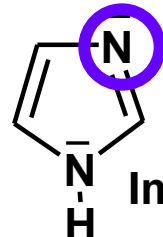
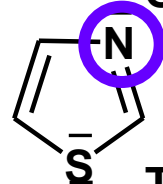
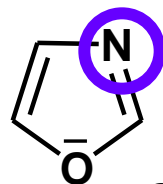
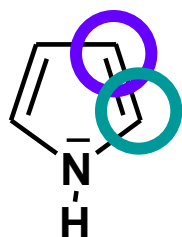
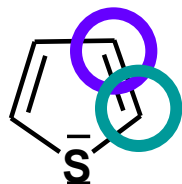
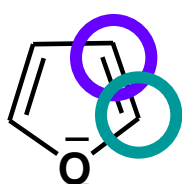
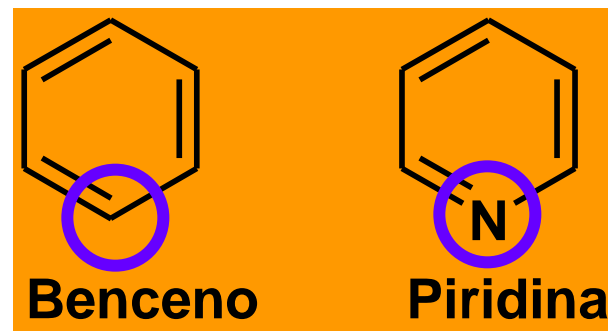


## TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

Oxazol, tiazol e imidazol. Isoxazol, isotiazol y pirazol.

El número de posibilidades para sistemas sencillos aumenta con el número de heteroátomos

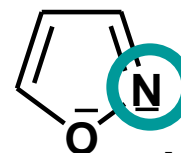
La estructura de los sistemas pentagonales con varios heteroátomos puede considerarse como el resultado de sustituir un CH de furano, tiofeno o pirrol por un N, de forma análoga a la piridina con relación al benceno



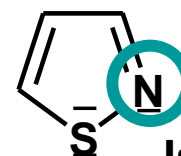
Oxazol

Tiazol

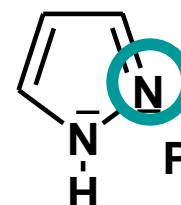
Imidazol



Isoxazol



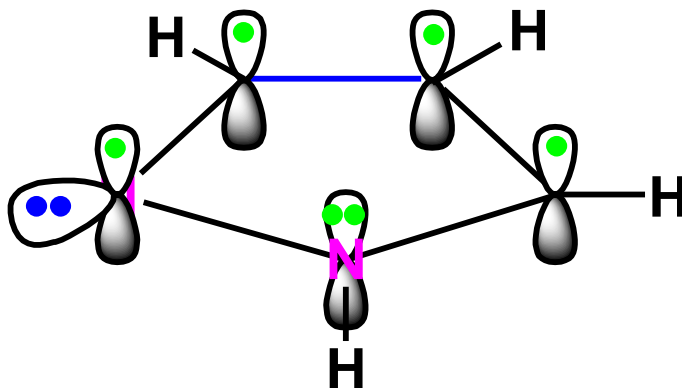
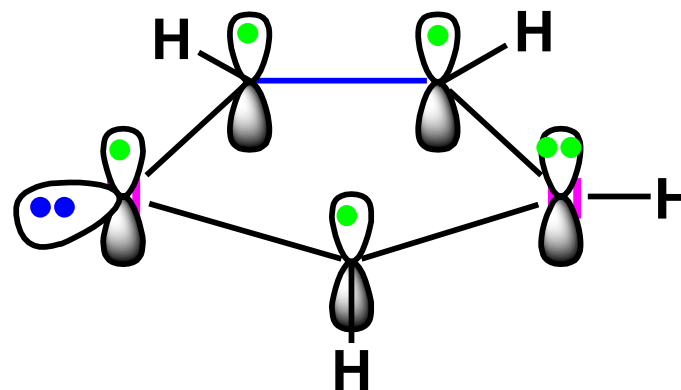
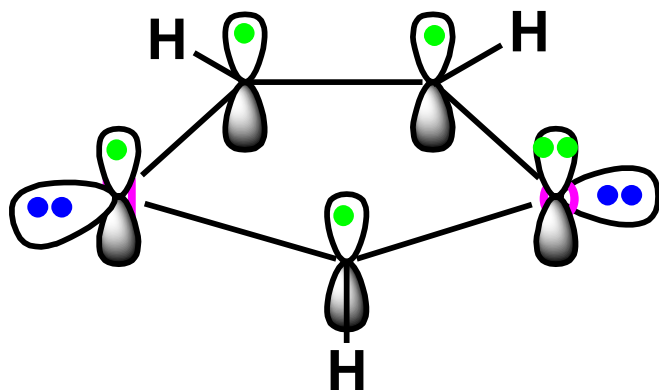
Isotiazol



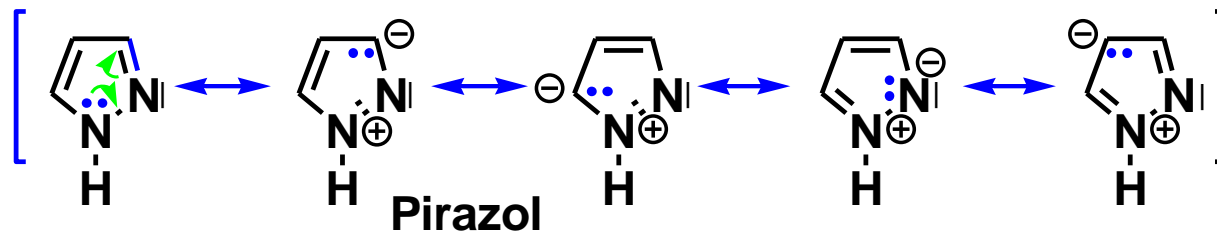
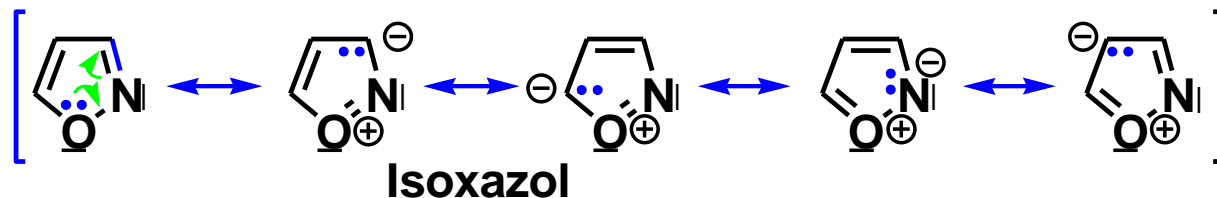
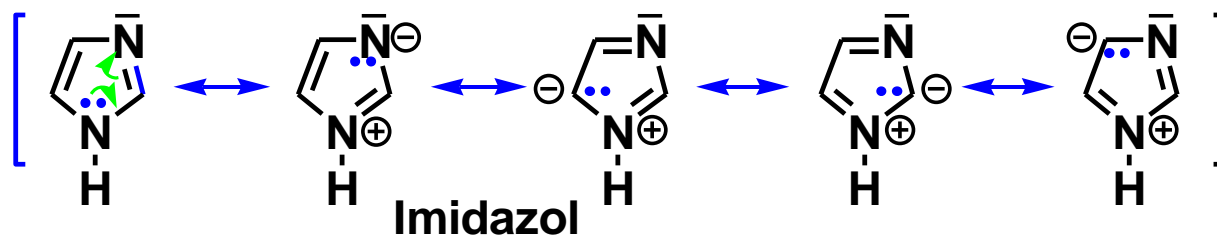
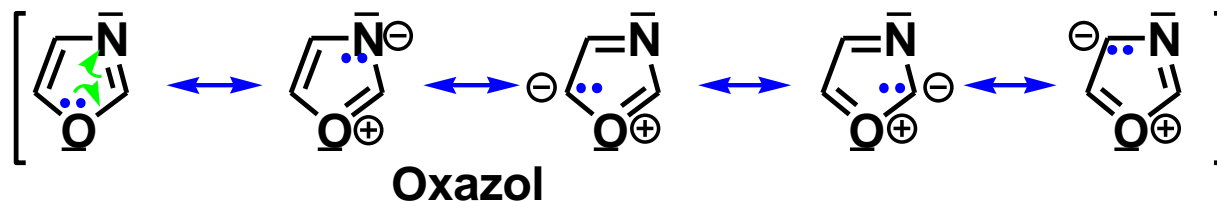
Pirazol

**TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS**  
Oxazol, tiazol e imidazol. Isoxazol, isotiazol y pirazol.

**Estructura aromática con un sistema de  $4n+2$  electrones "pi"**



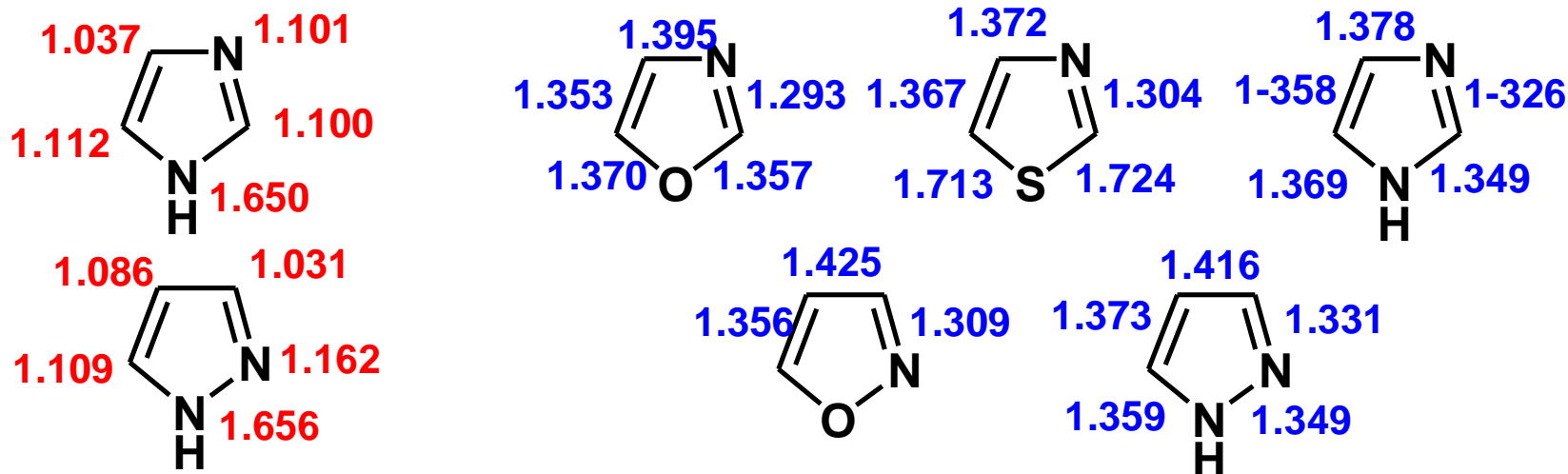
La estructura mediante formas resonantes de los 1,3 y de los 1,2 azoles queda representada de la forma siguiente



## TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

Oxazol, tiazol e imidazol. Isoxazol, isotiazol y pirazol.

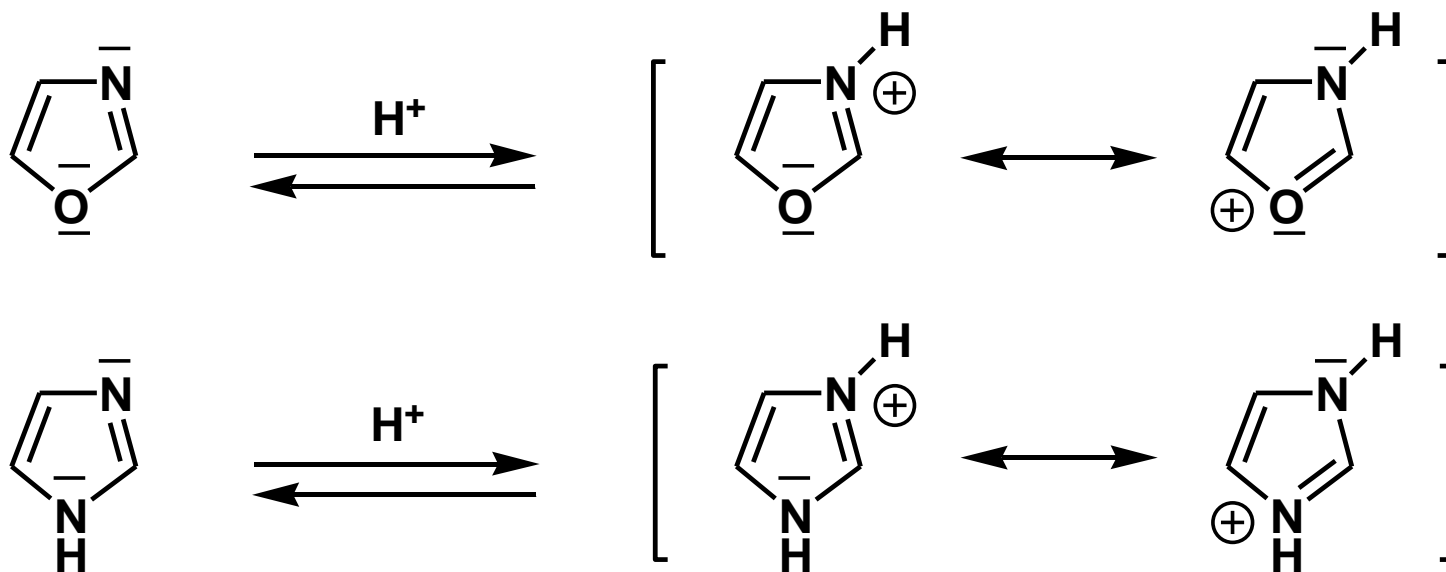
Como se puede comprobar por las densidades electrónicas tienen carácter "pi"-excedente, en semejanza a lo que ocurre con furano, tiofeno y pirrol. Las longitudes de enlace también ponen de manifiesto el carácter aromático.



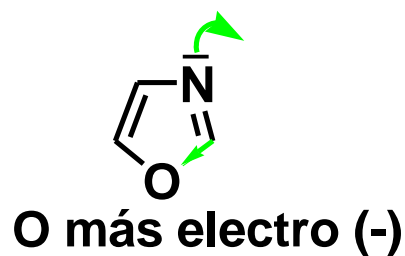
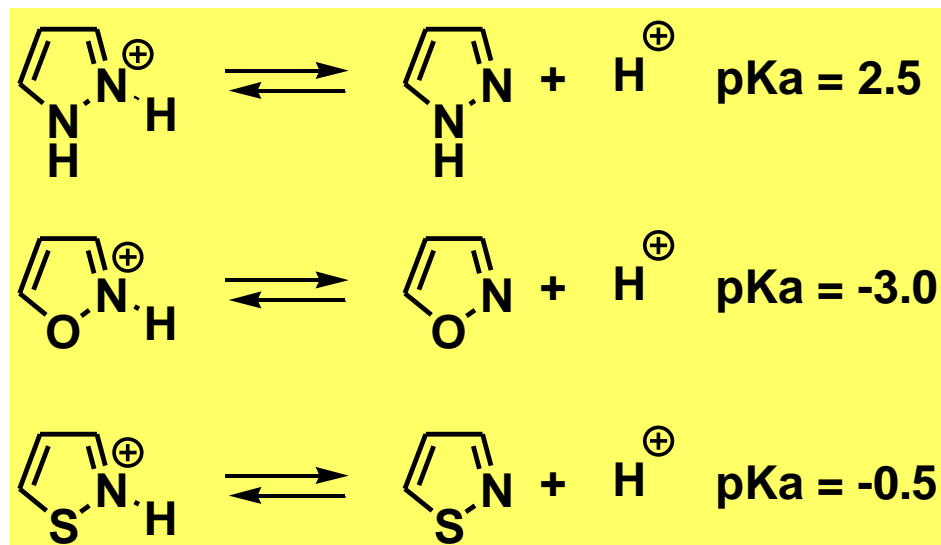
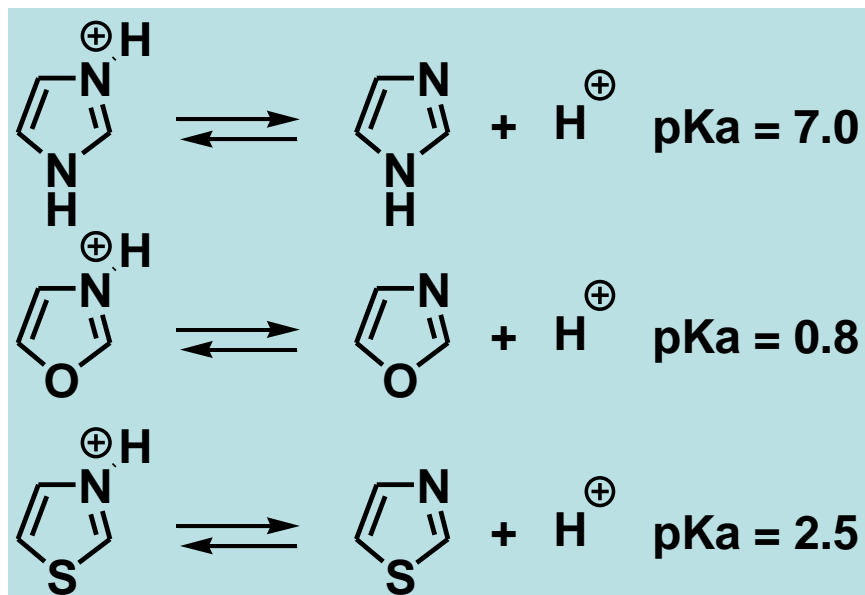
Por otra parte, el N tipo "piridina" ejerce un efecto atractor de electrones (la piridina es "pi"-deficiente). Esto hace que sean menos reactivos frente a electrófilos (SEA, AE) y más reactivos frente a nucleófilos que furano, tiofeno y pirrol

## # Acidez-basicidad

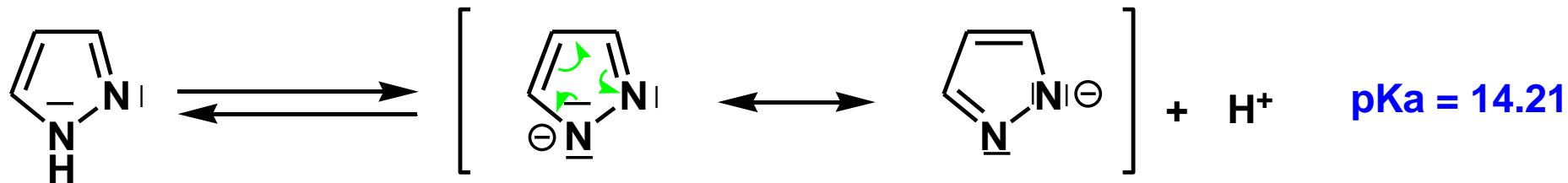
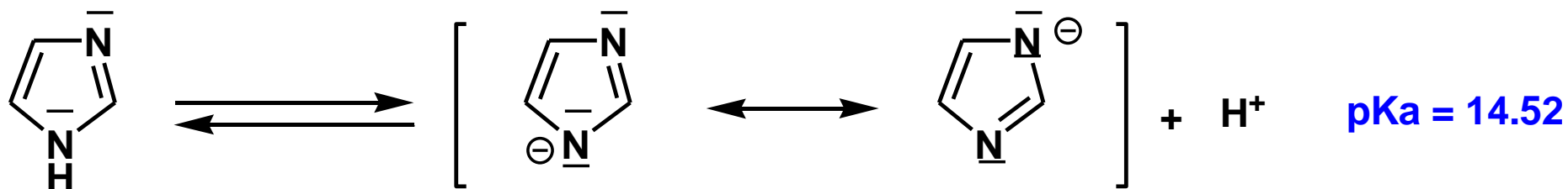
Puesto que tienen un par de electrones sobre el N, que no participa en el sistema aromático, todos estos compuestos tienen carácter básico. Además, el ácido conjugado está estabilizado por dos formas resonantes (que son idéntica en el caso del imidazol)



Los valores de pKa del ácido conjugado dan la medida de la basicidad de cada compuesto

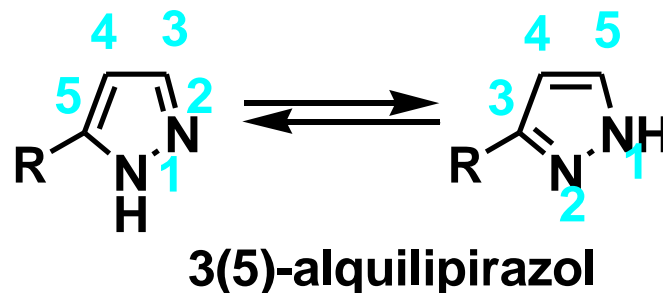
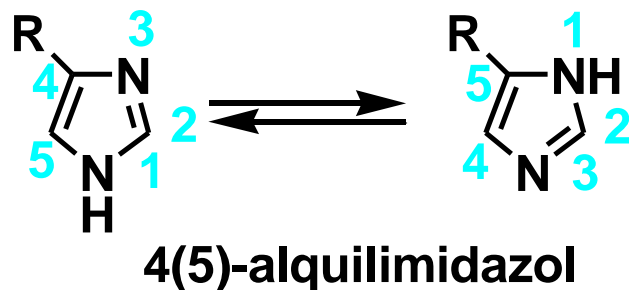


Imidazol y pirazol, además poseen un H ácido por estar unido al heteroátomo. El pKa es mayor que el del pirrol debido a que el segundo heteroátomo estabiliza la carga negativa

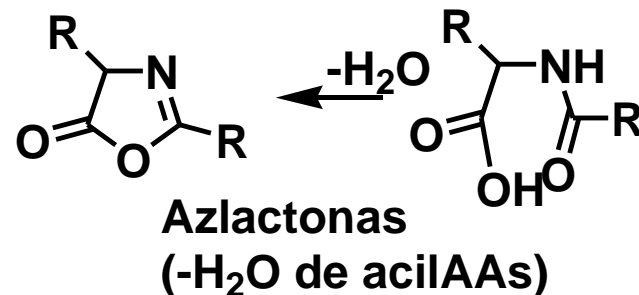
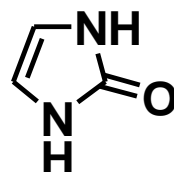
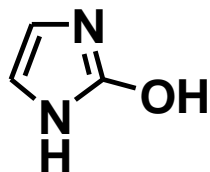


## # Tautomería

La posición del H unido a N en el imidazol y pirazol puede variar dando dos tautómeros. De hecho, los derivados suelen existir como una mezcla de ambos tautómeros en equilibrio (los dos son aromáticos), aunque puede predominar uno de ellos



Cuando existen sustituyentes, como los grupos hidroxilos, entra en juego la tautomería ceto-enólica





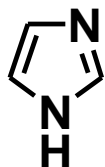
# TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

Oxazol, tiazol e imidazol. Isoxazol, isotiazol y pirazol.

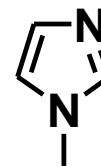
## # Propiedades físicas

Si pueden establecer enlaces de H aumenta:

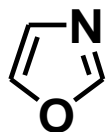
- Solubilidad en agua
- Punto de ebullición



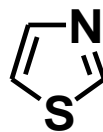
sólido  
p.eb. 256°C



líquido  
p.eb. 198°C

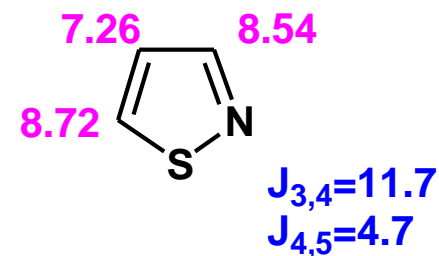
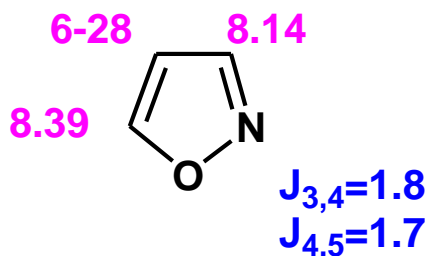
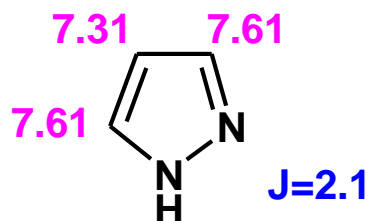
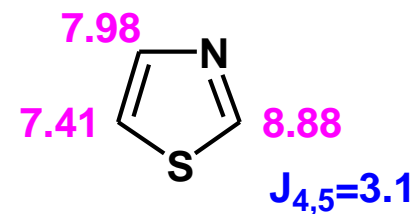
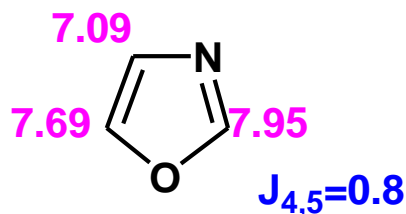
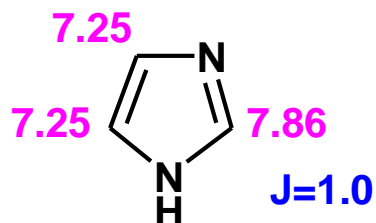


p.eb. 69°C



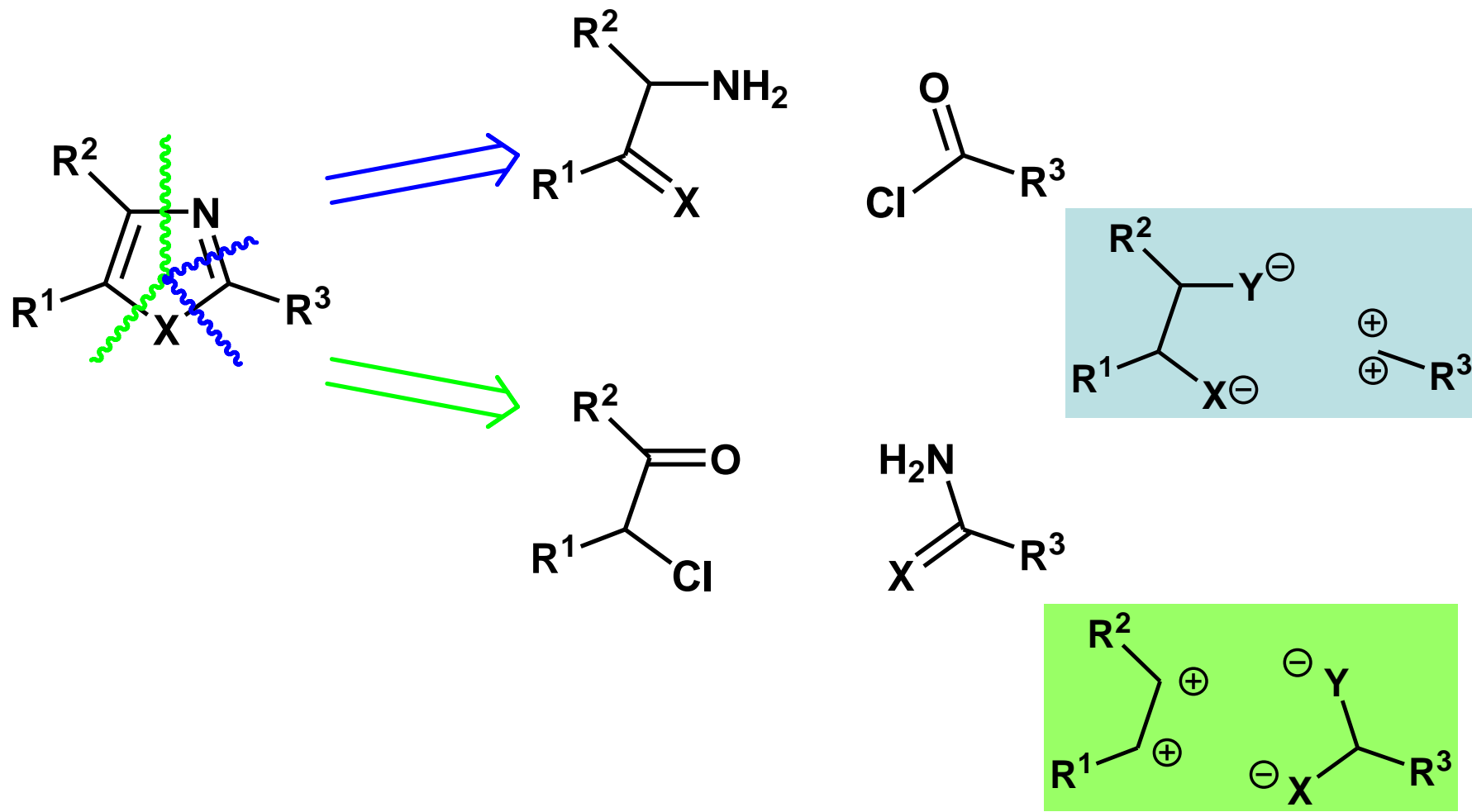
p.eb. 117°C

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



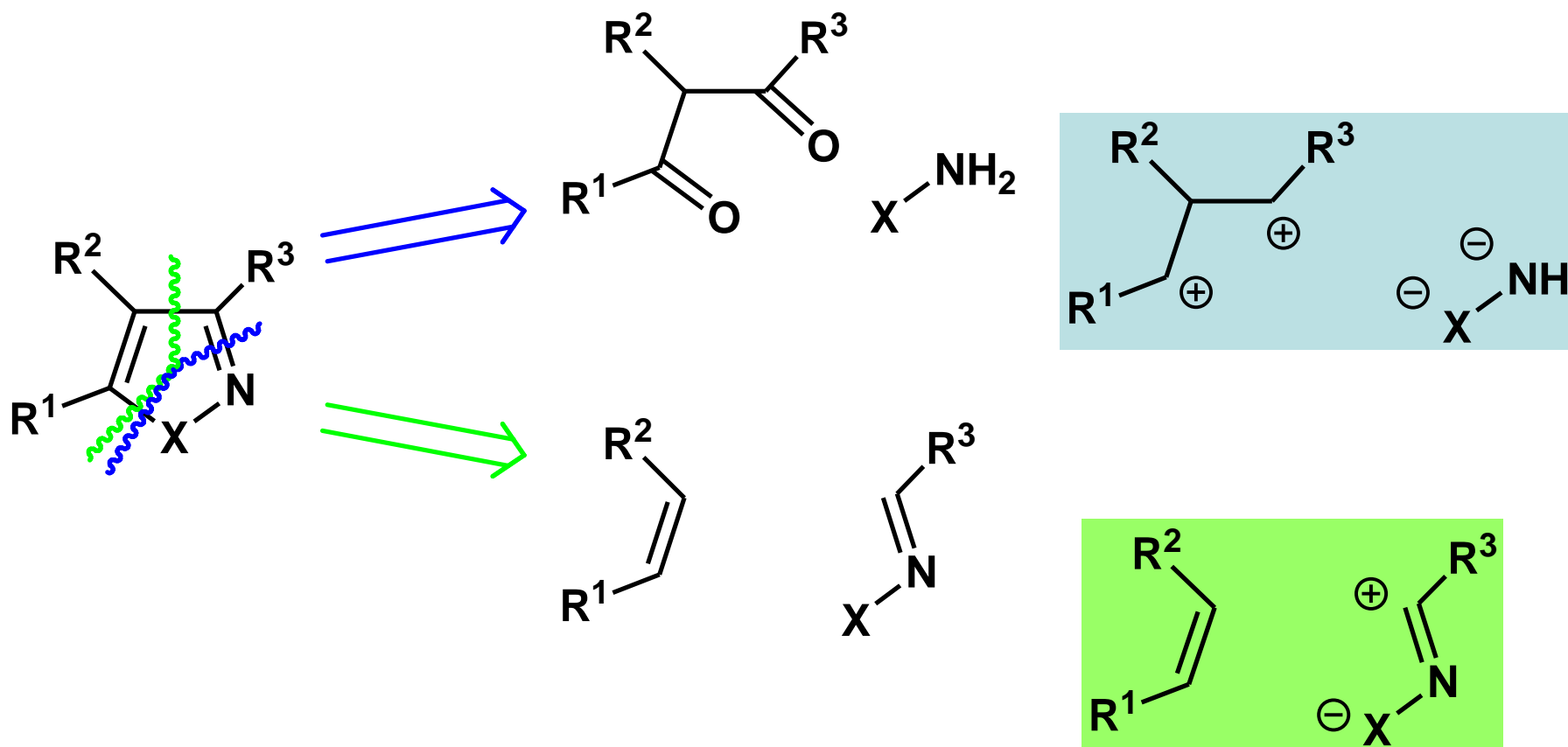
## Síntesis representativas. 1,3-AZOLES

El análisis retrosintético de los 1,3-azoles indica las posibles vías de síntesis

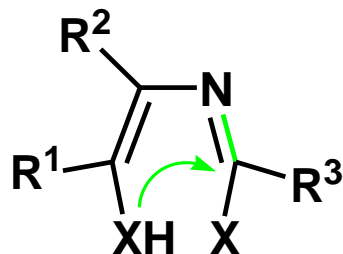
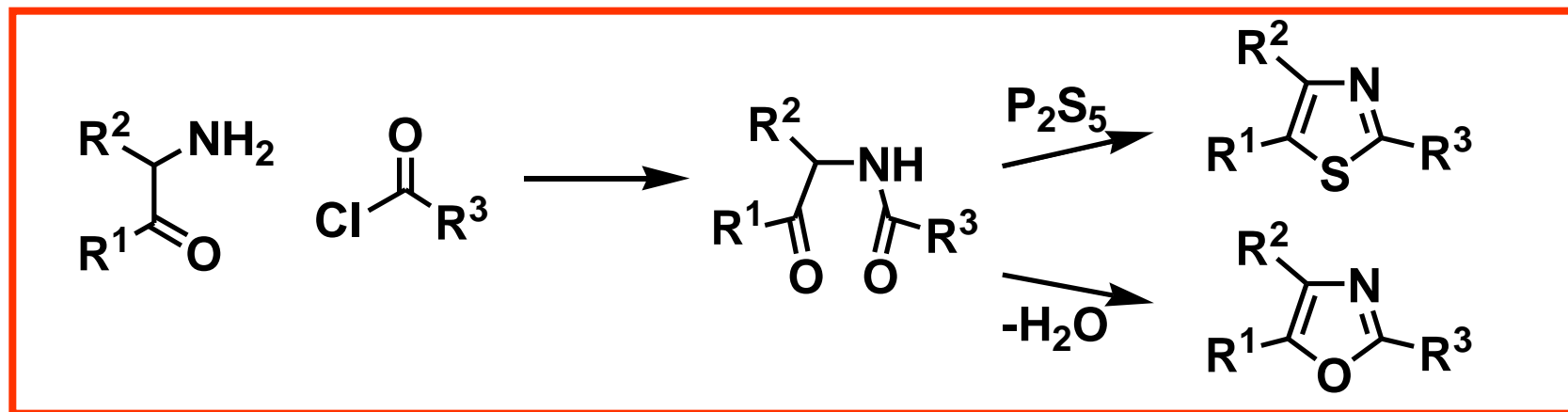


## Síntesis representativas. 1,2-AZOLES

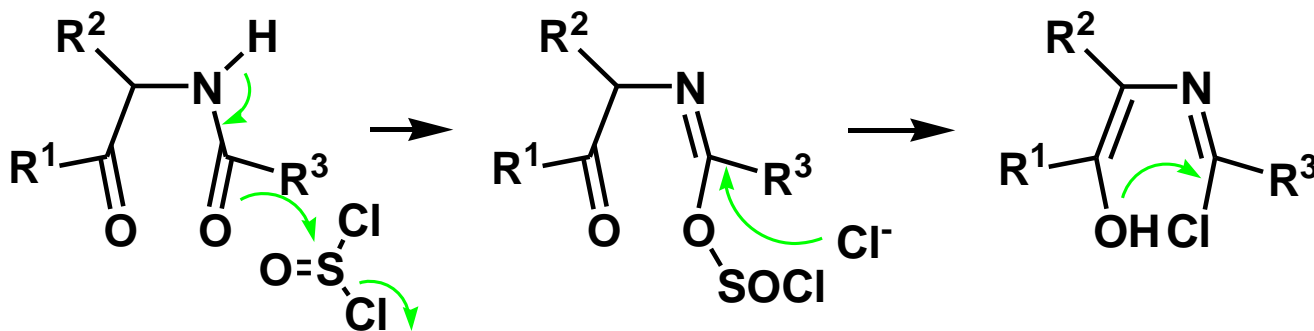
El análisis retrosintético de los 1,2-azoles indica las vías de síntesis más utilizadas



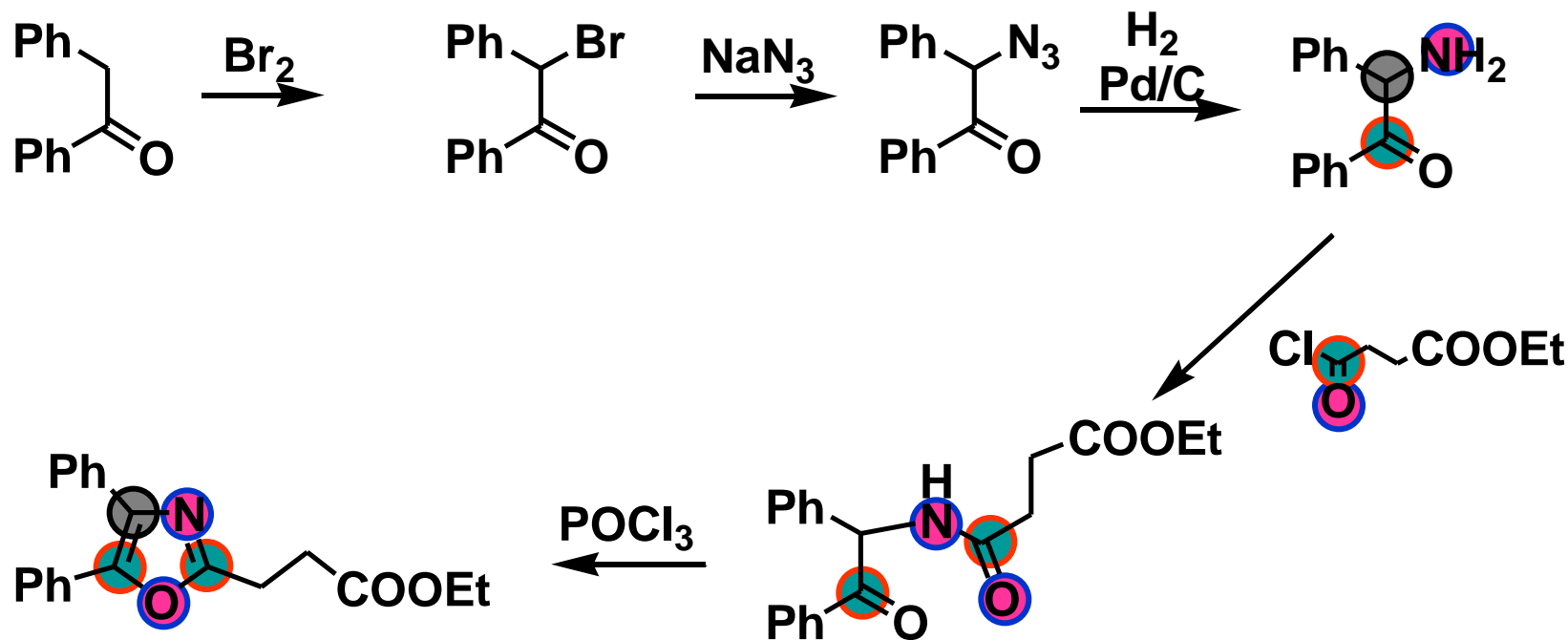
### # Síntesis de ROBINSON-GABRIEL (oxazol)



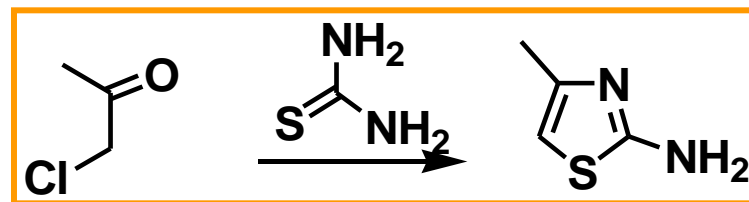
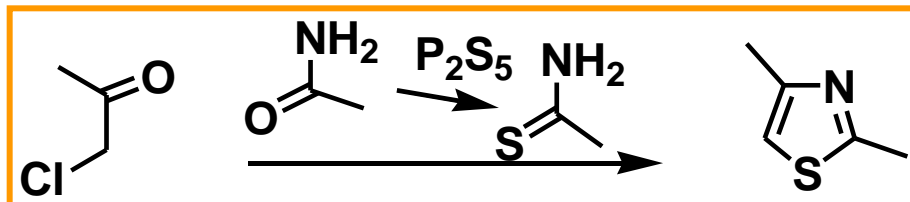
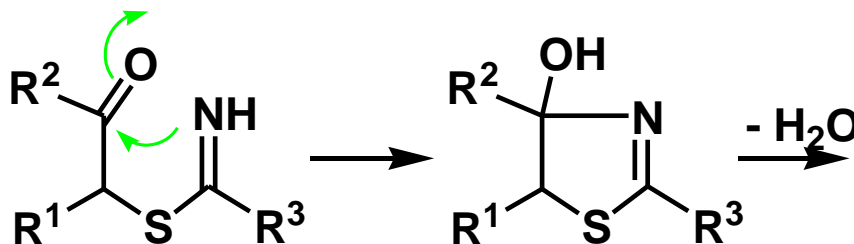
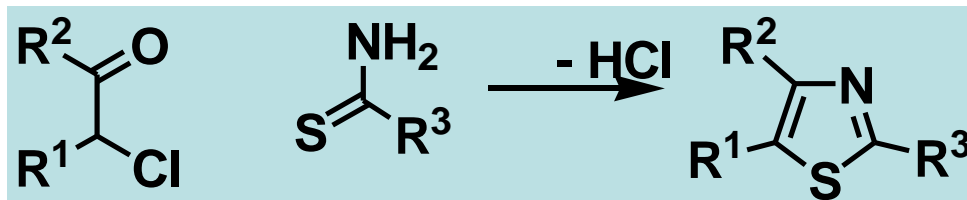
La deshidratación se efectúa con diversos reactivos como  $PO_4H_3$ ,  $Ac_2O$ ,  $SOCl_2$ ,  $POCl_3$



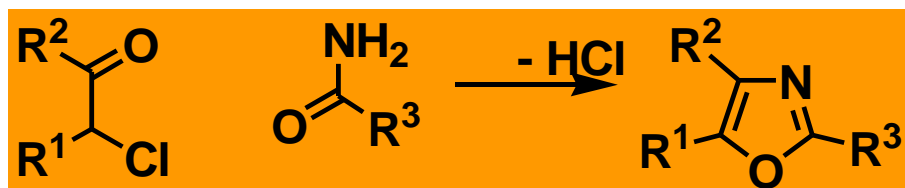
Un aspecto clave es la preparación de la aminocetona empleada como material de partida



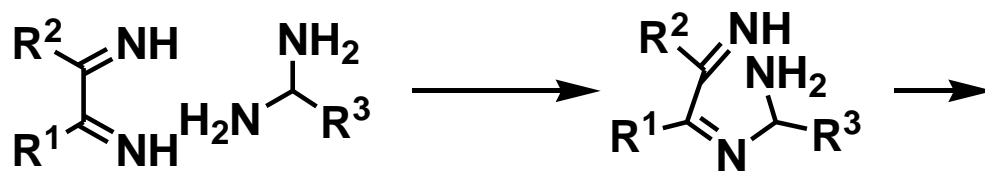
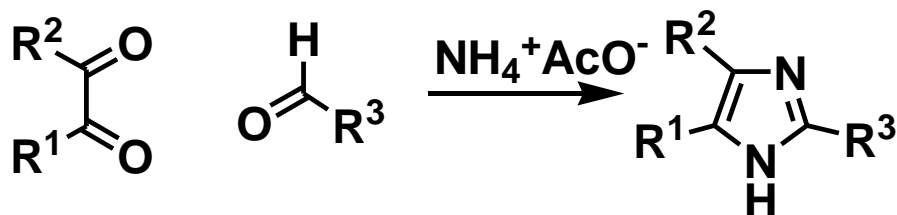
## # Síntesis de HANTZSCH (tiazol)



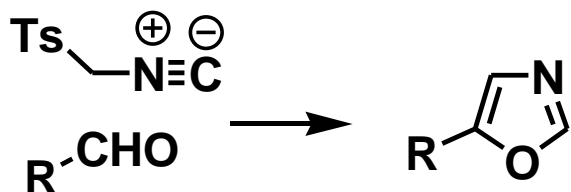
### # Síntesis de BREDERECK



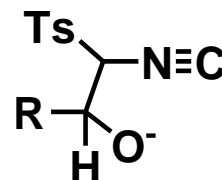
### # Síntesis de IMIDAZOLES (varias)



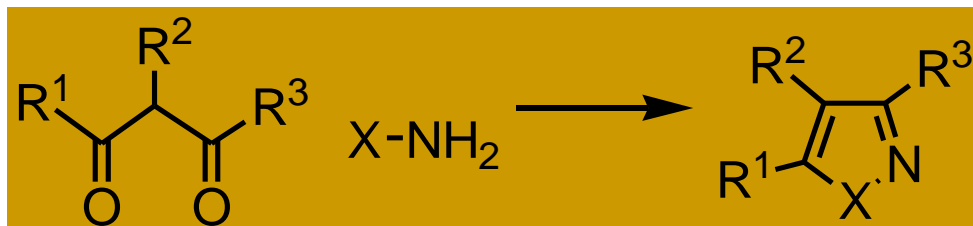
Otras posibilidades, p.ej.  
a través de isonitrilos



a través de

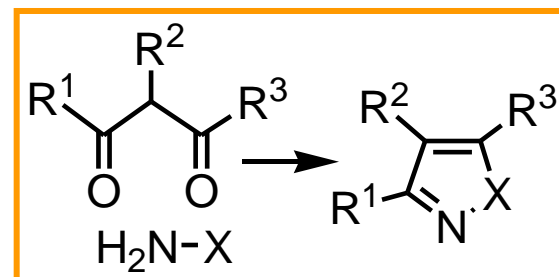
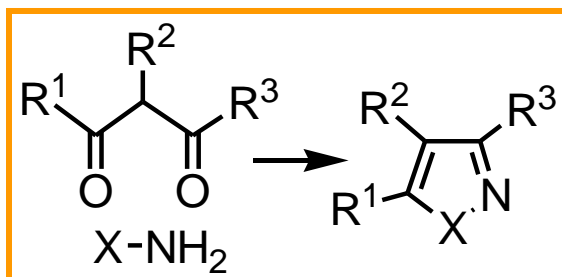


## # Síntesis de 1,2-AZOLES

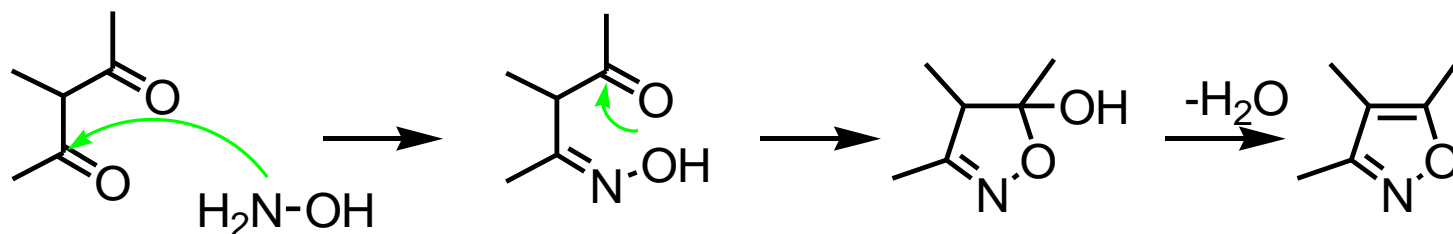


Es de uso genral para  $\text{NH}_2\text{OH}$  y  $\text{NH}_2\text{NH}_2$ , pero no para  $\text{NH}_2\text{SH}$ , que es inestable y se descompone

Suele predominar una de las dos regioquímicas (orientaciones) posibles



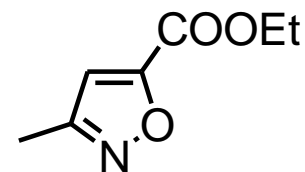
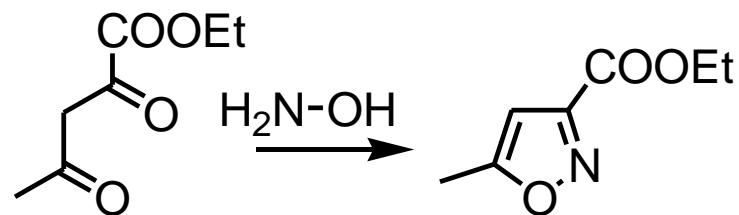
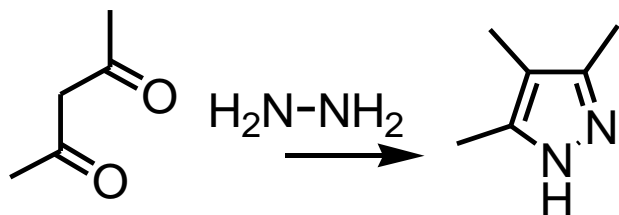
## Mecanismo



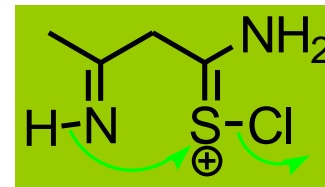
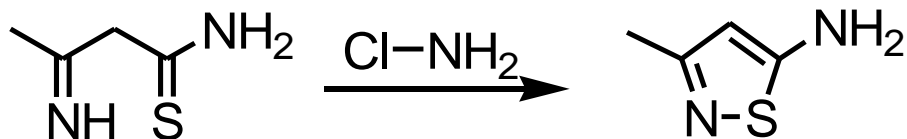
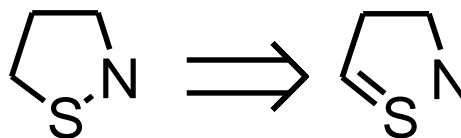


# TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

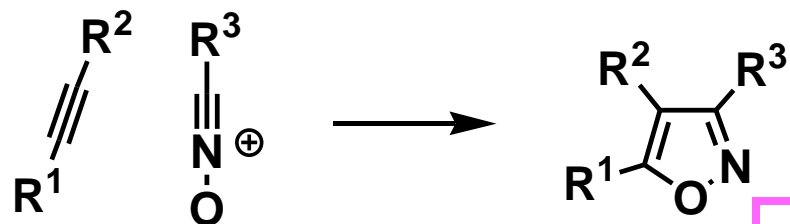
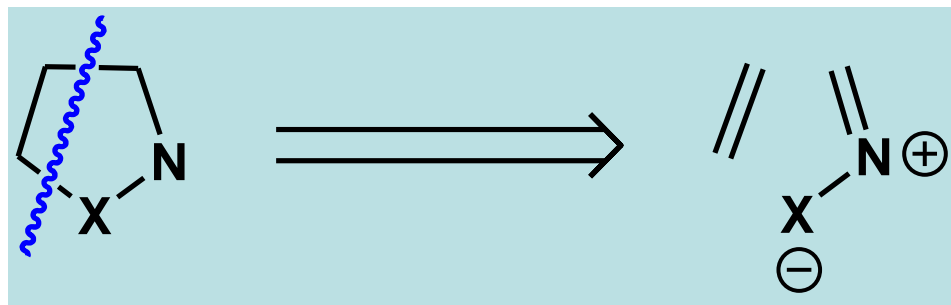
Síntesis representativas.



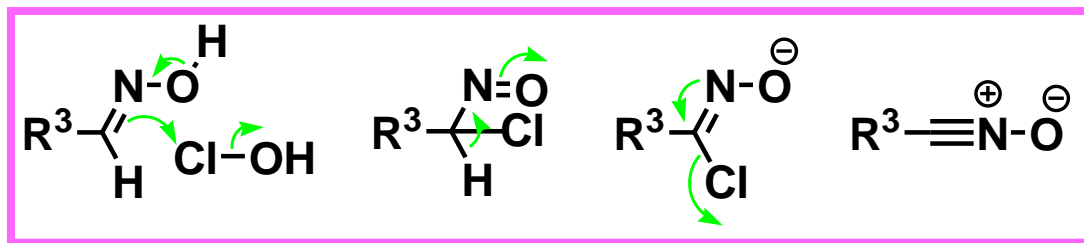
**Isotiazol.** Generalmente el enlace N-S se forma en la ciclación



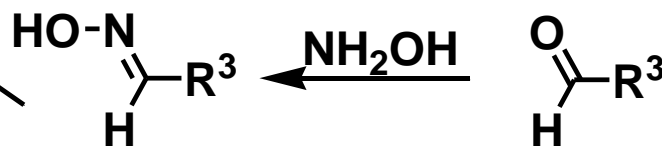
## # Síntesis de 1,2-AZOLES. CICLOADICIONES 1,3-DIPOLARES



óxido  
de nitrilo

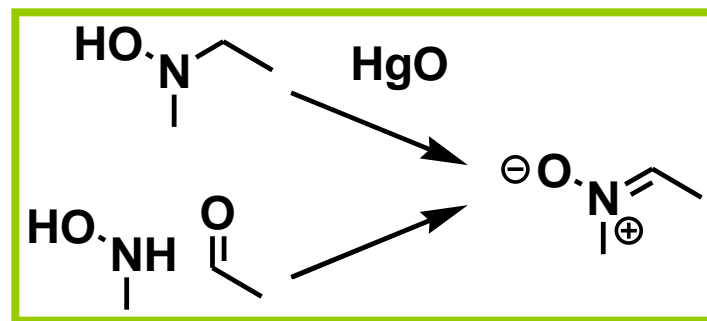
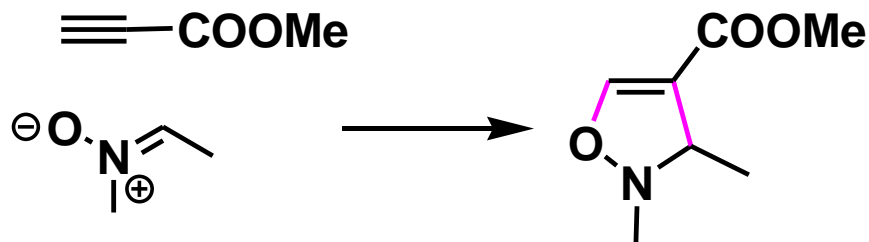
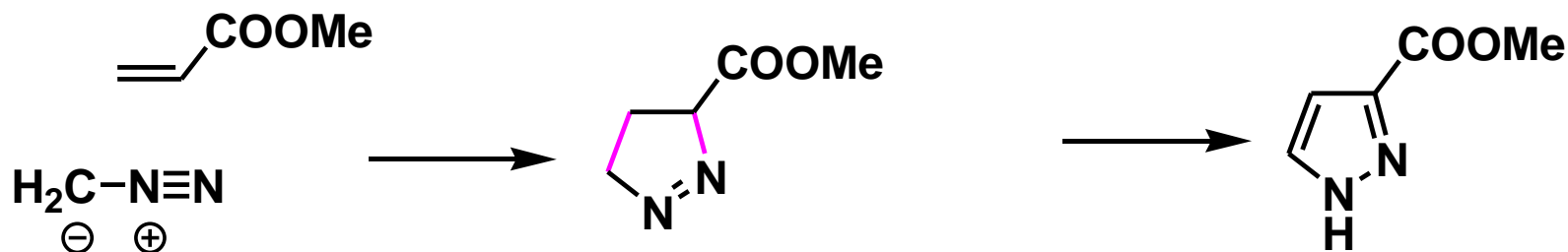


Cl<sub>2</sub>  
NBS  
ClOH  
(AcO)<sub>4</sub>Pb



TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS  
Síntesis representativas.

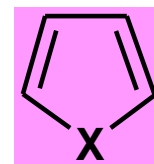
Otras reacciones de este tipo, p. ej.



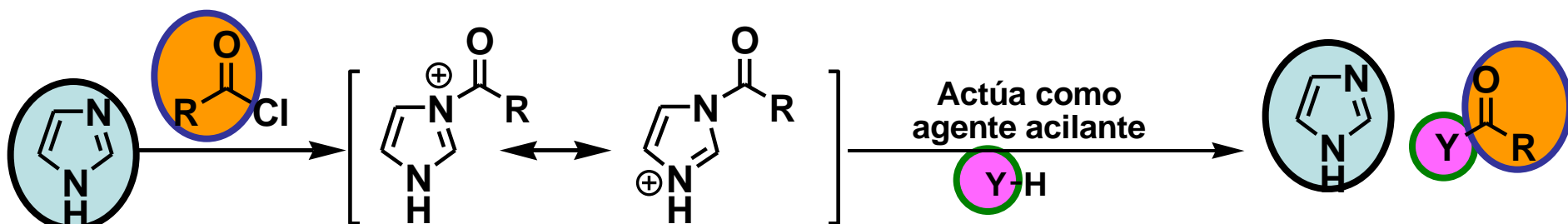
## # SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA



El N tipo piridina produce un efecto desactivante, por lo que está menos favorecida la SEA con respecto a los pentagonales con un solo heteroátomo

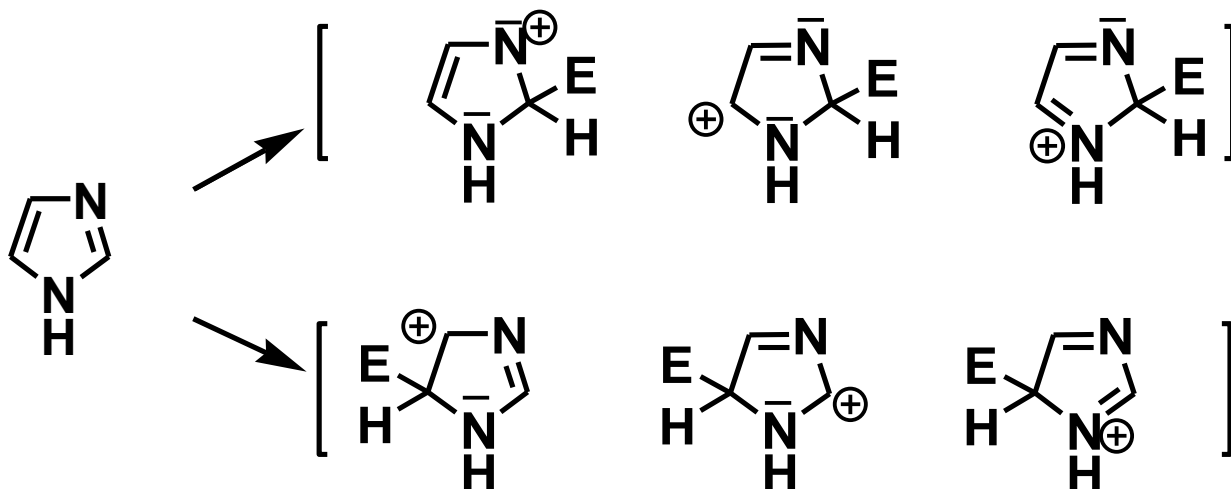


Se produce la reacción del N como nucleófilo frente a los reactivos electrófilos

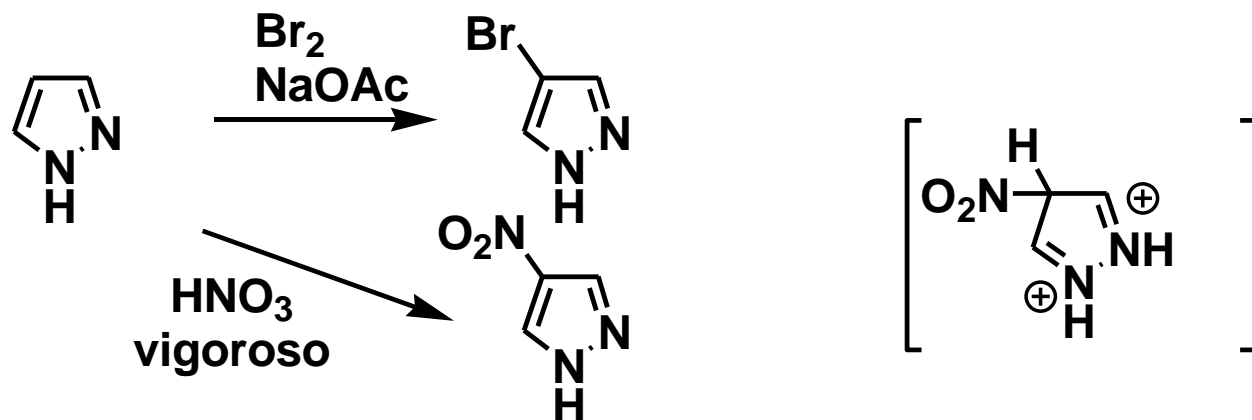
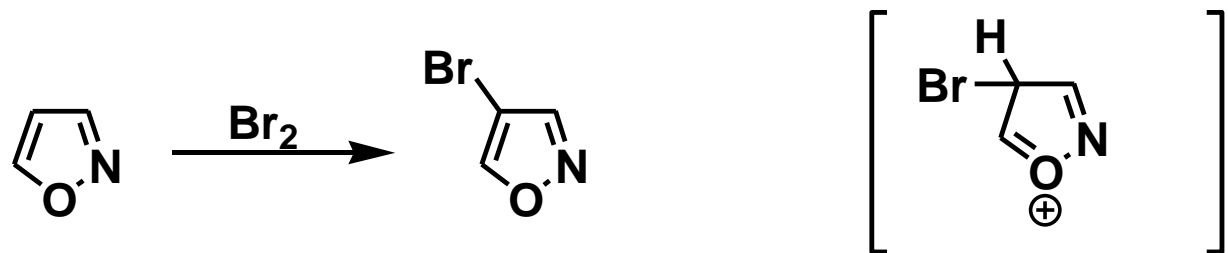


## # SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

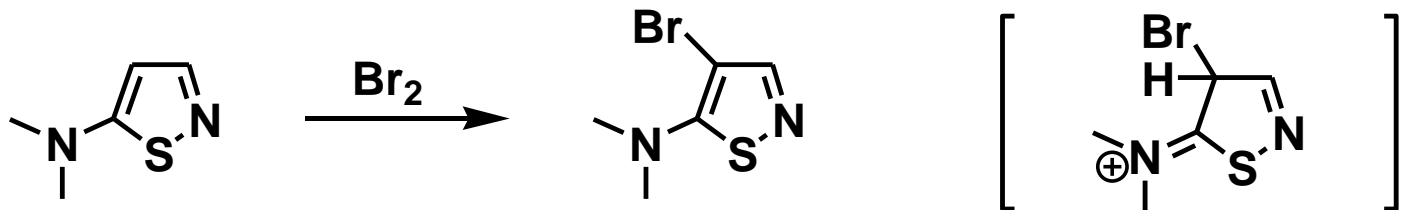
La sustitución electrofílica aromática puede producirse en diversos casos, con orientación a 2 y 5 prioritariamente



En los 1,2-azoles se produce la sustitución en 4 (igual que con respecto al N de la piridina)



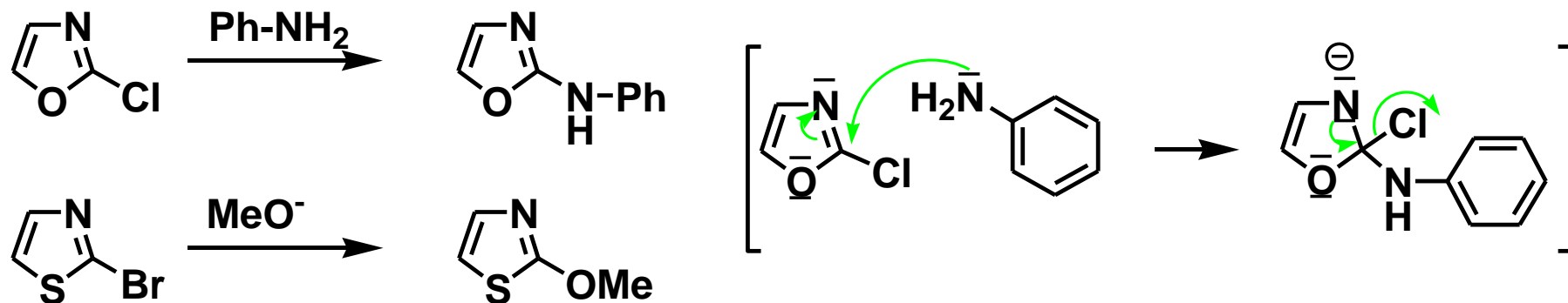
Los dadores de electrones favorecen la reacción (como en otros casos de SEA)



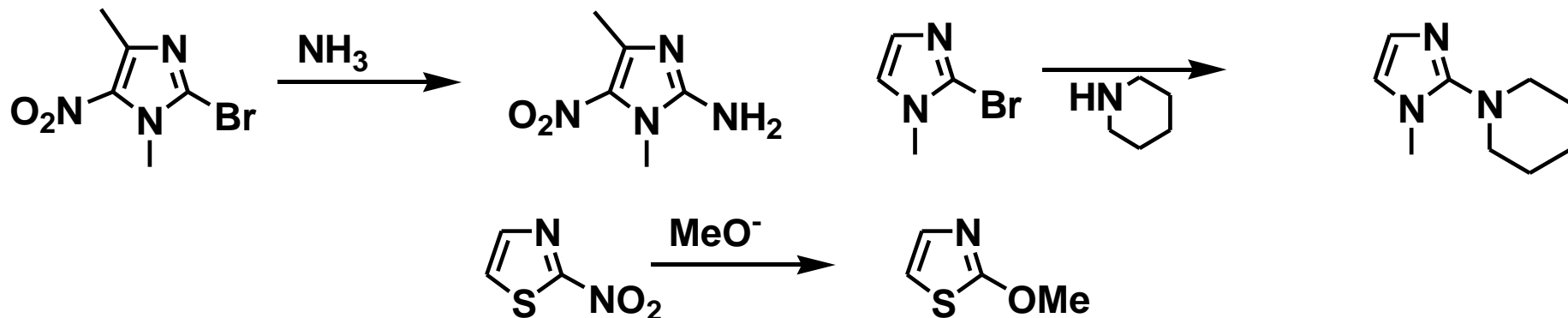
En general la reacción es variable, depende de las condiciones y hay varias posiciones reactivas

## # SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

La disminución de la reactividad frente a los electrófilos está acompañada de un aumento de la reactividad frente a los nucleófilos (que transcurre con desplazamiento de un grupo saliente)

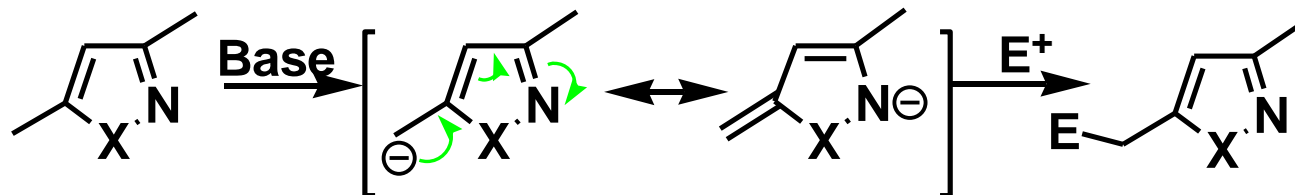
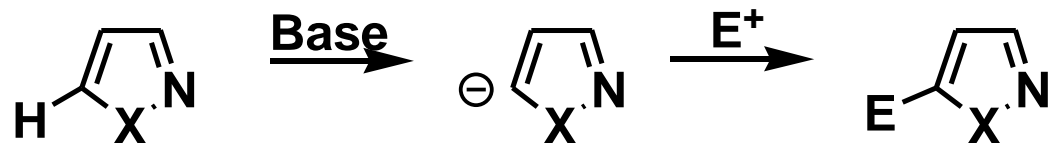
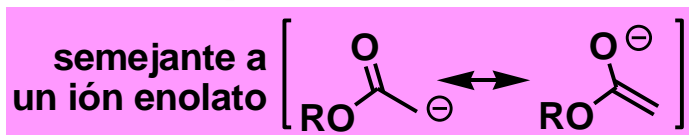
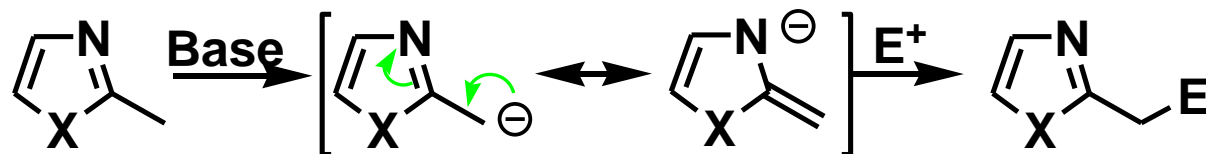
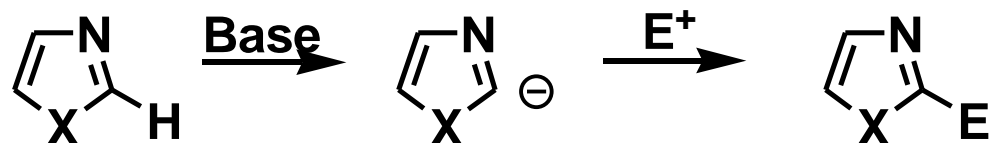


Como en el caso del benceno, la reacción está favorecida por los grupos atractores de electrones



## # DERIVADOS ORGANOLMETÁLICOS (metalación)

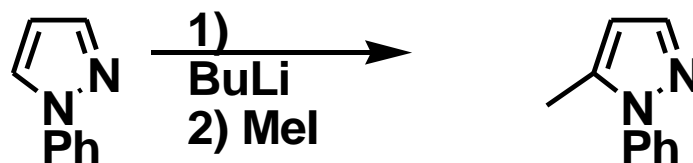
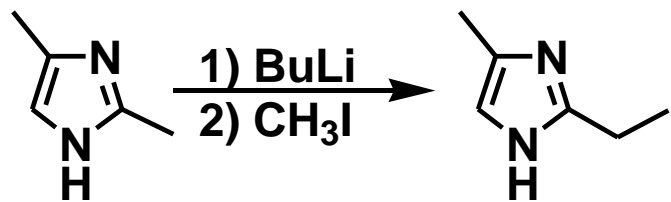
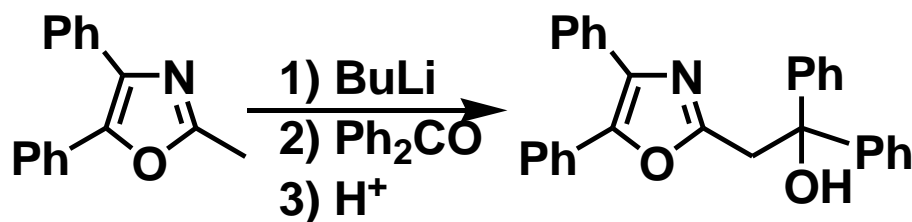
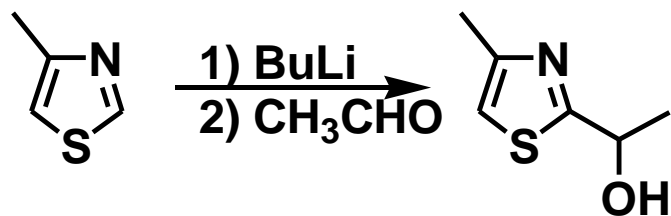
El efecto atractor de electrones de los dos heteroátomos se conjuga para facilitar la abstracción de un H tanto del anillo como de los grupos alquilo (metilo) sustituyentes



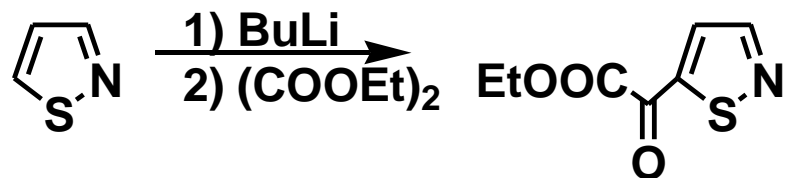
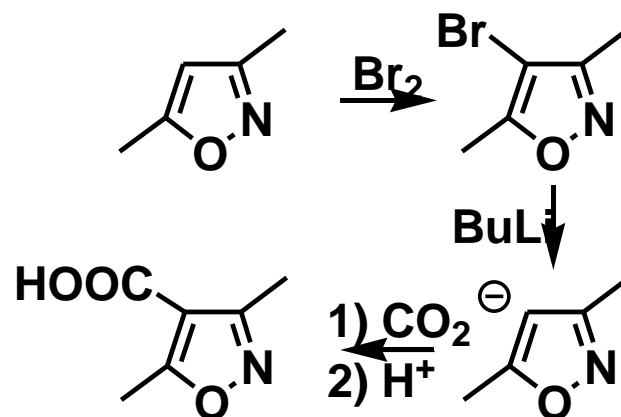
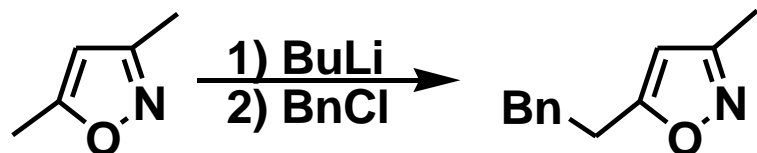


# TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

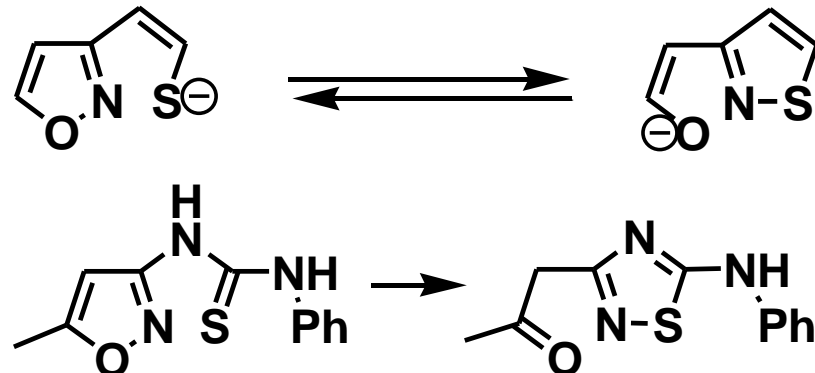
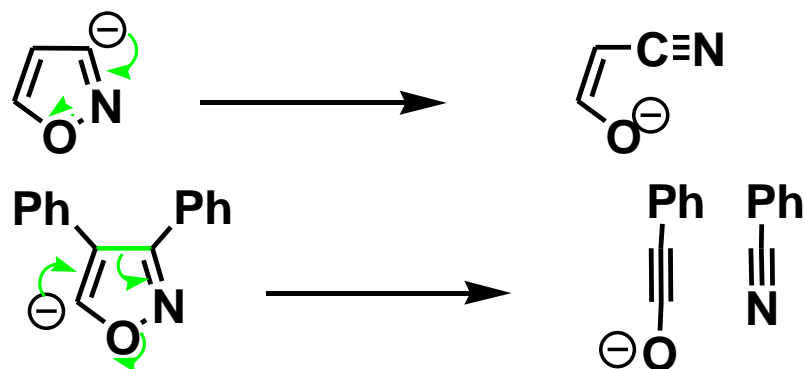
## Reactividad.



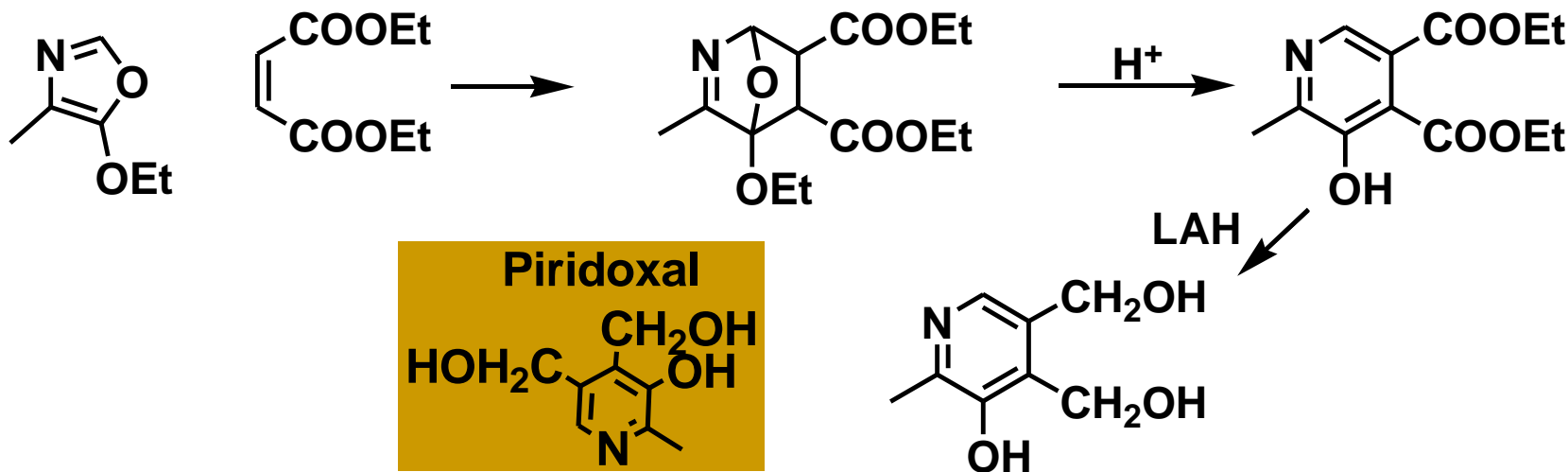
Se pueden metalar otras posiciones si existe un halógeno



### # Otras reacciones. APERTURA

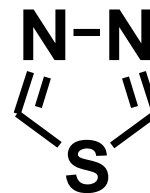
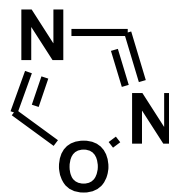
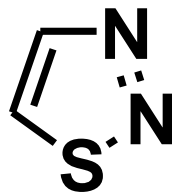
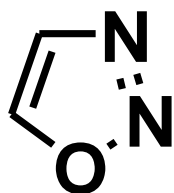


### # Otras reacciones. DIELS-ALDER

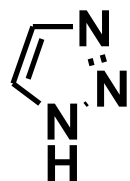


## Triazoles y tetrazoles. Síntesis y reactividad.

Es un grupo muy heterogeneo y con una gran variabilidad estructural



Tienen algunas características comunes como la disminución de la aromaticidad y el carácter atractor de electrones a medida que aumente el número de nitrógenos =N-



pKa = 9.26

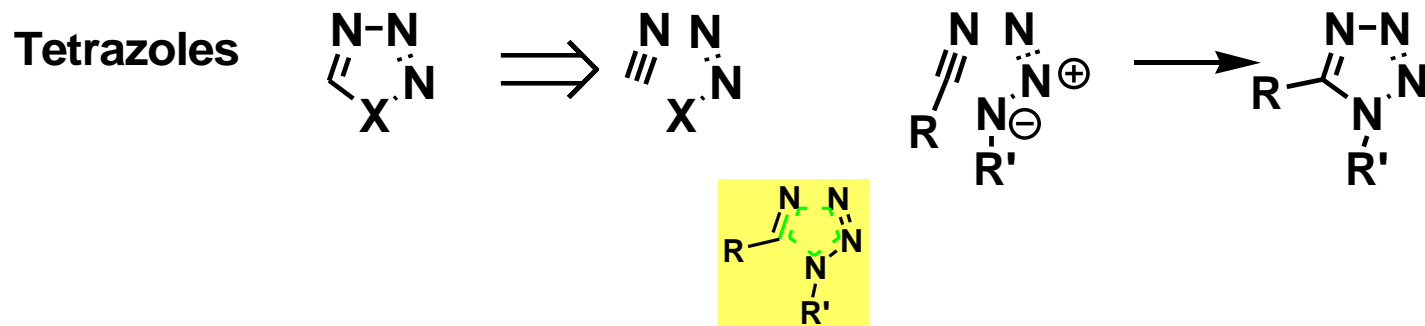
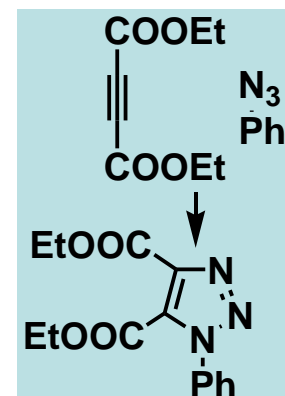
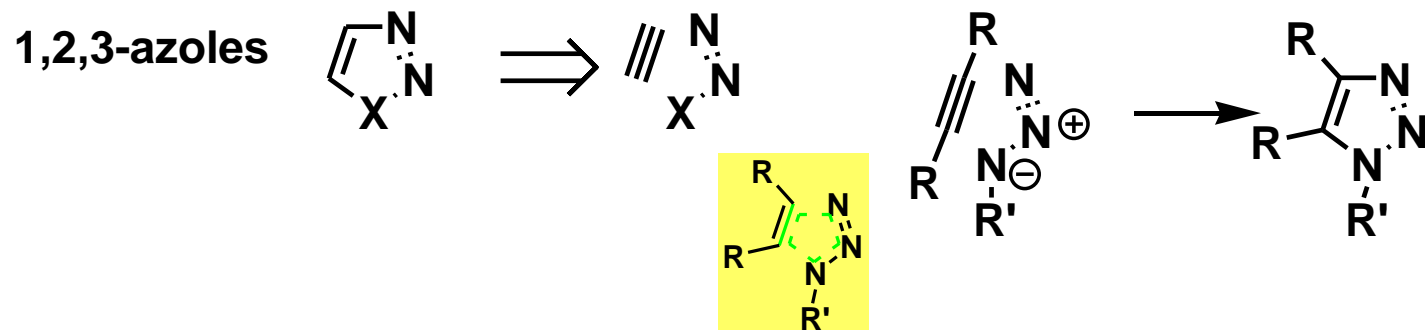
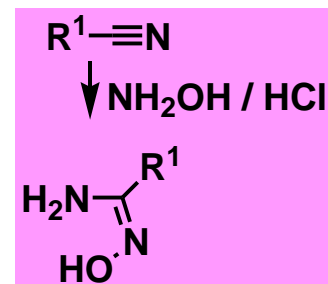
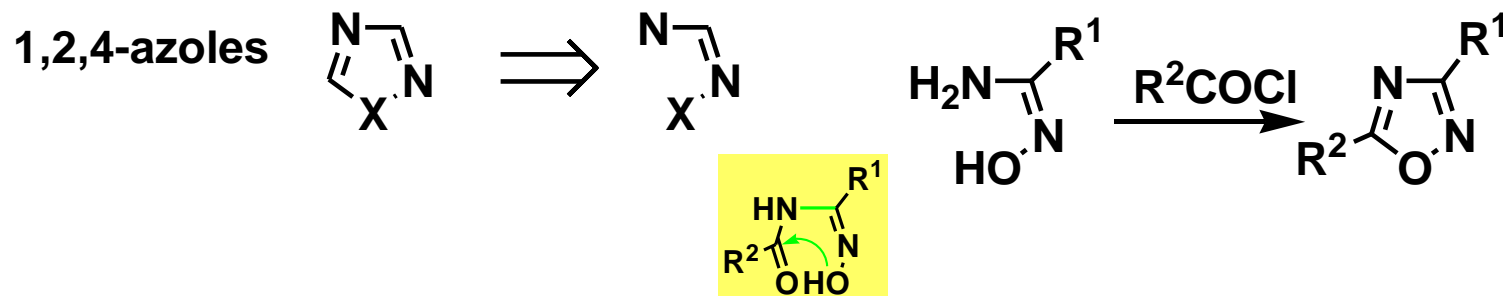


pKa = 10.04



pKa = 4.89

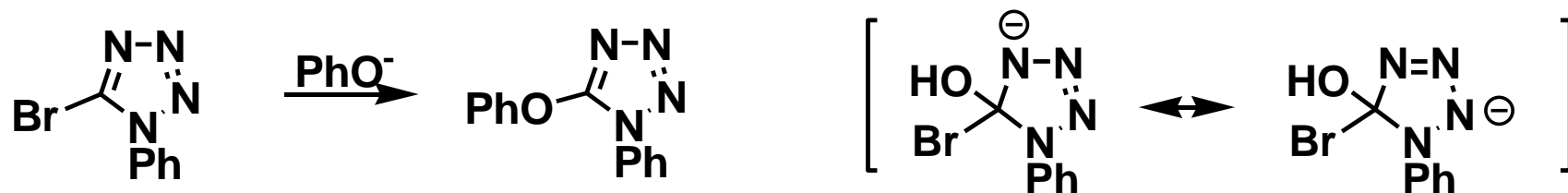
## Triazoles y tetrazoles. Síntesis y reactividad.



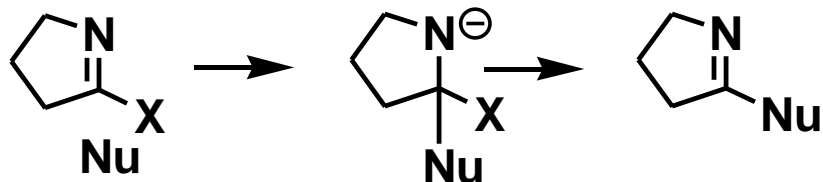
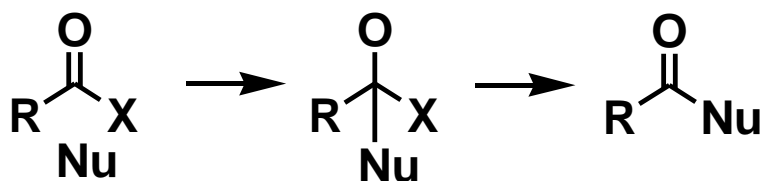
## TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

Otros sistemas pentagonales con varios heteroátomos.

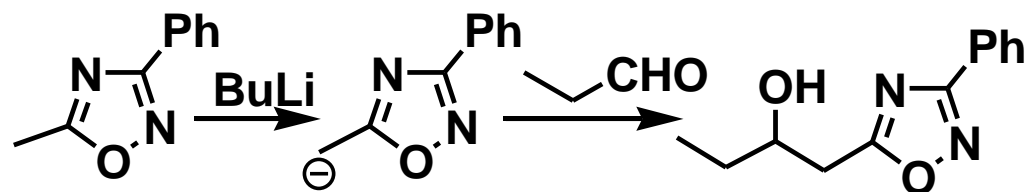
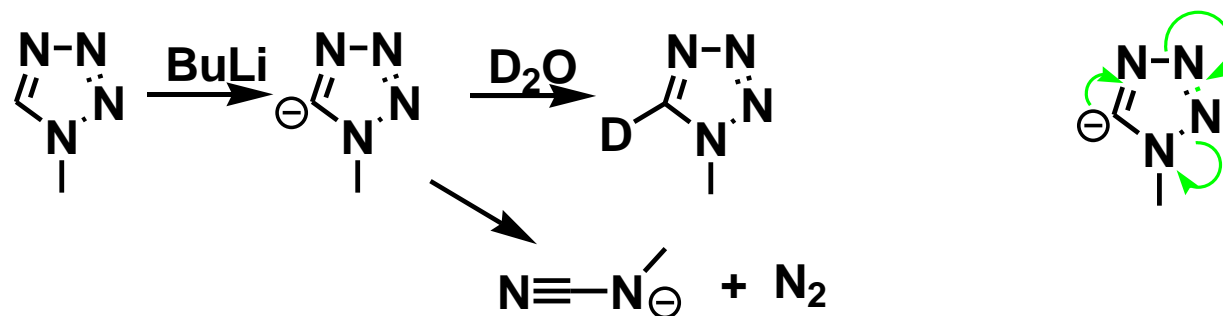
### #Sustitución nucleofílica



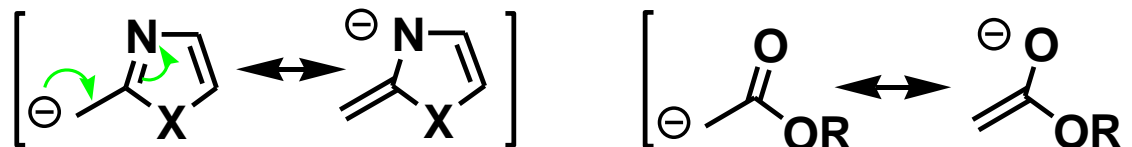
### Semejanza con



# Metalación y desprotonación en alfa (metilo). Igual que en el caso de los pentagonales con dos heteroátomos, la presencia de =N- facilita la desprotonación en el anillo y en los sustituyentes alquilo



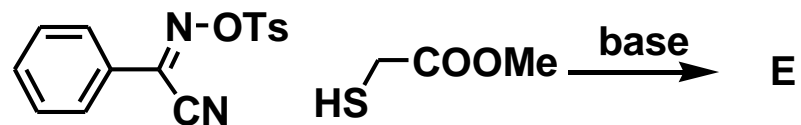
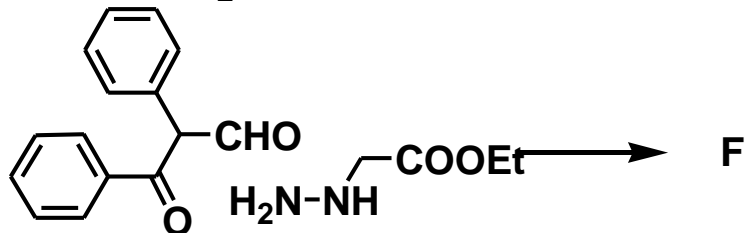
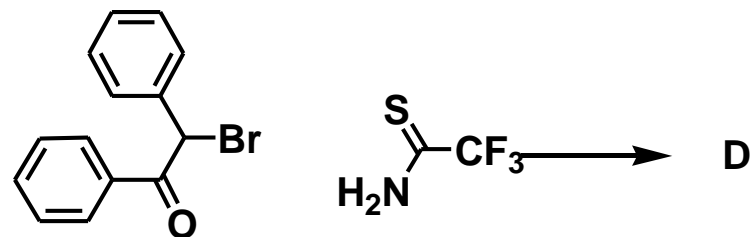
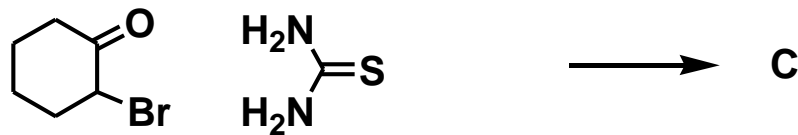
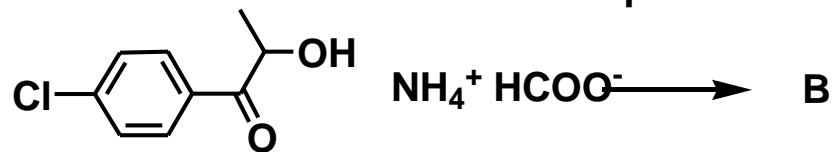
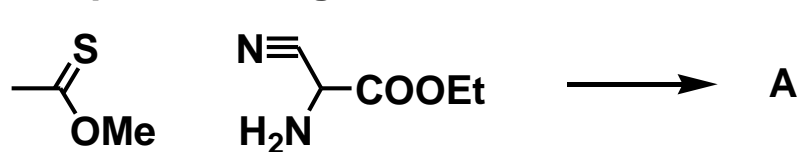
Semejanza



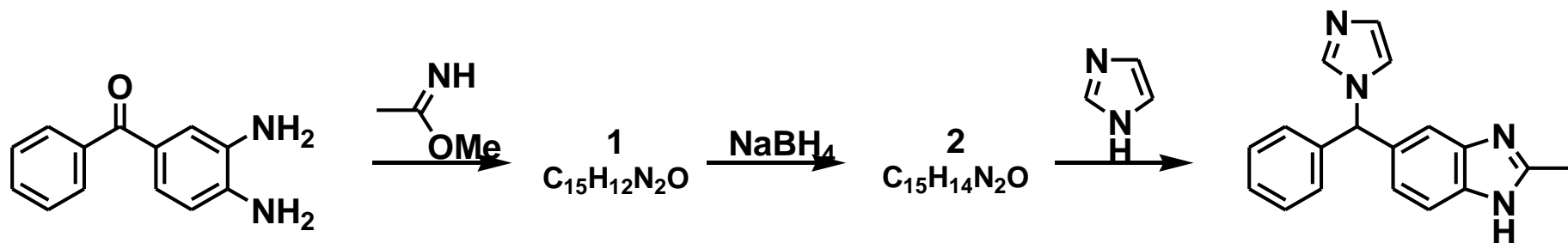
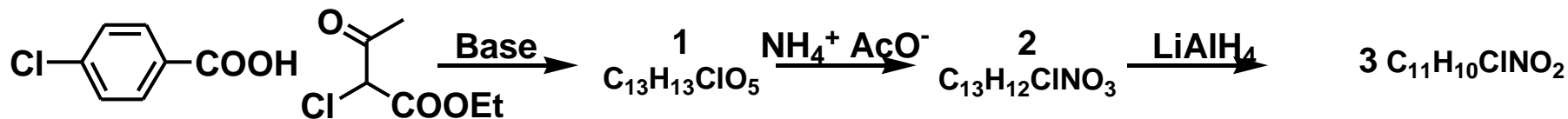
# TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

## Problemas.

1) Completar las siguientes transformacionesm explicando brevemente las reaccines implicadas



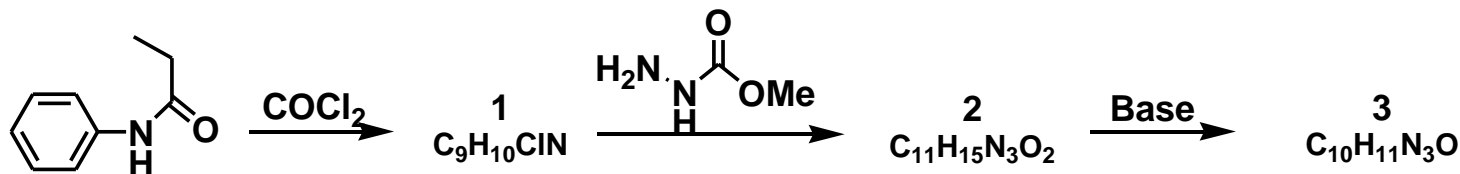
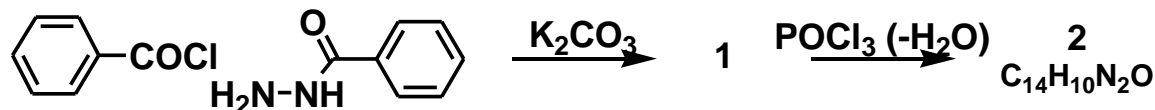
2) Completar los esquemas siguientes



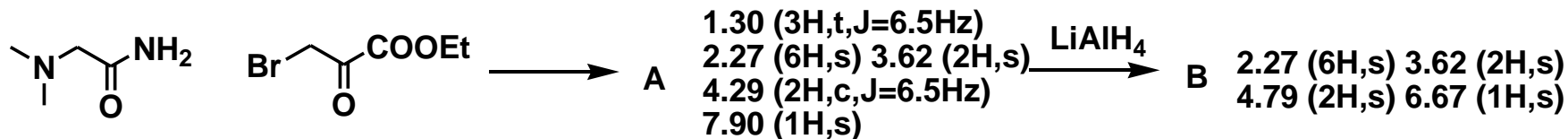
# TEMA 9: SISTEMAS PENTAGONALES CON VARIOS HETEROÁTOMOS

## Problemas.

### 3) Completar los esquemas siguientes



### 4) Completar



### 5) Explicar

