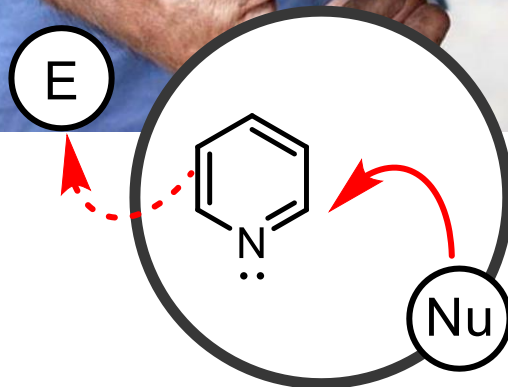


Classe: 2.15: Heterocicles Aromàtics pi-deficients

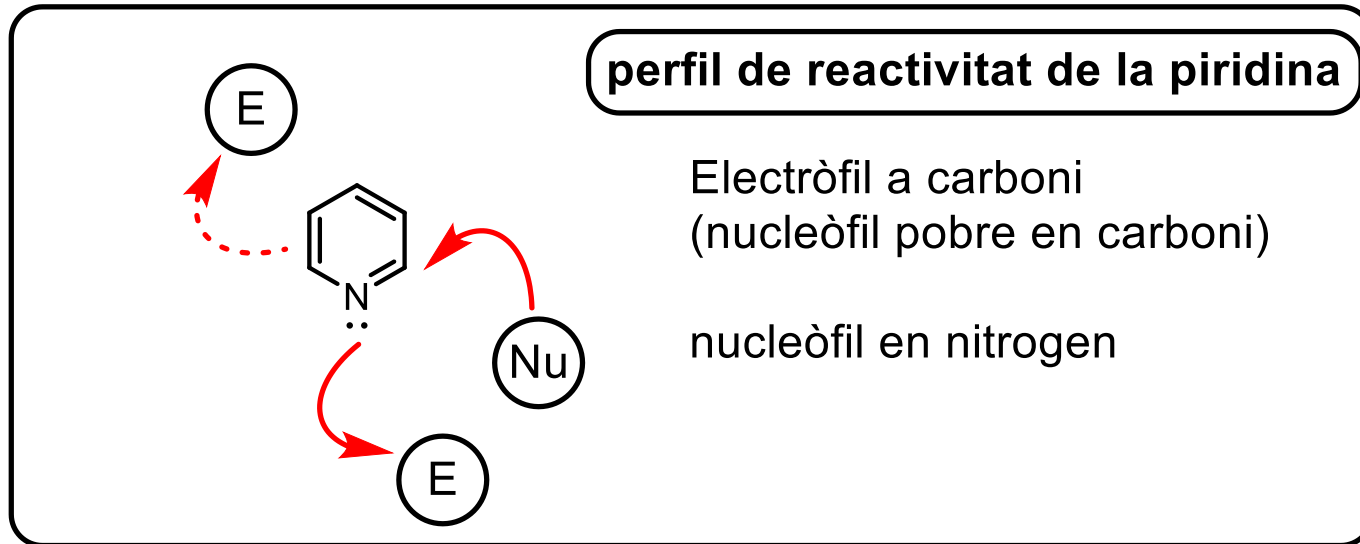


Classe 2.15: Objectius d'aprenentatge

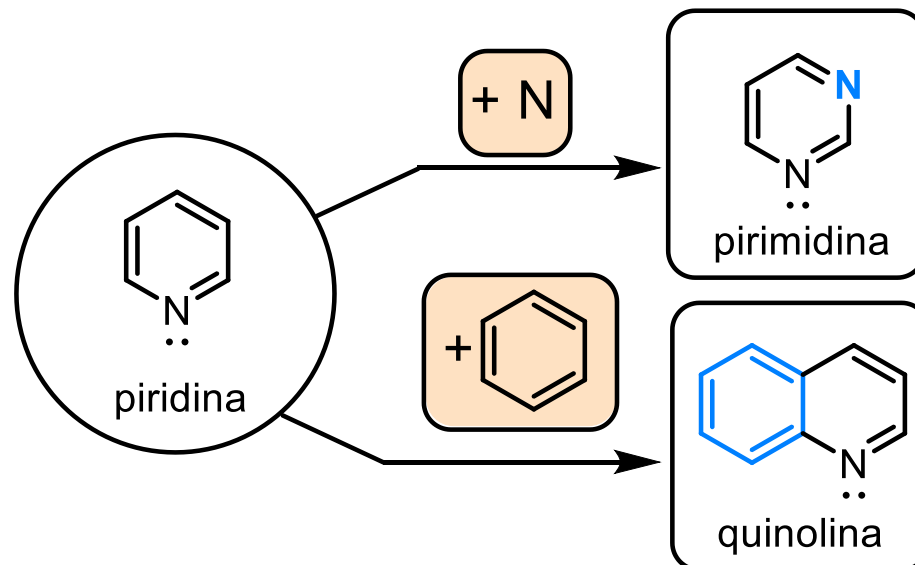
- 1. Entendre per què una de les funcions principals de la piridina en química orgànica és com a base. Conèixer reaccions en què el nitrogen reacciona com a nucleòfil.*
- 2. Entendre per què el nitrogen bàsic de les piridines pot afectar molt la reactivitat de l'anell en les reaccions de substitució aromàtica. Sapiguen que la regioquímica de la substitució aromàtica es produeix a la posició 3.*
- 3. Saber com les piridines halogenades poden experimentar reaccions de substitució nucleòfila. Saber on s'ha de situar l'halogen perquè funcioni la reacció.*

Introducció

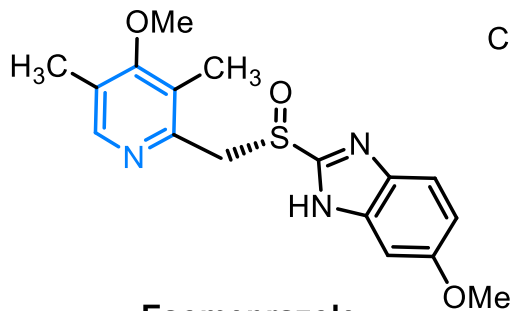
En aquesta classe parlarem de la reactivitat de la piridina



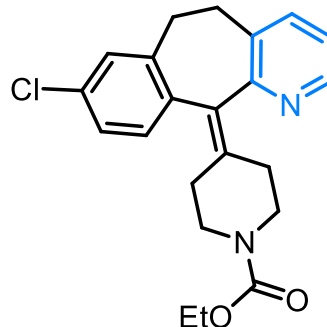
i la reactivitat de compostos relacionats com les pirimidines i les quinolines.



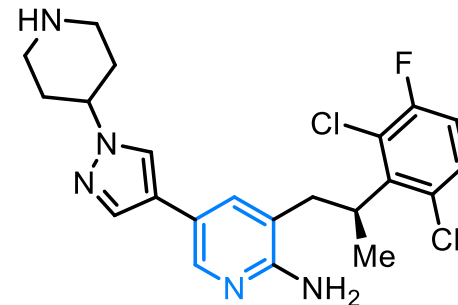
Exemples de compostos importants que contenen piridina



Esomeprazole
(Nexium®)
tractament del reflux gastroesofàgic

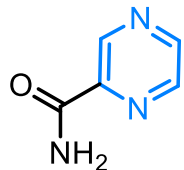


Loratadina
(Claritin®)
tractament de les al·lèrgies

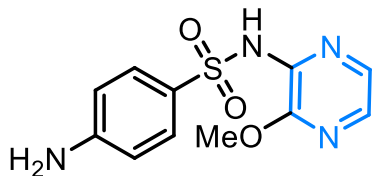


Crizotinib
(Xalkori®)
tractament del càncer de pulmó

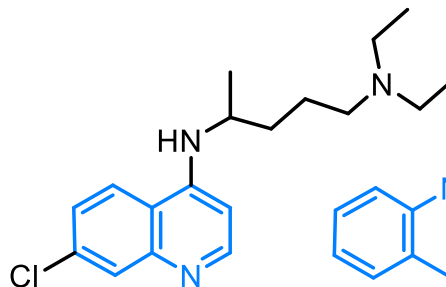
Altres compostos d'anells de 6 membres que contenen nitrogen: Pirazines i quinolines.



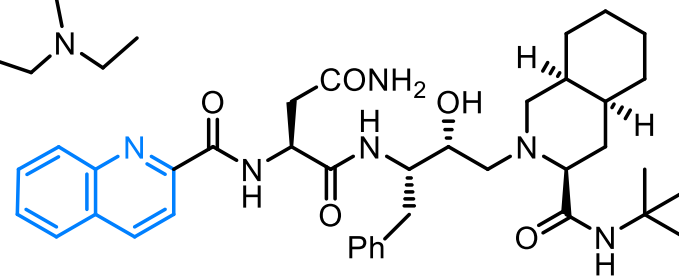
Pirazinamida
tractament de la tuberculosi



Sulfametopirazina
antibacterià



Cloroquina
antimalarial

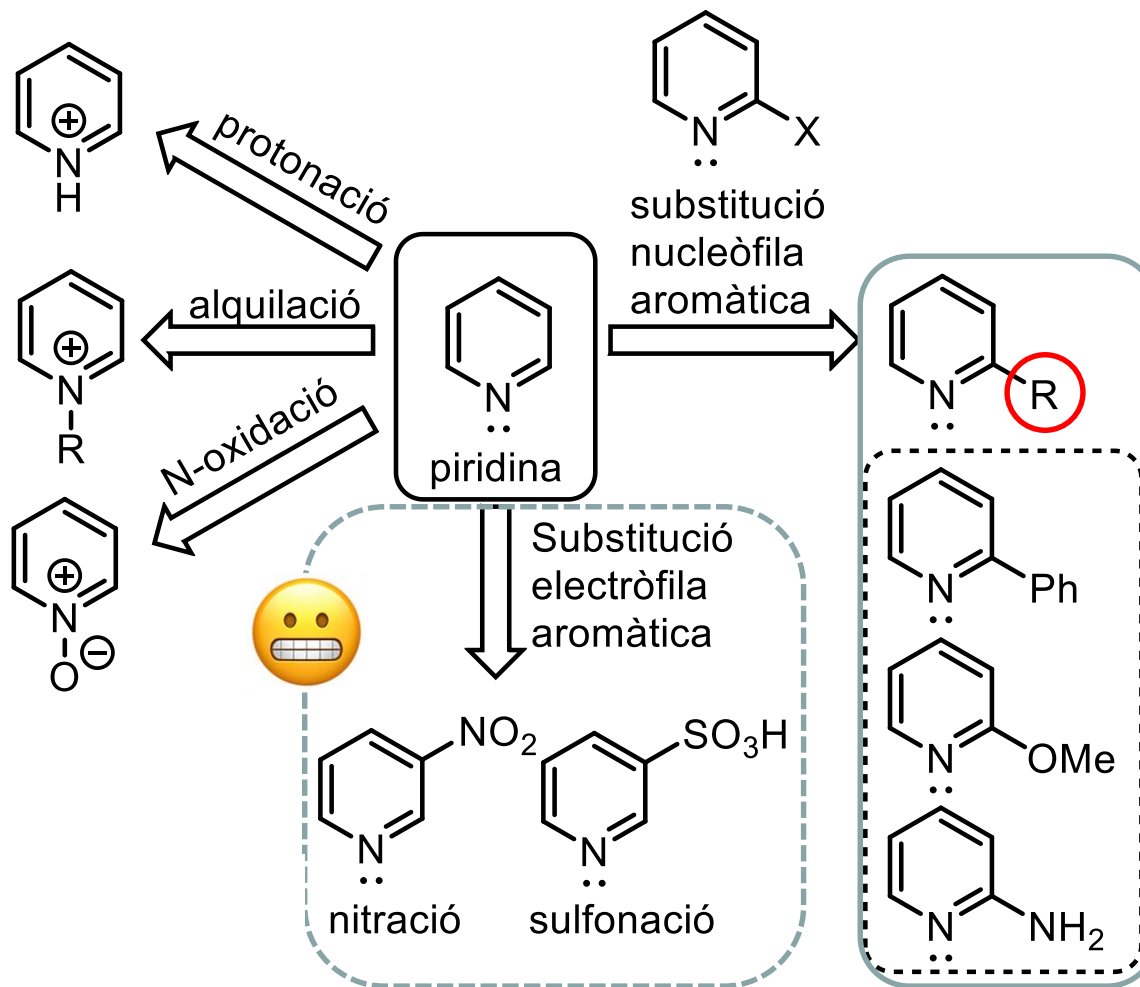


Saquinavir
antiretroviral

Visió general de les reaccions de la piridina

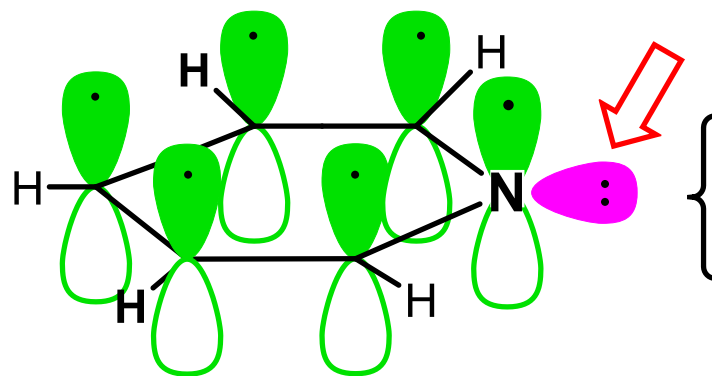
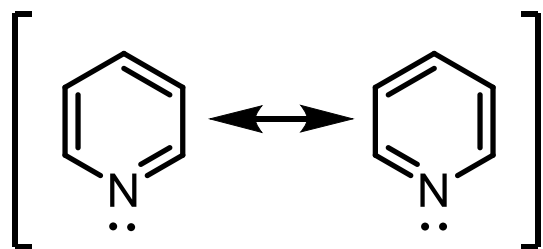
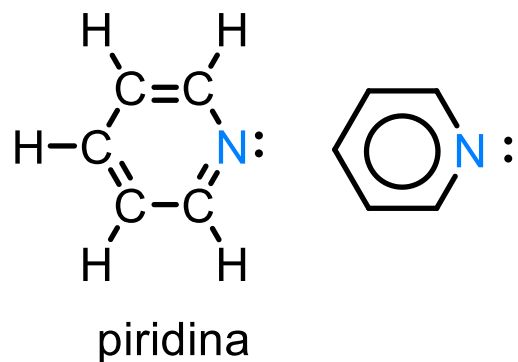
reaccions al nitrogen

reaccions al carboni



L'estructura de Piridina

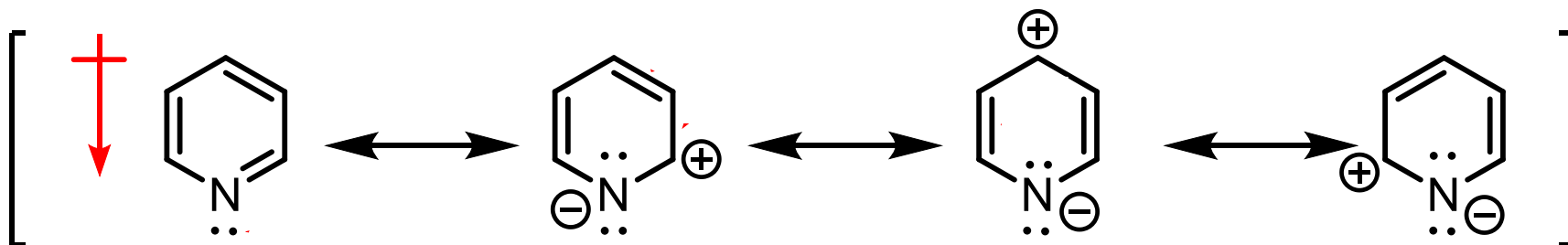
- Té un anell heterocíclic de sis membres amb sis electrons pi.
- La piridina té un àtom de nitrogen substituït a una de les sis unitats C–H del benzè i un parell d'electrons no enllaçants en el nitrogen, que reemplacen a l'enllaç C – H.



estructura orbital del piridina
6 electrons π , aromàtic

Polaritat: formes de ressonància dipolars

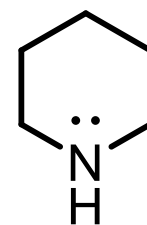
La piridina té un dipol moment dirigit cap al nitrogen degut a la ressonància i el efecte inductiu del nitrogen.



$$\mu = 2.2 \text{ D}$$

(efecte inductiu
+ ressonància)

piperidina



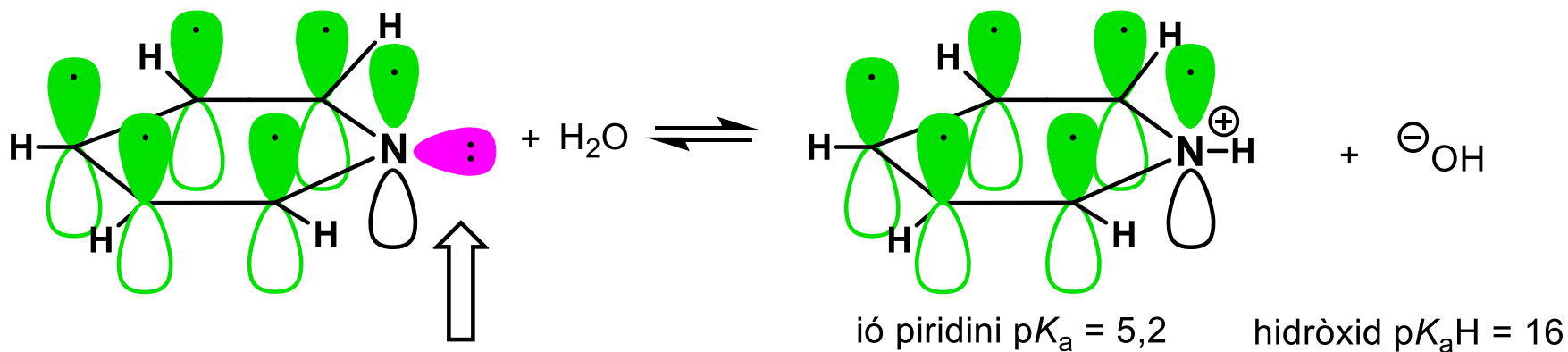
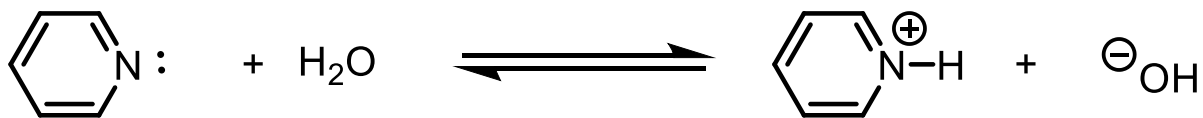
$$\mu = 1.2 \text{ D}$$

(només
efecte inductiu)

- Com podem observar a les estructures de ressonància:
- Hi ha una zona carbonada deficitària d'electrons: molt poc nucleòfila (potencial bon electròfil)
- Nitrogen ric en electrons: base feble i nucleòfila

Reaccions Àcid-Base de Piridina

- Com que té un parell d'electrons no enllaçants disponibles, la piridina és **bàsica**.
- En una solució àcida, la piridina **es protona i forma l'ió piridini**.
- L'ió piridini també és aromàtic, ja que el protó addicional no afecta al número d'electrons del sextet aromàtic: solament s'enllaça al parell d'electrons no enllaçants de la piridina.

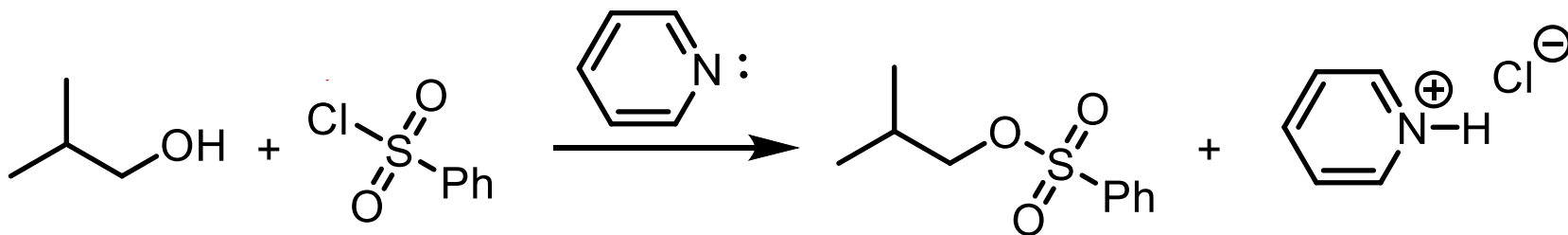


*només reaccionen els
parells solitaris de fora
de l'anell*

La piridina s'utilitza com a base en moltes reaccions

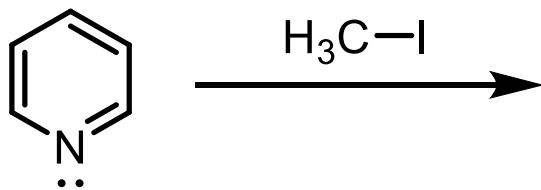
Quan produïm àcid en reacció com a subproducte (com l'àcid clorhídric), sovint fem servir piridina com a base per neutralitzar l'àcid produït.

Per exemple:



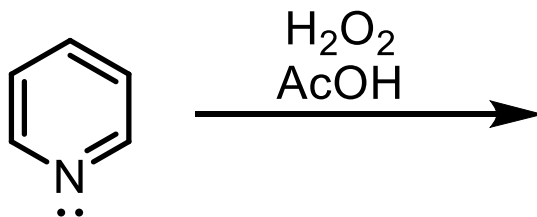
Altres reaccions al nitrogen de la piridina

El nitrogen de la piridina presenta caràcter nucleòfil: reacciona amb agents alquilants en processos S_N2 .



iodur de *N*-metilpiridi

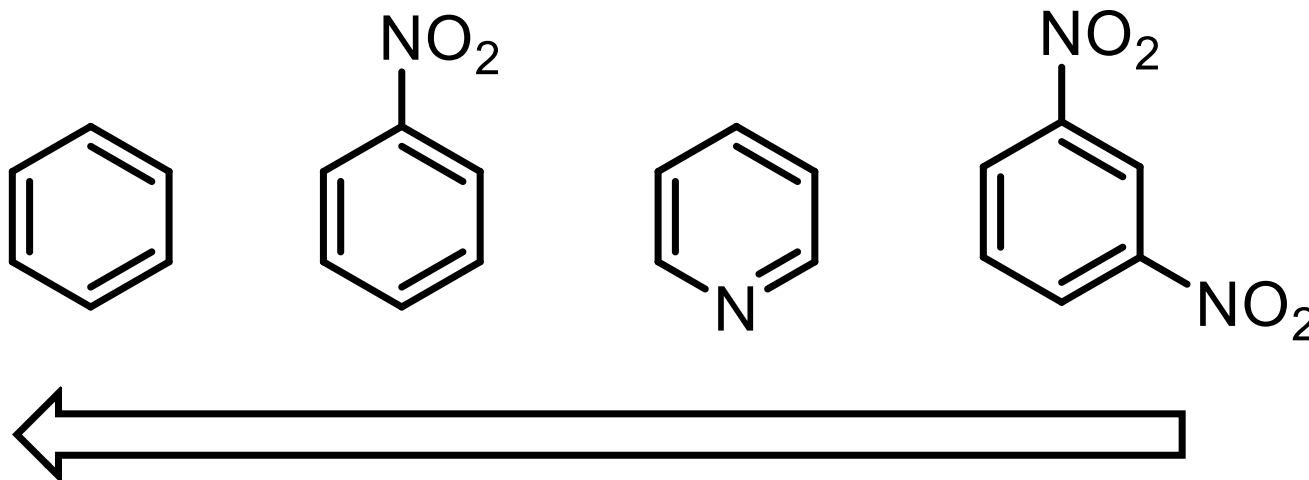
La reacció de la piridina amb peròxid d'hidrogen condueix a la formació de N-òxids de piridina.



L'òxid de N activa l'anell de piridina fent més factibles una sèrie de reaccions importants (en parlarem més endavant)

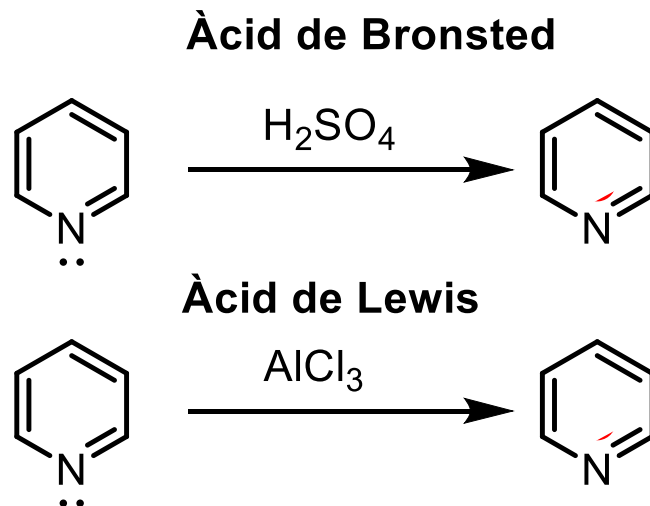
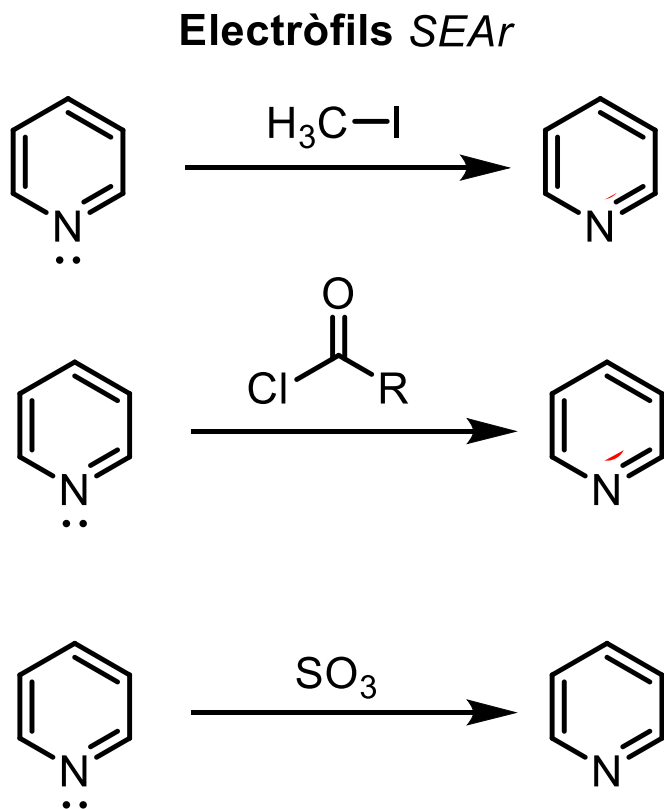
Reactivitat de piridina en SEAr

- Com hem comentat, l'anell de piridina és pobre en electróns, és a dir, un nucleòfil dolent.
- Com a resultat, no és molt reactiu en reaccions de substitució electròfila aromàtiques.
- De fet, és pitjor que el nitro benzè en aquestes reaccions.



Reactivitat de les piridines en SEAr: N versus C

A causa del nitrogen bàsic de la piridina (base de Lewis), les reaccions de substitució electròfila aromàtica que hem vist fins ara per a l'anell de benzè tindran complicacions.

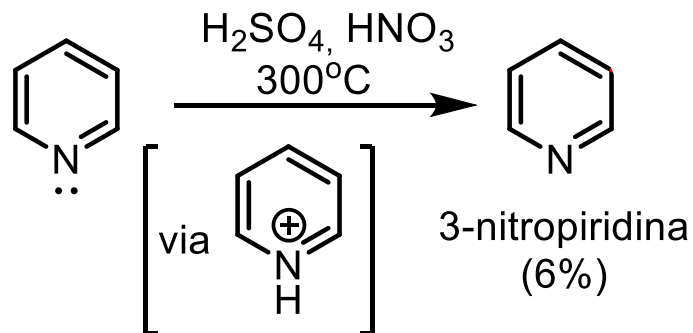
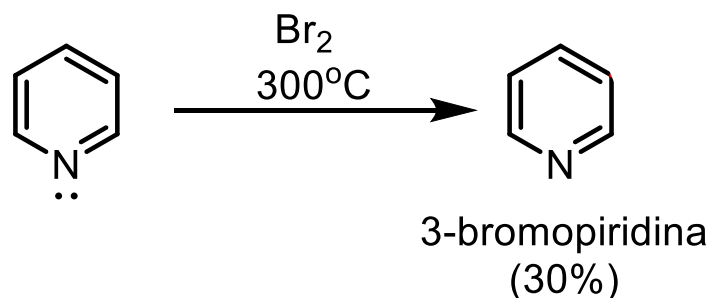


Els reactius i el catalitzadors per SEAr reaccionen amb l'àtom de nitrogen i no el carboni.

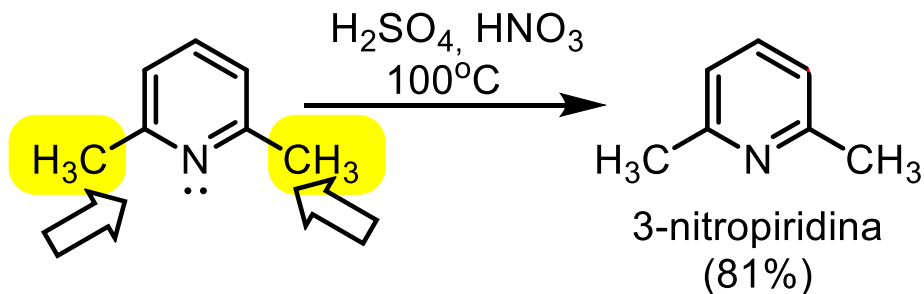
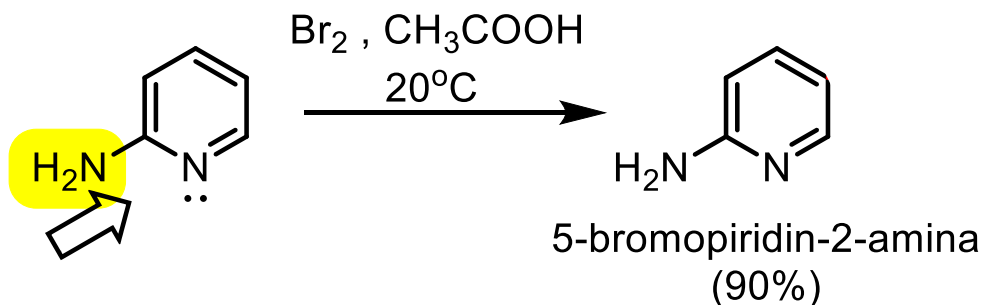
Substitució electròfila aromàtica en piridina

- La SEAr té lloc en **condicions dràstiques** i la substitució es realitza regioselectivament en C-3.
- La presència de grups donadors d'electrons facilita la reacció (fent que l'anell sigui més ric en electrons).

La SEAr té lloc en condicions dràstiques

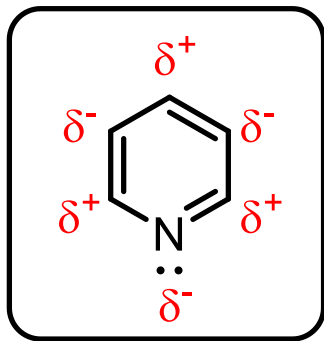
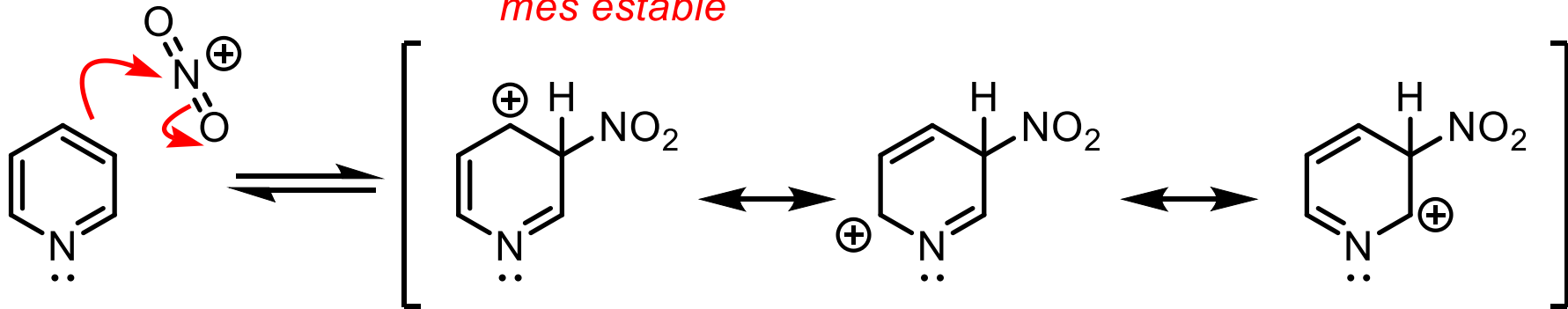


Grups donadors d'electrons facilita la reacció.

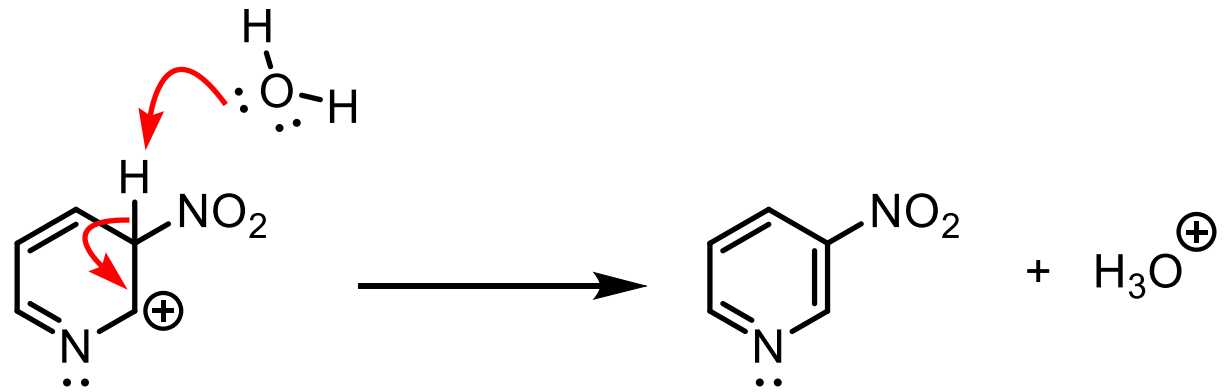


Nitració de piridina: mecanisme i regioselectivitat

L'atac a la posició 3 proporciona l'intermediari més estable \Rightarrow 3 estructures de ressonància



a partir de les estructures de ressonància



3-nitropiridina (observat)

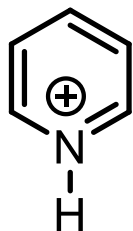
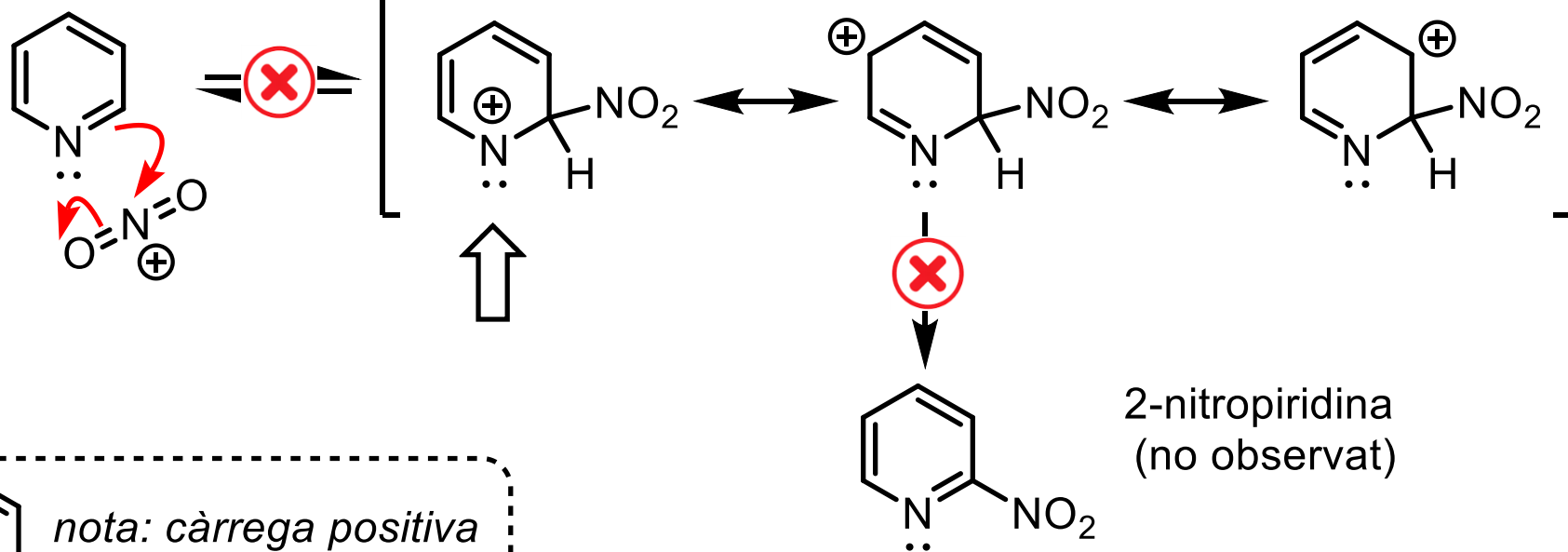
La regioselectivitat observada (C-3) és conseqüència de la major estabilitat de l'intermedi de Wheland corresponent

Nitració de piridina: mecanisme i regioselectivitat

L'atac a la posició 2 (o 4) conduiria un intermediari menys estable ja que la càrrega positiva en una de les formes ressonants es localitza sobre el nitrogen.

Com a resultat: no s'observa substitució electròfila al C-2 ni al C-4

No observem l'atac a la posició 2 (o 4)

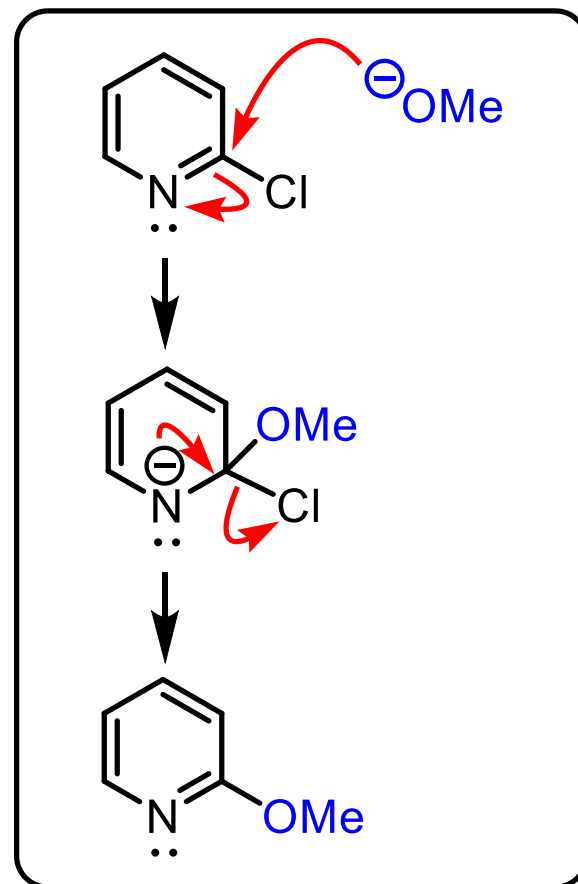
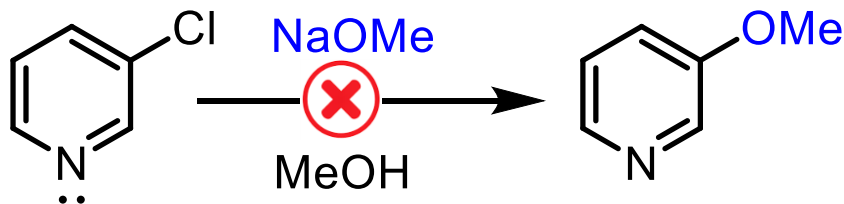
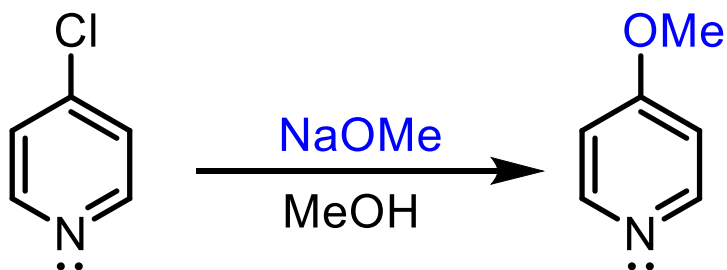
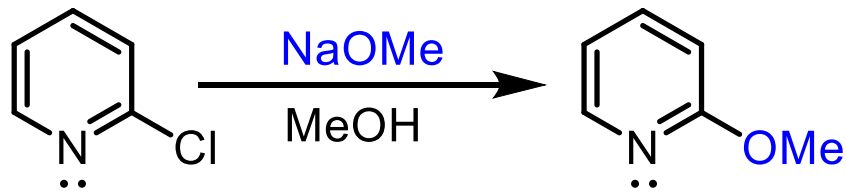


nota: càrrega positiva sobre nitrogen però té un octet = estable

Substitució nucleòfila aromàtica en piridina amb grup sortint

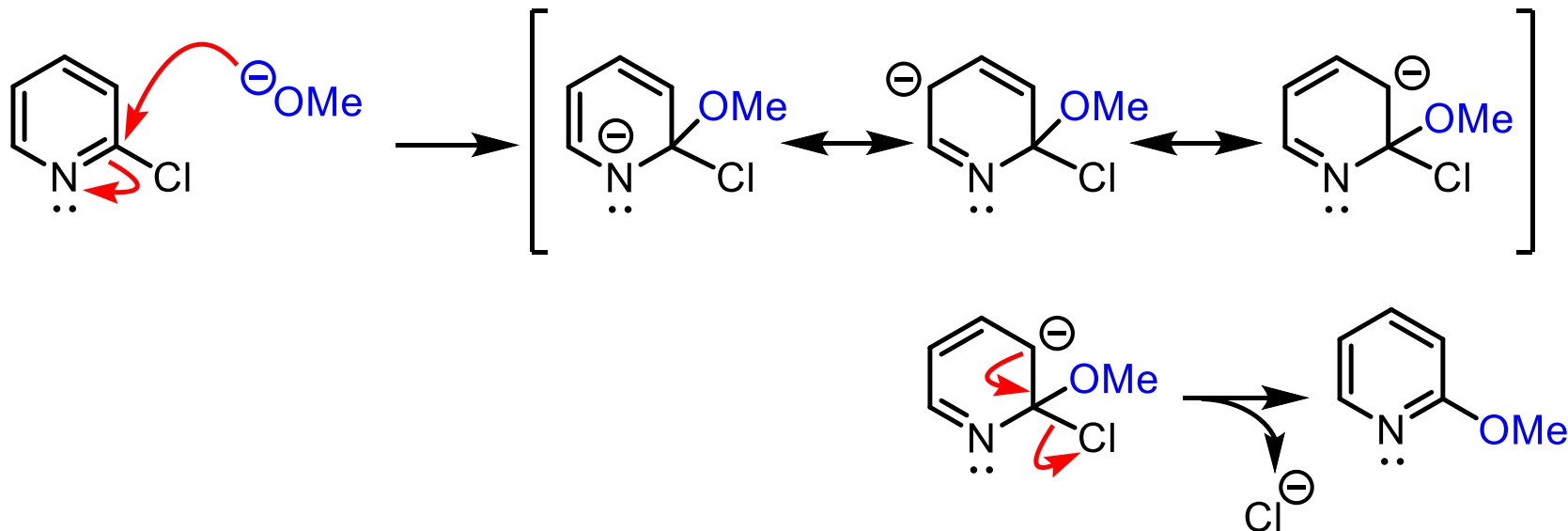
Les piridines substituïdes per un àtom d'halogen en posició 2- o 4- (però no la posició 3-) se substitueixen per nucleòfils forts.

La formació d'un anió amb càrrega negativa compartida per l'àtom de nitrogen és fonamental per a l'èxit de totes aquestes reaccions.

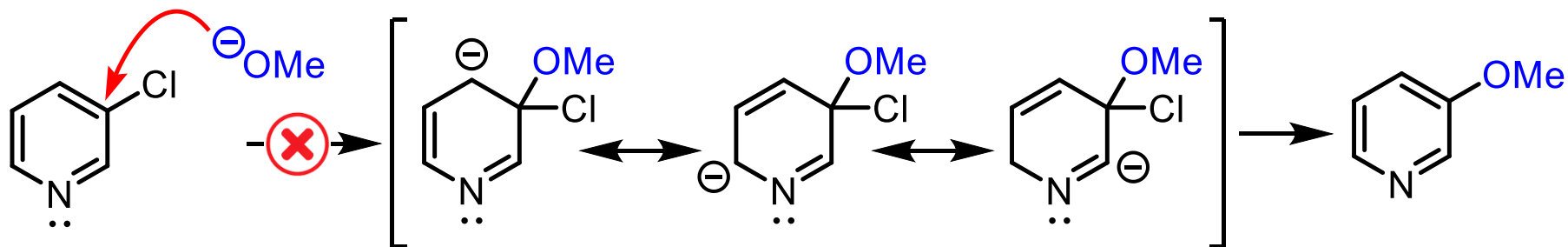


Justificació de l'atac a 2- i 4- i no a 3-

Mecanisme: addició-eliminació

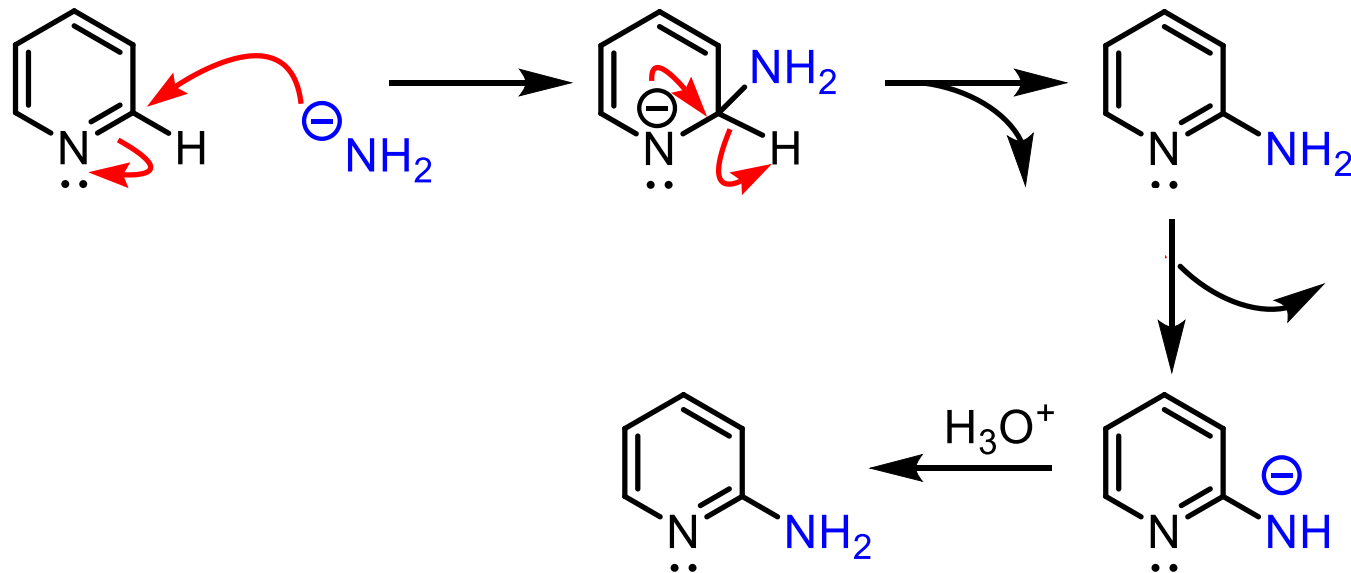
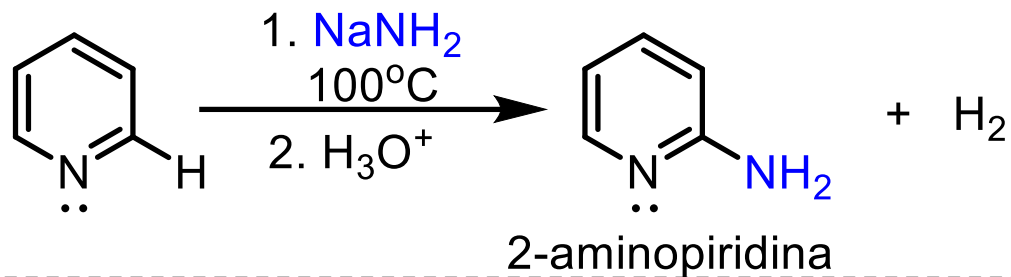


Atac nucleofílic a la posició 3 no observat



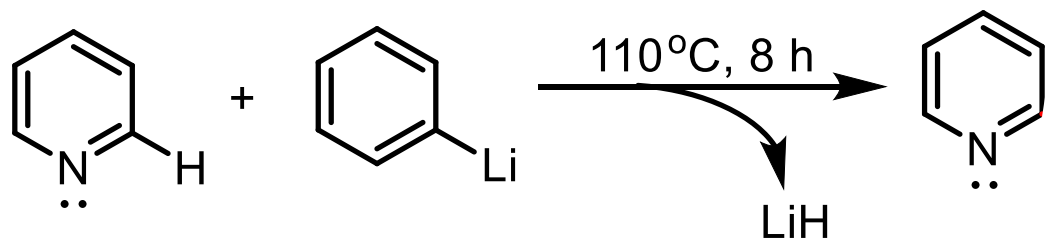
Substitució nucleòfila aromàtica en piridina directament

H és un grup sortint dolent, però la deprotonació immediata de l'amina per formar l'amidur amb la formació d'hidrogen (que es perd a causa de la reacció) fa avançar el procés.



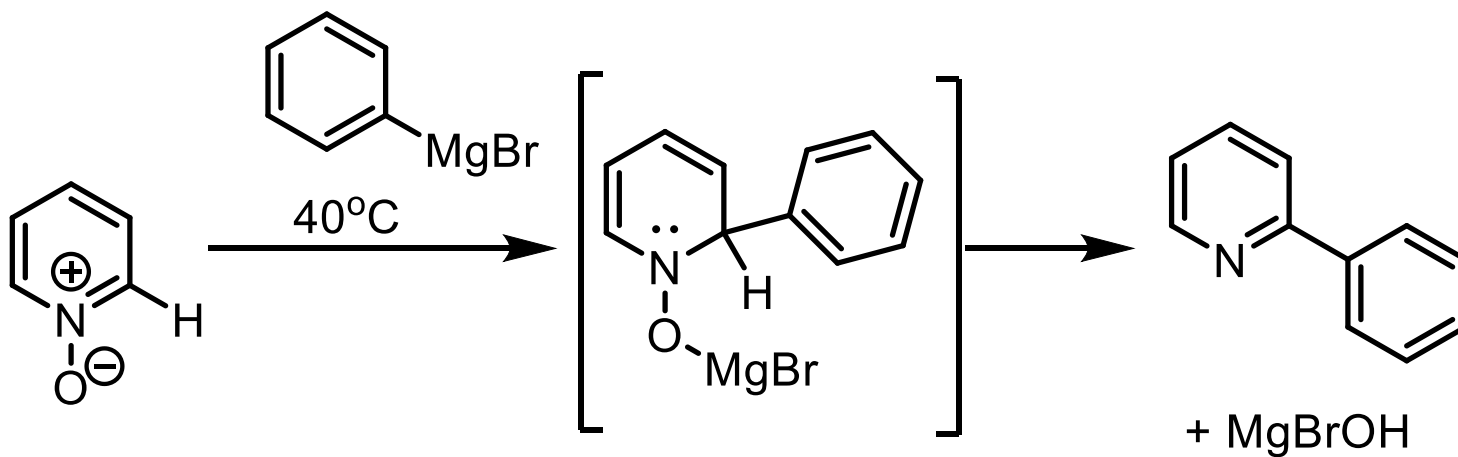
Substitució nucleòfila aromàtica en piridina directament:

La reacció directa de piridina amb organolítics i reactius de Grignard és possible.



2-Fenilpiridina

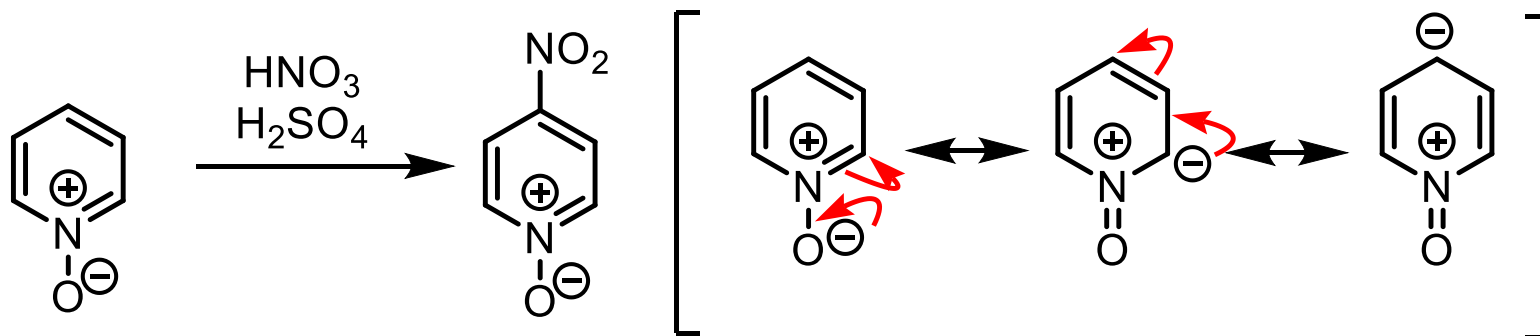
L'augment de l'electrofilicitat dels N-òxids de piridina permet que la reacció tingui lloc en condicions més suaus.



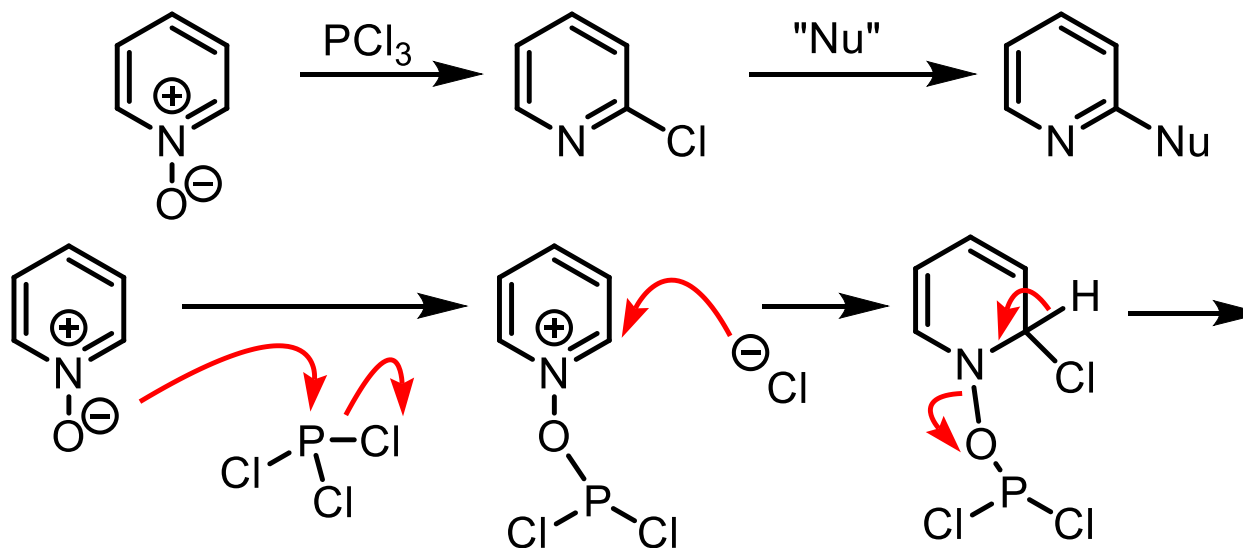
Altres reaccions de piridini i de N-òxids.

Els òxids N es poden utilitzar per nitrar piridines a la posició 4, tal com es pot racionalitzar basant-se en les estructures de ressonància.

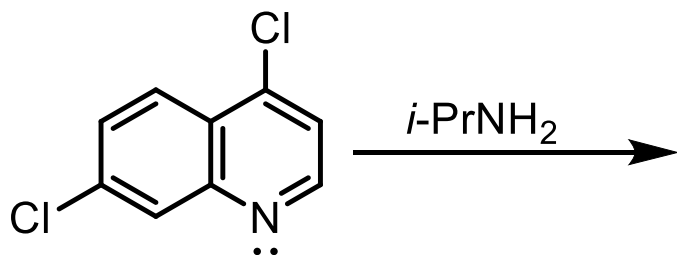
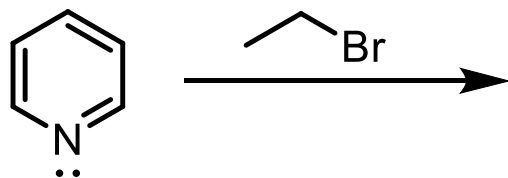
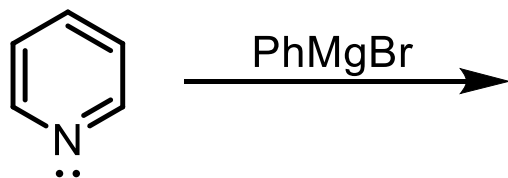
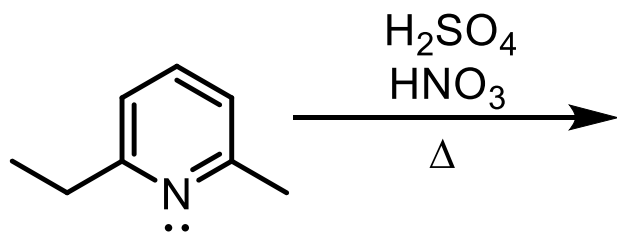
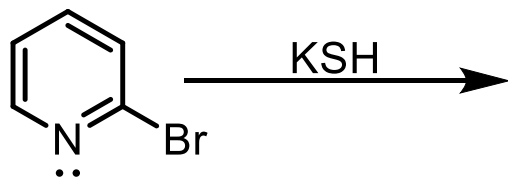
estructures de ressonància: mostren que l'anell és nucleòfil a la posició 4



Els N-òxids de piridina són maneres útils de fer 2-cloropiridina. Podem utilitzar-lo en reaccions de substitució nucleòfila (com s'ha comentat anteriorment)



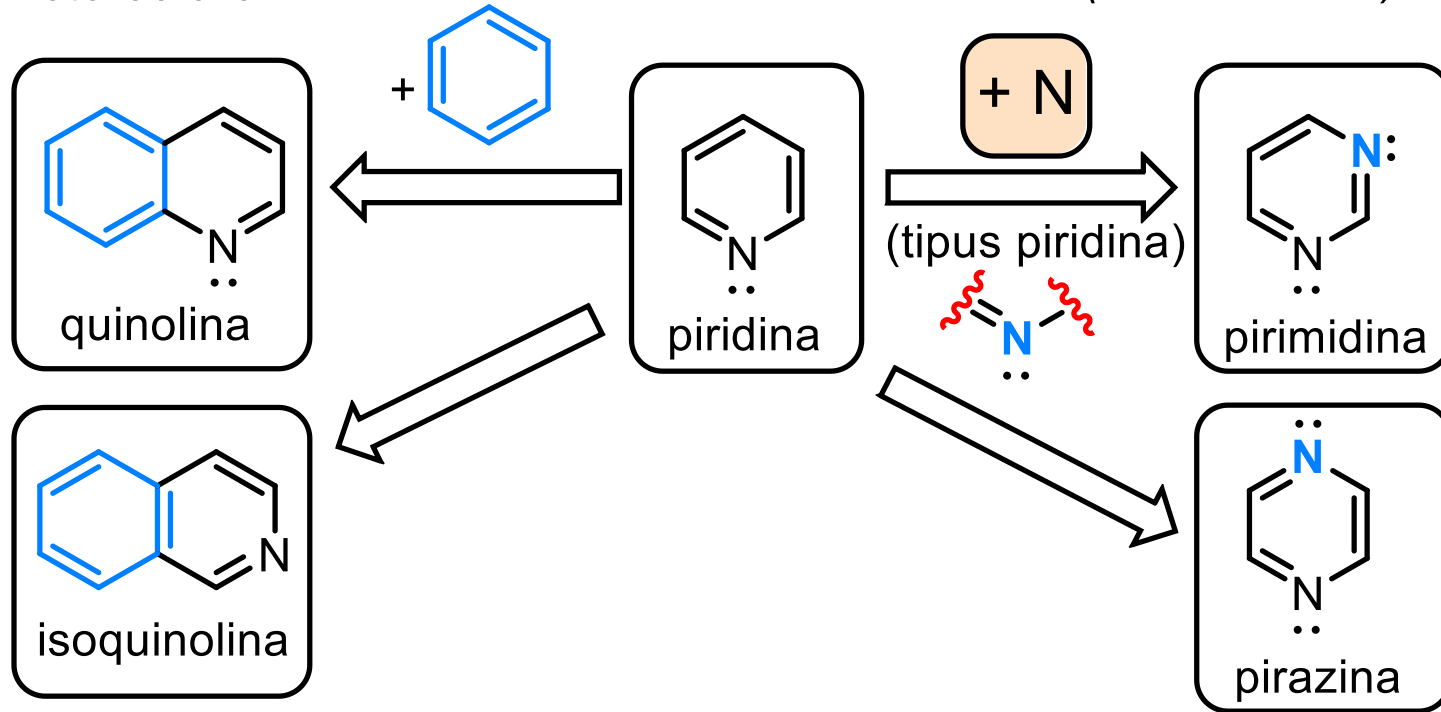
Representar els productes que es formen en les reaccions següents



Derivats de la piridina: quinolina i pirimidina

l'addició d'un anell de benzè no canvia molt la reactivitat de l'anell heterocíclic.

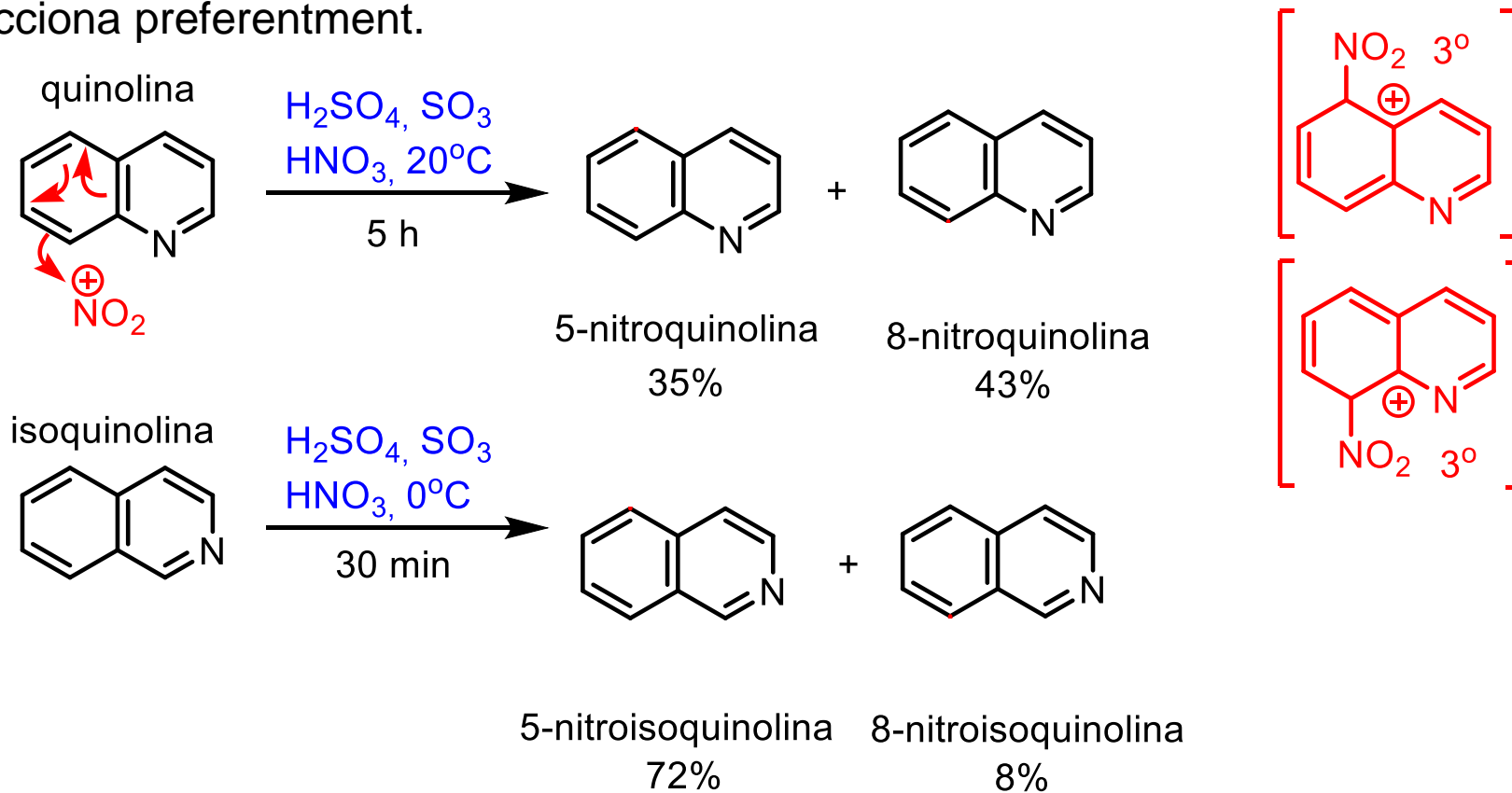
Fa més bàsic en nitrogen i l'anell menys nucleòfil (més electròfil).



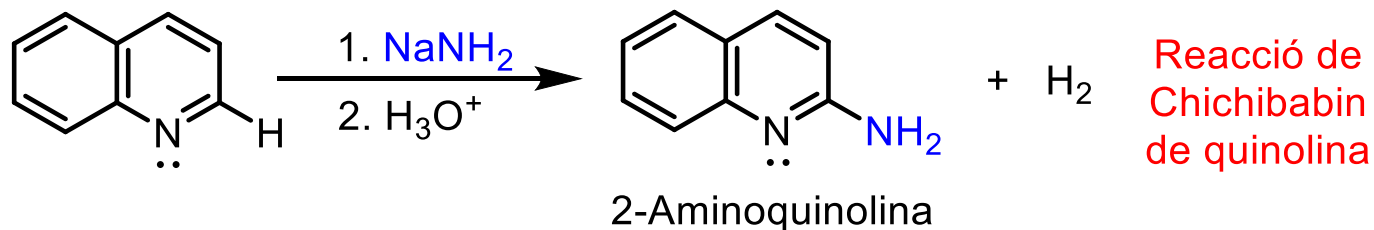
Els parells solitaris no contribueixen al sextet aromàtic (com el parell solitari de la piridina).
Llavors protonació no efecte la basicitat de la molècula

Sistemes heterocíclics condensats

Com hem vist, l'anell de piridina és menys reactiu amb els electròfils que un anell de benzè. Per tant, quan fem una reacció de substitució, l'anell de benzè reacciona preferentment.

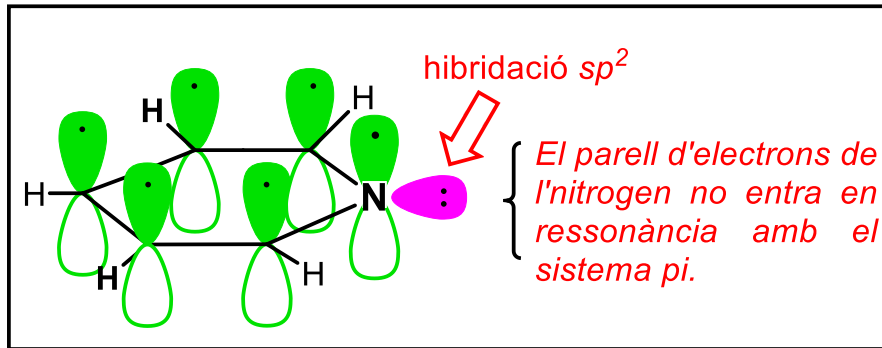
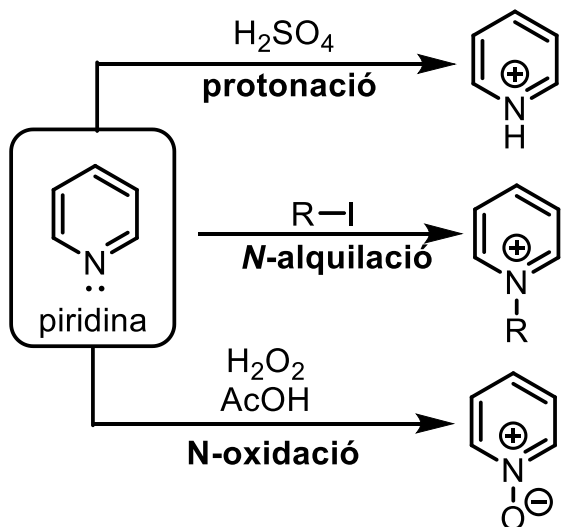


Les reaccions de substitució nucleofílica són similars a la piridina



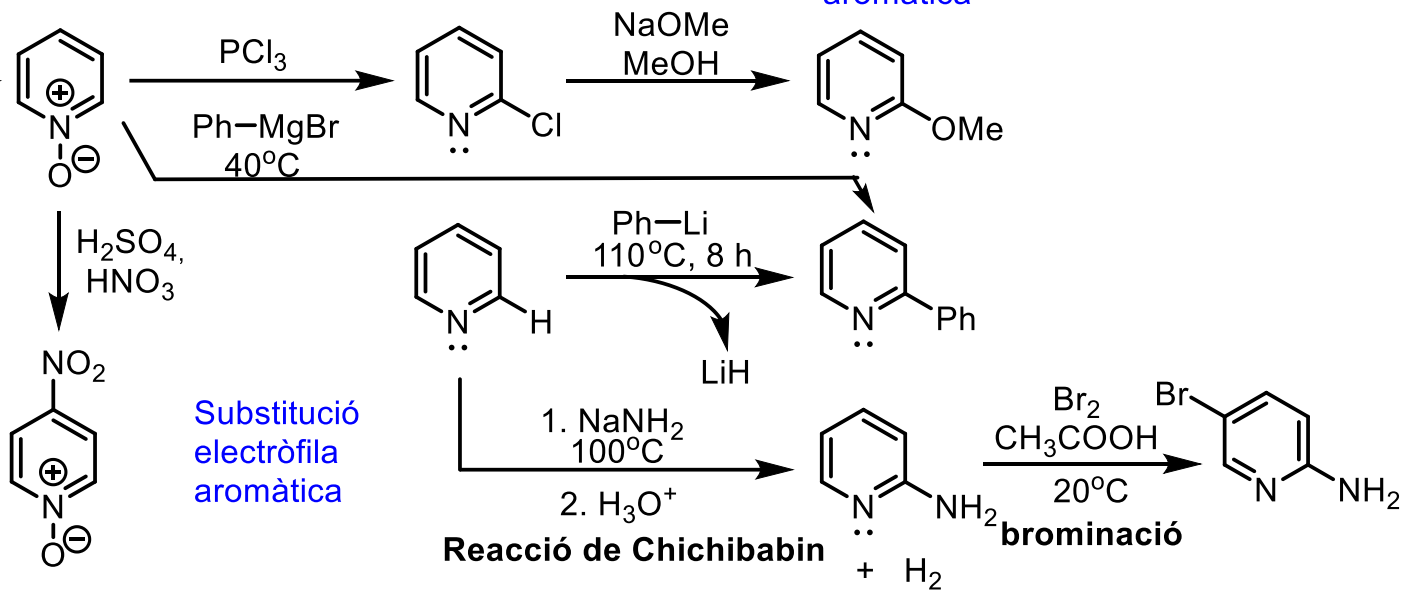
Resum de Classe: 2.15: Heterocicles Aromàtics pi-deficients

reaccions al nitrogen



reaccions al carboni

substitució nucleòfila aromàtica



Reacció de Chichibabin

brominació

