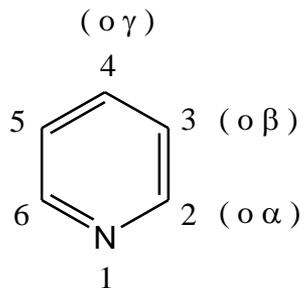
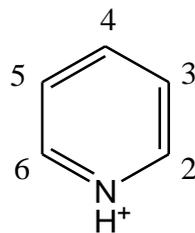


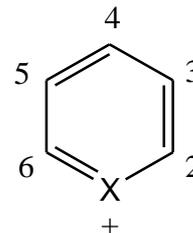
Composti Eterociclici aromatici esatomici



piridina

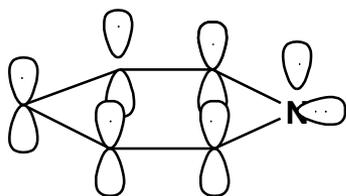


ione piridinio



X = O: **ione pirillio**

X = S: **ione tiopirillio**



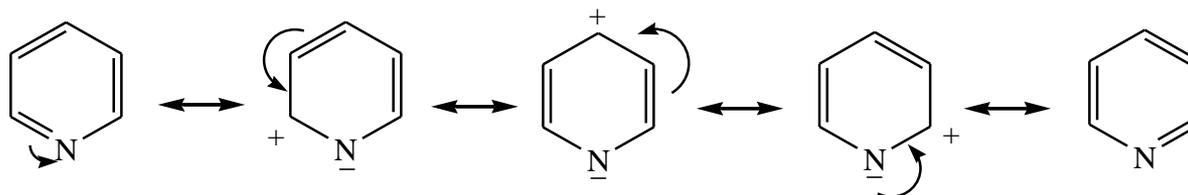
la piridina è un liquido di odore sgradevole,

è una base debole $pK_a = 5.2$

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

$E_{\text{ris.}}$: **28–32** kcalmole⁻¹

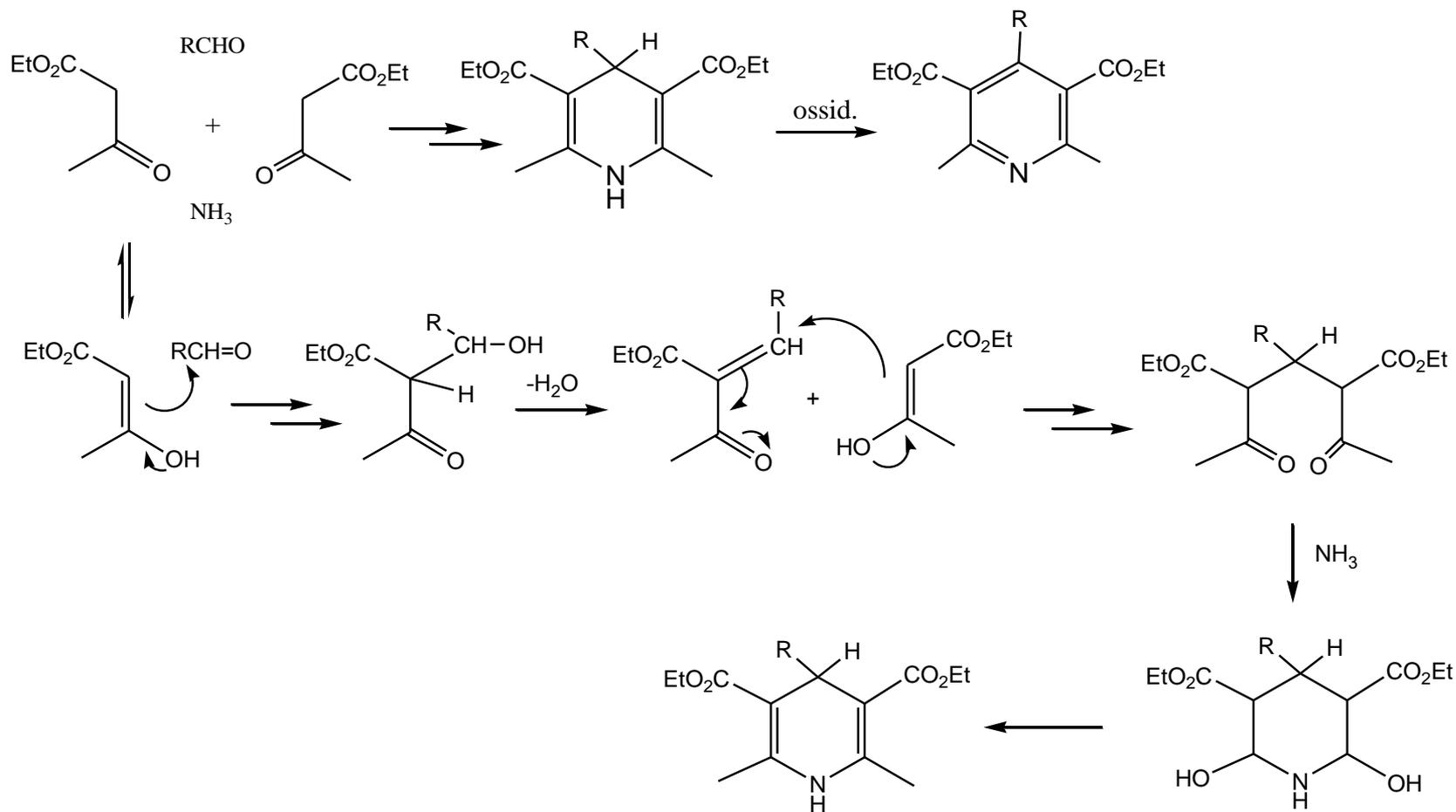
Forme di risonanza



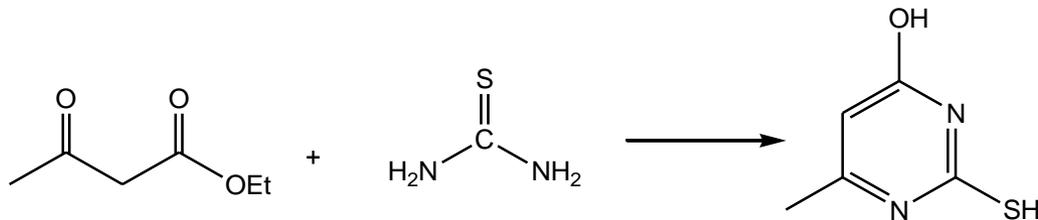
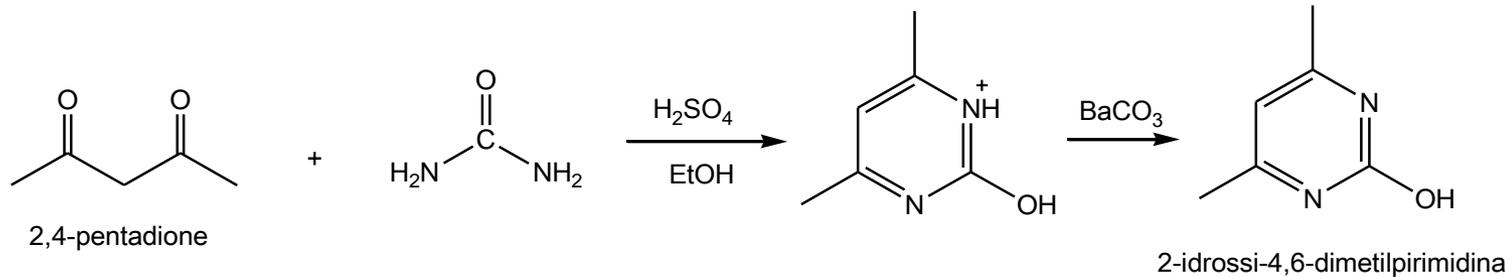
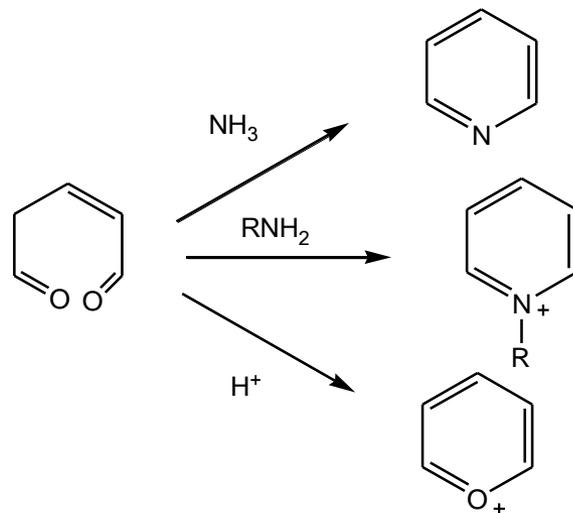
Composti Eterociclici aromatici esatomici

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



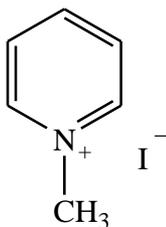
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività all'azoto

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

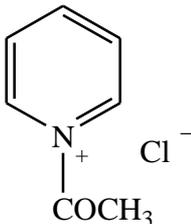
$K_b = 2.3 \cdot 10^{-9}$ (ammina alifatica K_b ca. 10^{-4} , doppietto in orbitale sp^2)

py + CH_3I



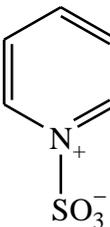
ioduro di N-metilpiridinio

py + CH_3COCl



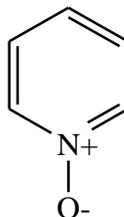
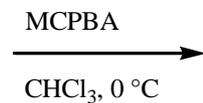
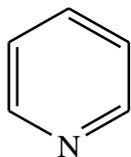
complesso usato per le acetilazioni controllate

py + SO_3



complesso usato per le solfonazioni controllate

2a. Formazione di N-ossidi



reattivo sia con elettrofili che con nucleofili

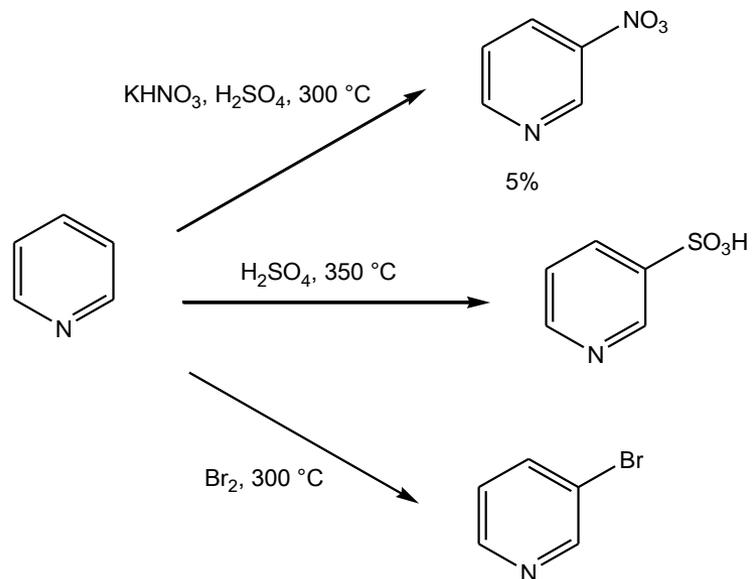
MCPBA: acido m-cloroperbenzoico

Composti Eterociclici aromatici esatomici

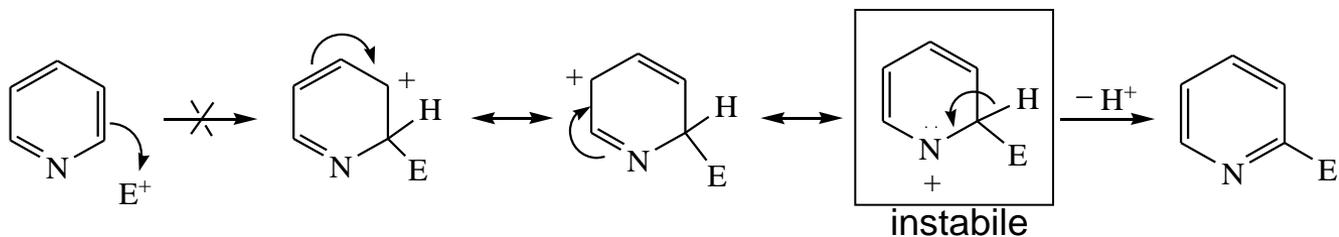
Reattività al carbonio - Reattività con gli elettrofili.

L'anello è fortemente disattivato per la presenza dell'azoto elettroneattrattore. La reazione decorre in basse rese e con condizioni di reazione drastiche. La sostituzione avviene in posizione 3.

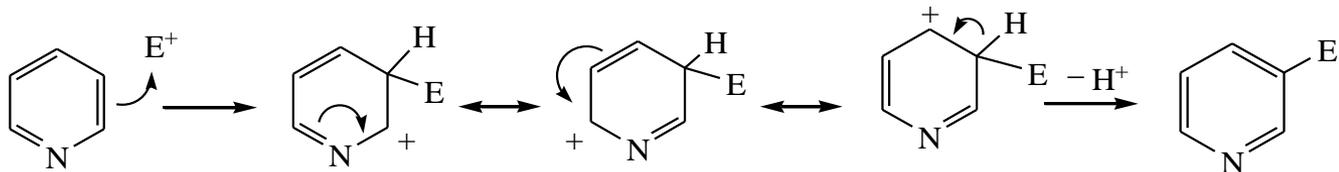
Le acilazioni e alchilazioni di FC non avvengono.



Attacco in 2 o 4



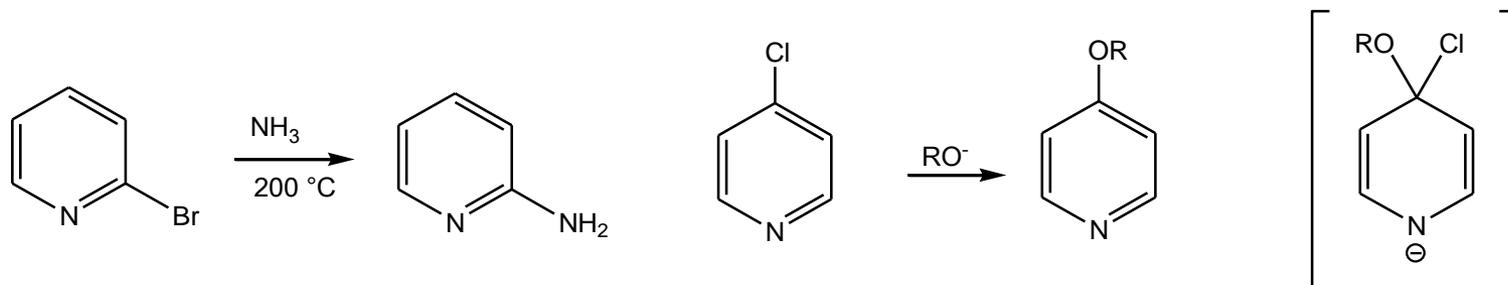
Attacco in 3



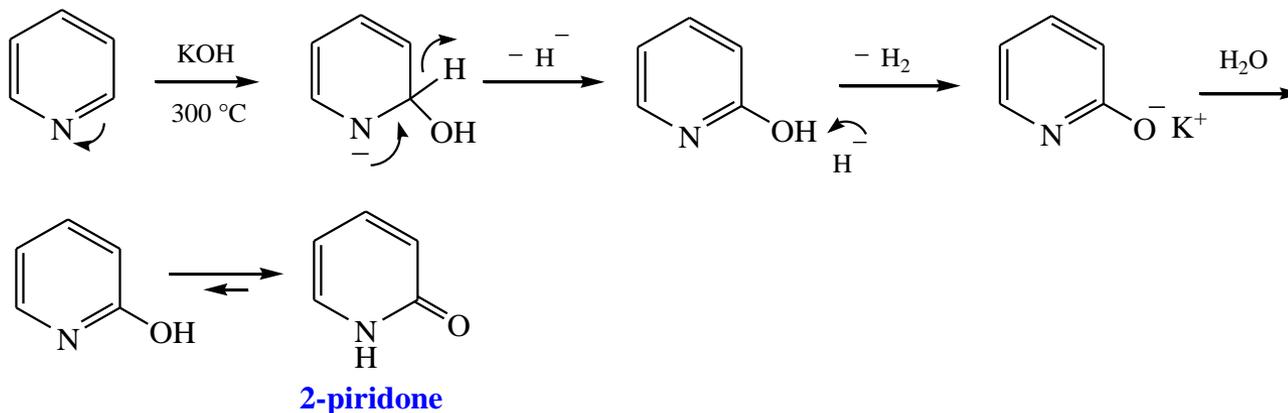
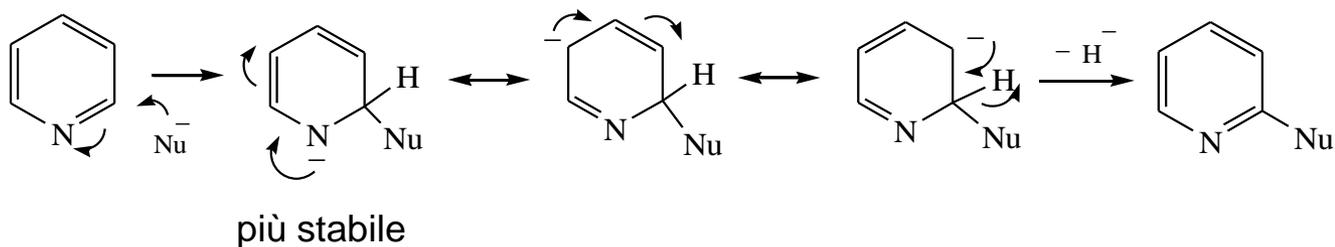
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività al carbonio - Reattività con nucleofili.

La piridina è molto attivata verso la sostituzione elettrofila aromatica.

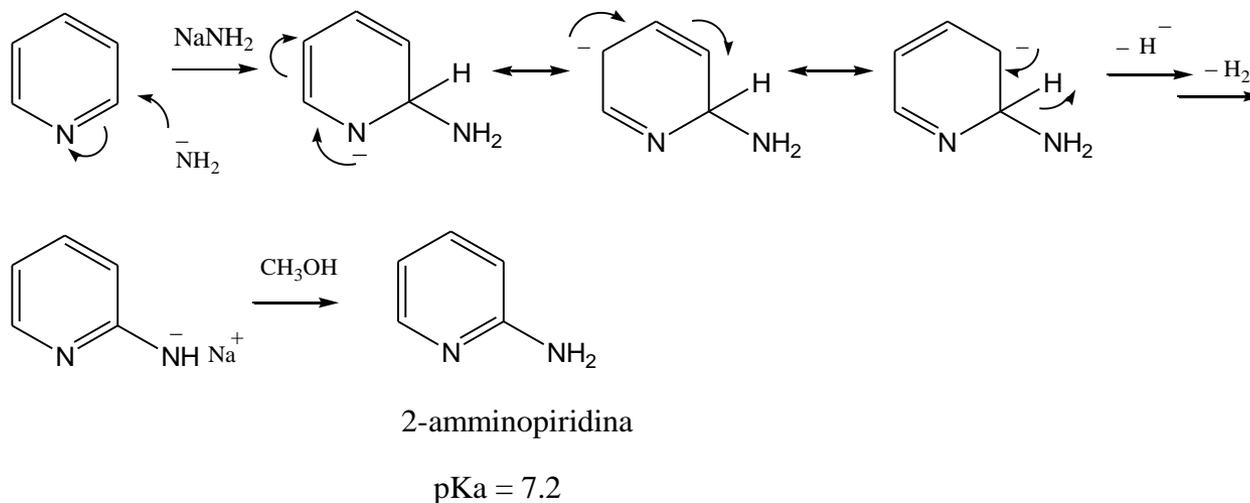


La reattività è così elevata che nucleofili forti sono in grado di sostituire anche uno ione idruro. In questo caso la reazione avviene sempre in posizione 2.



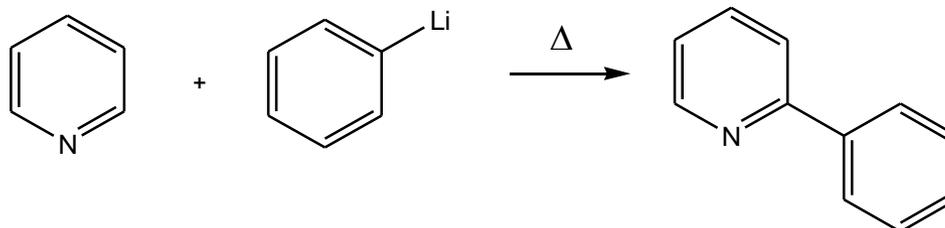
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività al carbonio – Reazione con sodioamide (Reazione di Cicibabin)



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

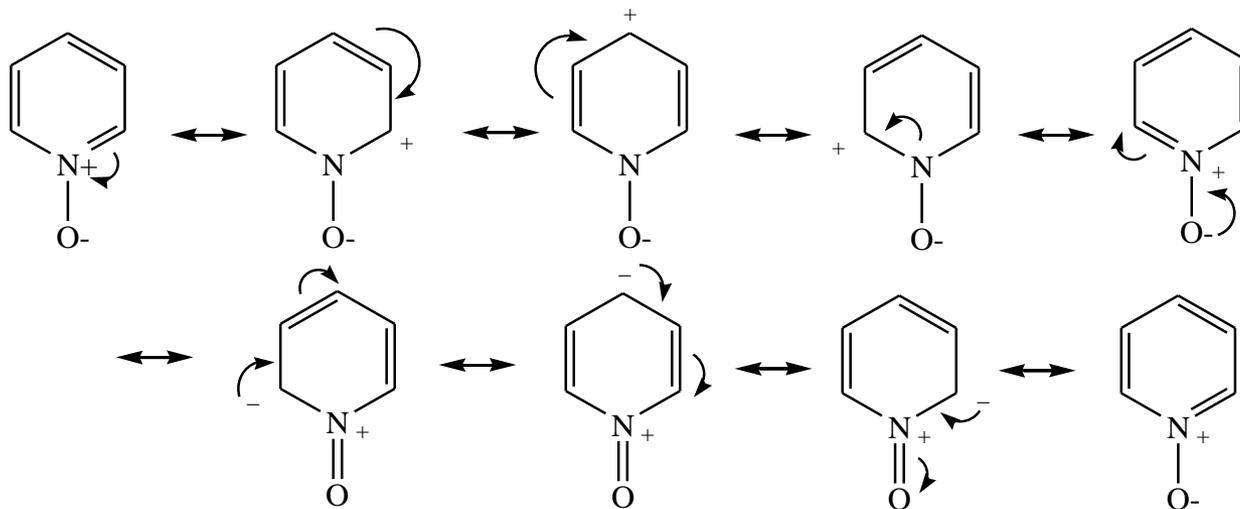
Reattività al carbonio – Reazione con nucleofili al carbonio



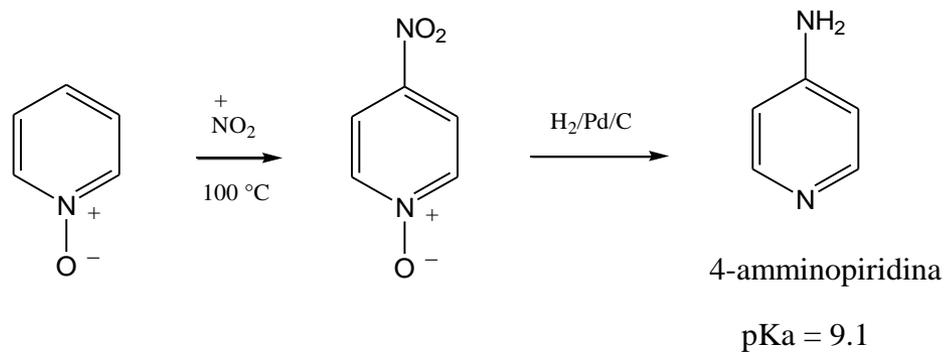
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività della N-ossipiridina

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

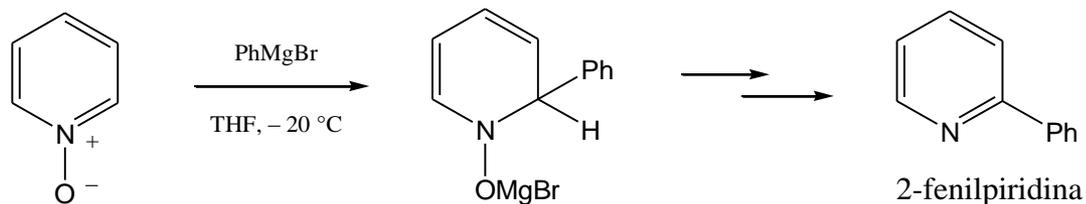


Reattività con elettrofili



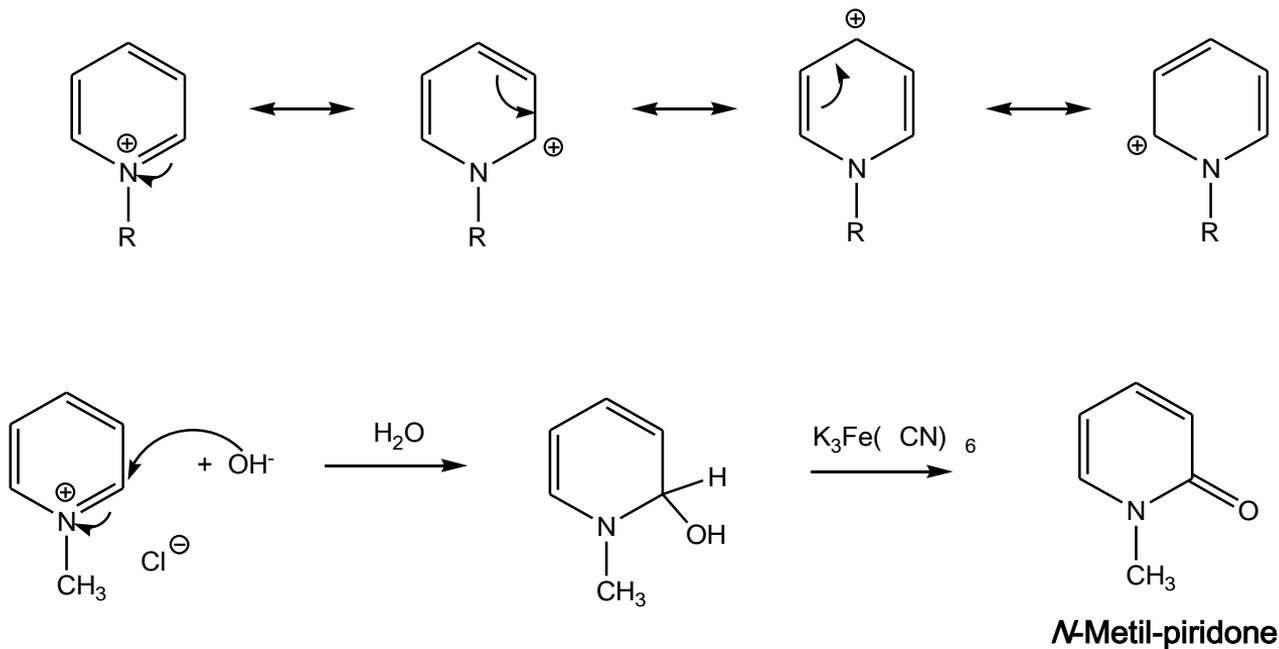
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività della N-ossipiridina – Reattività con nucleofili

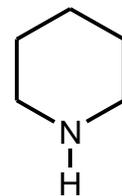
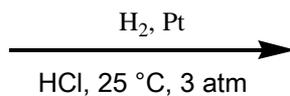
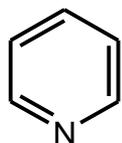


Addizioni nucleofile a ioni piridinio.

Gli ioni alchilpiridinio sono molto attivati verso le sostituzioni nucleofile.

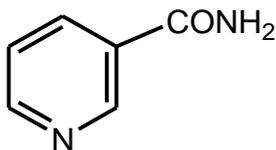


Composti Eterociclici aromatici esatomici

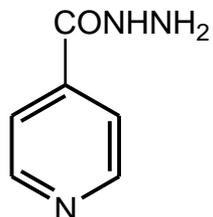


piperidina

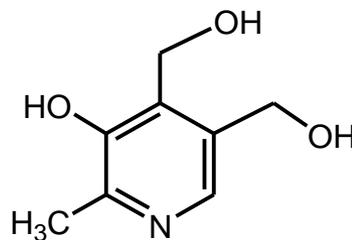
Alcuni esempi di piridine bioattive



nicotinammide

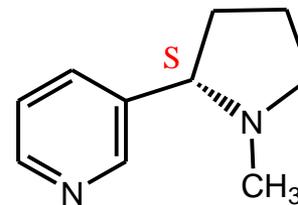


isoniazide



piridossina

(Vit. B₆)

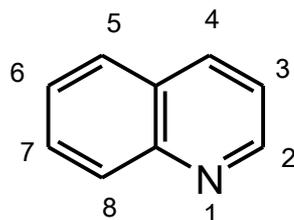


nicotina

Composti Eterociclici aromatici esatomici

Benzopiridine

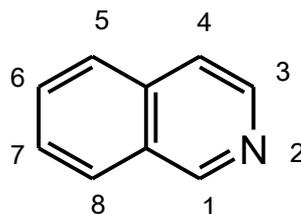
Composti presenti nel catrame di carbone fossile; sono liquidi altobollenti con basicità paragonabile a quella della piridina



benzo[b]piridina
chinolina

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

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



benzo[c]piridina
isochinolina

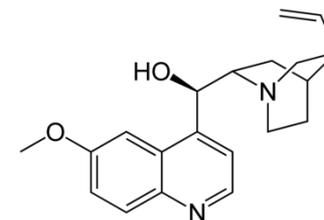
$$K_b = 1.110^{-9}$$

Reattività dell'N e del C

per l'azoto \longrightarrow come nella piridina

per il carbonio nella chinolina $\xrightarrow{\text{NO}_2^+}$ 5-NO₂- e 8-NO₂-chinolina
(circa 50:50 %)

nella isochinolina $\xrightarrow{\text{NO}_2^+}$ 5-NO₂- > 8-NO₂-chinolina

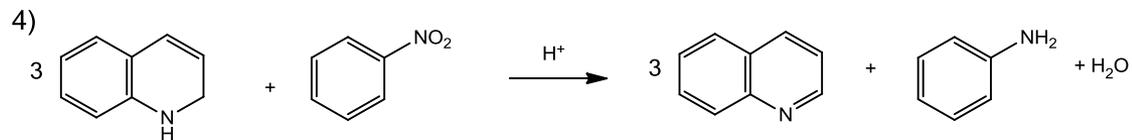
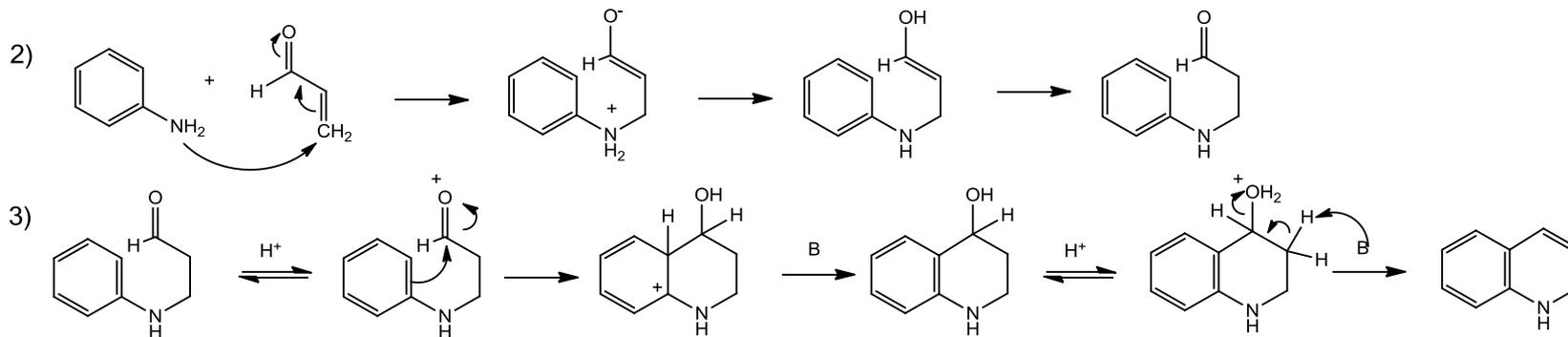
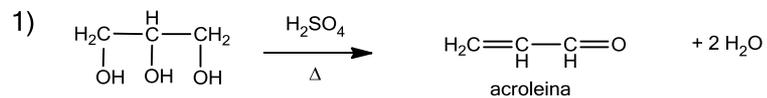
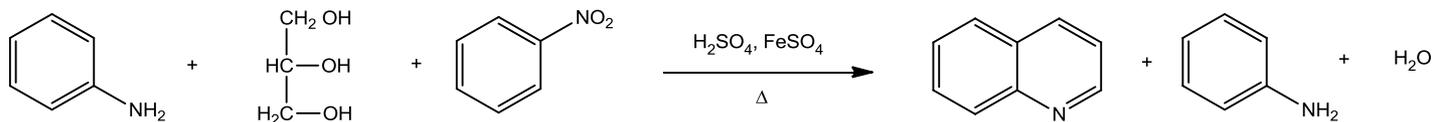


chinino

Sono numerosi i composti naturali che contengono i nuclei benzopiridinici

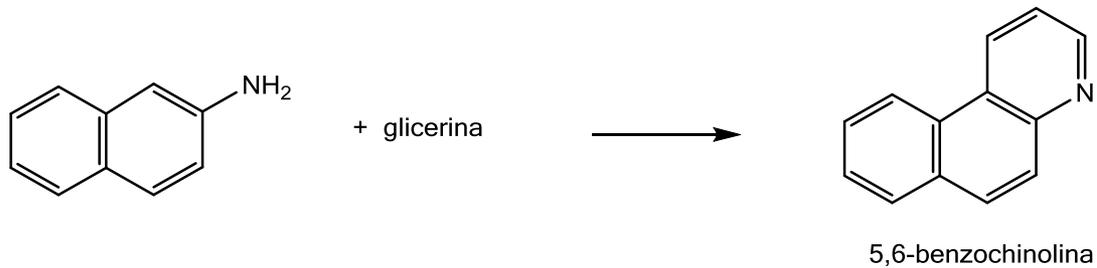
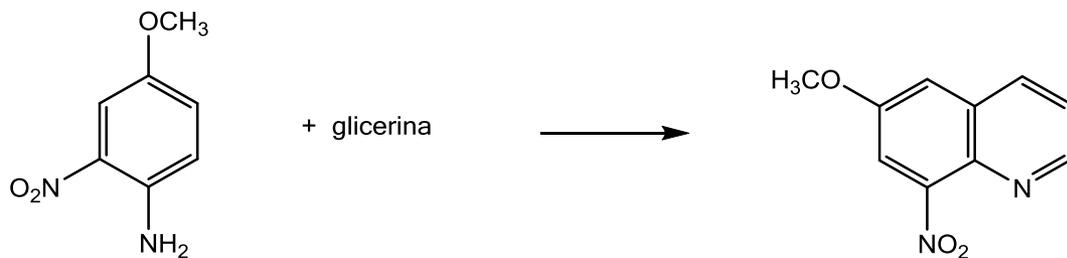
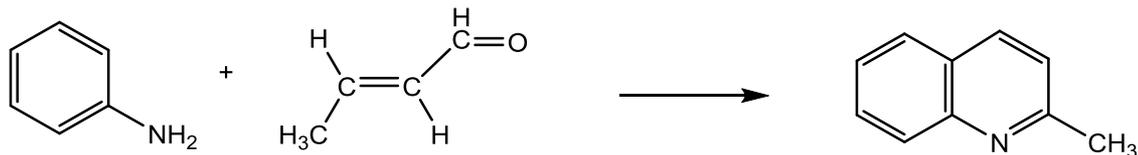
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Sintesi di Skraup della chinolina.



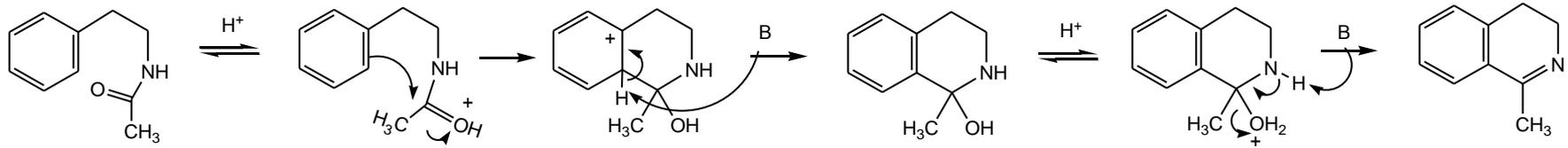
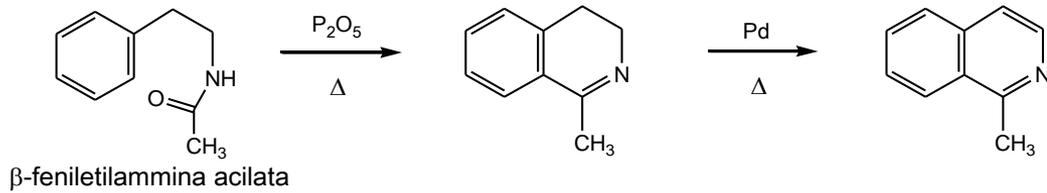
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Sintesi di Skraup della chinolina.



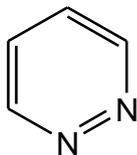
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Sintesi di Bischler-Napieralski della isochinolina.



Composti Eterociclici aromatici esatomici

Composti eteroaromatici esatomici con due o più eteroatomi



1,2-diazina

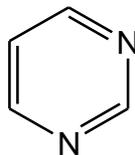
o

piridazina

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

$$\text{pKa} = 2.33$$

Il secondo aza gruppo destabilizza l'acido coniugato



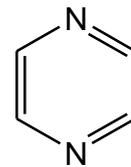
1,3-diazina

o

pirimidina

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

$$\text{pKa} = 1.30$$



1,4-diazina

o

pirazina

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

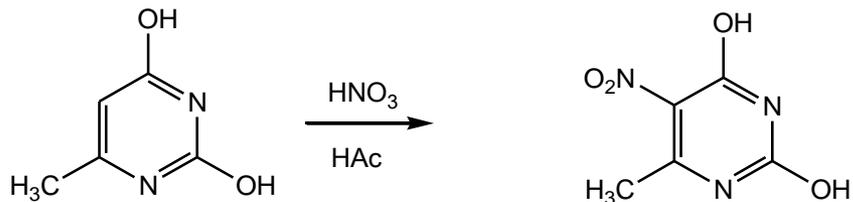
$$\text{pKa} = 0.65$$

cfr. pKa Py = 5.2

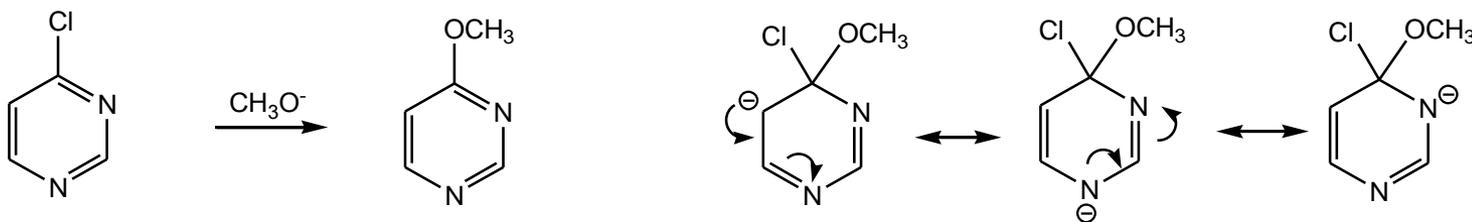
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Reattività della pirimidina

-) Può subire sia alchilazioni all'azoto che formazione di N-ossidi.
-) È meno reattiva della piridina nella sostituzione elettrofila aromatica. L'attacco avviene in 5. La reazione è favorita dalla presenza di gruppi elettron-donatori

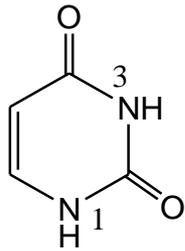


-) È più reattiva della piridina nella sostituzione nucleofila aromatica.

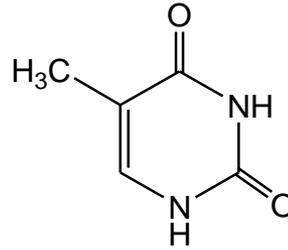


Composti Eterociclici aromatici esatomici

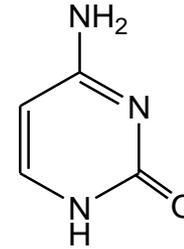
Fra i diversi derivati le basi pirimidiniche sono di particolare importanza:



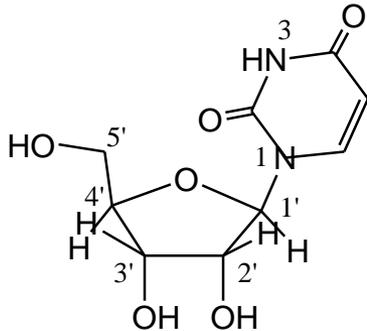
uracile



timina

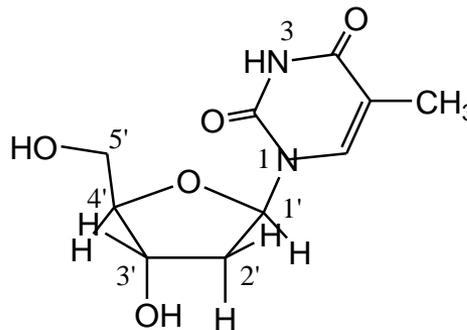


citosina



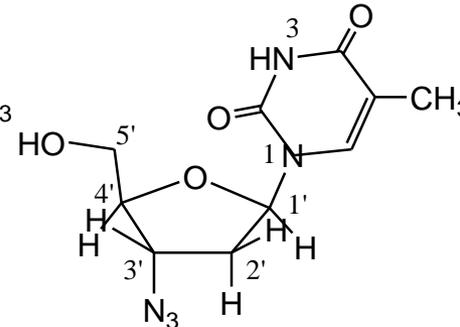
uridina

esempio di riboside



timidina

esempio di 2-deossiriboside



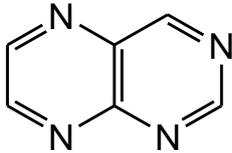
AZT o zidovudina

primo farmaco anti-AIDS

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

Composti Eterociclici aromatici esatomici

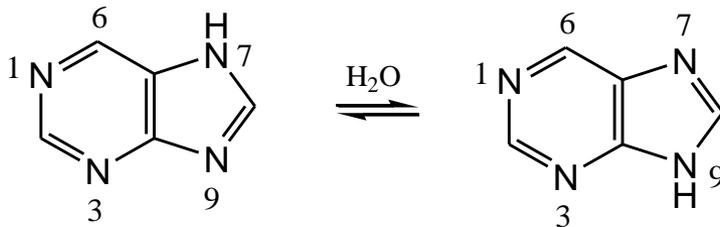
Sono note le **benzodiazine** come pure le bisdiazine. Un esempio di queste ultime:



pteridina

diversi coenzimi hanno il nucleo pteridinico funzionalizzato

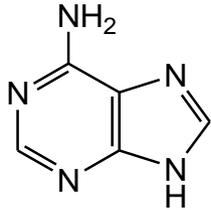
Ci sono altri biseterocicli. Importantissima la **Purina**



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

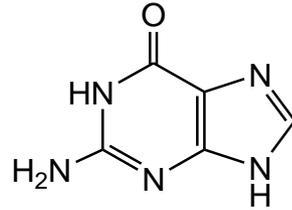
Composti Eterociclici aromatici esatomici

Basi puriniche e derivati



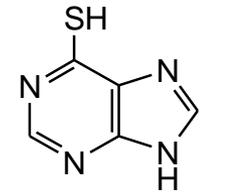
9-H-6-amminopurina

o
adenina



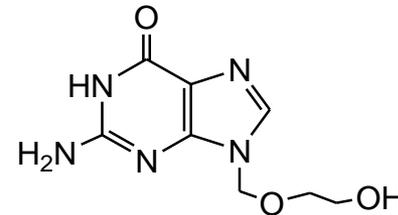
9-H-2-ammino-6-idrossipurina

o
guanina



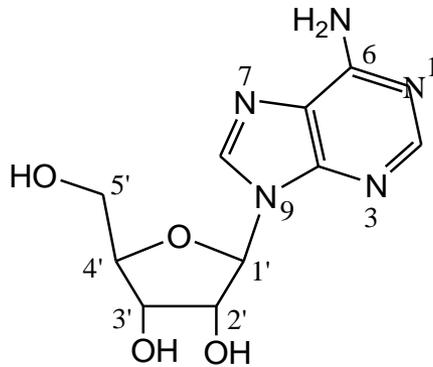
6-mercaptopurina

(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