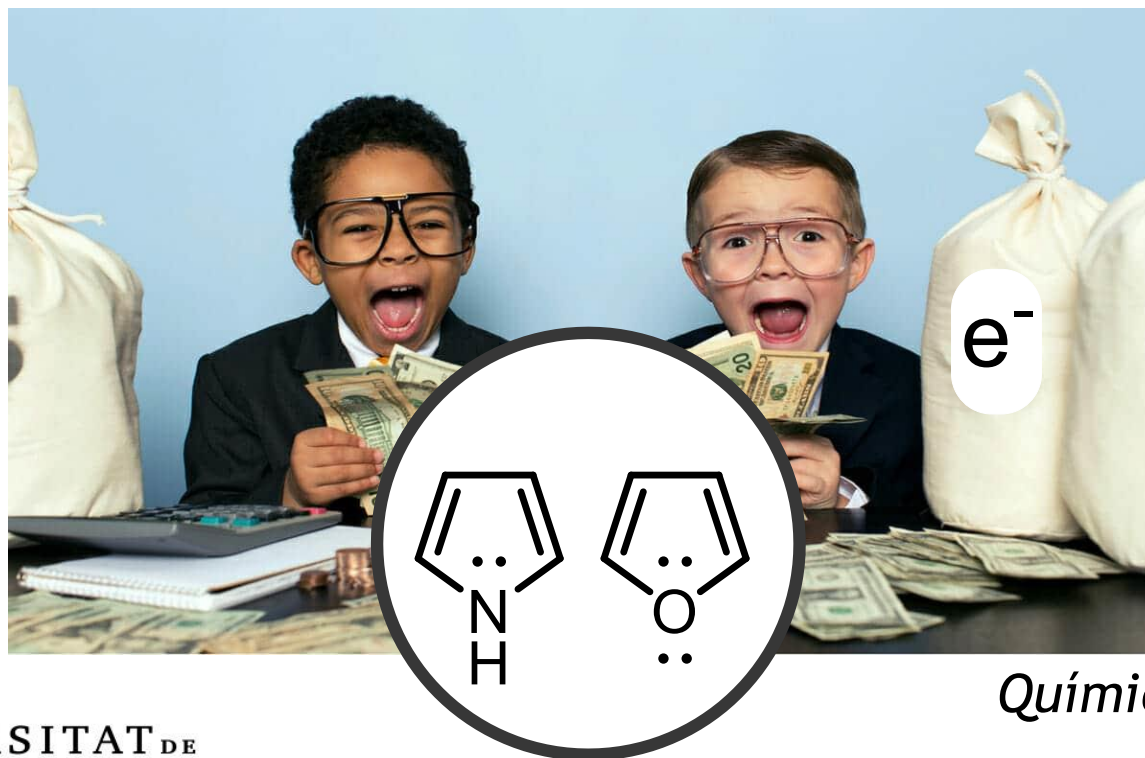


Classe: 2.16: Heterocicles pi-excedents

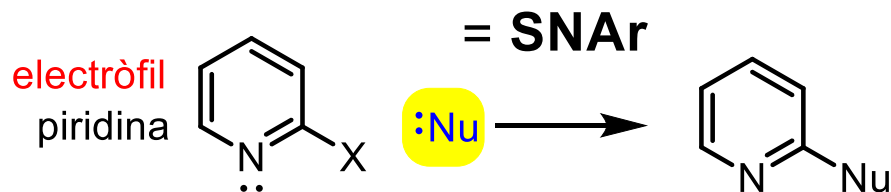
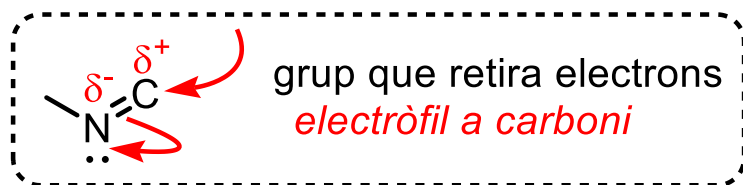


Classe 2.16: Objectius d'aprenentatge

- 1. Entendre per què els heterocicles de nitrogen de 5 membres són bases pobres (a diferència de la piridina).*
- 2. Comprendre que els pirrols són rics en electrons i actuen com a nucleòfils en reaccions químiques (reaccions de substitució aromàtica).*
- 3. Entendre per què en una reacció de substitució aromàtica de pirrols, furans o tiofens, el substituent s'afegeix a la posició 2 de l'anell.*

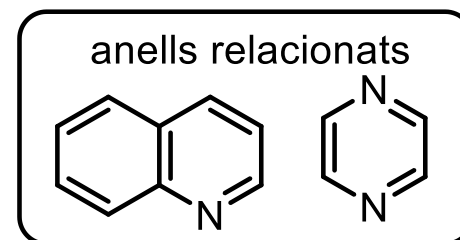
Introducció

A les 2 classes anteriors vam veure com la piridina en els seus derivats és pobra en electrons i actua principalment com a electròfil en les reaccions. També vam veure l'efecte del nitrogen piridínic bàsic.

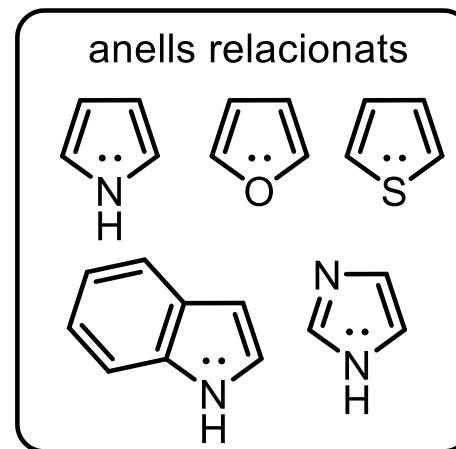
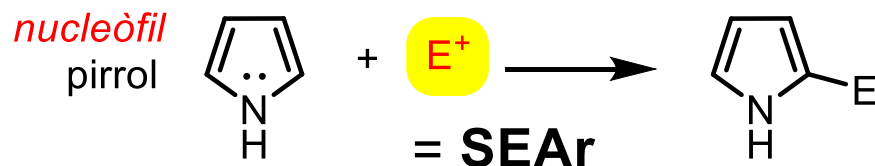
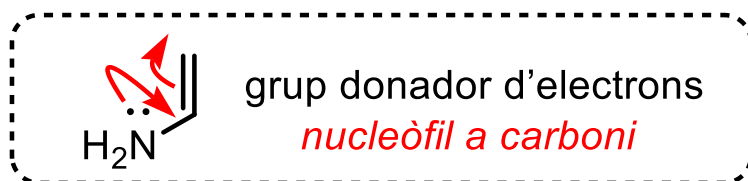


= **SEAr**

possible, però complicat pel
l'anell pobre en electrons i
nitrogen bàsic

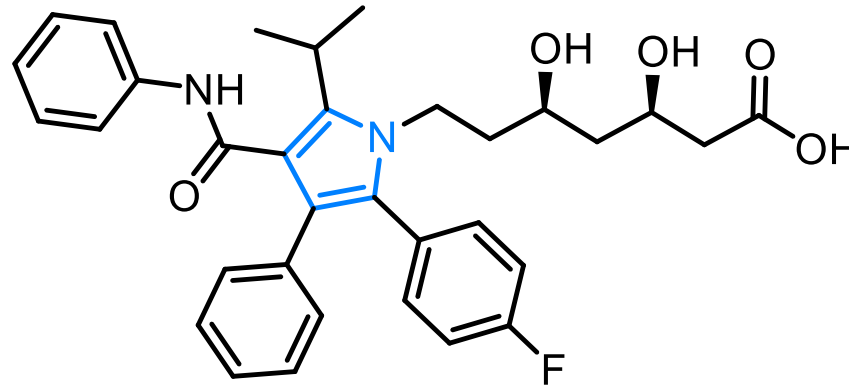


En aquesta classe es parlarà de compostos d'anells de 5 membres com el pirrol i els seus compostos relacionats i veurem com la química d'aquests compostos és l'oposat directe de les piridines.

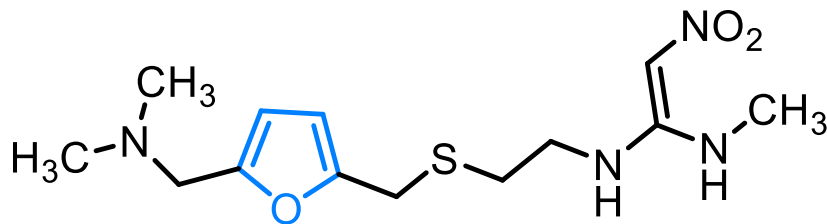


Exemples

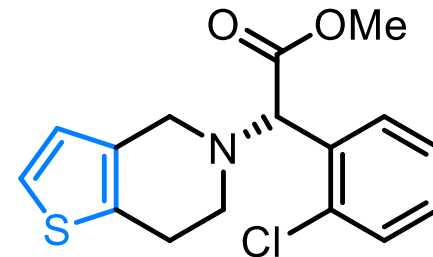
Els compostos heterocíclics són la base de molts compostos farmacèutics (i també de productes naturals)



Atorvastatina
anticoolesterolèmic



Ranitidina
(Zantac)
antagonista del receptor d'histamina H2

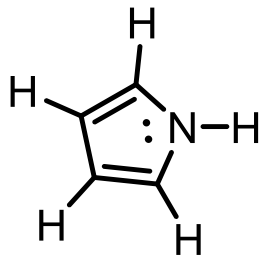


Clopidogrel
antiagregant plaquetari, inhibició de la formació de coàguls de sang en la malaltia coronària

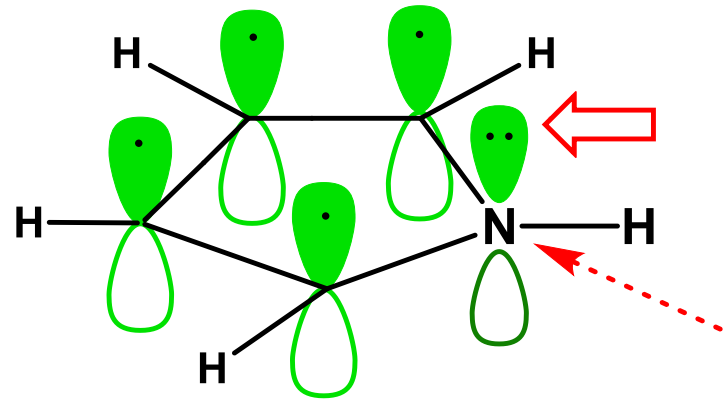
Estructura del pirrole

El pirrole és un heterocicle aromàtic de cinc membres, amb un àtom de nitrogen i dos dobles enllaços.

- A l'igual que la piridina, l'àtom de nitrogen del pirrole presenta **hibridació sp^2** , però el parell d'electrons no enllaçant està ara situat en **l'orbital p** , formant part del sistema aromàtic.
- Aquests dos electrons, juntament amb els quatre electrons pi dels dos dobles enllaços, completen un sextet aromàtic.



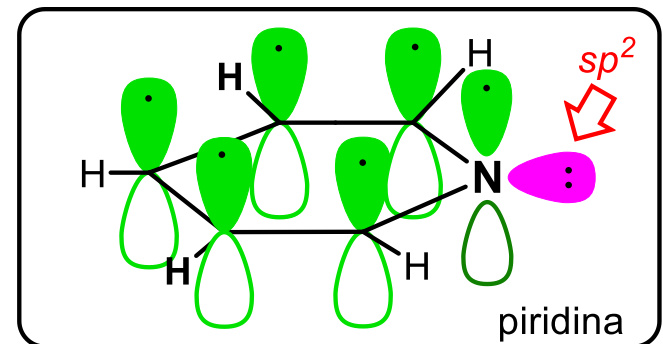
pirrole



estructura orbital del pirrole

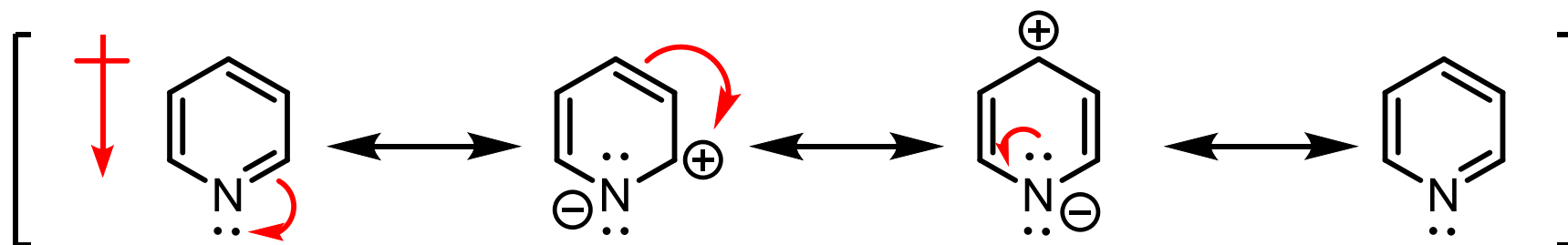
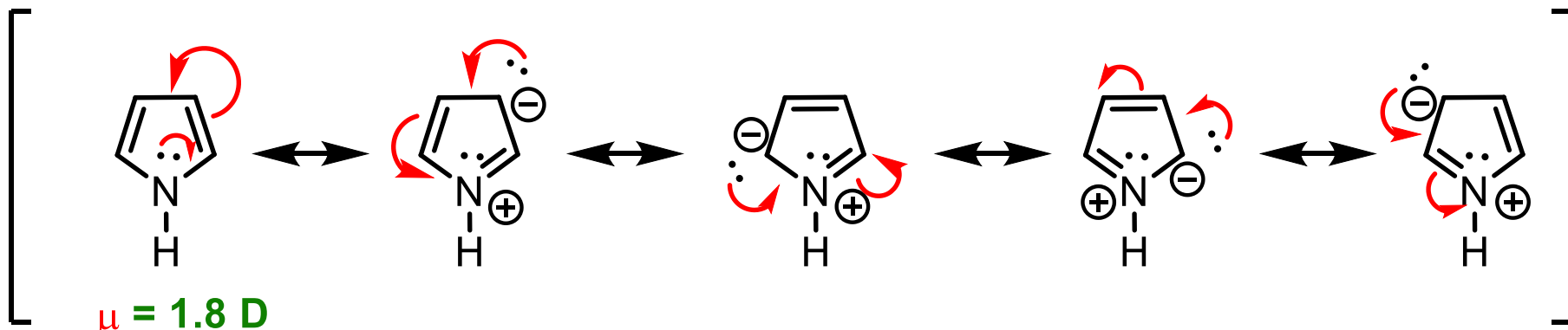
6 electrons π = aromàtic

Tingueu en compte que és el revers de la piridina que té el parell d'electrons a 90 graus del sistema pi



piridina

- El dipol no es dirigeix cap al nitrogen com en el sistema de la piridina. Les formes de ressonància dipolars amb les carregues negatives als carboni tenen més importància que el efecte inductiu del nitrogen.

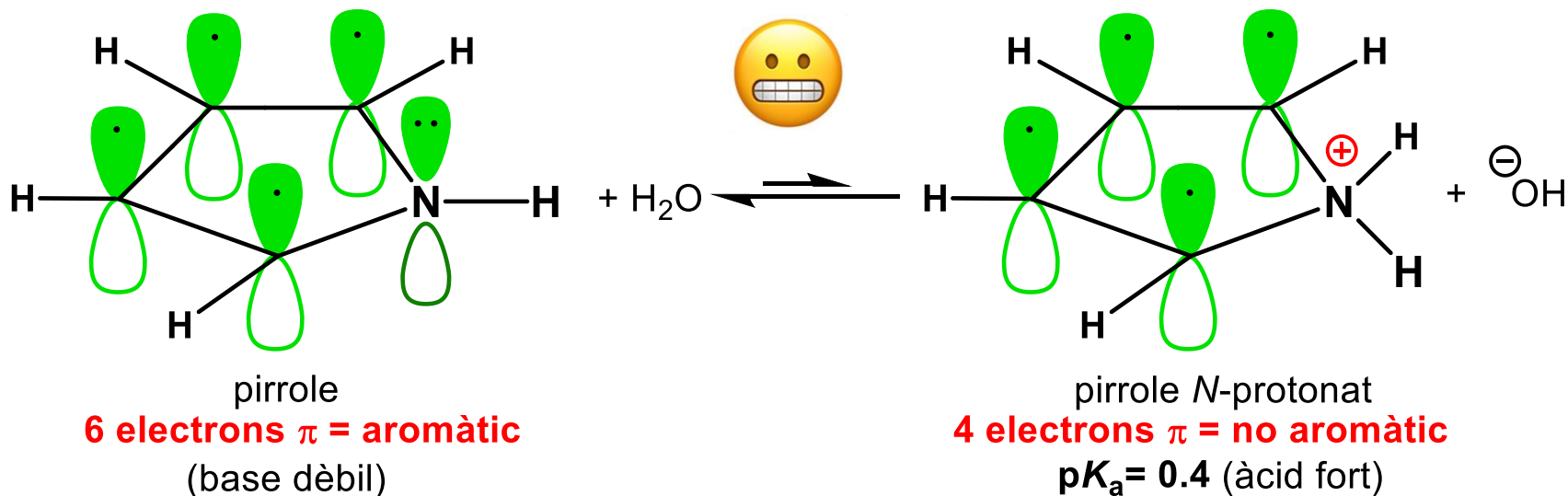
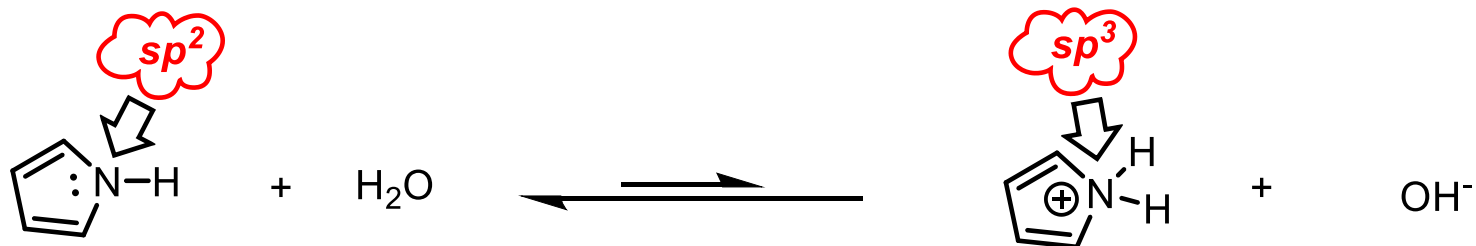


$\mu = 2.2 \text{ D}$
 (efecte inductiu
 + ressonància)

Veiem la diferència entre les dues estructures: pirrol, els electrons s'allunyen del nitrogen. A la piridina es mouen cap al nitrogen.

Reaccions Àcid-Base del Pirrole

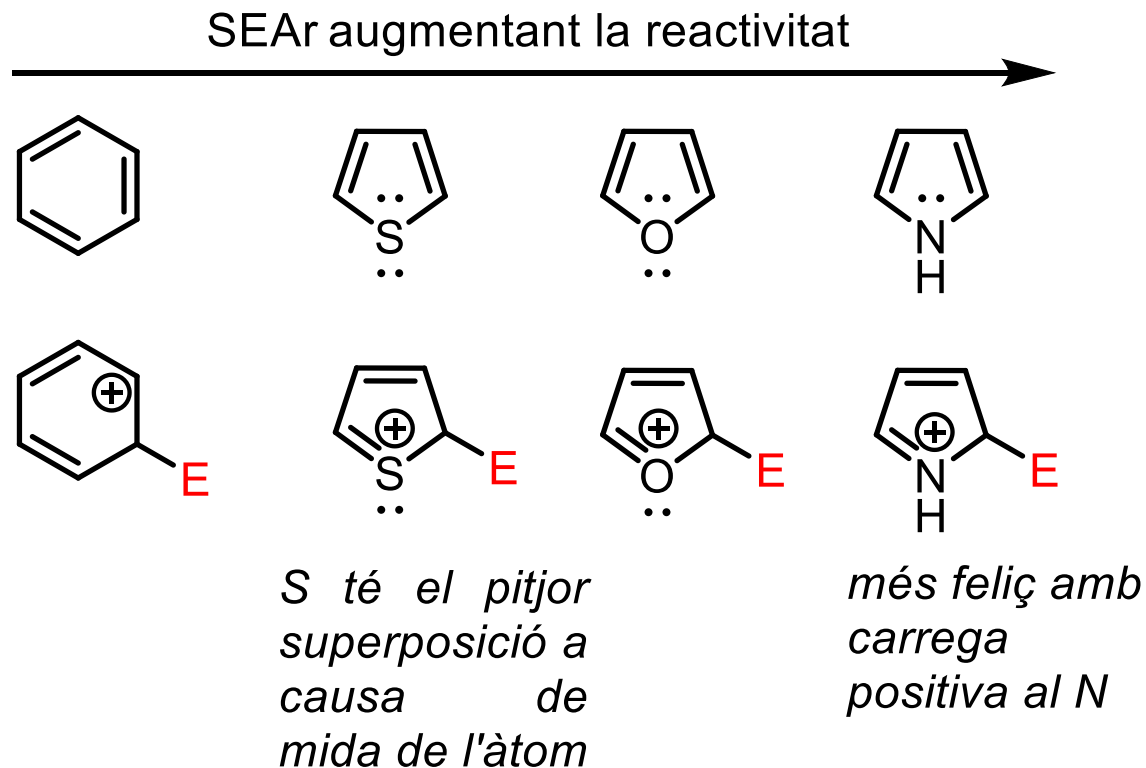
El pirrole ($pK_b = 13.6$) és **una base molt més dèbil que la piridina.**



- Aquesta diferència es deu a l'estructura del pirrole protonat, ja que per formar un enllaç amb un protó requereix utilitzar un dels parells d'electrons del sextet aromàtic.
- L'àtom de nitrogen del pirrole ha de convertir-se en un híbrid sp^3 per abstraure un protó. Això elimina l'orbital p sense hibridar, necessari per l'aromaticitat.

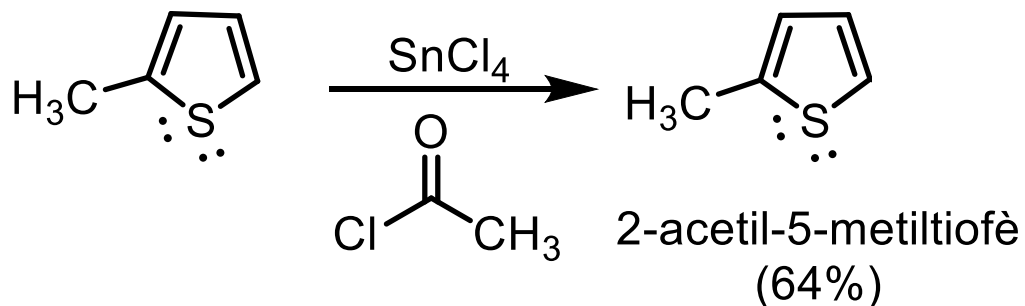
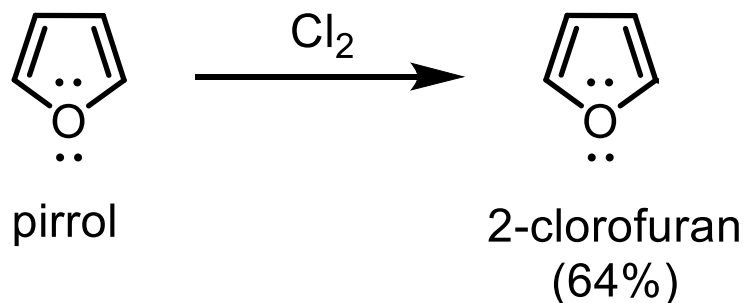
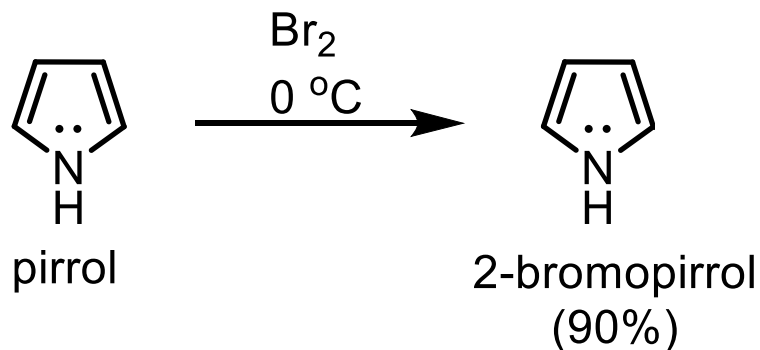
Reaccions d'anells amb 5-membres - SEAr

- Els anells de cinc membres actuen com a nucleòfils en les reaccions de substitució aromàtica.
- Són més reactius que el benzè ja que els anells són més rics en electrons.
- La substitució requereix la formació d'una càrrega positiva a l'heteroàtom. El pirrol és el més reactiu, ja que tolera millor la càrrega.



Reaccions d'anells amb 5-membres

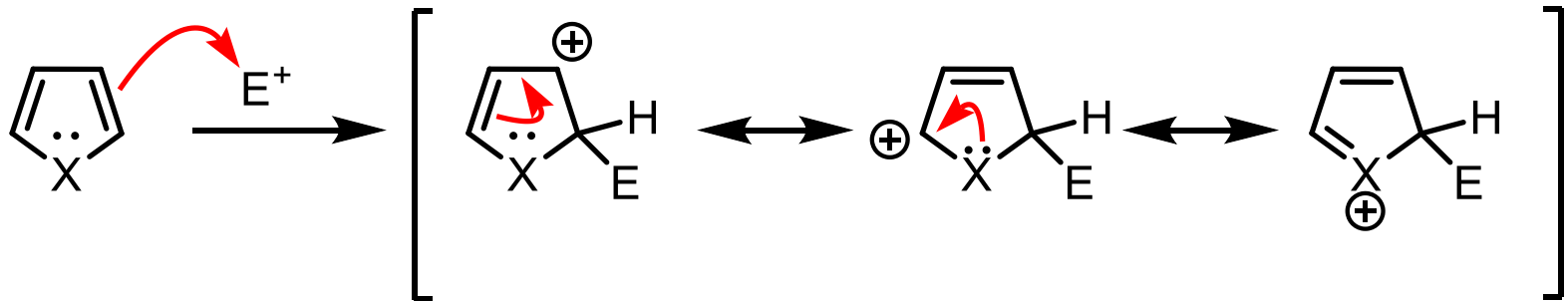
Condicions de reacció més suaus que les utilitzades amb el benzè (Més reactius que el benzè) - la substitució es produeix a la posició 2.



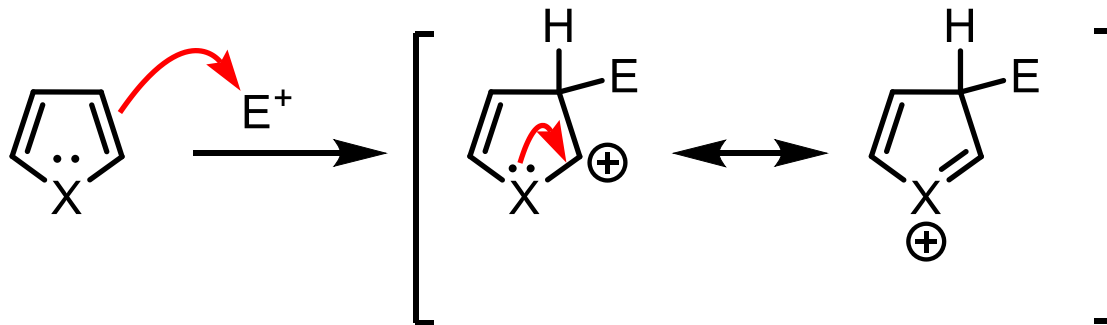
Regioselectivitat a la Substitució electròfila.

La regioselectivitat és la resultat d'una major estabilització de l'intermedi corresponent:

Entrada de l'electròfil al C2 (predominant): *Per què?*



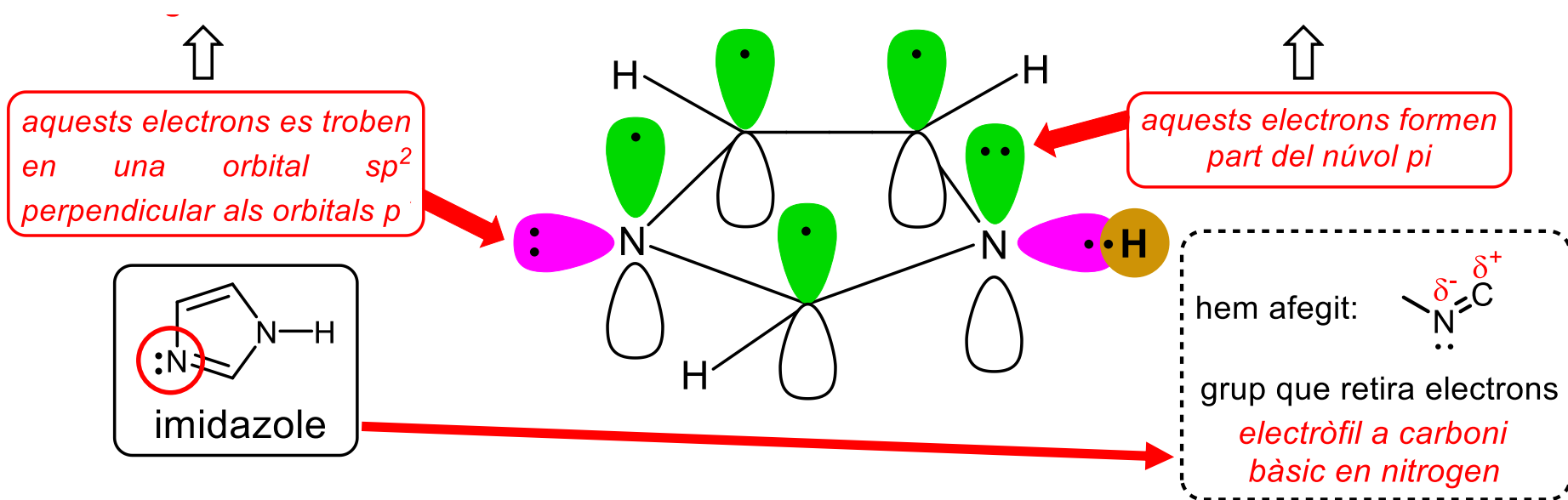
Entrada de l'electròfil al C3:



Heterocicles amb més d'un heteroàtom - Imidazol

L'addició d'un nitrogen addicional (de tipus piridina) ens porta a l'imidazole.

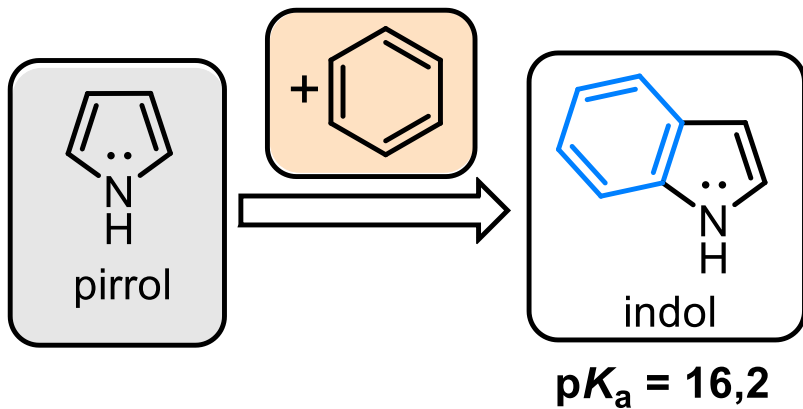
- Un àtom de nitrogen (el que no s'enllaça amb un àtom d'hidrogen) té un parell d'electrons solitaris en un orbital sp^2 que no està implicat en el sistema aromàtic i que li confereix propietats bàsiques.
- L'altre àtom de nitrogen utilitza el seu tercer orbital sp^2 per enllaçar-se a l'hidrogen i el seu parell d'electrons solitaris formen part del sextet aromàtic.



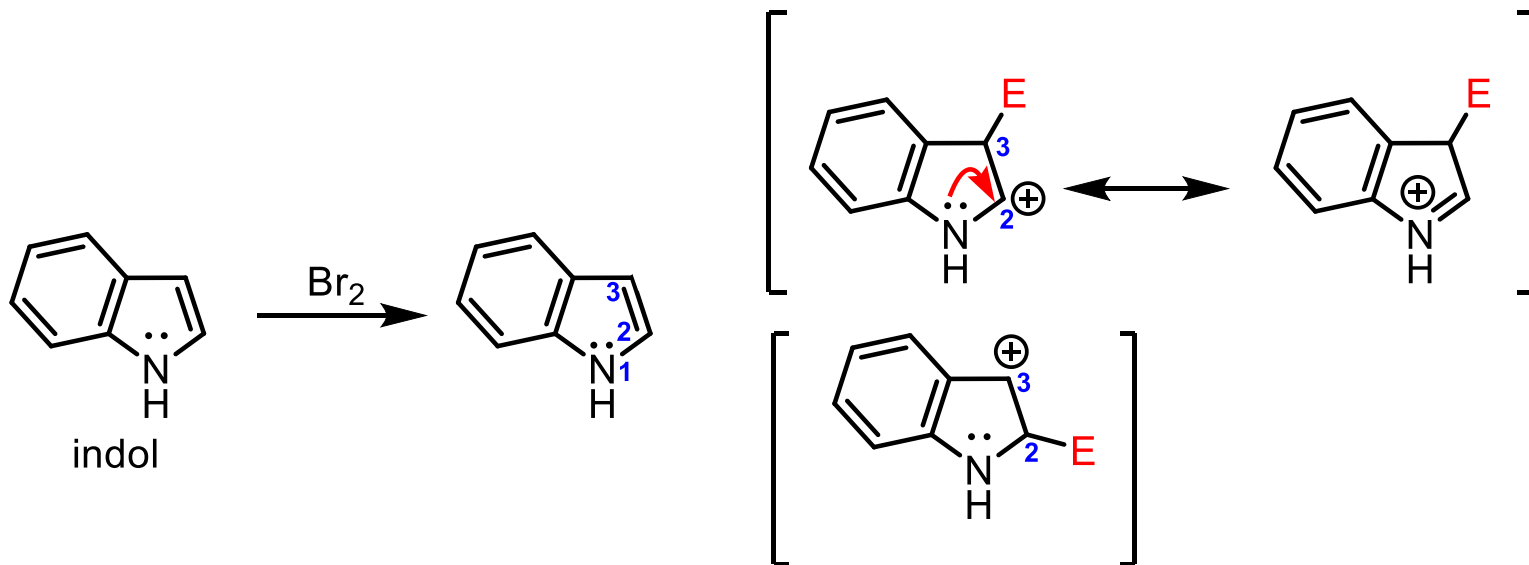
Tenim un heterocicle que té propietats i reactivitat que és un híbrid entre pirrol i piridina. → **té llocs bàsics i no bàsics. És electròfil i nucleòfil**

Heterocicles aromàtics condensats: Indol

- L'indol és un compost heterocíclic orgànic, amb una estructura bicíclica que consisteix en un anell de sis membres (benzè) unida a un altre de cinc membres (pirrol).

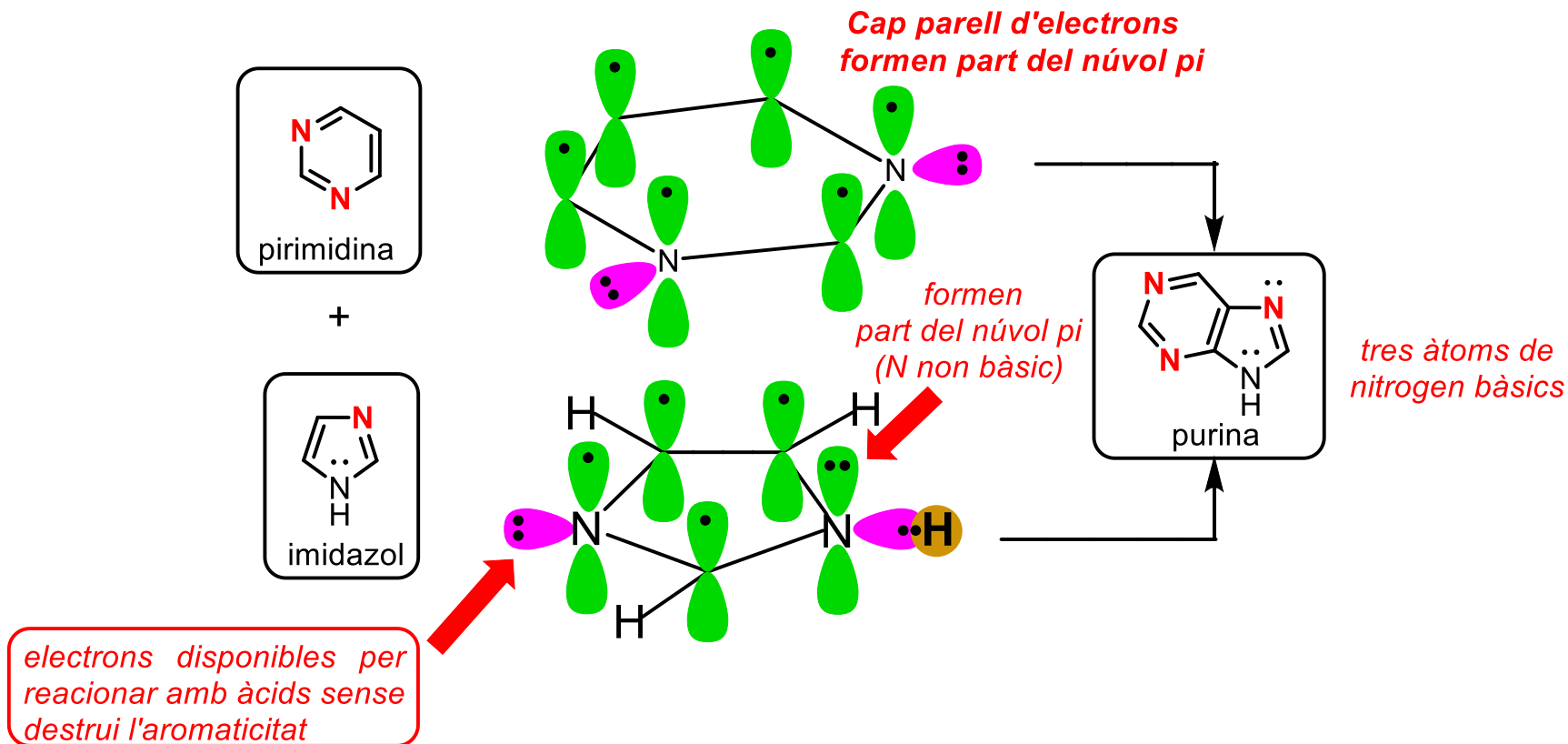


- La participació del parell d'electrons del nitrógen en l'anell aromàtic vol dir que l'indol (igual del pirrol) no es una base.
- L'indol és lleugerament més àcid que el pirrol, a causa de l'anell aromàtic que permet la conjugació de l'anió resultant (i per tant la seva estabilització) de la base conjugada.



Purina

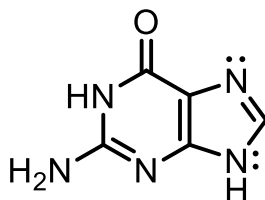
La *purina* té un anell imidazole fusionat a un anell pirimidina té **tres àtoms de nitrogen bàsics** i **un nitrogen similar al del pirrole**.



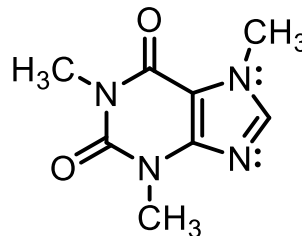
- Exemples



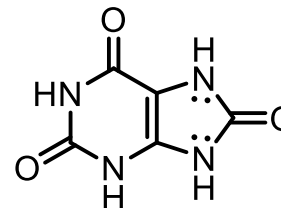
adenina



guanina



cafeïna



l'àcid úric

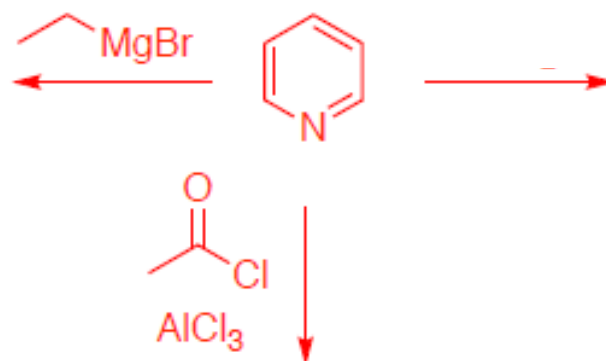
Raoneu breument quines són les diferències més significatives de les reaccions següents quan s'efectuen sobre la piridina o bé sobre el pirrole (s'han de representar les reaccions,

- Reacció de bromació
- Reacció d'acilació de Friedel-Crafts
- Reacció amb bromur d'etilmagnesi



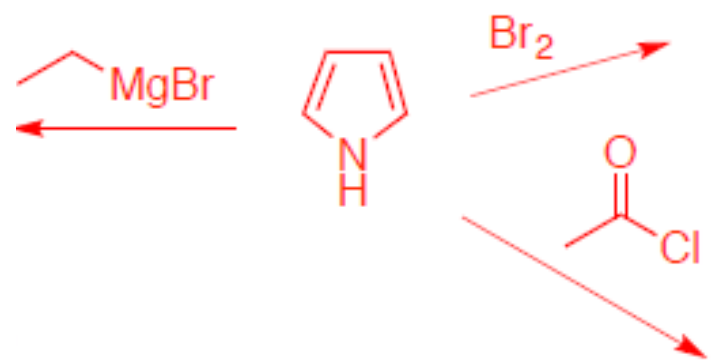
Piridina:

-
-



Pirrole:

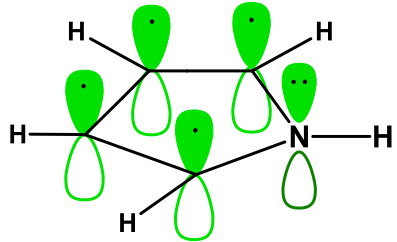
-
-
-



Resum de Classe: 2.16: Heterocicles pi-excedents

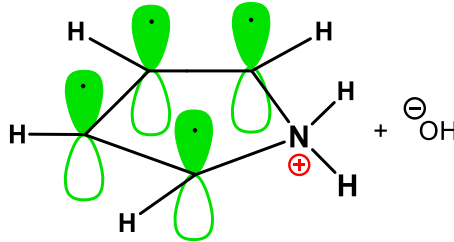
El nitrogen de tipus pirrol no és molt bàsic ja que perdrien l'estabilització aromàtica

una base molt més dèbil que la piridina

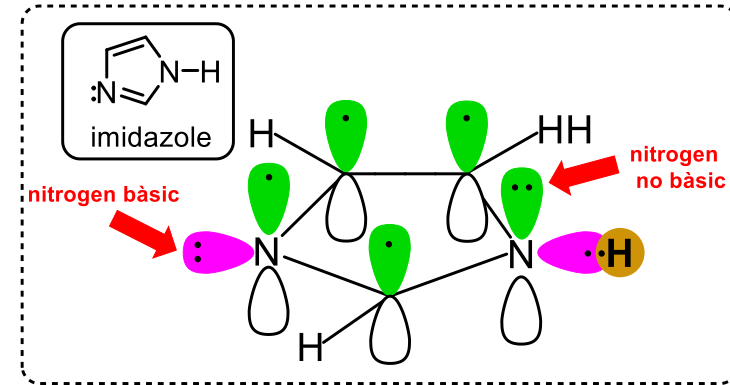


pirrole
6 electrons π = aromàtic
(base dèbil)

La protonació implicaria
la destrucció de l'aromaticitat



pirrole N-protonat
4 electrons π = no aromàtic
 $pK_a = 0.4$ (àcid fort)



Condicions de reacció més suaus que les utilitzades amb el benzè - la substitució es produeix a la posició 2

