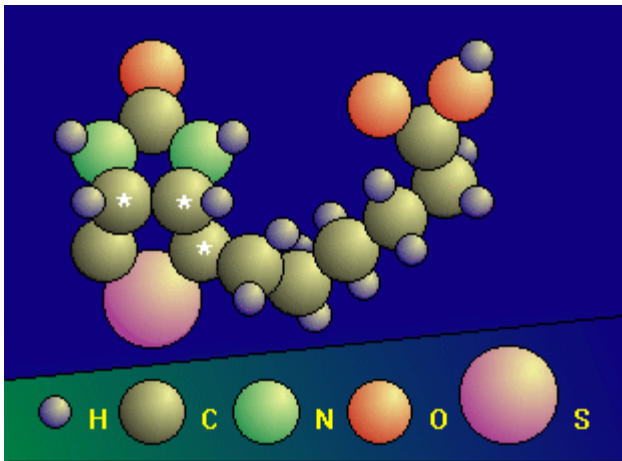


Chimica organica



Capitolo 19

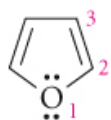
La chimica degli eterocicli aromatici

Eterocicli aromatici: classificazione

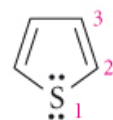


Aromatici

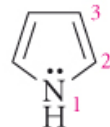
PENTATOMICI



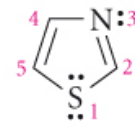
furano



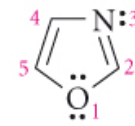
tiofene



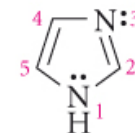
pirrolo



tiazolo

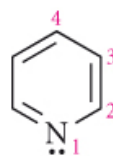


ossazolo

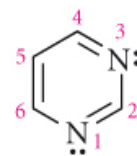


imidazolo

ESATOMICI

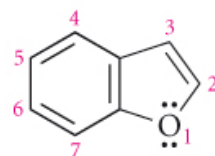


piridina

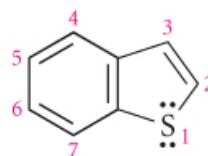


pirimidina

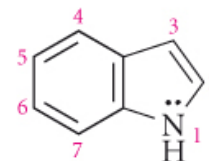
BENZOCONDENSATI



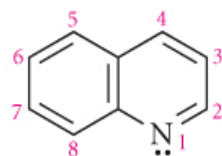
benzofurano



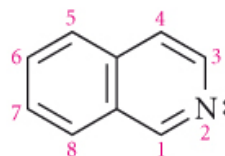
benzotiofene



indolo

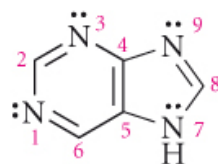


chinolina



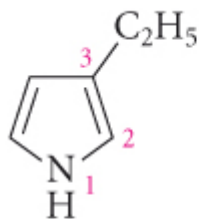
isochinolina

POLICICLICI

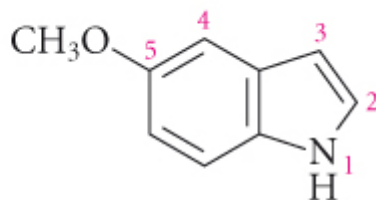


purina

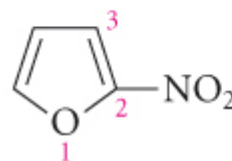
Eterocicli aromatici: nomenclatura



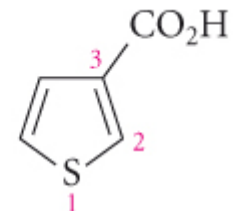
3-etilpirrolo



5-metossiindolo



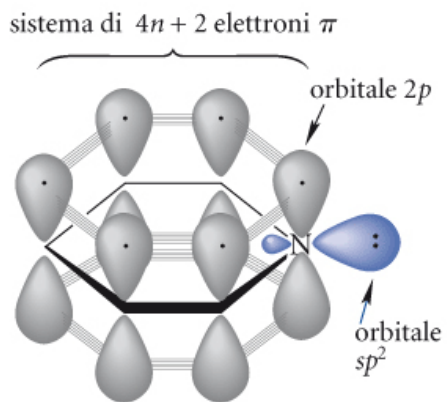
2-nitrofurano



acido 3-tiofencarbossilico

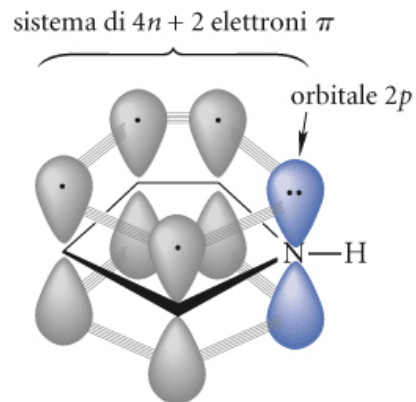
Aromaticità

Tutti i composti rispettano la regola di Huckel



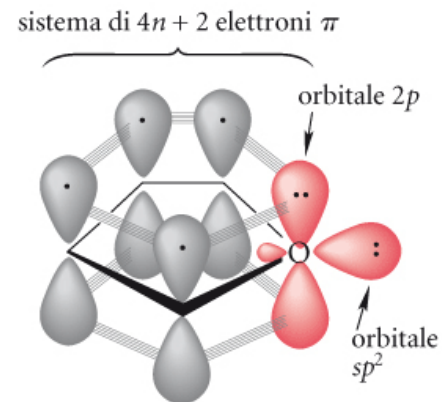
(a) **piridina**

La coppia di elettroni non condivisi è vinilica e, perciò, *non* fa parte del sistema di $4n + 2$ elettroni π .



(b) **pirrolo**

La coppia di elettroni non condivisi è allilica e, perciò, fa parte del sistema di $4n + 2$ elettroni π .

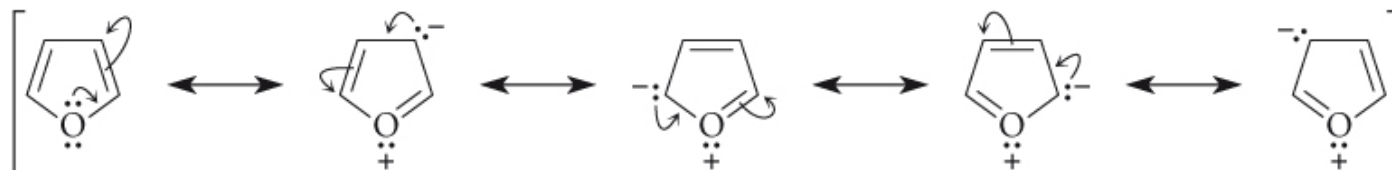


(c) **furano**

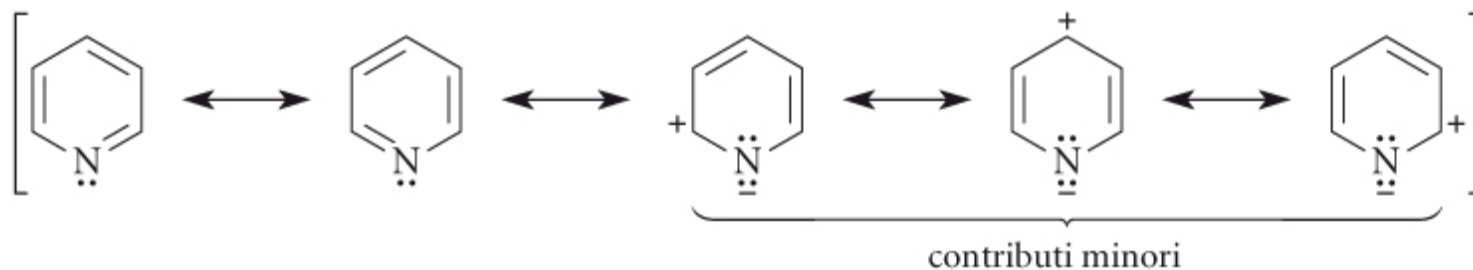
Una coppia di elettroni non condivisi è allilica e fa parte del sistema di $4n + 2$ elettroni π ; l'altra coppia di elettroni non condivisi è vinilica e non ne fa parte.

Risonanza

Per gli eterocicli a 5 termini si possono scrivere delle strutture a separazione di carica:



Per la piridina il contributo maggiore è quello delle strutture di Kekulé



Energia di risonanza

L'energia di risonanza è molto minore di quella del benzene

TABELLA 25.1 Energie empiriche di risonanza di alcuni composti aromatici

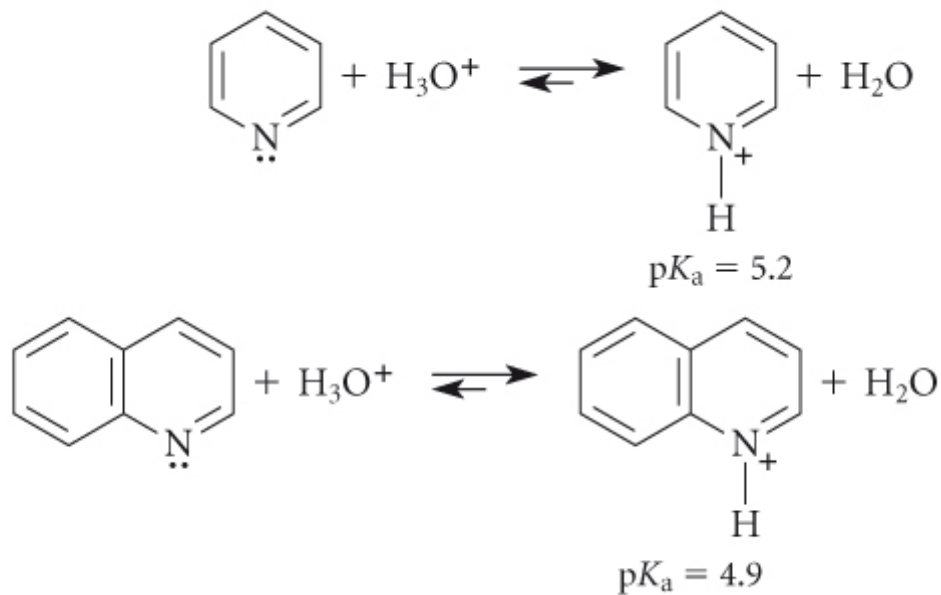
Composto	Energia di risonanza		Composto	Energia di risonanza	
	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}		kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
benzene	138–151	33–36	tiofene	121	29
piridina	96–117	23–28	pirrolo	89–92	21–22
			furano	67	16

energie di risonanza relative di alcuni composti aromatici



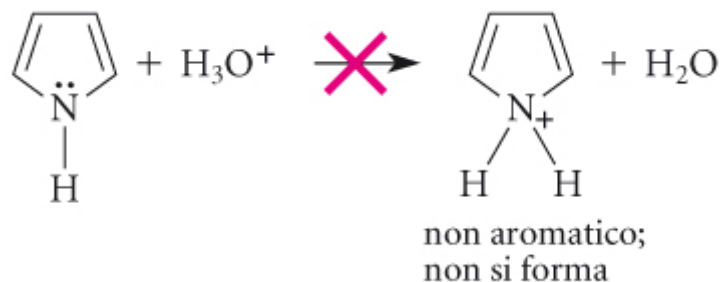
Basicità di composti aromatici

I composti eterociclici esatomici azotati sono molto meno basici delle ammine alifatiche. Il doppietto elettronico solitario della piridina è in un orbitale sp^2 , molto più elettronegativo

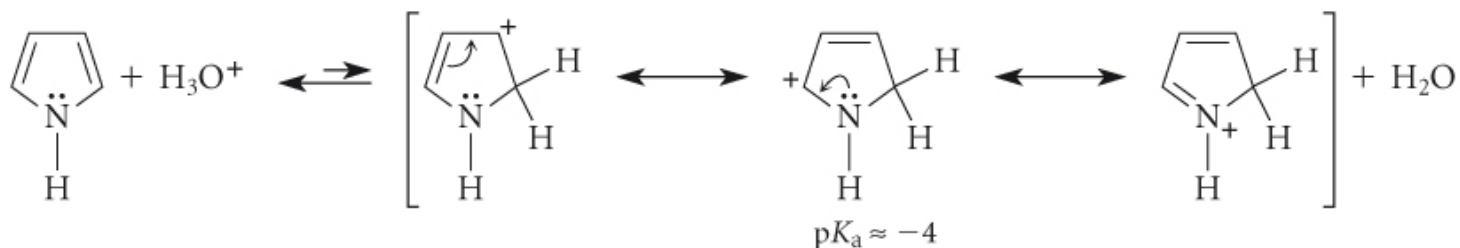


Basicità di composti aromatici

Il pirrolo non è basico in quanto il doppietto elettronico solitario è impegnato nel sestetto aromatico.

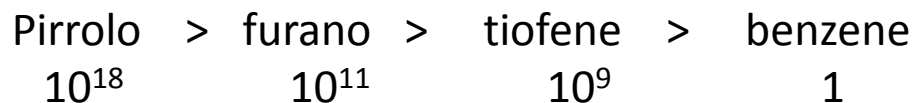


La protonazione, in ambiente fortemente basico, avviene al C piuttosto che all'azoto.

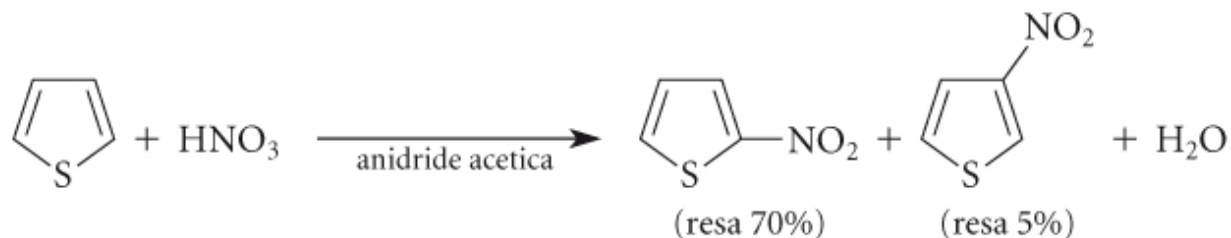
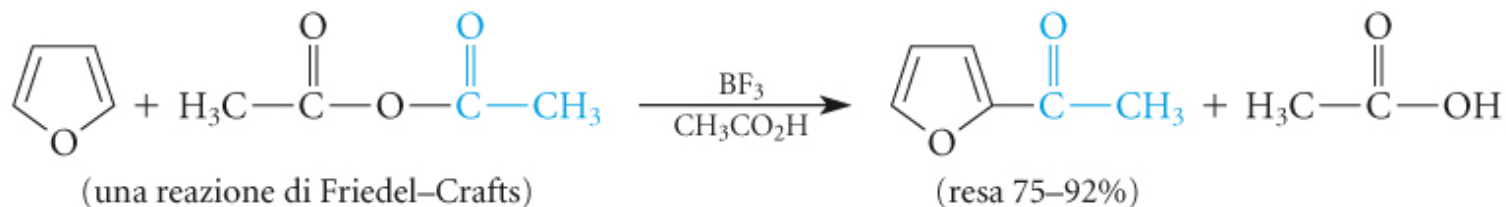


Reattività di furano, pirrolo, tiofene

Furano, pirrolo e tiofene sono molto più reattivi del benzene in reazioni $S_{el}AR$



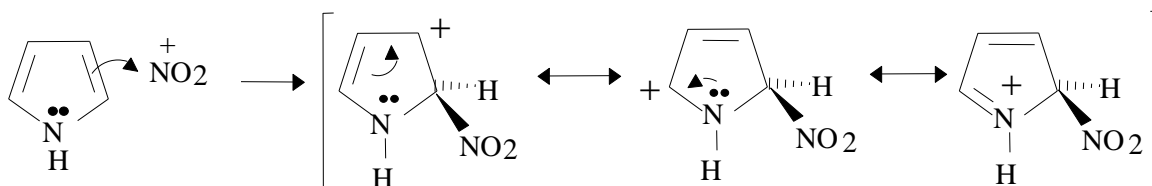
Per questo bisogna smorzare le condizioni:



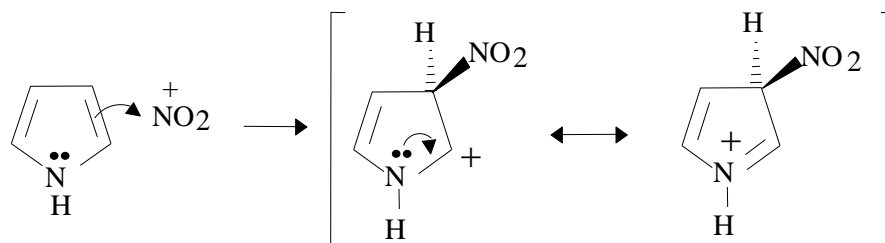
Reattività di furano, pirrolo, tiofene

La sostituzione avviene in posizione 2. La regiochimica dipende dalla stabilità relativa degli intermedi carbocationici.

Attacco in 2:

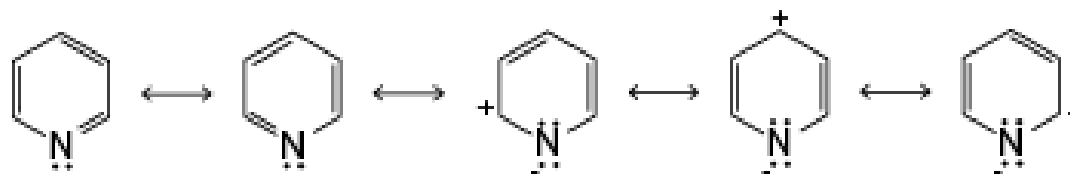


Attacco in 3:



È preferita la sostituzione in 2 perché l'addotto corrispondente è stabilizzato da un maggior numero di strutture di risonanza

Reattività della piridina



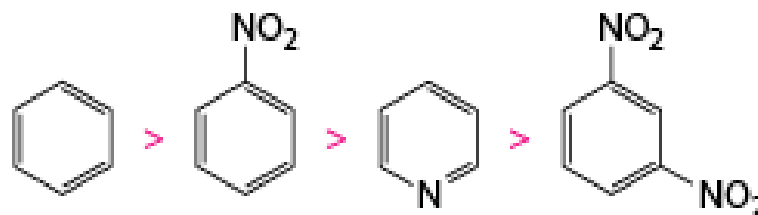
strutture limite di risonanza della piridina

SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

In considerazione delle strutture a separazione di carica precedentemente viste, la piridina è molto meno reattiva del benzene.

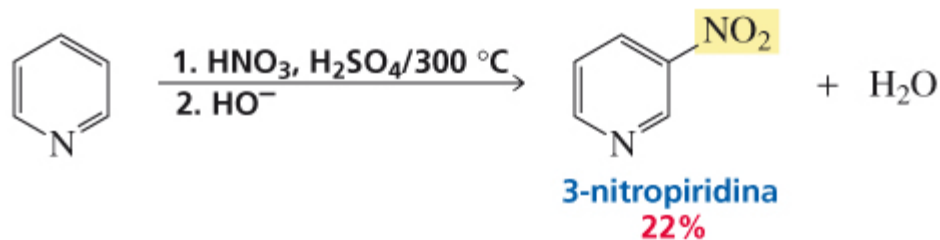
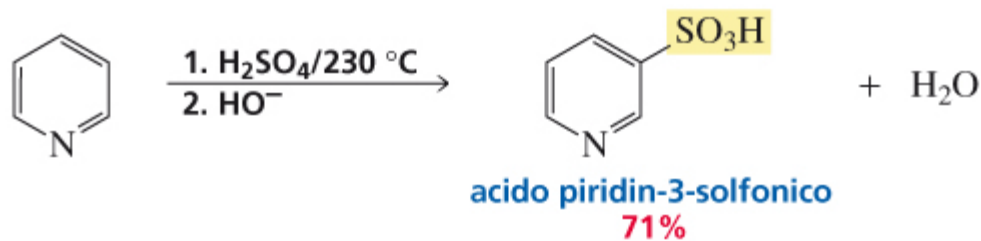
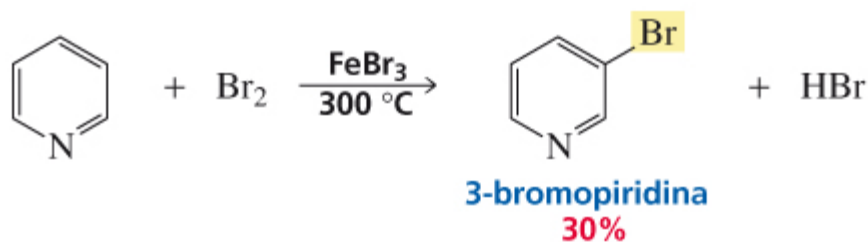
Ha una reattività simile a quella del nitrobenzene e quindi non dà acilazione di Friedel-Craft mentre le rimanenti quattro reazioni richiedono condizioni estremamente drastiche

reattività relativa verso la sostituzione elettrofila aromatica



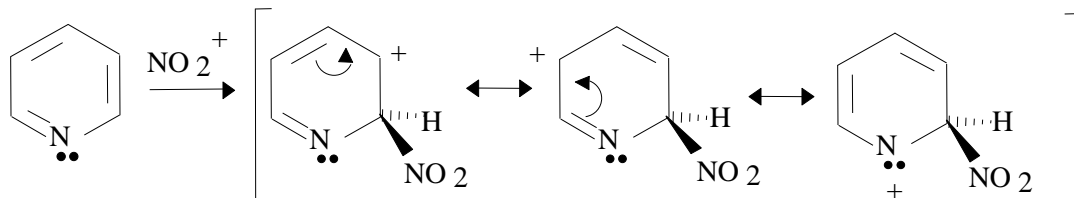
Reattività della piridina

Al contrario degli eterocicli aromatici pentatomici, bisogna usare delle condizioni molto drastiche



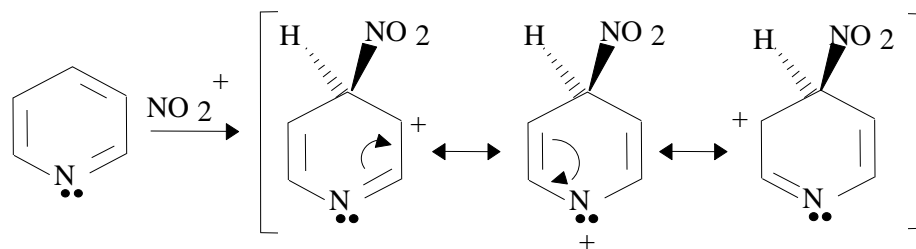
Reattività della piridina: regiochimica

La sostituzione avviene in posizione 3



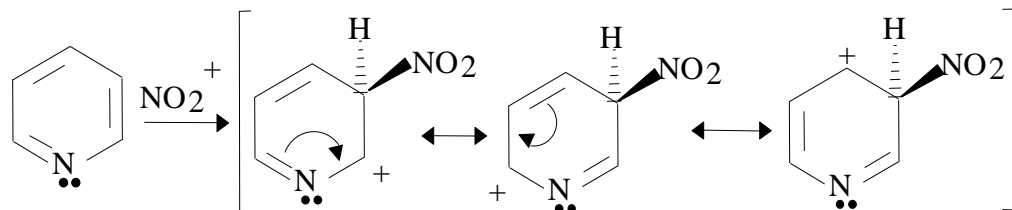
la carica positiva è sistemata sull'azoto che possiede soltanto un sestetto di elettroni

SOSTITUZIONE in 2



questa struttura è simile a quella che deriva dall'attacco in 2

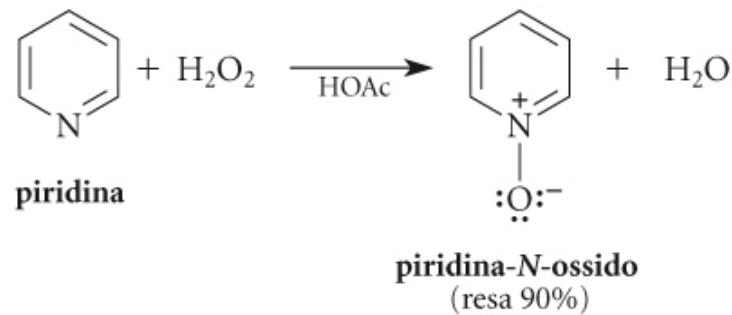
SOSTITUZIONE in 4



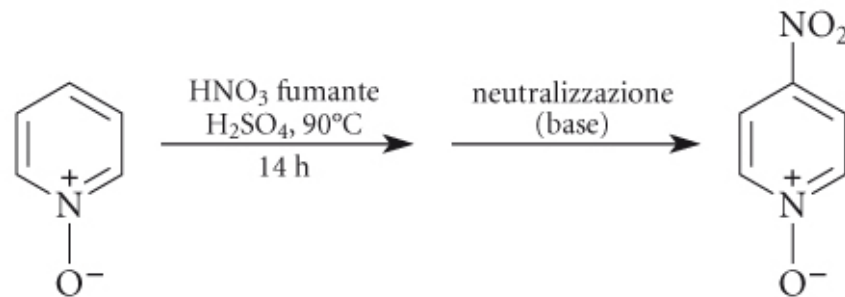
SOSTITUZIONE in 3

N-ossidi. Sostituzione in 4

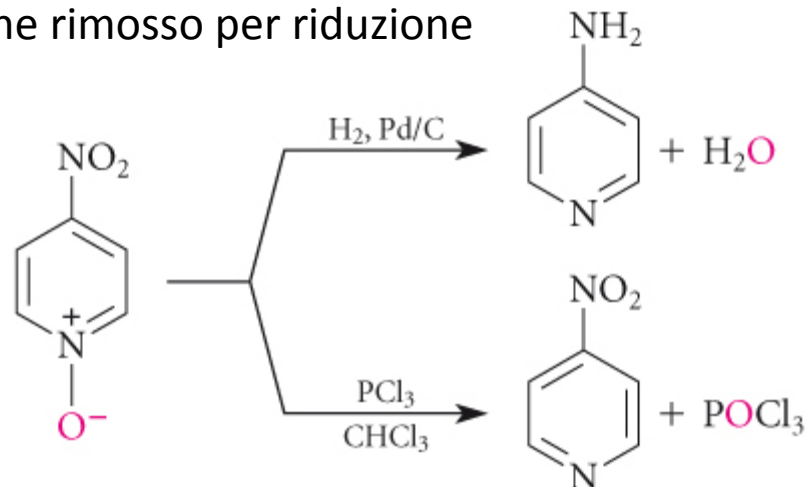
La piridina si ossida a N-ossido



L'N-ossido, grazie all'effetto mesomerico dell'ossigeno carico negativamente dà reazioni di $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$

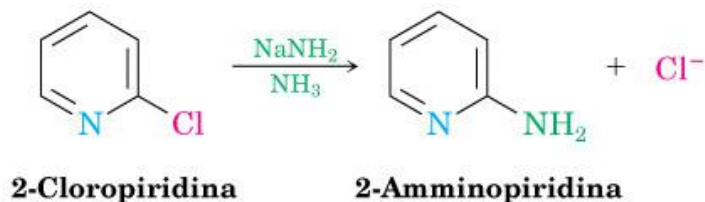
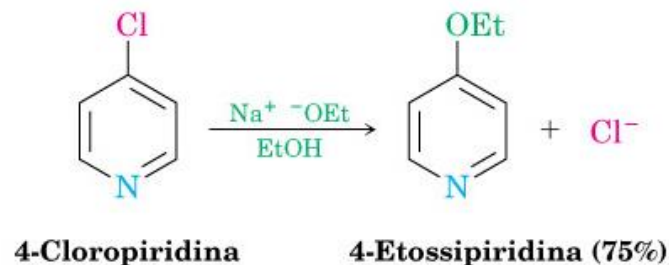


Dopo la reazione l'O viene rimosso per riduzione

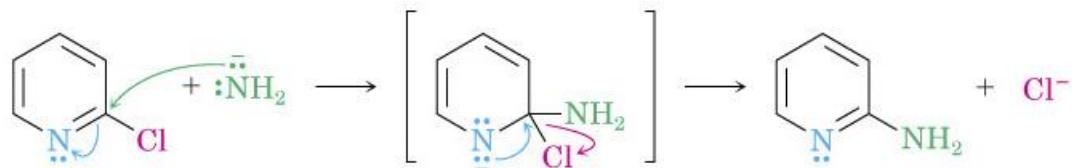


Sostituzione nucleofila aromatica

A causa dell'effetto elettron attrattore dell'N le cloro-piridine danno facilmente sostituzione nucleofila aromatica (meccanismo addizione-eliminazione)

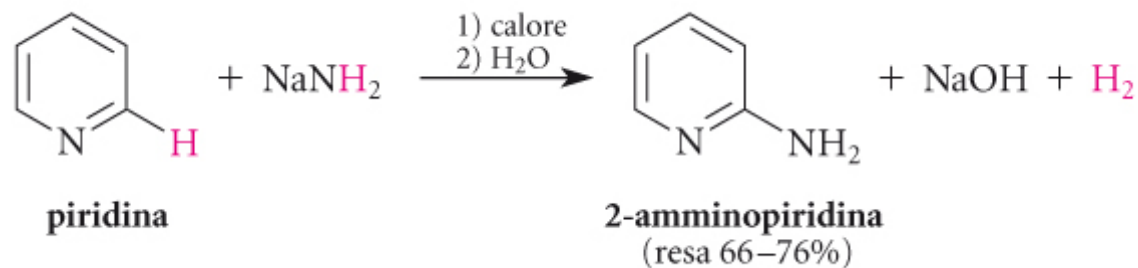


Meccanismo:



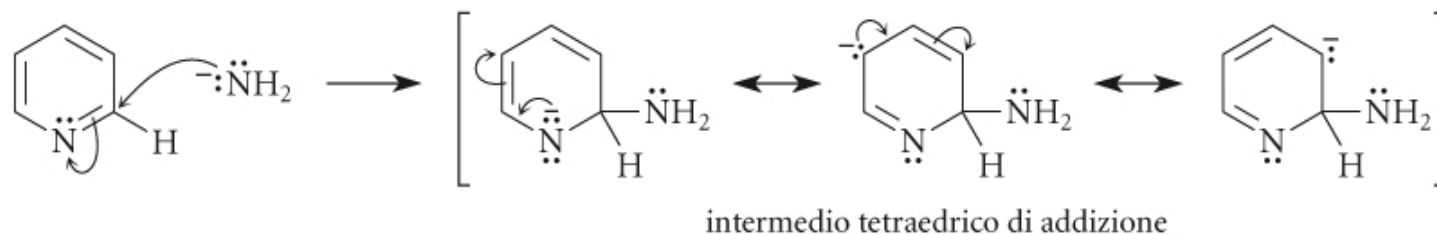
Sostituzione nucleofila aromatica

Reazione di Chichibabin



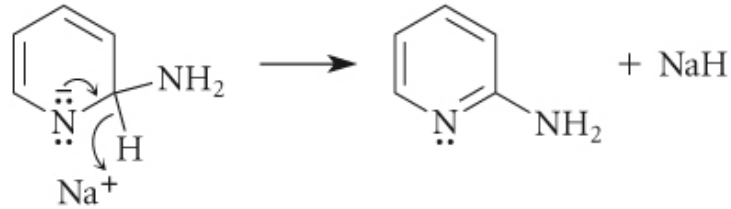
La reazione prevede un meccanismo di addizione-eliminazione.

1° stadio: Addizione dello ione amiduro e formazione di un addotto di addizione

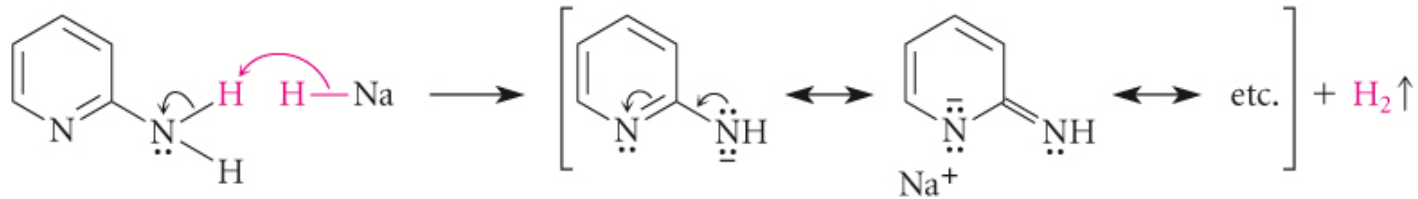


Reazione di Chichibabin

2° stadio: eliminazione dello ione idruro



3° stadio: stabilizzazione dello ione idruro per reazione acido-base

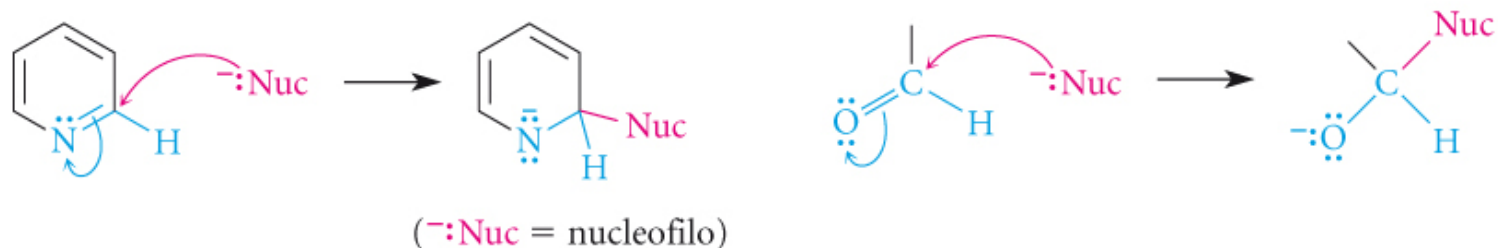


4° stadio: protonazione della base coniugata della 2-amminopiridina



Sostituzione nucleofila aromatica

Nelle reazioni di sostituzione elettrofila aromatica la piridina si comporta come un'immina



Le 2-cloropiridine sono derivati imminici dei cloruri acilici, e come tali danno reazioni di addizione-eliminazione

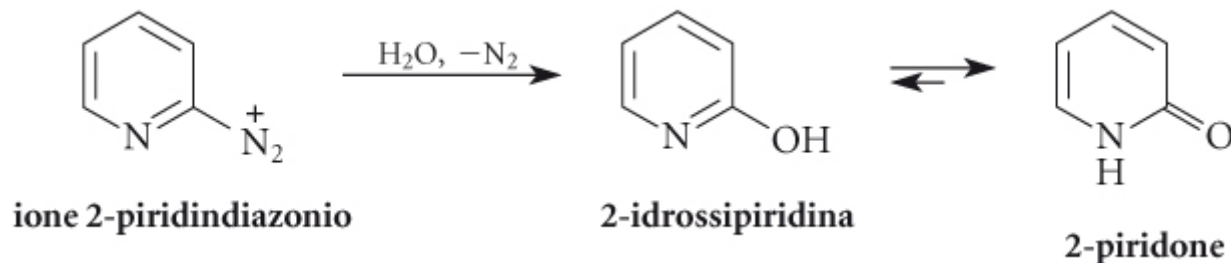


Sostituzione nucleofila aromatica

Le 2-ammino-piridine, ottenute dalla reazione di Chichibabin, possono essere ulteriormente trasformate tramite le reazioni di diazotazione

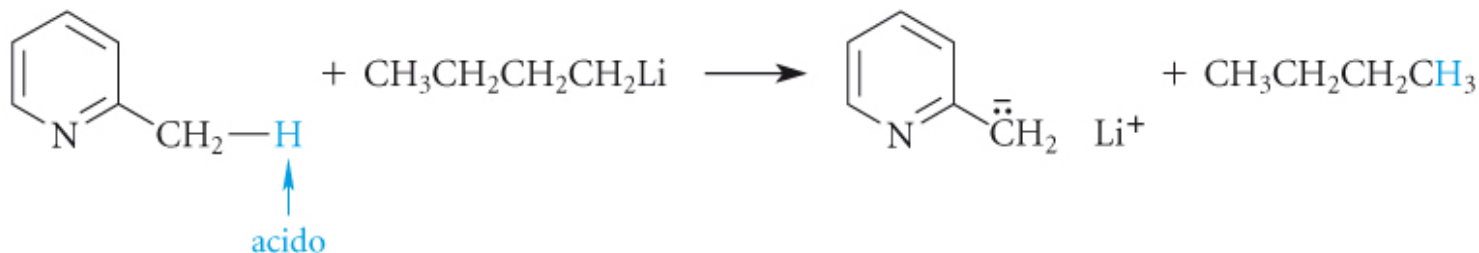


Quando il sale di diazonio reagisce con l'acqua si forma la 2-idrossipiridina, che in molti solventi tautomerizza nella forma carbonilica

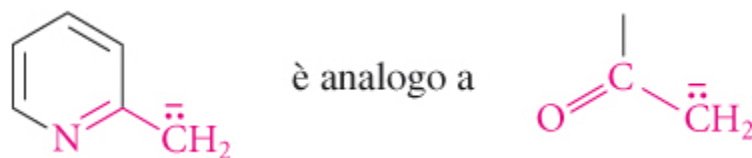


Reazioni in catena laterale

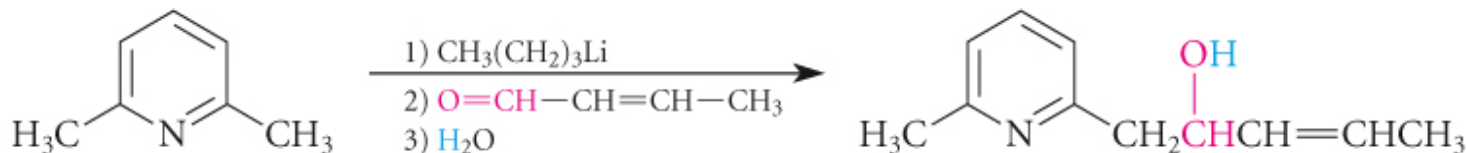
Le 2-metilpiridine sono acide



L'anione è del tutto simile a uno ione enolato (forma imminica di uno ione enolato)

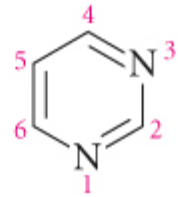


Quindi si hanno reazioni sia di alchilazione che di addizione nucleofila

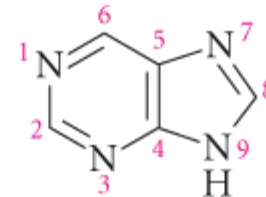


Basi azotate

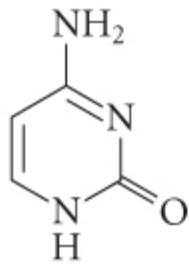
Le basi azotate negli acidi nucleici sono purine o pirimidine



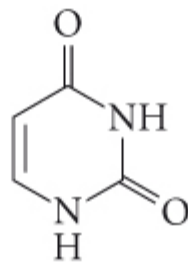
pirimidina



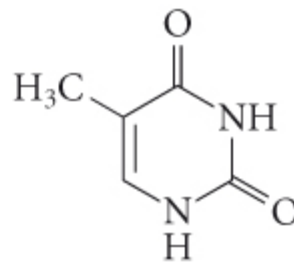
purina



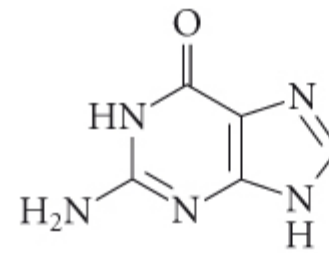
citosina
(C)



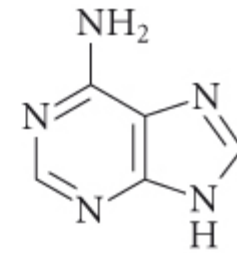
uracile
(U; presente nell'RNA)



timina
(T; presente nel DNA)



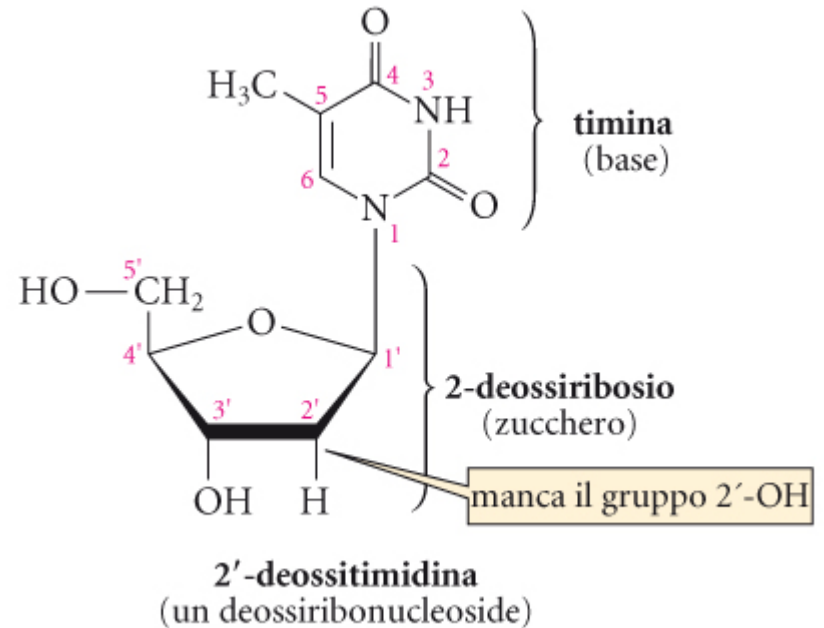
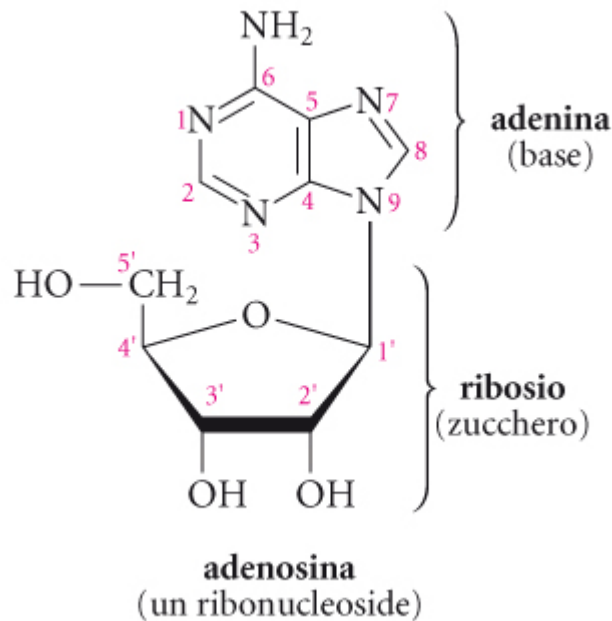
guanina
(G)



adenina
(A)

Nucleosidi

I nucleosidi sono N-glucosidi in cui l'unità monosaccaridica è ribosio (RNA) e desossiribosio (DNA)



Nucleotidi

I nucleotidi sono esteri dell'acido fosforico in cui la fosforilazione interessa la posizione 5' dell'unità monosaccaridica

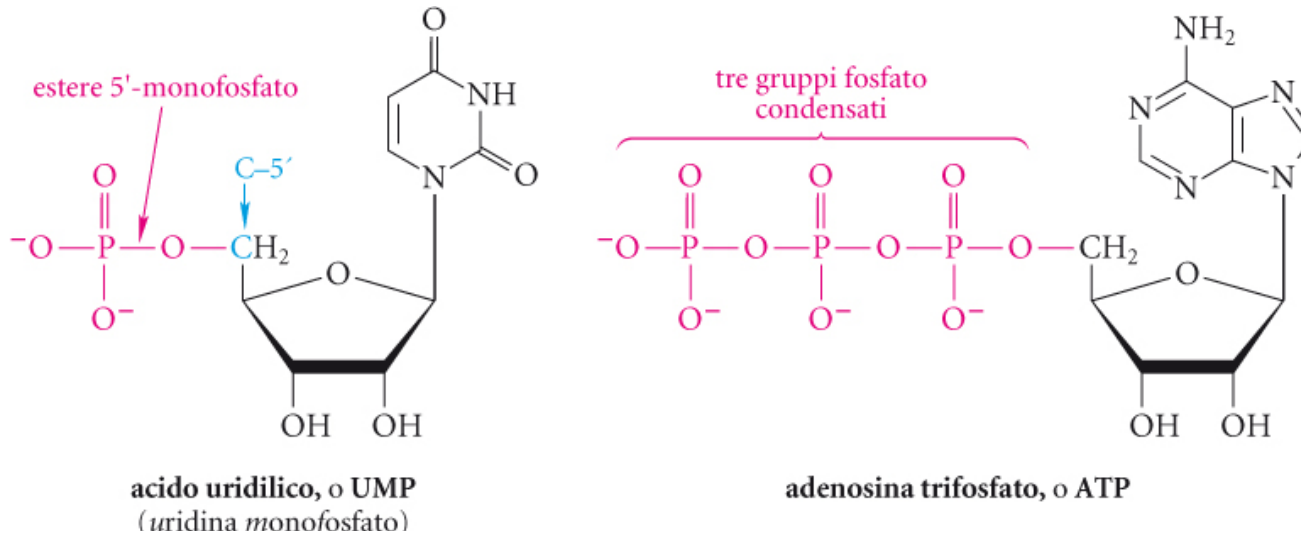


TABELLA 25.2 Nomenclatura di basi, nucleosidi e nucleotidi degli acidi nucleici*

Base	Nucleoside	Nucleotide (5'-monofosfato)	Abbreviazione per il monofosfato
adenina (A)	adenosina	acido adenilico	AMP
uracile (U)	uridina	acido uridilico	UMP
timina (T)	timidina	acido timidilico	TMP
citosina (C)	citidina	acido citidilico	CMP
guanina (G)	guanosina	acido guanilico	GMP

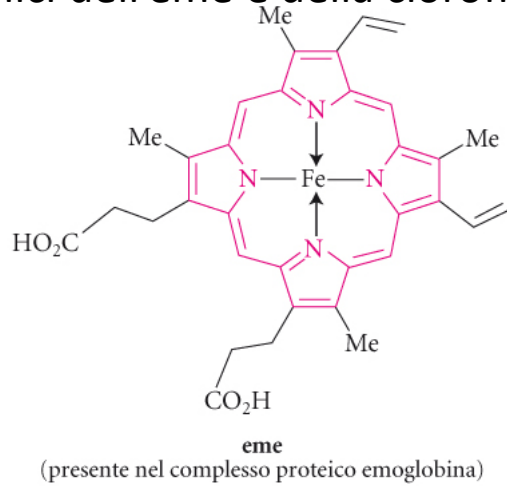
** I deossiribonucleosidi e i deossiribonucleotidi vengono nominati aggiungendo il prefisso *deossi*, per esempio:

deossadenosina acido deossadenilico dAMP

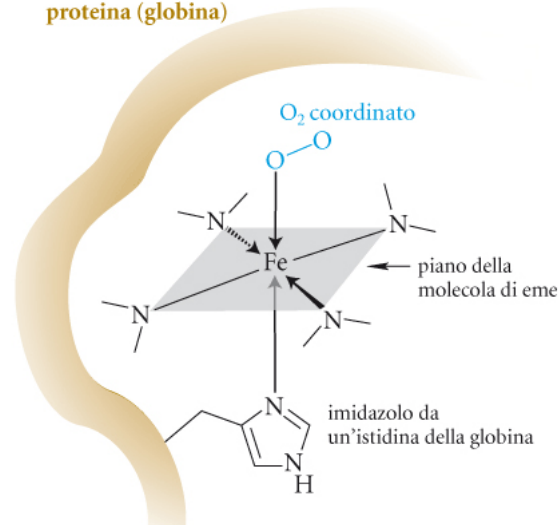
Se non specificato diversamente, il prefisso *deossi* significa 2'-deossi.

Eterocicli di importanza biologica

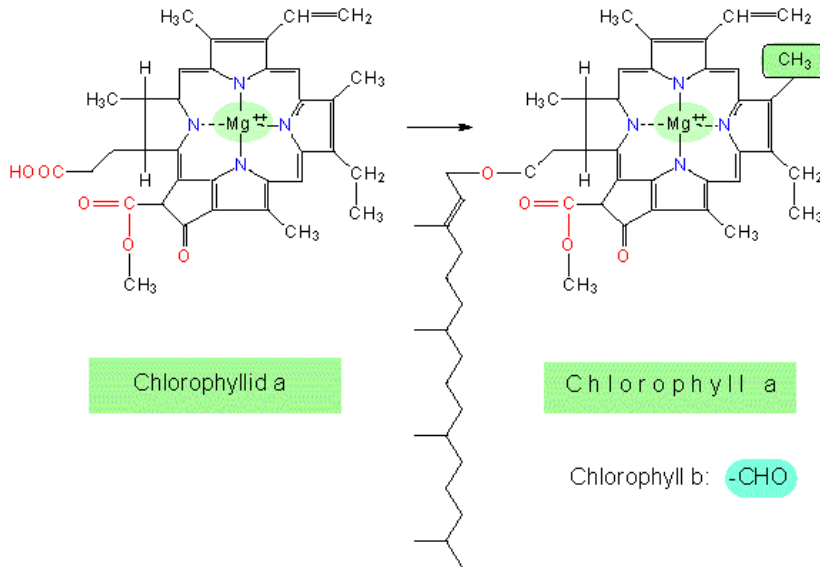
Sistemi porfirinici dell'eme e della clorofilla



proteina (globina)



visione schematica dell'eme ossigenato nell'emoglobina



Eterocicli di importanza biologica

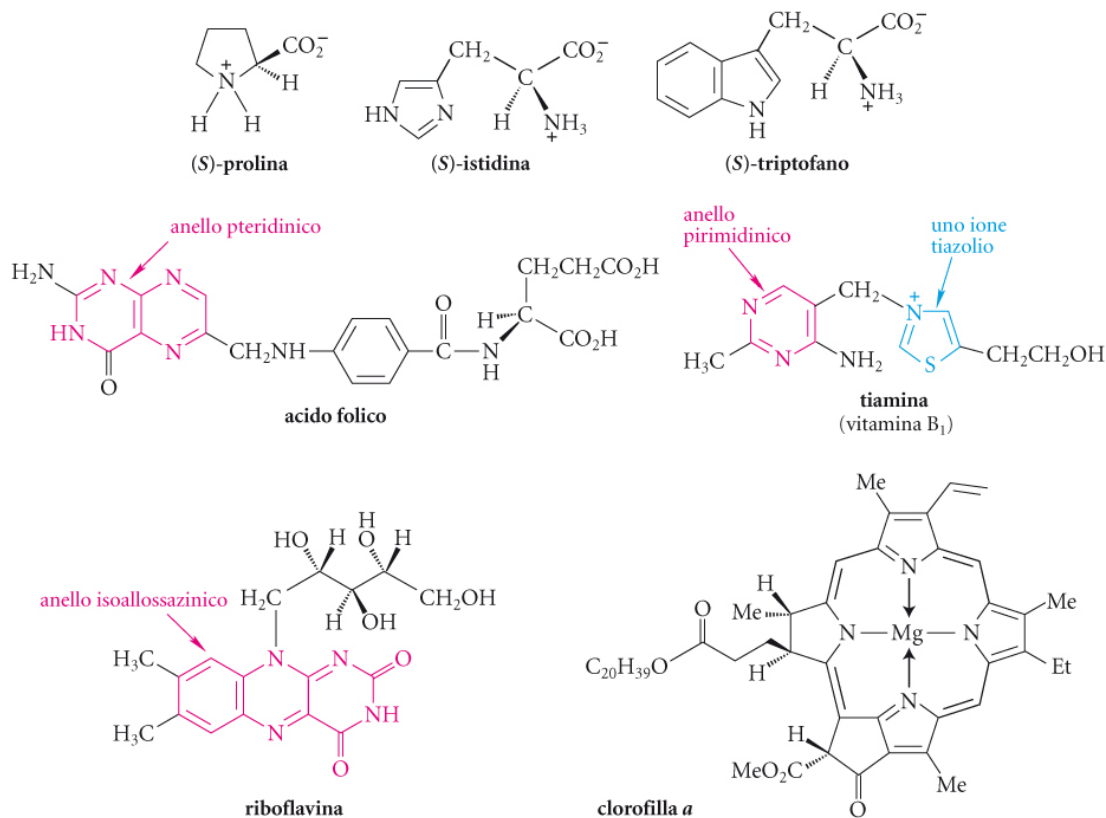


Figura 25.8 Alcuni dei tanti composti eterociclici naturali. Gli enantiomeri *S* di prolina, istidina e triptofano sono α -amminoacidi proteici. L'acido folico, la tiamina e la riboflavina sono vitamine. Le clorofille sono i pigmenti responsabili del colore verde delle piante. Il gruppo $\text{C}_{20}\text{H}_{39}$ è una catena laterale isoprenoica (vedi Par. 17.6.A). Il NAD^+ (Fig. 10.1, p. 462) e il piridossal fosfato (Fig. 25.3, p. 1241) sono esempi di importanti derivati piridinici naturali.