

21.3 Composti eterociclici elettron-poveri

21.3

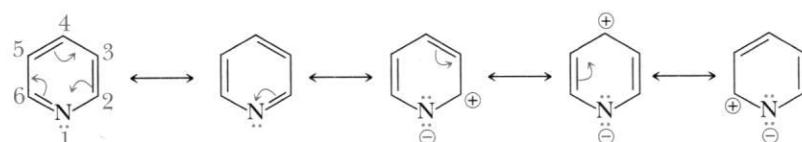
Composti eterociclici
elettron-poveri

A. Piridina

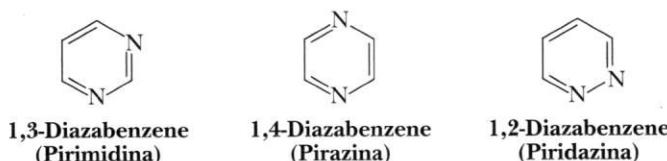
La **piridina** si può considerare un derivato del benzene nel quale un atomo di azoto ibridato sp^2 prende il posto di un'unità $=CH$. L'anello piridinico è aromatico secondo Hückel, ma la sua struttura è fortemente perturbata dalla presenza dell'atomo di azoto elettronegativo.

L'atomo di azoto e gli atomi di carbonio usano orbitali sp^2 per formare i legami σ C—C, C—N, C—H. Gli atomi di idrogeno si trovano sullo stesso piano che contiene l'atomo di azoto e gli atomi di carbonio. Sull'atomo di azoto e su ciascun atomo di carbonio è presente un orbitale p non ibridato, perpendicolare al piano della molecola, che contiene un solo elettrone. Questi orbitali p si sovrappongono lateralmente per formare un sistema molecolare π il cui orbitale legante a più bassa energia è riempito dal sestetto aromatico che conferisce alla molecola il carattere aromatico. Gli elettroni della coppia non condivisa dell'azoto si trovano in un orbitale sp^2 , complanare all'anello, e non partecipano al sestetto aromatico (Figura 21.4).

La piridina, come il benzene, può essere rappresentata da due strutture limite di risonanza neutre equivalenti e da altre tre strutture che riflettono la differenza di elettronegatività tra azoto e carbonio; infatti, la densità degli elettroni π è più alta sull'atomo di azoto, mentre è più bassa sugli atomi di carbonio 2, 4, 6. Nella piridina, quindi, l'azoto non dona densità elettronica eccedente come nel pirrolo, ma anzi, essendo più elettronegativo del carbonio, sottrae densità elettronica all'anello sia per effetto induttivo che di risonanza. La piridina, pertanto, appartiene al gruppo dei composti eterociclici azotati elettron-poveri.



La piridina è l'azabenzene più semplice. Qui di seguito si illustrano degli altri sistemi eterociclici esatomici elettron-poveri con due eteroatomi; si comportano come la piridina, ma a causa dell'aumento del numero degli atomi di azoto, manifestano una crescente carenza di elettroni sull'anello.



Delle tre diazine, la **pirimidina** è la più importante sotto il profilo biologico. Il nucleo pirimidinico è riscontrabile nelle basi azotate presenti negli acidi nucleici.

Protonazione della piridina

Poiché la coppia solitaria dell'azoto non è vincolata dalla coniugazione (come avviene nel pirrolo), la piridina possiede **proprietà basiche**.

Per confrontare la forza basica delle ammine si considera la costante di dissociazione acida del corrispondente ione alchilammonio, che è l'acido coniugato dell'ammina.



Per la piridina, quindi, si fa riferimento alla costante di dissociazione acida del corrispondente catione, lo ione piridinio.

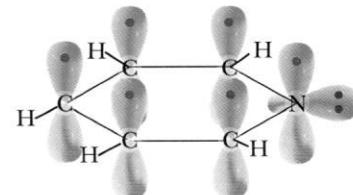
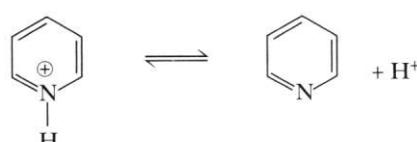
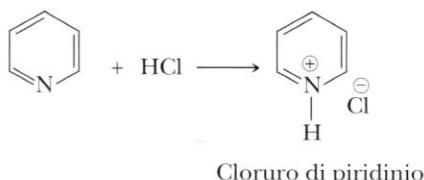


Figura 21.4

Il sistema aromatico della piridina.

Però rispetto alle alchilammine (pK_a sali di ammonio ≈ 10), lo ione piridinio possiede un $pK_a = 5.2$, quindi più basso, essendo l'atomo di azoto ibridato sp^2 e non sp^3 . La piridina, quindi, è molto meno basica delle ammine alifatiche.

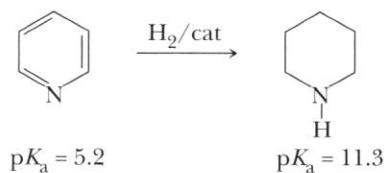
La piridina reagisce con gli acidi per formare i sali di piridinio. Ad esempio, con l'acido cloridrico,



Esempio 21.4 Basicità della piridina

Per riduzione catalitica la piridina forma la piperidina. Quale dei due composti è il più basico e perché?

Soluzione



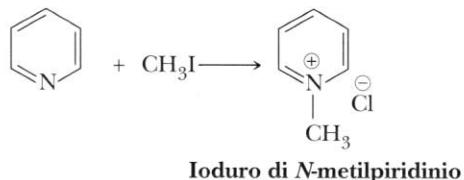
La piperidina è una base più forte della piridina di circa un milione di volte. Questo fattore è una conseguenza dell'influenza della ibridazione sull'elettronegatività degli atomi. Nella piperidina la coppia non condivisa dell'azoto si trova in un orbitale sp^3 , nella piridina sp^2 . Quanto maggiore è il carattere *s* di un orbitale, tanto più la coppia solitaria è attratta dal nucleo e quindi tanto minore è la disponibilità della coppia a legare il protone, cioè tanto minore è la basicità.

Problema 21.4

Ordinare secondo un criterio di basicità decrescente le seguenti piridine sostituite: piridina, 3-cloropiridina, 3-nitropiridina, 4-amminopiridina.

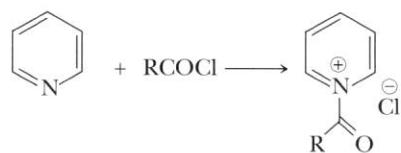
Addizione elettrofila all'azoto della piridina

Come le ammine, anche la piridina per mezzo del doppietto solitario sull'azoto si comporta, oltre che da base, da nucleofilo; infatti, si trasforma in *N*-alchilpiridinio per mezzo di una sostituzione nucleofila con alogenuri alchilici, in particolare primari e metilici. Ad esempio, con lo ioduro di metile si forma lo ioduro di *N*-metilpiridinio.



Ioduro di *N*-metilpiridinio

I cloruri degli acidi reagiscono con la piridina per formare sali di *N*-acilpiridinio:



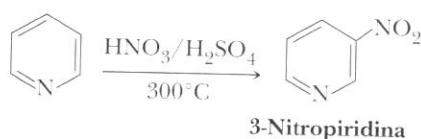
Sostituzione eletrofila aromatica

La piridina non reagisce nelle normali condizioni di sostituzione eletrofila aromatica (vedi benzene), non solo perché elettron-povera, ma anche perché nell'ambiente acido in cui hanno luogo queste reazioni l'azoto della piridina è protonato o complessato con un acido di Lewis. In genere la piridina, in queste condizioni, presenta una reattività simile allo ione trimetilanilinio.

21.3
Composti eterociclici
elettron-poveri

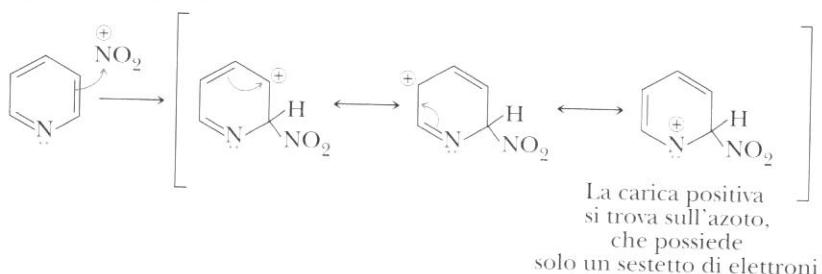


Le reazioni di sostituzione eletrofila aromatica della piridina richiedono condizioni molto drastiche e avvengono sulla posizione C-3, che è più reattiva rispetto alle posizioni C-2 e C-4. Di seguito è riportata come esempio la nitrazione della piridina.

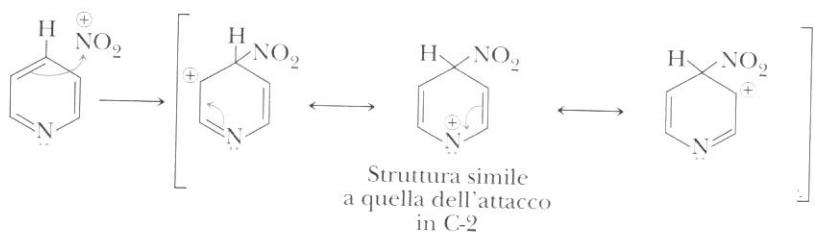


La tendenza della piridina a dare sostituzione eletrofila in posizione C-3 può essere spiegata dall'esame dei diversi cationi intermedi che si formano quando la sostituzione avviene nelle diverse posizioni.

sostituzione in C-2



sostituzione in C-4

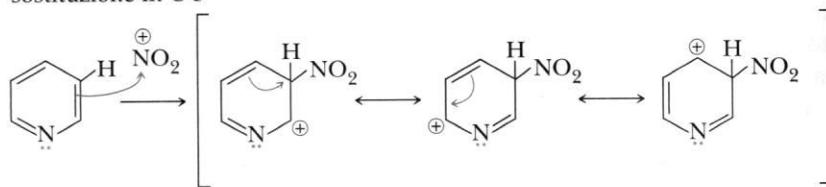


Quando la sostituzione eletrofila avviene in posizione C-2 oppure C-4, la carica positiva del catione intermedio viene delocalizzata per risonanza; fra le tre strutture di risonanza, una presenta non solo l'atomo di azoto carico positivamente (azoto più elettronegativo del carbonio) ma tale atomo non possiede l'**ottetto completo**. Ne consegue che tale struttura, essendo meno stabile delle altre, contribuisce in misura nettamente inferiore all'ibrido di risonanza. Se si considerano le strutture di risonanza del pirrolo, anche l'azoto del pirrolo possiede la carica positiva, ma avendo l'ottetto completo, non è elettron-deficiente. Invece l'azoto della piridina in quella struttura di risonanza possiede solo un sestetto di elettroni.

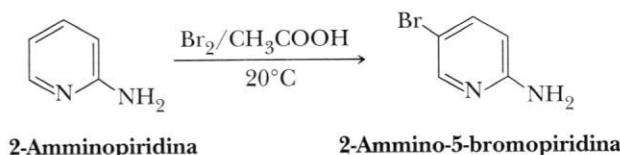
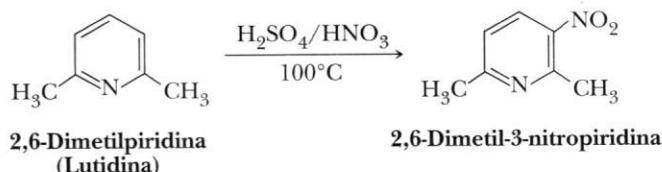
La sostituzione in posizione C-3 porta alla formazione di un catione ibrido di risonanza di tre strutture, in nessuna delle quali la carica positiva è presente sull'atomo di azoto, ma è sempre delocalizzata sugli atomi di carbonio. Il catione che deriva dall'attacco dell'eletrofilo in C-3 risulta quindi più stabilizzato rispetto a quelli che

derivano dagli attacchi in C-2 e C-4. Pertanto, la sostituzione avviene in C-3 a causa della maggiore stabilità del catione intermedio.

sostituzione in C-3



I sostituenti attivanti permettono condizioni più blande e rese migliori ed orientano l'ingresso degli elettrofili in *orto* o *para*.

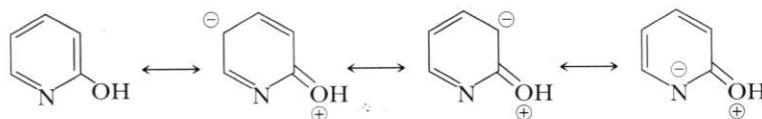


Esempio 21.5 | Sostituzione elettronofila aromatica

La 2-idrossipiridina viene nitrata in condizioni molto più blande della piridina e la sostituzione avviene prevalentemente in posizione 5. Spiegare questi dati sperimentali.

Soluzione

L'introduzione nell'anello piridinico di sostituenti che esercitino un forte effetto di rilascio elettronico per risonanza fa sì che la densità elettronica dell'anello sostituito sia maggiore di quella della piridina, con conseguente maggiore reattività verso gli elettrofili. Questo aspetto e l'orientamento in 5 sono spiegati dalle seguenti strutture di risonanza.

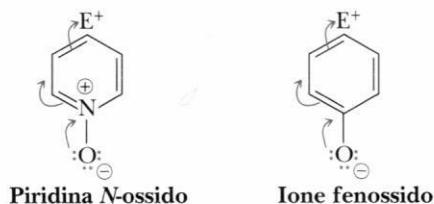
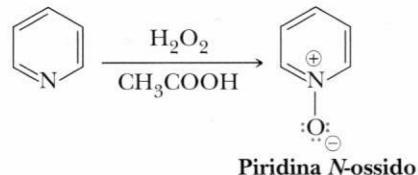


Problema 21.5

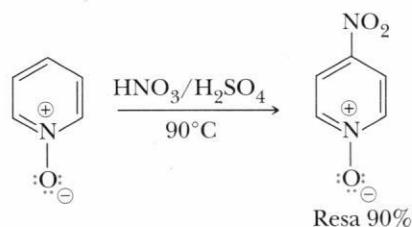
Quale prodotto si ottiene dal trattamento della 2-amminopiridina con Br₂/CH₃COOH?

Ma se la sostituzione elettronofila sulla piridina non sostituita avviene (con difficoltà) solo in C-3 e se non sono presenti gruppi attivanti orto e para orientanti come è possibile ottenere derivati piridinici sostituiti in altre posizioni? È possibile attivando l'anello della piridina con un sostituente ricco di elettroni capace nel contempo di deprimere il carattere nucleofilo dell'azoto, impedendogli così reazioni con gli elettrofili, ma che, alla fine della sostituzione elettronofila, possa essere facilmente rimosso. Tutto questo può essere realizzato trasformando la piridina in **piridina N-ossido** attraverso un'ossidazione con perossido di idrogeno al 30%. La piridina N-

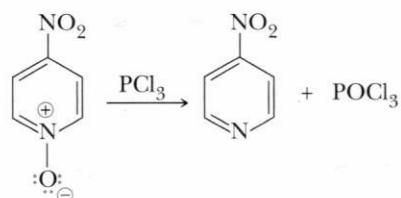
N-ossido può essere considerata la forma "attivata" della piridina. Per il benzene, un composto analogo alla piridina N-ossido è lo ione fenossido, la base coniugata del fenolo. Come il fenossido risulta essere molto più reattivo del benzene nei confronti della sostituzione elettrofila aromatica, così la piridina N-ossido è molto più reattiva rispetto alla piridina.



La piridina N-ossido può essere sottoposta facilmente a sostituzione elettrofila aromatica; la posizione attaccata è C-4 e, se questa è occupata, la sostituzione avviene in C-2.



Per trattamento dell'N-ossido sostituito con derivati del fosforo trivalente (es. PCl_3), il gruppo N-ossido viene rimosso selettivamente.

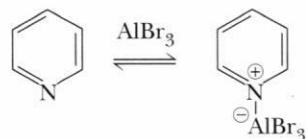


Esempio 21.6 | Sostituzione elettrofila aromatica

Perché nelle reazioni di sostituzione elettrofila della piridina, ad esempio la bromurazione, si evita l'impiego degli acidi di Lewis?

Soluzione

La piridina è una base e quindi interagirebbe con l'acido di Lewis (es. AlBr_3) per dare un addotto in cui l'effetto di attrazione elettronica dell'azoto viene esaltato dalla presenza della carica positiva. La reattività dell'anello verso gli elettrofili, che è già bassa nella piridina non carica, sarebbe ulteriormente depressa.



Problema 21.6

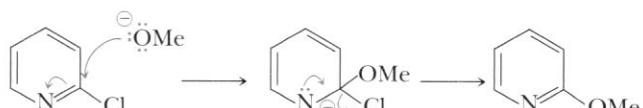
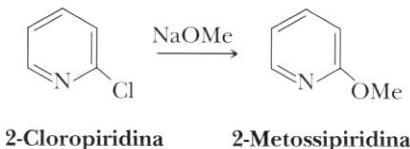
Quale prodotto si ottiene trattando la 4-metilpiridina con cloruro di acetile?

Sostituzione nucleofila aromatica

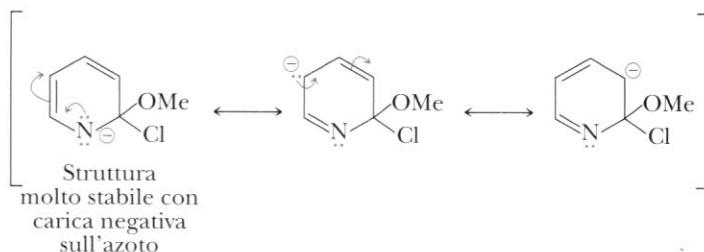
Essendo relativamente carente di elettroni, l'anello piridinico subisce la sostituzione nucleofila molto più facilmente del benzene. La reazione segue un meccanismo di addizione ed eliminazione.

Nella maggior parte delle reazioni di sostituzione nucleofila aromatica, gli alogenuri fungono da gruppi uscenti e le **2-** e le **4-alopiridine** sono particolarmente reattive.

Gli attacchi in C-2 e in C-4, infatti, sono favoriti perché comportano la formazione di intermedi nei quali l'azoto risulta carico negativamente.



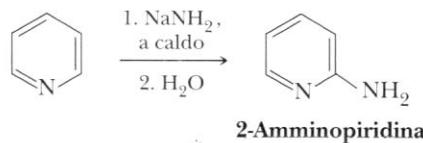
Quest'anione è stabilizzato dalla risonanza



Reazione di Chichibabin
Reazione di sintesi della 2-amminopiridina per trattamento della piridina con sodioammide, che comporta la sostituzione diretta di un atomo di idrogeno dell'anello con un gruppo amminico primario.

Un esempio particolare di sostituzione nucleofila aromatica sulla piridina è costituito dalla **reazione di Chichibabin**, che consente di preparare la 2-amminopiridina. In questa reazione, il trattamento della piridina (o dei suoi derivati) con sodioammide (NaNH_2) provoca la sostituzione diretta di un atomo di idrogeno dell'anello con un gruppo amminico primario.

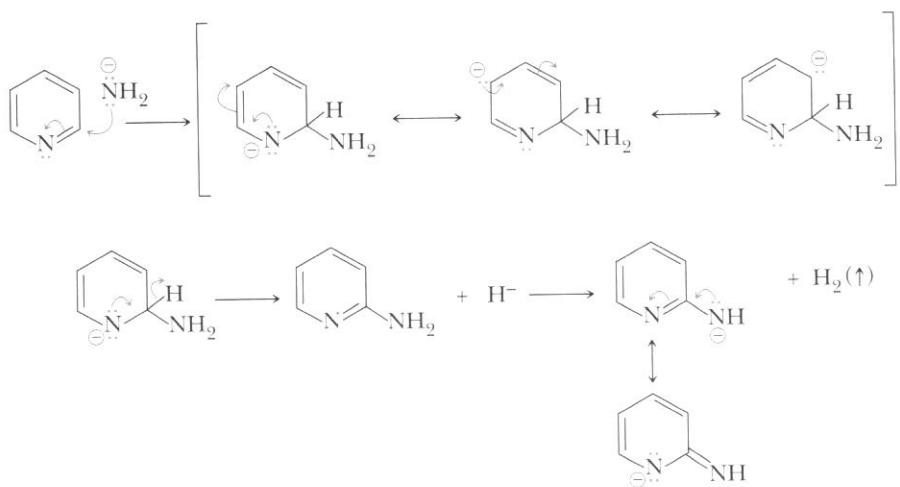
L'attacco in C-2 è favorito; qualora questa posizione sia occupata, la sostituzione avviene in C-4.



La particolarità della reazione di Chichibabin risiede nel fatto che il gruppo uscente in questo caso è lo ione idruro.

Lo ione idruro, di per sé, è un pessimo gruppo uscente, in quanto è estremamente basico. In questa reazione la perdita di idruro avviene per due motivi:

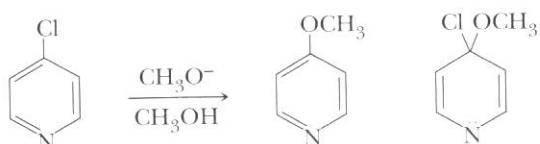
- 1) l'uscita di H^- consente la ri-aromatizzazione della struttura della piridina
- 2) lo ione idruro così prodotto ha forti caratteristiche basiche e reagisce con il gruppo $-\text{NH}_2$ introdotto sull'anello della piridina in modo irreversibile, formando una molecola di idrogeno (gas che si allontana dalla miscela), reazione spostando l'equilibrio acido-base completamente a destra: base coniugata della 2-amminopiridina, anione fortemente stabilizzato dalla risonanza.



Esempio 21.7 | Sostituzione nucleofila aromatica

Le velocità relative delle reazioni della 3- e della 4-cloropiridina con metossilato di sodio in metanolo sono 300 : 81 000. Spiegare la ragione.

Soluzione



La 4-cloropiridina è più reattiva della 3-cloropiridina in quanto l'addotto di Meisenheimer è maggiormente stabilizzato dal fatto di poter disperdere la carica negativa sull'azoto.

Problema 21.7

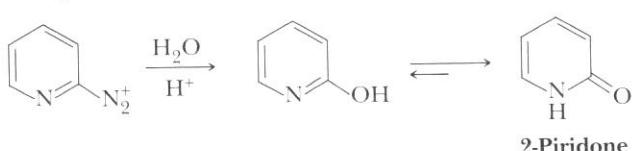
Cosa si ottiene facendo reagire la 2-bromopiridina con l'anilina?

Piridoni

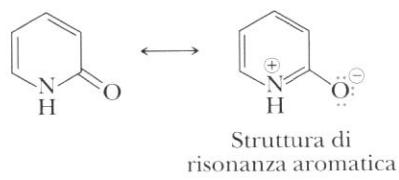
Le 2- e 4-amminopiridine ottenute tramite la reazione di Chichibabin possono essere impiegate come materiale di partenza per preparare serie di piridine sostituite in C-2 e in C-4. Ad esempio, è possibile preparare un *sale di diazonio* che può essere sottoposto a varie sostituzioni (vedi benzene).



Quando il sale di diazonio reagisce con l'acqua, viene trasformato in 2-idrossipiridina, che è in equilibrio tautomerico con la sua forma carbonilica, il 2-piridone.

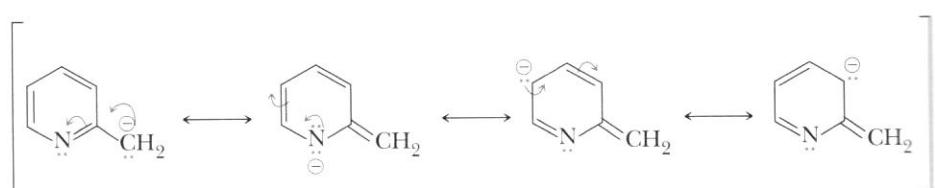
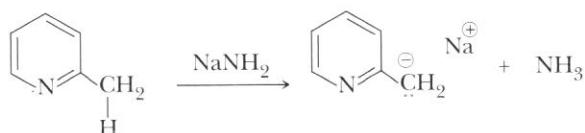


I piridoni semplici esistono principalmente nella forma tautomerica ammidica (in cui l'idrogeno è legato all'azoto), che risulta essere un ibrido di risonanza di queste due strutture, di cui una particolarmente importante perché aromatica.

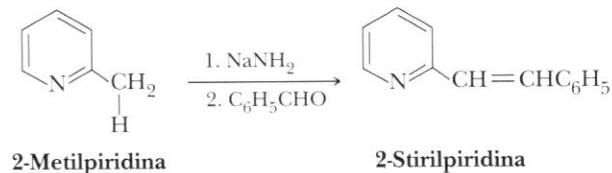
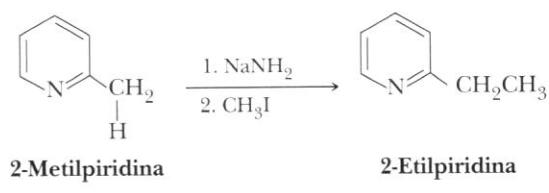


Alchilpiridine

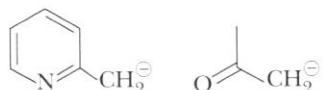
I gruppi alchilici delle 2- e 4-alchilpiridine possono essere deprotonati da basi di opportuna forza, come sodioammide o butillitio, in corrispondenza dell'atomo di carbonio adiacente all'anello piridinico. Gli atomi di idrogeno legati a tale atomo di carbonio sono, infatti, più acidi (pK_a 33) dei normali atomi di idrogeno benzilici, perché la carica negativa (formatasi a seguito della deprotonazione) della base coniugata è delocalizzata sull'azoto piridinico elettronegativo.



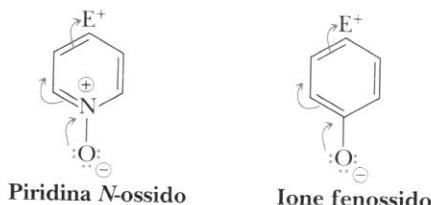
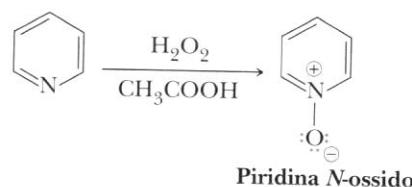
L'anione che si forma in questo modo ha una reattività molto simile a quella degli altri carbanioni e, come tale, può reagire con elettrofili in reazioni di sostituzione o di addizione.



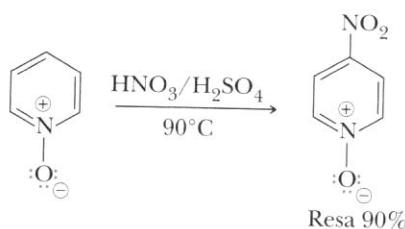
Quest'ultima reazione è un esempio dell'analogia che sussiste tra gli anioni delle alchilpiridine e gli ioni enolato.



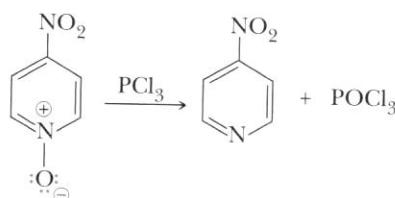
N-ossido può essere considerata la forma “attivata” della piridina. Per il benzene, un composto analogo alla piridina *N*-ossido è lo ione fenossido, la base coniugata del fenolo. Come il fenossido risulta essere molto più reattivo del benzene nei confronti della sostituzione elettrofila aromatica, così la piridina *N*-ossido è molto più reattiva rispetto alla piridina.



La piridina *N*-ossido può essere sottoposta facilmente a sostituzione elettrofila aromatica; la posizione attaccata è C-4 e, se questa è occupata, la sostituzione avviene in C-2.



Per trattamento dell'*N*-ossido sostituito con derivati del fosforo trivalente (es. PCl_3), il gruppo *N*-ossido viene rimosso selettivamente.

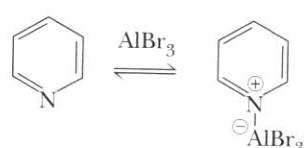


Esempio 21.6 | Sostituzione elettrofila aromatica

Perché nelle reazioni di sostituzione elettrofila della piridina, ad esempio la bromurazione, si evita l’impiego degli acidi di Lewis?

Soluzione

La piridina è una base e quindi interagirebbe con l’acido di Lewis (es. AlBr_3) per dare un addotto in cui l’effetto di attrazione elettronica dell’azoto viene esaltato dalla presenza della carica positiva. La reattività dell’anello verso gli elettrofili, che è già bassa nella piridina non carica, sarebbe ulteriormente depressa.



Problema 21.6

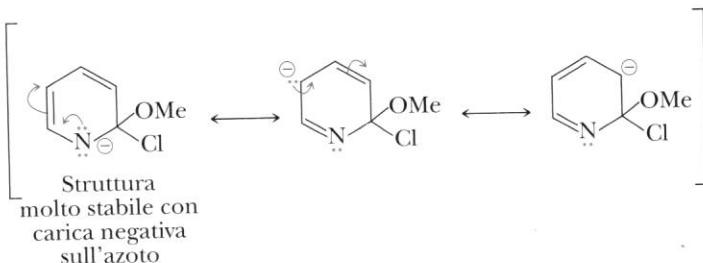
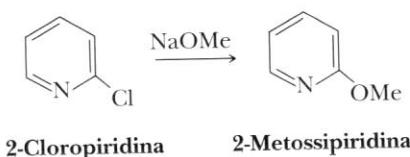
Quale prodotto si ottiene trattando la 4-metilpiridina con cloruro di acetile?

Sostituzione nucleofila aromatica

Essendo relativamente carene di elettroni, l'anello piridinico subisce la sostituzione nucleofila molto più facilmente del benzene. La reazione segue un meccanismo di addizione ed eliminazione.

Nella maggior parte delle reazioni di sostituzione nucleofila aromatica, gli alogenuri fungono da gruppi uscenti e le **2-** e le **4-alopiridine** sono particolarmente reattive.

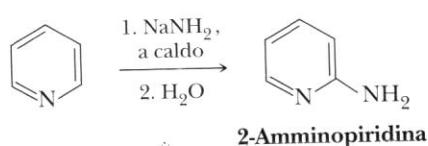
Gli attacchi in C-2 e in C-4, infatti, sono favoriti perché comportano la formazione di intermedi nei quali l'azoto risulta carico negativamente.



Reazione di Chichibabin
Reazione di sintesi della 2-amminopiridina per trattamento della piridina con sodioammide, che comporta la sostituzione diretta di un atomo di idrogeno dell'anello con un gruppo amminico primario.

Un esempio particolare di sostituzione nucleofila aromatica sulla piridina è costituito dalla **reazione di Chichibabin**, che consente di preparare la 2-amminopiridina. In questa reazione, il trattamento della piridina (o dei suoi derivati) con sodioammide (NaNH_2) provoca la sostituzione diretta di un atomo di idrogeno dell'anello con un gruppo amminico primario.

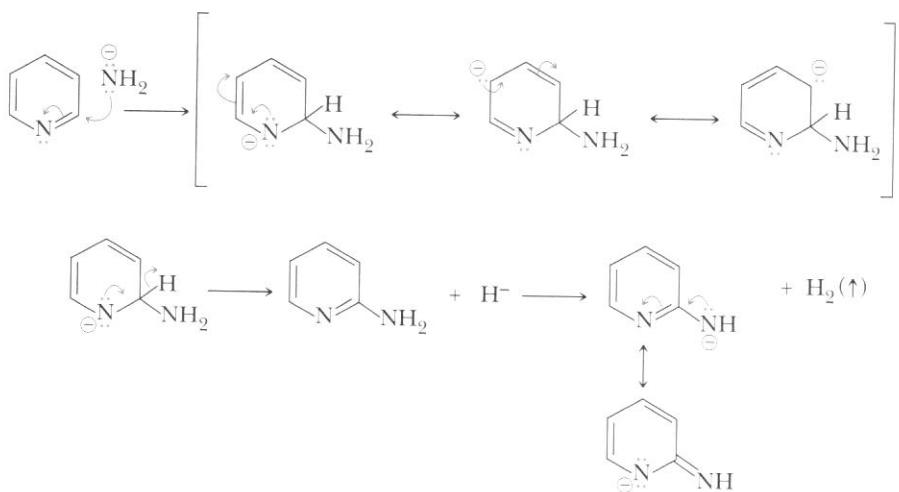
L'attacco in C-2 è favorito; qualora questa posizione sia occupata, la sostituzione avviene in C-4.



La particolarità della reazione di Chichibabin risiede nel fatto che il gruppo uscente in questo caso è lo ione idruro.

Lo ione idruro, di per sé, è un pessimo gruppo uscente, in quanto è estremamente basico. In questa reazione la perdita di idruro avviene per due motivi:

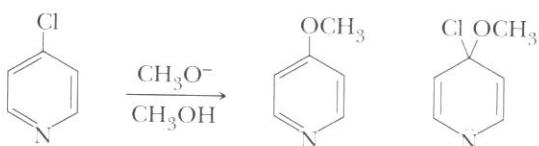
- 1) l'uscita di H^- consente la ri-aromatizzazione della struttura della piridina;
- 2) lo ione idruro così prodotto ha forti caratteristiche basiche e reagisce con il gruppo $-\text{NH}_2$ introdotto sull'anello della piridina in modo irreversibile, formando una molecola di idrogeno (gas che si allontana dalla miscela), reazione spostando l'equilibrio acido-base completamente a destra. La base coniugata della 2-amminopiridina, anione fortemente stabilizzato in risonanza.



Esempio 21.7 | Sostituzione nucleofila aromatica

Le velocità relative delle reazioni della 3- e della 4-cloropiridina con metossilato di sodio in metanolo sono 300 : 81 000. Spiegare la ragione.

Soluzione



La 4-cloropiridina è più reattiva della 3-cloropiridina in quanto l'addotto di Meisenheimer è maggiormente stabilizzato dal fatto di poter disperdere la carica negativa sull'azoto.

Problema 21.7

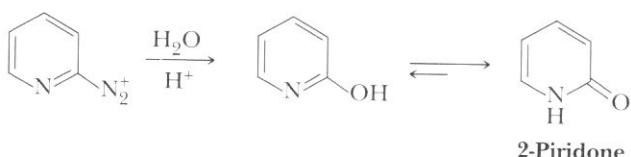
Cosa si ottiene facendo reagire la 2-bromopiridina con l'anilina?

Piridoni

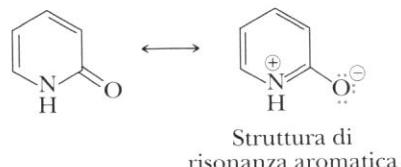
Le 2- e 4-amminopiridine ottenute tramite la reazione di Chichibabin possono essere impiegate come materiale di partenza per preparare serie di piridine sostituite in C-2 e in C-4. Ad esempio, è possibile preparare un *sale di diazonio* che può essere sottoposto a varie sostituzioni (vedi benzene).



Quando il sale di diazonio reagisce con l'acqua, viene trasformato in 2-idrossipiridina, che è in equilibrio tautomerico con la sua forma carbonilica, il *2-piridone*.

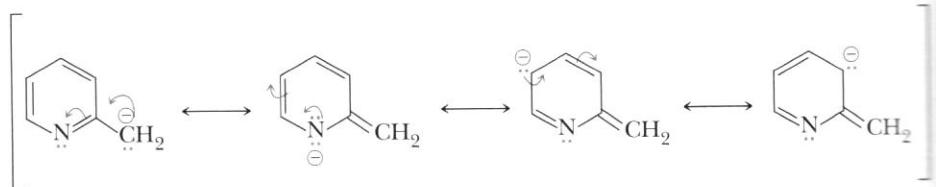
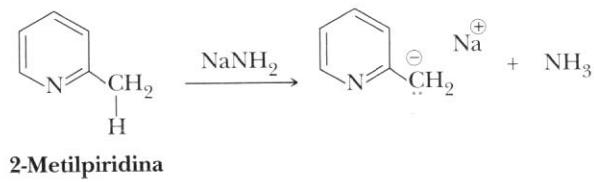


I piridoni semplici esistono principalmente nella forma tautomerica ammidica (in cui l'idrogeno è legato all'azoto), che risulta essere un ibrido di risonanza di queste due strutture, di cui una particolarmente importante perché aromatica.

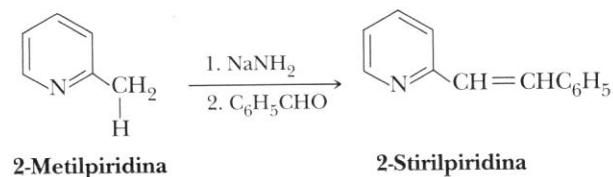
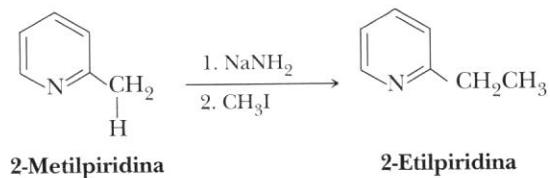


Alchilpiridine

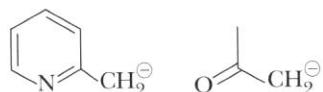
I gruppi alchilici delle 2- e 4-alchilpiridine possono essere deprotonati da basi di opportuna forza, come sodioammide o butillitio, in corrispondenza dell'atomo di carbonio adiacente all'anello piridinico. Gli atomi di idrogeno legati a tale atomo di carbonio sono, infatti, più acidi (pK_a 33) dei normali atomi di idrogeno benzilici, perché la carica negativa (formatasi a seguito della deprotonazione) della base coniugata è delocalizzata sull'azoto piridinico elettronegativo.



L'anione che si forma in questo modo ha una reattività molto simile a quella degli altri carbanioni e, come tale, può reagire con elettrofili in reazioni di sostituzione o di addizione.

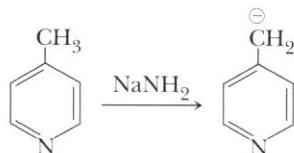


Quest'ultima reazione è un esempio dell'analogia che sussiste tra gli anioni degli alchilpiridine e gli ioni enolato.

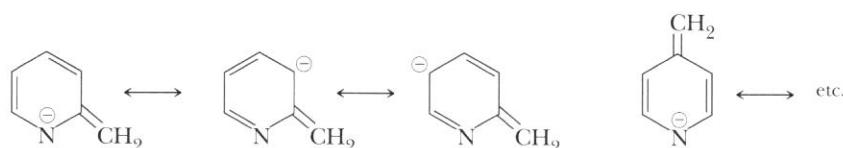


Esempio 21.8 | Alchilpiridine

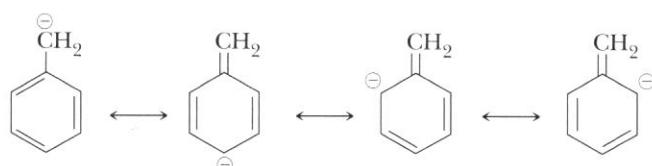
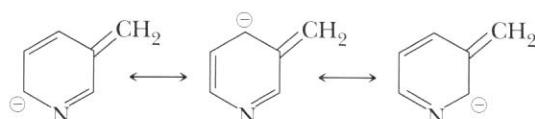
I gruppi metilici della 2- e della 4-metilpiridina sono più acidi dei metili del toluene e della 3-metilpiridina. Perché?

Soluzione

Si può vedere che solo per le basi coniugate della 2- e della 4-metilpiridina è possibile scrivere le seguenti strutture di risonanza, in cui l'atomo di azoto esercita un effetto di stabilizzazione ospitando la carica negativa.



Nel caso del toluene e della 3-metilpiridina la carica negativa della base coniugata è sempre sostenuta da atomi di carbonio.

**Problema 21.8**

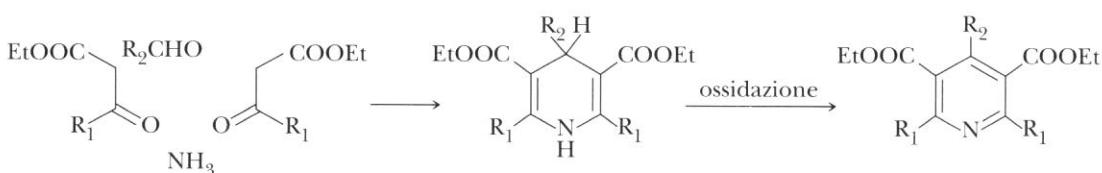
La base coniugata della 2-metilpiridina reagisce con il malonato di dietile in sodio metilato in metanolo. Qual è il composto che si forma?

Sintesi della piridina

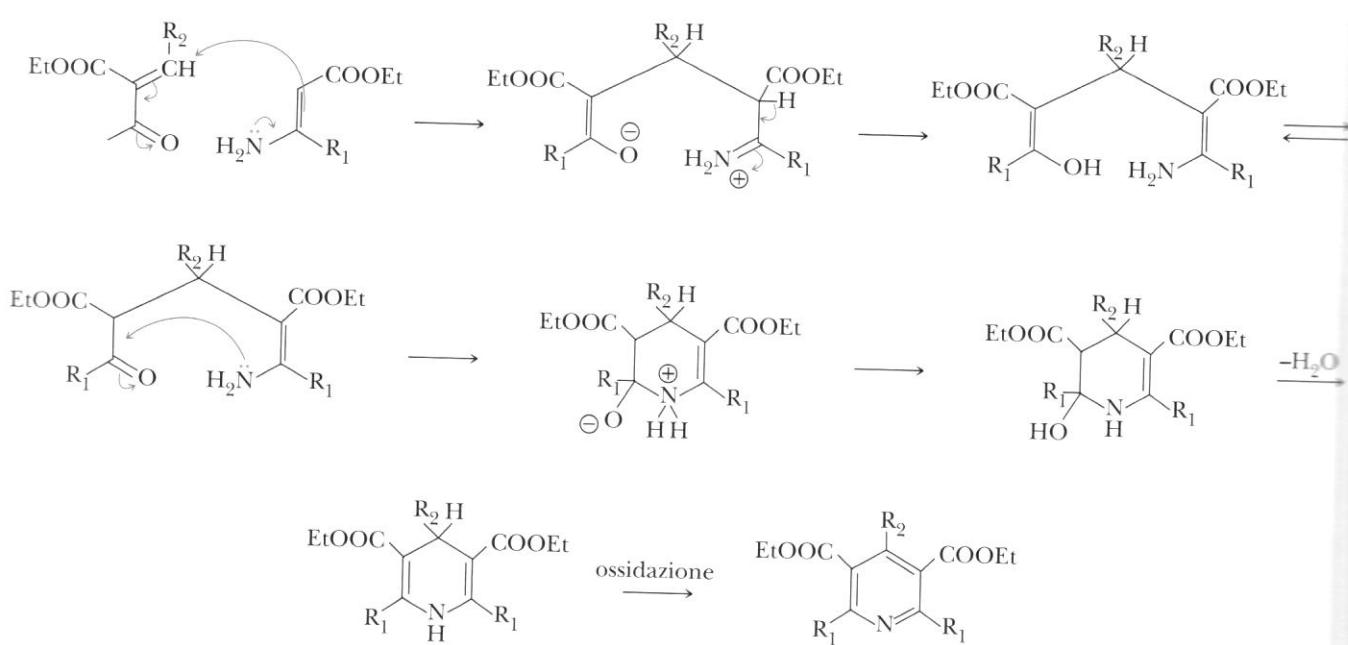
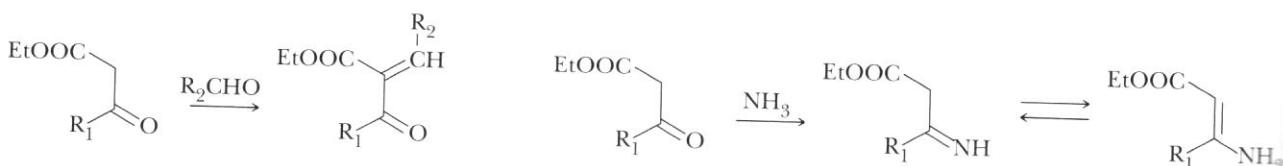
La piridina è uno fra gli eterocicli aromatici più diffusi in natura e molti suoi derivati sintetici sono prodotti su larga scala. Sono state sviluppate, pertanto, molte sintesi dell'anello piridinico; una delle più importanti da un punto di vista storico è la **sintesi di Hantzsch**, a cui hanno fatto seguito molte varianti e numerose modificazioni. Lo schema sintetico di Hantzsch, nella sua formula originale, prevede la reazione di due moli di un β -chetoestere con una mole di un'aldeide e una mole di ammoniaca. Da questo processo sono ottenibili unicamente piridine simmetricamente sostituite.

Sintesi di Hantzsch

Sintesi dell'anello piridinico per reazione di due moli di un β -chetoestere con una mole di un'aldeide e una mole di ammoniaca.



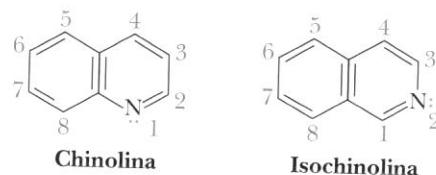
Si possono immaginare percorsi di reazione diversi a seconda degli intermedi ipotizzabili. Il più comune prevede una condensazione di Michael tra l'enammina risultante dalla reazione del β -chetoestere con ammoniaca e il composto carbonilico α,β -insaturo derivante dalla condensazione carbonilica tra la seconda molecola di β -chetoestere e l'aldeide.



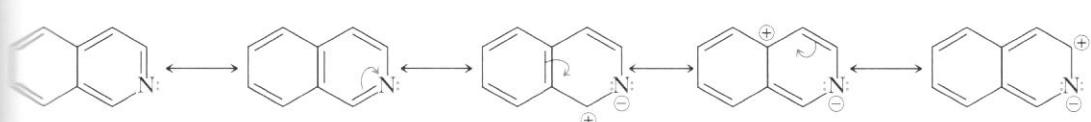
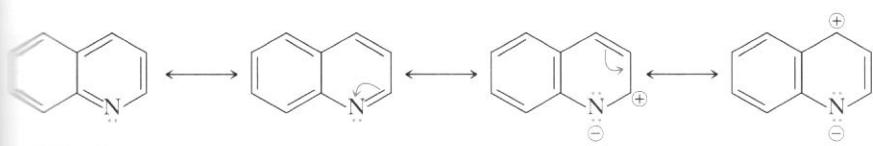
Lo schema originale di Hantzsch può essere reso più elastico, permettendo anche l'ottenimento di piridine non simmetricamente sostituite operando in più stadi anziché in un unico stadio multicomponente.

B. Chinolina ed isochinolina

La **chinolina** e l'**isochinolina** sono benzopiridine. Nella chinolina l'anello benzenico è condensato con le posizioni C-2 e C-3 della piridina, mentre per la isochinolina le posizioni interessate dell'anello piridinico sono C-3 e C-4. La numerazione del sistema biciclico della chinolina e della isochinolina inizia dall'atomo adiacente alla giunzione dei due anelli (come per il naftalene) in modo da assegnare all'atomo di azoto il numero più basso possibile.



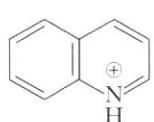
Chinolina ed isochinolina soddisfano entrambe i criteri di aromaticità di Hückel. Gli elettroni della coppia non condivisa dell'azoto si trovano in un orbitale sp^2 che è planare al piano su cui giace la molecola, e non partecipano al sistema aromatico. I dieci elettroni π . Sono ibridi di risonanza delle seguenti strutture.



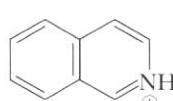
Come la piridina, *chinolina* ed *isochinolina* sono basi, poiché l'atomo di azoto può essere protonato; i valori di pK_a sono paragonabili a quello della piridina (pK_a 5.2).



Ione piridinio
(pK_a 5.2)

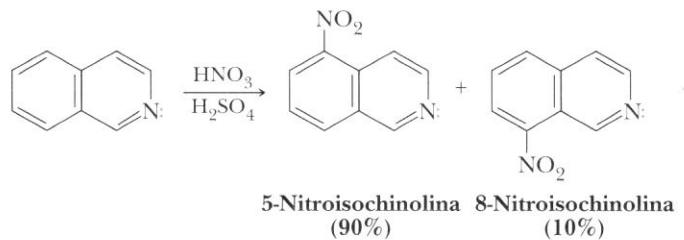


Ione chinolinio
(pK_a 4.94)

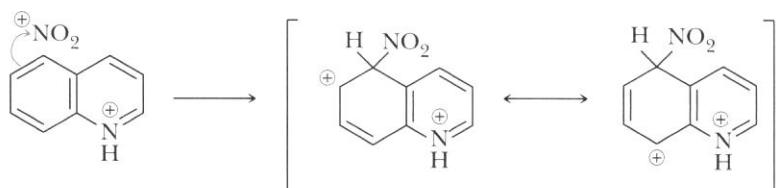


Ione isochinolinio
(pK_a 5.4)

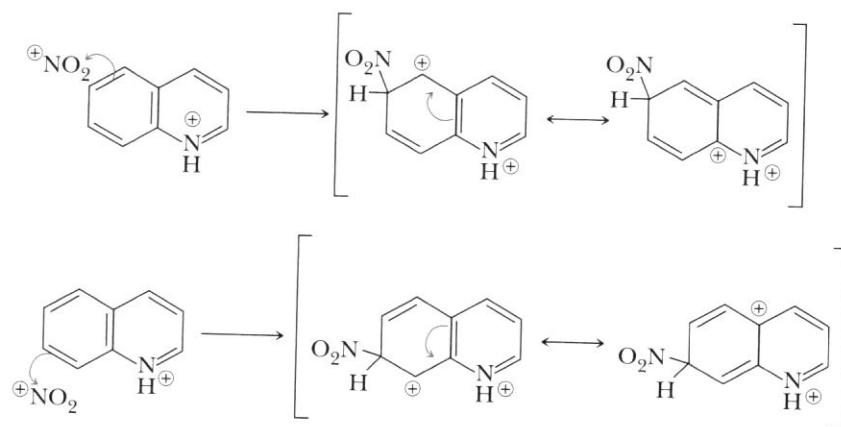
Chinolina ed *isochinolina* sono notevolmente più reattive della piridina nelle reazioni di **sostituzione eletrofila aromatica**. Nelle reazioni di nitrazione e di solfonazione, le condizioni acide della miscela di reazione favoriscono la protonazione dell'azoto, rendendo l'anello piridinico di entrambi questi eterocicli più resistente all'attacco eletrofilo. La sostituzione eletrofila di *chinolina* ed *isochinolina* avviene soltanto sull'anello benzenico nelle **posizioni C-5 e C-8**. Dalla nitrazione della *isochinolina* con acido nitrico e acido solforico, a temperatura ambiente, si ottiene una miscela di 5-nitro*isochinolina* e di 8-nitro*isochinolina* approssimativamente nel rapporto 9:1. Pertanto, l'*isochinolina* mostra una maggiore regioselettività rispetto alla *chinolina* per la posizione C-5.



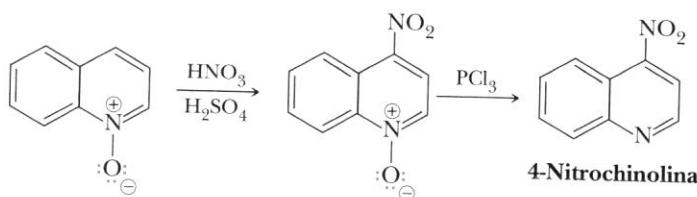
Le posizioni C-5 e C-8 sono favorite per l'attacco eletrofilo, poiché i corrispondenti carbocationi intermedi possono essere rappresentati da due strutture di risonanza in cui l'aromaticità dell'anello piridinico condensato non viene perturbata. La figura si riferisce all'attacco in C-5 sulla *chinolina*.



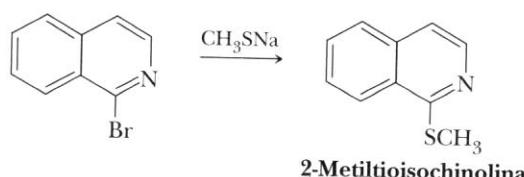
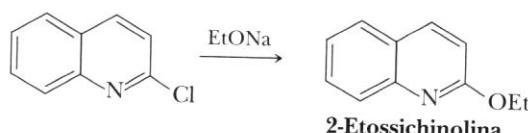
Se la sostituzione avviene nelle posizioni C-6 o C-7, gli intermedi presentano una sola struttura di risonanza in cui viene preservata l'aromaticità dell'anello piridinico.



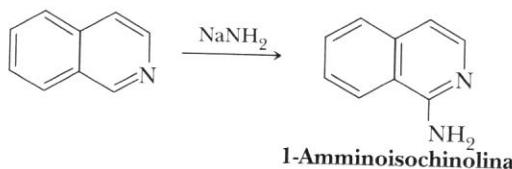
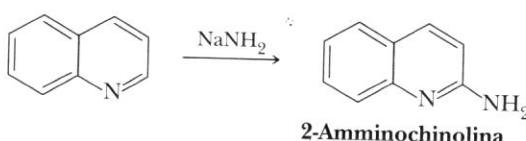
Come gli *N*-ossidi della piridina, anche gli ***N*-ossidi della chinolina** danno la sostituzione eletrofila aromatica preferenzialmente in C-4.



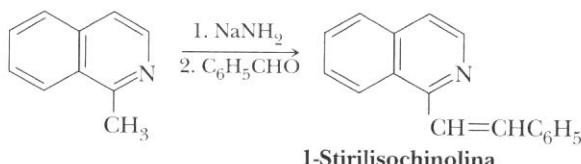
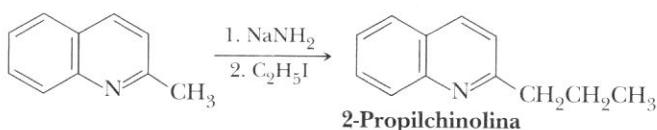
Chinolina ed isochinolina subiscono facilmente reazioni di sostituzione nucleofila aromatica. Particolarmente reattive sono le **2-alochinoline** e le **1-aloisochinoline**.



La **reazione di Chichibabin** avviene velocemente sulla posizione *C*-2 della chinolina e sulla posizione *C*-1 della isochinolina.



Come le 2- e le 4-alchilpiridine, le **2-alchilchinoline**, le **4-alchilchinoline** e le **1-alchilisochinoline** possono essere deprotonate in corrispondenza dell'atomo di carbonio adiacente all'anello piridinico da basi come sodioammide (NaNH_2) o butillitio ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Li}$). I carbanioni così ottenuti possono essere coinvolti in reazioni di alchilazione o di condensazione.

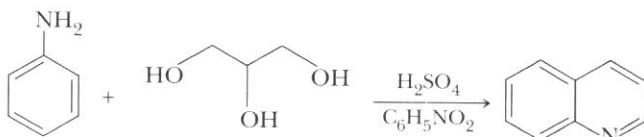


Sintesi di chinolina ed isochinolina

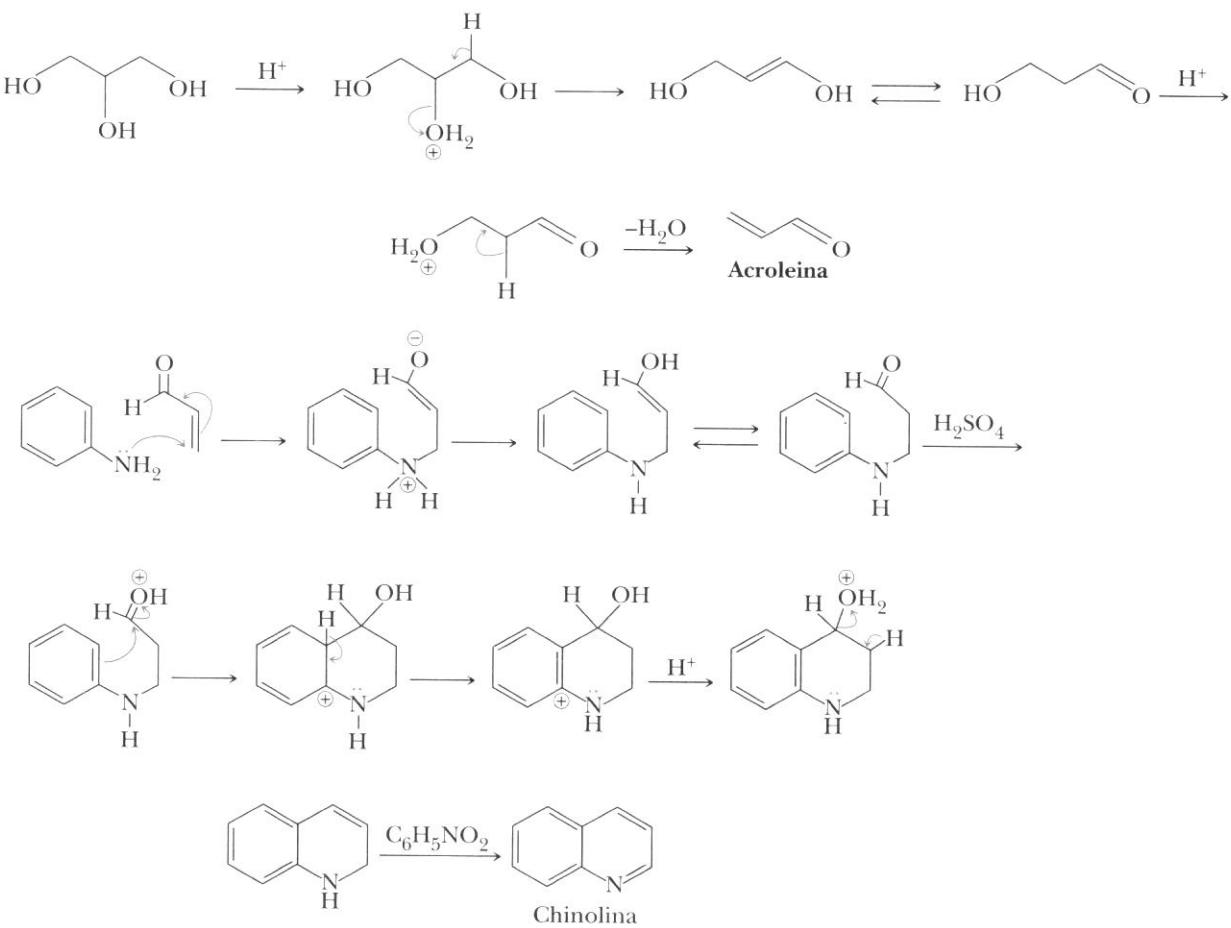
Le metodiche classiche di sintesi di chinolina ed isochinolina si basano su reazioni di ciclizzazione di anilina oppure di anilina *o*-sostituite. Di particolare importanza è la **sintesi di Skraup** della chinolina, che ancora oggi costituisce il miglior metodo per produrre chinoline non sostituite sull'anello eterociclico. La preparazione originale consisteva nel far reagire anilina, glicerina, acido solforico e pentossido di diarsenico come blando ossidante. Lo schema attuale della sintesi di Skraup contempla la condensazione di una molecola di anilina con una molecola di un composto carbonilico α,β -insaturo in acido solforico e nitrobenzene.

Sintesi di Skraup

Sintesi della chinolina per condensazione di una molecola di anilina con una molecola di un composto carbonilico α,β -insaturo in acido solforico e nitrobenzene.



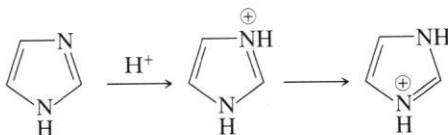
Per reazione dell'anilina con acroleina, formatasi dalla disidratazione della glicerina, si ottiene una 1,2-diidrochinolina che, in seguito, viene ossidata dal nitrobenzene il quale funge da ossidante trasformandosi in anilina, che riprende il ciclo.



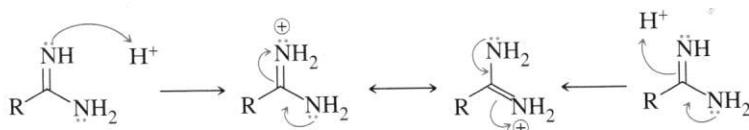
21.4 Basicità dei composti eterociclici azotati

La Tabella 21.3 riporta i valori di pK_a degli acidi coniugati di una serie di composti eterociclici azotati.

L'**imidazolo**, possedendo un $pK_{a\text{ ione imidazolinio}}$ di 7.1, è una base molto più forte non solo del tiazolo ($pK_{a\text{ ione tiazolinio}} = 2.5$) o dell'ossazolo ($pK_{a\text{ ione ossazolinio}} = 0.8$), ma anche della piridina ($pK_{a\text{ ione piridinio}} = 5.2$) a causa della risonanza (simile a quella che si riscontra nelle amidine) che coinvolge entrambi gli atomi di azoto, i quali partecipano in modo equipollente alla delocalizzazione della carica positiva.



Ione imidazolinio



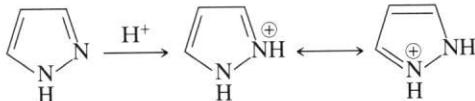
Protonazione delle amidine

La minore basicità dell'**ossazolo** può essere attribuita alla combinazione dei *due effetti elettronici* dell'ossigeno: il *forte effetto induttivo elettron-atrattore* che si esercita sul doppietto solitario dell'azoto ed il *debolissimo effetto mesomerico elettron-donatore* che stabilizza la carica positiva.



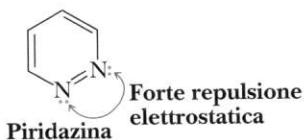
Ione ossazolinio

Il legame diretto fra i due eteroatomi influenza in modo marcato la basicità degli 1,2-azoli. Il **pirazolo** possiede un pK_a dello ione pirazolinio inferiore di 4.6 unità rispetto allo ione imidazolinio, mentre **isotiazolo** ed **isossazolo** posseggono pK_a dei relativi acidi coniugati inferiori di circa 3 unità rispetto ai loro isomeri 1,3. La maggiore basicità del pirazolo è riconducibile alla maggiore stabilità del catione, che risulta essere un ibrido di risonanza di due strutture equivalenti. Per quanto riguarda isossazolo ed isotiazolo, prevalgono gli effetti induttori elettron-atrattori dell'ossigeno e dello zolfo, come già citato precedentemente per gli 1,3-azoli.

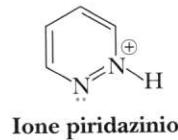


Ione pirazolinio

Le diazine, **piridazina** ($pK_{a\text{ ione piridazinio}} = 2.3$), **pirimidina** ($pK_{a\text{ ione pirimidinio}} = 1.5$) e **pirazina** ($pK_{a\text{ ione pirazinio}} = 0.65$) sono composti essenzialmente monobasici e sono considerevolmente meno basiche della piridina. Questa diminuzione di basicità è la stretta conseguenza della destabilizzazione del catione monoprotonato dovuta all'*effetto induttivo elettron-atrattore* esercitato dal secondo atomo di azoto. L'*ordine di basicità* di questi tre composti è determinato, tuttavia, da altri fattori. La *forte repulsione elettrostatica* tra i doppietti solitari dei due atomi d'azoto adiacenti nella piridazina rende più incline questo composto alla protonazione, nonostante gli *effetti induttori* siano in opposizione; protonando un doppietto di uno dei due atomi di azoto viene meno la forte repulsione, ma il catione derivante subisce la destabilizzazione dell'*effetto elettron-atrattore* dell'azoto non protonato.

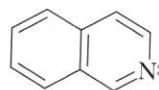
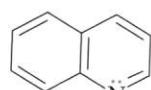
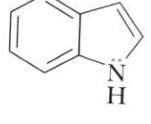


Piridazina
Forte repulsione elettrostatica

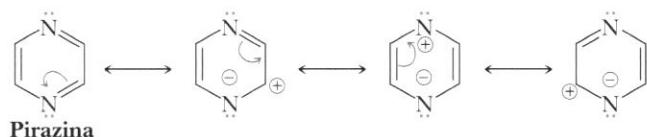


Ione piridazinio

Tabella 21.3 pK_a degli acidi coniugati
di alcuni composti eterociclici azotati

Eterociclo	Struttura	pK_a dell'acido coniugato
Imidazolo		7.1
Isochinolina		5.4
Piridina		5.2
Chinolina		4.94
Pirazolo		2.5
Tiazolo		2.5
Piridazina		2.3
Pirimidina		1.3
Ossazolo		0.8
Pirazina		0.65
Isotiazolo		-0.5
Isossazolo		-3.0
Indolo		-3.5
Pirrolo		-3.8

Nel caso della pirazina, risulta fondamentale l'effetto mesomerico tra i due atomi di azoto (intrinsico al composto) che, al momento della protonazione, con molta probabilità destabilizza il catione.



Prodotti di N,N' -diprotonazione sono molto rari e sono stati osservati solo in condizioni di drastica acidità.

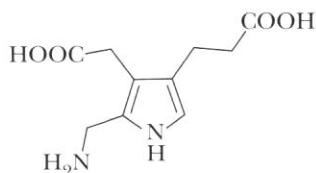
CONNESSIONI CHIMICHE

I principali composti eterociclici

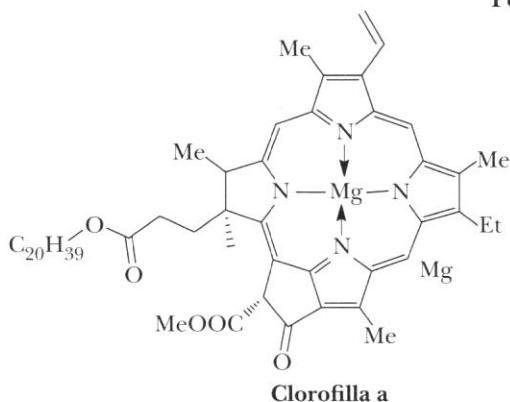
Pirrolo

Il pirrolo e gli alchilpirroli a basso peso molecolare sono liquidi incolori, dall'odore non sgradevole, insolubili in acqua. Il pirrolo è stato isolato per la prima volta nel 1837 da F.F. Runge dal catrame del carbon fossile e poi nel 1857 da catrame animale, il quale si prepara distillando a secco le ossa. Il nome pirrolo deriva dal greco antico *πυρρός* (pronuncia: *purròs* = rosso fuoco), per la proprietà che hanno i vapori di pirrolo e dei suoi derivati di colorare di rosso vivo una scheggia di legno di pino bagnata con acido cloridrico. Il pirrolo è il più importante degli

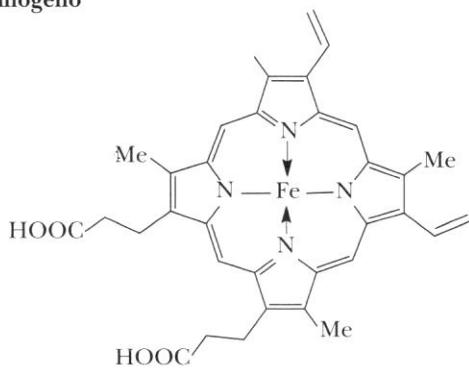
anelli eterociclici pentatomici. Il nucleo del pirrolo, come tale o parzialmente idrogenato, è riscontrabile nelle strutture a scheletro porfirinico di pigmenti di fondamentale importanza per la vita animale e vegetale: l'**eme** e la **clorofilla**, entrambi pigmenti respiratori, e i pigmenti della bile degli animali superiori. Clorofilla ed eme sono sintetizzati nelle cellule viventi dal porfobilinogeno. Dal sistema ciclico della pirrolidina deriva invece l'amminoacido prolina, uno dei costituenti fondamentali delle proteine degli organismi viventi.



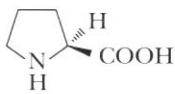
Porfobilinogeno



Clorofilla a



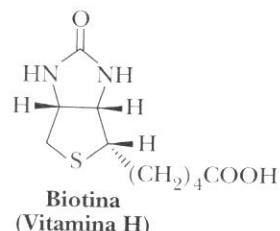
Eme



Proolina

Tiofene

Il tiofene e i tiofeni sostituiti a struttura semplice sono composti liquidi stabili che posseggono punti di ebollizione e caratteristiche organolettiche simili ai corrispondenti composti benzenici. Il tiofene si ottiene, come il benzene, dalla distillazione del catrame di carbon fossile e la sua scoperta è diventata uno degli aneddoti classici della Chimica Organica. Nel XIX secolo le reazioni che fornivano colorazioni particolari erano fondamentali per diagnosticare la presenza dei composti organici; una di queste consentiva l'identificazione del benzene tramite una intensa colorazione blu a seguito della reazione a caldo con isatina e acido solforico. Nel 1882 Viktor Meyer, durante una lezione-dimostrazione, fallì il test. Indagando sulla causa dell'insuccesso venne a scoprire che l'assistente, avendo finito il benzene commerciale, aveva preparato il campione sul quale eseguire il test con del benzene ottenuto dalla decarbossilazione dell'acido benzoico. Divenne così evidente che il benzene commerciale conteneva una impurezza, con proprietà chimico-fisiche simili a quelle del benzene.



ne, che era la responsabile della reazione colorimetrica. Dopo ulteriori indagini Meyer isolò l'impurezza di formula C_4H_4S , a cui diede il nome di tiofene, da θεῖον (pronuncia: *theion*), che in greco antico significa "zolfo", e φῶνο (pronuncia: *faino*), cioè "sembrare", per la sua somiglianza con il benzene.

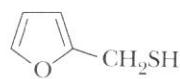
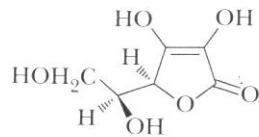
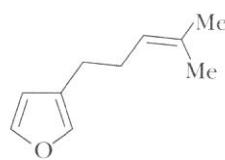
Il metabolismo animale non comprende composti che contengono anelli tiofenici aromatici, mentre in alcune piante tiofeni aromatici sono associati a poliacetilene ai quali sono biogeneticamente legati. La biotina, una delle vitamine, possiede lo scheletro tetraidrotiofenico.

Furano

Il furano e i suoi derivati sono composti volatili, abbastanza stabili, con odore gradevole. Il furano è debolmente solubile in acqua, è facilmente reperibile e la sua importanza commerciale è principalmente dovuta al fatto di essere il precursore di uno dei solventi più largamente usati: il tetraidrofurano. Il furano è ottenuto dal furfurale (2-formilfurano) che, a sua volta, continua ad essere preparato, in considerevoli quantità, dall'idrolisi acida del materiale vegetale di scarto della lavorazione dei cornflakes e dei fiocchi d'avena, procedura messa a punto nel 1831. Il nome furfurale deriva da *furfur*, che in latino significa crusca, forfora.

Nel 1870 è stata coniata la parola *furano* utilizzando la medesima radice etimologica.

L'anello aromatico del furano, sebbene non sia presente nel metabolismo animale, è riscontrabile in molti metaboliti secondari di piante, soprattutto a struttura terpenica, ad esempio il perillene. La struttura della vitamina C, l'acido ascorbico, nella forma tautomerica lattonica è correlabile ad una forma ossidata del triidrossifurano. Sebbene i tioli siano generalmente associati ad odori sgradevoli, il furfuriltiolo è il responsabile del gradevole aroma del caffè tostato.



Indolo

L'indolo come tale e i suoi derivati più semplici sono solidi cristallini con le più svariate caratteristiche organolettiche, che vanno dall'odore simile al naftalene dell'indolo all'odore fecale del 3-metilindolo (scatolo).

Il nome indolo deriva da India: nel XVI secolo veniva importato dall'India un colorante blu a cui era stato dato il nome di indaco. La degradazione di tale colorante generava dei composti ossigenati che erano stati denominati indossile e ossindolo. Da questi, per

la prima volta nel 1866, per riduzione, venne ottenuto l'indolo.

Gli indoli probabilmente sono tra gli eterocicli più diffusi in natura. Ad esempio, il nucleo indolico si ritrova nel triptofano (aminoacido essenziale) e nella serotonina (neurotrasmettore).

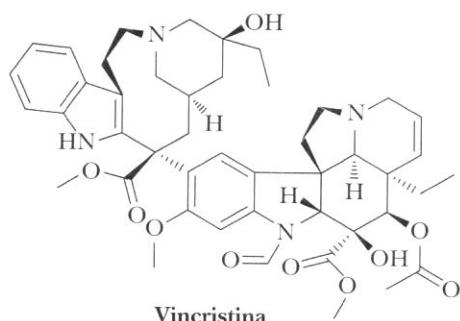
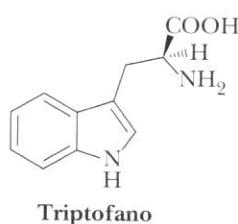
Nel regno vegetale i composti derivanti dal triptofano comprendono molti metaboliti secondari conosciuti con il nome di *alcaloidi indolici*.

(Continua)

In passato molti di questi alcaloidi sono stati impiegati in medicina a causa delle loro potenti attività farmacologiche; sebbene attualmente in molti casi siano stati soppiantati da sostanze sintetiche, alcuni di questi, come

la *vincristina*, ancora estremamente valida nel trattamento della leucemia, sono ancora impiegati in terapia.

Notoria è l'attività biologica dell'LSD (dietilammide dell'acido lisergico).



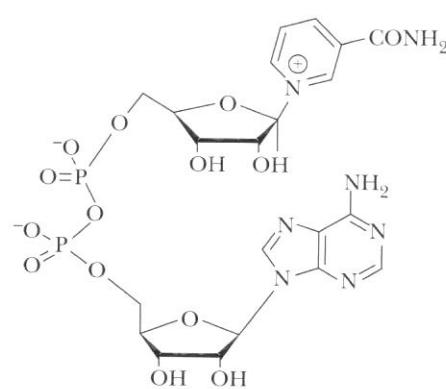
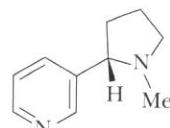
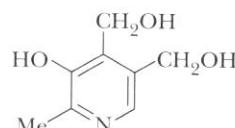
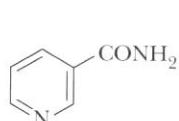
Dietilammide dell'acido lisergico (LSD)

Piridina

La piridina e i suoi derivati più semplici sono dei composti liquidi, stabili, caratterizzati da un odore penetrante che risulta sgradevole alla maggior parte delle persone. A causa della scarsa reattività, la piridina viene utilizzata come solvente o come base. La piridina e le metilpiridine (picoline) sono completamente miscibili con l'acqua. La piridina, come il pirrolo, è stata isolata per la prima volta dalle ossa pirolizzate (catrame animale); il suo nome deriva in parte dal greco antico "πῦρ" (pronuncia: *pur*), radice etimologica per "fuoco", e "idina", il suffisso che indicava tutte le basi aromatiche. La piridina e i suoi derivati alchilici a basso peso

molecolare sono stati per molto tempo ottenuti dalla distillazione del catrame di carbone; solo recentemente sono prodotti attraverso processi sintetici.

L'anello della piridina è riscontrabile in molti composti che intervengono nei processi biologici, ad esempio il NAD (nicotinammide adenina dinucleotide), coenzima nei processi ossido-riduttivi, la niacina, vitamina richiesta per la sua sintesi, la piridossina (vitamina B6), fondamentale per il coenzima delle transaminasi. Nell'ambito dei prodotti naturali si ricorda l'alcaloide nicotina, il componente a maggiore attività biologica del tabacco.

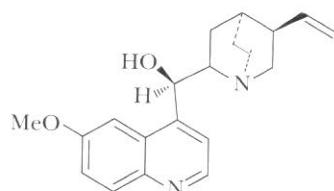


Nicotinammide adenina dinucleotide (NAD)

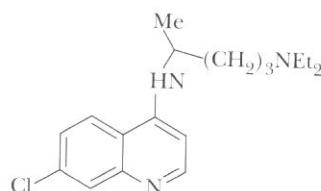
Chinolina e isochinolina

Chinolina ed isochinolina sono composti stabili; la chinolina è un liquido alto-bollente, mentre l'isochinolina è un solido basso-fondente; entrambe possiedono un odore dolciastro. Sono state isolate per la prima volta dal catrame di carbone, la chinolina nel 1834, l'isochinolina cinquant'anni più tardi. Poco dopo l'isolamento da catrame di carbone, la chinolina è stata anche riconosciuta nei prodotti della degradazione pirolitica della cinconamina, un alcaloide strettamente correlato alla chinina, dalla quale è stato fatto derivare il nome chinolina. A sua volta, il nome chinina deriva da *quina*, traduzione in spagnolo di un

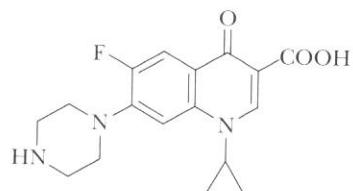
termine sudamericano che identifica la corteccia delle piante del genere *Cinchona* contenenti la chinina. L'anello della chinolina non è molto frequente nei composti che costituiscono i metaboliti secondari delle piante, contrariamente all'anello isochinolinico che, anche in forma idrogenata, è facilmente riscontrabile in un gran numero di alcaloidi, come la papaverina e la morfina, strutturalmente più complessa. Il nucleo della chinolina, invece, costituisce lo scheletro base di molti farmaci antimalarici di sintesi, come la clorochina. A struttura chinolonica sono invece alcuni antibiotici, come la ciprofloxacina.



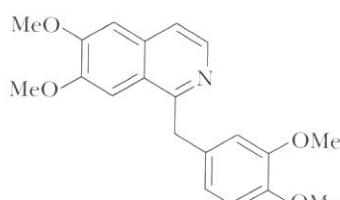
Chinina



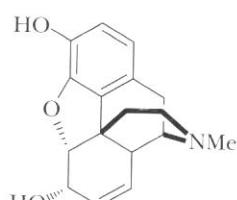
Clorochina



Ciprofloxacina



Papaverina



Morfina

Riassunto

- Gli eterocicli sono composti ciclici in cui uno o più atomi dell'anello sono atomi diversi dal carbonio.
- Gli eterocicli possono essere raggruppati in due classi: **aromatici** (elettron-ricchi ed elettron-poveri) e **non aromatici**.

PARAGRAFO 21.1 | Nomenclatura

- I composti eterociclici monociclici sono denominati mediante le **regole di Hantzsch-Widman**.
 - Gli eteroatomi sono indicati da un **prefisso** che termina in *-a*, ad esempio *ossa-* per l'ossigeno, *aza-* per l'azoto, *tia-* per lo zolfo.
 - I **suffissi** indicano il numero di atomi presenti nel ciclo.
 - La numerazione del ciclo parte sempre dall'eteroatomo.

Problemi: 21.9-21.12

PARAGRAFO 21.2 | Composti eterociclici elettron-ricchi

- Pirrolo, tiofene e furano sono composti **aromatici**. L'ordine di aromaticità è: benzene > tiofene > pirrolo > furano.
- Pirrolo, furano e tiofene appartengono al gruppo dei **composti eterociclici elettron-ricchi** e danno facilmente reazioni di **sostituzione elettrofila aromatica**.
- Benché strutturalmente assomigli ad un'ammina, il **pirrolo** non è una base, in quanto il doppietto elettronico dell'azoto è impegnato nella nuvola π e non è quindi disponibile per un attacco da parte degli acidi, e la protonazione ne distrugge l'aromaticità.

Problemi: 21.15-21.17, 21.19,
21.27

Problemi: 21.14, 21.18

Problema: 21.28

Problemi: 21.20, 21.29

- Questi composti eterociclici pentatomici danno, come benzene e derivati, reazioni di **sostituzione elettrofila aromatica** in due possibili siti di attacco: **C-2** e **C-3**.
 - L'ordine di reattività nella sostituzione elettrofila aromatica è: pirrolo > furano > tiofene > benzene.
- Gli **effetti attivanti/disattivanti** e **orientanti** dei sostituenti presenti su pirrolo, furano e tiofene seguono gli stessi principi già descritti per le sostituzioni elettrofile aromatiche sui derivati del benzene.
- Tra pirrolo, tiofene e furano, quest'ultimo possiede la più bassa energia di risonanza e, di conseguenza, il minore carattere aromatico. Ne consegue che è possibile considerare il furano anche come un diene coniugato, tant'è vero che reagisce come diene nelle cicloaddizioni di Diels-Alder.
- La **sintesi di Knorr del pirrolo** consiste nella condensazione di un α -ammino-chetone o di un α -amminochetoestere con un β -dichetone o un β -chetoestere in presenza di acidi.
- **Furani, pirroli e tiofeni sostituiti** possono essere preparati per sostituzione elettrofila aromatica o attraverso svariate reazioni di ciclizzazione, fra cui la più generale è la **sintesi di Paal-Knorr**.
- Il **benzofurano**, l'**indolo** e il **benzotiofene** sono nettamente **meno reattivi** dei corrispondenti eterocicli monociclici; tutti e tre danno la **sostituzione elettrofila aromatica** sull'anello eterociclico piuttosto che sull'anello benzenico.
 - La posizione più reattiva è **C-3** per indolo e benzotiofene e **C-2** per il benzofurano.
- La **sintesi di Fischer**, impiegata per sintetizzare l'anello indolico, consiste nel riarrangiamento acido-catalizzato di un fenilidrazone.
- Gli **1,3-azoli** (ossazolo, imidazolo, tiazolo) sono eterocicli aromatici a cinque termini che possono essere considerati gli aza-analoghi di furano, pirrolo e tiofene.
- L'**ossazolo** e il **tiazolo** hanno strutture simili. In questi casi il secondo doppietto solitario, dell'ossigeno per l'ossazolo e dello zolfo per il tiazolo, occupa un orbitale sp^2 perpendicolare al sistema π dell'anello.
- L'**imidazolo** presenta una basicità simile ad un'ammina alifatica. L'aumento della basicità dell'imidazolo è dovuto alla stabilità del catione imidazolinio: esso è, infatti, un ibrido di due strutture di risonanza equivalenti.

PARAGRAFO 21.3 | Composti eterociclici elettron-poveri

- La **piridina** si può considerare un derivato del benzene, nel quale un atomo di azoto ibridato sp^2 prende il posto di un'unità $=CH$.
- L'anello piridinico è aromatico secondo Hückel, ma la sua struttura è fortemente perturbata dalla presenza dell'atomo di azoto elettronegativo. Gli elettroni della coppia non condivisa dell'azoto si trovano in un orbitale sp^2 , complanare all'anello, e non partecipano al sestetto aromatico.
- La piridina possiede **proprietà basiche**, ma è molto meno basica delle ammine alifatiche.
- Come le ammine, per mezzo del doppietto solitario sull'azoto, la piridina si comporta, oltre che da base, da **nucleofilo**.
- La piridina non reagisce nelle normali condizioni di **sostituzione elettrofila aromatica**, richiedendo condizioni molto drastiche. La reazione avviene sulla posizione **C-3**, che è più reattiva rispetto alle posizioni **C-2** e **C-4**.
- I **sostituenti attivanti** permettono condizioni più blande e rese migliori ed orientano l'ingresso degli eletrofili in **orto** o **para**.
- Trasformando la piridina in **piridina N-ossido** attraverso una ossidazione con perossido di idrogeno al 30% è possibile ottenere derivati piridinici sostituiti nelle altre posizioni (2 e 4). La piridina N-ossido può essere considerata la forma "attivata" della piridina.
- Essendo relativamente carente di elettroni, l'anello piridinico subisce la **sostituzione nucleofila aromatica** molto più facilmente del benzene. La reazione segue un meccanismo di addizione ed eliminazione.
 - Un esempio particolare di sostituzione nucleofila aromatica sulla piridina è costituito dalla **reazione di Chichibabin**, che consente di preparare la 2-amminopiridina.

Problemi: 21.21-21.29

- La 2-idrossipiridina e la 4-idrossipiridina sono in equilibrio tautomerico con le rispettive forme carboniliche, il 2-piridone e il 4-piridone.
- I **piridoni** semplici esistono principalmente nella forma tautomerica ammidica.
- Una delle più importanti sintesi dell'anello piridinico è la **sintesi di Hantzsch**, che prevede la reazione di due moli di un β -chetoestere con una mole di aldeide e una mole di ammoniaca e produce unicamente piridine simmetricamente sostituite.
- La chinolina e la isochinolina sono **benzopiridine**.
- La numerazione del sistema biciclico di **chinolina** e **isochinolina** inizia dall'atomo adiacente alla giunzione di due anelli in modo da assegnare all'atomo di azoto il numero più basso possibile.
- Chinolina e isochinolina soddisfano entrambi i criteri di aromaticità di Hückel.
- Chinolina e isochinolina sono **basi**, poiché l'atomo di azoto può essere protonato; i valori di pK_a sono paragonabili a quello della piridina.
- Chinolina e isochinolina sono notevolmente più reattive della piridina nelle reazioni di **sostituzione eletrofila aromatica**, che avviene soltanto sull'anello benzénico nelle posizioni C-5 e C-8.
- Gli **N-ossidi della chinolina** danno la sostituzione eletrofila aromatica preferenzialmente in **C-4**.
- Chinolina e isochinolina subiscono facilmente reazioni di **sostituzione nucleofila aromatica**.
- La **sintesi di Skraup** della chinolina contempla la condensazione di una molecola di anilina con una molecola di un composto carbonilico α,β -insaturo in acido solforico e nitrobenzene.

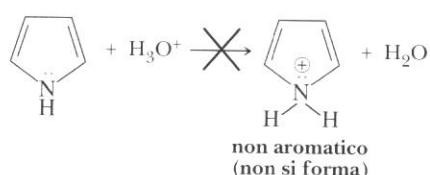
PARAGRAFO 21.4 | Basicità dei composti eterociclici azotati

- L'**imidazolo** è una base molto più forte non solo del tiazolo o dell'ossazolo, ma anche della piridina.
- La minore basicità dell'**ossazolo** può essere attribuita alla combinazione dei due effetti elettronici dell'ossigeno.
- Il legame diretto fra i due eteroatomi influenza in modo marcato la basicità degli **1,2-azoli**.
- Le **diazine (piridazina, pirimidina e pirazina)** sono composti essenzialmente monobasici e sono considerevolmente meno basiche della piridina.

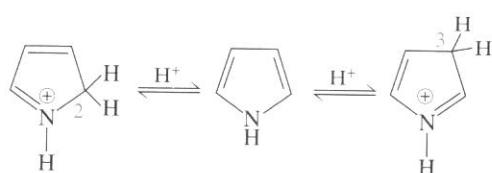
Problema: 21.13

Reazioni chiave

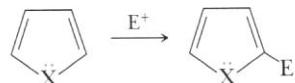
1. Protonazione del pirrolo (Paragrafo 21.2A) A differenza della maggioranza delle ammine, il pirrolo non ha caratteristiche basiche (pK_a ione pirrolinio = -3.8) e la protonazione distrugge la sua aromaticità.



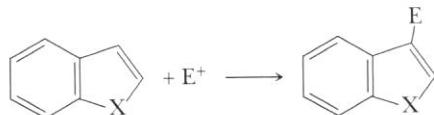
La protonazione avviene al carbonio e di preferenza in posizione C-2 e in misura minore in C-3.



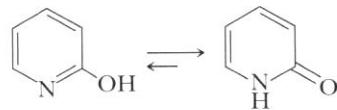
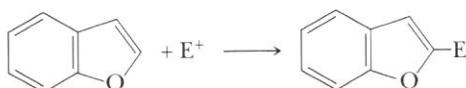
2. Sostituzione eletrofila aromatica su eterocicli elettron-ricchi (Paragrafo 21.2A) L'attacco dell'eletrofilo avviene preferenzialmente in posizione C-2.



X = O, NH, S

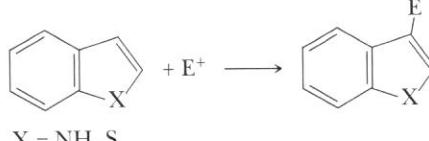


X = NH, S

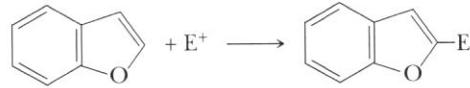


3. Sostituzione eletrofila aromatica su indolo, benzofurano e benzotiofene (Paragrafo 21.2A)

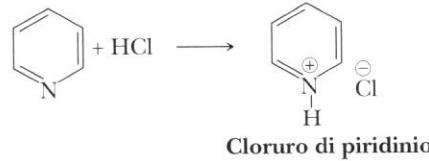
L'effetto principale della fusione tra un anello benzenico e un eterociclo si rispecchia in un aumento della stabilità del composto. Indolo, benzofurano e benzotiofene sono nettamente meno reattivi dei corrispondenti eterocicli monociclici; tutti e tre danno la sostituzione eletrofila aromatica sull'anello eterociclico piuttosto che sull'anello benzenico. La posizione più reattiva è la C-3 per indolo e benzotiofene, mentre per il benzofurano è la C-2.



X = NH, S

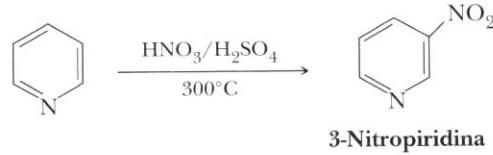


4. Protonazione della piridina (Paragrafo 21.3A) Poiché la coppia solitaria dell'azoto non è vincolata dalla coniugazione (come avviene nel pirrolo), la piridina possiede proprietà basiche. La piridina reagisce con gli acidi per formare i sali di piridinio.



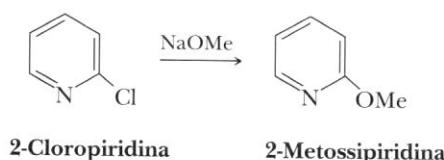
Cloruro di piridinio

5. Sostituzione eletrofila aromatica sulla piridina (Paragrafo 21.3A) Le reazioni di sostituzione eletrofila aromatica della piridina richiedono condizioni molto drastiche e avvengono sulla posizione C-3, che è più reattiva rispetto alle posizioni C-2 e C-4.

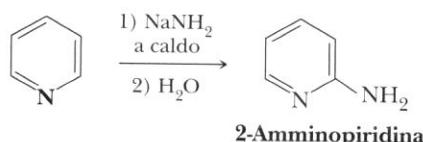


3-Nitropiridina

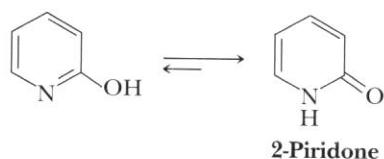
6. Sostituzione nucleofila aromatica sulla piridina (Paragrafo 21.3A) Essendo relativamente carente di elettroni, l'anello piridinico subisce la sostituzione nucleofila molto più facilmente del benzene. La reazione segue un meccanismo di addizione ed eliminazione.



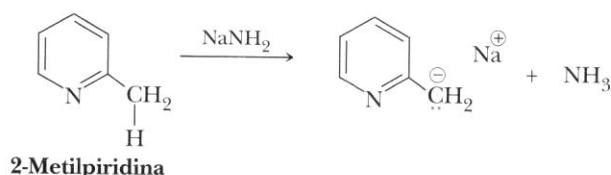
7. Reazione di Chichibabin (Paragrafo 21.3A) Esempio particolare di sostituzione nucleofila aromatica sulla piridina che consente di preparare la 2-amminopiridina.



8. Tautomeria tra idrossipiridine e piridoni (Paragrafo 21.3A) Le idrossipiridine sono in equilibrio tautomerico con la loro forma carbonilica, i piridoni.



9. Deprotonazione delle alchilpiridine (Paragrafo 21.3A) I gruppi alchilici delle 2- e 4-alchilpiridine possono essere deprotonati da basi di opportuna forza, come sodioammide o butillitio, in corrispondenza dell'atomo di carbonio adiacente all'anello piridinico.



10. Sostituzione elettrofila aromatica su chinolina ed isochinolina (Paragrafo 21.3B) Chinolina ed isochinolina sono notevolmente più reattive della piridina nelle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica. La sostituzione elettrofila di chinolina ed isochinolina avviene soltanto sull'anello benzenico nelle posizioni C-5 e C-8.

