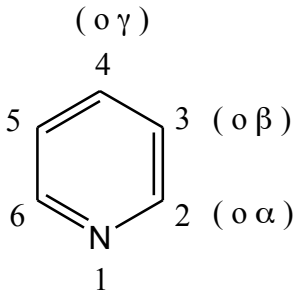
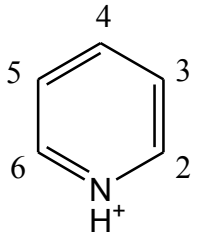
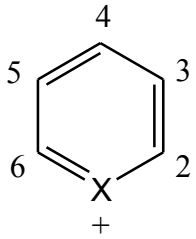
Composti Eterociclici aromatici esatomici



piridina

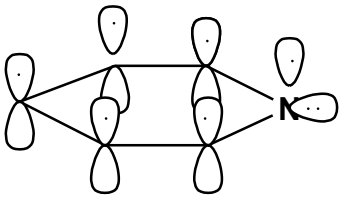


ione piridinio



X = O: **ione pirillio**

X = S: **ione tiopirillio**



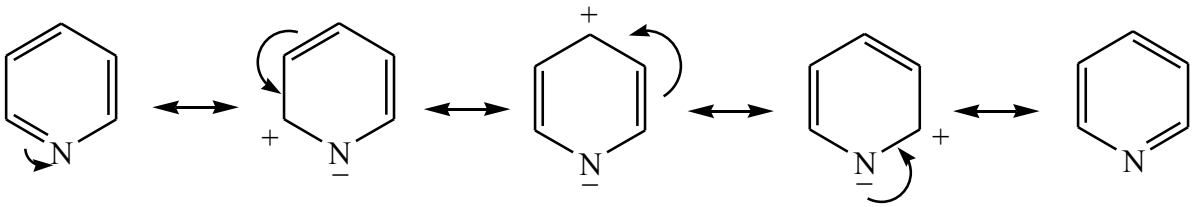
la piridina è un liquido di odore sgradevole,

è una base debole pKa = 5.2

è miscibile con l'acqua; è usato anche come solvente

$E_{ris.}$: **28–32** kcalmole^{-1}

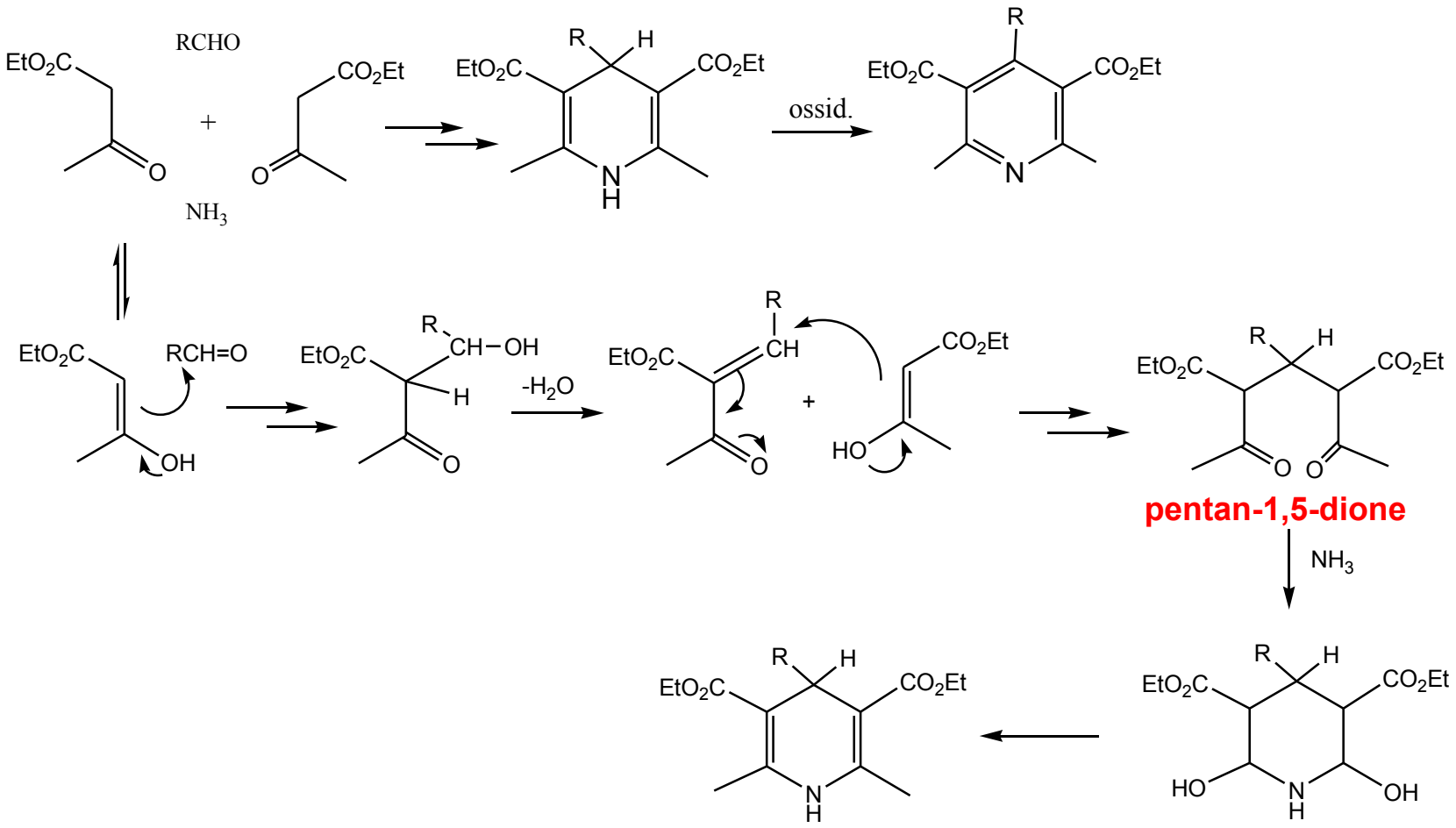
Forme di risonanza



Composti Eterociclici aromatici esatomici

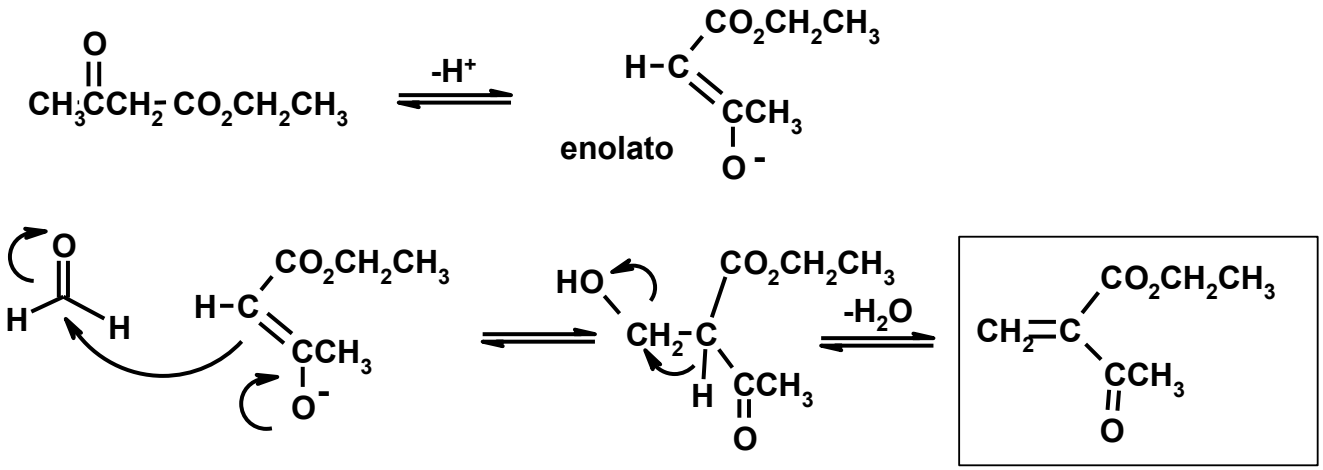
Sintesi del nucleo piridinico di Hantzsch

La reazione di formazione della diidropiridina è una reazione one-pot. Il prodotto di reazione si ottiene per ossidazione dell'intermedio; può essere idrolizzato e decarbossilato.

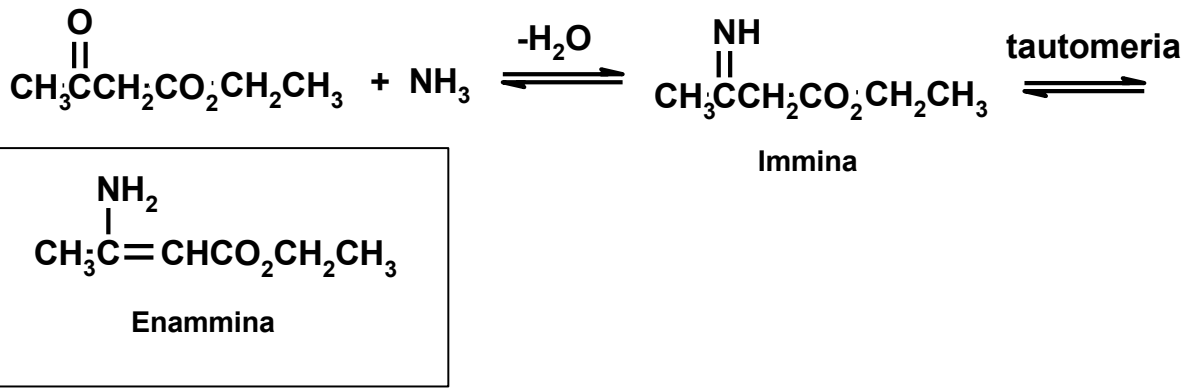


Composti Eterociclici aromatici esatomici

Stadio 1. Condensazione di Knoevenagel dell'aldeide con il 3-chetoestere

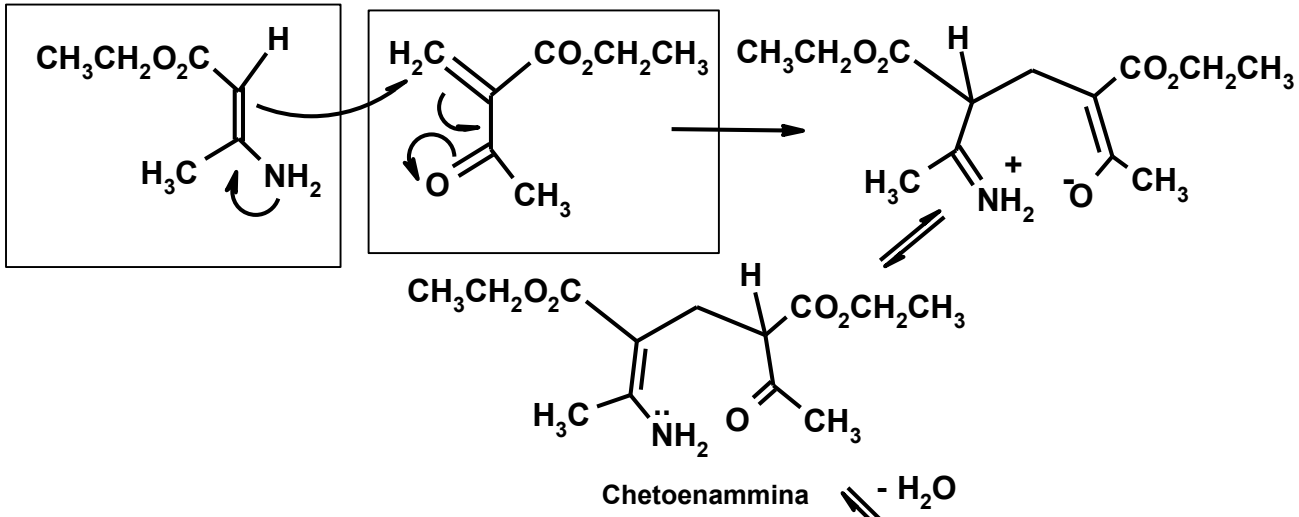


Stadio 2. Formazione dell'enammina del 3-chetoestere con ammoniaca



Composti Eterociclici aromatici esatomici

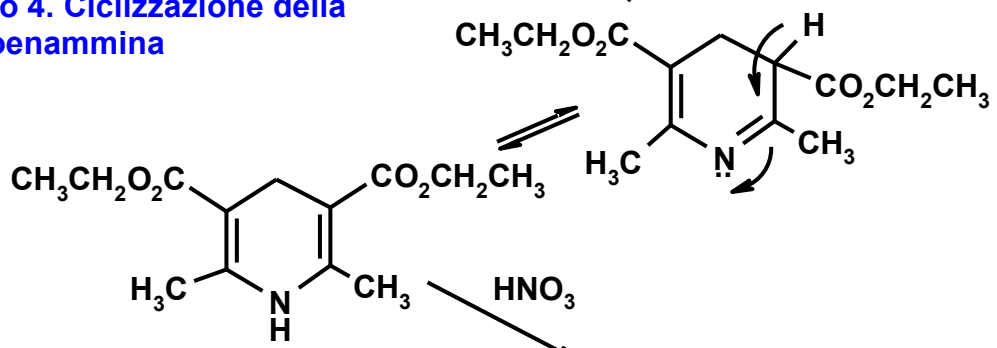
Stadio 3. Addizione di Michael dell'enammina (stadio 2) al prodotto della condensazione di Knoevenagel (stadio 1) ed equilibrio tautomerico



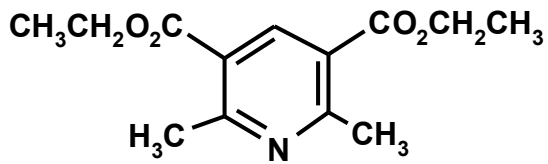
Chetoenammina

$- H_2O$

Stadio 4. Ciclizzazione della chetoenammina

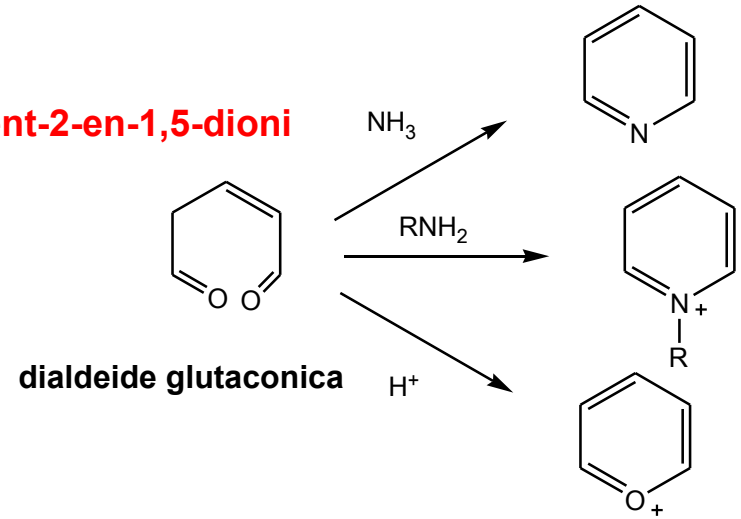


Stadio 5. Ossidazione della 1,4-diidropiridina



Composti Eterociclici aromatici esatomici

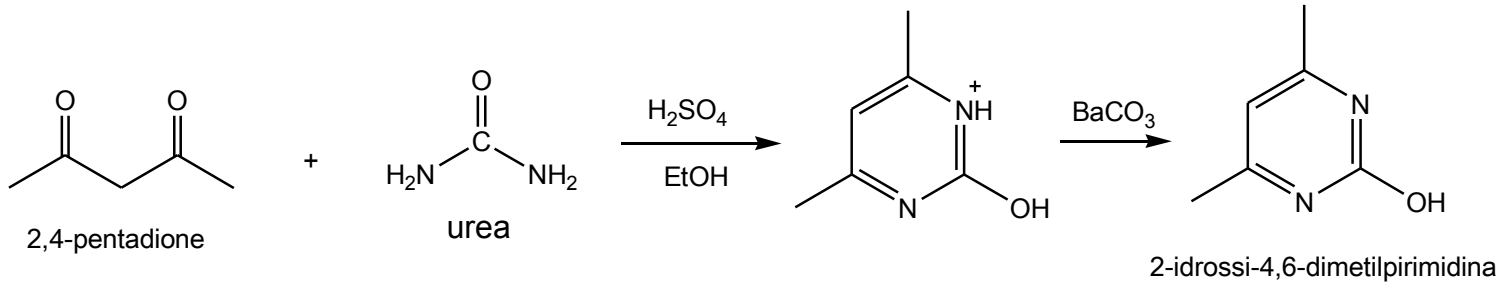
pent-2-en-1,5-dioni

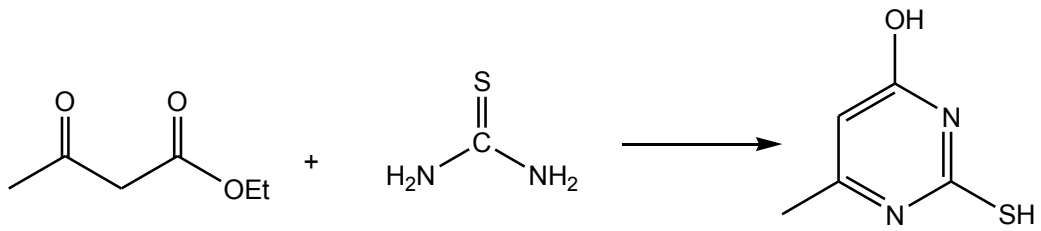


dialdeide glutaconica

i pent-2-en-1,5-dioni possono essere formati in situ (normalmente con una reazione di tipo aldolico) e successivamente ciclizzati.

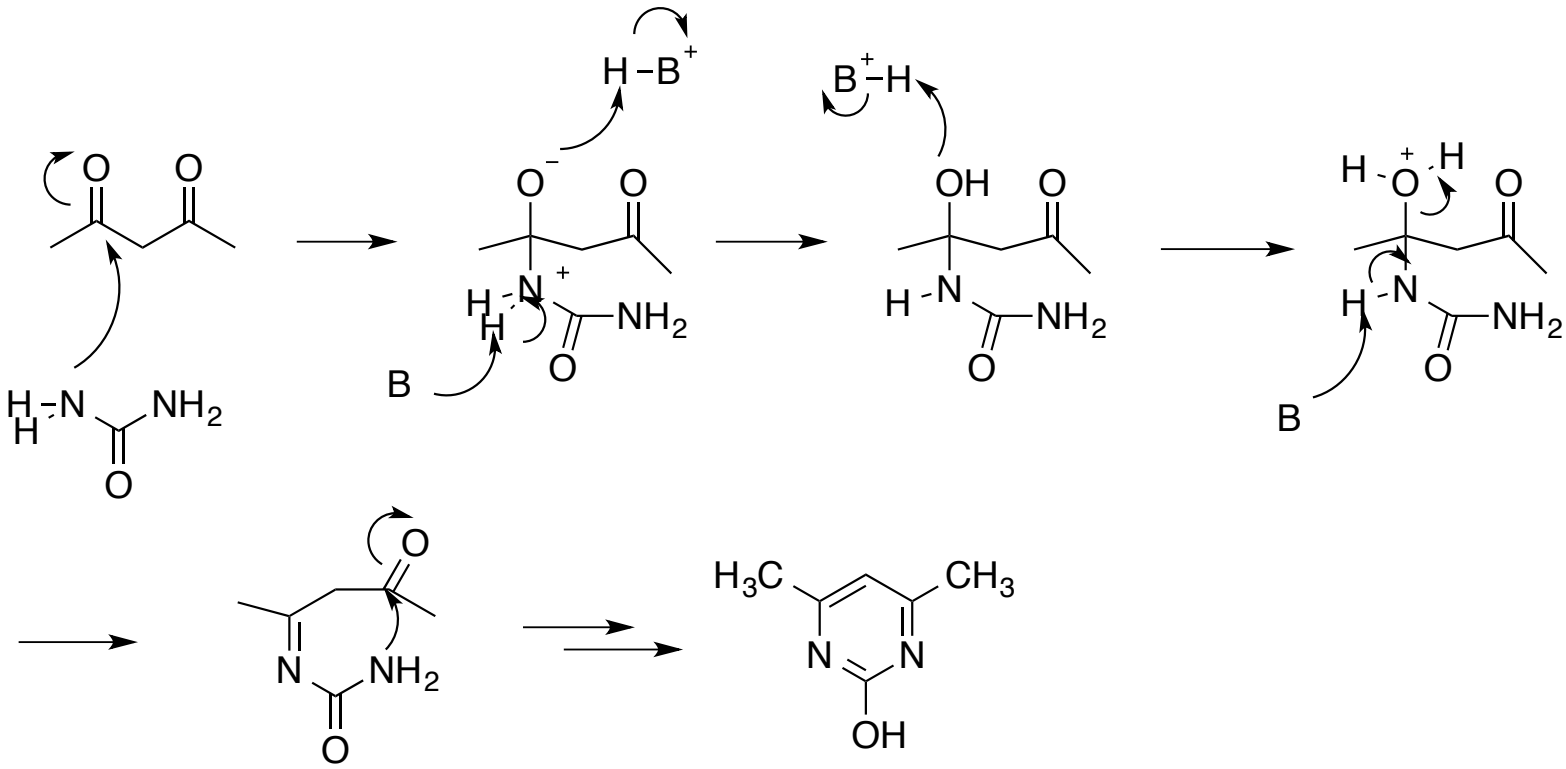
sintesi di pirimidine – sistema ciclico presente nei derivati dell'acido barbiturico e nelle basi azotate della timina, citosina e uracile di DNA e RNA





Composti Eterociclici aromatici esatomici

meccanismo: formazione di una pirimidina da un composto 1,3-dicarbonilico e urea.



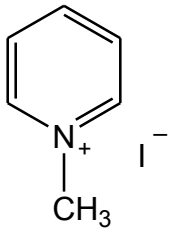
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività all'azoto

1a. py + acido formazione del sale es. py + HCl → cloruro di piridinio

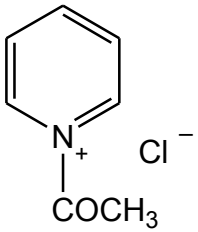
K_b = 2.3 10^{-9} (ammina alifatica K_b ca. 10^{-4}, doppietto in orbitale sp^2)

py + CH_3I



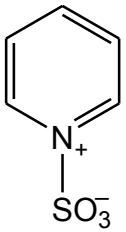
ioduro di *N*-metilpiridinio

py + CH_3COCl



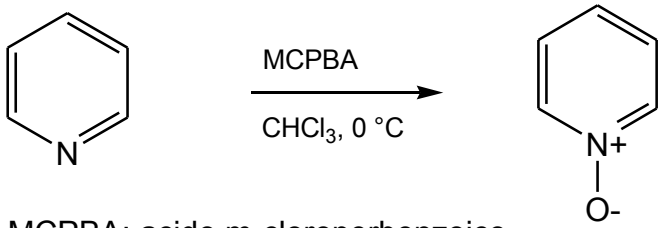
complesso usato per le acetilazioni controllate

py + SO_3



complesso usato per le solfonazioni controllate

2a. Formazione di *N*-ossidi



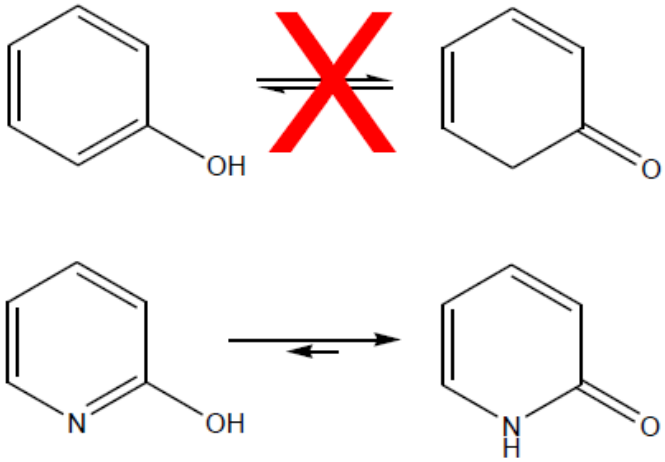
reattivo sia con elettrofili che con nucleofili

MCPBA: acido m-cloroperbenzoico

Composti Eterociclici aromatici esatomici

La piridina si comporta da **base** (forma lo ione piridinio)
ma anche da **nucleofilo**, inoltre, può essere usato come **solvente**
e infine come **legante** per formare complessi di metalli di transizione

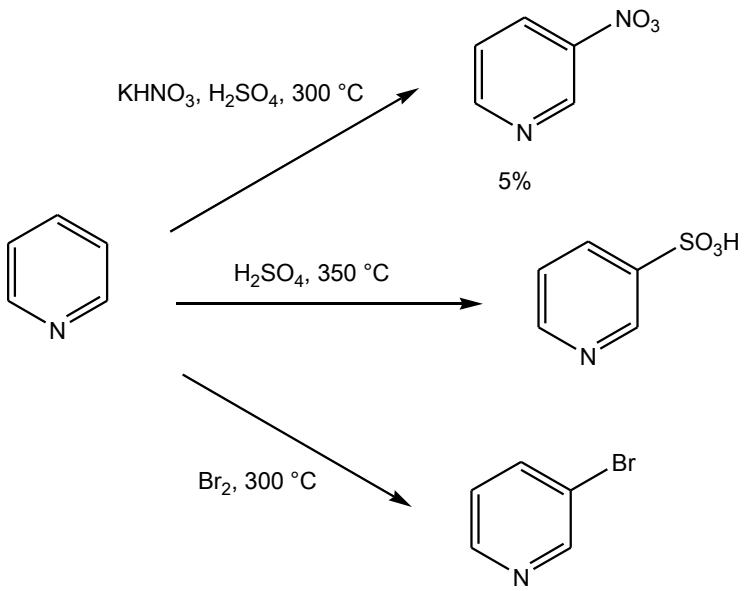
La piridina è un sistema aromatico (δ 7-9 ppm) ma non ha una grande stabilizzazione: i tautomeri "cheto" sono molto stabili



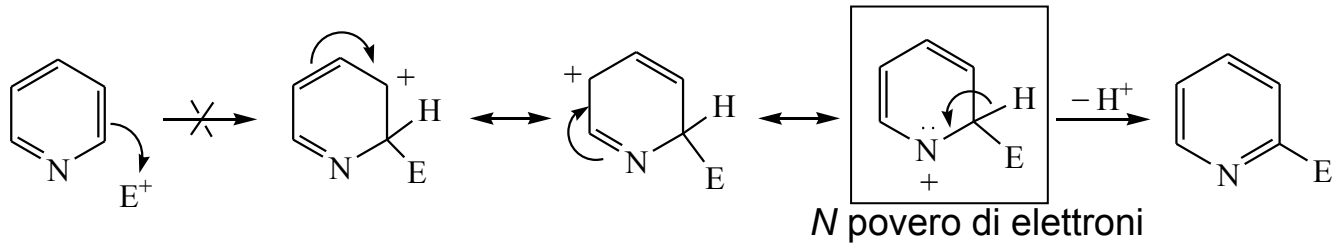
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività al carbonio - Reattività con gli elettrofili - S_EAr

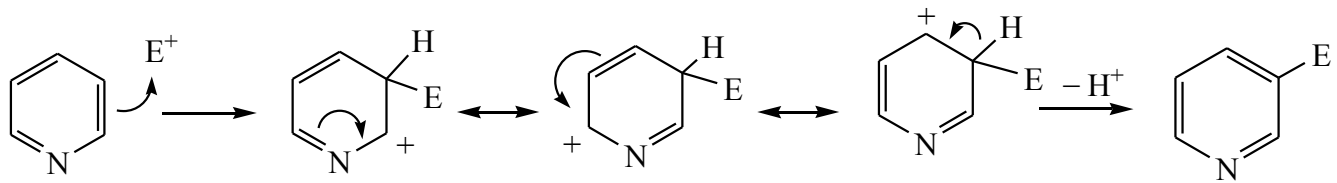
L'anello è fortemente disattivato per la presenza dell'azoto elettronattrattore. La reazione decorre in basse rese e con condizioni di reazione drastiche. La sostituzione avviene in posizione 3.
Le acilazioni e alchilazioni di FC non avvengono.



Attacco in 2 o 4

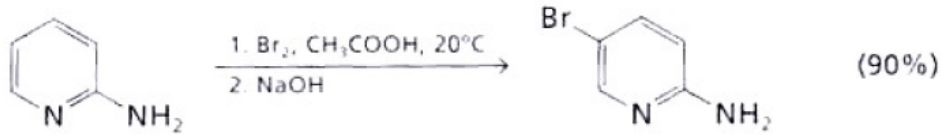


Attacco in 3



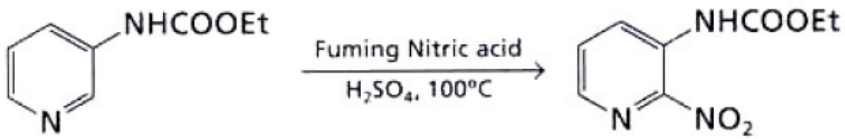
Piridina- *Reattività con gli elettrofili - S_EAr*

La presenza di gruppi elettron-donatori attiva la molecola nei confronti degli elettrofili e le reazioni possono avvenire in condizioni più blande

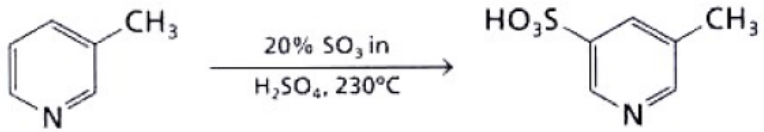


(90%)

Se in 3 vi è un sostituente, la posizione che viene attivata dipende dalla natura del sostituente: se è un forte gruppo attivante questo prevale (primo caso); se invece è poco attivante si ha la sostituzione in meta (secondo caso).



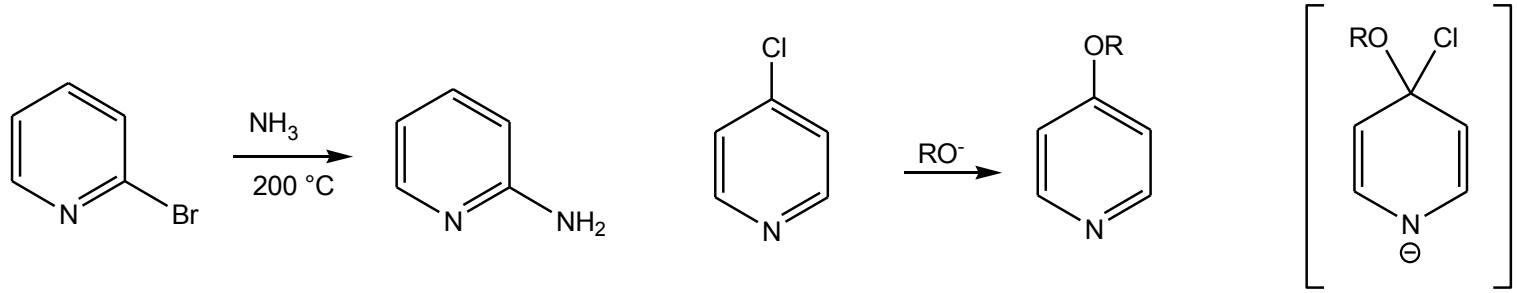
(61%)



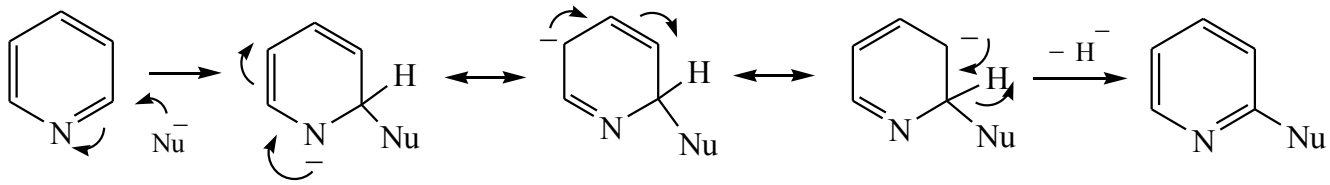
(23%)

Composti Eterociclici aromatici esatomici

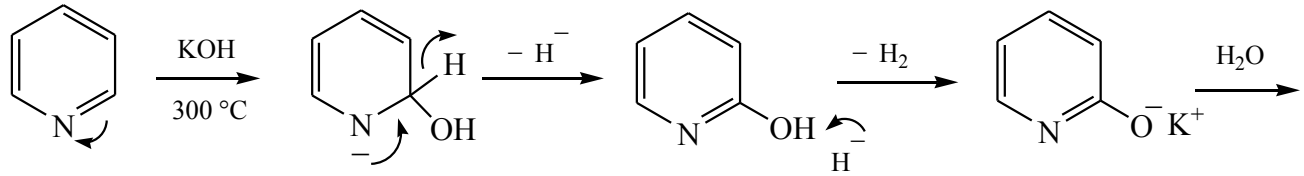
Reattività al carbonio - Reattività con nucleofili.
La piridina è molto attivata verso la sostituzione nucleofila aromatica.

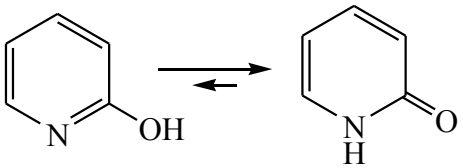


La reattività è così elevata che nucleofili forti sono in grado di sostituire anche uno ione idruro. In questo caso la reazione avviene sempre in posizione 2.



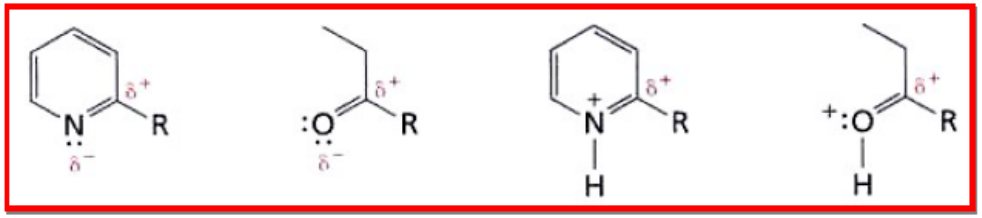
più stabile



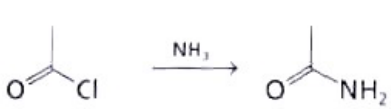
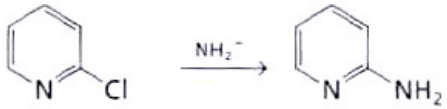
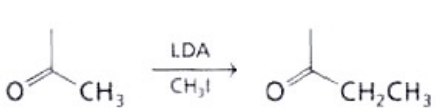
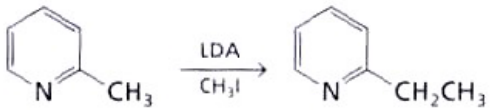
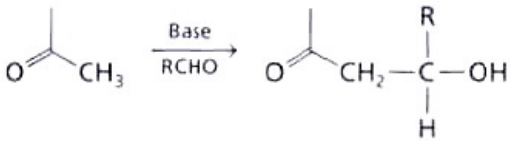
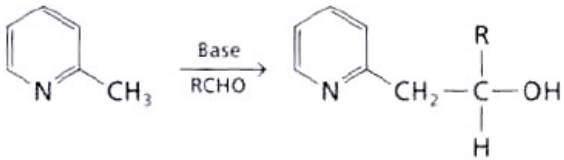
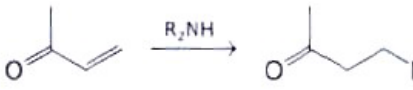
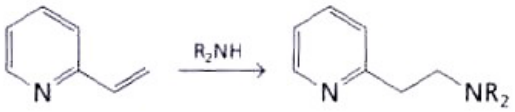


2-piridone

Composti Eterociclici aromatici esatomici

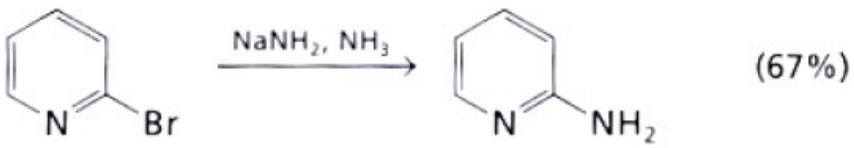


Le piridine non sono buoni substrati per le sostituzioni elettrofile, per cui non sono inerti nei confronti dei nucleofili. Vi è una certa analogia tra la reattività delle piridine e quella dei composti carbonilici.

Transformation	*Carbonyl compound*	*Pyridine derivative*
Nucleophilic addition–elimination		
Alkylation at the α position		
Aldol reaction		
Michael addition		

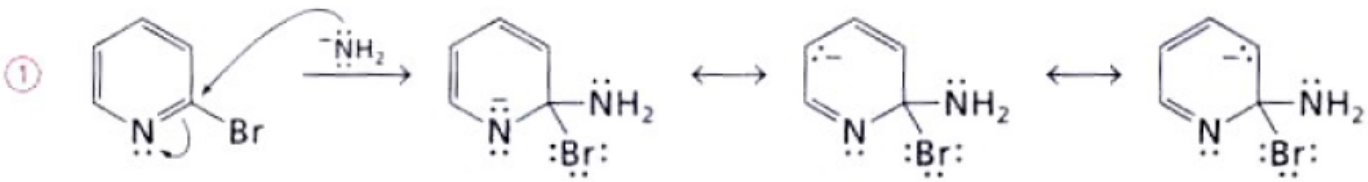
Piridina nella S_NAr

Un nucleofilo carico reagisce con una 2-alopiridina portando al prodotto di sostituzione.

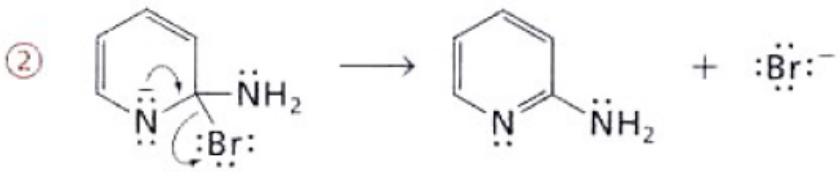


(67%)

Questo processo è assimilabile alla reazione di un acil cloruro con un nucleofilo:

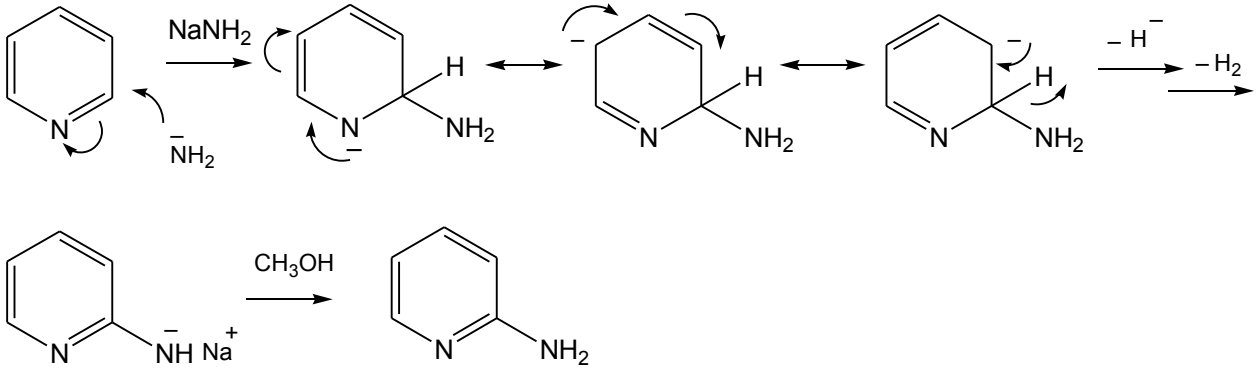


Come qualsiasi reazione di addizione-eliminazione di derivati degli acidi carbossilici, si ha la formazione di un intermedio tetraedrico stabilizzato per risonanza, seguito dall'eliminazione di Br^- che ripristina il sistema aromatico.



Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività al carbonio – Reazione con sodioammide (Reazione di Tschichibabin)

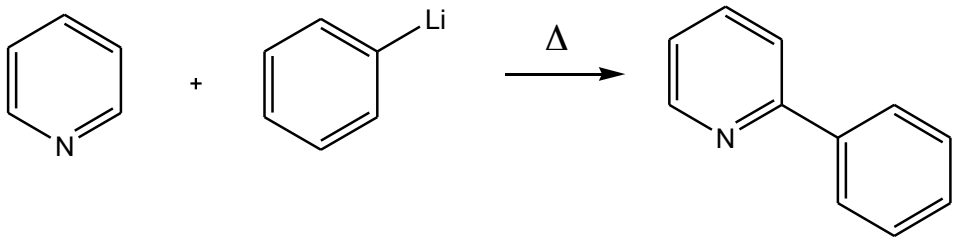


2-amminopiridina

pKa = 7.2

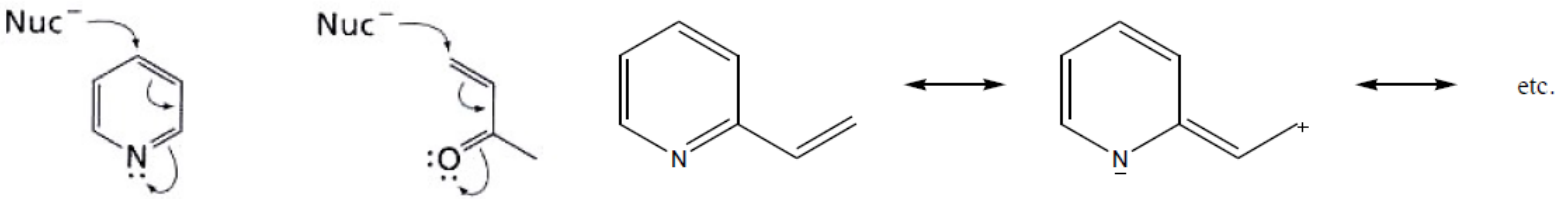
La reazione è condotta in toluene a riflusso (110 °C). Con solventi più altobollenti si ottengono la 2,6-diamminopiridina e la 2,4,6-triamminopiridina.

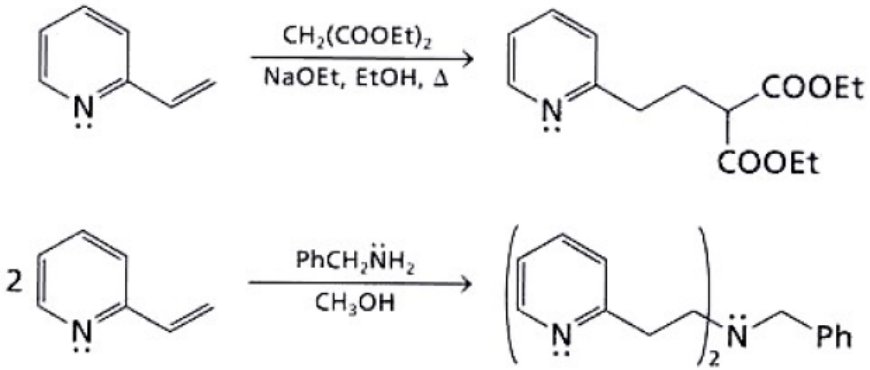
Reattività al carbonio – Reazione con nucleofili al carbonio



Competizione tra sostituzione e addizione coniugata

Non tutti i nucleofili reagiscono in posizione 2 alla piridina. Si può avere competizione tra reattività in posizione 2 e addizione coniugata, analogamente a quanto avviene con gli enoni.

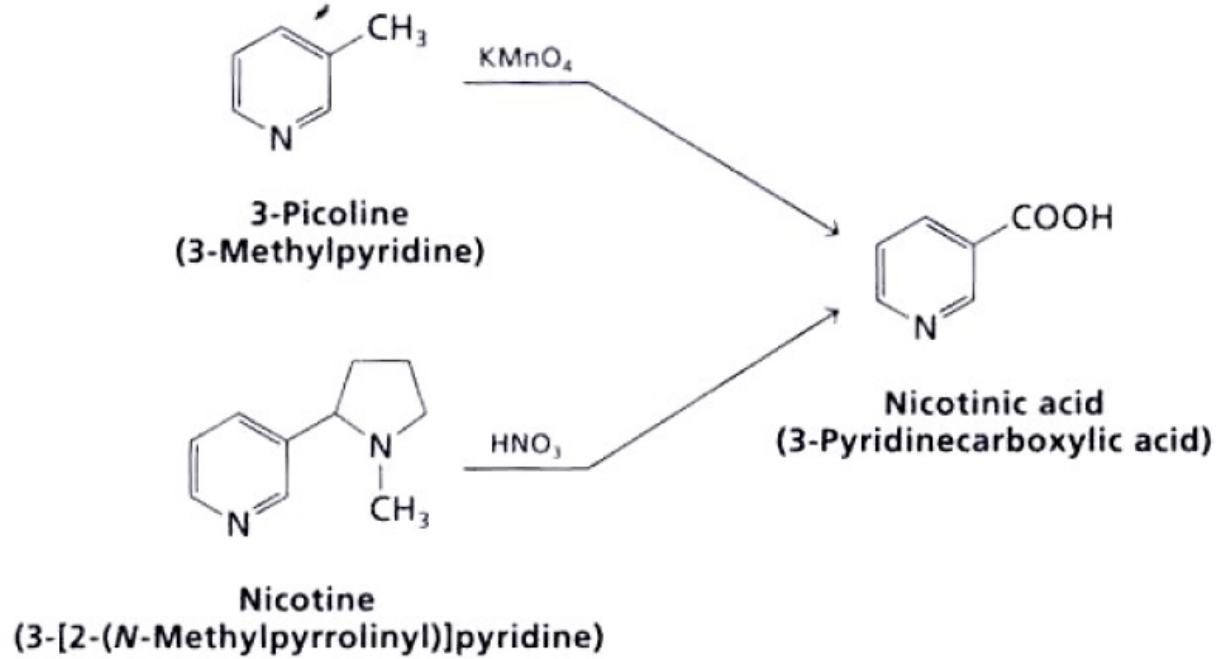




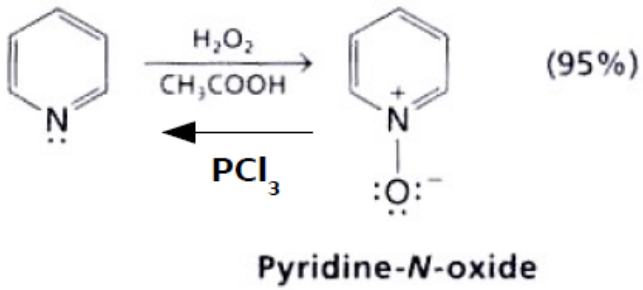
L'addizione coniugata può avvenire anche su gruppi insaturi esociclici

Ossidazione delle piridine

In condizioni fortemente ossidanti non si ha ossidazione all'anello piridinico ma ai sostituenti in anello, analogamente al benzene.



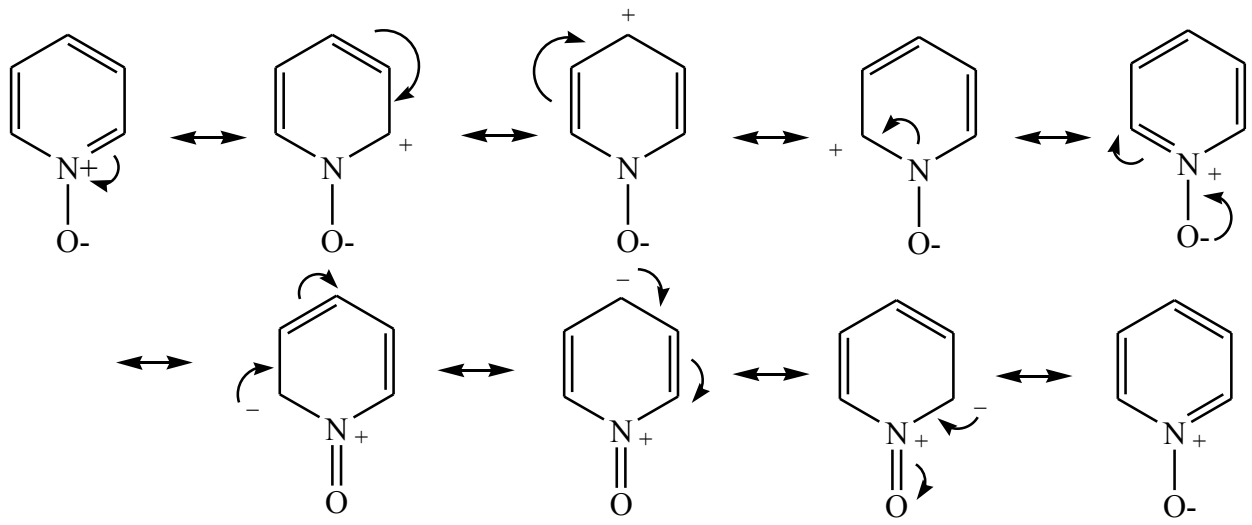
L'azoto piridinico è suscettibile di ossidazione fornendo il corrispondente N-ossido, utile nelle reazioni in alfa.
L'N-ossido può essere ritrasformato in piridina con PCl_3 o $(MeO)_3P$



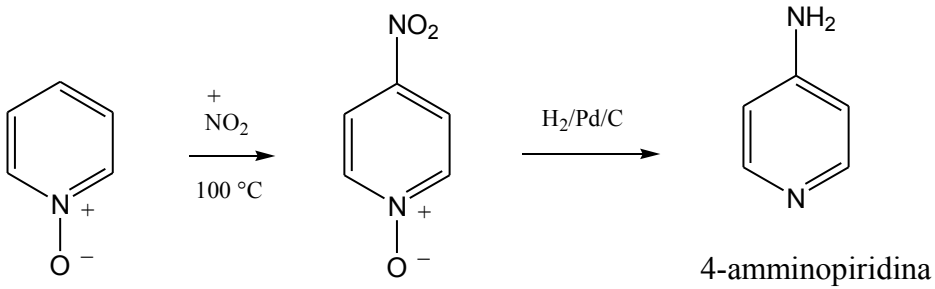
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività della N-ossipiridina

La piridina *N*-ossido è reattiva sia con elettrofili (più reattiva della piridina) che con nucleofili.



Reattività con elettrofili

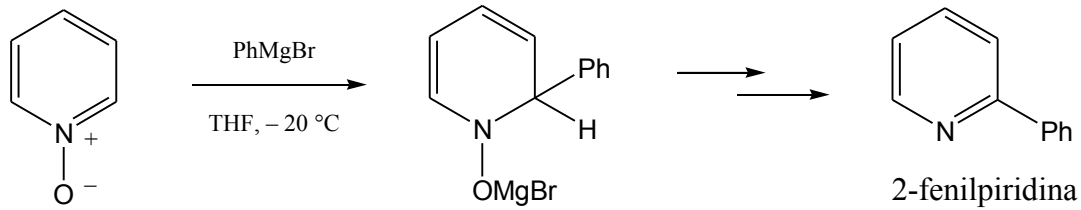


4-amminopiridina

pKa = 9.1

Composti Eterociclici aromatici esatomici

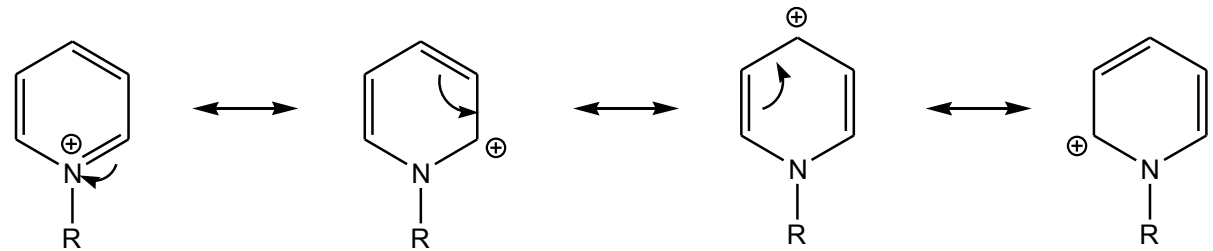
Reattività della N-ossipiridina – Reattività con nucleofili

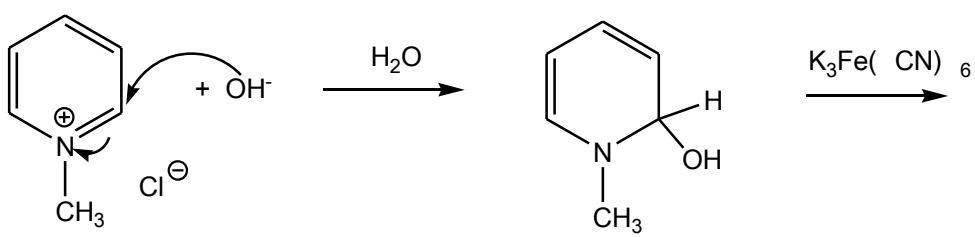


2-fenilpiridina

Addizioni nucleofile a ioni piridinio.

Gli ioni alchilpiridinio sono molto attivati verso le sostituzioni nucleofile.

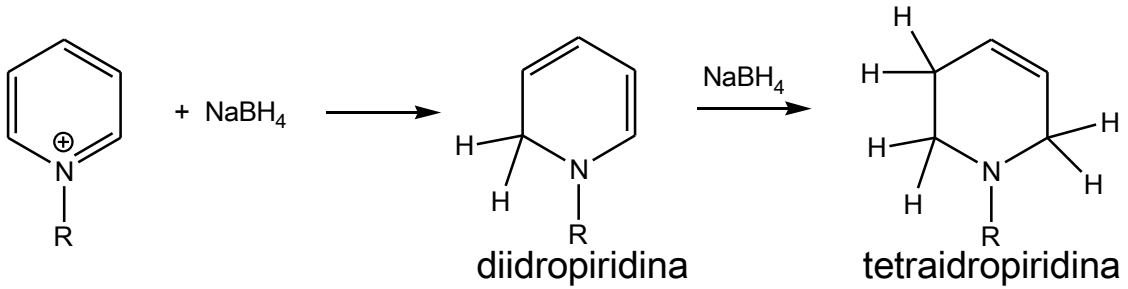


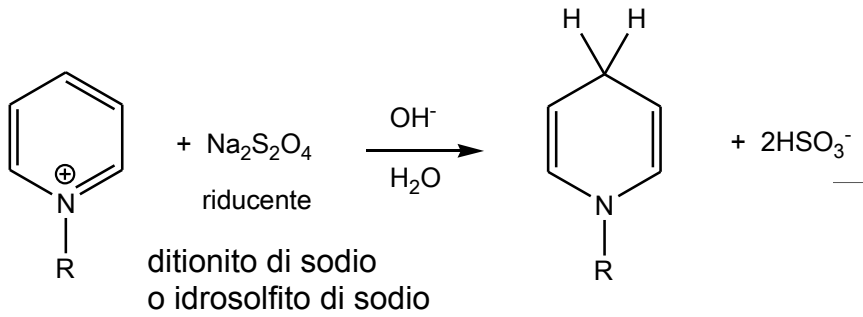


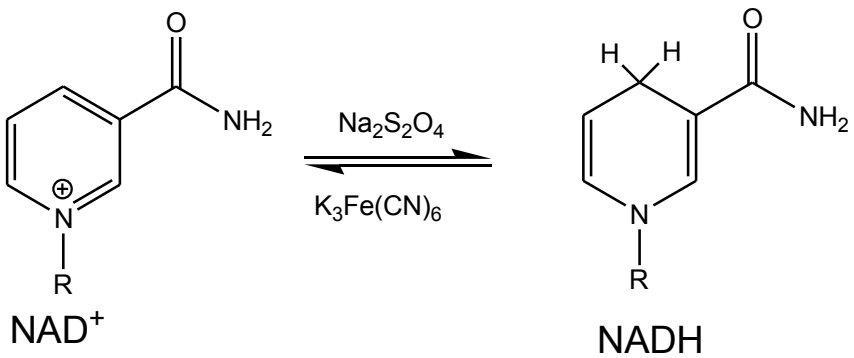
N-Metil-piridone

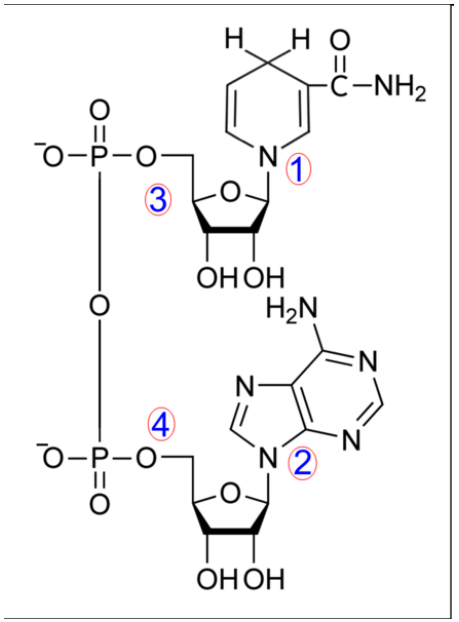
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Addizioni nucleofile a ioni piridinio. Addizione formale di ione idruro.



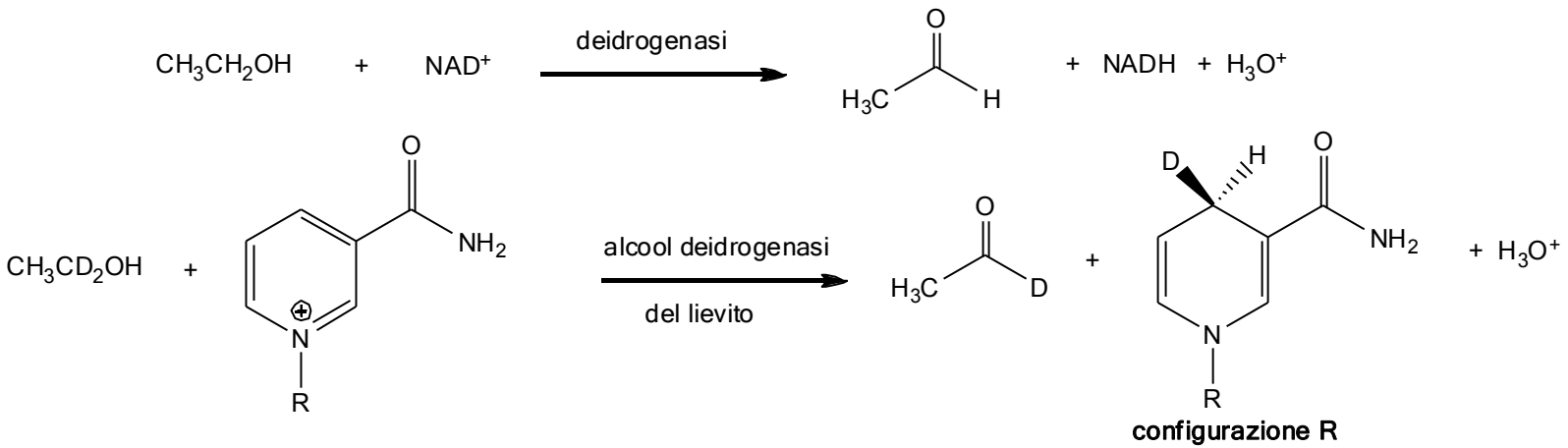




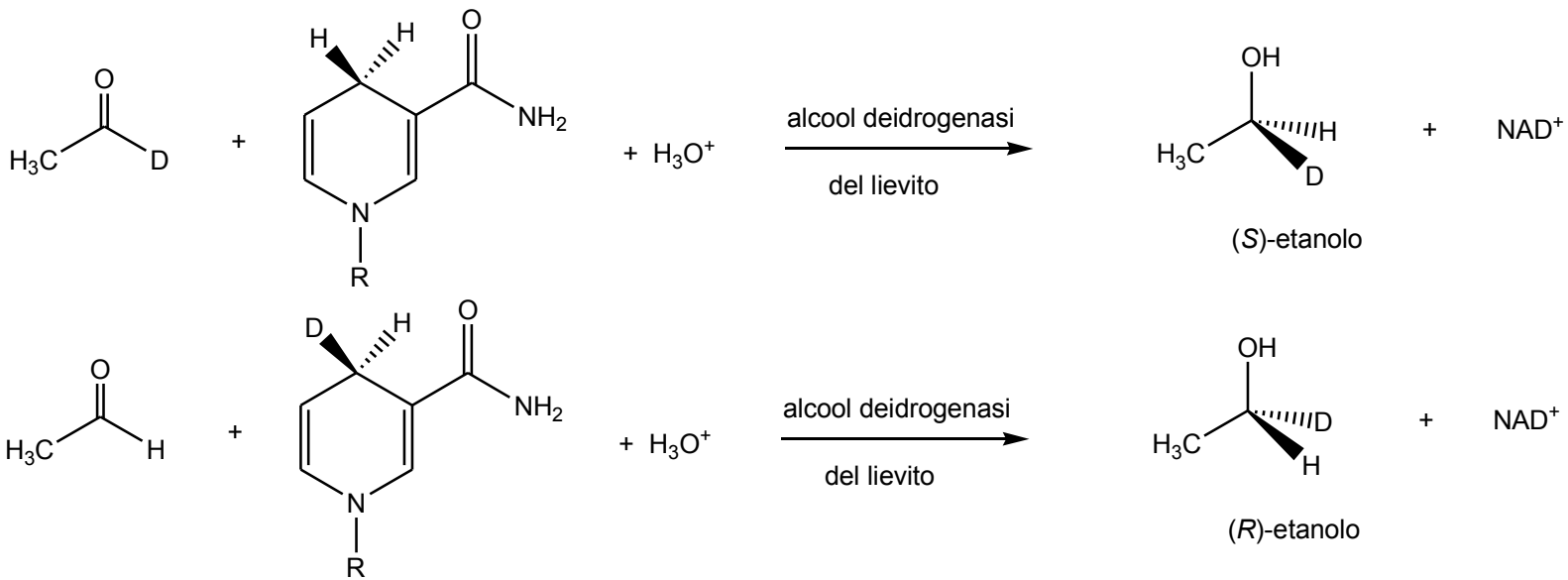


Nicotinammide Adenina Dinucleotide

Composti Eterociclici aromatici esatomici

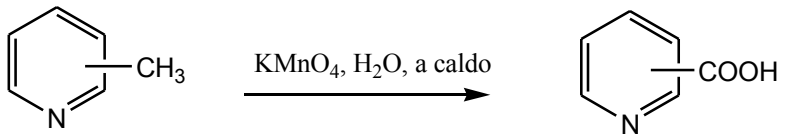


La reazione trasferisce ione idruro dall'alcool con stereoselettività che dipende dall'enzima. Le diidrogenasi catalizzano anche la reazione inversa e l'enzima distingue tra le due facce dell'aldeide e trasferisce sempre lo stesso ione idruro dalla stessa parte. Le due facce dell'aldeide o del NAD^+ così come il CH_2 dell'etanolo sono detti **enantiotopiche**.



Composti Eterociclici aromatici esatomici

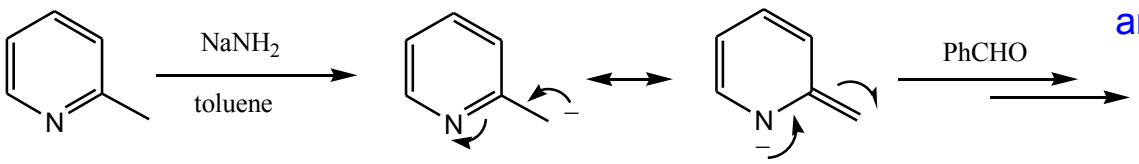
Reattività delle catena laterale della piridina



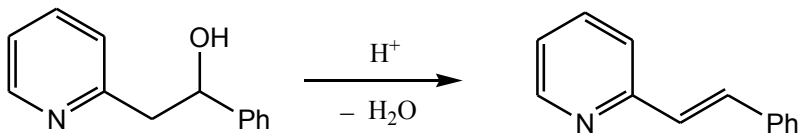
2-, 3- e 4-metilpiridina o
α-, β, e γ-picolina

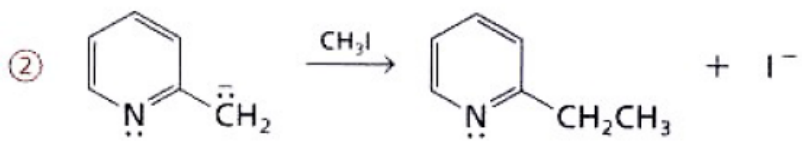
ac. 2-piridincarbossilico o picolinico
ac. 3-piridincarbossilico o nicotinico
ac. 4-piridincarbossilico o isonicotinico

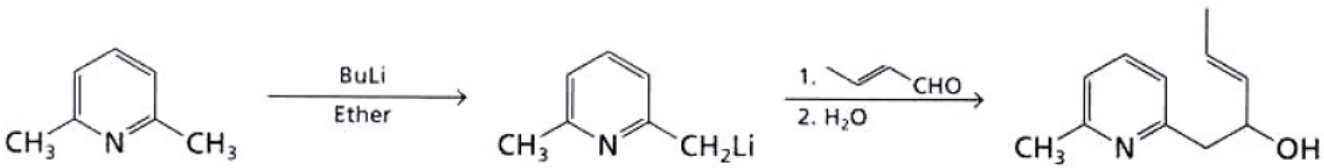
$pK_a = 20$



analogo a enolati

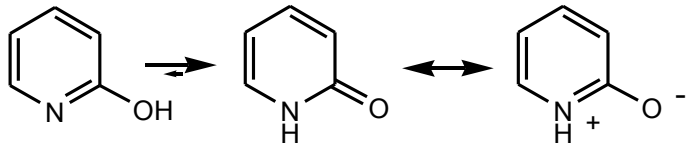




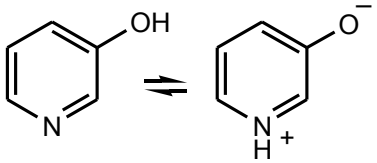


Composti Eterociclici aromatici esatomici

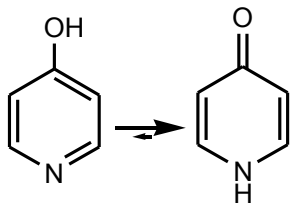
Idrossi- e amminopiridine



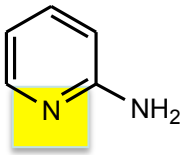
2-idrossipiridina e 2-piridone



3-idrossipiridina

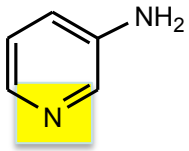


4-idrossipiridina e 4-piridone

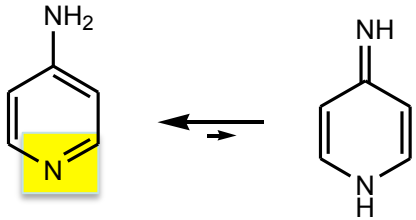


pKa = 7.2

cfr. py = 5.2

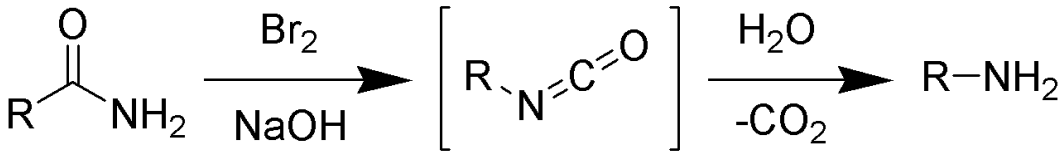


pKa = 6.6

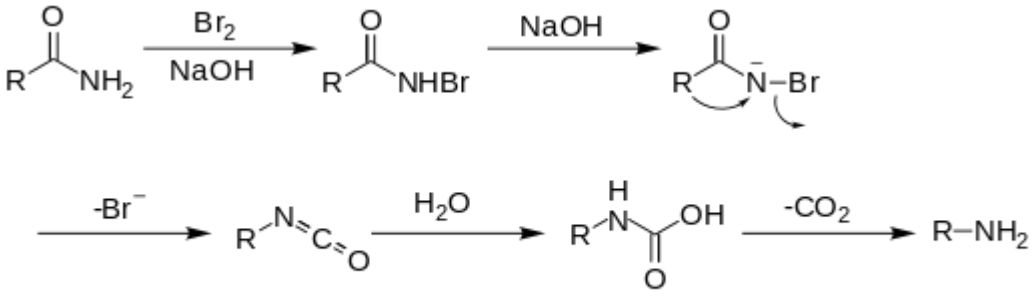


pKa = 9.1

le amminopiridine si ottengono per trasposizione di Hofmann sulle rispettive ammidi

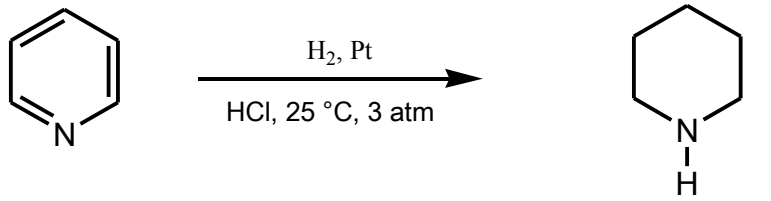


meccanismo della Trasposizione (o degradazione) di Hofmann



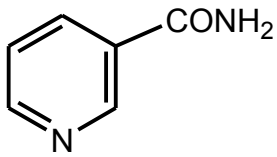
La reazione del bromo con l'idrossido di sodio forma ipobromito di sodio, che trasforma l'ammide primaria in un composto intermedio isocianato, che viene idrolizzato in un'ammina primaria liberando anidride carbonica.

Composti Eterociclici aromatici esatomici

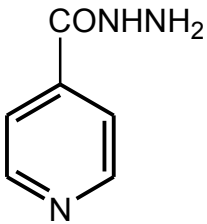


piperidina

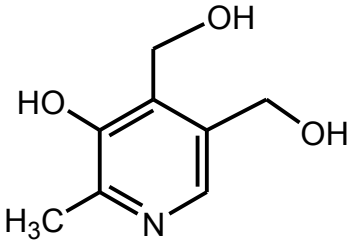
Alcuni esempi di piridine bioattive



nicotinammide

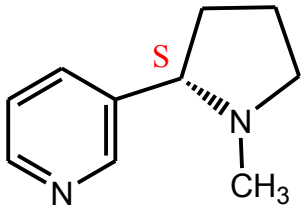


isoniazide



piridossina

(Vit. B_6)



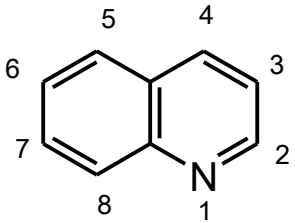
nicotina

L'**isoniazide** è il principale antibiotico antitubercolare

Composti Eterociclici aromatici esatomici

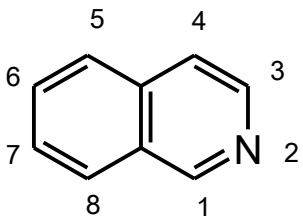
Benzopiridine

Composti presenti nel catrame di carbone fossile; sono liquidi altobollenti con basicità paragonabile a quella della piridina



benzo[b]piridina
o
chinolina

$K_b = 3\ 10^{-10}$



benzo[c]piridina
o
isochinolina

$K_b = 1.110^{-9}$

(piridina $K_b = 2.3\ 10^{-9}$)

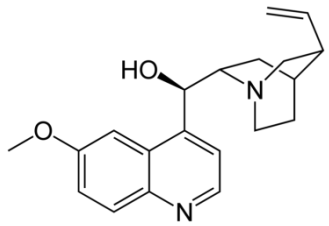
Reattività dell'N e del C

per l'azoto → come nella piridina

l'anello piridinico è meno reattivo

per il carbonio nella chinolina $\xrightarrow{NO_2^+}$ 5-NO_2- e 8-NO_2-chinolina (circa 50:50 %)

nella isochinolina $\xrightarrow{NO_2^+}$ 5-NO_2- > 8-NO_2-chinolina

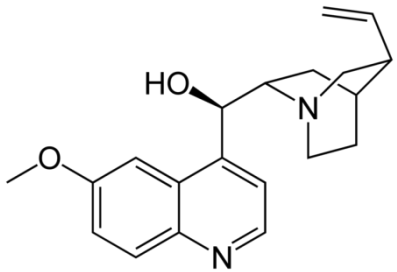


chinino

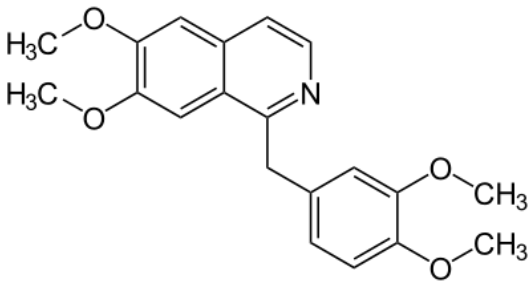
Sono numerosi i composti naturali che contengono i nuclei benzopiridinici

Composti Eterociclici aromatici esatomici

lo scheletro di chinolina e isochinolina sono contenuti in numerosi alcaloidi



chinino

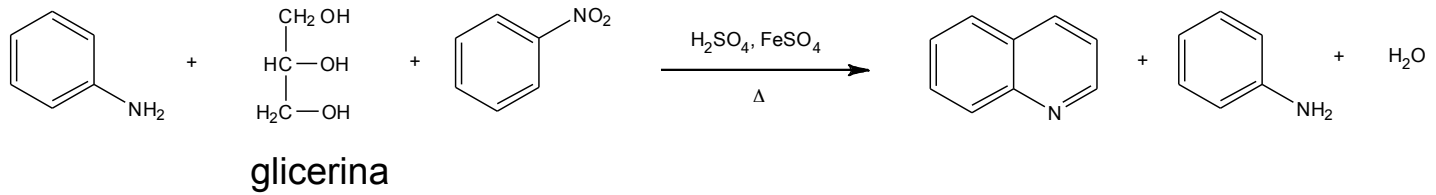


papaverina

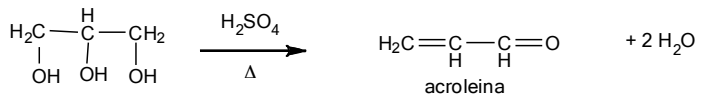
il chinino è un alcaloide naturale avente proprietà antipiretiche, antimalariche e analgesiche.
La **papaverina** è un alcaloide contenuto nell'oppio usato principalmente nel trattamento degli spasmi viscerali, vasospasmi (soprattutto quelli che coinvolgono cuore e cervello) e occasionalmente nel trattamento della disfunzione erettile.

Composti Eterociclici aromatici esatomici

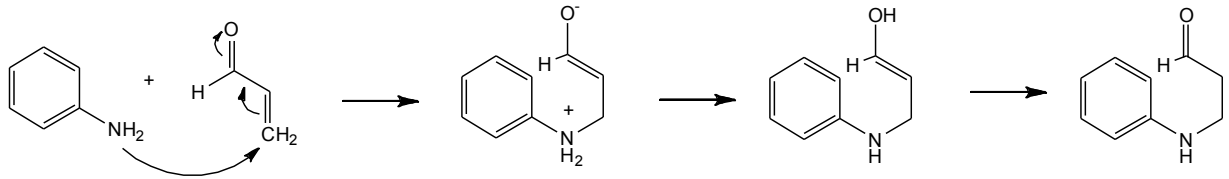
Sintesi di Skraup della chinolina.



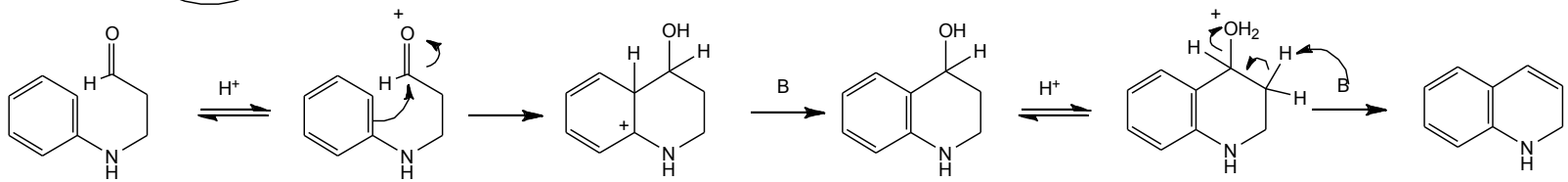
1)



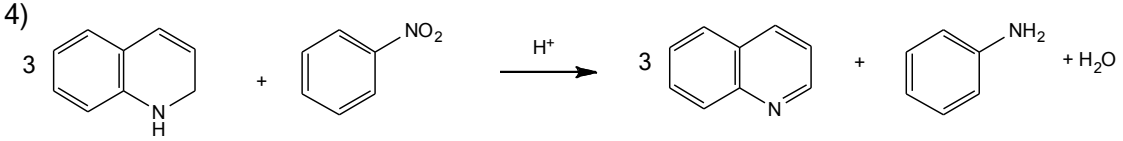
2)



3)

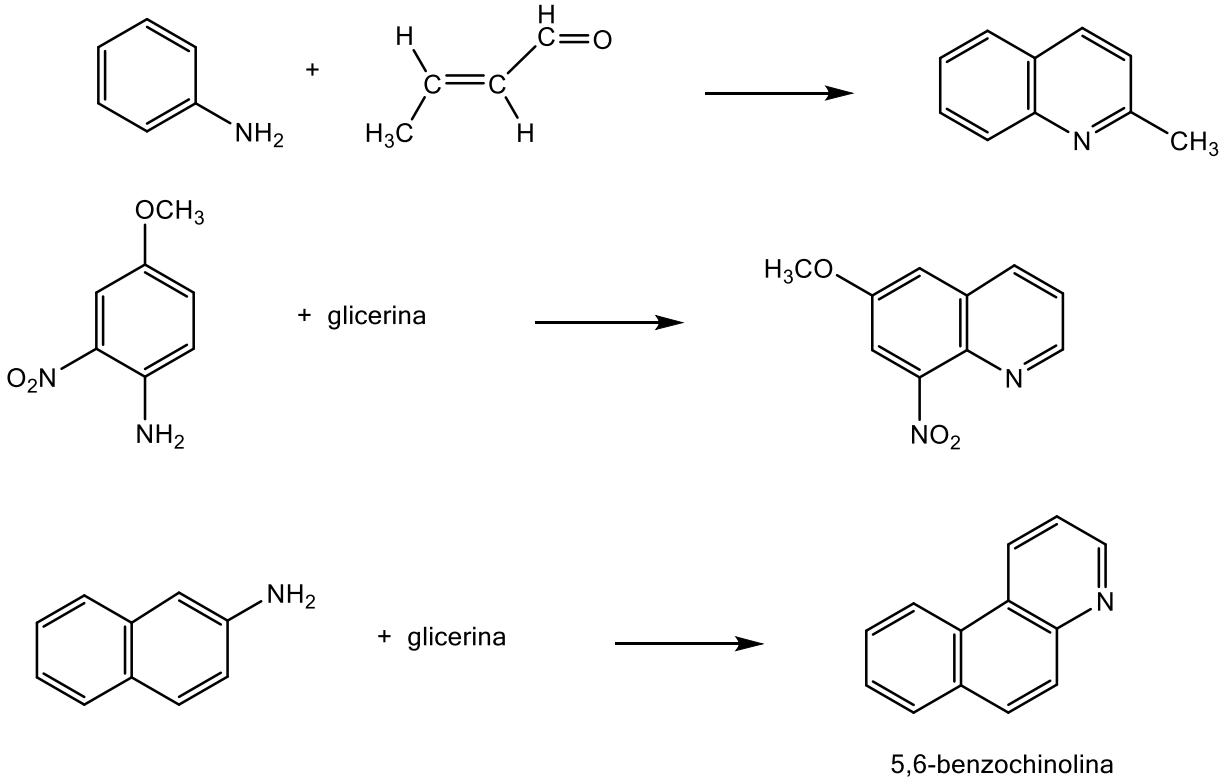


4)



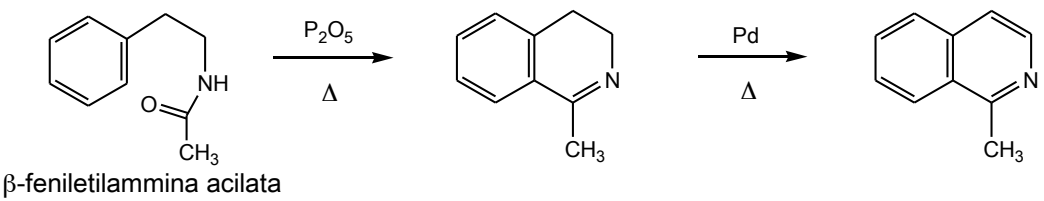
Composti Eterociclici aromatici esatomici

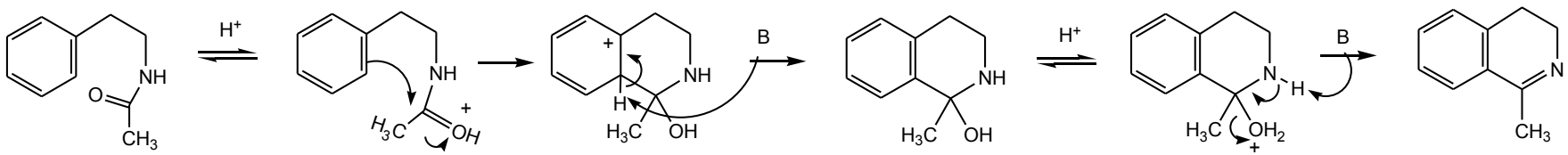
Sintesi di Skraup della chinolina.



Composti Eterociclici aromatici esatomici

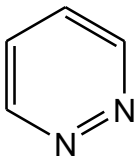
Sintesi di Bischler-Napieralski della isochinolina.





Composti Eterociclici aromatici esatomici

Composti eteroaromatici esatomici con due o più eteroatomi



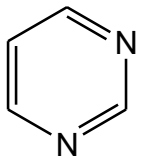
1,2-diazina

o

piridazina

$E_{ris.}$ = 12.3 Kcalmole^{-1}

pKa = 2.33



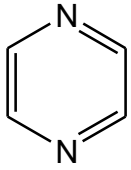
1,3-diazina

o

pirimidina

$E_{ris.}$ = 26 Kcalmole^{-1}

pKa = 1.30



1,4-diazina

o

pirazina

$E_{ris.}$ = 24 Kcalmole^{-1}

pKa = 0.65

Il secondo aza gruppo destabilizza l'acido coniugato

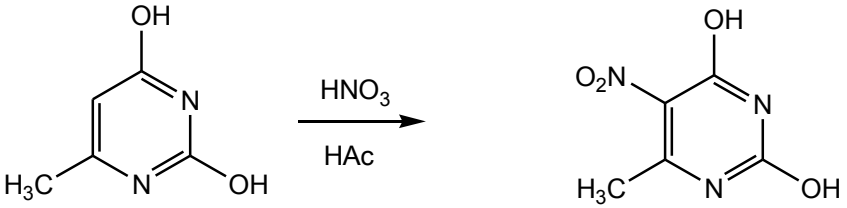
cfr. pKa Py = 5.2

Composti Eterociclici aromatici esatomici

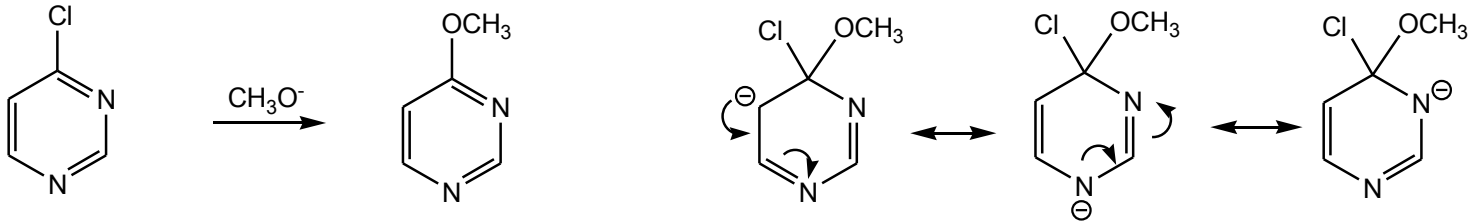
Reattività della pirimidina

-) Puo subire sia alchilazioni all'azoto che formazione di N-ossidi.

-) E' meno reattiva della piridina nella sostitizione elettrofila aromatica. L'attacco avviene in 5.
La reazione è favorita dalla presenza di gruppi elletrondonatori

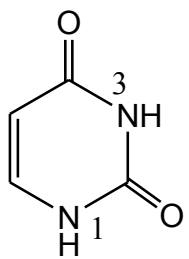


-) E' più reattiva della piridina nella sostitizione nucleofila aromatica.

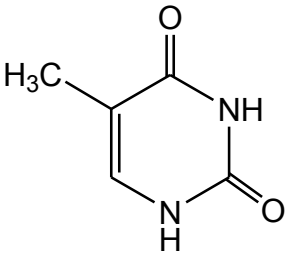


Composti Eterociclici aromatici esatomici

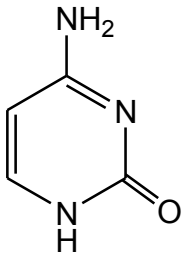
Fra i diversi derivati le basi pirimidiniche sono di particolare importanza:



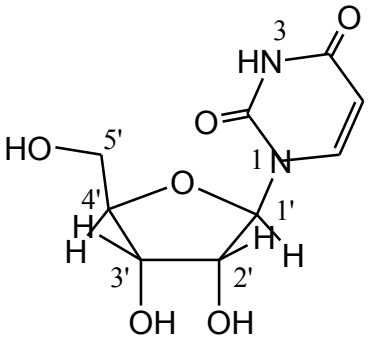
uracile



timina

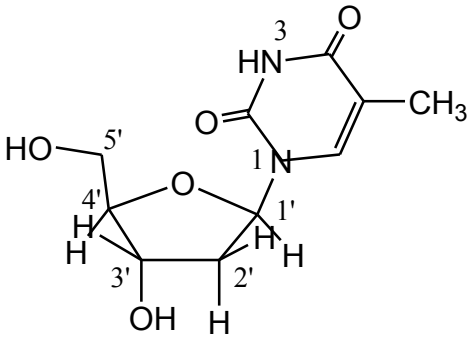


citosina



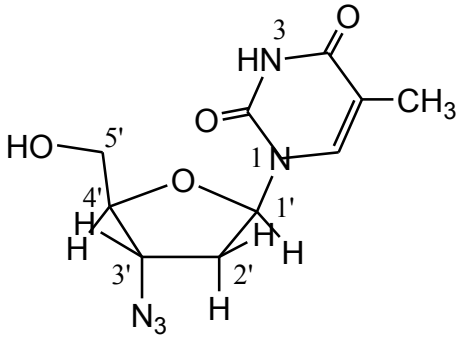
uridina

esempio di riboside



timidina

esempio di 2-deossiriboside



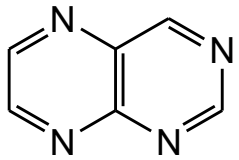
AZT o zidovudina

primo farmaco anti-AIDS

Uridina e timidina sono **nucleosidi** cioè componenti degli acidi nucleici

Composti Eterociclici aromatici esatomici

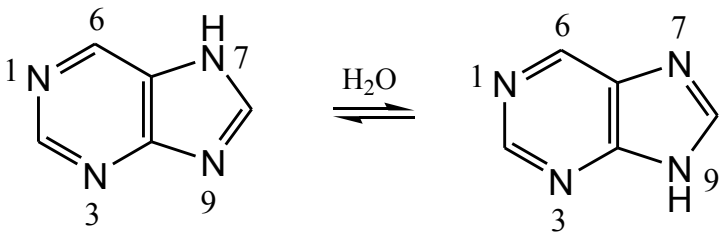
Sono note le **benzodiazine** come pure le bisdiazine. Un esempio di queste ultime:



pteridina

diversi coenzimi hanno il nucleo pteridinico funzionalizzato

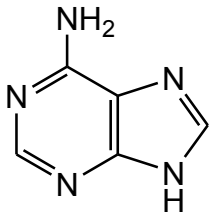
Ci sono altri biseterocicli. Importantissima la **Purina**



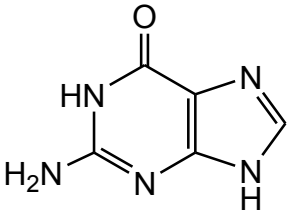
allo stato cristallino la forma 7H è più stabile dell'altra; in acqua le due forme si equivalgono

Composti Eterociclici aromatici esatomici

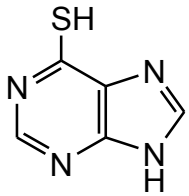
Basi puriniche e derivati



9-H-6-amminopurina
o
adenina

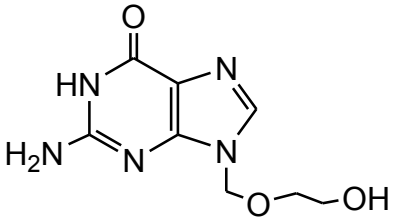


9-H-2-ammino-6-idrossipurina
o
guanina



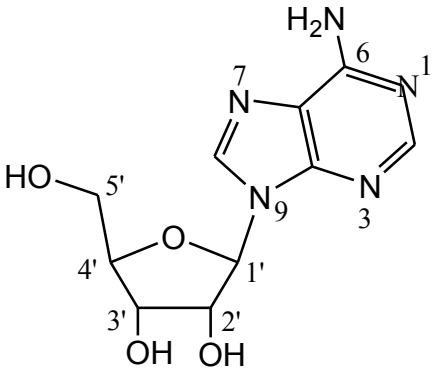
6-mercaptopurina

(antitumorale)



aciclovir (Zovirax)

(antivirale)



adenosina

la **guanosina** è il riboside che ha come aglicone la guanina
la adenosina e la guanosina sono nucleosidi; i **nucleotidi** sono nucleosidi esterificati con l'acido fosforico