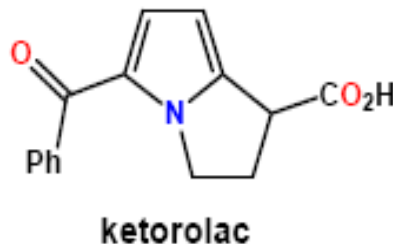


PI-EXCESSIVE RING SYSTEMS

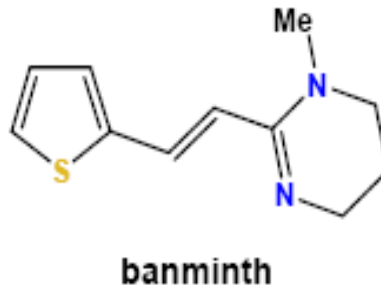


- Ranitidine (Zantac®, GSK) is one of the biggest selling drugs in history. It is an H₂-receptor antagonist and lowers stomach acid levels – used to treat stomach ulcers



• يُعد الرانيتيدين (زانتاك®, GSK) أحد أكثر الأدوية مبيعًا في التاريخ. وهو مضاد لمستقبلات H₂، ويخفض مستويات حمض المعدة - ويُستخدم لعلاج قرحة المعدة

- Ketorolac (Toradol®, Roche) is an analgesic and anti-inflammatory drug

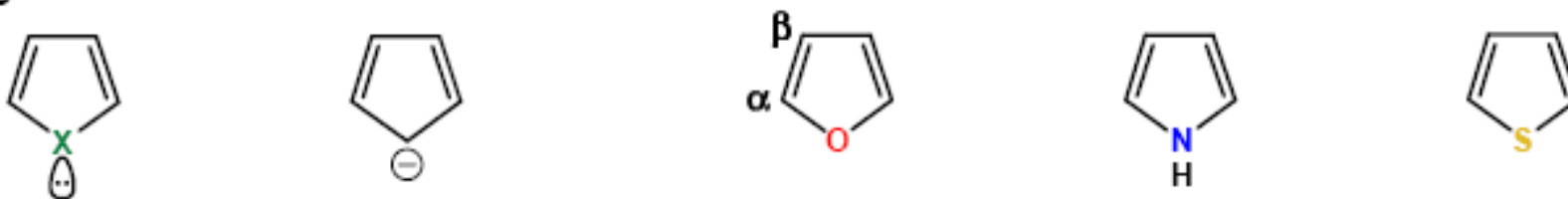


• يُعد الكيتورولاك (تورادول®, روش) مسكنًا ومضادًا للالتهابات

- Pyrantel (Banminth®, Phibro) is an anthelmintic agent and is used to treat worms in livestock

Furans, Pyrroles and Thiophenes – Structure

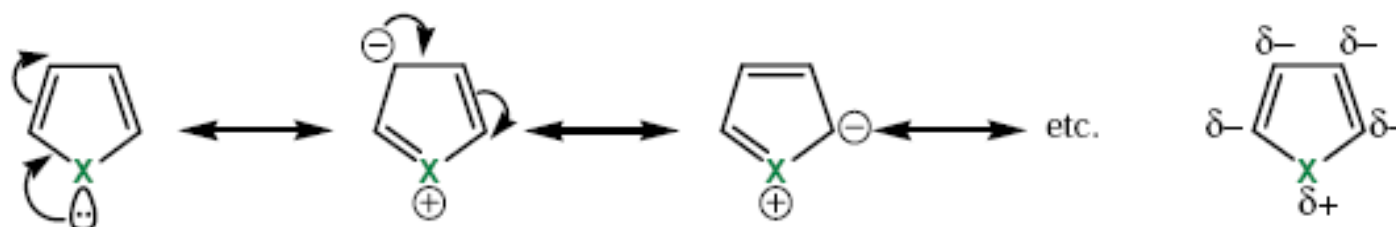
Structure



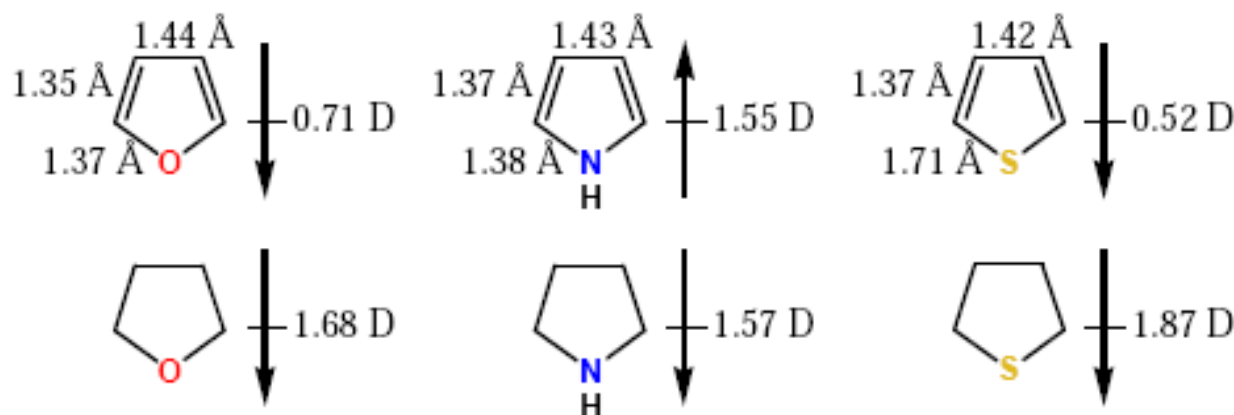
- 6 π electrons, planar, aromatic, isoelectronic with cyclopentadienyl anion

• 6 إلكترونات، مستوي، عطري، متساوي الإلكترونات مع أنيون سيكلوبنتادينيل

Resonance Structures



- Electron donation into the ring by resonance but inductive electron withdrawal



• تبرع الإلكترونات إلى الحلقة عن طريق الرنين ولكن سحب الإلكترونات بالحث

- O and S are more electronegative than N and so inductive effects dominate

• الأكسجين والكبريت أكثر كهروسلبية من النيتروجين، وبالتالي تسود التأثيرات الحثية

Chemical Properties of Pyrroles

Electrophilic Substitution.

- *A significant feature of the pi excessive* ring systems is that they are highly reactive to electrophilic species

a significant feature of the pi excessive ring system is that they are highly reactive to electrophilic species

بس عشانها مو واضح

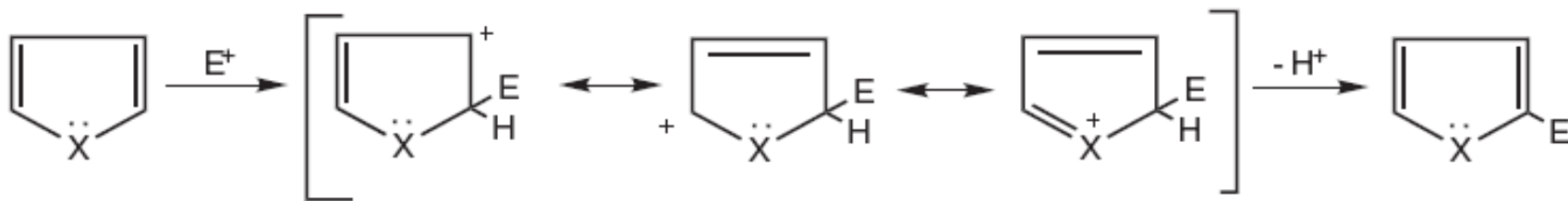
species, totally unlike the pi-deficient rings.

The reactivity is greater than that of benzene and is in roughly the same range as found for benzenes bearing electron releasing groups as in aniline.

التفاعل أكبر من تفاعل البنزين، ويقع تقريبا في نفس نطاق التفاعل الموجود في البنزينات التي تحمل مجموعات مانحة للإلكترونات كما هو الحال في الأنيلين.

As a result, many useful substitution reactions are known for these heterocycles.

ونتيجة لذلك، تُعرف العديد من تفاعلات الاستبدال المفيدة لهذه الحلقات غير المتجانسة.



Scheme 7.2

- For all three heterocycles, electrophilic attack

is

• بالنسبة لجميع الحلقات غير المتجانسة الثلاث، الهجوم المحب للإلكترونات

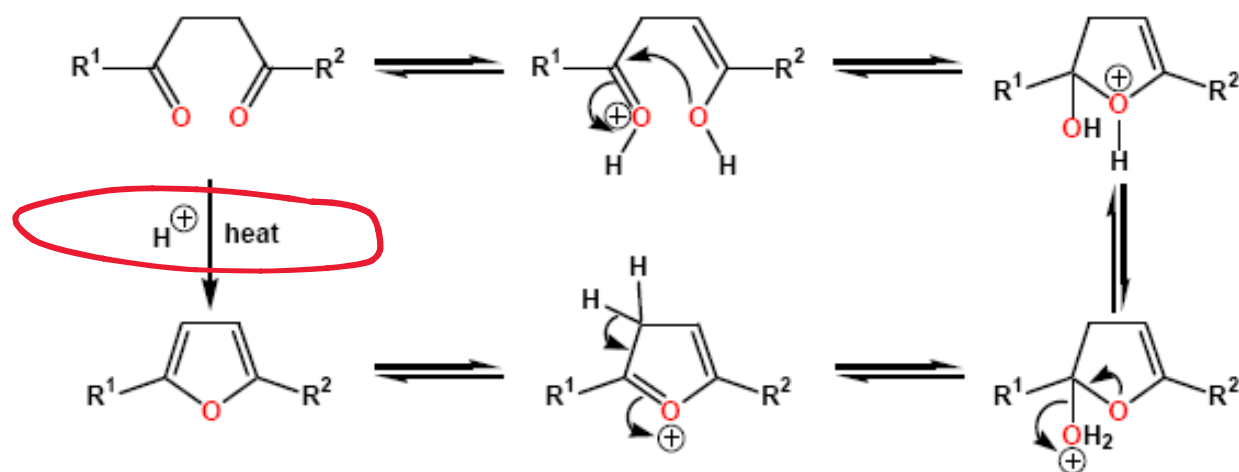
مفضل على ذرة الكربون ألفا للحلقة. يؤدي الهجوم على هذا الموضع إلى وسيط يمكن تشتيت شحنته الموجبة إلى جميع مواضع الحلقة الأخرى، وتشتت الشحنة بالطبع هو تأثير استقرار معروف. يظهر تشتت الشحنة في المخطط 7.2

favored at the alpha carbon of the ring. An attack at this position leads to an intermediate whose positive charge can be dispersed to all other ring positions; charge dispersal of course is a well-known stabilizing effect. The charge dispersal is shown in Scheme 7.2 with the use of resonance

structures.

Furans – Synthesis

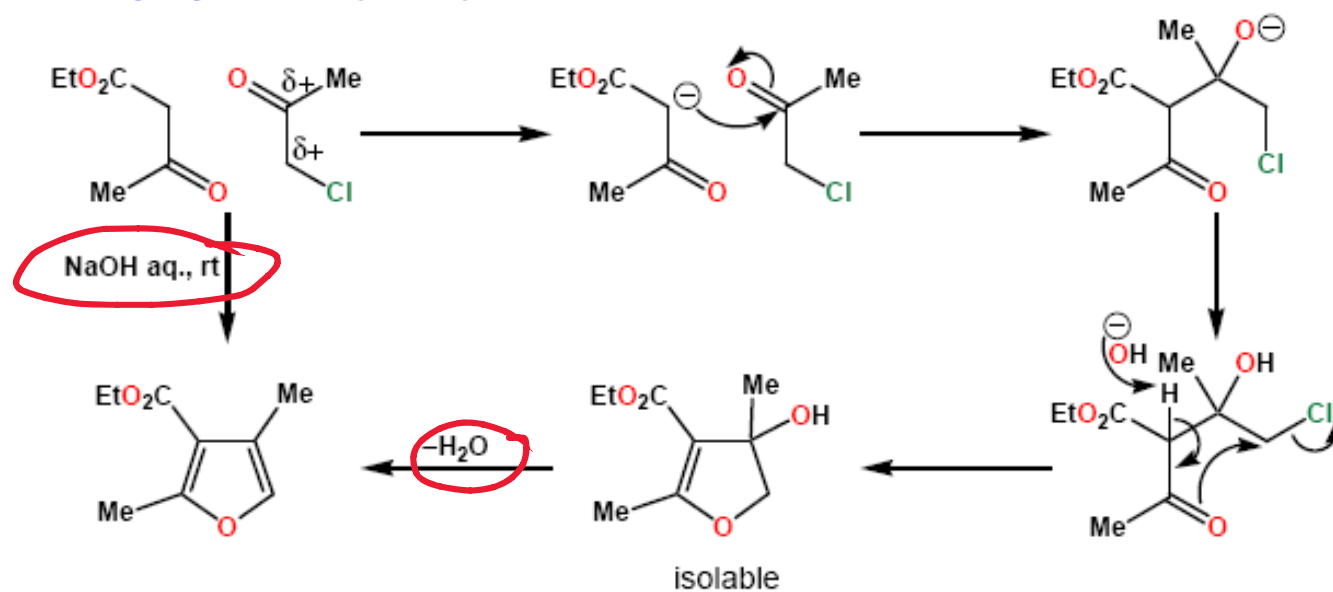
Paal Knorr Synthesis



- The reaction is usually reversible and can be used to convert furans into 1,4-diketones
- A trace of acid is required – usually TsOH (*p*-MeC₆H₄SO₃H)

عادةً ما يكون التفاعل قابلاً للانعكاس ويمكن استخدامه لتحويل الفيوران إلى 1,4-ثنائي الكيتونات.
 • يلزم وجود كمية ضئيلة من الحمض - عادةً حمض التولوين سلفونيك (*p*-MeC₆H₄SO₃H)

Feist-Benary Synthesis ("3+2")



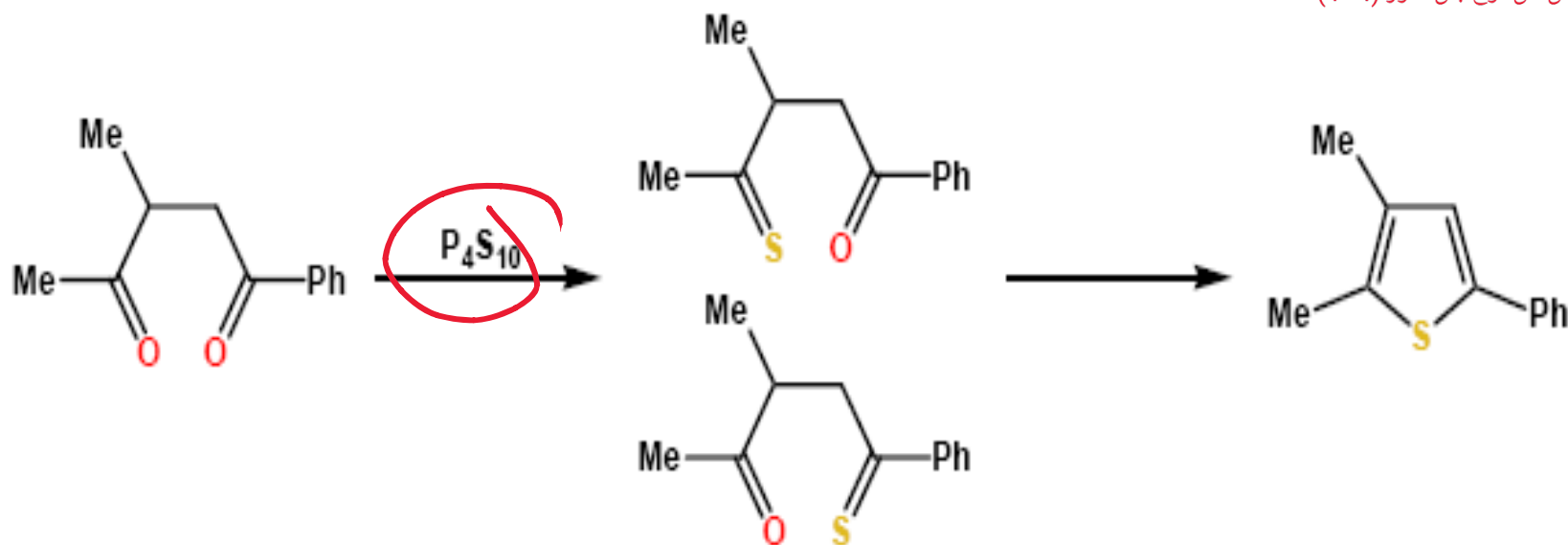
- The product prior to dehydration can be isolated under certain circumstances
- Reaction can be tuned by changing the reaction conditions

• يمكن عزل المنتج قبل التجفيف في ظل ظروف معينة
 • يمكن ضبط التفاعل عن طريق تغيير ظروف التفاعل

Thiophenes – Synthesis

Synthesis of Thiophenes by Paal Knorr type reaction (“4+1”)

تخليق الثيوفينات بواسطة
تفاعل من نوع بال كنور (1+4)

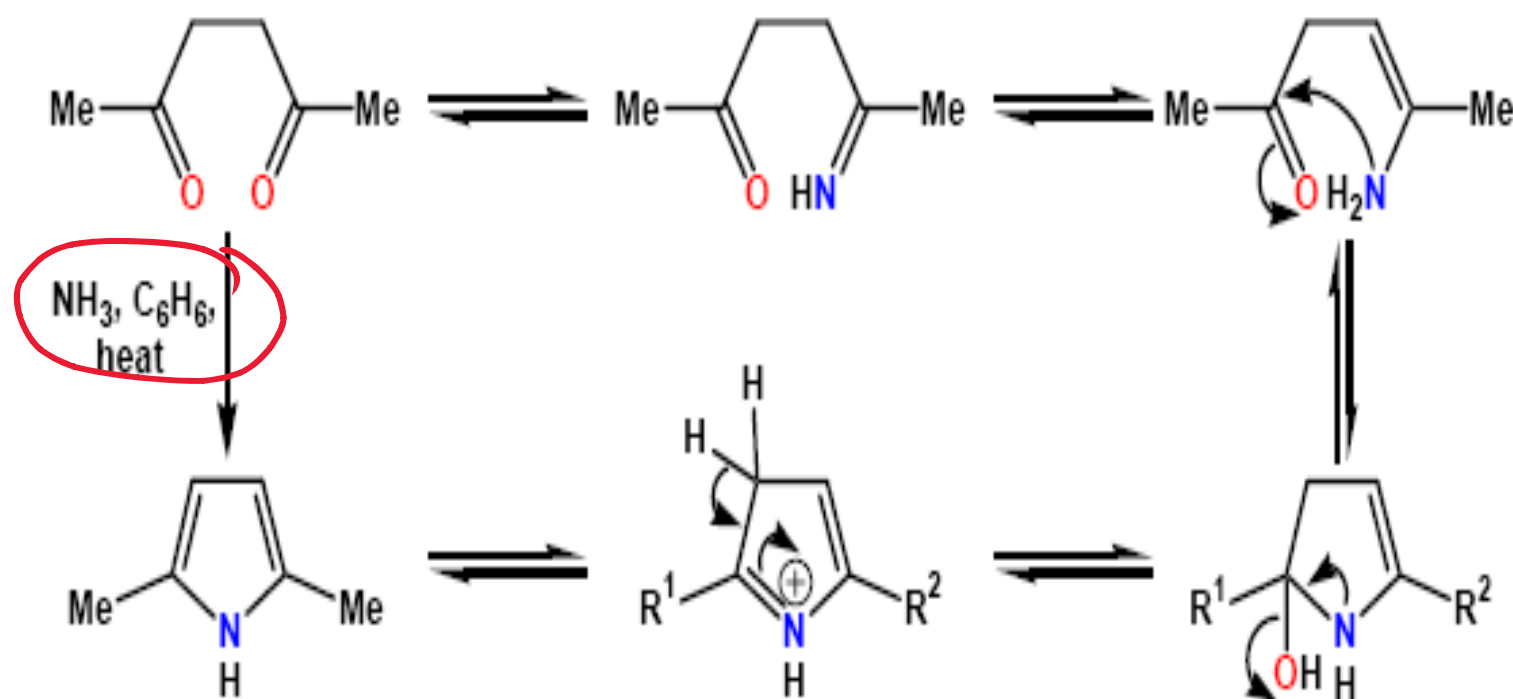


- Reaction might occur *via* the 1,4-bis-thioketone

• قد يحدث التفاعل عبر 1,4-ثنائي ثيوكيتون

Pyrroles – Synthesis

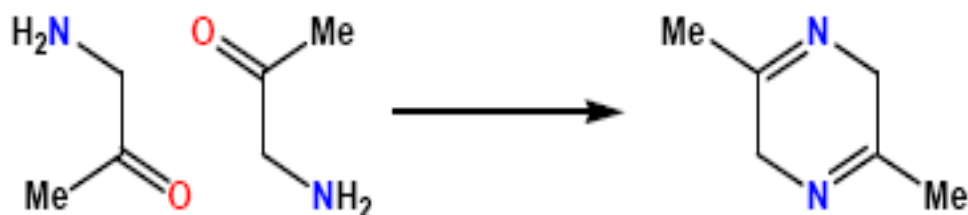
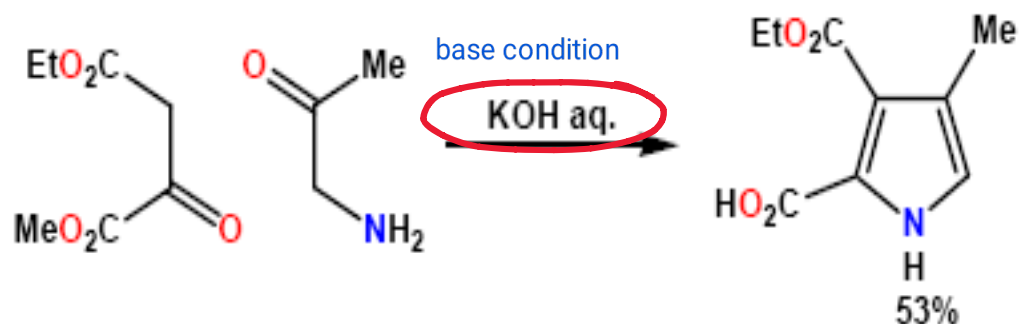
Paal Knorr Synthesis (“4+1”)



- Ammonia or a primary amine can be used to give the pyrrole or *N*-alkyl pyrrole

Pyrroles – Synthesis

Knorr Pyrrole Synthesis ("3+2")

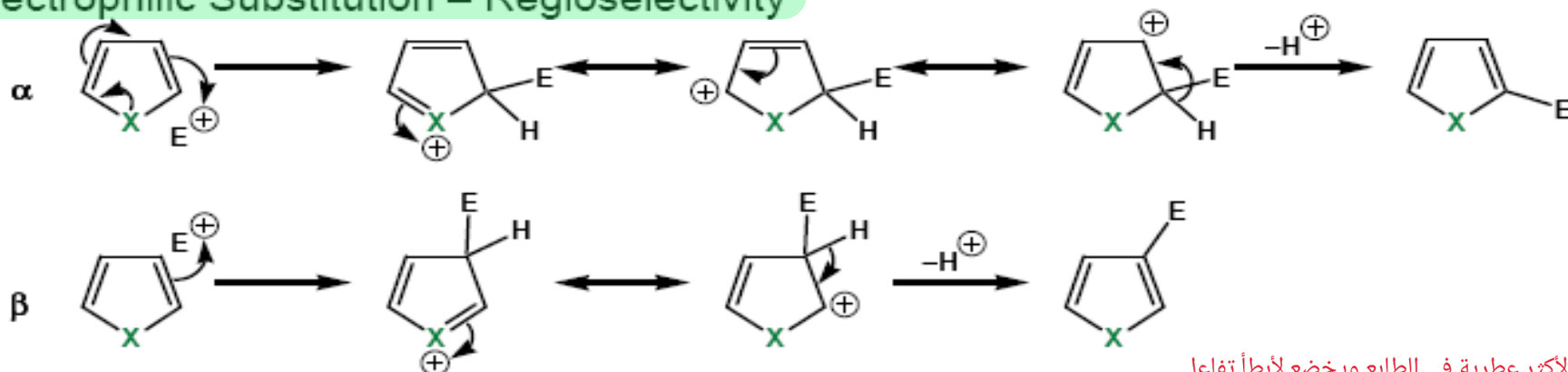


- Use of a **free amino ketone** is problematic – dimerisation gives a **dihydropyrazine**

• استخدام أمينو كيتون حر يمثل مشكلة - التماثل يعطي ثنائي هيدروبيرازين

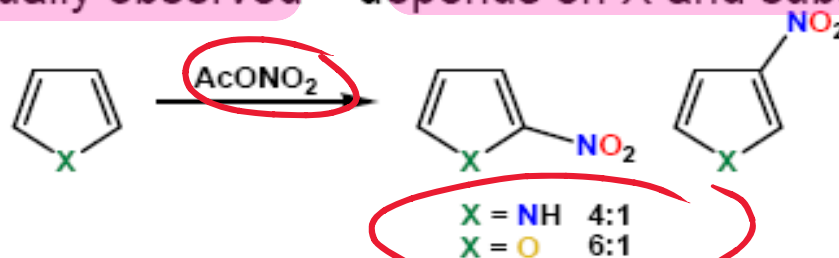
Furans, Pyrroles Thiophenes – Electrophilic Substitution

Electrophilic Substitution – Regioselectivity



• الغيوفين هو الأكثر عطرية في الطابع ويخضع لأبطأ تفاعل
• يتفاعل البيرول والفيوران في ظل ظروف معتدلة للغاية

- Pyrrole > furan > thiophene > benzene
- Thiophene is the most aromatic in character and undergoes the slowest reaction
- Pyrrole and furan react under very mild conditions
- α -Substitution favoured over β -substitution more resonance forms for intermediate and so the charge is less localised (also applies to the transition state)
- Some β -substitution usually observed – depends on X and substituents

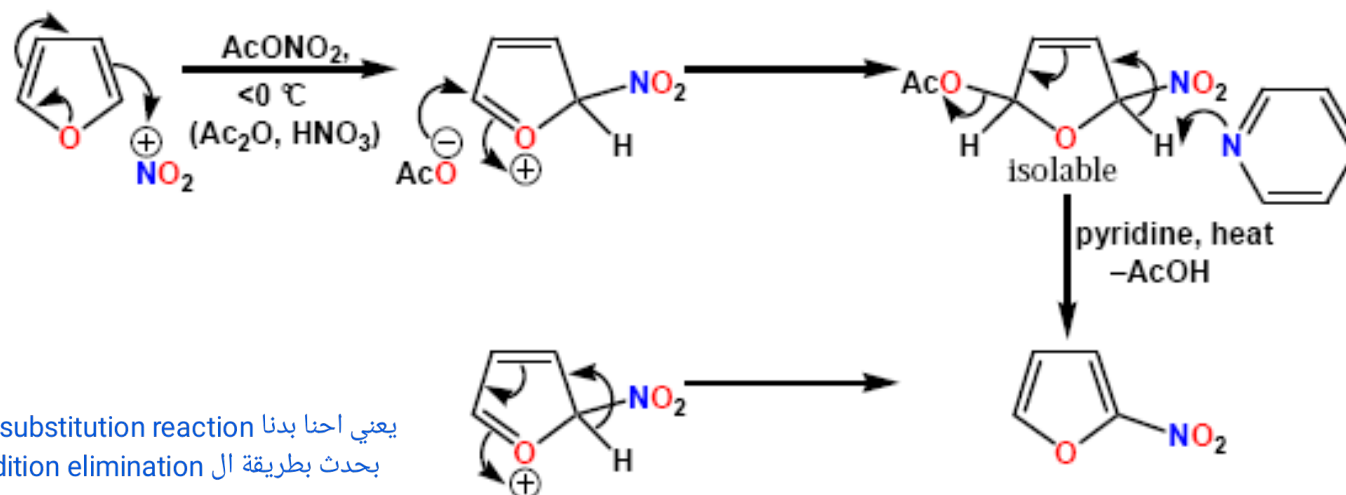


يعني بنفضل الفا لانه في عندها
intermediates 3 بينما بيتا
عندها 2 يعني لما يكون عندها 3
معناته الشحنة توزعت اكثر

• يُفضل الاستبدال ألفا على الاستبدال بيتا، حيث تتشكل المزيد من أشكال الرنين للوسيط، وبالتالي تكون الشحنة أقل
توضعا (ينطبق أيضا على الحالة الانتقالية) • عادةً ما يُلاحظ بعض الاستبدال بيتا - يعتمد على X والمستبدلات

NO_2 Furans – Electrophilic Substitution

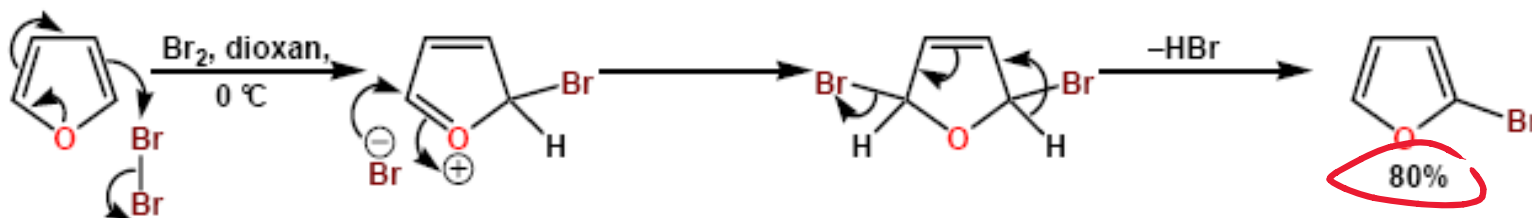
Nitration of Furans



يعني احنا بدنا substitution reaction بس هو بقلنا انه كمان
بحدث بطريقة ال addition elimination عشان هيك بقلنا

- Nitration can occur by an addition-elimination process
- When NO_2BF_4 is used as a nitrating agent, the reaction follows usual mechanism

Bromination of Furans



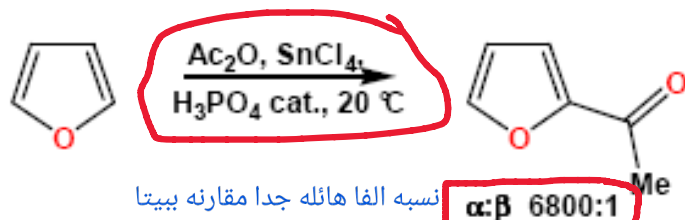
• يمكن أن تحدث النترجة من خلال عملية إضافة-إزالة
• عند استخدام NO_2BF_4 ، كعامل نترجة، يتبع التفاعل الآلية المعتادة

- Furan reacts vigorously with Br_2 or Cl_2 at room temp. to give polyhalogenated products
- It is possible to obtain 2-bromofuran by careful control of temperature

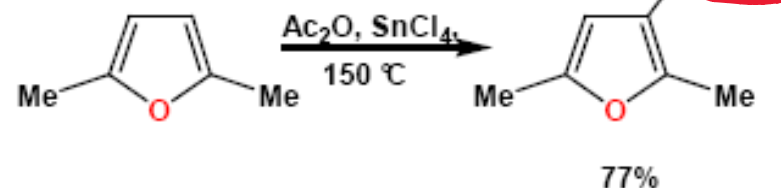
• يتفاعل الفيوران بقوة مع Br_2 أو Cl_2 في درجة حرارة الغرفة لإعطاء منتجات متعددة الهالوجينات.
• من الممكن الحصول على 2-بروموفوران عن طريق التحكم الدقيق في درجة الحرارة

Furans – Electrophilic Substitution

Friedel-Crafts Acylation of Furan

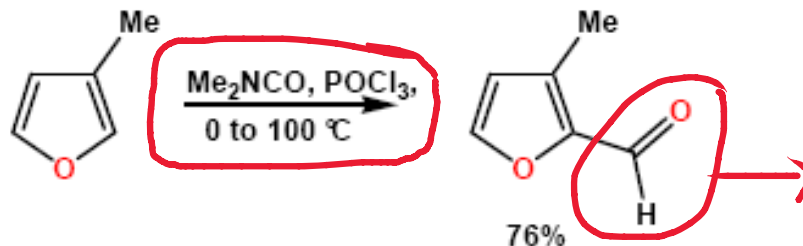


طيب انا مثلا بدي بيتا شو اعمل بروح بضيف blocking groups يعني بحطهم على مواقع الفا وبالتالي ما يكون عندنا فاضي غير بيتزا



- Blocking groups at the α positions and high temperatures required to give β acylation

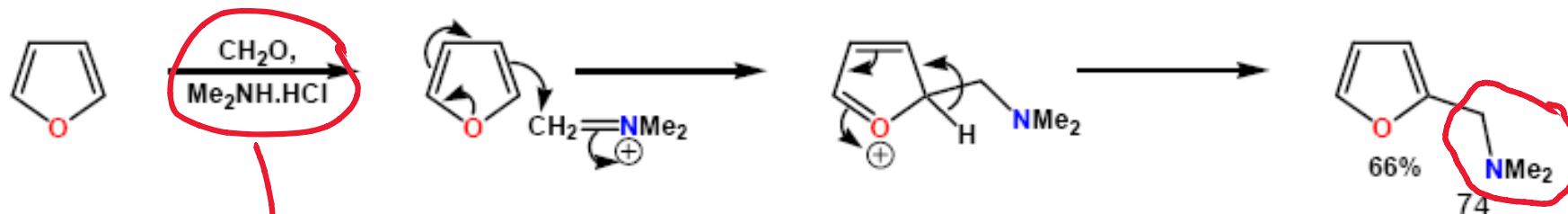
Vilsmeier Formylation of Furan



مجموعات حجب في المواضع α ودرجات حرارة عالية مطلوبة لإعطاء أسيلة B

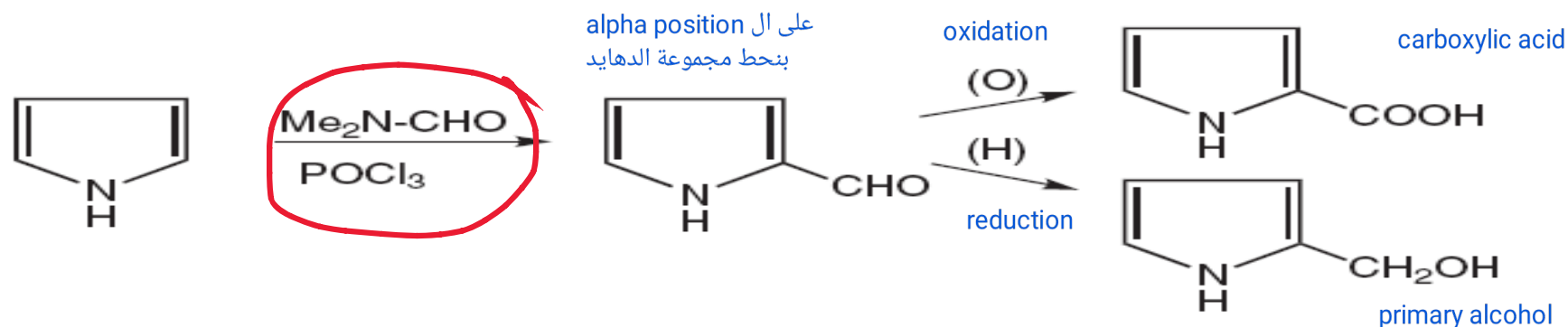
هذا التفاعل بضيف لنا aldehyde على α ال

Mannich Reaction of Furans



نستخدم formal aldehyde مع secondary amine

صار عليه tertiary amine



Scheme 7.7

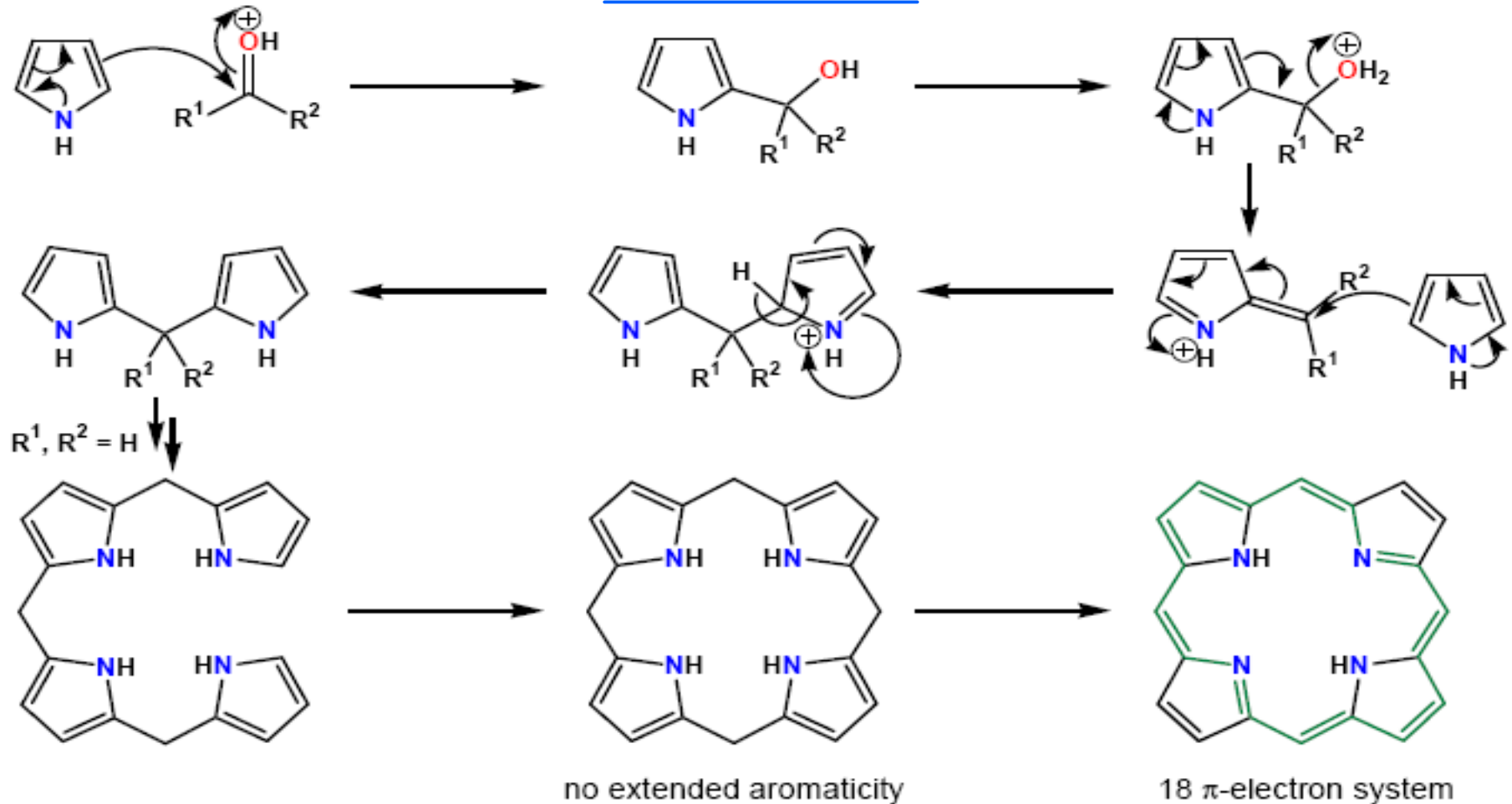
فوق كنا نحكي عن ال furan اما هون بدنا نطبقه على ال pyrrole

Vilsmeier–Haack Formylation with N,N-Dimethylformamide. In the presence of phosphorus oxychloride (POCl_3), the —CHO group of N,N-dimethylformamide can be attached to the pyrrole ring (Scheme 7.7). This is a highly useful process for the synthesis of pyrrole aldehydes, which are precursors of pyrrole acids by oxidation, of pyrrol carbinols by reductions with LiAlH_4 , and of other products (Scheme 7.7).

فيلسمير هاك فورميليشن مع N,N-ثنائي ميثيل فورماميد. في وجود أوكسي كلوريد الفوسفور (POCl_3)، يمكن ربط مجموعة —CHO من N,N-ثنائي ميثيل فورماميد بحلقة البيرول (المخطط 7.7). هذه عملية مفيدة للغاية لتخليق ألدهيدات البيرول، وهي سلائف لأحماض البيرول عن طريق الأكسدة، وكاربينولات البيريل عن طريق الاختزال باستخدام LiAlH_4 ، ومنتجات أخرى (المخطط 7.7).

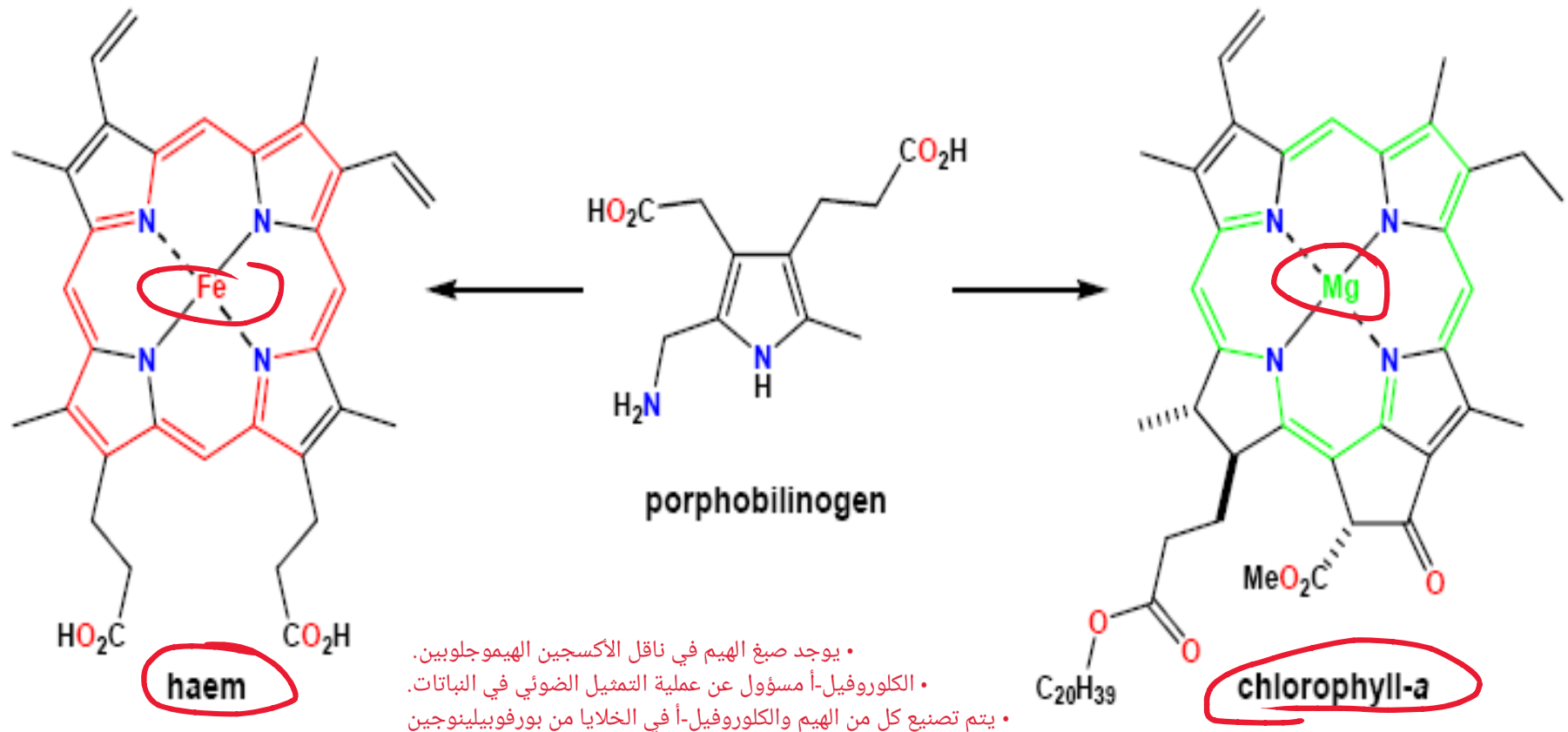
Pyrroles – Porphyrin Formation

pyrrole with secondary alcohol



- The extended aromatic 18 π -electron system is more stable than that having four isolated aromatic pyrroles

Porphyrin Natural Products



- The pigment haem is found in the oxygen carrier haemoglobin
- Chlorophyll-a is responsible for photosynthesis in plants
- Both haem and chlorophyll-a are synthesised in cells from porphobilinogen

Basic and Acidic Properties of Pyrroles.

- *The low electrodensity at nitrogen in pyrroles make them weak bases (for pyrrole, K_b about 10^{-17} ; cf. to noncyclic amines at about 10^{-5}),*

• انخفاض كثافة الإلكترونات على النيتروجين في البيرولات يجعلها قواعد ضعيفة (بالنسبة للبيرولات، K_b حوالي 10^{-17} ، مقارنة بالأمينات غير الحلقية عند حوالي 10^{-5}).

- *it is not possible to make salts of pyrroles with aqueous acids.*

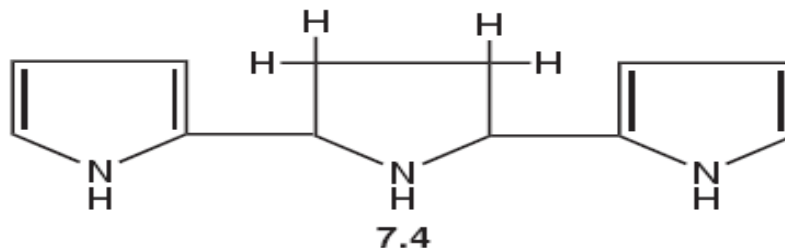
لا يمكن تكوين أملاح البيرولات مع الأحماض المائية.

- In fact, as will be shown next, **protonation takes place on carbon, not on nitrogen.**

• في الواقع، كما سيتبين لاحقًا، يحدث البروتنة على الكربون، وليس على النيتروجين.

- **pyrroles do not form quaternary salts with alkylating agents, or amine oxides with peroxy compounds**

• لا تُكوّن البيرولات أملاحًا رباعية مع عوامل الألكلة، ولا أكاسيد الأمين مع



• عند تسخين البيرول مع أحماض قوية، يتكون مركب بلوري

- When pyrrole is heated with strong acids, a crystalline compound is
- formed that contains three pyrrole units. Its structure has been established as 7.4. Strong acids can also cause the undesirable formation

يحتوي على ثلاث وحدات بيرول. تم تحديد بنيته على أنها 7.4. يمكن للأحماض القوية أيضًا أن تسبب تكوين منتجات بوليمرية غير مرغوب فيها من البيرول.

of polymeric products from pyrrole.
These processes depend on the protonation of carbon of the ring, not of nitrogen.

تعتمد هذه العمليات على بروتنة ذرة الكربون في الحلقة، وليس ذرة النيتروجين.

Benzo Derivatives of Pyrroles

(Indoles) benzene+ pyrrole

- The indole family is one of the most important of all heterocyclic families, and the chemistry of this system is vast.

• تعد عائلة الإندول واحدة من أهم عائلات المركبات الحلقية غير المتجانسة، وكيمياء هذا النظام واسعة النطاق.

- Many natural products and synthetic medicinals contain this nucleus.

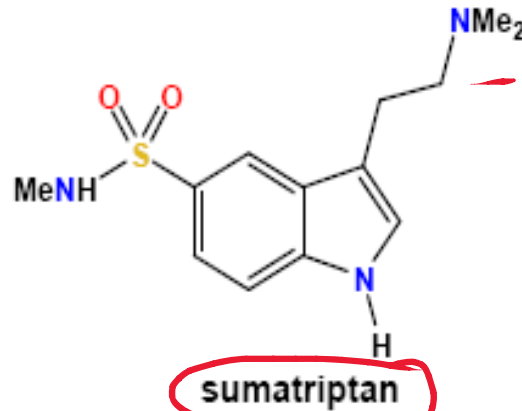
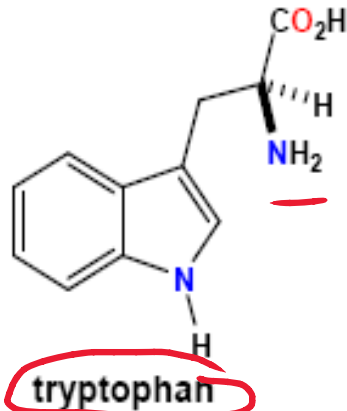
تحتوي العديد من المنتجات الطبيعية والأدوية الاصطناعية على هذه النواة.

- Electrophilic substitutions occur readily with an attack on the electron-rich pyrrole moiety rather than the benzene ring. The 3-position is entered in preference to the 2-position, but if the 3- position is blocked , substitution occurs at 2- position

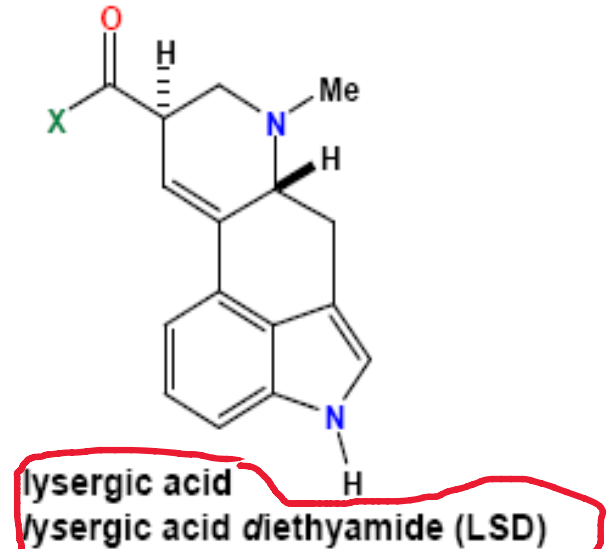
تحدث الاستبدالات المحبة للإلكترونات بسهولة مع هجوم على مجموعة البيرول الغنية بالإلكترونات بدلاً من حلقة البنزين. يتم إدخال الموضع 3 بدلاً من الموضع 2، ولكن إذا كان 3-

Indoles – Bioactive Indoles

زي ما احنا شايفين انه بفضل ال position-3

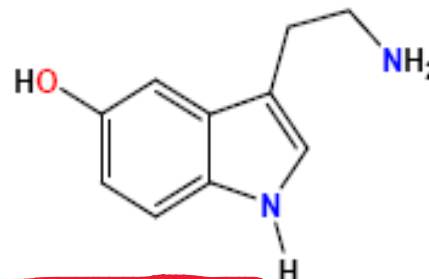


X = OH
X = NEt₂



- Tryptophan is one of the essential amino acids and a constituent of most proteins
- Sumatriptan (Imigran®, GSK) is a drug used to treat migraine and works as an agonist for 5-HT receptors for in the CNS
- LSD is a potent psychoactive compound which is prepared from lysergic acid, an alkaloid natural product of the ergot fungus

• LSD هو مركب نفسي قوي يتم تحضيره من حمض الاليسرجيك، وهو قلويد منتج طبيعي من فطر الإرغوت

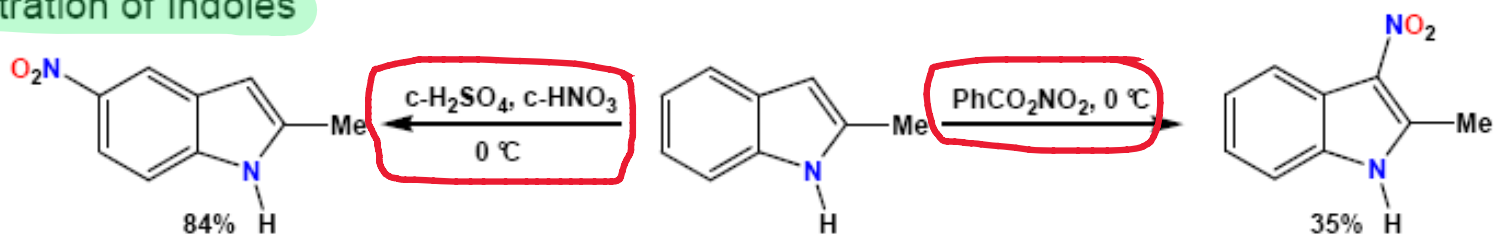


5-hydroxytryptamine (serotonin)

• التربتوفان هو أحد الأحماض الأمينية الأساسية ومكون لمعظم البروتينات.
• سوماتريبتان (إيميگران®، GSK) هو دواء يستخدم لعلاج الصداع النصفي ويعمل كمحفز لمستقبلات HT-5 في الجهاز العصبي المركزي

Indoles – Electrophilic Substitution

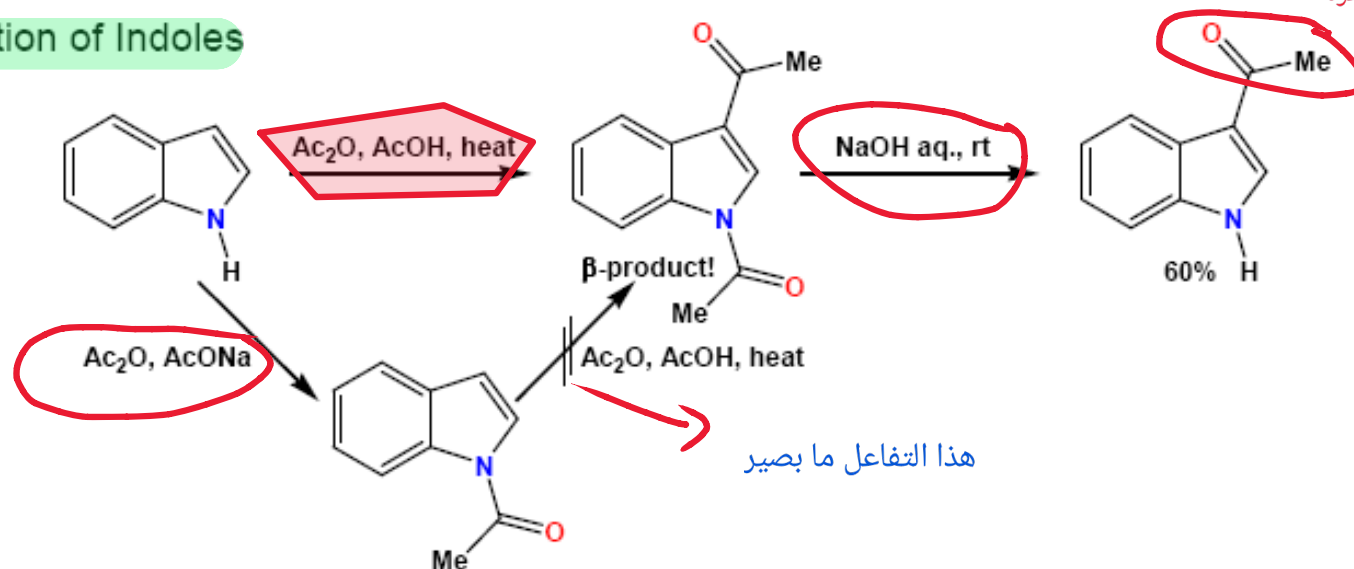
Nitration of Indoles



- Polymerisation occurs when there is no substituent at the 2-position
- Halogenation is possible, but the products tend to be unstable

• تحدث البلمرة عندما لا يكون هناك بديل في الموضع 2 .
• الهلجنة ممكنة، لكن المنتجات تميل إلى أن تكون غير مستقرة

Acylation of Indoles

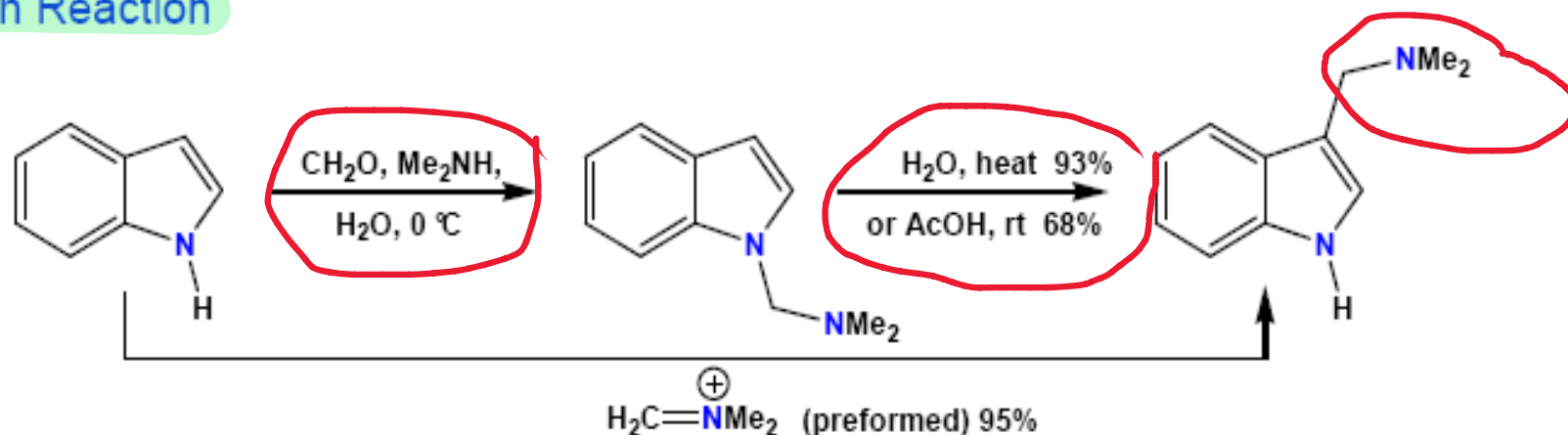


- Acylation occurs at C before N because the N-acylated product does not react

• تحدث عملية الأسيلة عند ذرة الكربون قبل ذرة النيتروجين لأن الناتج الفأسل عند ذرة النيتروجين لا يتفاعل

Indoles – Electrophilic Substitution

Mannich Reaction

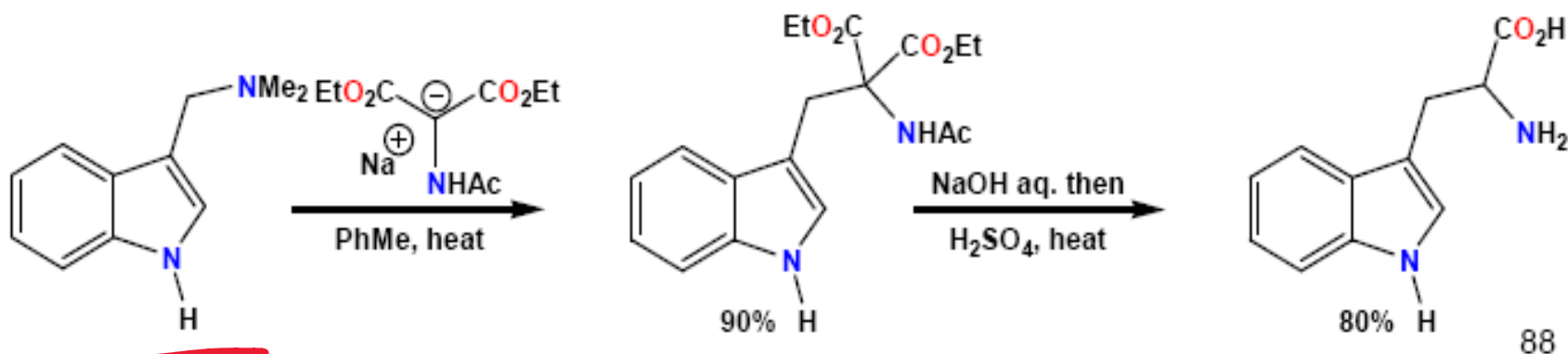


• تفاعل مفيد جدًا لتخليق الإندولات المستبدلة في الموضع 3

- A very useful reaction for the synthesis of 3-substituted indoles
- The product (gramine) can be used to access a variety of other 3-substituted indoles

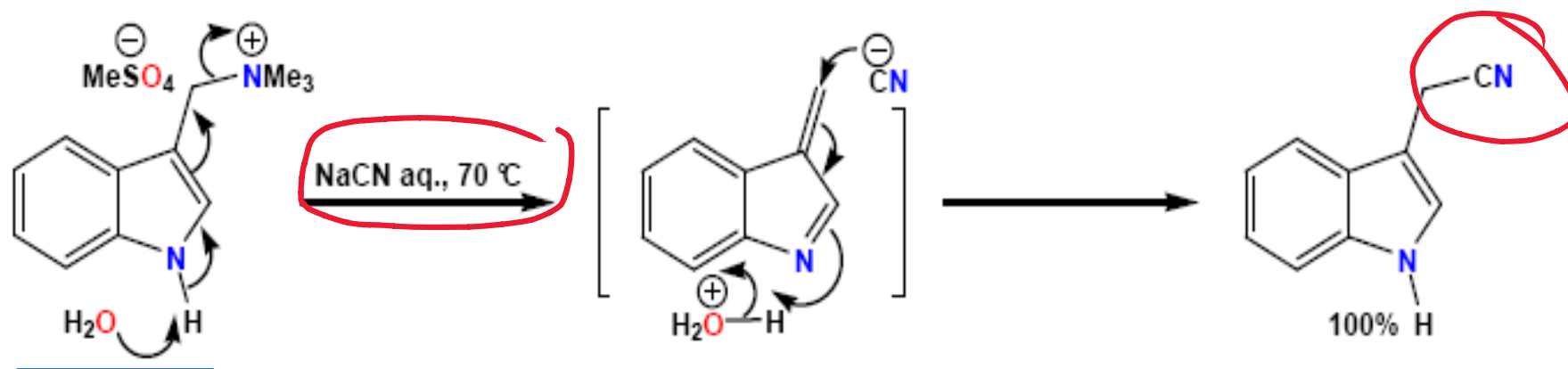
يمكن استخدام الناتج (الجرامين) للوصول إلى مجموعة متنوعة من الإندولات الأخرى المستبدلة في الموضع 3

Synthesis of Tryptophan from Gramine



Indoles – Electrophilic Substitution

Synthesis of Other 3-Substituted Indoles from Gramine



• يمكن تعديل مجموعة النيتريل لإعطاء وظائف مفيدة أخرى

- The nitrile group can be modified to give other useful functionality

