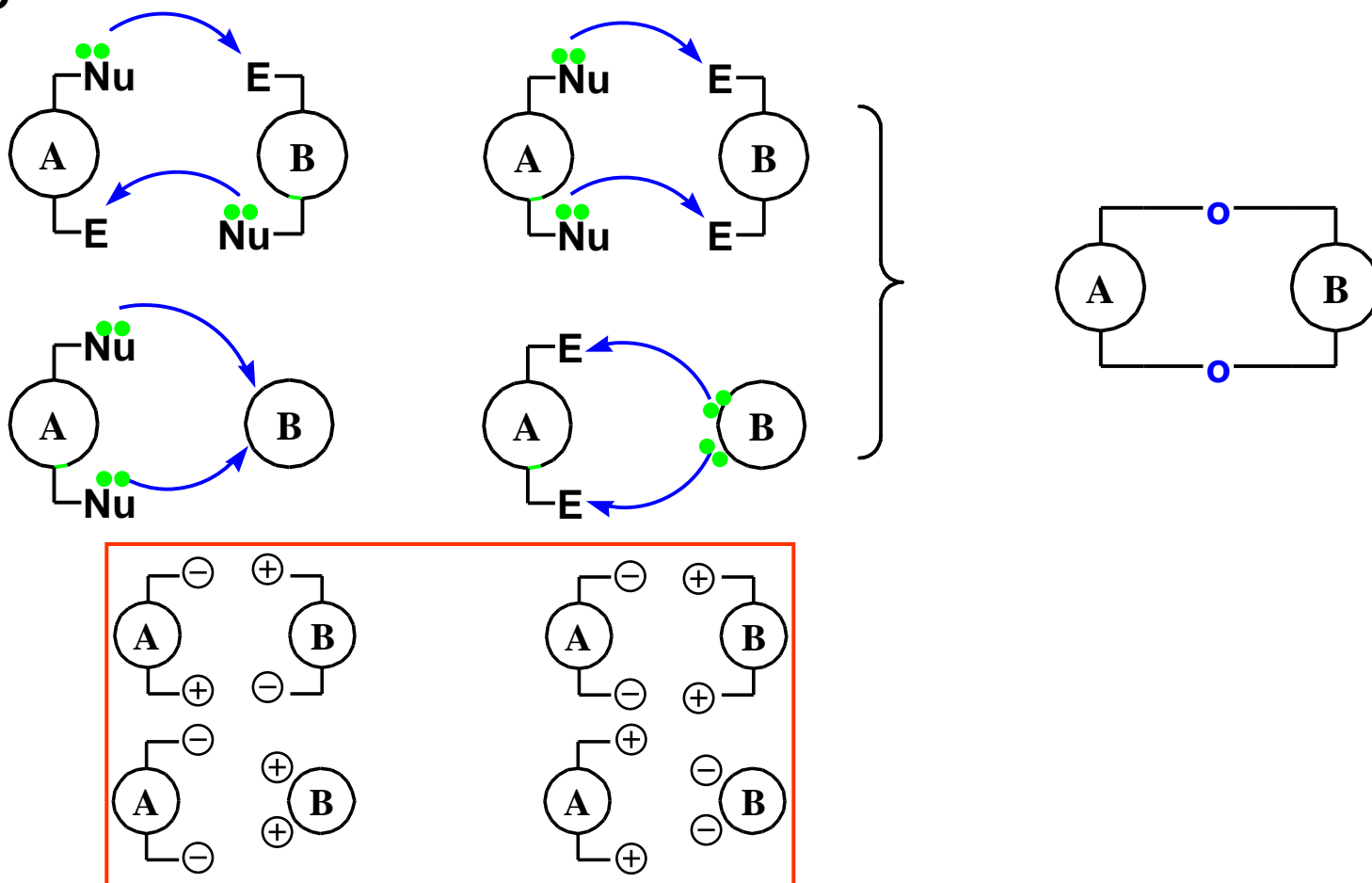


**Síntesis y mecanismo**

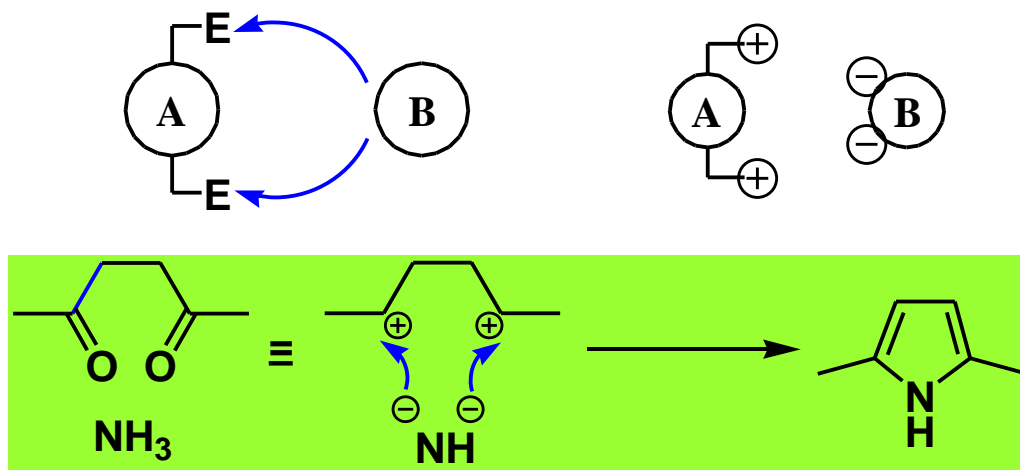


En general los heterociclos se pueden construir por combinación de moléculas pequeñas, con funciones nucleófilas y electrófilas que encajen

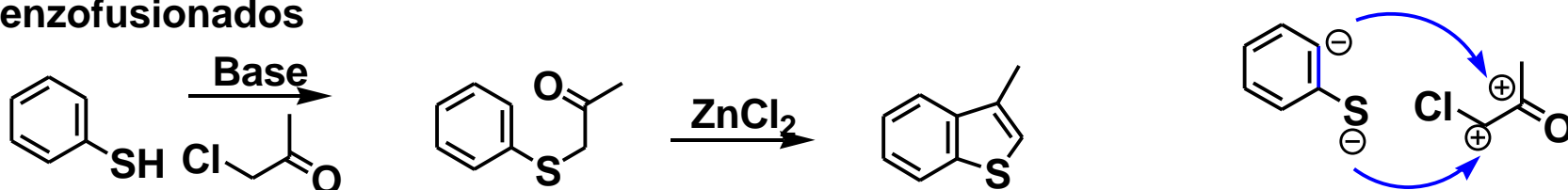
Existen diversas combinaciones que pueden llevar a la formación del heterociclo



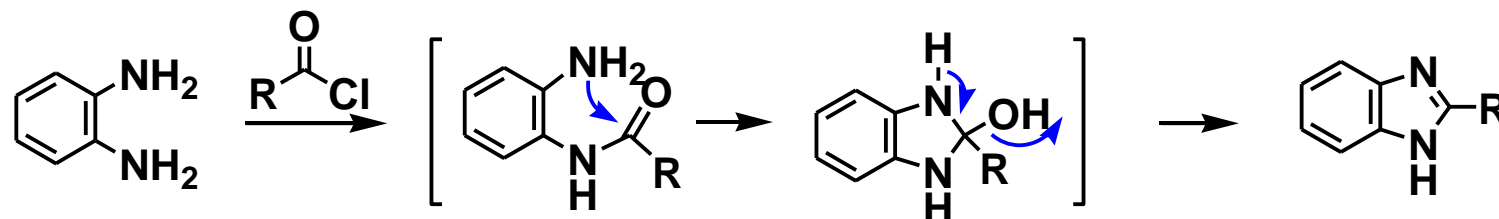
Por ejemplo, la síntesis de 2,5-dimetilpirrol puede englobarse dentro del tipo



También actúan como **nucleófilos los anillos aromáticos** en la síntesis de heterociclos benzofusionados



Otro ejemplo en el que un átomo actúa como **doble electrófilo** es el siguiente

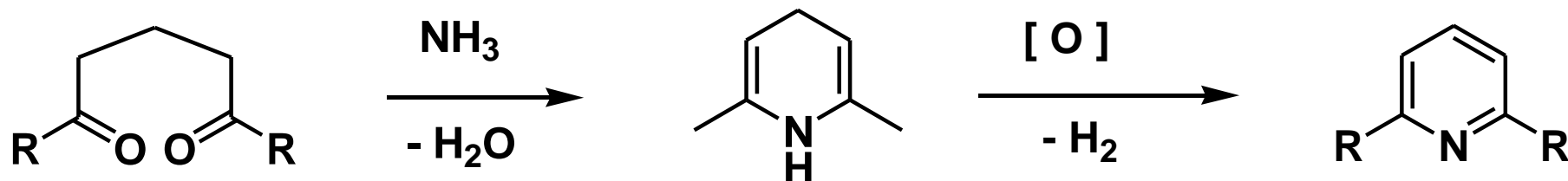




### Grado de oxidación del anillo:

Es necesario preparar los compuestos en el nivel de oxidación que corresponde, con las insaturaciones del anillo que tiene el sistema a preparar.

Es un hecho general que los sistemas parcialmente insaturados, con menor número de dobles enlaces de los que corresponde al mayor número posible de insaturaciones alternadas, se oxidan muy fácilmente (a veces espontáneamente) al correspondiente compuesto aromático



# TEMA 6: SÍNTESIS GENERAL DE HETEROCICLOS

## Combinaciones de reactivos más frecuentes

La combinación de reactivos doblemente electrófilos con reactivos doblemente nucleófilos o de dos reactivos con carácter nucleófilo-electrófilo, que contengan heteroátomos, producen compuestos heterocíclicos.

Los reactivos más habituales de cada uno de los tipos antes mencionados son los siguientes:

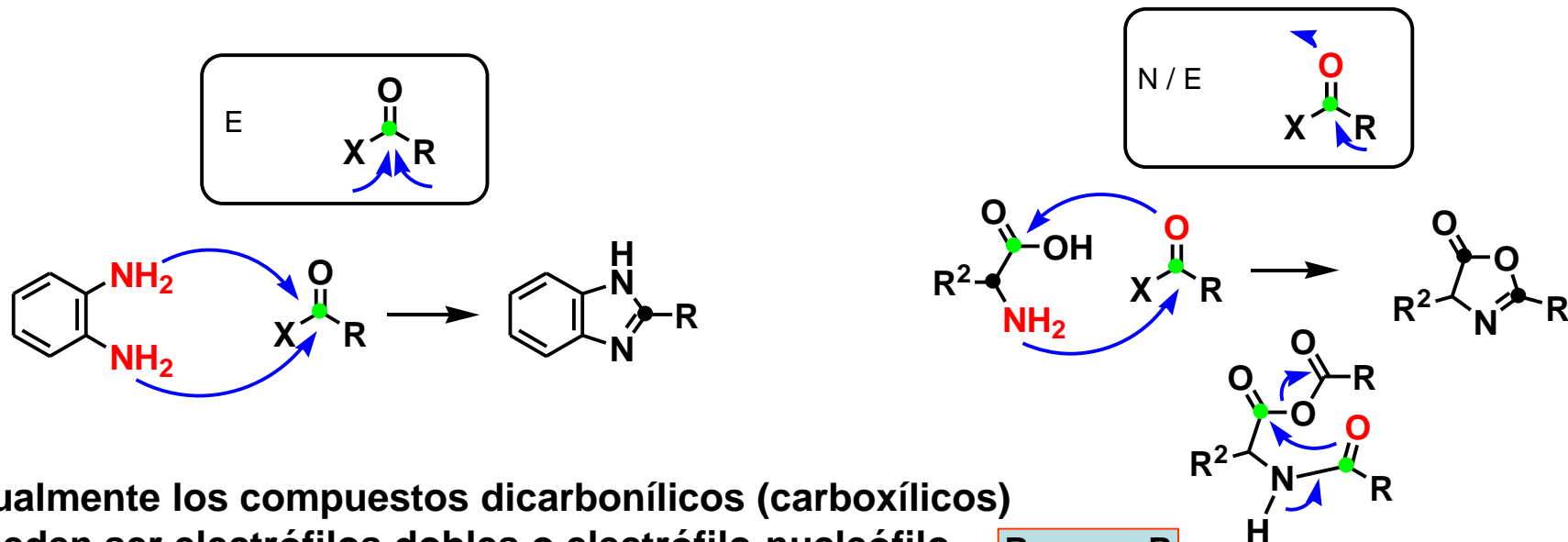
Posición relativa de los átomos N y/o E	Carácter N y/o E		
	N	E	N / E
1	$\text{NH}_3$ , $\text{H}_2\text{O}$ , $\text{SH}_2$	$\text{X}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}$	
2	$\text{NH}_2-\text{NH}_2$ , $\text{NH}_2\text{OH}$	$\text{X}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}}$ $\text{X}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OR}}{\text{C}}}$	
3	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ , $\text{R}-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ , $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ , $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ ,		
4			
5			

# TEMA 6: SÍNTESIS GENERAL DE HETEROCICLOS

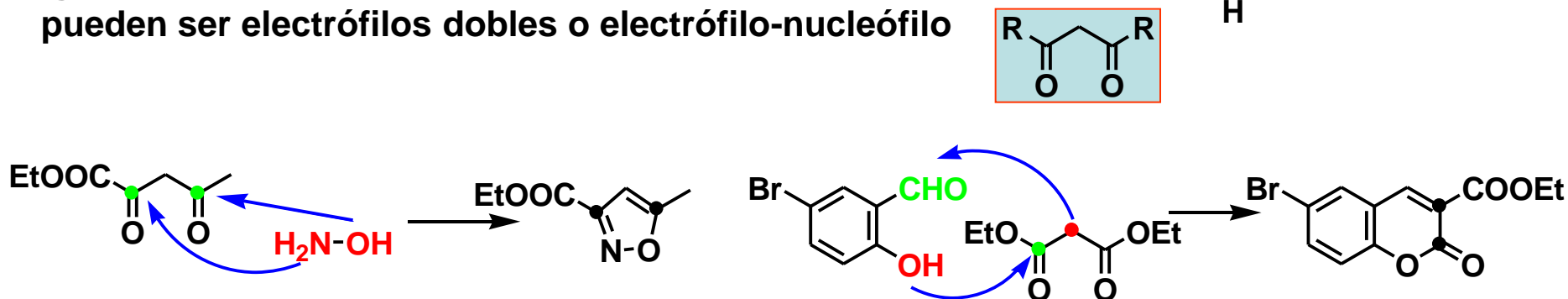
## Combinaciones de reactivos más frecuentes

Como puede comprobarse, la misma especie puede actuar de formas diferentes (nucleófilo-electrófilo, doblemente electrófilo,...) dependiendo de la reacción.

Así, los haluros de acilo  $R-CO-Cl$  pueden ser electrófilos dobles o nucleófilo-electrófilo

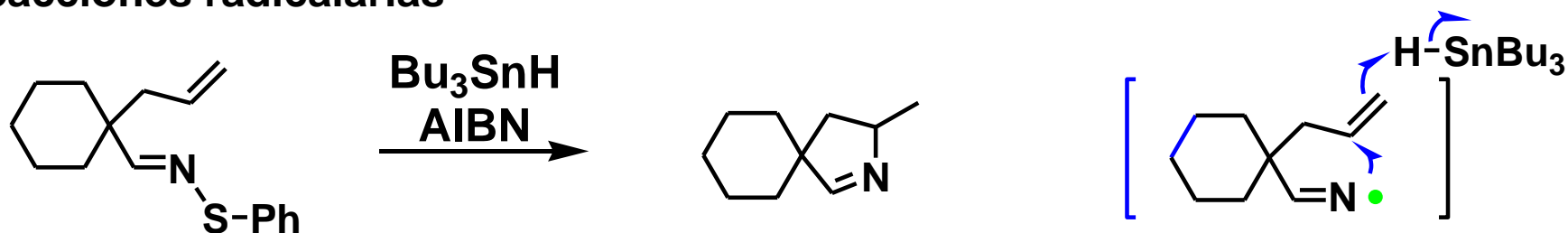


Igualmente los compuestos dicarbonílicos (carboxílicos) pueden ser electrófilos dobles o electrófilo-nucleófilo

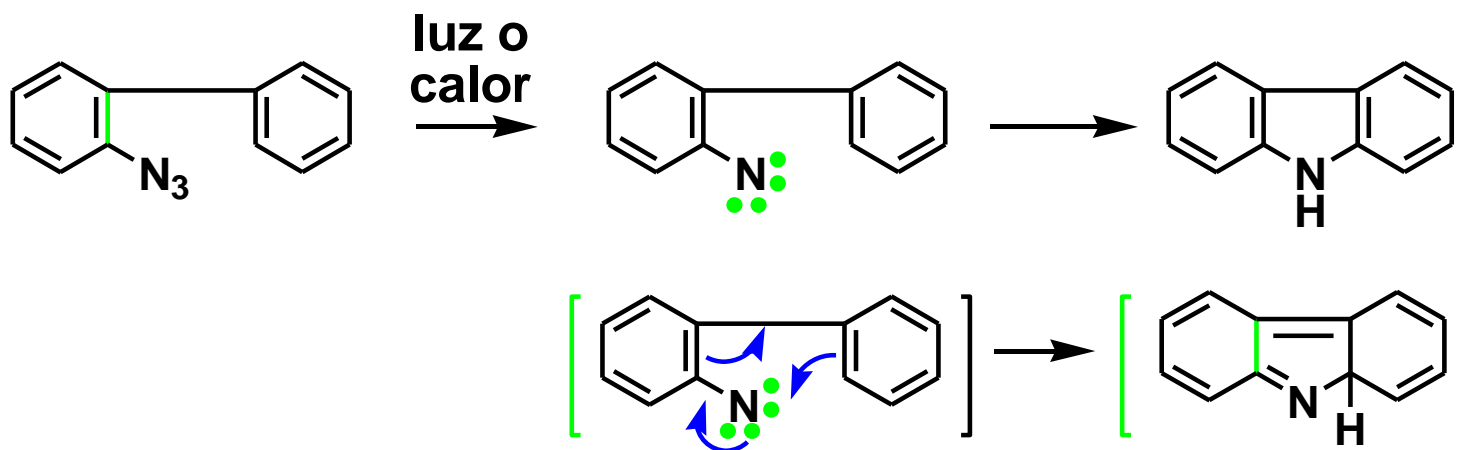


Además de las reacciones que transcurren mediante un mecanismo de tipo iónico las reacciones de ciclación pueden transcurrir por otros mecanismos

### Reacciones radicalarias



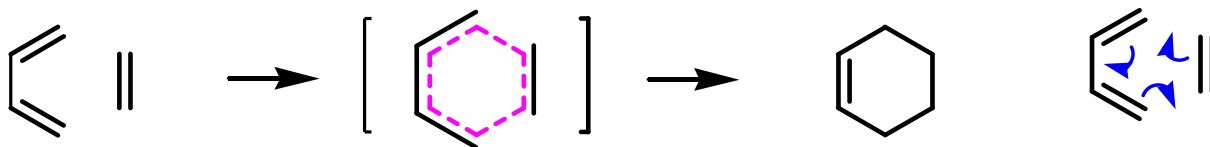
### Insercción de carbenos (o de nitrenos)



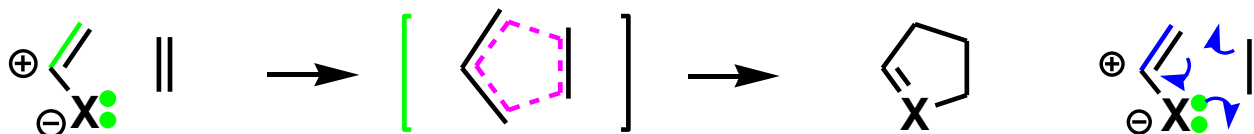
La formación de los enlaces entre los reactivos que producen el ciclo es simultánea, teniendo lugar en un proceso único en el que se rompen y generan los enlaces( moviéndose los electrones en el ciclo)

### Tipos

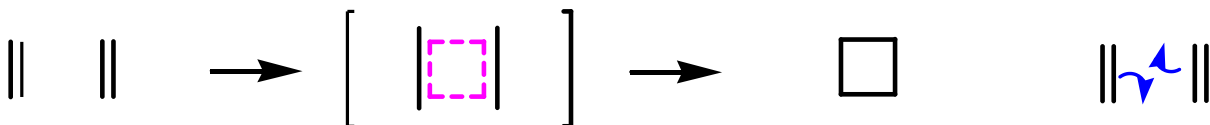
#### Diels-Alder (4+2)



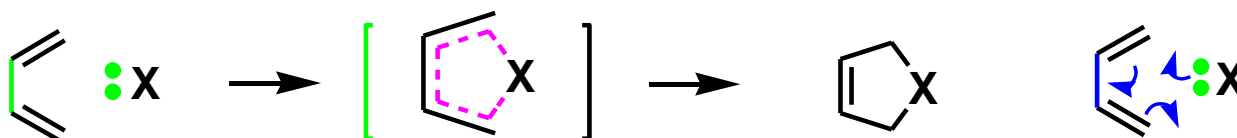
#### Cicloadiciones 1,3-dipolares



#### Cicloadiciones 2+2



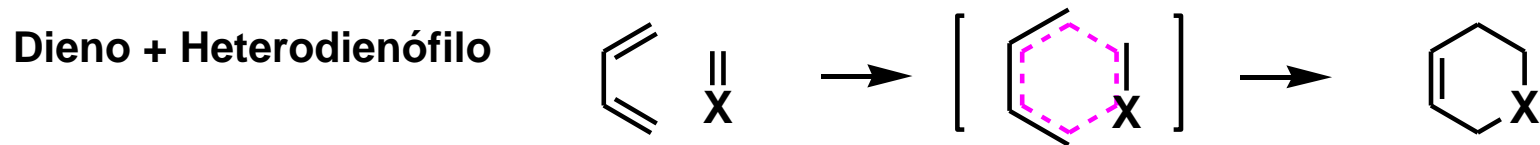
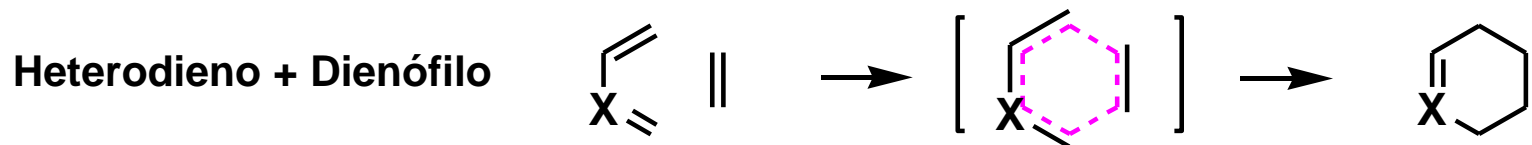
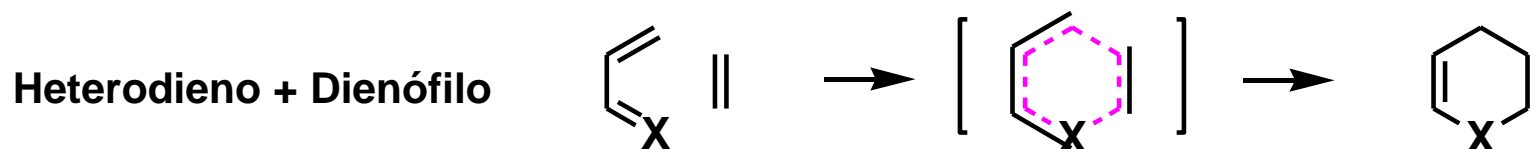
#### Reacciones quelotrópicas



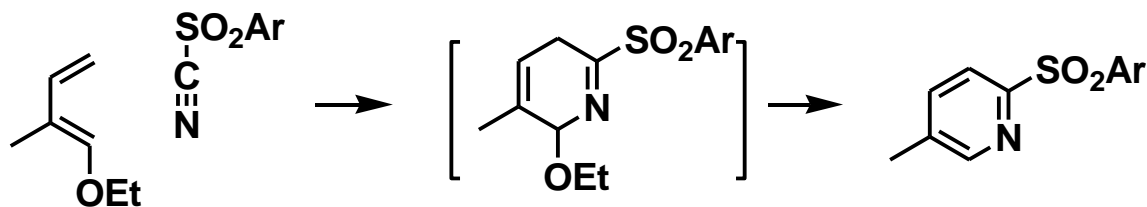
**Hetero Diels-Alder**, son las versiones de la reacción de Diels-Alder en la que alguno de los átomos que intervienen en la formación del ciclo es un heteroátomo.

Si el heteroátomo está en el dieno se le denomina **heterodieno**

Si el heteroátomo está en el dienófilo se le denomina **heterodienófilo**



La reacción transcurre más fácilmente si uno de los reactivos es nucleófilo y el otro es electrófilo



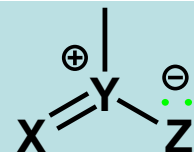
Suele predominar una de las regioquímicas (orientaciones) posibles. En este caso OEt del lado del N en lugar de la otra posibilidad, el OEt del lado del C.

**Cicloadiciones 1,3-dipolares.**

Son reacciones de cicloadición 4+2 en las que los 4 electrones los aporta un reactivo con 3 átomos, en el que existe separación de cargas (dipolar) y alguno de los átomos es un heteroátomo.

Se conoce con el nombre de **reactivo 1,3-dipolar** y al que aporta los 2 electrones se le conoce como **dipolarófilo**

Posibilidades  
reactivo  
1,3-dipolar



azidas



diazocompuestos



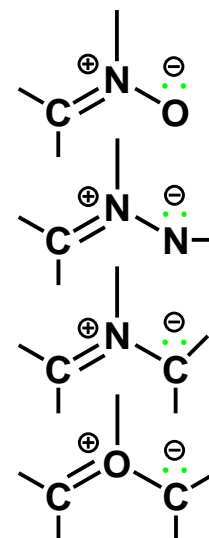
óxidos de nitrilo



sulfuros de nitrilo



iluros de nitrilo



nitronas

azometinimidas

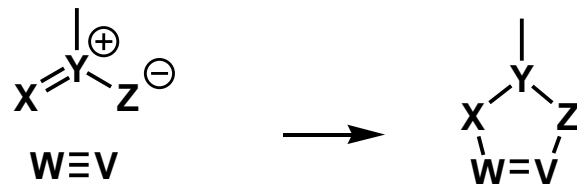
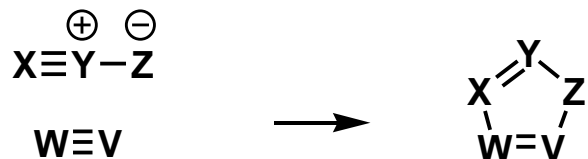
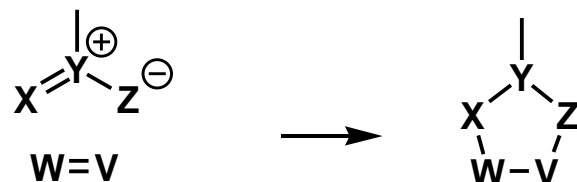
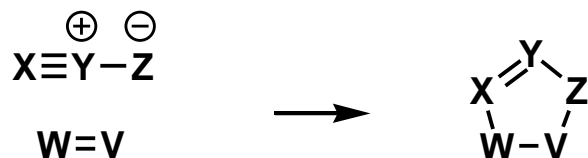
azometiniluros

iluros de carbonilo

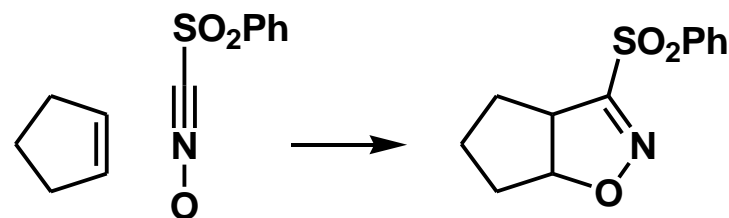
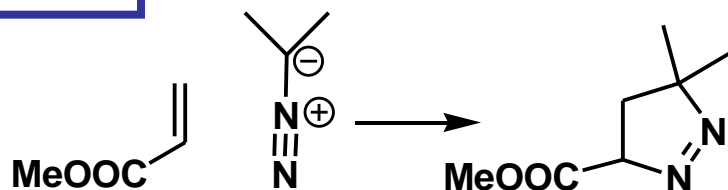
La reactividad está favorecida por el carácter nucleófilo del reactivo 1,3-dipolar y el carácter electrófilo del dipolarófilo

En muchos caso el reactivo 1,3-dipolar se genera "in situ"

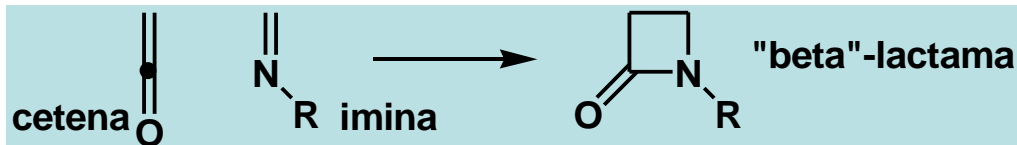
### Tipos generales



### Ejemplos



Reacción de cicloadición  
2+2 de interés

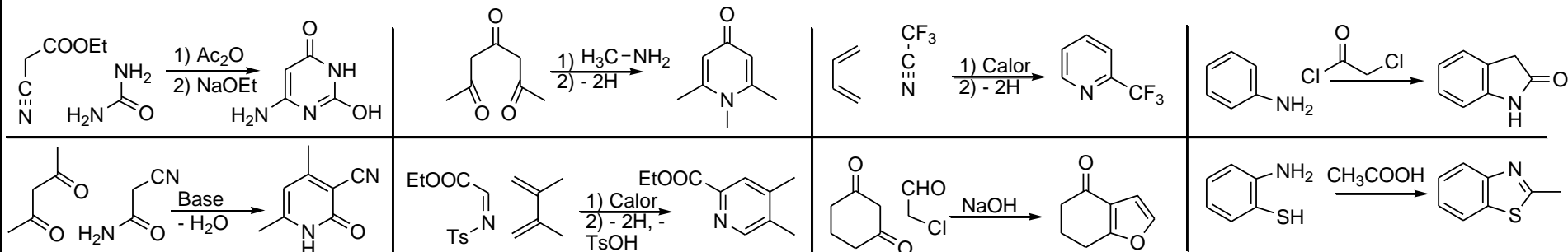




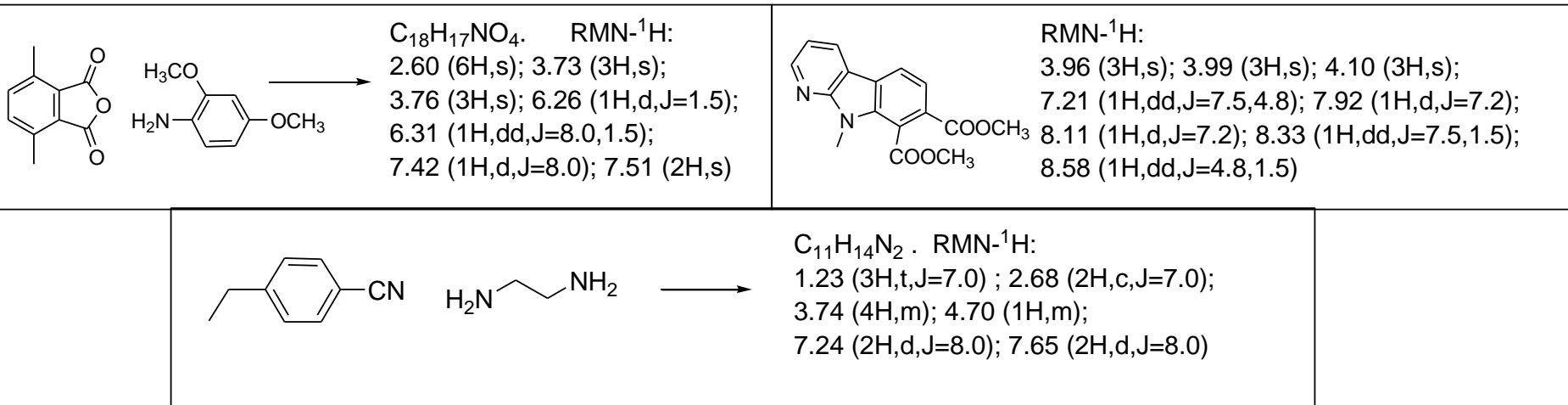
# TEMA 6: SÍNTESIS GENERAL DE HETEROCICLOS

## Problemas

1.- En las siguientes síntesis de heterociclos, identificar los átomos nucleófilos y electrófilos que han intervenido. Si se trata de una cicloadición, identificar los átomos que intervienen en la formación del ciclo.



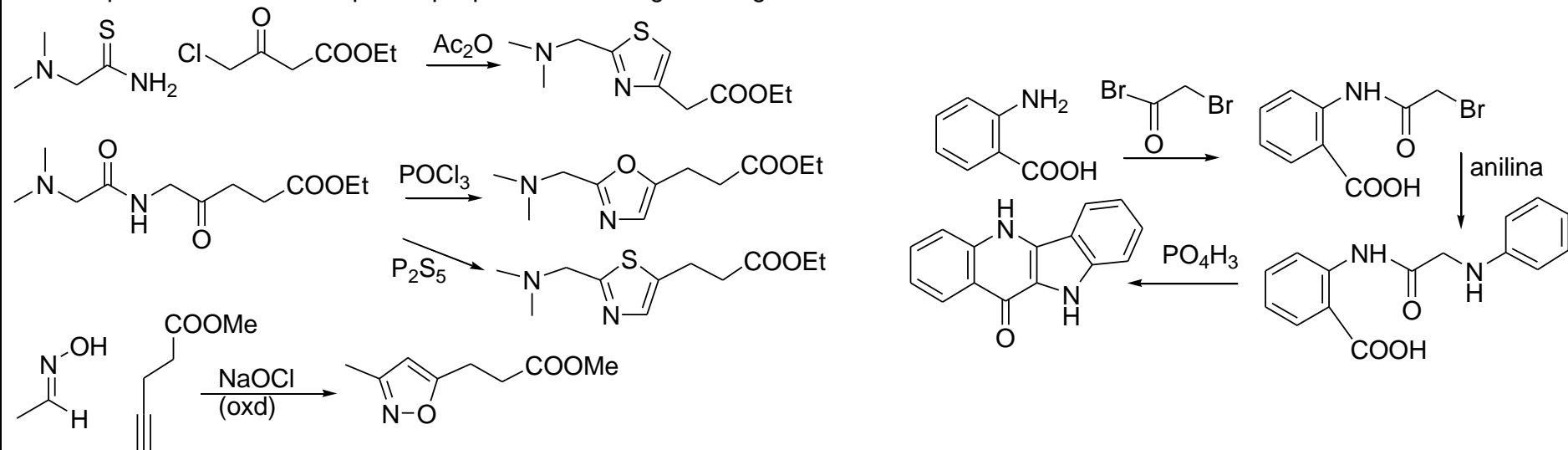
2.- Asignar las señales del espectro de RMN de las siguientes sustancias



# TEMA 6: SÍNTESIS GENERAL DE HETEROCICLOS

## Problemas

3.- Proponer un mecanismo por el que puedan tener lugar las siguientes transformaciones



4.- Proponer el reactivo ( A - I ) que falta en cada caso

