

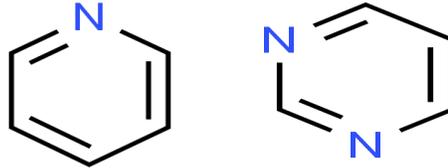
## Lecture 2 . Heterocyclic compounds المركبات الحلقية غير المتجانسة

- أمثلة على المركبات غير المتجانسة الأروماتية: **Examples on Aromatic Heterocycles:**

Look back once again at the definition of aromaticity, a cyclic, conjugated molecule containing  $4n + 2 \pi$ -electrons.

انظر مرة أخرى إلى تعريف الأروماتية ، وهو جزيء حلقى مترافق يحتوي على  $4n + 2 \pi$  إلكترونات.

### 1- Pyridine and pyrimidine.



are six-membered heterocycles with nitrogen in their rings.

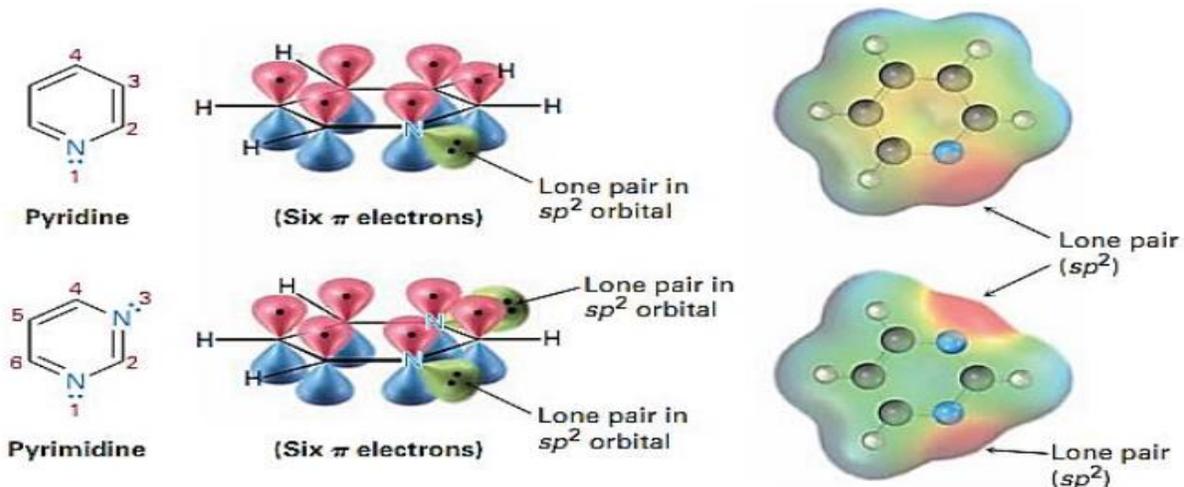
هي حلقات غير متجانسة من ستة ذرات مع النيتروجين في حلقاتها.

- Pyridine** is much like benzene in its  $\pi$  electron structure. Each of the five  $sp^2$ -hybridized carbons has a **p orbital** perpendicular to the plane of the ring, and each **p orbital** contains one p electron. **The nitrogen atom is also  $sp^2$ -hybridized** and has one electron in a **p orbital**, bringing the total to **six p electrons**. The nitrogen lone-pair electrons (red in an electrostatic potential map) are in an  **$sp^2$  orbital** in the plane of the ring and are not part of **the aromatic p system**.

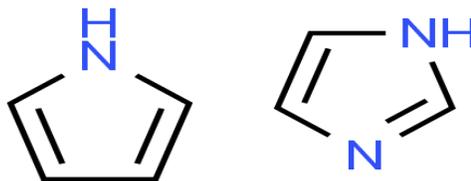
يشبه البيريدين البنزين في تركيبته الإلكترونية. يحتوي كل من الكربونات الخمسة المهجنة  $sp^2$  على مدار p عمودي على مستوى الحلقة ، ويحتوي كل مدار p على إلكترون واحد. يتم أيضاً تهجين ذرة النيتروجين  $sp^2$  ولها إلكترون واحد في مدار p ، وبذلك يصل المجموع إلى ستة إلكترونات p. توجد إلكترونات الزوج الوحيد من النيتروجين (باللون الأحمر في خريطة الجهد الكهروستاتيكي) في مدار  $sp^2$  في مستوى الحلقة وليست جزءاً من نظام p العطري.

- Pyrimidine**, also shown in Figure below, is a benzene analog that **has two nitrogen atoms in a six-membered, unsaturated ring**. Both nitrogens are  **$sp^2$ -hybridized**, and each contributes one electron to **the aromatic p system**.

البيريميدين ، الموضح أيضاً في الشكل أدناه ، هو نظير البنزين يحتوي على ذرتين من النيتروجين في حلقة غير مشبعة من ستة أعضاء. كلا النيتروجين مهجانان  $sp^2$  ، ويساهم كل منهما بإلكترون واحد في نظام p العطري.



## 2- Pyrrole and imidazole.



are five-membered heterocycles, yet both have six  $\pi$  electrons and are aromatic.

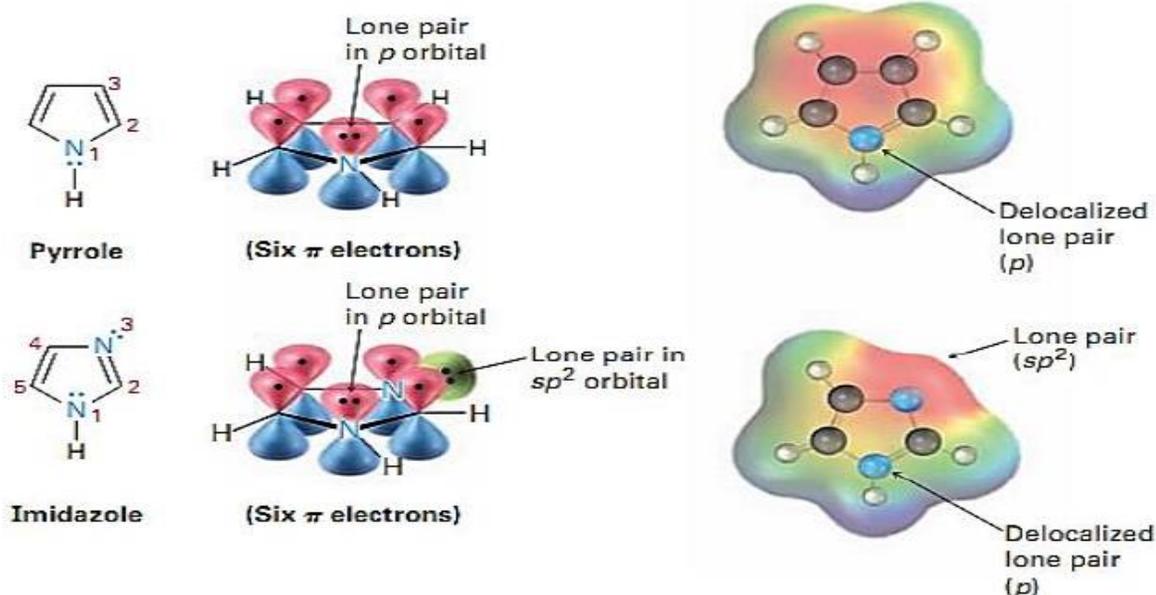
هي حلقات غير متجانسة من خمسة ذرات ، ولكن كلاهما يحتوي على ستة إلكترونات وهم اروماتيات.

- In **pyrrole**, each of the four  $sp^2$ -hybridized carbons contributes one p electron and the  $sp^3$ -hybridized nitrogen atom contributes the two from its lone pair, which occupies a p orbital.

في البيروول ، يساهم كل من الكربونات الأربعة المهجنة  $sp^2$  بإلكترون واحد وتسهم ذرة النيتروجين المهجنة  $sp^3$  في الاثنين من زوجها الوحيد ، والذي يحتل المدار p.

- **Imidazole**, also shown in Figure below, is an analog of pyrrole that has two nitrogen atoms in a five-membered, unsaturated ring. nitrogens are  $sp^2$  and another are  $sp^3$  hybridized, but one is in a double bond and contributes only one electron to the aromatic p system while the other is not in a double bond and contributes two from its lone pair.

الإيميدازول ، كما هو موضح في الشكل أدناه ، هو نظير للبيروول الذي يحتوي على ذرتين من النيتروجين في حلقة من خمس ذرات غير مشبعة. النيتروجين تهجينه  $sp^2$  والآخر  $sp^3$ ، لكن أحدهما فيه رابطة مزدوجة ويساهم بإلكترون واحد فقط في نظام p العطري بينما الآخر ليس فيه رابطة مزدوجة ويساهم باثنين من زوجها الوحيد.



- Note that nitrogen atoms have different roles depending on the structure of the molecule. The nitrogen atoms in pyridine and pyrimidine are both in double bonds and contribute only one p electron to the aromatic sextet, just as a carbon atom in benzene does. The nitrogen atom in pyrrole, however, is not in a double bond and contributes two p electrons (its lone pair) to the aromatic sextet. In

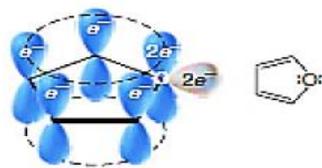
imidazole, both kinds of nitrogen are present in the same molecule — a double-bonded — pyridine-like nitrogen that contributes one p electron and a —pyrrole-like nitrogen that contributes two electron.

لاحظ أن ذرات النيتروجين لها أدوار مختلفة اعتمادًا على بنية الجزيء. تكون ذرات النيتروجين في البيريدين والبيريدين في روابط مزدوجة وتساهم فقط بالكترون واحد في السداسية العطرية ، تمامًا كما تفعل ذرة الكربون في البنزين. ومع ذلك ، فإن ذرة النيتروجين في البيروول ليست فيها رابطة مزدوجة وتساهم بالكترونين (زوجها الوحيد) في السداسية العطرية. في الإيميدازول ، كلا النوعين من النيتروجين موجودان في نفس الجزيء - نيتروجين مزدوج الترابط - يشبه البيريدين - يساهم في إلكترون واحد و نيتروجين يشبه البيروول يساهم في الكترونين.

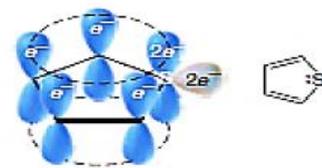
### 3- Pyrrole, Furan, Thiophene.



Figure 14.21 Pyrrole is aromatic but not basic. It does not have any unshared electron pairs. The electron pair on nitrogen is part of the aromatic system.

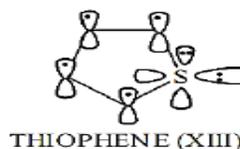
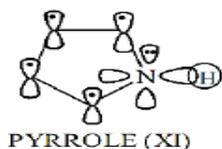


Furan



Thiophene

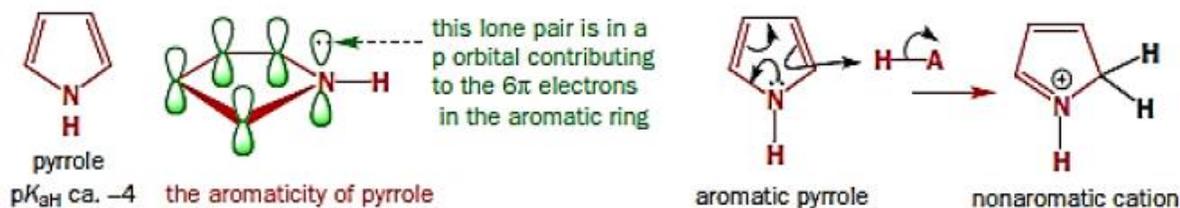
Figure 14.22 Furan and thiophene are aromatic. In each case, the heteroatom provides a pair of electrons to the aromatic system, but each also has an unshared electron pair in an  $sp^2$  orbital that is not part of the aromatic system.



### 4- Pyrrole and protonated Pyrrole. البيروول والبيروول البروتوني

The delocalization of the lone pair of Pyrrole pushes electrons from the nitrogen atom into the ring and we expect the ring to be electron-rich and become more nucleophile. Thus, **decreased basicity** of the nitrogen atom and **increased acidity** of the **NH group** as a whole.

يدفع إلغاء تحديد موقع الزوج الوحيد من البيروول الإلكترونيات من ذرة النيتروجين إلى الحلقة ونتوقع أن تكون الحلقة غنية بالإلكترونات وتصبح أكثر ميلاً للنوعية. وهكذا ، انخفض قاعدية ذرة النيتروجين وزيادة حامضية مجموعة N-H ككل.



✚ **Pyrrole is assumed to be an aromatic molecule. While Its protonated form is not aromatic. Using orbital pictures, explain why?**

يُفترض أن البيروول جزيء عطري (اروماتي). في حين أن شكله البروتوني ليس عطريًا (ليس اروماتيا). باستخدام الصور المدارية ، اشرح لماذا؟

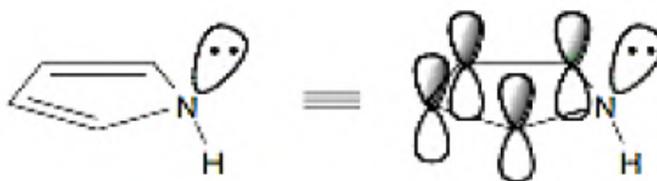


Pyrrole



Protonated form  
of Pyrrole

**Answer:**



pyrrole

5 - atomic orbitals, all in alignment (4 p-orbitals and 1 lone pair) - 6 electrons in a planar, cyclic, fully conjugated system (Aromatic).

5 مدارات ذرية ، كلها في محاذاة (4 مدارات p و 1 زوج وحيد) - 6 إلكترونات في نظام مستو ، حلقي ، مترافق بالكامل (عطري).



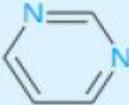
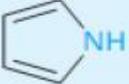
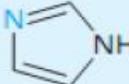
protonated  
pyrrole

- The lone pair has been used to bond to an H\* cation. Since the electrons are being shared in a s- bond with the hydrogen, they are not available to interact with the p-orbitals and the molecule no longer has cyclic conjugation, thus it cannot be aromatic.

تم استخدام الزوج الوحيد لربط كاتيون H\*. نظرًا لأن الإلكترونات يتم مشاركتها في رابطة مع الهيدروجين ، فإنها غير متاحة للتفاعل مع المدارات p والجزيء الذي لا يحتوي على اقتران دوري ، وبالتالي لا يمكن أن يكون عطريًا.

Weaker base قاعدة ضعيفة = Smaller  $pK_a$  for ammonium ion.

Stronger base قاعدة قوية = Larger  $pK_a$  for ammonium ion.

Name	Structure	$pK_a$ of ammonium ion
Pyrrolidine		11.27
Pyridine		5.25
Pyrimidine		1.3
Pyrrole		0.4
Imidazole		6.95

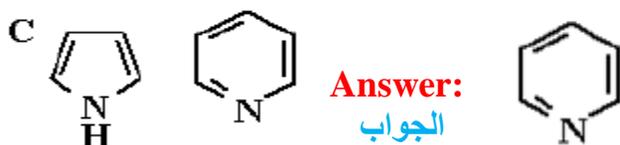
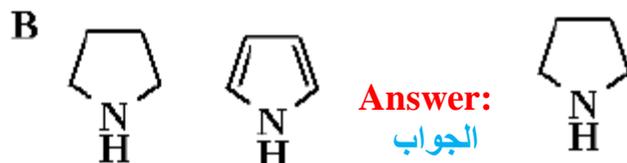
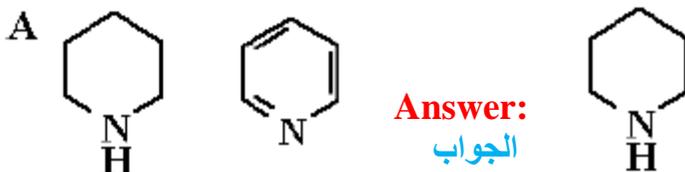
اكبر  $pK_a$  هو اكثر قاعدية والالفاتي اكثر قاعدية من الاروماتي

(المركب الالفاتي يعني كل مركب حلقي غير اروماتي) مثل المركب الاول بهذا الجدول ↑

الاروماتية والقاعدية بينهم علاقة عكسية ( يعني اذا زادت الاروماتية تقل القاعدية والعكس صحيح)

### اسئلة Questions

1) حدد القاعدة الاقوى او الاكبر : In each of the following, encircle the stronger base :



## 2) Accounting for the Aromaticity of a Heterocycle. تفسير اروماتية مركب غير متجانس.

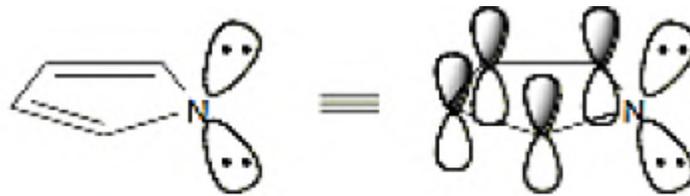
If the proton was removed from Pyrrole to give the structure shown below, would it still be considered aromatic? Why or why not? Use pictures in your explanation.

إذا تمت إزالة البروتون من البيروول لإعطاء البنية الموضحة أدناه ، فهل سيظل يعتبر اروماتياً؟ لماذا وما لا؟ استخدم الصور في شرحك.



Pyrrole with proton removed

Answer:



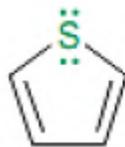
pyrrole

**Yes aromatic**, because Only one of the lone pairs may be in conjugation at any given time, so there will be 6 electrons delocalized around the cyclic molecule. As a result, this molecule will follow the same rules as pyrrole and will be aromatic.

نعم اروماتياً، بسبب يكون هناك اقتران واحد فقط من الأزواج المنفردة في أي وقت معين ، لذلك سيكون هناك 6 إلكترونات غير موضعية حول الجزيء الحلقي. نتيجة لذلك ، سيتبع هذا الجزيء نفس القواعد مثل البيروول وسيصبح عطرياً (اروماتياً).

## 3) Thiophene, a sulfur-containing heterocycle, undergoes typical aromatic substitution reactions rather than addition reactions. Why is thiophene aromatic?

يخضع الثيوفين ، وهو عبارة عن حلقة غير متجانسة تحتوي على الكبريت ، لتفاعلات استبدال عطرية نموذجية بدلاً من تفاعلات إضافة. لماذا الثيوفين عطري؟



Thiophene

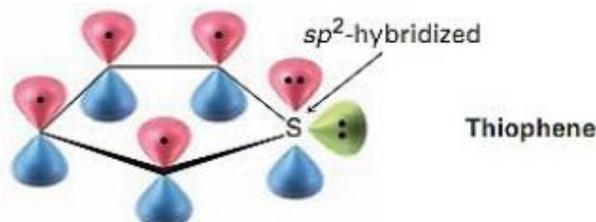
- **Strategy:** Recall the requirements for aromaticity—a planar, cyclic, conjugated molecule with  $4n + 2 = \pi$  electrons—and see how these requirements apply to thiophene.

الإستراتيجية: تذكر متطلبات العطرية - جزيء مستو ، حلقي ، مترافق مع  $4n + 2 = \pi$  إلكترونات - وانظر كيف تنطبق هذه المتطلبات على الثيوفين.

## Answer:

Thiophene is the sulfur analog of pyrrole. The sulfur atom is  $sp^2$ -hybridized and has a lone pair of electrons in a p orbital perpendicular to the plane of the ring. Sulfur also has a second lone pair of electrons in the ring plane.

الثيوفين هو نظير الكبريت للبيرول. يتم تهجين ذرة الكبريت  $sp^2$  ولها زوج وحيد من الإلكترونات في مدار p عمودي على مستوى الحلقة. يحتوي الكبريت أيضاً على زوج وحيد من الإلكترونات في المستوى الحلقي.



### 4) Draw an orbital picture of furan to show how the molecule is aromatic?

ارسم صورة مدارية للفيوران لتوضح كيف يكون الجزيء عطرياً؟



### 5) Thiamin, or vitamin B1, contains a positively charged five-membered nitrogen–sulfur heterocycle called a thiazolium ring. Explain why the thiazolium ring is aromatic?

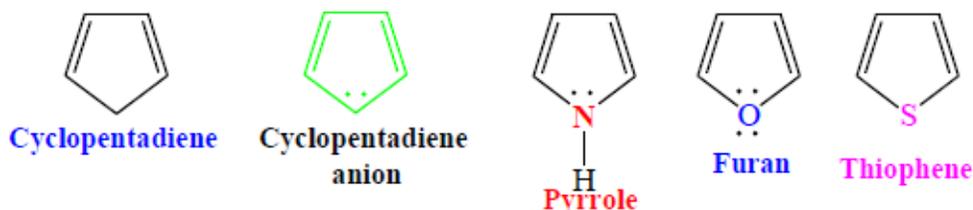
الثيامين ، أو فيتامين ب 1 ، يحتوي على دورة غير متجانسة مكونة من خمسة أعضاء موجبة الشحنة من النيتروجين والكبريت تسمى حلقة الثيازوليوم. اشرح لماذا تكون حلقة الثيازوليوم عطرية؟



**Five membered monoheterocyclic  
or  
Heterocyclic analogues of cyclopentadiene with one heteroatom**

- Cyclic compounds that include an element other than carbon are called **heterocyclic compound**.

المركبات الحلقية التي تحتوي على عنصر آخر غير الكربون تسمى مركب حلقي غير متجانس.



- Pyrrole, furan and thiophene are a five-membered heterocyclic compound, We might expect each of these compounds to have properties of conjugated diene of an amine , an ether or sulphide respectively.

إن البيرول والفيوران والثيوفين عبارة عن مركب حلقي غير متجانس مكون من خمسة أعضاء ، وقد نتوقع أن يكون لكل من هذه المركبات خصائص دييين مترافق لأمين أو إيثر أو كبريتيد على التوالي.

- On this basis pyrrole, furan and thiophene must be considered to be aromatic, this is proved by NMR spectrum.

على هذا الأساس يجب اعتبار البيرول والفيوران والثيوفين عطرياً ، وقد ثبت ذلك من خلال طيف الرنين المغناطيسي النووي.

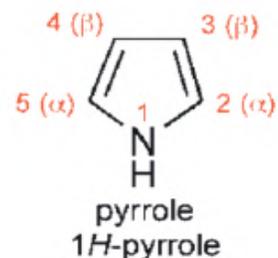
- these heterocyclic compounds in general undergo electrophilic substitution reaction for example; nitration ,sulphonation, halogenation ,Friedel-craft Acylation and coupling with diazonium salts.

تخضع هذه المركبات الحلقية غير المتجانسة بشكل عام لتفاعل استبدال الكتروفيلى على سبيل المثال ؛ النترات ، الكبريتات ، الهالوجين ، أسيلة فريدل كرافت والاقتران بأملاح الديازونيوم.

- The Heat of combustion indicate resonance stabilization to the extent 22-28 kcal/mole less than the resonance energy of benzene (36kcal/mol)but much greater than of most conjugated diene (about 3 kcal/mol).

تشير حرارة الاحتراق إلى استقرار الرنين إلى حد 22-28 كيلو كالوري / مول أقل من طاقة الرنين للبنزين (36 كيلو كالوري / مول) ولكنها أكبر بكثير من معظم الدييين المترافق (حوالي 3 كيلو كالوري / مول).

## طرق تخليق البيروول Pyrroles: Synthesis

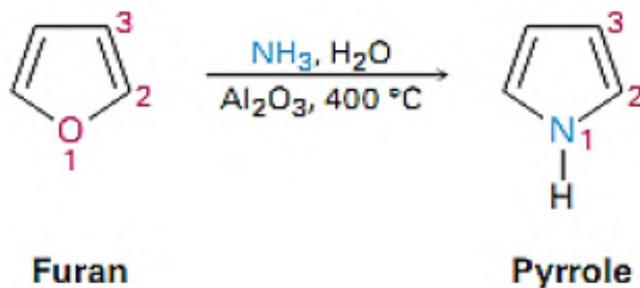


Pyrrole 1 and the simple alkyl - pyrroles are colourless liquids, with relatively weak odours rather like that of aniline, which, also like the anilines, darken by autoxidation. Pyrrole itself is readily available commercially, and is manufactured by alumina - catalysed gas - phase interaction of furan and ammonia. Pyrrole was first isolated from coal tar in 1834 and then in 1857 from the pyrolysate of bone, the chemistry of which is similar to an early laboratory method for the preparation of pyrrole – the pyrolysis of the ammonium salt of the sugar acid, mucic acid. The word pyrrole is derived from the Greek for red, which refers to the bright red colour which pyrrole imparts to a pinewood shaving moistened with concentrated hydrochloric acid. The early impetus for the study of pyrroles came from degradative work relating to the structures of two pigments central to life processes, the blood respiratory pigment haem, and chlorophyll, the green photosynthetic pigment of plants ( 32.3 ). 2 Chlorophyll and haem are synthesised in the living cell from porphobilinogen, the only aromatic pyrrole to play a role – a vitally important role – in fundamental metabolism.

البيروول 1 والألكيل - البيروولات البسيطة عبارة عن سوائل عديمة اللون ، مع روائح ضعيفة نسبياً مثل تلك الموجودة في الأنيلين ، والتي ، مثل الأنيلين أيضاً ، تصبح داكنة عن طريق الأكسدة التلقائية. يتوفر البيروول نفسه بسهولة تجارياً ، ويتم تصنيعه بواسطة تفاعل طور الألومينا - الغاز المحفز - للفيوران والأمونيا. تم عزل البيروول لأول مرة من قطران الفحم في عام 1834 ثم في عام 1857 من التحلل الحراري للعظام ، والتي تشبه كيميائياً طريقة مخبرية مبكرة لتحضير البيروول - الانحلال الحراري لملاح الأمونيوم لحمض السكر ، حمض المخاط. كلمة بيروول مشتقة من الكلمة اليونانية التي تعني الأحمر ، والتي تشير إلى اللون الأحمر الساطع الذي يضيف البيروول على علاقه من خشب الصنوبر مبللة بحمض الهيدروكلوريك المركز. جاء الدافع المبكر لدراسة البيروولات من العمل التدريجي المتعلق بهياكل اثنين من الصبغات المركزية لعمليات الحياة ، الصباغ الدموي التنفسي ، والكلوروفيل ، الصباغ الأخضر للنباتات الضوئية (32.3). 2 يتم تصنيع الكلوروفيل والهيم في الخلية الحية من البورفوبيلينوجين ، وهو البيروول العطري الوحيد الذي يلعب دوراً - دوراً حيوياً مهماً - في عملية التمثيل الغذائي الأساسية.

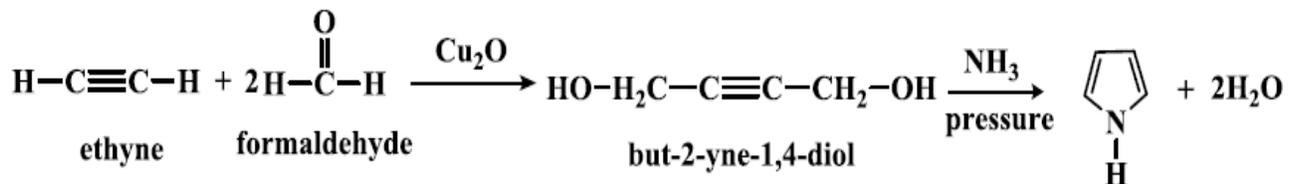
**(Pyrrole is obtained commercially by treatment of furan with ammonia over an alumina catalyst at 400 °C).**

(يتم الحصول على البيروول تجارياً عن طريق مفاعلة الفيوران بالأمونيا فوق محفز الألومينا عند 400 درجة مئوية).



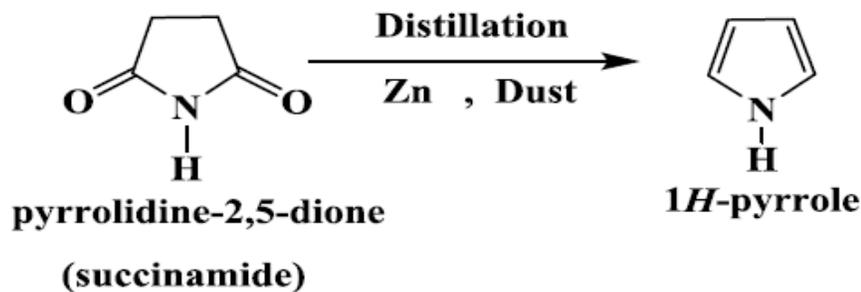
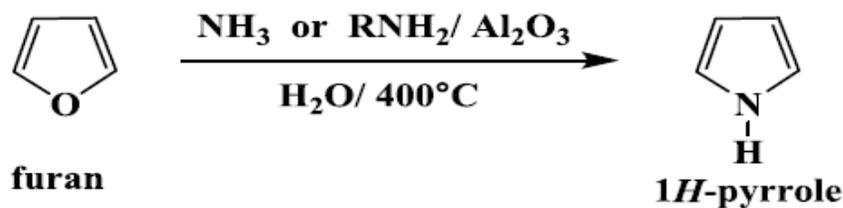
## ✚ Synthesis of Pyrroles: تخليق البيروول

### 1- From Acetylene with formaldehyde: من الاسيتيلين مع الفورمالديهايد



### 2- From heterocyclic (furan and succinamide):

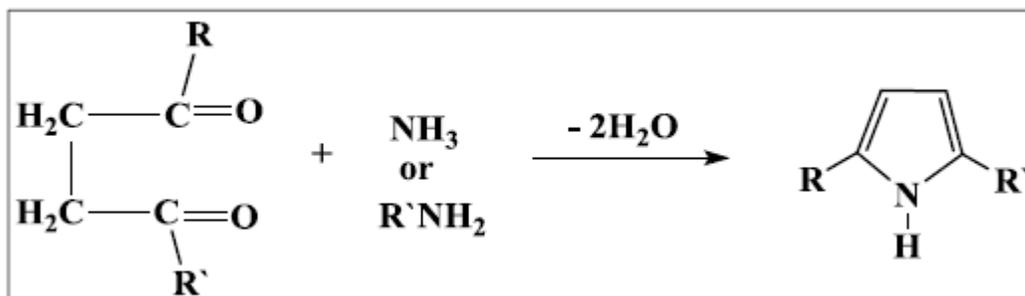
من الحلقات غير المتجانسة (فيوران وسكسنايد)



### 3- Paal-Knorr Synthesis:

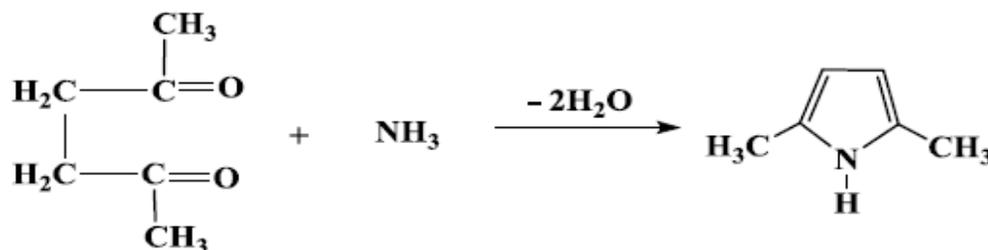
- 1,4-Dicarbonyl compounds react with ammonia or primary amines to give pyrroles.

تتفاعل مركبات 1،4-ديكربونيل مع الأمونيا أو الأمينات الأولية لإعطاء البيرولات.

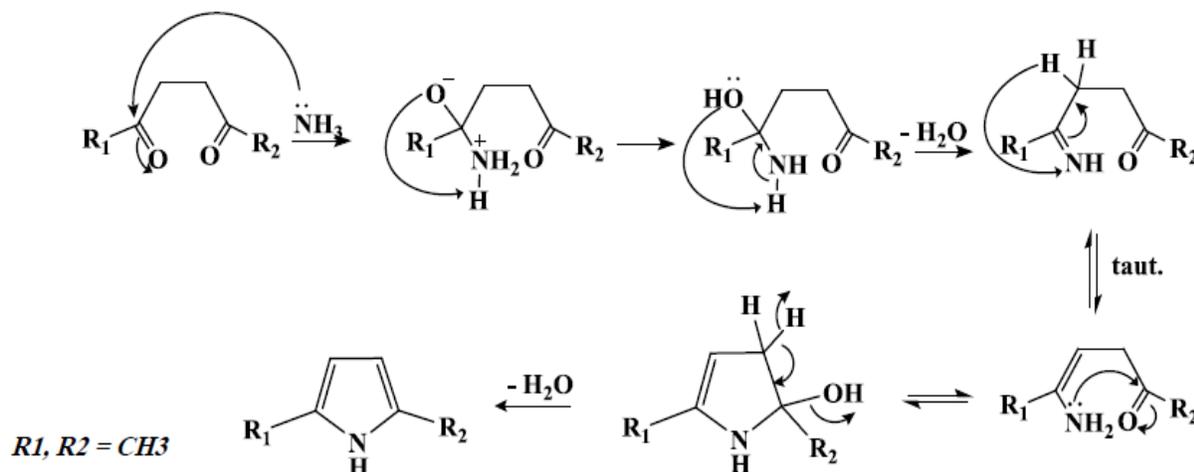


- Pyrroles are formed by the reaction of ammonia or a primary amine with a 1,4-dicarbonyl compound. Successive nucleophilic additions of the amine nitrogen to each of the two carbonyl carbon atoms and the loss of two mole equivalents of water represent the net course of the synthesis; a reasonable sequence for this is shown below, using the synthesis of 2,5-dimethylpyrrole as an example.

تتكون البيرولات عن طريق تفاعل الأمونيا أو أمين أولي مع مركب 1،4 - ديكربونيل. تمثل الإضافات المتلاحقة من النيتروجين الأميني لكل من ذرتي كربونيل الكربون وفقدان مكافئتي جزيء من الماء المسار الصافي للتوليف ؛ يتم عرض تسلسل معقول لهذا أدناه ، باستخدام تخليق 2،5-ثنائي ميثيل بيرولات كمثال.



#### Mechanism:



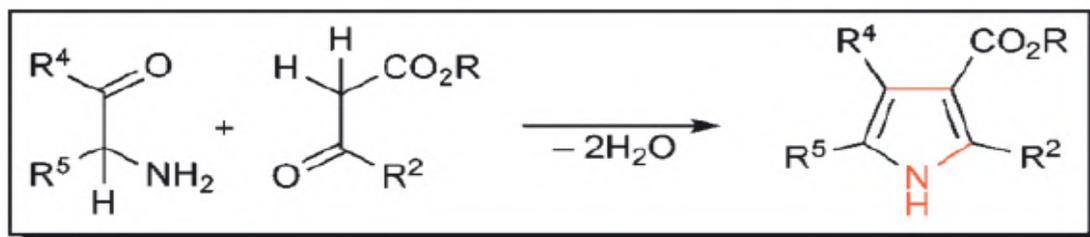
## 4- Knorr Synthesis:

### From $\alpha$ -Aminocarbonyl - Compounds and Activated Ketones.

من مركبات ألفا أمينوكربونيل والكيونات المنشطة.

- $\alpha$ -Amino-ketones react with carbonyl compounds that have an  $\alpha$ -methylene grouping, preferably further activated, for example by ester, as in the illustration.

تتفاعل كيتونات ألفا-أمينو مع مركبات الكربونيل التي لها مجموعة ألفا ميثيلين ، ويفضل تنشيطها أكثر ، على سبيل المثال بواسطة الإستر ، كما في الرسم التوضيحي.

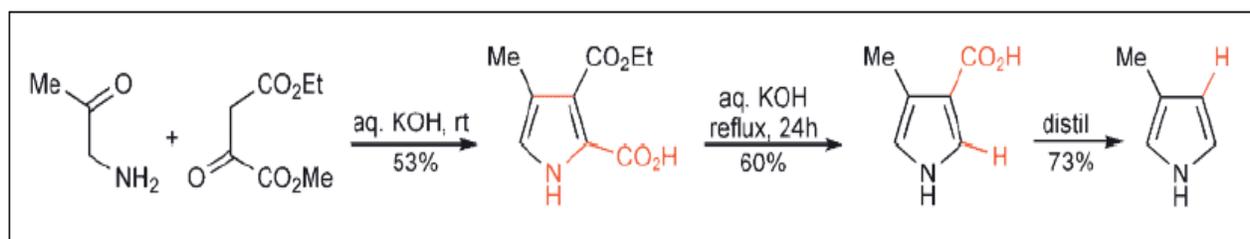


- This widely used general approach to pyrroles utilizes two components: one, the  $\alpha$ -aminocarbonyl component, supplies the nitrogen and C-2 and C-3, and the second component supplies the remaining two carbons and must possess a methylene group  $\alpha$  to a carbonyl.

يستخدم هذا النهج العام المستخدم على نطاق واسع في البيروول مكونين: أحدهما ، مكون ألفا أمينوكربونيل ، يزود النيتروجين و C-2 و C-3 ، والمكون الثاني يزود الكربونين المتبقين ويجب أن يمتلك مجموعة الميثيلين  $\alpha$  إلى الكربونيل .

- The Knorr synthesis works well only if the methylene group of the second component is further acidified (e.g. as in acetoacetic ester, i.e. it is a 1,3-dicarbonyl compound, or equivalent) to enable the desired condensation leading to pyrrole to compete effectively with the self-condensation of the  $\alpha$ -aminocarbonyl component. The synthesis of 4-methylpyrrole-3-carboxylic acid and therefrom, 3-methylpyrrole, illustrates the process.

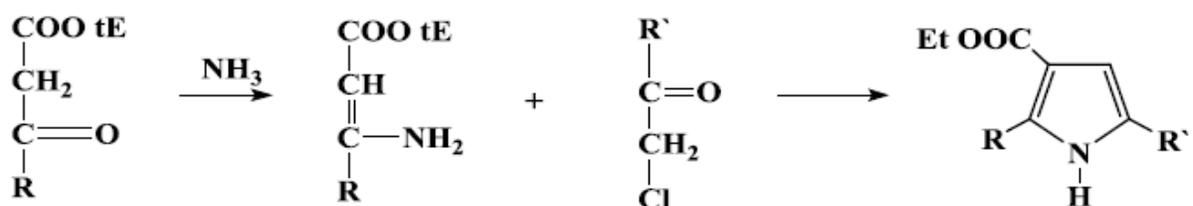
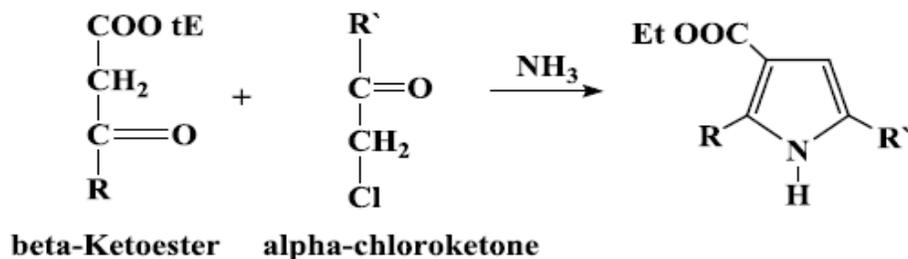
يعمل تخليق نور بشكل جيد فقط إذا تم تحمض مجموعة الميثيلين للمكون الثاني (على سبيل المثال في إستر الأسيتو أسيتيك ، أي أنه مركب 1,3-ديكاربونيل ، أو ما يعادله) لتمكين التكثيف المرغوب الذي يؤدي إلى البيروول للتنافس بفعالية مع التكثيف الذاتي لمكون  $\alpha$ -aminocarbonyl. يوضح تخليق 4-methylpyrrole-3-carboxylic acid ومنه ، 3-methylpyrrole ، العملية.



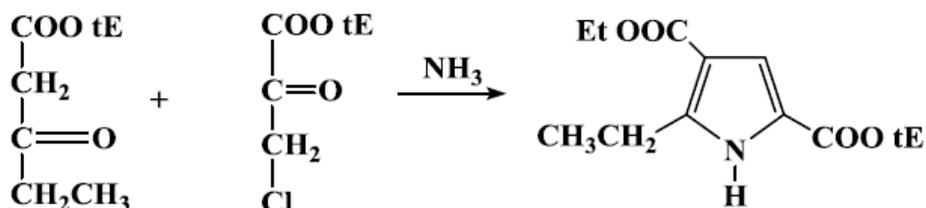
## 5- Hantzsch method:

By condensation the  $\beta$ -Ketoester molecule with  $\alpha$ -chloroketone in presence of ammonia.

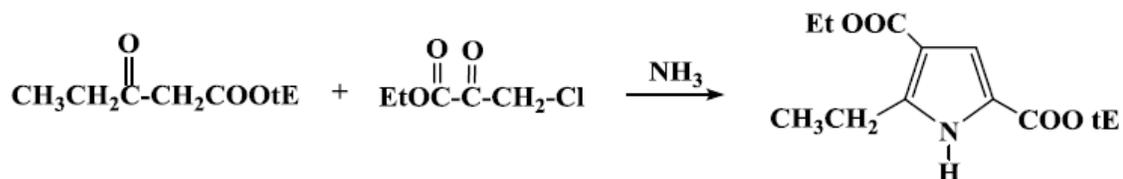
عن طريق تكثيف جزيء  $\beta$ -Ketoester مع  $\alpha$ -chloroketone في وجود الأمونيا.



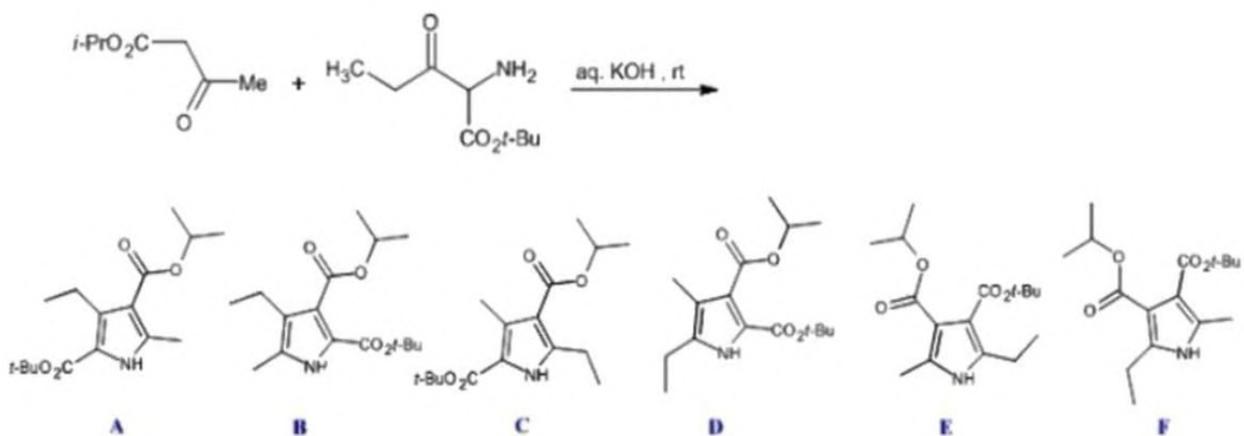
*Example:*



or:



Complete the following reaction:-



يهدى ثواب هذا العمل الى ارواح شهداء العراق

شروحات كلية الصيدلة – 2Stage

For Notes ↓

