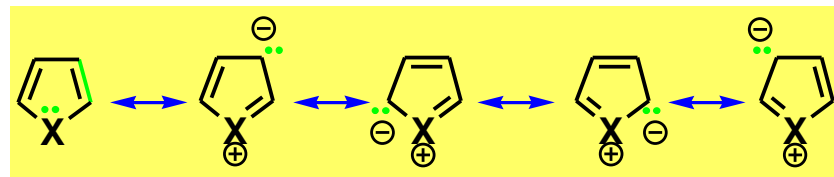
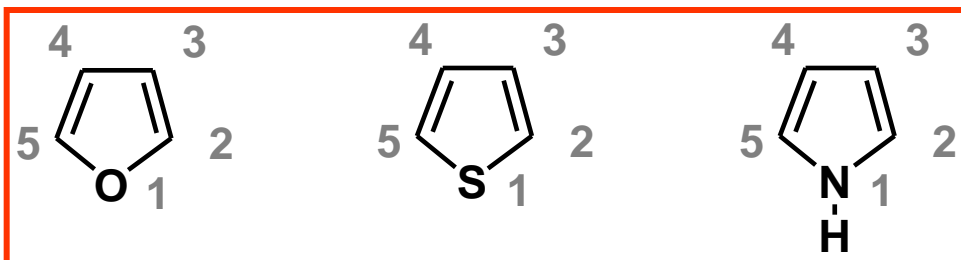


## TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

### Furanos, tiofenos y pirroles

Existe un gran número de compuestos pentagonales insaturados con un solo heteroátomo, pero los más frecuentes y de mayor interés son furano, tiofeno y pirrol



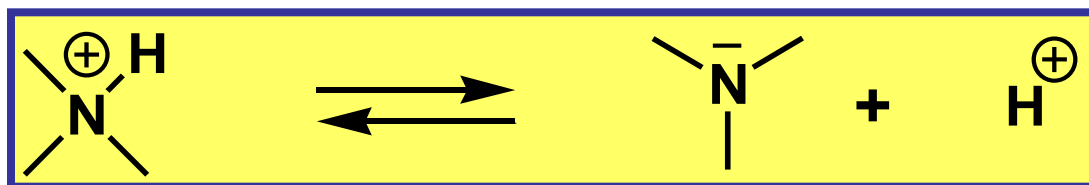
Tienen carácter aromático, lo que afecta a sus propiedades, no reaccionan de igual manera que otros compuestos con heteroátomos unidos a doble enlace, por ejemplo las enaminas o los derivados enólicos

**TIOFENO > PIRROL > FURANO**

Debido a esta diferencia en el carácter aromático, el furano es el que más se comporta como si fuera un heteroátomo unido a un sistema de dobles enlaces. Esta diferencia se debe a que el átomo de oxígeno del furano atrae los electrones más fuertemente que el N ó el S de pirrol y tiofeno

Un ejemplo de como influye la aromaticidad en las propiedades es la basicidad, en el caso de pirrol

La mayor basicidad viene dada por el menor carácter ácido (valores grandes de pKa) del correspondiente ácido conjugado

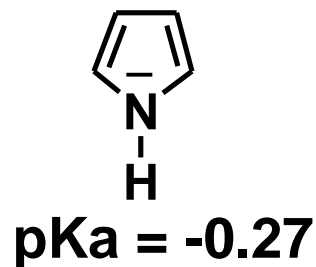


pKa < 0  
muy ácido

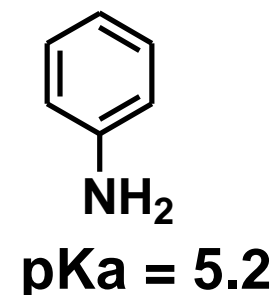
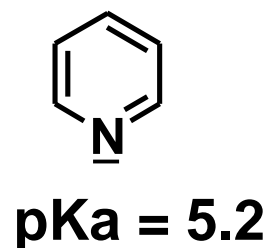
predomina  
poco básico

pKa >> 0  
poco ácido

reacciona  
muy básico

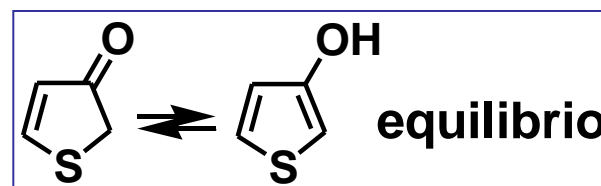
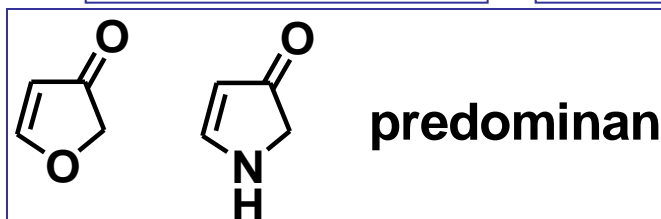
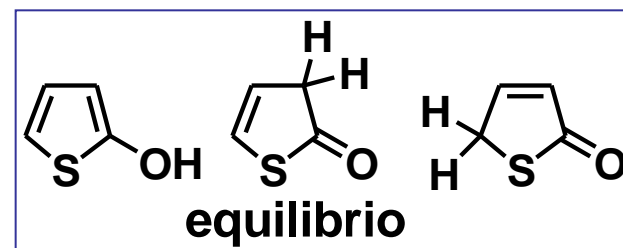
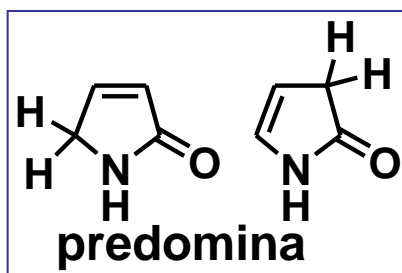
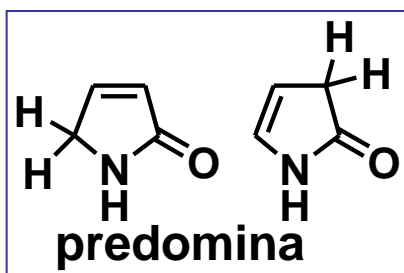
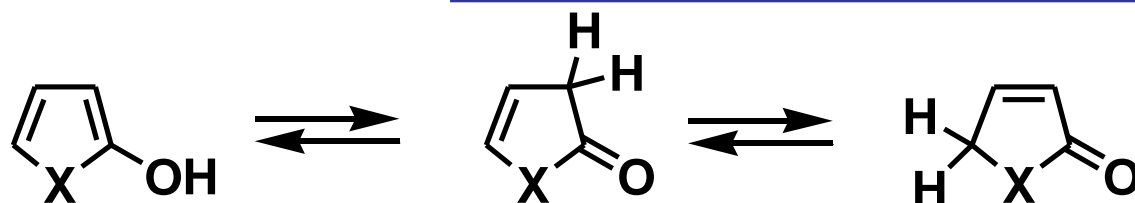
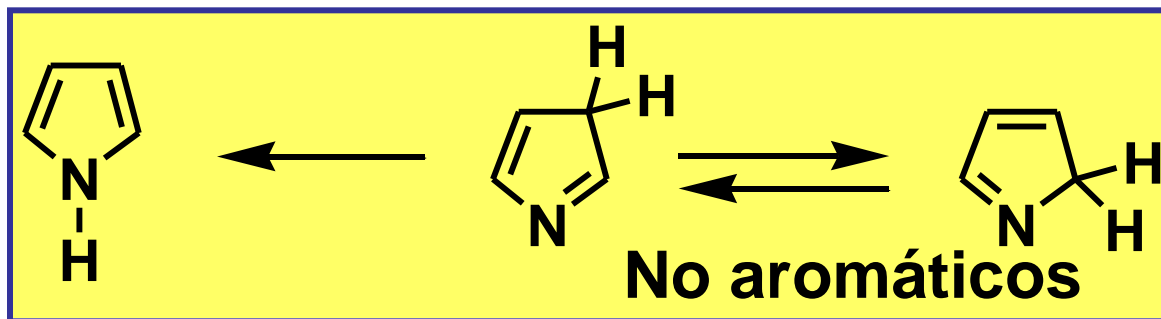


se protona  
en el anillo



En otro aspecto en el que influye la aromaticidad es en la **tautomería**, ya que en el pirrol predomina la estructura tautómera aromática

En los hidroxiderivados si hay **equilibrio entre los tautómeros** (aromático y forma cetónica)



# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

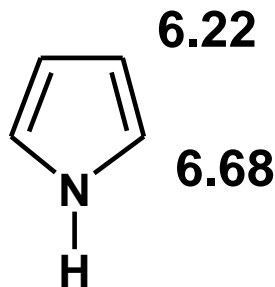
Furanos, tiofenos y pirroles

## Propiedades físicas:

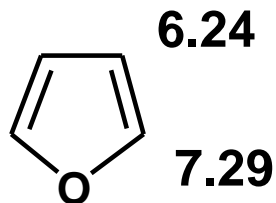
No solubles en agua

Son compuestos polares debido a la distribución electrónica en el anillo por efecto del heteroátomo

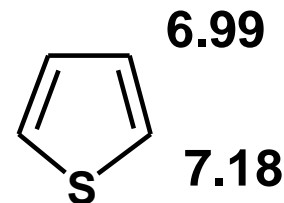
## RMN-<sup>1</sup>H



J 2,3 = 2.70  
J 2,4 = 1.44  
J 2,5 = 1.87  
J 3,4 = 3.35



J 2,3 = 1.75  
J 2,4 = 0.85  
J 2,5 = 1.40  
J 3,4 = 3.30

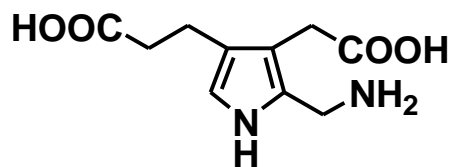


J 2,3 = 4.90  
J 2,4 = 1.04  
J 2,5 = 2.84  
J 3,4 = 3.50

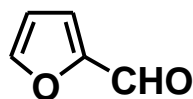
# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

## Derivados naturales de interés

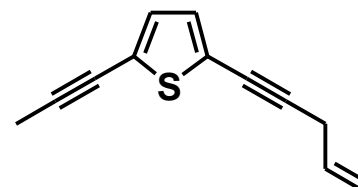
Furano, tiofeno y pirrol. Los tres sistemas se encuentran en diversos productos naturales como anillos simples



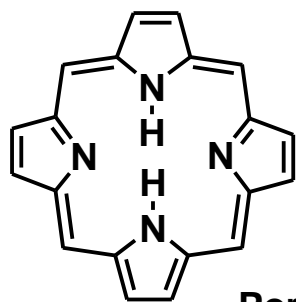
porfobilinógeno  
(precursor de porfirinas)



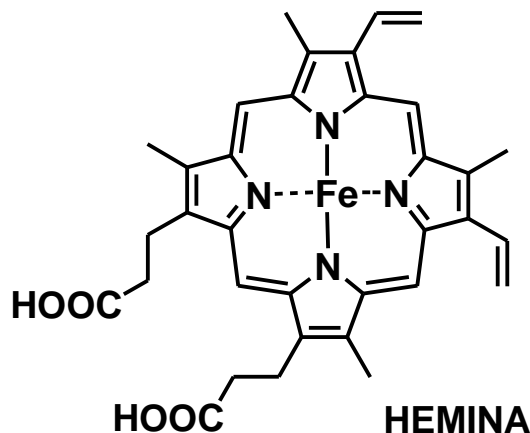
Furfural  
(degradación azúcares)



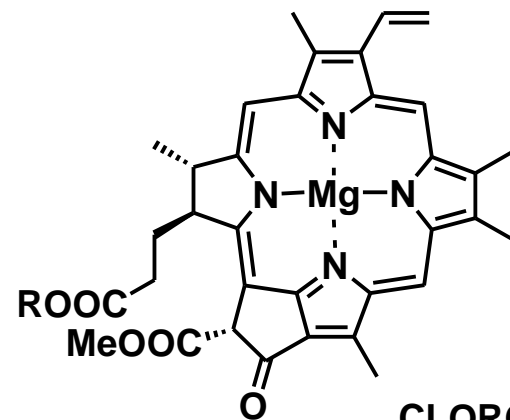
Polienino



Porfirina

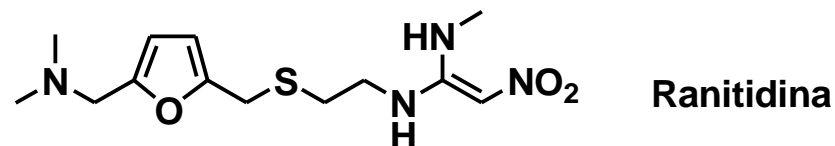


HEMINA



CLOROFILA

También forman parte de muchos compuestos bioactivos y de fármacos



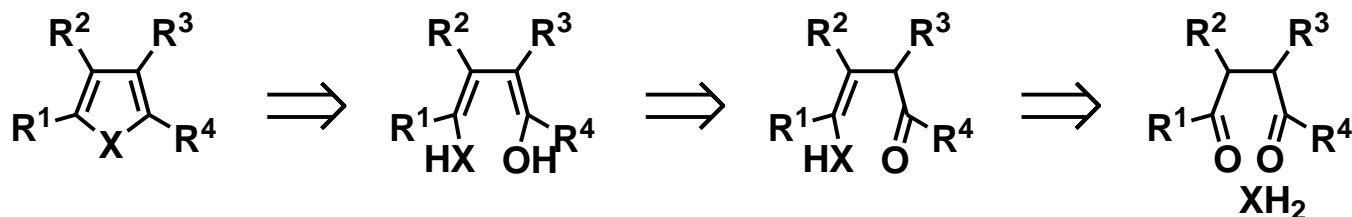
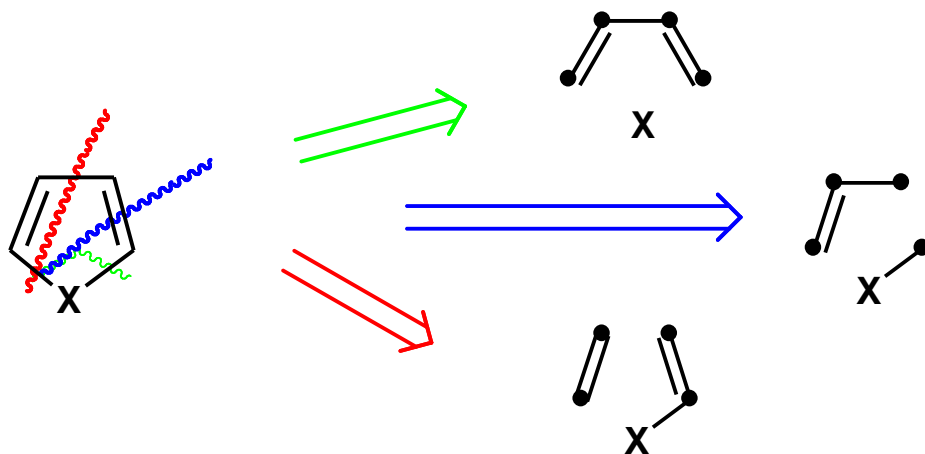
Ranitidina

## TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

### Síntesis más representativas

Existen síntesis generales y síntesis más representativas de alguno de ellos en particular, especialmente síntesis específicas de pirroles

Pueden hacerse análisis retrosintéticos de diversas formas, que pueden dar idea de como abordar la síntesis en cada caso particular



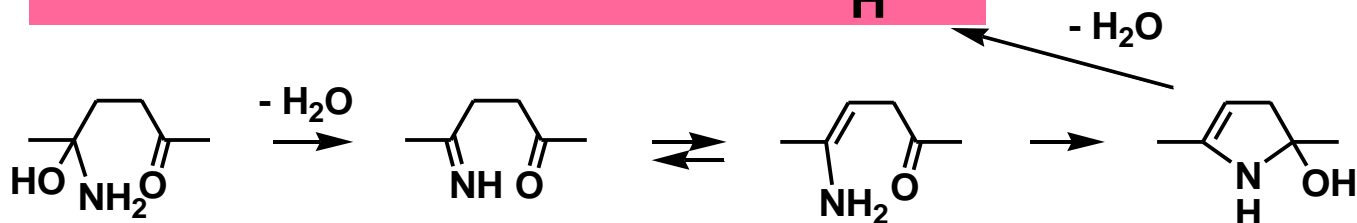
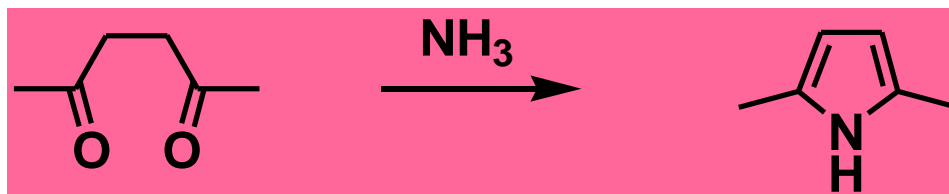
$X = O, S, NH$

Es un método muy adecuado. Depende de la disponibilidad del compuesto 1,4-dicarbonílico

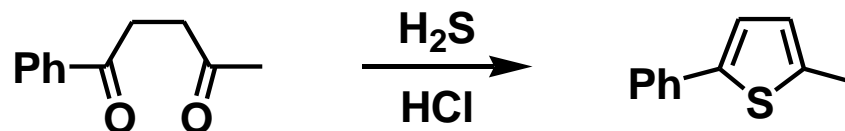
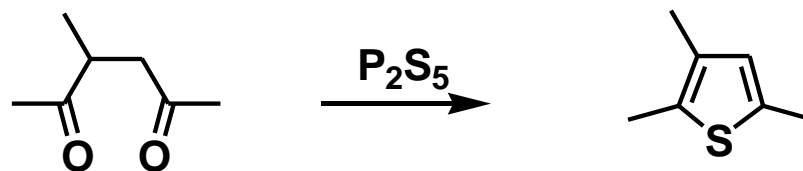
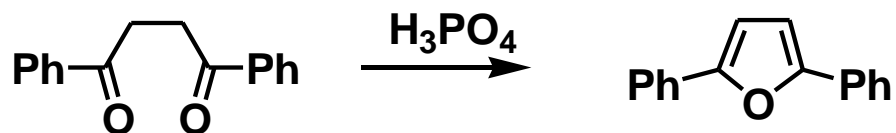
# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

## Síntesis más representativas

### # PAAL-KNORR. Pirroles



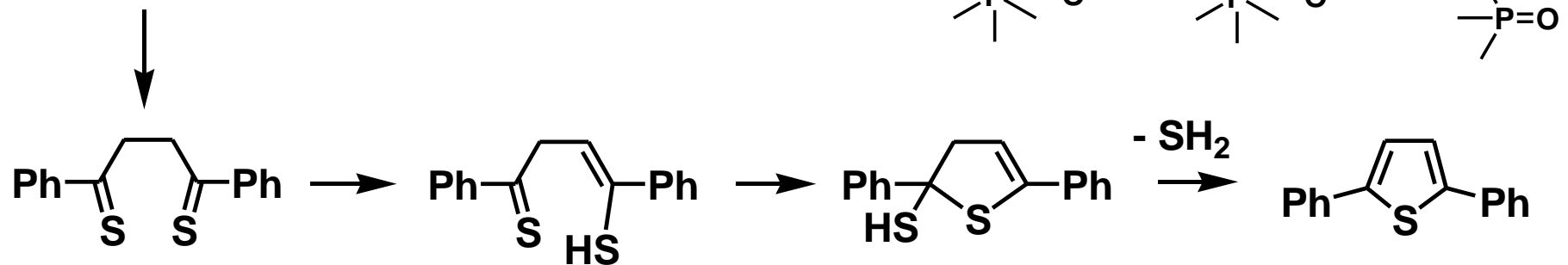
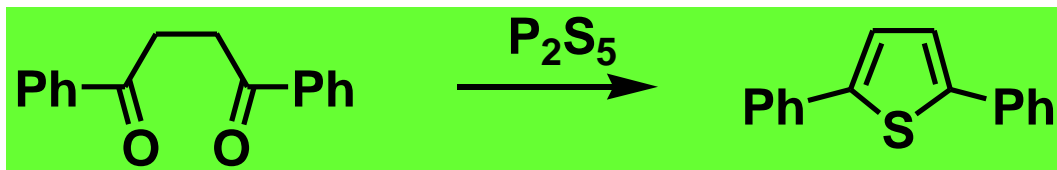
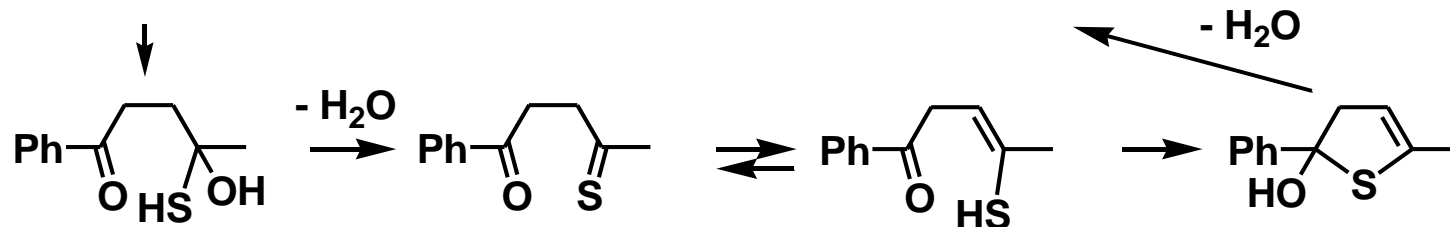
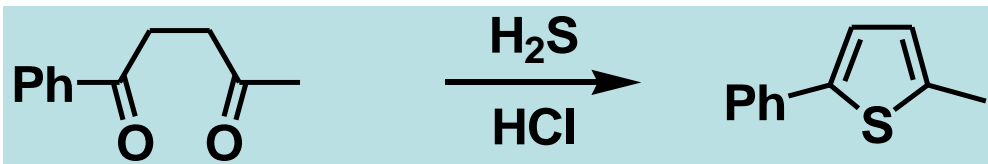
### Para furanos y tiofenos



# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

## Síntesis más representativas

El mecanismo puede variar dependiendo del reactivo

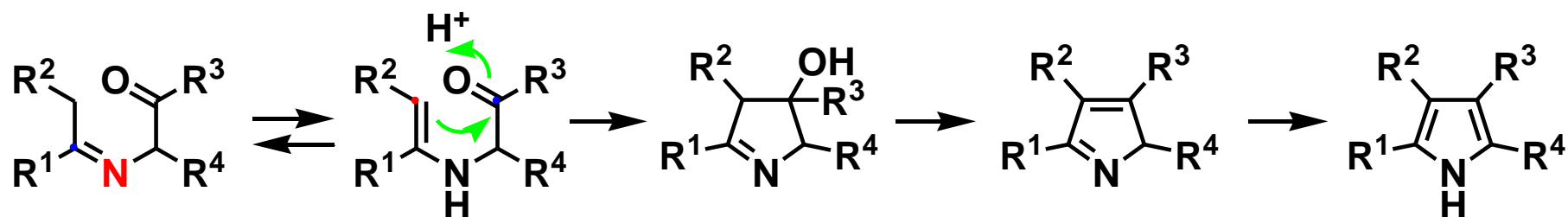
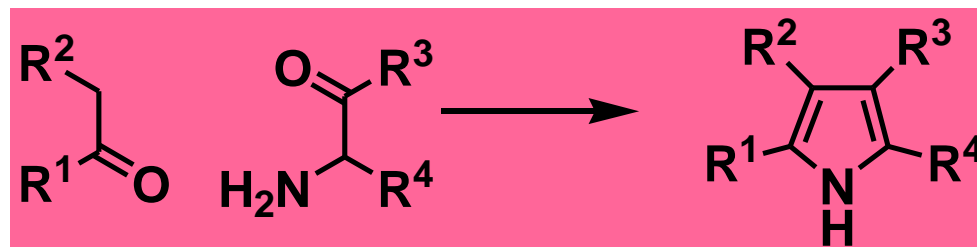




# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

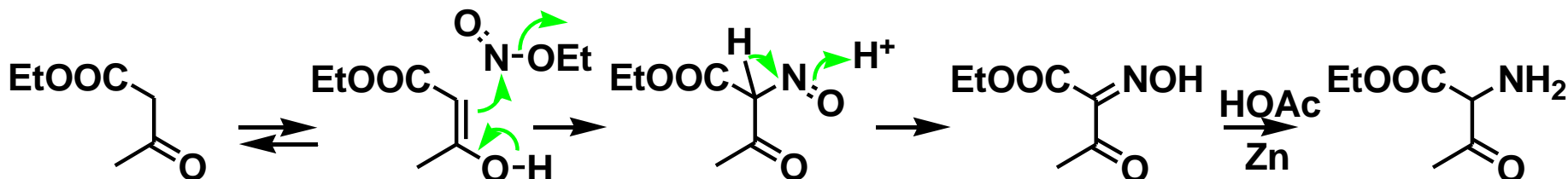
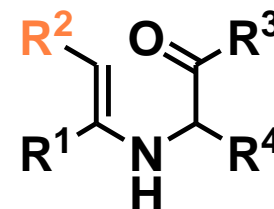
## Síntesis más representativas

### # KNORR. Pirroles

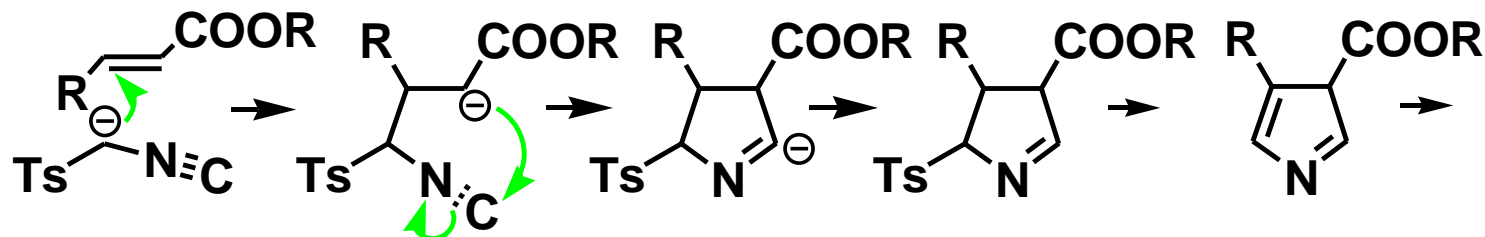
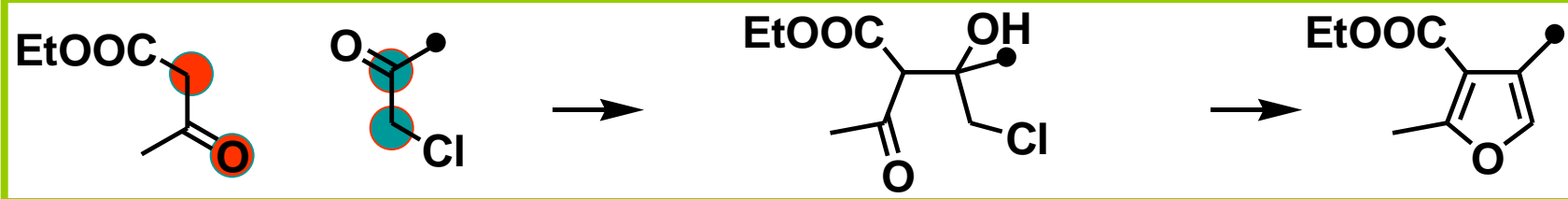


Favorecida por  $\text{R}^2 = \text{COOEt}$  y otros atractores de electrones que favorecen

Las aminocetonas suelen prepararse "in situ"



CC(=O)CC(=O)OCC + N[R] + CC(=O)Cl  $\rightarrow$  CC(=O)C(=N[R])CC(=O)OCC + CC(=O)Cl  $\rightarrow$  CC1=C(C)C(=C1)C(=O)OCC + N[R]

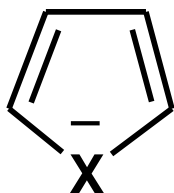


Son aromáticos con una estabilización que sigue el orden

**benceno > tiofeno > pirrol > furano**

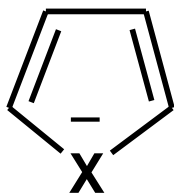
lo que marca la reactividad de estos compuestos.

Además se trata de compuestos “ $\pi$ ”-excedentes, por lo que el anillo es especialmente rico en electrones



- Rico en electrones
- Aromático
- Nucleófilo frente a electrófilos

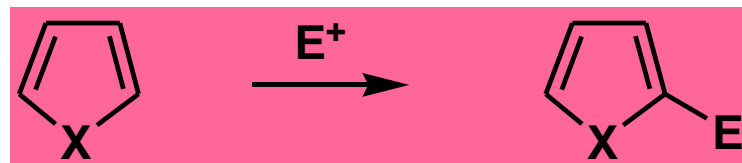
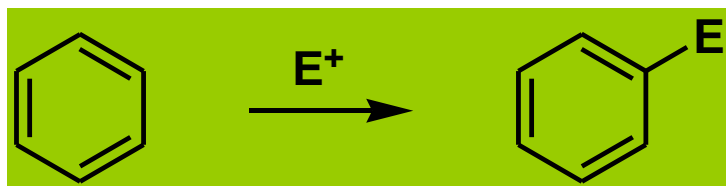
**Sustitución Electrofílica  
Aromática SEA  
PIRROL y TIOFENO**



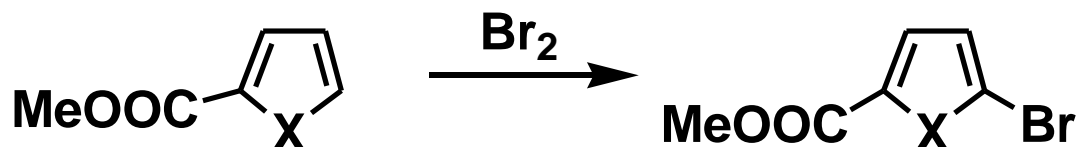
- Dieno con heteroátomo
- Como nucleófilo frente a electrófilos
- Como dieno rico en electrones frente a dienófilos atractores de electrones

**Adición electrofílica AE  
Diels-Alder DA  
FURANO**

**SEA.** Reacción característica debido a su carácter aromático. Comparable al benceno, pero más reactivos



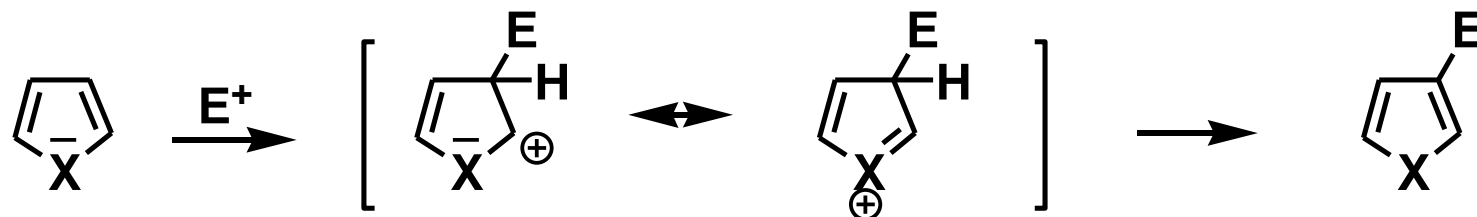
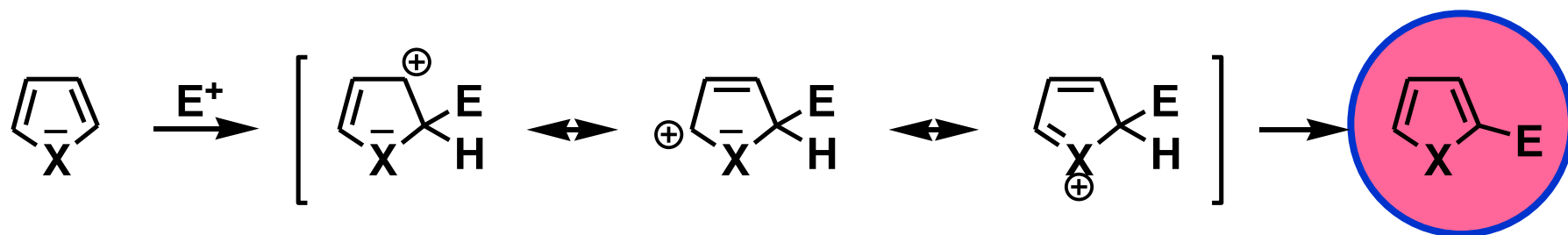
El orden de reactividad en la SEA es el siguiente:  
pirrol > furano > tiofeno > benceno



$X = NH$  ;  $V_r = 5.6 \times 10^8$   
 $X = O$  ;  $V_r = 1.2 \times 10^2$   
 $X = S$  ;  $V_r = 1$

## # Orientación.

La SEA se produce fundamentalmente en la posición 2. La estabilidad de los intermedios (que refleja la de los estados de transición a través de los que se produce) da una idea de por qué se produce dicha orientación

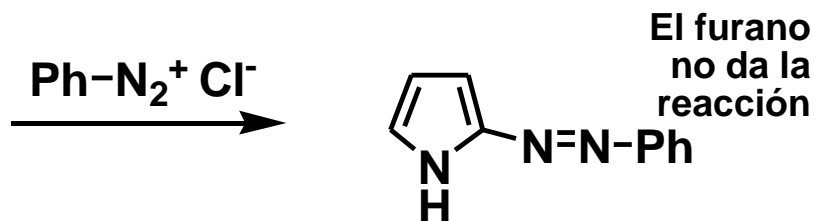
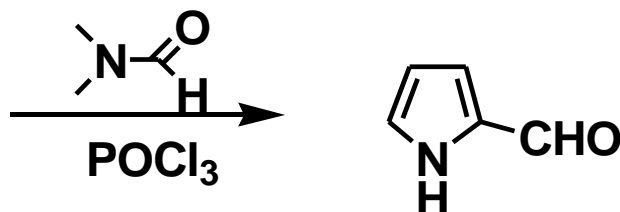
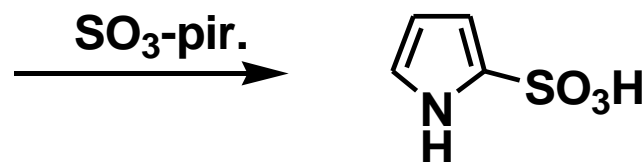
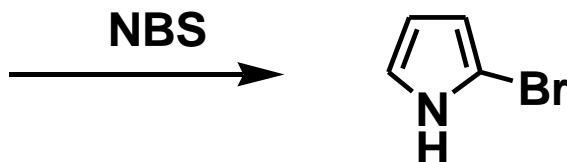
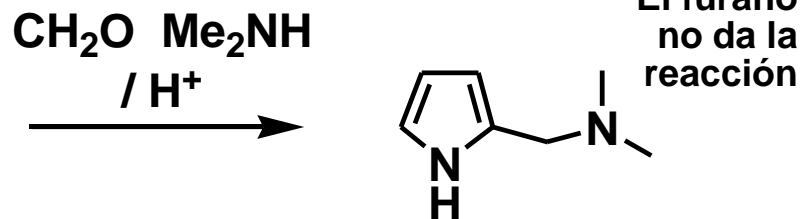
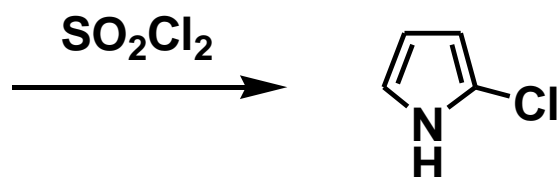
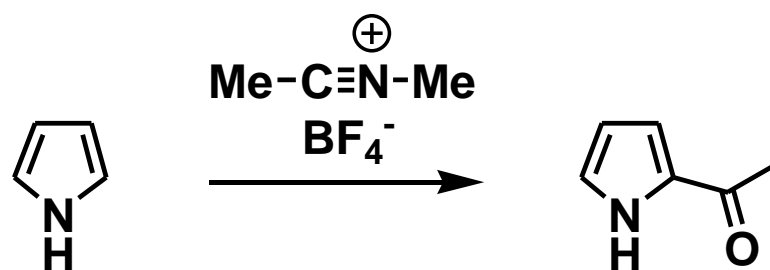
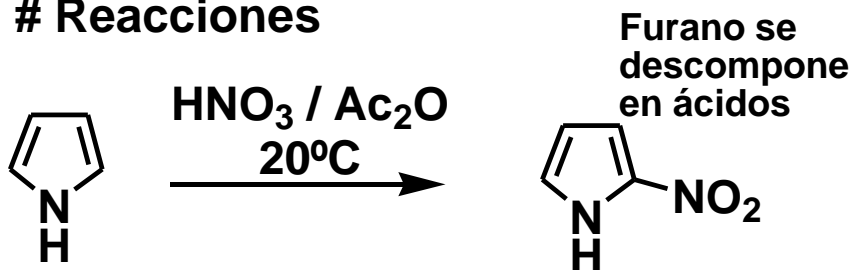


Puede variar dependiendo de las condiciones, reactivo, sustrato, etc....

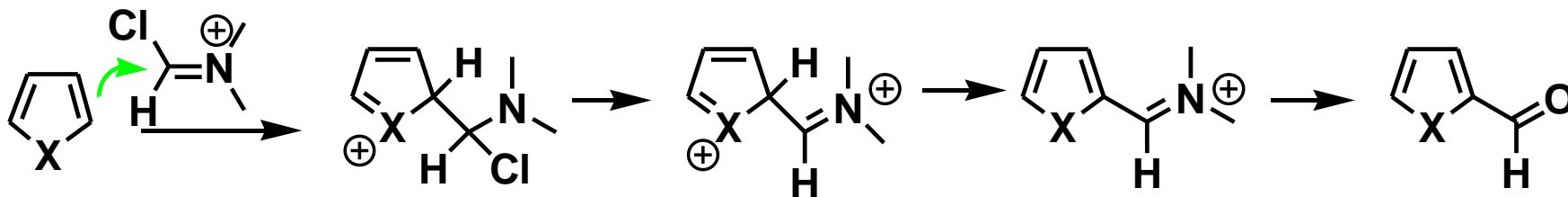
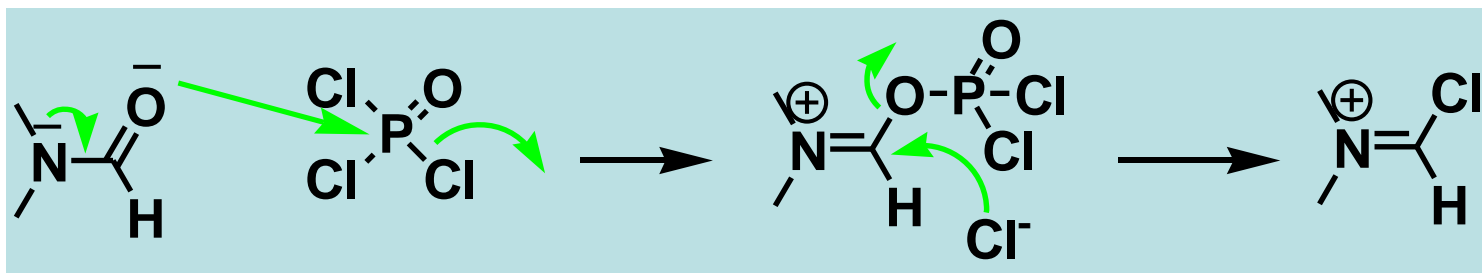
# TEMA 7: HETEROCICLOS PENTAGONALES CON 1 SOLO HETEROÁTOMO

## Sustitución Electrofílica

### # Reacciones

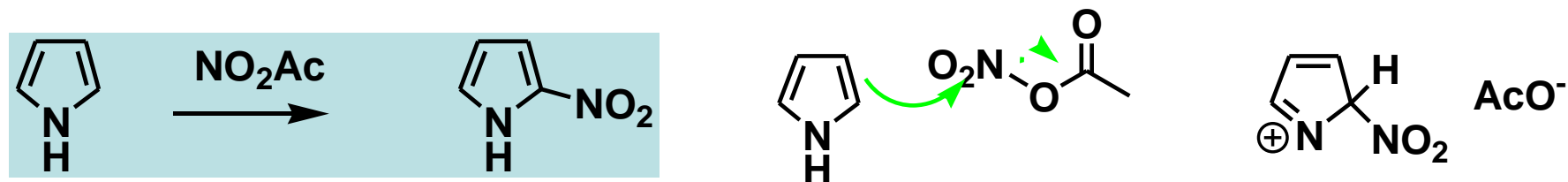


## VILSMEIER-HAACK



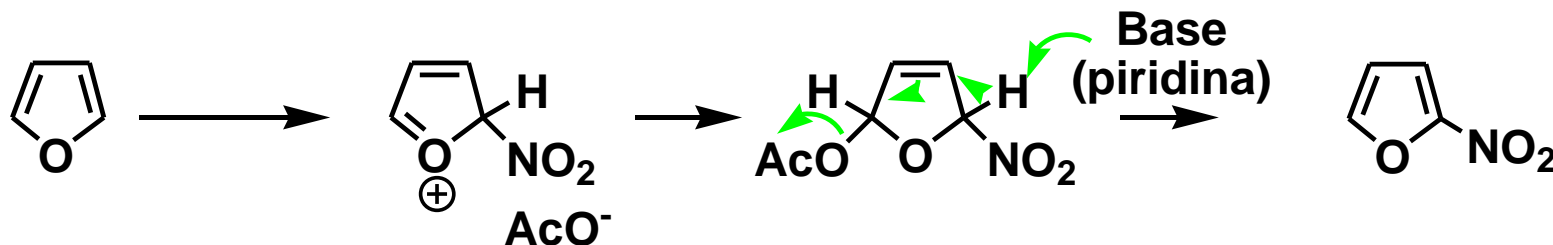
## # Nitración.

Furano y pirrol se pueden descomponer en medio ácido, por lo que la nitración se pueden llevar a cabo en otras condiciones para evitarlo



Este mecanismo es por el que transcurre la reacción con tiofeno y pirrol

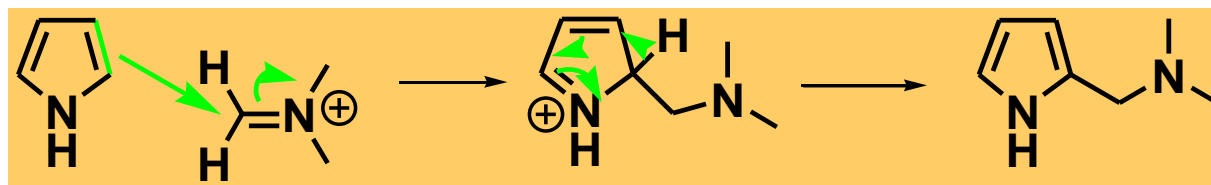
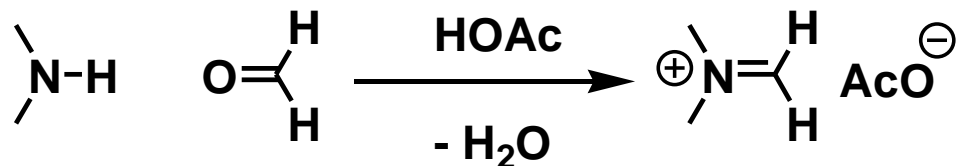
El furano es el menos aromático y da la sustitución a través de un mecanismo de adición electrofílica - eliminación



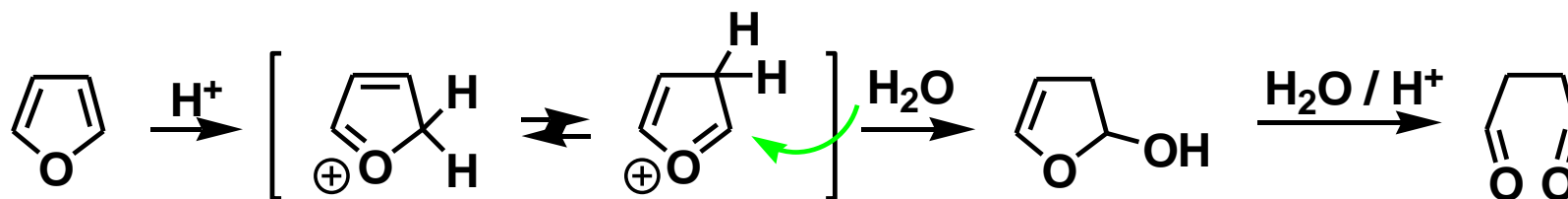


## # Reacción de MANNICH

Se produce con el pirrol según el siguiente mecanismo



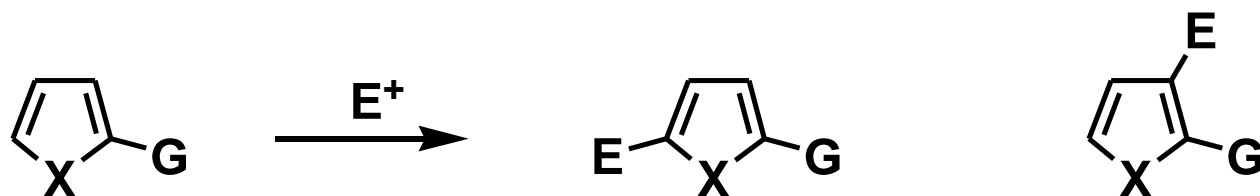
## # Apertura del furano en medio ácido



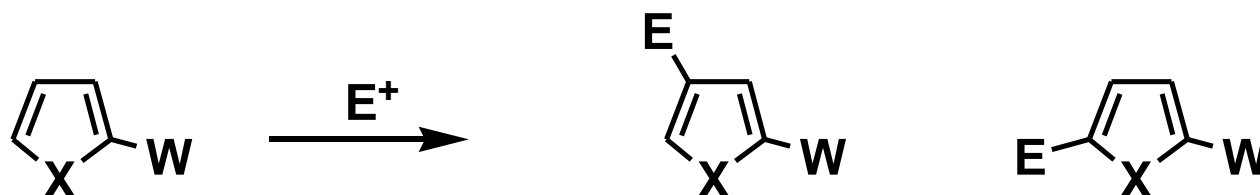
## # Efecto de los sustituyentes

Igual que en la sustitución electrofílica en el benceno, los sustituyentes ejercen un efecto orientador y activante-desactivante

Los sustituyentes dadores de electrones en 2 orientan a 5 ( y 3) mientras que los atractores en 2 lo hacen a 4 y 5



G = grupo dador de electrones



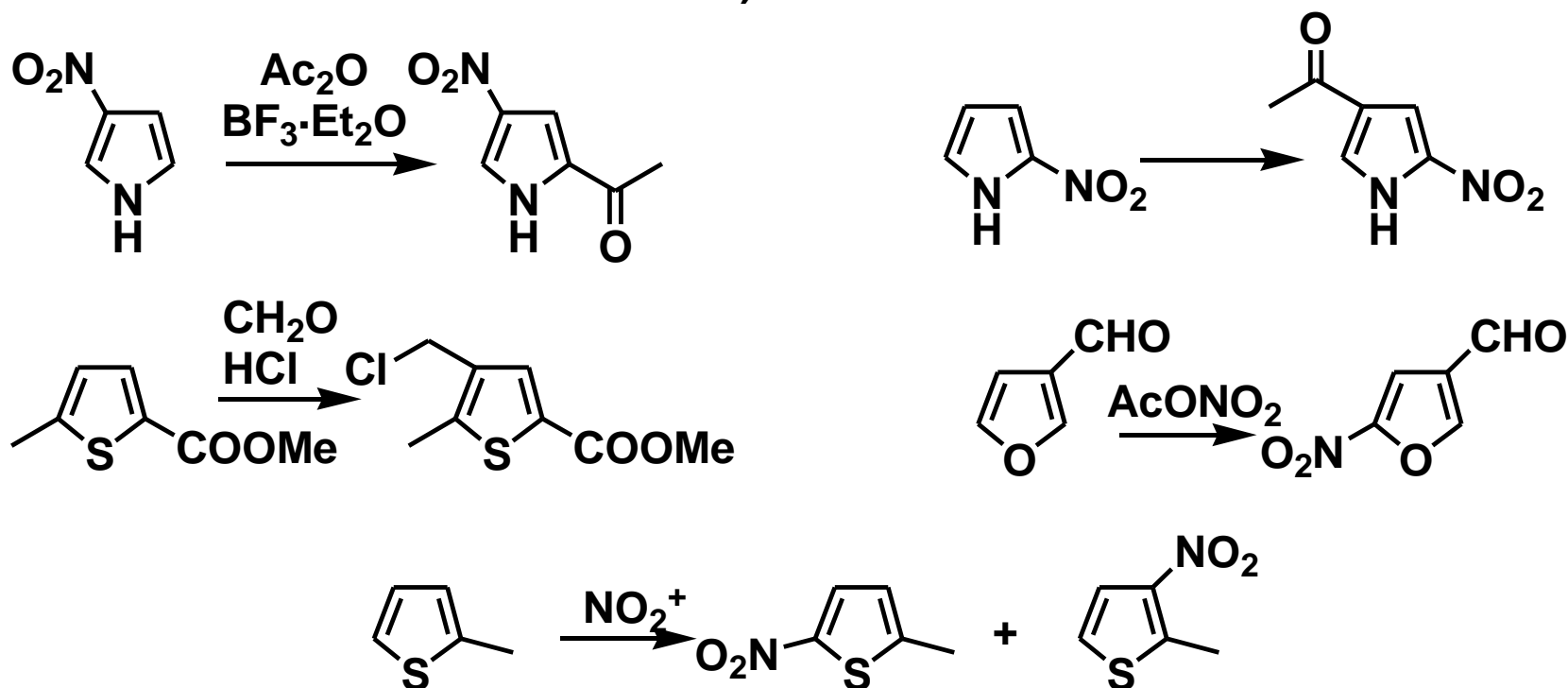
W = grupo atractor de electrones

Pueden observarse variaciones, pero son las líneas generales.

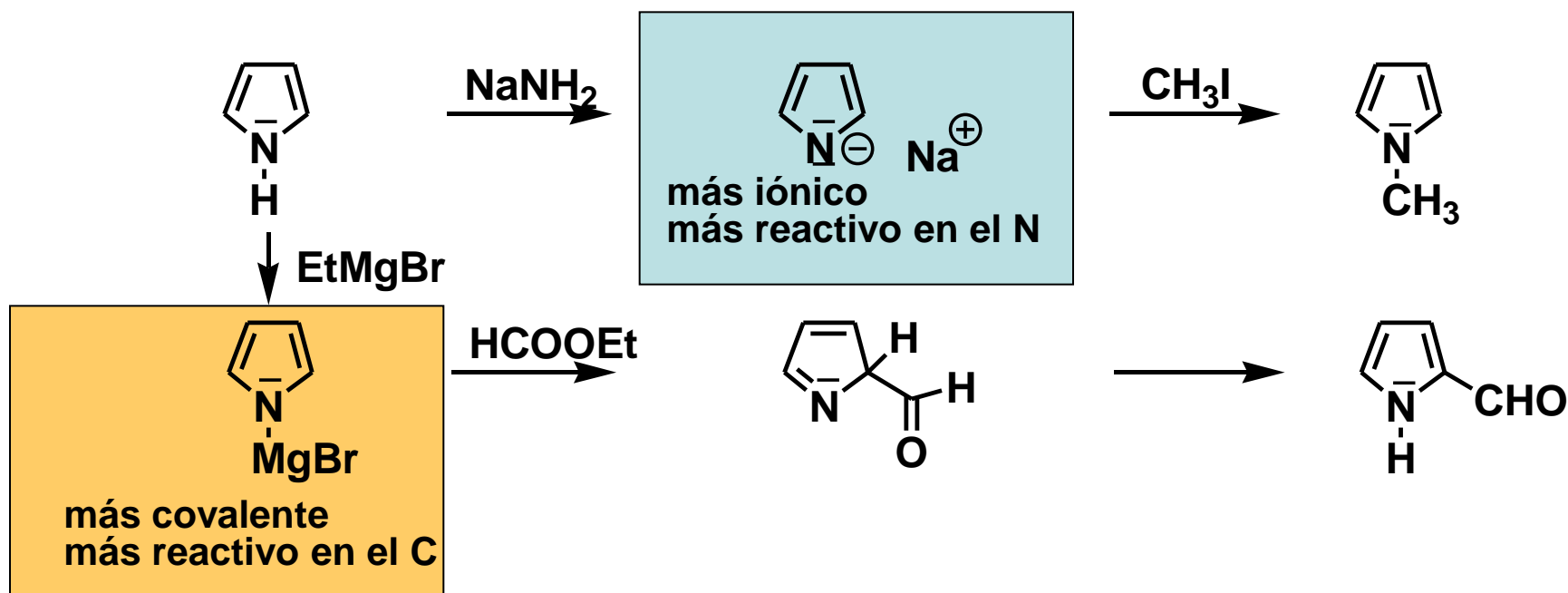
Los sustituyentes en el N del pirrol pueden orientar a 3.

Cuando las posiciones 2 y 5 están ocupadas, puede producirse la sustitución en 3

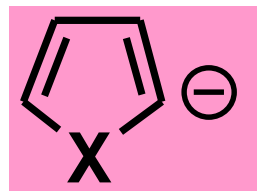
Cuando hay sustituyentes en 3 predomina la orientación a 5 (posiciones más reactivas al lado del heteroátomo)



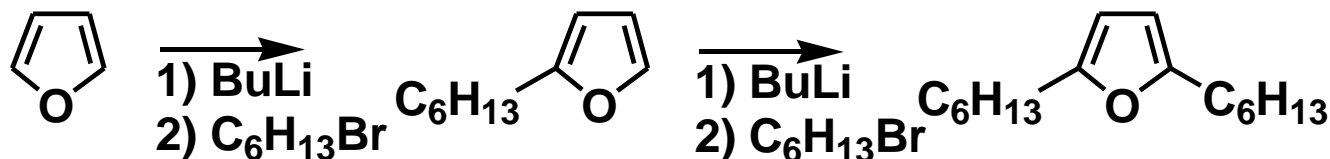
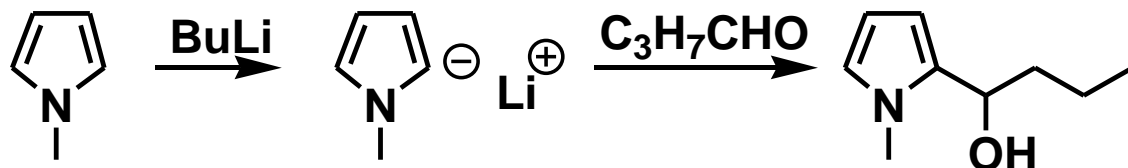
El pirrol tiene un NH con un cierto carácter ácido  $pK_a = 17.5$  (más débil que el agua) pero puede desprotonarse con bases fuertes



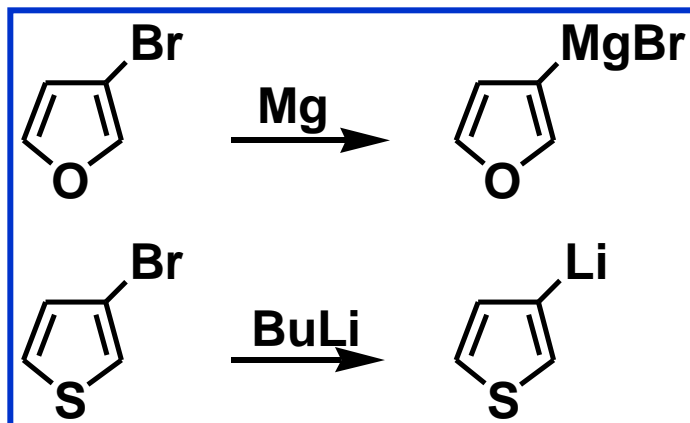
Con bases más fuertes se puede desprotonar en el anillo en posición 2



efecto estabilizante  
del heteroátomo

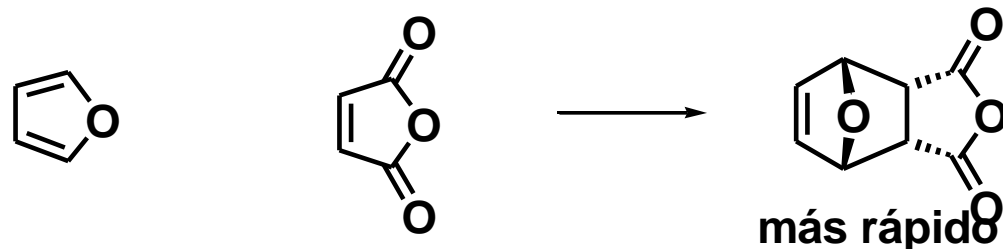
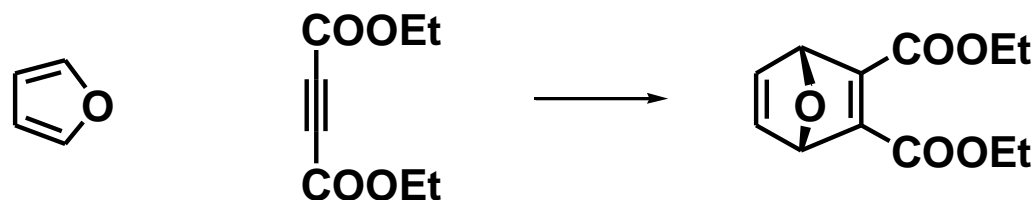
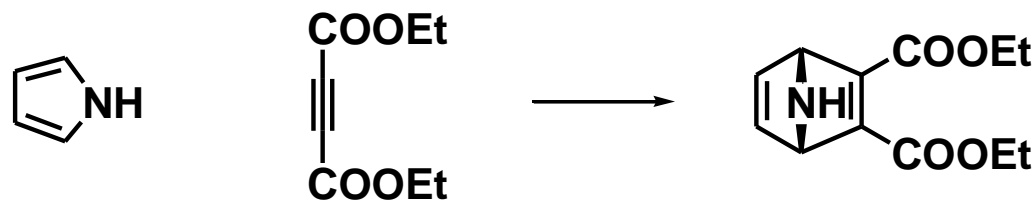


También se puede metalar en otras  
posiciones si existe un halógeno

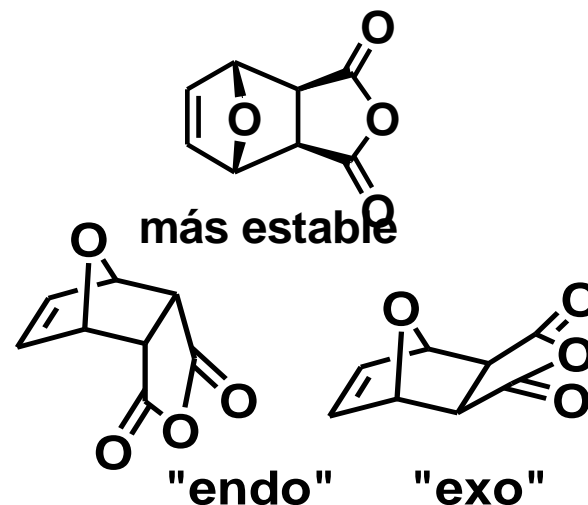
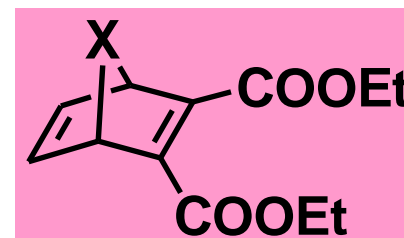


### # Cicloadiciones

Se pueden comportar como dienos, especialmente el furano por ser el menos aromático de los tres



más rápido



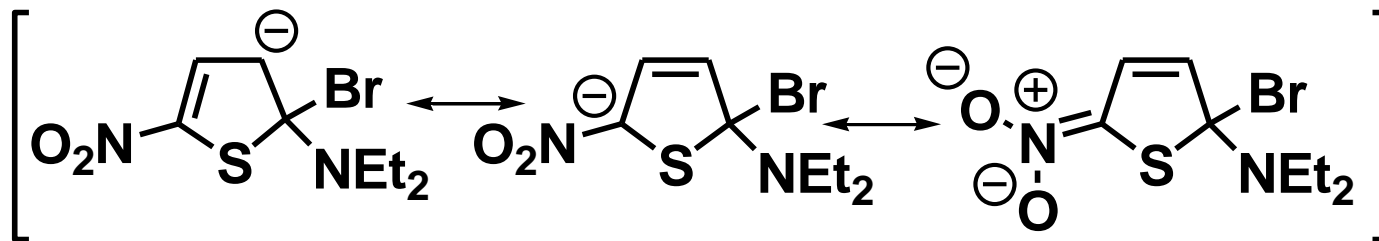
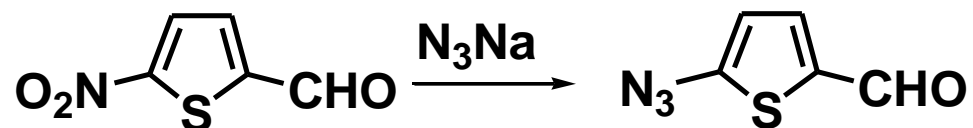
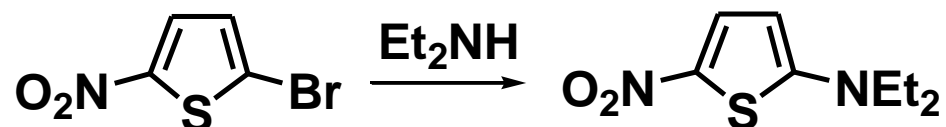
más estable

"endo"

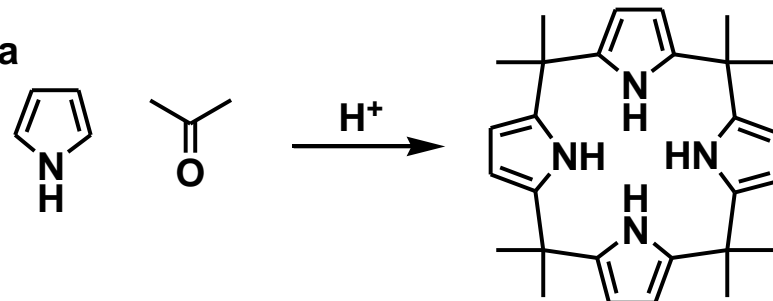
"exo"

## # Sustitución nucleofílica aromática

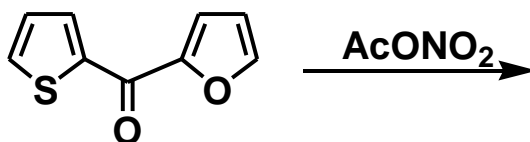
Como en el benceno, la presencia de grupos atractores favorece la sustitución nucleofílica aromática de halógenos y grupos salientes



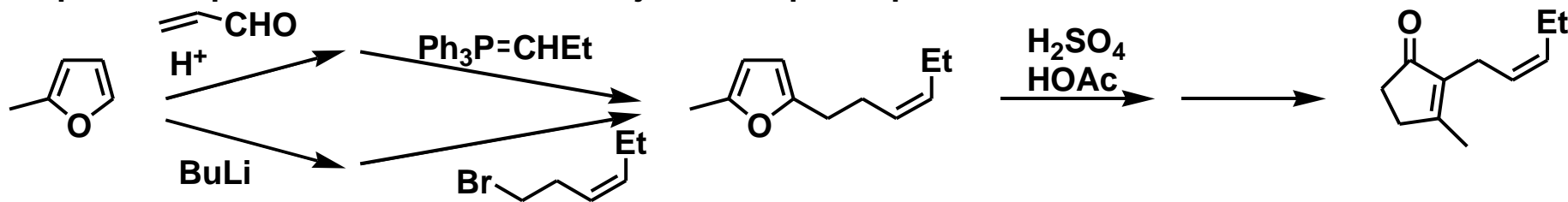
1.-Explicar la siguiente síntesis del sistema de porfirina



2.-Predecir el producto de la siguiente reacción



3.-Explicar los pasos de la síntesis de *cis*-jasmona que se presentan a continuación



4.-Explicar la siguiente síntesis

