

PI-DEFICIENT AROMATIC HETEROCYCLES

- A Study of Pyridine as an Illustrative Model

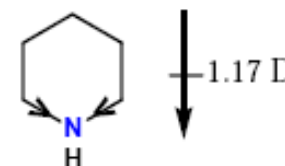
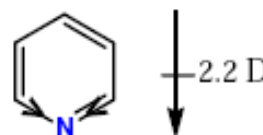
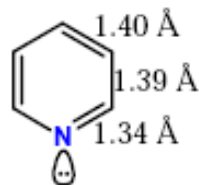
- **Properties of Pyridine** C_5H_5N

- Pyridine and its simple derivatives are stable and relatively unreactive liquids, with strong penetrating odours that are unpleasant.

Pyridine is the hydrogen derivative of this ring, it is benzene in which one CH- or methine group is replaced by a nitrogen atom. The structure of pyridine is completely analogous to that of benzene, being related by replacement of CH by N.

البيريدين ومشتقاته البسيطة سوائل مستقرة وغير نشطة نسبيًا، ذات روائح نفاذة قوية وغير مستحبة. البيريدين هو مشتق الهيدروجين لهذه الحلقة، وهو بنزين استبدلت فيه مجموعة CH أو ميثين بذرة نيتروجين. بنية البيريدين مماثلة تمامًا لبنية البنزين، حيث يرتبطان باستبدال CH بـ N.

Pyridines – Structure



• Isoelectronic with and analogous to benzene

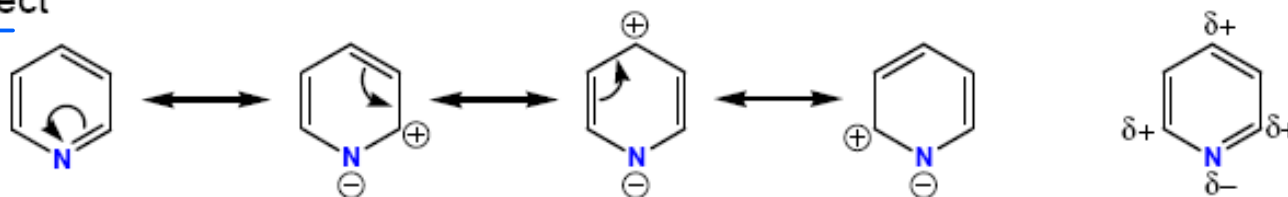
• متساوي الإلكترونات مع البنزين ومماثل له

• Stable, not easily oxidised at C, undergoes substitution rather than addition

• -I Effect (inductive electron withdrawal)

• مستقر، لا يتأكسد بسهولة عند C، يخضع للاستبدال بدلاً من الإضافة
التأثير (سحب الإلكترون الاستقرائي) • تأثير M

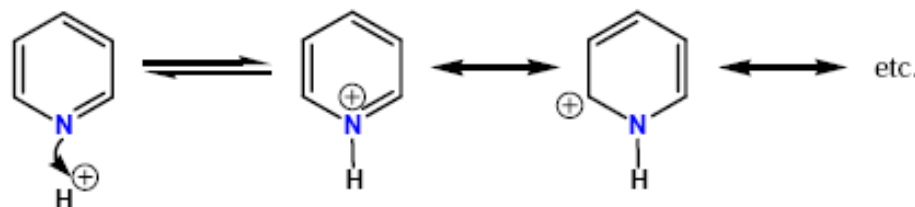
• -M Effect



• Weakly basic – $pK_a \sim 5.2$ in H_2O (lone pair is not in aromatic sextet)

• قاعدي ضعيف - $pK_a \sim 5.2$ في H_2O (الزوج الإلكتروني الحر ليس في السداسي العطري)

• Pyridinium salts are also aromatic – ring carbons are more $\delta+$ than in parent pyridine

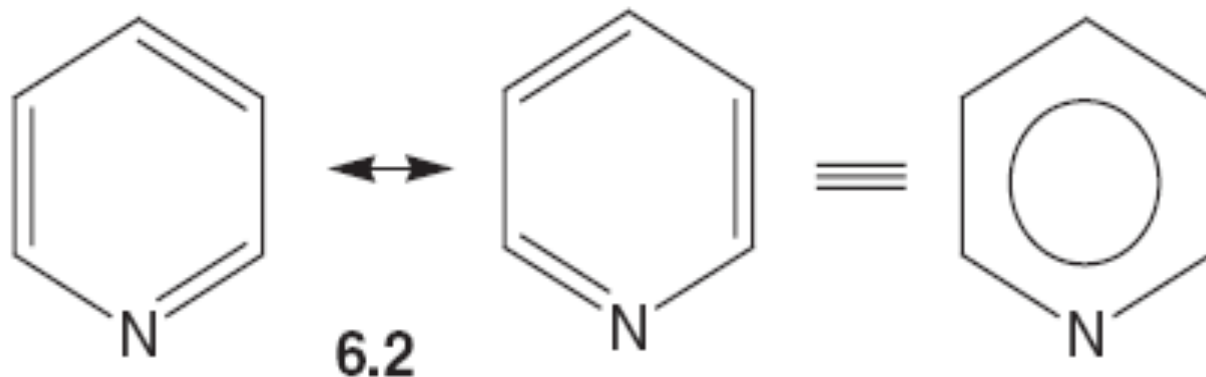


• أملاح البيريدينيوم عطرية أيضاً - ذرات الكربون فيها أكثر شحنة موجبة من البيريدين الأصلي

- It is weakly basic and is miscible with water.
- It is highly flammable and when inhaled or ingested it becomes toxic.
- Some symptoms, when exposed to pyridine, are nausea, asthmatic breathing, vomiting, headache, laryngitis, and coughing. تشمل بعض أعراض التعرض للبيريدين الغثيان، وصعوبة التنفس، والقيء، والصداع، والتهاب الحنجرة، والسعال.
- It is widely used in the precursor to agrochemicals and pharmaceuticals. يُستخدم على نطاق واسع كمادة أولية للمواد الكيميائية الزراعية والصيدلانية.
- Also, it is used as an important reagent and organic solvent. كما يُستخدم ككاشف ومذيب عضوي مهم.

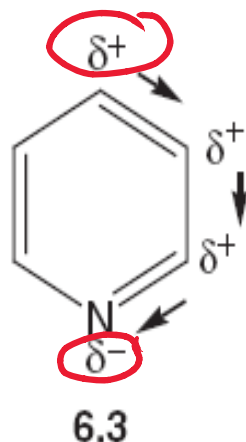
- ***Electronic Structure of Pyridine. The presence of the electron-withdrawing nitrogen atom in pyridine has a profound effect on its properties.***

وجود ذرة النيتروجين الساحبة للإلكترونات في البيريدين له تأثير عميق على خصائصه.



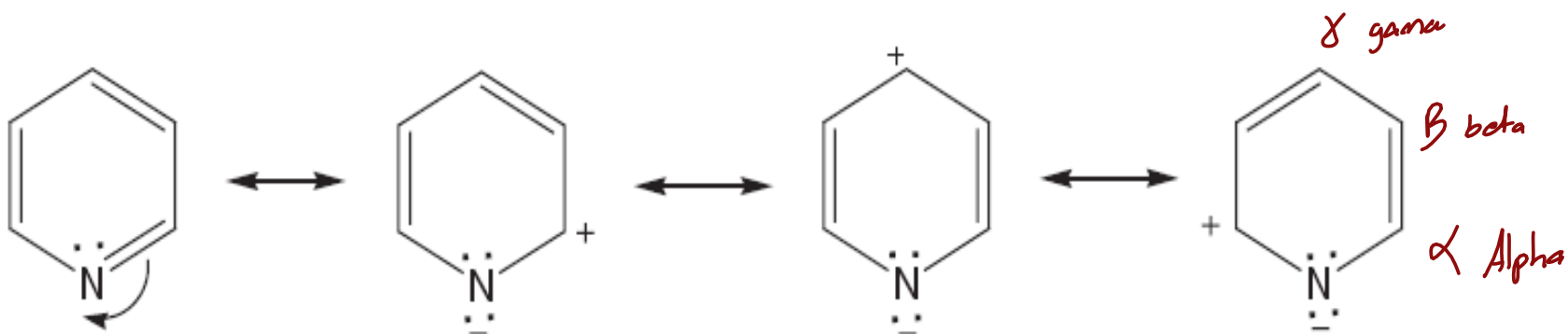
the electronegative nitrogen atom causes significant polarization of the molecule, as depicted in structure 6.3.

تتسبب ذرة النيتروجين السالبة كهربائياً في استقطاب كبير للجزيء، كما هو موضح في التركيب 6.3.



أيضاً، يمكن إظهار تراكيب رنين إضافية للبيريدين، حيث يمكن وضع زوج إلكترونات من رابطة مزدوجة متصلة على النيتروجين (المخطط 6.3).

Also, additional resonance structures can be shown for pyridine, in which an electron pair from an attached double bond can be placed on nitrogen (Scheme 6.3).



Scheme 6.3

أحنا طيرنا وحده من ال double bond واخذنا الإلكترونات تبعثها وأعطيناها للنيتروجين فصارت شحنتها سالبة أما الشحنة الموجبة فإنها بتتوزع على كل الحلقة ولكنها لا اتصل للنيتروجين وعشان هيك سميناه pi deficient

يحتوي هذا الشكل على نيتروجين ثنائي التكافؤ ولكنه سالب الشحنة، وهي حالة مستقرة للنيتروجين.

ثنائي التكافؤ

This form has **divalent but negatively charged N**, which is a **stable condition** for N.

تتوزع الشحنة الموجبة على ذرات الكربون حول الحلقة، وتحديداً

على C-2 و C-4 (ولكن ليس على C-3).

The **positive charge** is **dispersed to carbons around the ring**, specifically to C-2 and C-4 (but not to C-3).

ليش ما بتوصل على C3 ؟ عشان قلنا

كمان ال double bond ما بصير

توصل للنيتروجين لانه اصلا عليها سالب

وعامله اصلا رابطتين

The **net effect** is to **reduce the pi-electron density** in the ring relative to benzene, and this is the source for the description of pyridine as being pi-deficient.

التأثير الصافي هو تقليل كثافة إلكترونات باي في الحلقة مقارنةً بالبنزين،

وهذا هو مصدر وصف البيريدين بأنه ناقص باي.

The combined action of **electron induction** and **resonance delocalization** makes pyridine a molecule of **considerable polarity**.

إن العمل المشترك لحث الإلكترون وعدم تركز الرنين

يجعل البيريدين جزيء ذو قطبية كبيرة.

- **Geometry of Pyridine. Because N is sp^2 hybridized and**

• مستوي، فإن جزيء البيريدين بأكمله مستوي، وهذا صحيح بالنسبة للحلقات غير المتجانسة العطرية الأخرى التي تحتوي على أكثر من وحدة C=N واحدة.

- **planar**, the entire pyridine molecule is planar, and this is true for other aromatic heterocycles with more than one C=N unit.

• روابط C إلى N أقصر من روابط C إلى C في البنزين، وهذا يتسبب في تعديل الزوايا داخل الحلقة (الشكل 6.8) عن 120 درجة الملاحظة في الشكل السداسي المثالي للبنزين.

- The **C to N bonds are shorter than** the C to C bonds of benzene; this causes the angles inside the ring (Figure 6.8) to be modified from the 120° observed for the perfect hexagon of benzene.

يقع المدار الإلكتروني الحر على ذرة النيتروجين في مستوى الحلقة، مما يجعله متاحا للارتباط بالإلكترونوفيلات أو التنسيق مع

- The lone pair orbital on nitrogen falls in the plane of the ring, which makes it available for bonding to electrophiles or coordination to metal ions

Pyridine as a Base. The lone electron pair on nitrogen of C=N units is available for reaction with protic acids as well as Lewis acids, and this is certainly true for pyridine and other heterocycles.

البيريدين كقاعدة. يتوفر زوج الإلكترونات الوحيد على نيتروجين وحدات C-N للتفاعل مع الأحماض البروتونية وكذلك أحماض لويس، وهذا صحيح بالتأكيد بالنسبة للبيريدين والحلقات غير المتجانسة الأخرى.

Pyridine is a weak base and is widely used as a proton acceptor; it has a K_b of 1.4×10^{-9} (pK_b 8.8; pK_a for the conjugate acid 5.2).

البيريدين قاعدة ضعيفة ويستخدم على نطاق واسع كمستقبل للبروتون، وله K_b بقيمة 1.4×10^{-9} (pK_b 8.8، pK_a للحمض المرافق 5.2).

This is much lower basicity than that of a saturated tertiary amine; triethylamine has K_b 5.6×10^{-4} (pK_b 3.2; pK_a for the conjugate acid 10.8).

هذه قاعدية أقل بكثير من قاعدية الأمين الثالثي المشبع، حيث تبلغ قيمة K_b لثلاثي إيثيل أمين 5.6×10^{-4} (pK_b 3.2، pK_a للحمض المرافق 10.8).

This is primarily because of a hybridization effect; with sp^2 hybridization (meaning 33% s-character in the orbitals) for C=N rather than sp^3 (25% s-character) for tertiary amines, the lone pair orbital is contracted toward the nucleus and is less available for bonding.

ويعود ذلك أساسًا إلى تأثير التهجين، حيث يكون التهجين من نوع sp^2 (أي 33% من الخاصية s في المدارات) لرابطة C-N، بدلاً من sp^3 (25% من الخاصية s) للأمينات الثالثية، مما يؤدي إلى انكماش مدار الزوج الإلكتروني الحر باتجاه النواة، وبالتالي يصبح أقل توفرًا للترابط.

• Alkyl groups on the pyridine ring acting by induction and hyperconjugation increase electron density on N, and the three isomers of methyl pyridine (called alpha, beta, and gamma picolines) have greater basicity than does pyridine by 0.6–0.8 pKb units.

• تعمل مجموعات الألكيل على حلقة البيريدين عن طريق الحث والاقتران الفائق، مما يزيد من كثافة الإلكترون على N، وتتمتع المتصاوغات الثلاثة لميثيل البيريدين (المسماة ألفا وبيتا وجاما بيكولين) بقاعدية أكبر من البيريدين بمقدار 0.6-0.8 وحدة pKb.

• Electron-withdrawing groups have a much more pronounced effect in the opposite direction; thus,

NO_2 • a nitro group at the 2-position reduces the basicity of pyridine by 7.8 pkb units.

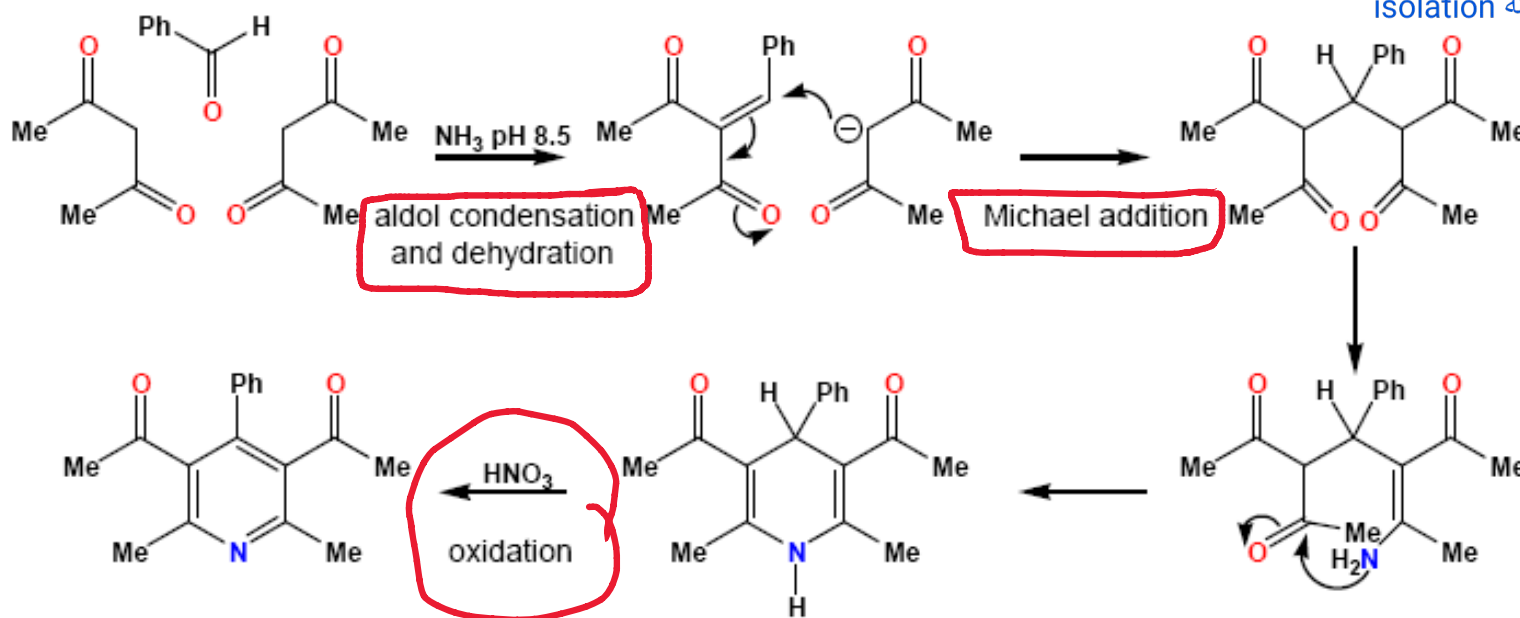
• للمجموعات الساحبة للإلكترونات تأثير أكثر وضوحاً في الاتجاه المعاكس، وبالتالي، *مجموعة النيترو في الموضع 2 تقلل من قاعدية البيريدين بمقدار 7.8 وحدة pKb.

• This is partly inductive but primarily a pronounced resonance effect.

• هذا جزئياً حثي ولكنه في الأساس تأثير رنيني واضح.

Pyridines – Synthesis

The Hantzsch synthesis ("5+1")



يعني اذا احنا بدنا نوقف التفاعل
بنيجي على هذا بنعمل له isolation

- The reaction is useful for the synthesis of **symmetrical pyridines**
- The **1,5-diketone** intermediate can be **isolated in certain circumstances**
- A **separate oxidation** reaction is required to **aromatise the dihydropyridine**

19

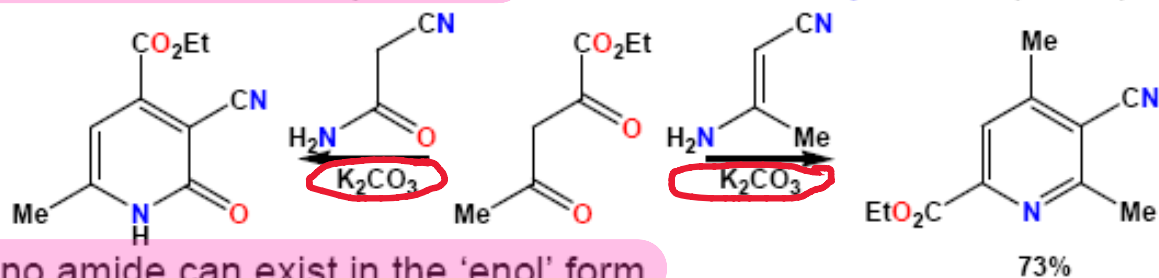
يعني هو في البدايه بيعطينا
dihydropyridine بعدين بنعمل له
oxidation لحتى يعطينا pyridine

يُعد هذا التفاعل مفيداً لتخليق البيريدينات المتناظرة.
يمكن عزل وسيط 1,5-ثنائي الكيتون في ظروف معينة.
يلزم إجراء تفاعل أكسدة منفصل لأروماتة ثنائي هيدروبيريدين

Pyridines – Synthesis

ال N بتكون موجوده ضمن التفاعل من البدايه

From Enamines or Enamine Equivalents – the Guareschi synthesis ("3+3")

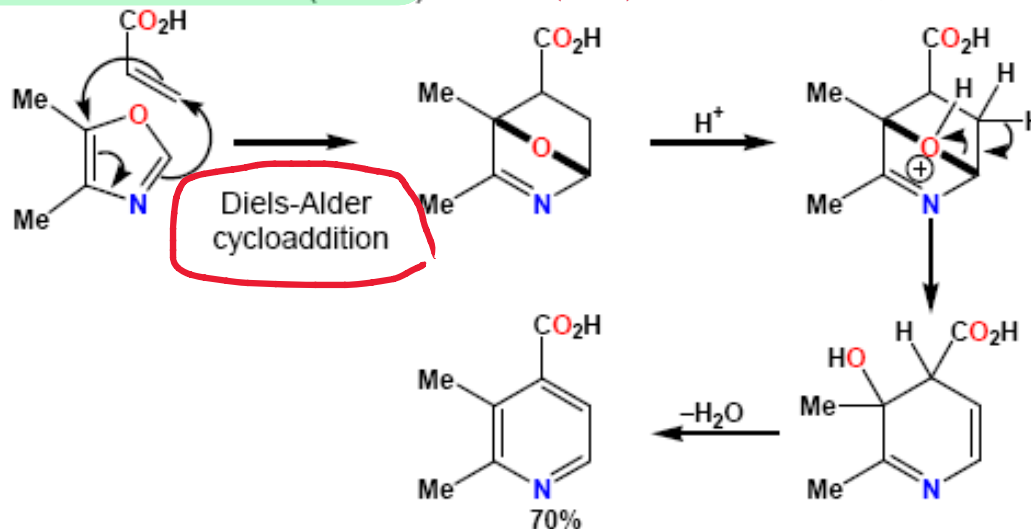


اللي عليه Me هو ال major

• The β -cyano amide can exist in the 'enol' form

Using Cycloaddition Reactions ("4+2")

• يمكن أن يوجد بيتا-سيانو أميد في شكل "الإينول"
 باستخدام تفاعلات الإضافة الحلقية ("2+4")



• Oxazoles are sufficiently low in aromatic character to react in the Diels-Alder reaction

تتميز الأوكسازولات بانخفاض خواصها العطرية بما يكفي للتفاعل في تفاعل ديلز-ألد

اللي اخذناه قبل شوي كان كله عن كيفيه ال synthesis

التفاعلات التي تتضمن زوج الإلكترونات الحر.

Reactions Involving the Lone Electron Pair.

هناك تفاعلان على النيتروجين لهما أهمية كبيرة في كيمياء الأنظمة التي تعاني من نقص باي والتي تعتمد على هذا العنصر: الرباعية والأكسدة.

Two reactions at nitrogen are of great importance in the chemistry of pi-deficient systems based on this element: **quaternization** and **oxidation**.

Both, of course, are well known among nonaromatic amines.

كلاهما، بالطبع، معروف جيداً بين الأمينات غير العطرية.

Pi-excessive nitrogen heterocycles generally do not participate in these reactions,

لا تشارك الحلقات غير المتجانسة النيتروجينية ذات الفائض باي بشكل عام في هذه التفاعلات،

يعني نحط + على ال N

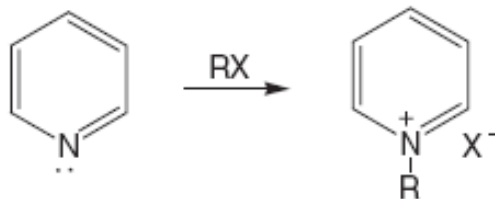
ex: pyridine

Quaternization involves the reaction of a tertiary amine with an alkylating agent.

تتضمن عملية الرباعية تفاعل أمين ثالثي مع عامل ألكلة.

Typically, primary and some secondary alkyl halides are used for this purpose, although alkyl sulfates have also been used.

Tertiary halides are not useful because they undergo elimination rather than substitution. The reaction, which is an example of an SN2 process, proceeds readily to give crystalline, stable, and still-aromatic quaternary salts (Scheme 6.6).

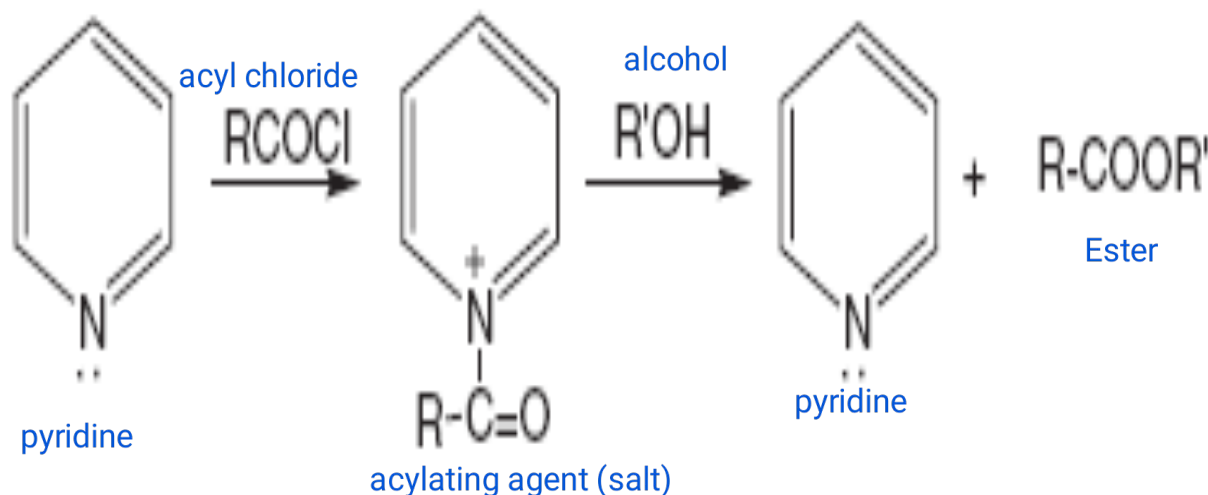


Scheme 6.6

عادةً ما تُستخدم هاليدات الألكيل الأولية وبعض الثانوية لهذا الغرض، على الرغم من استخدام كبريتات الألكيل أيضًا. لا تُعد هاليدات الألكيل الثالثية مفيدة لأنها تخضع للحذف بدلاً من الاستبدال. يتفاعل هذا التفاعل، وهو مثال على عملية SN2، بسهولة لإنتاج أملاح رباعية بلورية ومستقرة وعطرية (المخطط 6.6).

Pyridine is useful in promoting the formation of esters from acyl chlorides and alcohols; it may function by reacting first with the acyl chloride to form a salt, which then acts as the acylating agent to the alcohol (Scheme 6.7).

يُفيد البيريدين في تعزيز تكوين الإسترات من كلوريدات الأسيل والكحولات، وقد يعمل عن طريق التفاعل أولاً مع كلوريد الأسيل لتكوين ملح، والذي يعمل بعد ذلك كعامل أسيلة للكحول (المخطط 6.7).



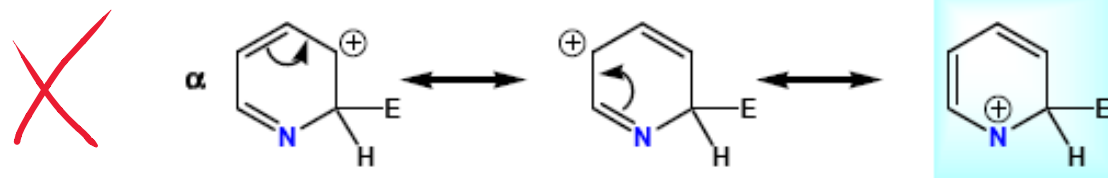
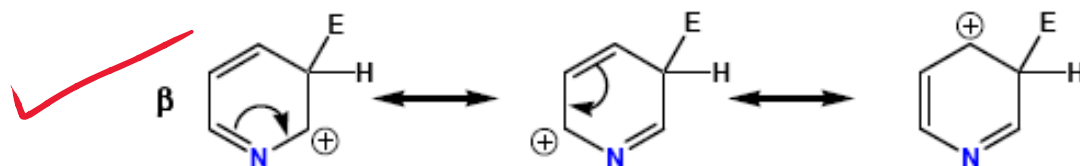
Scheme 6.7

لما ال + بتلف بتضل تلف فردي فردي او زوجي زوجي (الارقام)

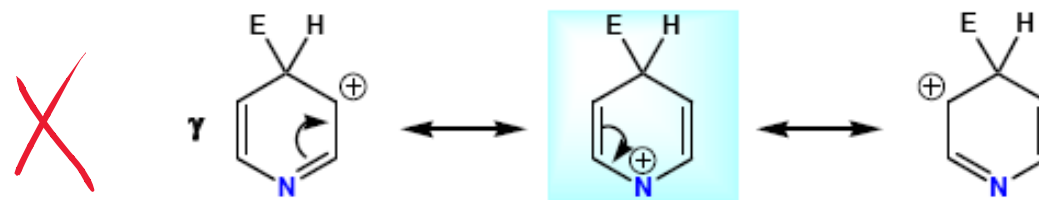
Pyridines – Electrophilic Reactions

Regiochemical Outcome of Electrophilic Substitution of Pyridines النتيجة الكيميائية الموضعية للاستبدال المحب للإلكترونات للبيريدينات

طيب كيف بدنا نعرف موقع + في البدايه؟ حسب موقع الاضافه اللي بتيجي مكان ال double bond



لما تكون ال + على ال N بصير اسمه pyridinium



- Resonance forms with a positive charge on N (i.e. 6 electrons) are very unfavourable
- The β -substituted intermediate, and the transition state leading to this product, have more stable resonance forms than the intermediates/transition states leading to the α/γ products

22

• أشكال الرنين ذات الشحنة الموجبة على N (أي 6 إلكترونات) غير مواتية للغاية. • الوسيط المستبدل بـ B، والحالة الانتقالية المؤدية إلى هذا المنتج، لهما أشكال رنين أكثر استقرارًا من الوسائط/الحالات الانتقالية المؤدية إلى منتجات

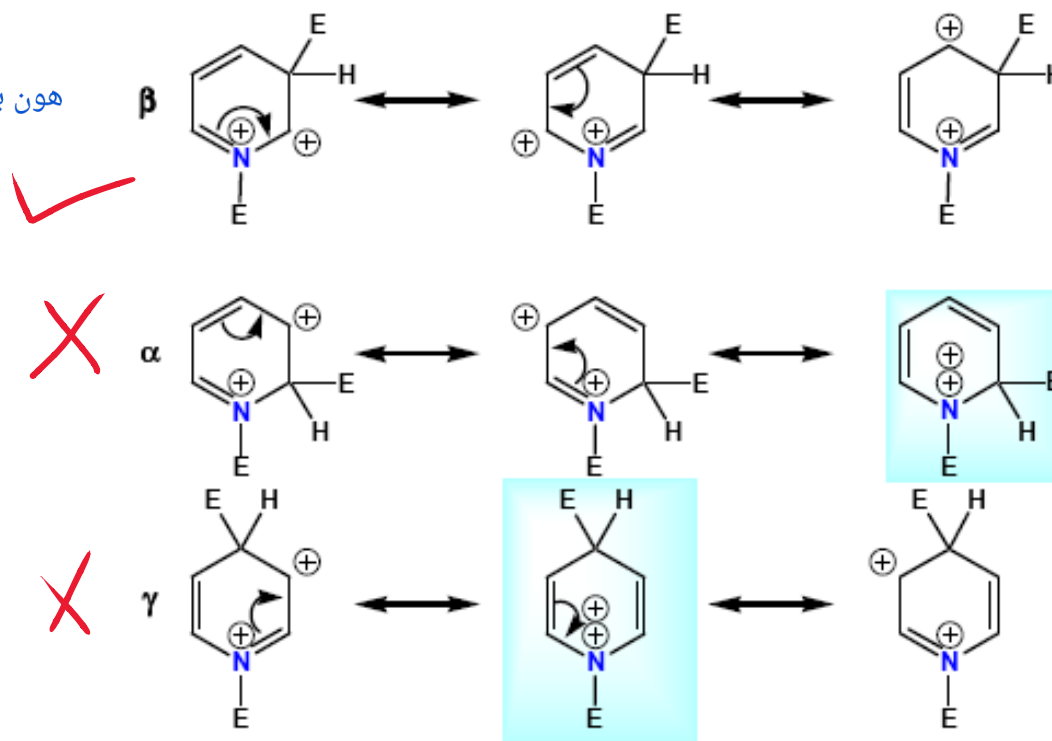
→ on beta place
exam question

Pyridines – Electrophilic Reactions

Regiochemical Outcome of Electrophilic Substitution of **Pyridinium Ions**

النتيجة الكيميائية الموضعية للاستبدال المحب للإلكترونات لأيونات البيريدينيوم

هون يكون في عنا + على ال N من قبل ما نضيف pyridinium



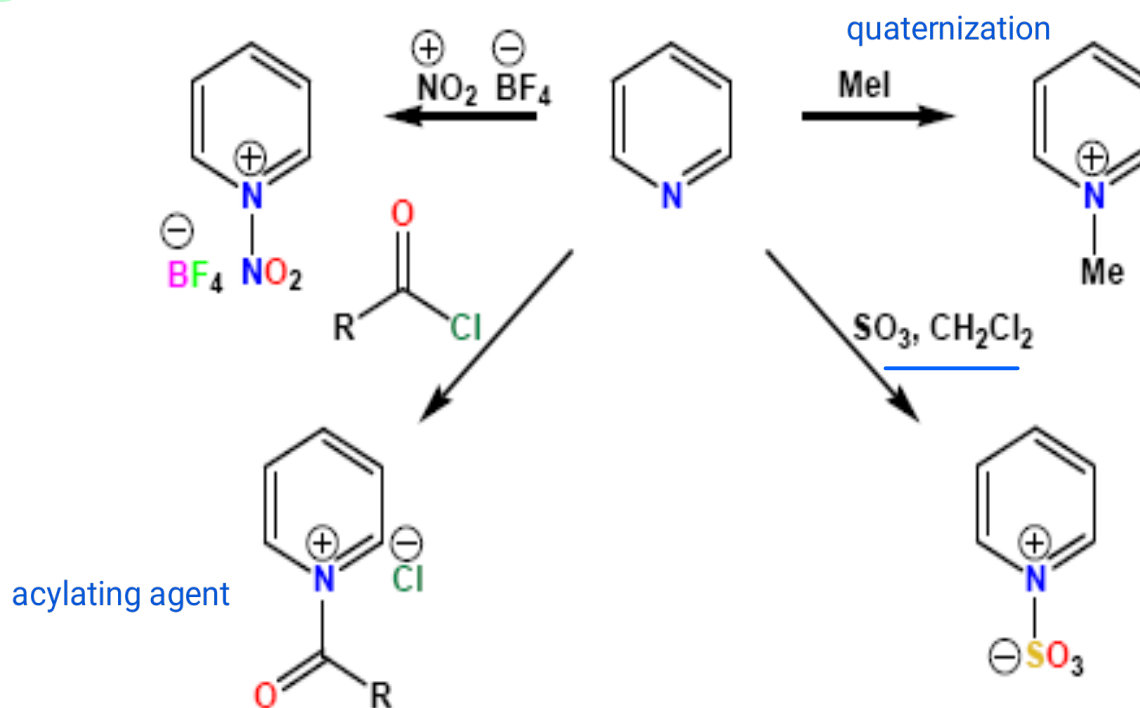
- Regiochemical control is even more pronounced in the case of pyridinium ions
- In both pyridine and pyridinium systems, β substitution is favoured but the reaction is slower than that of benzene
- Reaction will usually proceed through the small amount of the free pyridine available

23

• يكون التحكم الكيميائي الموضعي أكثر وضوحاً في حالة أيونات البيريدينيوم
 • في كل من أنظمة البيريدين والبيريدينيوم، يُفضل استبدال B ولكن التفاعل أبطأ من تفاعل البنزين
 • عادةً ما يسير التفاعل من خلال الكمية الصغيرة من البيريدين الحر المتاح

Pyridines – Electrophilic Reactions

N Substitution



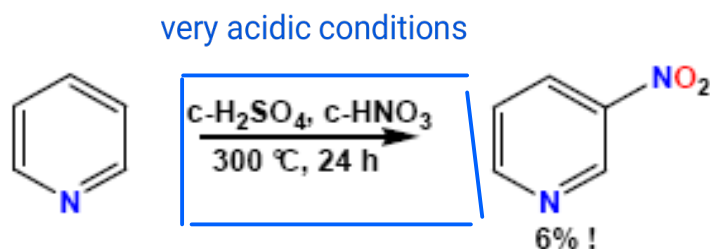
C Substitution

- Reaction at C is usually difficult and slow, requiring forcing conditions
- Friedel-Crafts reactions are not usually possible on free pyridines

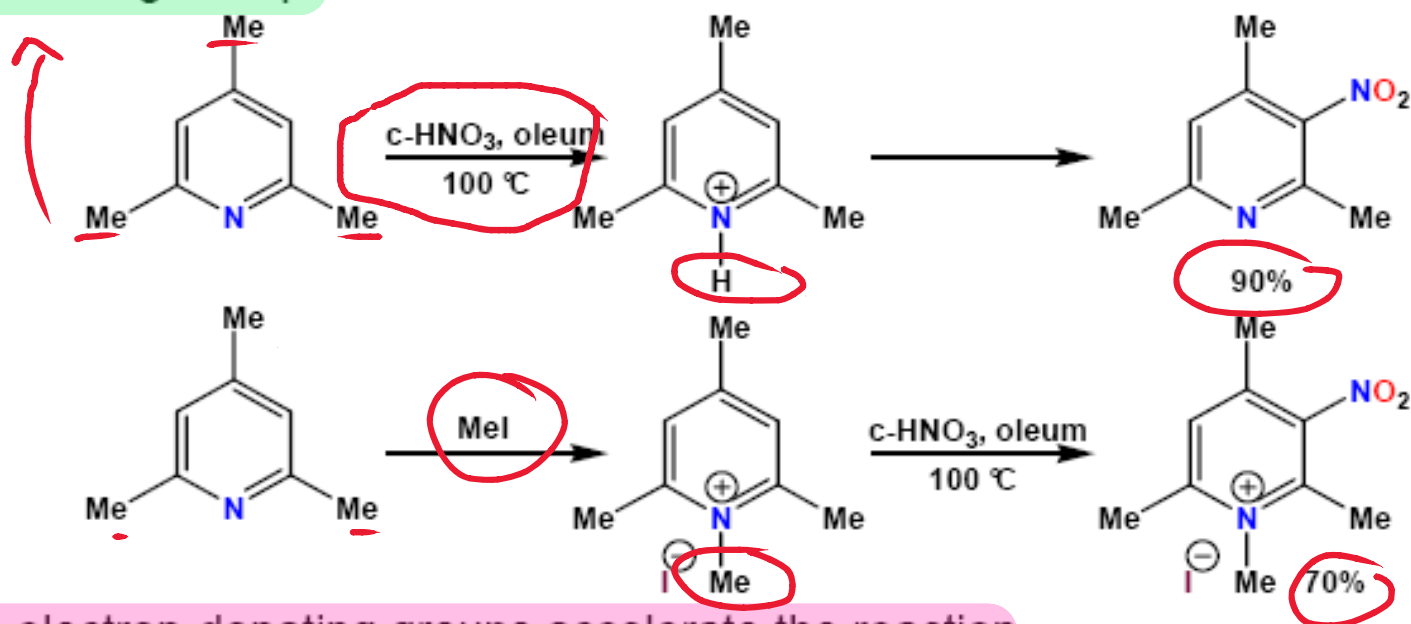
• التفاعل عند C عادة ما يكون صعبًا وبطيئًا، ويتطلب ظروفًا قاسية.
• تفاعلات فريدل-كرافتس غير ممكنة عادة على البيريدينات الحرة

Pyridines – Electrophilic Reactions

Nitration of Pyridine



Use of Activating Groups



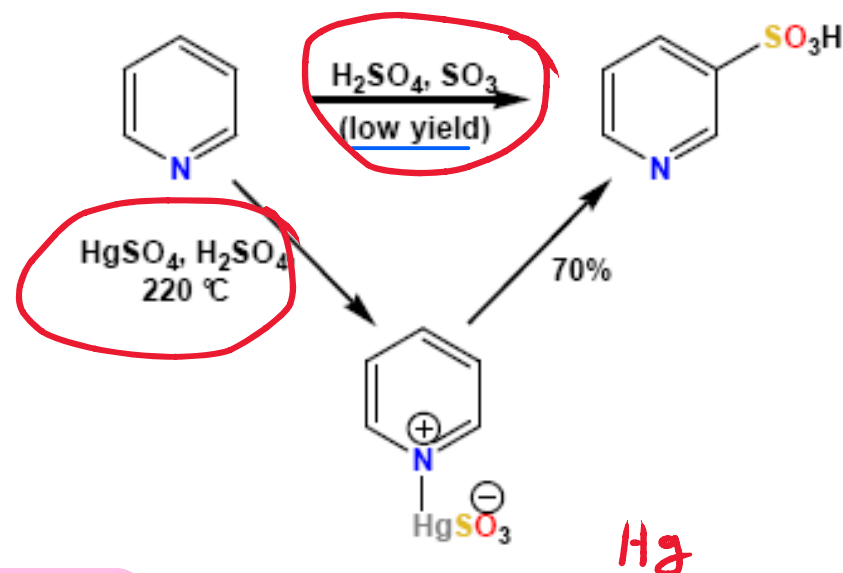
- Multiple electron-donating groups accelerate the reaction
- Both reactions proceed at similar rates which indicates that the protonation at N occurs prior to nitration in the first case

25

• تعمل مجموعات مانحة للإلكترونات متعددة على تسريع التفاعل
يحدث كلا التفاعلين بمعدلات متقاربة، مما يشير إلى أن البروتنة عند ذرة النيتروجين تحدث قبل النترة في الحالة الأولى

Pyridines – Electrophilic Reactions

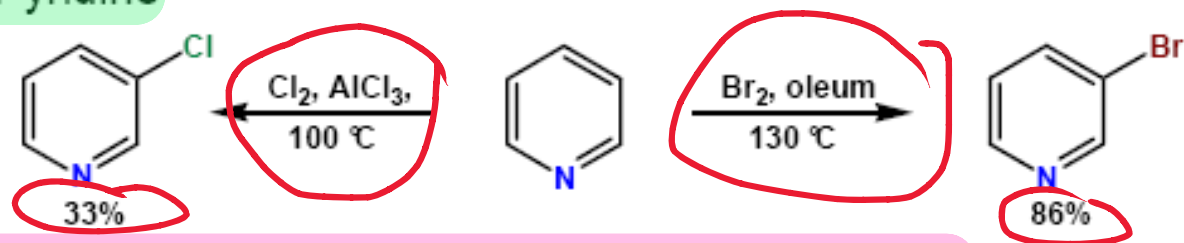
Sulfonation of Pyridine



- Low yield from direct nitration but good yield via a mercury intermediate

عائد منخفض من النترجة المباشرة ولكن عائد جيد عبر وسيط الزئبق

Halogenation of Pyridine

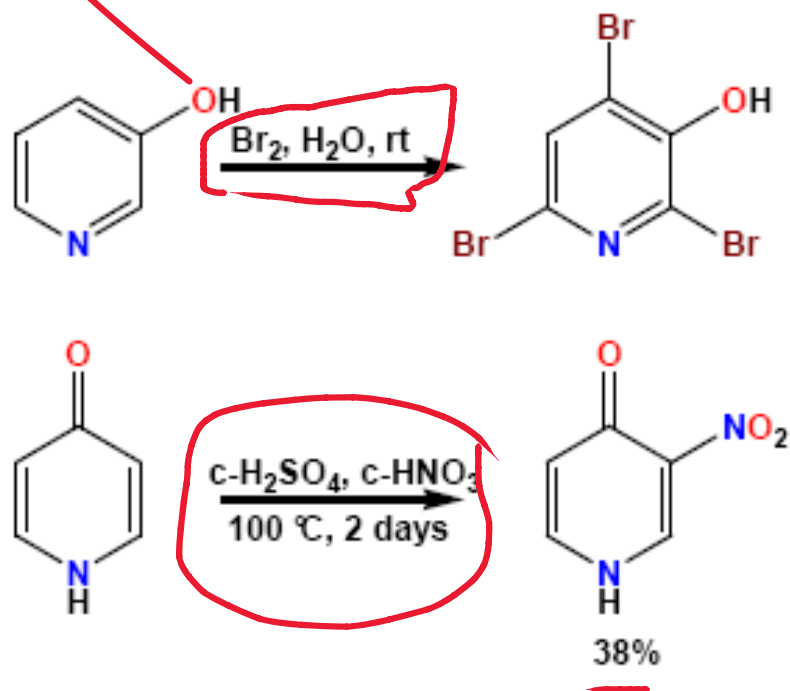


- Forcing reaction conditions are required for direct halogenation

• ظروف تفاعل قاسية مطلوبة للهجنة المباشرة

Oxy-Pyridines – Reactions

Electrophilic Substitution

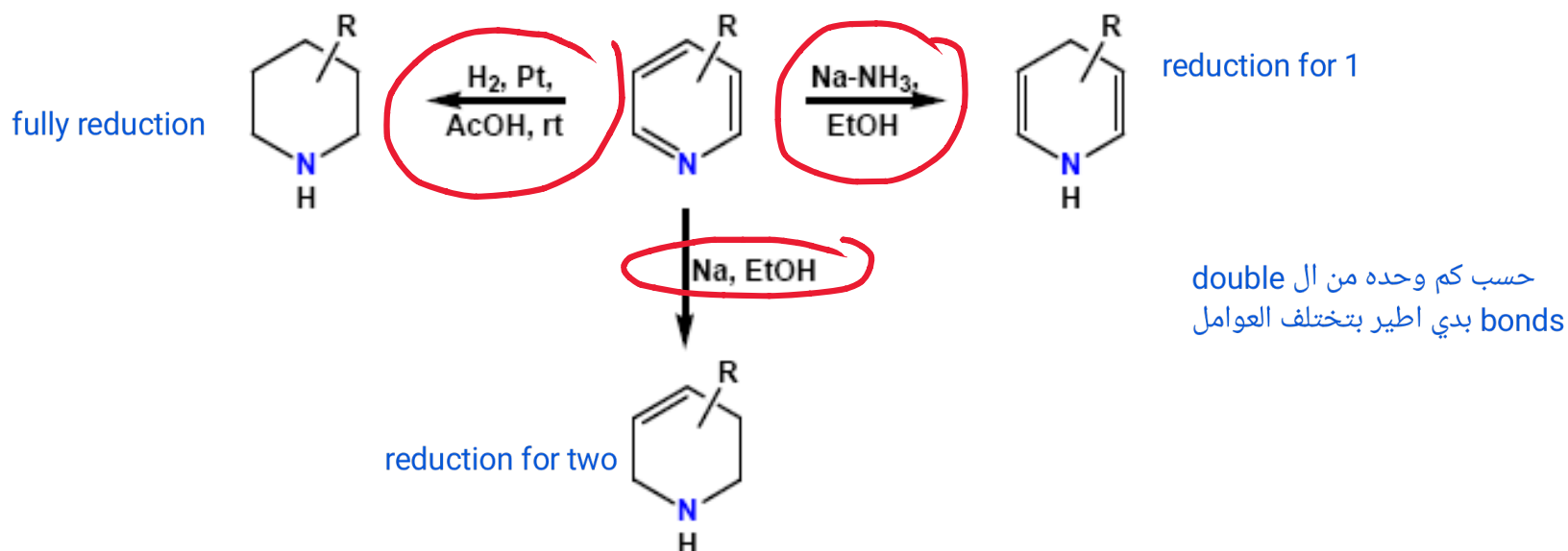


- Reactions such as halogenation, nitration, sulfonation etc. are possible
- *N* is much less basic than that in a simple pyridine
- Substitution occurs ortho or para to the oxygen substituent (cf. phenols)

• تفاعلات مثل الهلجنة، والنترجة، والسلفنة، إلخ، ممكنة.
• النيتروجين أقل قاعدية بكثير من ذلك الموجود في البيريدين البسيط
• يحدث الاستبدال في الموضع أورثو أو بارا بالنسبة لمستبدل الأكسجين (انظر الفينولات)

Pyridines – Reduction

Full or Partial Reduction of Pyridines



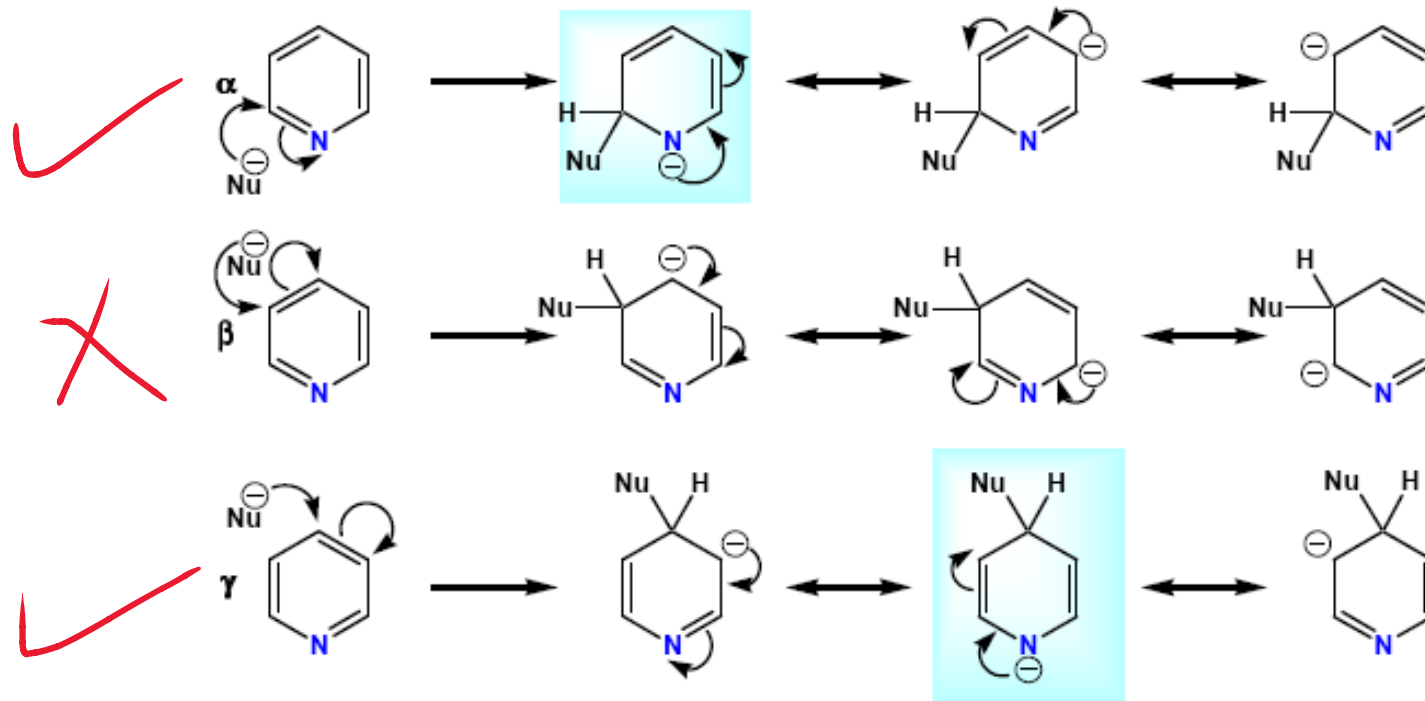
- Pyridines generally resist oxidation at ring carbon atoms and will often undergo side-chain oxidation in preference to oxidation of the ring
- Full or partial reduction of the ring is usually easier than in the case of benzene

• تقاوم البيريدينات عموماً الأكسدة عند ذرات الكربون الحلقية، وغالباً ما تخضع لسلسلة الجانبيه بدلاً من أكسدة الحلقة
• عادةً ما يكون الاختزال الكامل أو الجزئي للحلقة أسهل من حالة البنزين

Pyridines – Nucleophilic Reactions

Regiochemical Outcome of Nucleophilic Addition to Pyridines

النتيجة الكيميائية الموضعية للإضافة النيوكليوفيلية إلى البيريدينات

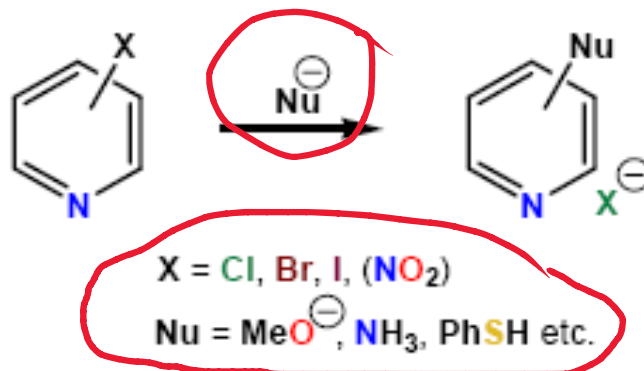


- Nitrogen acts as an electron sink
- β Substitution is less favoured because there are no stable resonance forms with the negative charge on N
- Aromaticity will be regained by loss of hydride or a leaving group, or by oxidation 28

• يعمل النيتروجين كمستقبل للإلكترونات
 • الاستبدال أقل تفضيلاً لأنه لا توجد أشكال رنين مستقرة مع الشحنة السالبة على N
 • يتم استعادة العطرية عن طريق فقدان الهيدريد أو مجموعة مغادرة، أو عن طريق الأكسدة

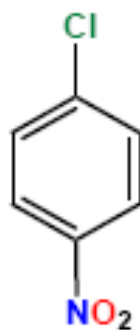
Pyridines – Nucleophilic Reactions

Nucleophilic Substitution



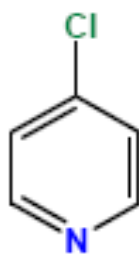
- Favoured by electron-withdrawing substituents that are also good leaving groups
- The position of the leaving group influences reaction rate ($\gamma > \alpha \gg \beta$)

- مفضل بواسطة البدائل الساحبة للإلكترونات والتي تعد أيضًا مجموعات مغادرة جيدة
- يؤثر موضع المجموعة المغادرة على معدل التفاعل ($\gamma > \alpha \gg \beta$)

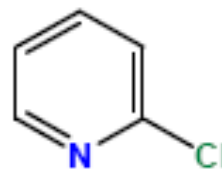


Relative rate

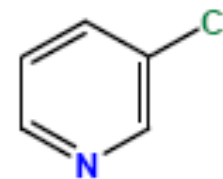
80



40



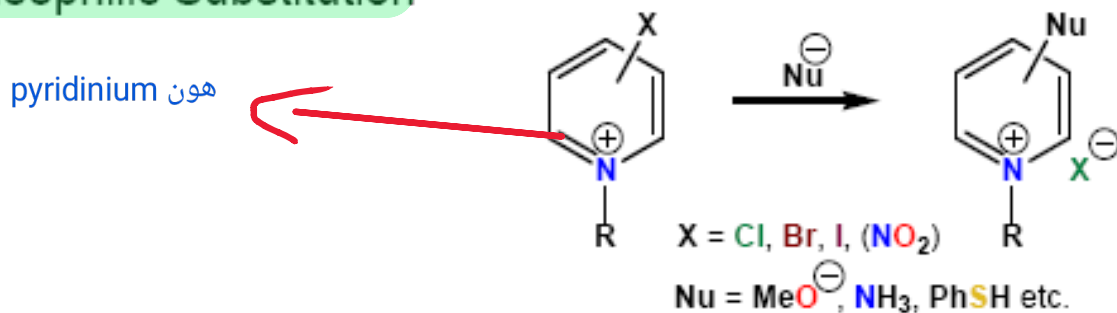
1



3×10^{-4}

Pyridinium Ions – Nucleophilic Reactions

Nucleophilic Substitution



- Conversion of a pyridine into the pyridinium salt greatly accelerates substitution
- Substituent effects remain the same ($\alpha, \gamma \gg \beta$) but now $\alpha > \gamma \gg \beta$

• تحويل البيريدين إلى ملح البيريدينيوم يُسرّع الاستبدال بشكل كبير. • تظل تأثيرات المستبدل كما هي $a > \gamma$ ولكن الآن $a, \gamma \gg \beta$

