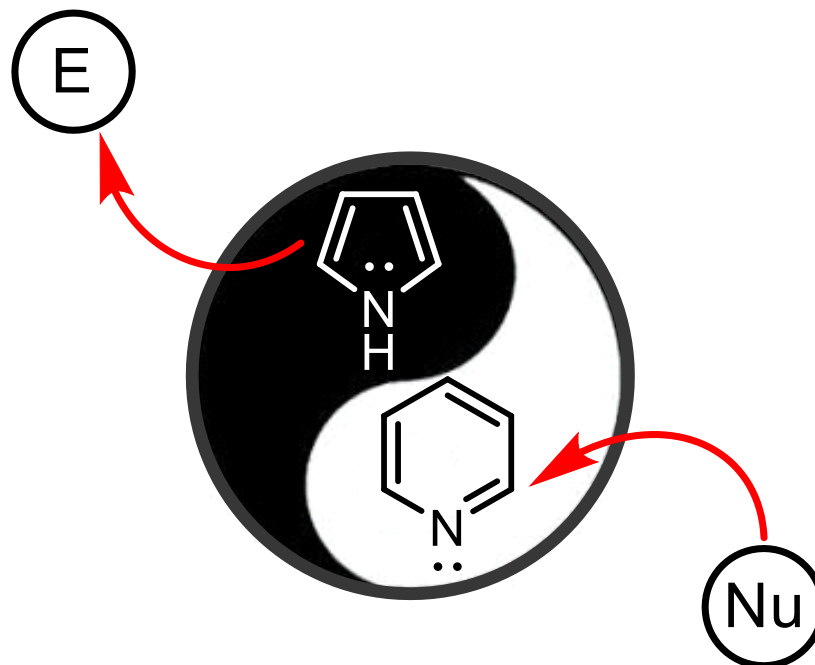


Classe: 2.14: Heterocicles Aromàtics: Una Introducció



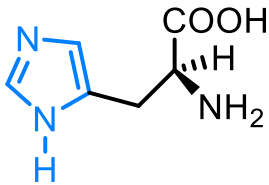
Classe 2.14: Objectius d'aprenentatge

- 1. Entendre perquè els heterocicles de nitrogen de 6 membres són pobres en electrons i és probable que actuïn com a electròfils.*
- 2. Entendre perquè els heterocicles de nitrogen de 5 membres són rics en electrons i actuen com a nucleòfils.*
- 3. Sapigueu que una diferència clau entre els anells de benzè i els heterocicles de nitrogen és que els heterocicles de nitrogen poden actuar com a bases. Tingueu en compte que això pot afectar molt la seva reactivitat*

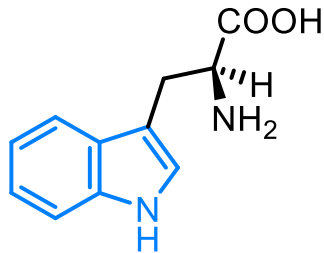
Introducció

Els compostos heterocíclics són la base de molts compostos farmacèutics (i també de productes naturals)

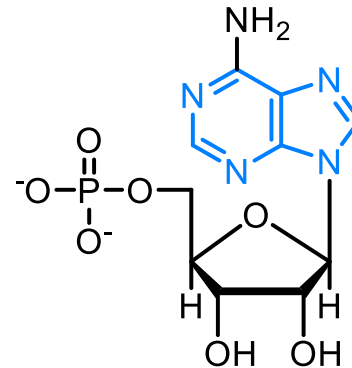
metabòlits primaris



L-histidina
aminoàcid essencial

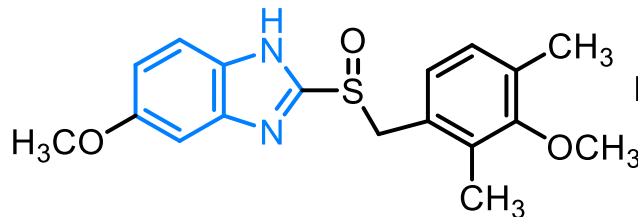


L-Triptòfan
aminoàcid essencial

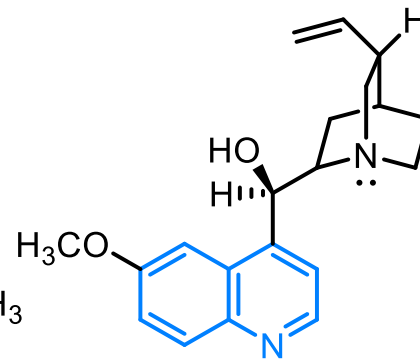


Fosfat d'adenosina
component de l'ADN

fàrmacs

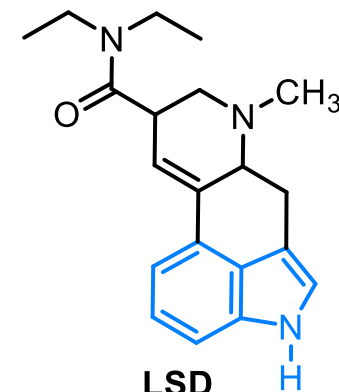


Omeprazole
inhibidor de la secreció gàstrica



quina
antimalàric

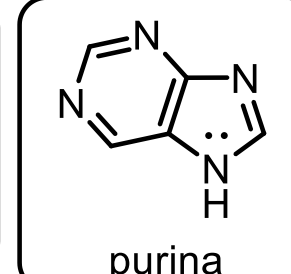
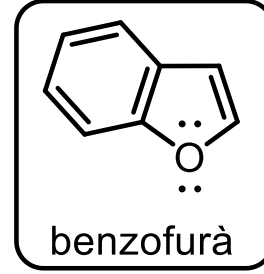
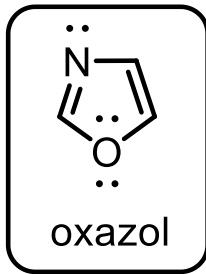
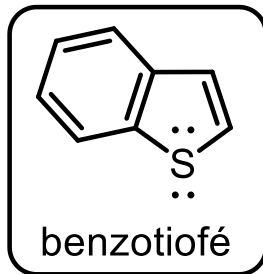
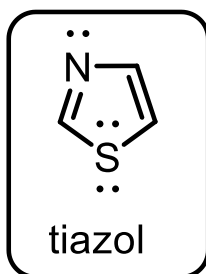
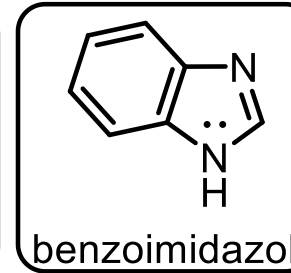
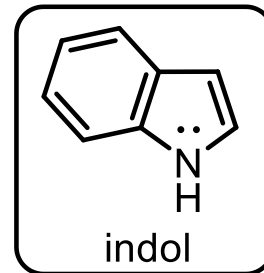
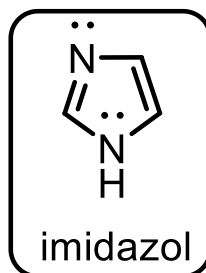
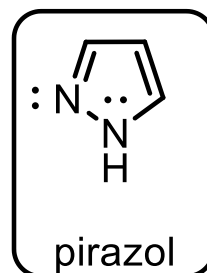
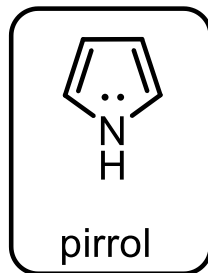
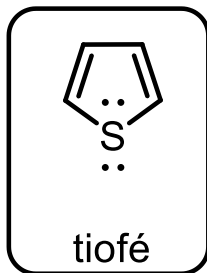
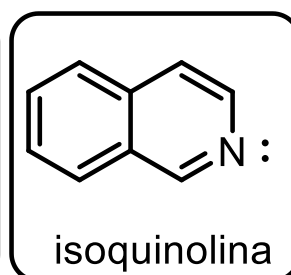
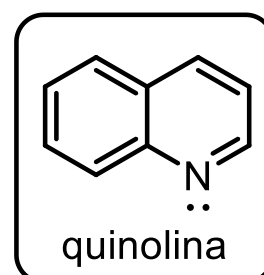
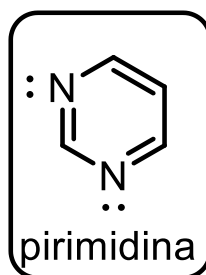
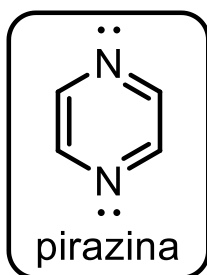
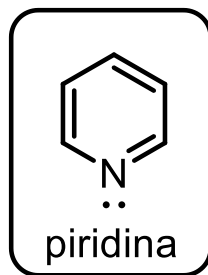
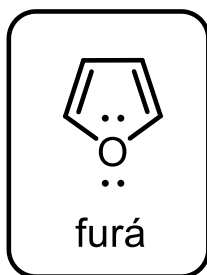
drogues



LSD
al·lucinogen

Heterocicles aromàtics condensats i Nomenclatura

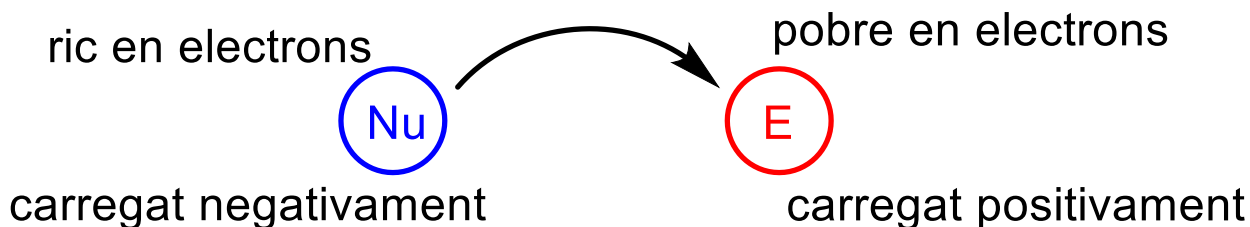
- Durant més de 100 anys s'han aïllat derivats del benzè i utilitzat com a reactius industrials. Molts dels seus noms tenen el seu origen en les tradicions històriques de la química.
- Els compostos següents es solen anomenar pels seus noms comuns històrics, quasi mai s'utilitza la nomenclatura sistemàtica de la IUPAC.



Càlcul de la densitat d'electrons d'anells heterocíclics

Com hem vist, les reaccions es basen en el concepte fonamental de nucleòfil que reacciona amb un electròfil.

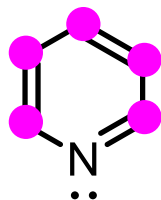
El fet que un heterocicle sigui un nucleòfil o un electròfil (i la força relativa que tingui en aquesta categoria) dependrà de la densitat electrònica de l'anell.



Podem calcular aquesta densitat d'electrons mitjançant la següent fórmula:

$$\frac{\text{nombre total d'electrons pi}}{\text{nombre total d'àtoms que comparteixen els electrons pi}} = \text{densitat d'electrons a l'anell}$$

Exemple:



cada àtom de carboni i nitrogen contribueixen 1 electró cadascun al sistema pi
= 6 electrons en total

Calculeu la densitat de l'anell electrònic dels heterocicles següents.
Quins sistemes d'anells són més propensos a ser nucleòfils?

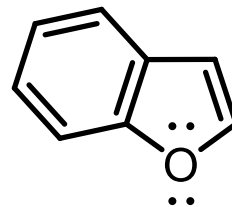
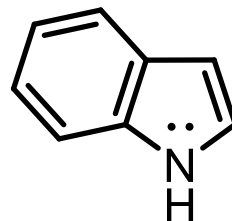
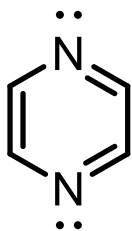
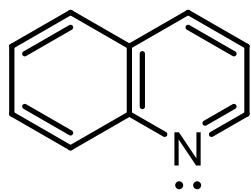
nota:

C = aporta 1 electró pi,

=N- aporta 1 electrons pi,

-O- aporta 2 electrons pi,

-N- aporta 2 electrons pi

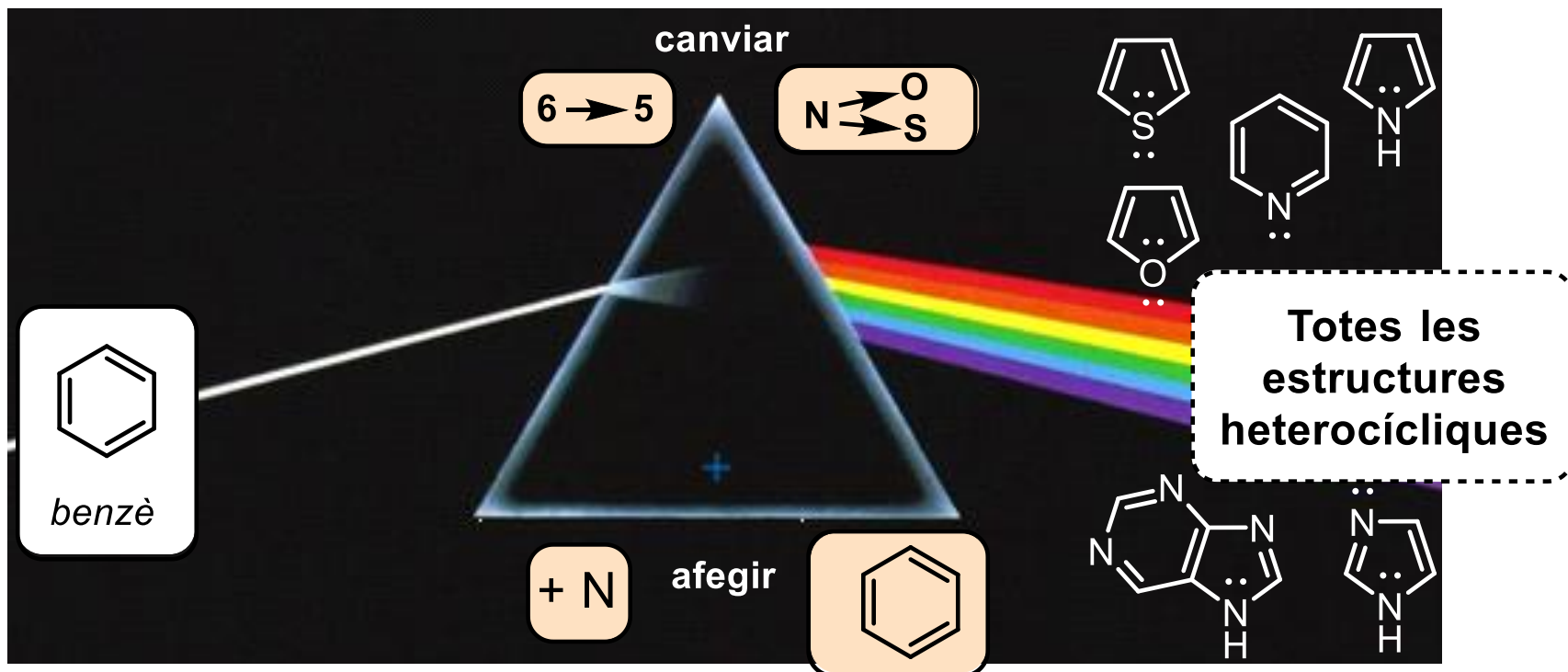


Generant tots els diferents heterocicles mitjançant 4 modificacions

- Si analitzem els diferents tipus d'heterocicles sorgeixen 4 patrons amb els quals podem explicar les diferències entre les estructures.
- A més, podem dividir en 2 grups: **canvis** o **addicions**

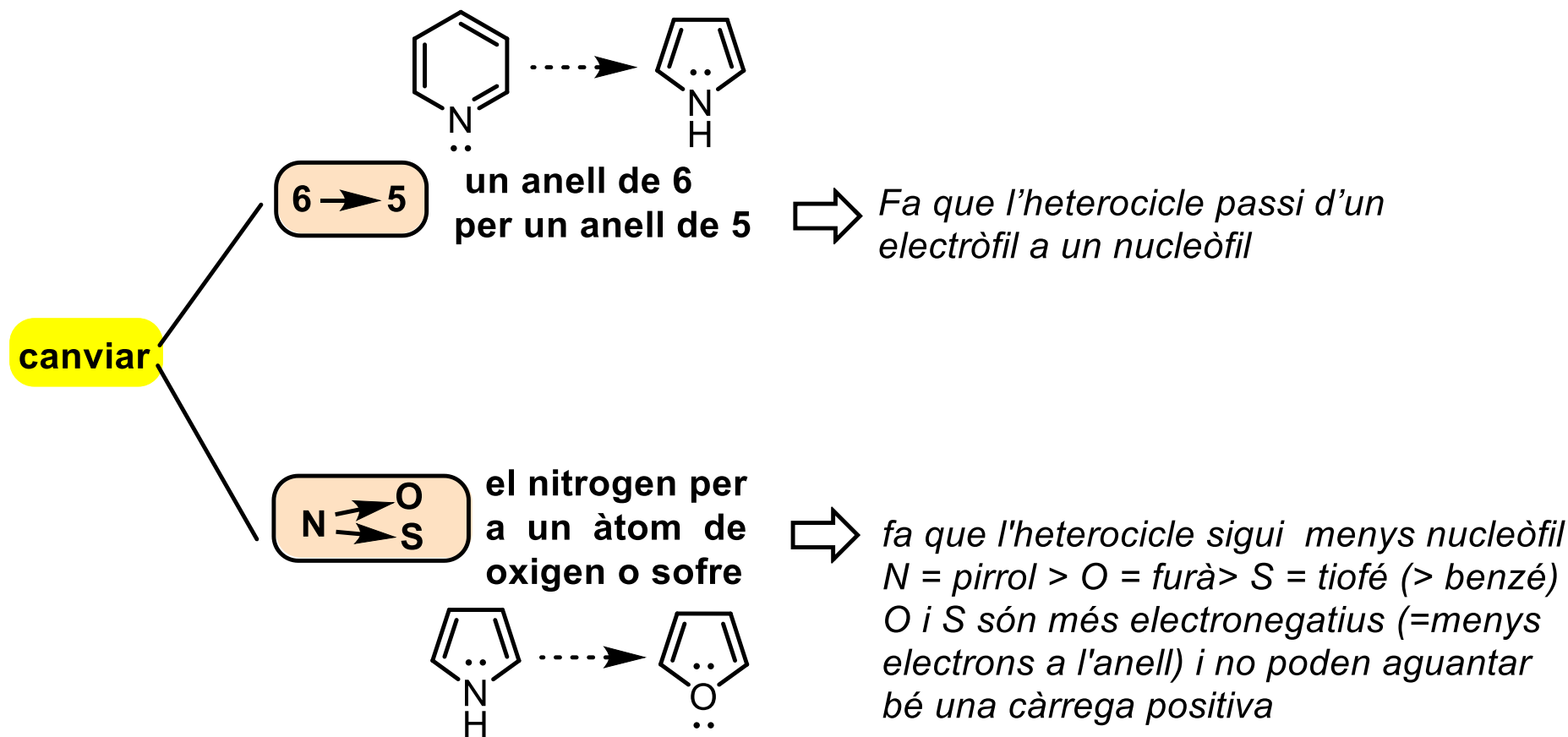
Reconèixer aquests patrons també ens ajudarà a explicar la química de cada sistema d'anells

Tots els heterocicles es poden relacionar amb el benzè mitjançant les 4 variacions següents



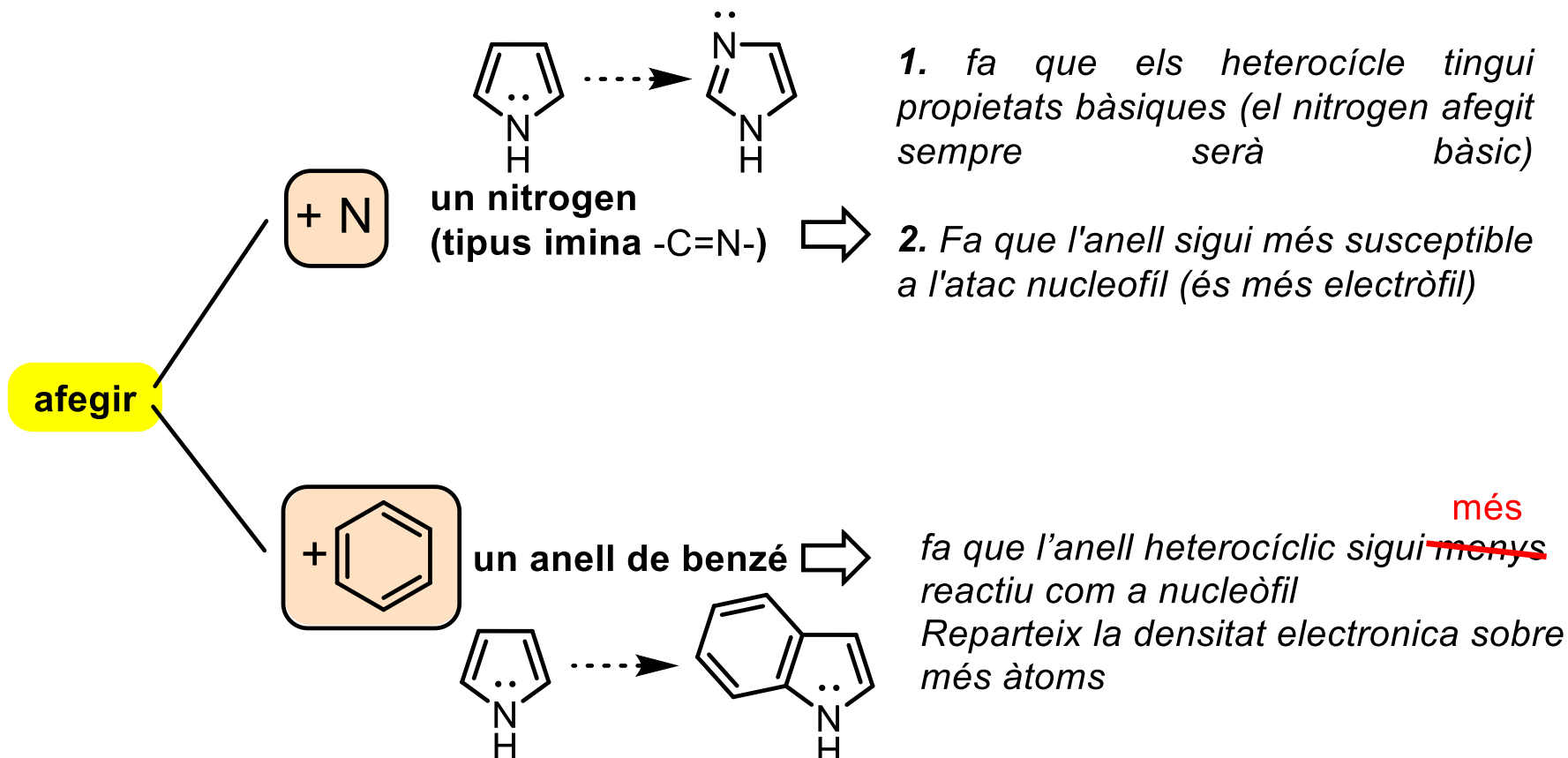
El 4 modificacions i i els seus efectes

Canviant la mida de l'anell (6 → 5) o de l'heteroàtom →(N O o S)

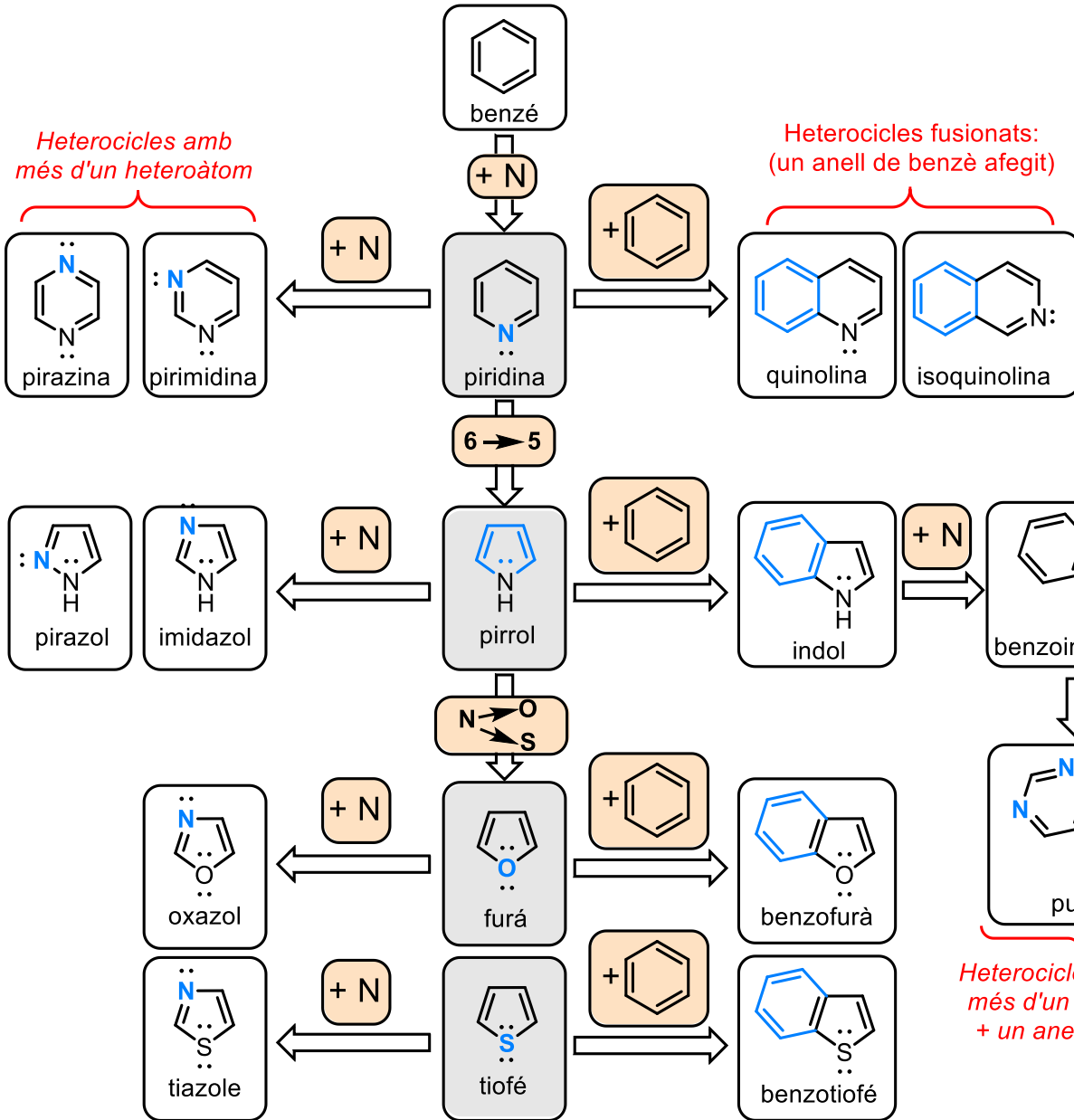


El 4 modificacions i i els seus efectes

Addició d'un Nitrogen (tipus C=N) o un anell aromatic



Generant tots els diferents heterocicles mitjançant 4 modificacions



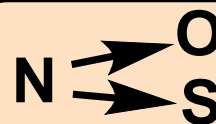
Summary of modifications:

- 6 → 5
- N → O/S
- + N
- + Benzene

Heterocicles fusionats: més d'un heteroàtom + un anell de benzè

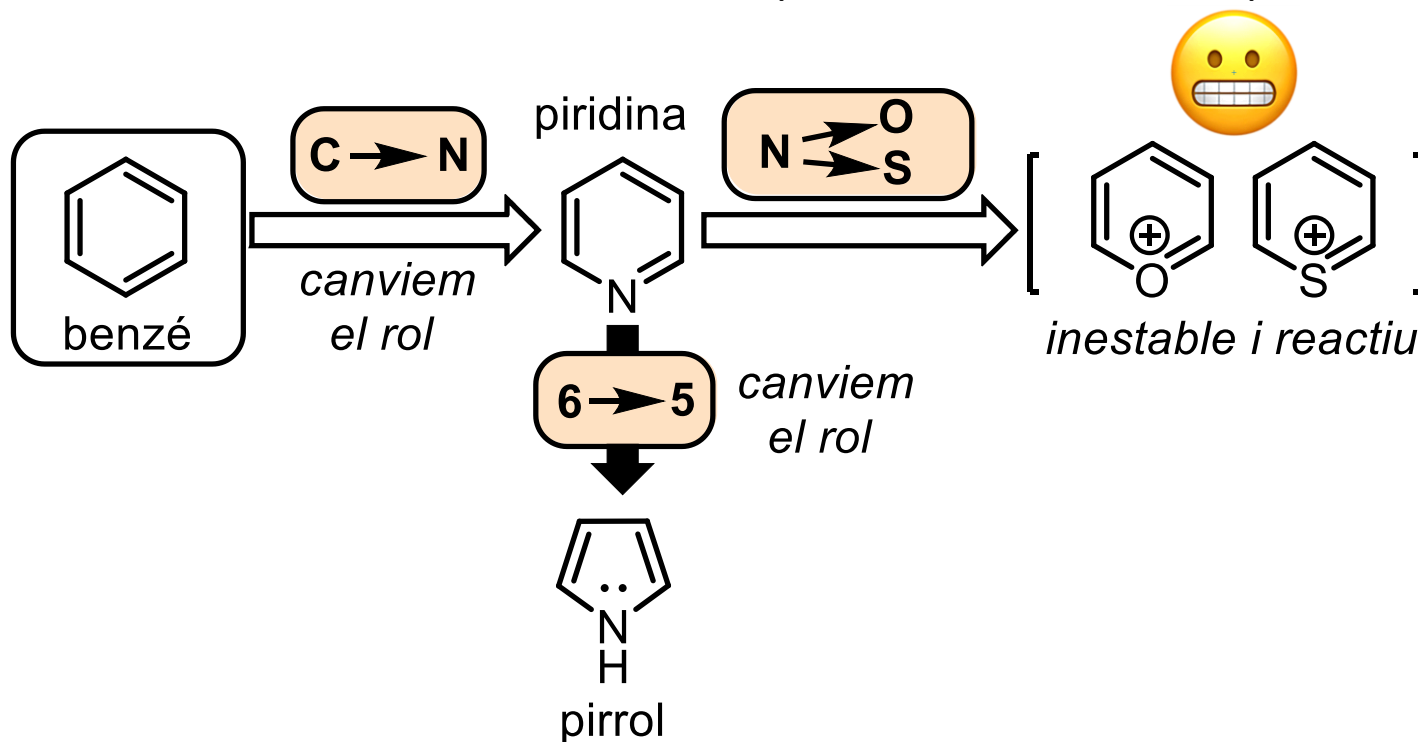
L'addició de nitrogen

C → N



6 → 5

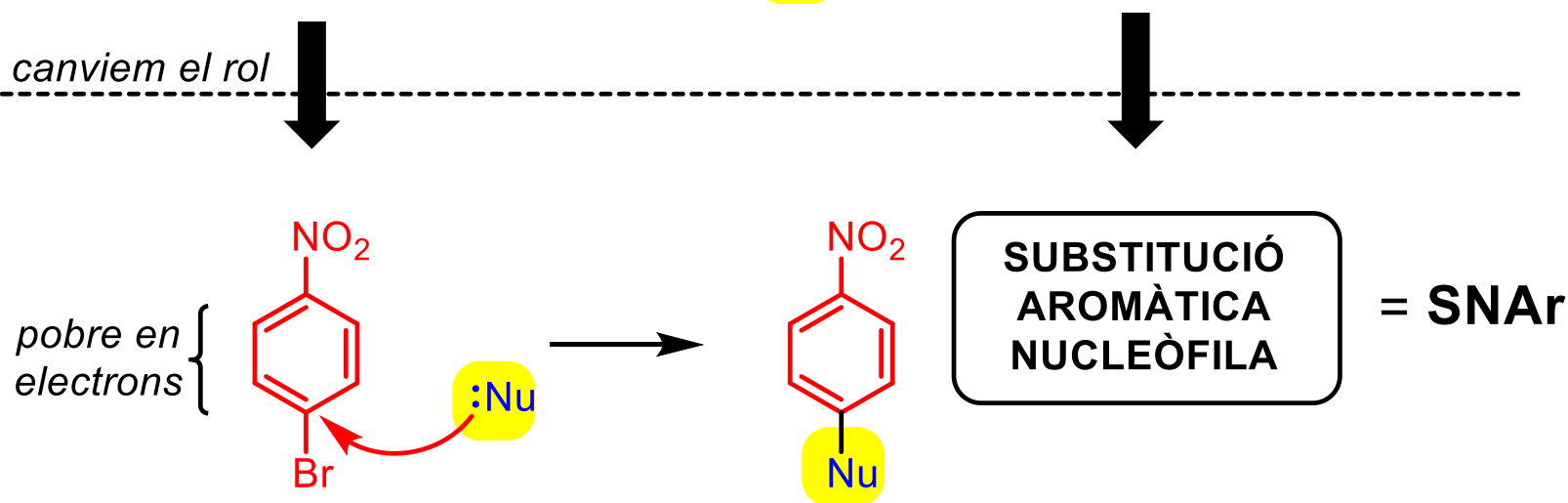
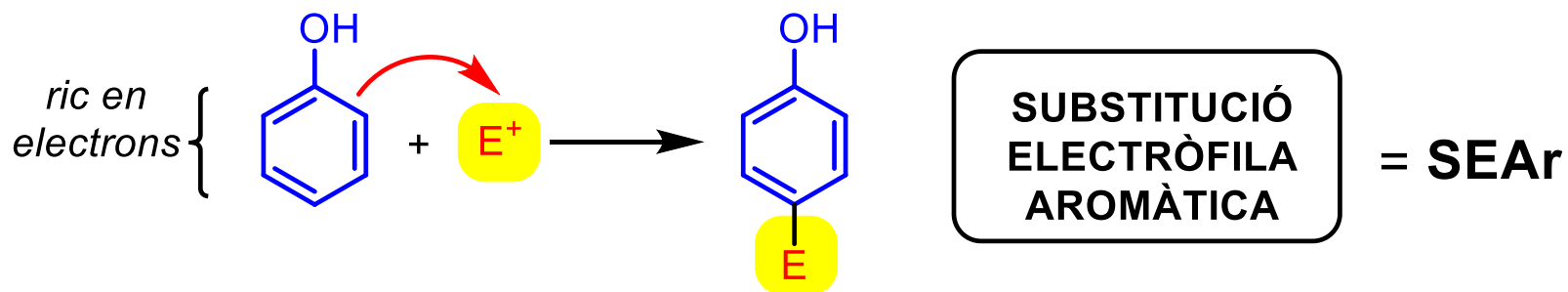
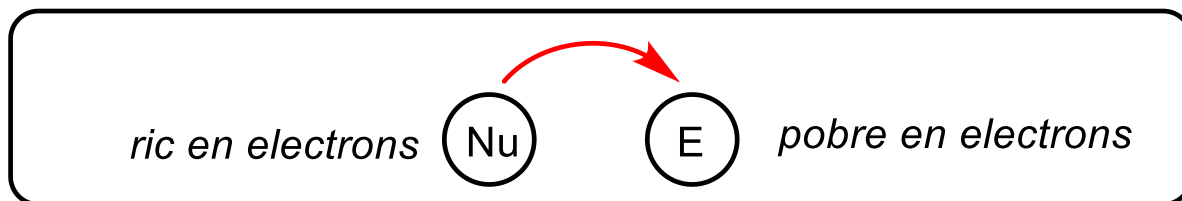
- Quan canviem un dels àtoms de carboni del benzè pel nitrogen tenim l'anell de piridina.
- Els compostos anàlegs d'oxigen i sofre són espècies carregades (a causa del seu límit de 2 enllaços) el que els fa altament inestables i poc rellevants.
- Quan treiem un dels àtoms de carboni de la piridina tenim l'anell de pirrol.



En aquesta classe introductòria ens centrarem en les diferències clau entre piridina i pirrol i relacionarem aquests canvis amb la informació que ja coneixem sobre compostos aromàtics.

Revisió de les reaccions dels anells aromàtics

Fins ara tenim que els anells aromàtics experimentaran 2 tipus de reaccions segons si l'anell és ric en electrons o és pobre en electrons (i té un grup sortint en la posició correcta)

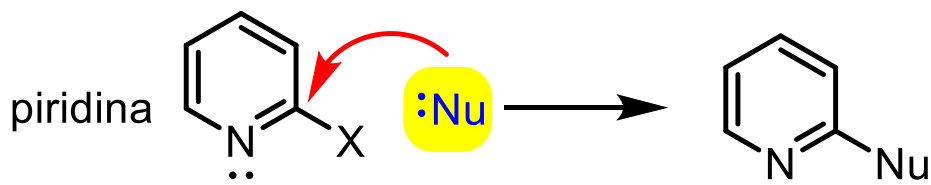
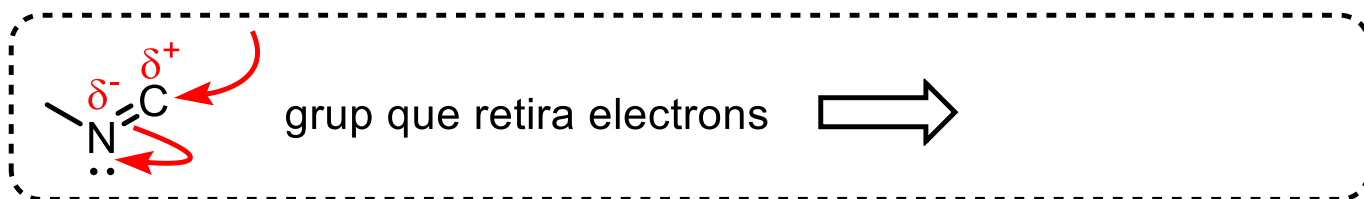


L'efecte de canviar la mida de l'anell en compostos heterocíclics

Observem un canvi similar en el paper de l'heterocicle en canviar l'estructura de l'anell de 6 a 5 membres.

canviar

6 → 5

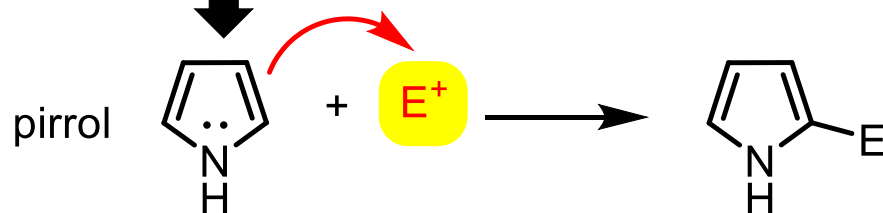


**SUBSTITUCIÓ
NUCLEÒFILA
AROMÀTICA**

= S_NAr

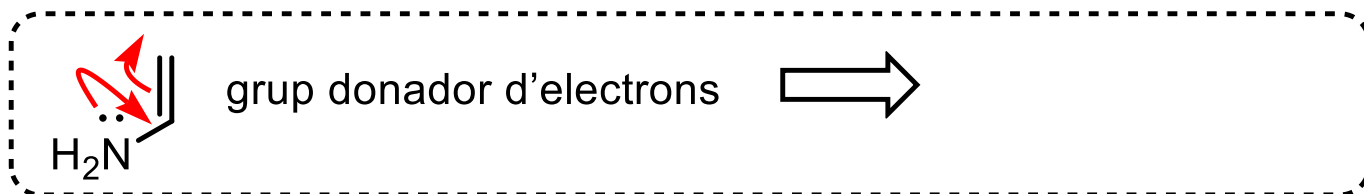
canviem el rol

6 → 5



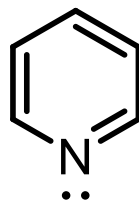
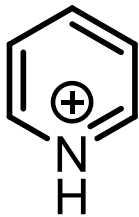
**SUBSTITUCIÓ
ELECTRÒFILA
AROMÀTICA**

= S_EAr

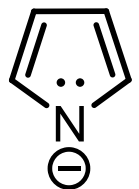
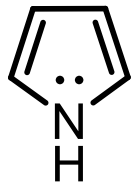


Heterocicles amb nitrogen: reaccions àcid-base

Una diferència clau entre els heterocicles de nitrogen i el benzè és la possibilitat de sofrir reaccions àcid-base. Aquesta característica té múltiples conseqüències en la química d'aquests sistemes d'anells heterocíclics.



$pK_a = 5,2$



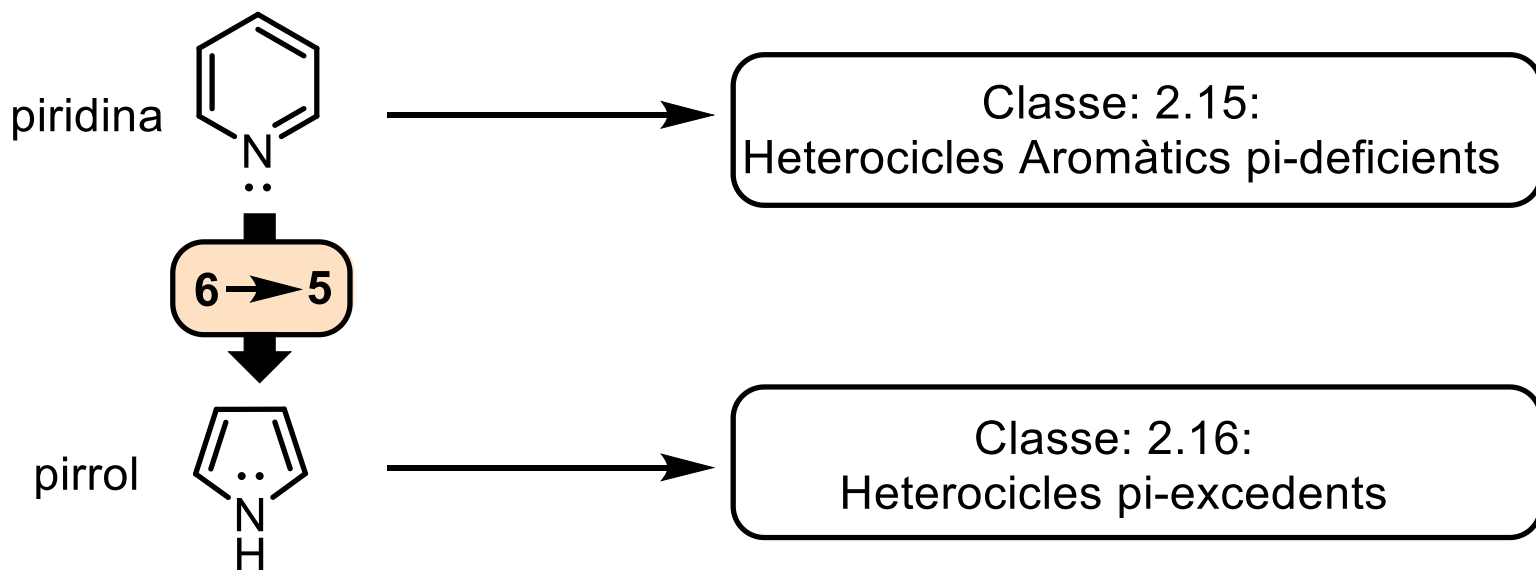
Els anells de benzè no tenen propietats àcides ni bàsiques i, per tant, la seva química no competeix amb les reaccions àcid-base

Les piridines són bàsiques en nitrogen; això limita la seva química quan utilitzem reactius que poden actuar com a àcids.

Els pirrols tenen un àtom d'hidrogen que es pot despronar en la presència de bases

Mirant endavant

Com hem vist que la química de la piridina i el pirrol és molt diferent. Farem que cada heterocicle al seu torn sigui el focus de les properes classes.

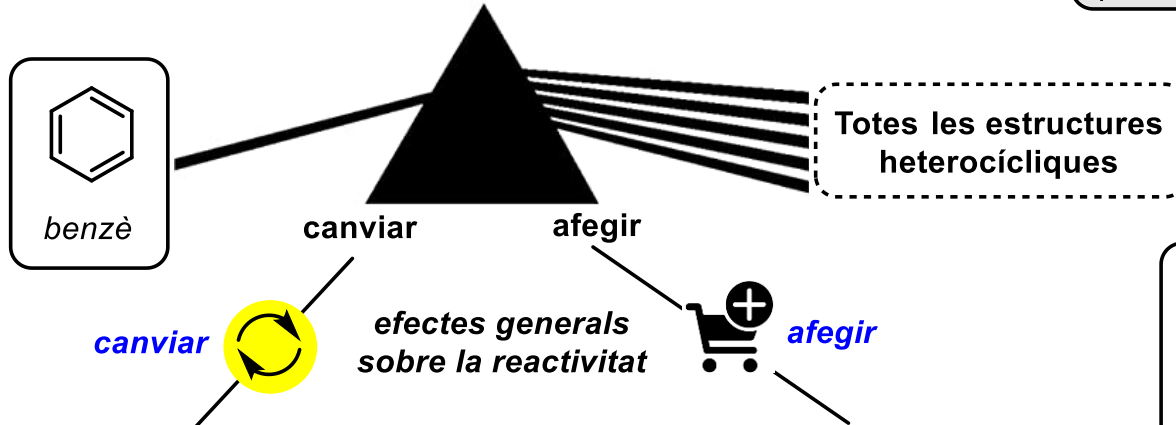
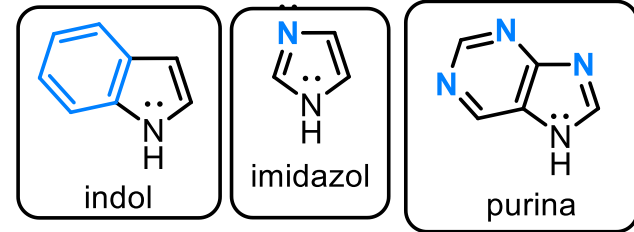
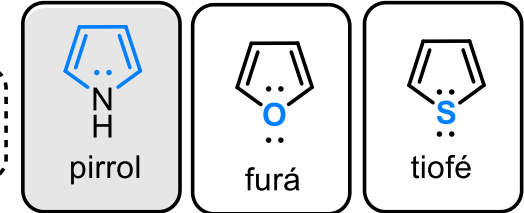
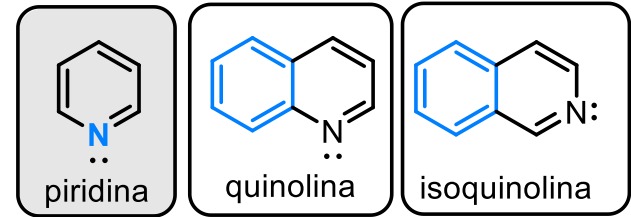


- Examinarem més de prop les estructures heterocícliques més importants relacionats amb l'estructura principal.
- Relacionarem les 4 modificacions hem introduït en aquesta classe amb la seva estructura i reactivitat.

Resum de Classe: 2.14: Heterocicles Aromàtics: Una Introducció

Tots els heterocicles es poden relacionar amb el benzè mitjançant les 4 variacions següents

els heterocicles més importants a reconèixer



6 → 5
Fa que l'heterocicle passi d'un electròfil a un nucleòfil

N → O → S
fa que l'heterocicle sigui menys nucleòfil
N = pirrol > O = furà > S = tiofé (> benzè)
O i S són més electronegatius (=menys electrons a l'anell) i no poden aguantar bé una càrrega positiva

+ N
1. fa que els heterocíclics tinguin propietats bàsiques (el nitrogen afegit sempre serà bàsic)
2. Fa que l'anell sigui més susceptible a l'atac nucleofílic (és més electròfil)

+ [Benzè]
fa que l'anell heterocíclic sigui més reactiu
minimitza la pèrdua temporal d'estabilització aromàtica habilitant estructures de ressonància

