

21

Composti eterociclici

21.1 Introduzione

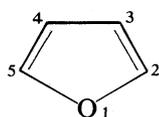
Con il termine di **composti eterociclici** si classificano quei composti ciclici in cui uno o più atomi dell'anello sono diversi dal carbonio (*eteroatomi*). Benché questi atomi possano essere i più svariati, noi prenderemo in esame solamente molecole in cui gli eteroatomi siano O, N, S.

L'importanza dei composti eterociclici è enorme se si considera la loro diffusione in natura e il ruolo svolto nella fisiologia degli organismi vegetali ed animali, nell'industria farmaceutica e nell'ambito dell'industria chimica in generale.

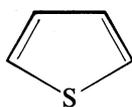
Abbiamo già incontrato nei precedenti capitoli i composti eterociclici. Nel capitolo 11, abbiamo discusso la struttura elettronica di alcuni eterocicli penta- ed esatomici (*eterocicli aromatici*). Nella sezione 19.1.B abbiamo esaminato le formule di struttura di alcune ammine eterocicliche.

Gli eterocicli possono essere suddivisi in due classi principali: gli **eterocicli aromatici** e **non aromatici**; questi ultimi si possono considerare derivati dai primi per idrogenazione più o meno completa.

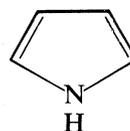
Principali eterocicli aromatici a cinque termini



Furano

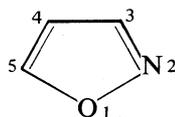


Tiofene

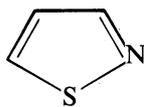


Pirrolo

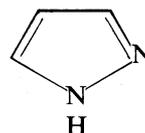
Un eteroatomo



Issossazolo

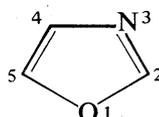


Isotiazolo

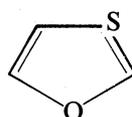


Pirazolo

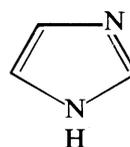
Due eteroatomi



Ossazolo

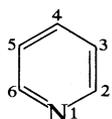


Tiazolo

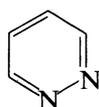


Imidazolo

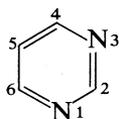
Principali eterocicli aromatici a sei termini



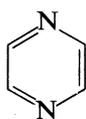
Piridina



Piridazina

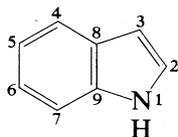
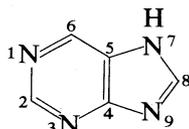
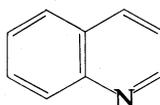
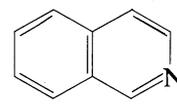


Pirimidina

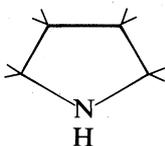


Pirazina

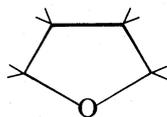
Eterocicli aromatici ad anelli condensati

Indolo
(benzene + pirrolo)Purina
(imidazolo + pirimidina)Chinolina
(benzene + piridina)Isochinolina
(benzene + piridina)

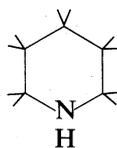
Esempi di eterocicli non aromatici



Pirrolidina



Tetraidrofurano



Piperidina

Le proprietà fisiche e chimiche degli eterocicli non aromatici sono analoghe a quelle delle classi in cui gli atomi di ossigeno, zolfo ed azoto sono legati a due gruppi alchilici (eteri, tioeteri, ammine). Così, il tetraidrofurano è un etere, la pirrolidina e la piperidina sono ammine secondarie.

Gli eterocicli aromatici sono caratterizzati dal fatto di dare reazioni di sostituzione elettrofila, come il benzene.

Abbiamo prima parlato della grande importanza dei composti eterociclici.

Nella figura 21.1 sono raccolti alcuni esempi di molecole di grande interesse che contengono nella loro struttura sistemi eterociclici.

Per la nomenclatura dei composti eterociclici sono in uso tre diversi criteri i quali sono stati imposti dal numero eccezionalmente alto di substrati, dalla varietà delle strutture e dalla «tradizione».

I **nomi correnti** degli eterocicli fondamentali (riconosciuti anche dalla IUPAC) sono riportati nella sezione 21.1 insieme con le formule di struttura corrispondenti. La numerazione del ciclo parte sempre dall'eteroatomo, e nel caso in cui siano presenti due o più eteroatomi, ad essi bisogna sempre attribuire i numeri più bassi. Quando sono presenti eteroatomi diversi (*cfr.* il tiazolo) l'attribuzione del numero più basso spetta nell'ordine a: ossigeno, zolfo, azoto.

21.2 Nomenclatura

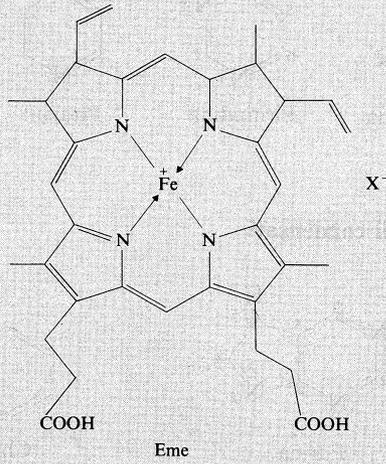
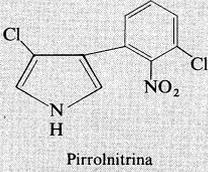
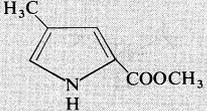
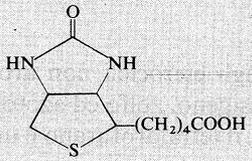
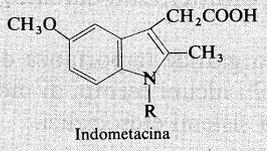
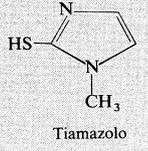
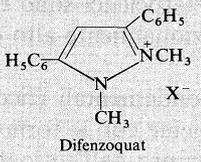
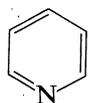
Eterociclo fondamentale	Composto	Funzione
Pirrolo	 <p style="text-align: center;">Eme</p>	Complesso trasportatore di ossigeno (emoglobina)
Pirrolo	 <p style="text-align: center;">Pirrolnitrina</p>	Antibiotico
Pirrolo		Feromone di insetti
Tiofene (tetraidro)		Biotina
Indolo	 <p style="text-align: center;">Indometacina</p>	Antireumatico
Imidazolo	 <p style="text-align: center;">Tiamazolo</p>	Farmaco tireostatico
Pirazolo	 <p style="text-align: center;">Difenzoquat</p>	Erbicida
Pirimidina e purina	Acidi nucleici	Trasferimento delle informazioni genetiche

Figura 21.1
Esempi di molecole di interesse generale contenenti sistemi eterociclici.

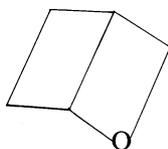
Un criterio generale di nomenclatura (che però è ancora di uso molto limitato) sfrutta il nome dell'idrocarburo corrispondente all'eterociclo modificato con un appropriato prefisso per individuare l'eteroatomo: **aza** per l'azoto, **ossa** per l'ossigeno, **tia** per lo zolfo.



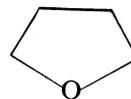
Azabenzene



1-Azabicyclo[2,2,1]eptano



2-Ossabicyclo[2,2,0]esano



Ossaciclopentano

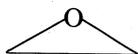
Il sistema di nomenclatura di Hantzsch-Widman per i composti monociclici si basa su un prefisso che individua l'eteroatomo (*ossa* per l'ossigeno, *tia* per lo zolfo, *aza* per l'azoto), seguito da una radice che individua le dimensioni d'anello e la presenza di un ciclo saturo o insaturo.

<i>n</i>	Anello insaturo	Anello saturo
3	irene	irano
4	ete	etano
5	olo	olano
6	ina	inano (ano)

Vediamo alcuni esempi.



1,3-Diazina



Ossirano



Tioetano



Ossolano

Nella tabella 21.1 sono riportate le proprietà fisiche dei composti eterociclici più comuni. In generale, questi composti sono liquidi; applicando i concetti che sono stati esaminati nella sezione 2.17, possiamo discutere l'influenza della struttura molecolare sul punto di ebollizione. Ad esempio, gli eterocicli ad anelli condensati bollono a temperature più elevate dei corrispondenti eterocicli semplici a causa della loro complessità molecolare: chinolina ed isochinolina sono più altobollenti della piridina, la purina è più altobollente della pirimidina, l'indolo bolle più alto del pirrolo.

Alcune interessanti correlazioni tra struttura e proprietà fisiche possono essere colte nell'ambito di un gruppo omogeneo. Il pirrolo (131°) è nettamente più altobollente sia del furano (31°) che del tiofene (84°). Questo elevato punto di ebollizione del pirrolo è dovuto alla formazione di legami idrogeno intermolecolari che associano le molecole con innalzamento del punto di ebollizione. A riprova della validità di questa ipotesi, nell'1-metilpirrolo il punto di ebollizione diminuisce nettamente (115°) per l'assenza di legami idrogeno. Un altro esempio riguarda il pirazolo e l'imidazolo: essi sono gli unici eterocicli monociclici **solidi** a temperatura ambiente, ed inoltre posseggono punti di ebollizione che si avvicinano ai valori degli eterocicli ad anelli condensati. Anche questo quadro si spiega sulla base della formazione di legami idrogeno intermolecolari: l'imidazolo esiste come polimero lineare, tenuto insieme da forti legami H, il pirazolo esiste come dimero ciclico (fig. 21.2). A riprova ancora dell'importanza dei legami idrogeno sulle proprietà fisiche dell'imidazolo, l'1-metilimidazolo è liquido (p.e. = 195°).

21.3 Proprietà fisiche

Tabella 21.1
Proprietà fisiche di alcuni
eterocicli fondamentali

Composto	pf °C	pe °C	Momento dipolare D
Furano	-86	31	0,70
Tiofene	-38	84	0,51
Pirrolo	—	131	1,55-3,0*
Ossazolo	—	70	
Tiazolo	—	117	
Imidazolo	90	263	
Isoossazolo	—	95	
Isotiazolo	—	113	
Pirazolo	70	188	
Piridina	-42	115	
Pirimidina	22	134	
Chinolina	16	239	
Isochinolina	26,5	243	
Indolo	52	254	
Purina	217	—	

* Il valore dipende dal solvente usato.

Tutti gli eterocicli della tabella 21.1 si sciolgono nei comuni solventi organici come cloroformio, etere etilico, ecc. Per quanto concerne la solubilità in acqua è, al solito, determinante la formazione di legami idrogeno con il solvente. Così, mentre il furano e il tiofene sono completamente insolubili in acqua, il pirrolo è poco solubile, pirazolo e imidazolo sono **solubilissimi**. Anche l'isossazolo è molto solubile per l'intervento dei due eteroatomi nella formazione di legami idrogeno con l'acqua. La chinolina e l'isochinolina sono insolubili in acqua, ma per queste due molecole influisce il forte carattere idrofobico introdotto dall'anello benzenico condensato. La piridina, invece, è molto solubile in acqua per la solvatazione determinata dall'azoto.

Problema 21.1

La purina è la molecola capostipite delle basi puriniche che entrano nella struttura degli acidi nucleici. Prevedere se questa molecola sia solubile o meno in ambiente acquoso, spiegando le ragioni.

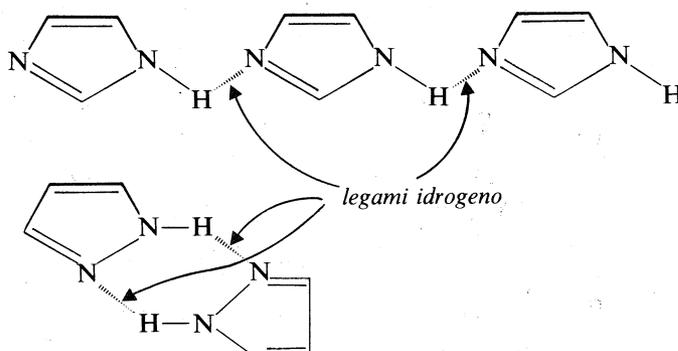


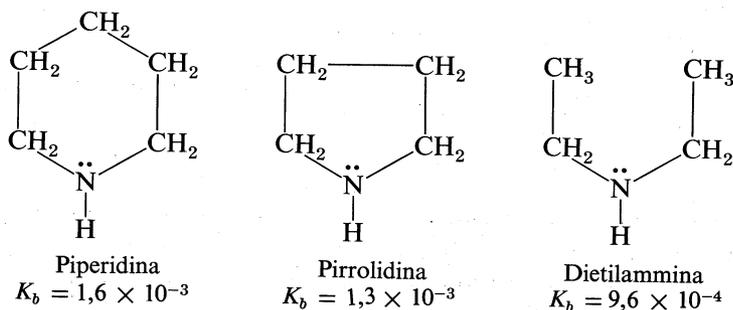
Figura 21.2
Interazioni di legami idrogeno nell'imidazolo
e,pirazolo.

Le proprietà acido-base rappresentano un importante aspetto della reattività dei composti eterociclici ed è evidentemente legato alla presenza degli eteroatomi, in particolare dell'atomo di azoto.

21.4 Proprietà acido-base

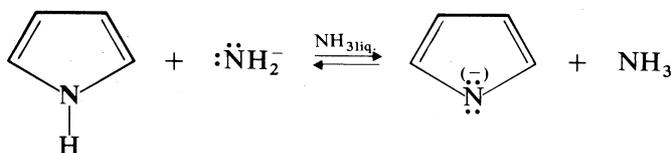
I composti eterociclici azotati non aromatici sono delle vere e proprie ammine e quindi le proprietà basiche sono analoghe a quelle delle ammine non cicliche.

21.4.A Eterocicli non aromatici



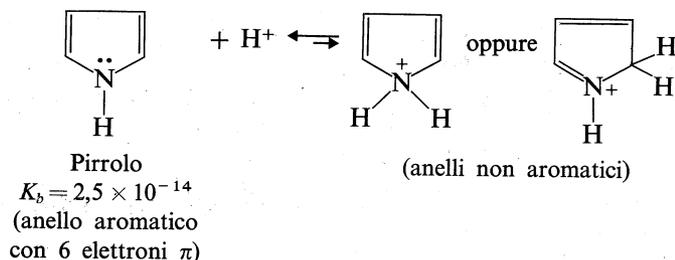
Eterocicli a cinque termini. Il pirrolo è un acido debole, con pK_a 17,5: esso è quindi un acido della forza degli alcoli. Il centro acido è rappresentato dall'idrogeno legato all'azoto, il quale è strappato come protone da basi sufficientemente forti, ad esempio sodioammide in ammoniacca liquida.

21.4.B Eterocicli aromatici



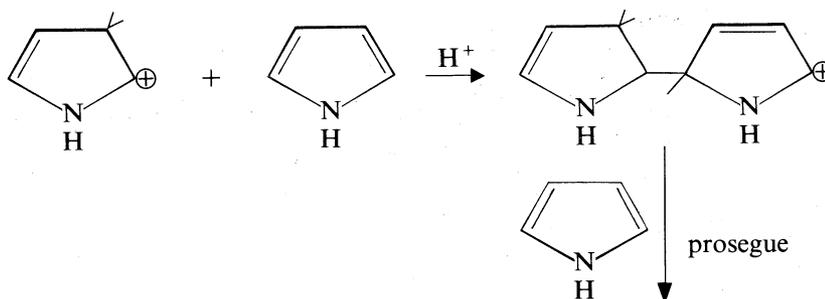
Il pK_a del pirrolo è considerevolmente diminuito dall'introduzione di gruppi ad attrazione elettronica nelle posizioni 2 e 5: il pK_a del 2-nitropirrolo è 10,6!

Il pirrolo è anche una **base molto debole** ($K_b = 2,5 \times 10^{-14}$) in quanto la coppia di elettroni dell'atomo di azoto fa parte del sestetto aromatico di elettroni π ed è delocalizzata nell'anello. La reazione del pirrolo con il protone è quindi una reazione fortemente endotermica, in quanto comporta la perdita dell'energia di risonanza della molecola a causa della distruzione della struttura aromatica.

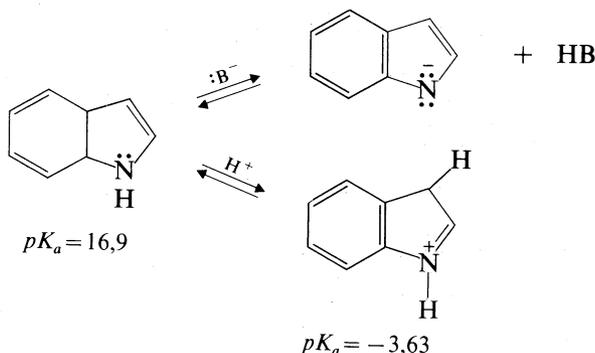


In mezzi acidi avviene una rapida protonazione all'azoto, ma la specie termodinamicamente più stabile è quella protonata al C-2: questo catione è un acido con $pK_a = -3,60$ (è quindi un acido molto forte). La protonazione al C-3 genera un catione con $pK_a = -5,9$, che quindi è molto meno stabile del precedente. Questo catione, pur formandosi in concentrazione molto bassa, è il vero responsabile della polimerizzazione del pirrolo in ambiente acido, in quanto esso catione dà un attacco

elettrofilo su una molecola di pirrolo non protonata. Questa reazione genera un nuovo catione che continua la serie di sostituzioni elettrofile.



Anche l'indolo è un acido debole (pK_a , 16,9) come il pirrolo, ed è anche una base molto debole (pK_a , -3,63): la protonazione dell'indolo avviene però al C-3, e non al C-2 come sarebbe stato prevedibile (vedi problema 21.2).

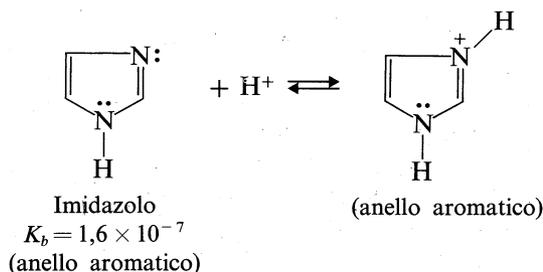


Problema 21.2

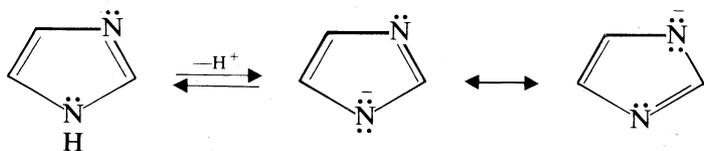
Dare una spiegazione del fatto che la protonazione dell'indolo avviene al C-3 e non al C-2. (Attenzione: scrivere le strutture di risonanza degli acidi coniugati dell'indolo ottenuti per protonazione al C-2 e al C-3, e confrontarne la stabilità).

La molecola dell'**imidazolo** è costituita da un ciclo a cinque termini in cui sono inseriti due atomi di azoto. Uno di essi è analogo a quello del pirrolo nel senso che la sua coppia non condivisa è impegnata nel sestetto aromatico, e quindi non è in grado di essere ceduta facilmente ad un protone. Il secondo atomo di azoto, invece, ha la piena disponibilità della sua coppia non condivisa che occupa un orbitale sp^2 situato nel piano della molecola e proiettato verso l'esterno (si noti l'analogia con l'azoto della piridina).

Questa coppia può essere ceduta facilmente al protone; ne consegue che l'imidazolo è una base nettamente più forte del pirrolo; esso è una base più forte anche della piridina.



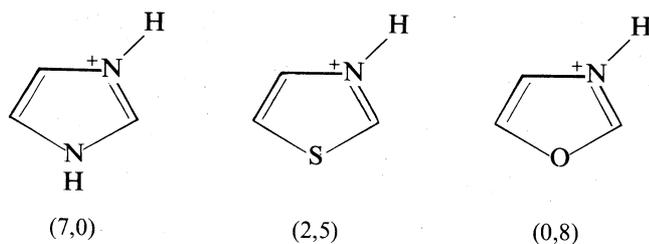
Naturalmente l'imidazolo può comportarsi anche da acido dissociando l'idrogeno legato all'*N*-1. Come acido l'imidazolo è più forte del pirrolo (pK_a , 14,5) a causa dell'effetto coniugativo di stabilizzazione della base coniugata da parte dell'*N*-3, che è assente nel pirrolo.



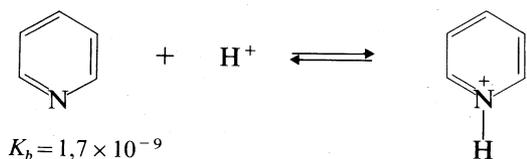
In conclusione, il sistema imidazolico può funzionare sia da acido che da base: al pH fisiologico di 7,4 coesistono apprezzabili concentrazioni sia di forma protonata che di forma neutra, e questo spiega perché il sistema imidazolico sia presente in alcuni enzimi (ad es. la chimotripsina) dove assolve a funzione di catalizzatore acido-base nell'idrolisi di ammidi ed esteri.

Problema 21.3

Spiegare la seguente scala di acidità (in parentesi i valori di pK_a).



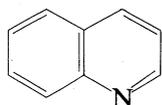
Eterocicli a sei termini. Nella sezione 11.9 abbiamo visto, a proposito della struttura elettronica della piridina, che l'atomo di azoto possiede in un orbitale ibrido sp^2 coplanare al piano della molecola una coppia elettronica non condivisa che è responsabile delle proprietà basiche della piridina.



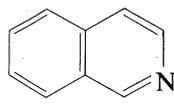
Come si rileva dal valore di pK_a , la piridina è una base debole, più debole delle ammine eterocicliche non aromatiche (pirrolidina, piperidina). La spiegazione è da collegarsi al maggior carattere *s* dell'orbitale sp^2 della piridina rispetto a quello degli orbitali sp^3 delle ammine non aromatiche (cfr. sez. 9.12).

La **pirimidina** è a sua volta una base più debole della piridina ($K_b = 5 \times 10^{-12}$) in quanto ciascun gruppo aza esercita un effetto di attrazione elettronica sull'altro, diminuendo la disponibilità della coppia solitaria. (Si può paragonare la pirimidina alla 3-nitropiridina!).

La **chinolina** e l'**isochinolina** hanno proprietà basiche non molto dissimili dalla piridina.

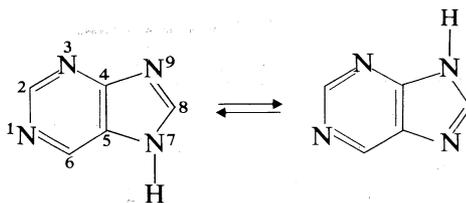


$$K_b = 8 \times 10^{-10}$$



$$K_b = 2,5 \times 10^{-9}$$

La **purina** esiste in equilibrio tautomerico tra due forme, la N7H— e la N9H— purina:



N7H-Purina

N9H-Purina

Tra i vari centri basici, l'N-1 è il centro nettamente preferito nella reazione con il protone (pK_a , 2,20). Le proprietà acide della molecola sono determinate dall'idrogeno legato all'azoto imidazolico (pK_a , 8,96).

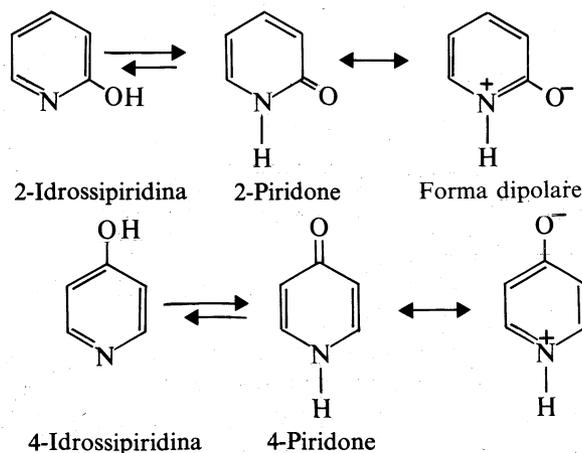
Problema 21.4

In ambiente acquoso i due tautomeri della purina sono presenti all'incirca in eguali quantità, mentre in dimetilsolfossido, un solvente polare aprotico, la N9H purina è favorita. Sugerire qualche spiegazione di questo fatto.

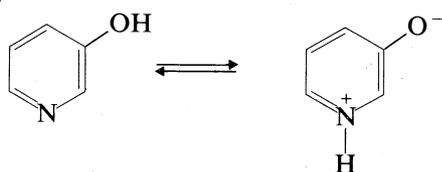
21.5 Equilibri tautomerici

La presenza su un anello eterociclico di sostituenti del tipo —OH, —NH₂, —SH determina spesso l'esistenza di equilibri tautomerici.

La 2- e la 4-idrossipiridina sono in equilibrio con le forme tautomere carboniliche, il 2- e il 4-piridone; tali forme sono meglio rappresentate da un ibrido di risonanza cui contribuiscono le strutture carbonilica e dipolare.



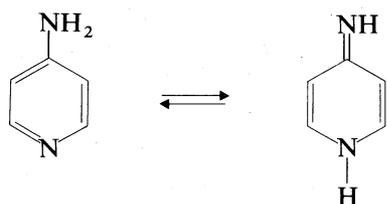
La 3-idrossipiridina, invece, è un vero e proprio fenolo ed è in equilibrio (1:1) solamente con la forma dipolare.



La posizione di questi equilibri prototropici è influenzata dalla natura del solvente e dalla concentrazione della soluzione, in quanto i tautomeri differiscono in polarità e in capacità di formare legami idrogeno con il solvente. Ad esempio, la 2-idrossipiridina è prevalente in soluzioni diluitissime (10^{-7} M) oppure in fase gassosa. In solventi non polari, invece, l'equilibrio è a favore del 2-piridone, in quanto esso è associato *come dimero* da legami idrogeno, a dispetto della struttura aromatica della 2-idrossipiridina.

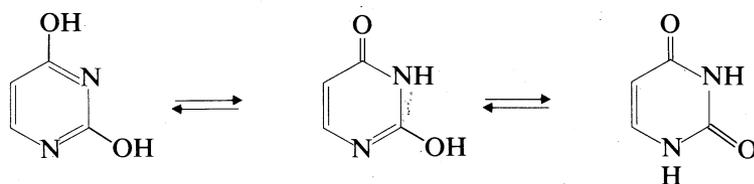
La formazione di forti legami idrogeno e (non dimentichiamolo!) il carattere aromatico della forma dipolare servono a spiegare un dato altrimenti incomprensibile: lo spostamento di un equilibrio a favore di una struttura non aromatica!

Anche i composti con gruppi —NH_2 nelle posizioni 2- e 4- esistono in soluzione in equilibrio con le forme imminiche:

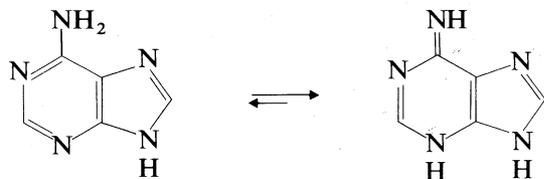


4-Amminopiridina

Gli equilibri tautomerici che abbiamo esaminato sono di enorme importanza nei derivati della pirimidina e della purina, perché questi eterociclici sono incorporati nella struttura degli acidi nucleici e si accoppiano in modo specifico mediante legami idrogeno determinando la struttura a doppia elica del DNA.

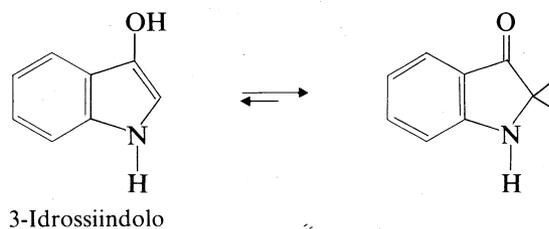
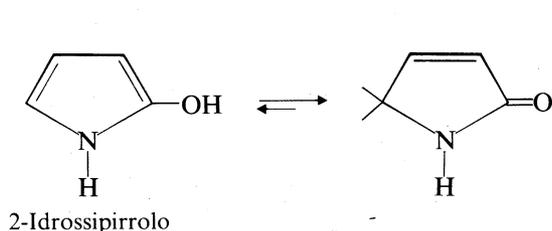


Uracile
(2,4-diidrossipirimidina)



Adenina

Gli idrossipirrioli non sono analoghi dei fenoli in quanto esistono prevalentemente nei tautomeri chetonici, a meno che non siano presenti nelle posizioni adiacenti sostituenti in grado di formare legami idrogeno intramolecolari. Gli idrossifurani sono in realtà γ -lattoni.

**Problema 21.5**

Spiegare perché i 2- e i 4-piridoni danno le reazioni di copulazione, e, in generale, le reazioni di sostituzione elettrofila.

21.6
Reazioni degli
eterocicli aromatici

Numerose sono le reazioni che caratterizzano i composti eterociclici. Quelle che noi prenderemo in esame possono essere suddivise nei seguenti gruppi:

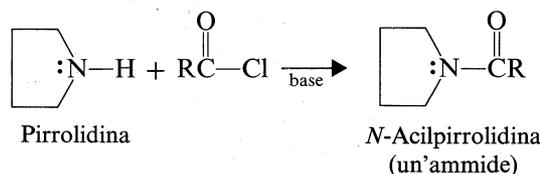
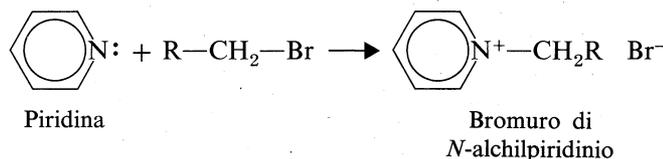
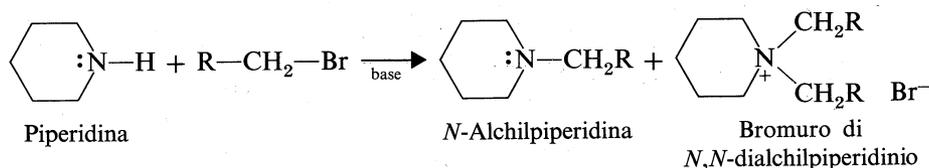
1. Reazioni di alchilazione e acilazione
2. Reazioni di sostituzione elettrofila
3. Reazioni di sostituzione nucleofila

Le reazioni (1) sono legate alle proprietà nucleofile degli eterocicli, le reazioni (2) e (3) sono legate alla loro struttura aromatica: esse infatti sono analoghe a quelle dei derivati benzenici.

21.7
Reazioni di alchilazione
e di acilazione

Tutti gli eterocicli che posseggono una coppia di elettroni non condivisa sono potenziali reagenti nucleofili e quindi possono dare reazioni di alchilazione e acilazione, in maniera del tutto analoga alle ammine a catena aperta.

Queste reazioni sono esempi di sostituzioni nucleofile.

**Problema 21.6**

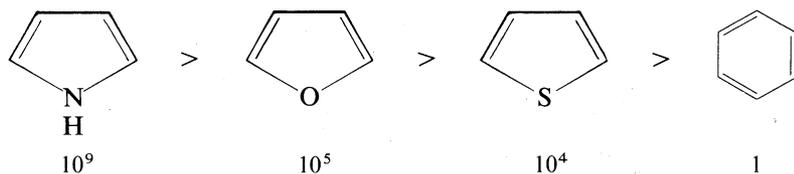
Completare le seguenti reazioni:

- (a) Piperidina + anidride acetica \rightarrow
- (b) Piridina + ioduro di metile \rightarrow
- (c) Pirrolidina + anidride ftalica \rightarrow

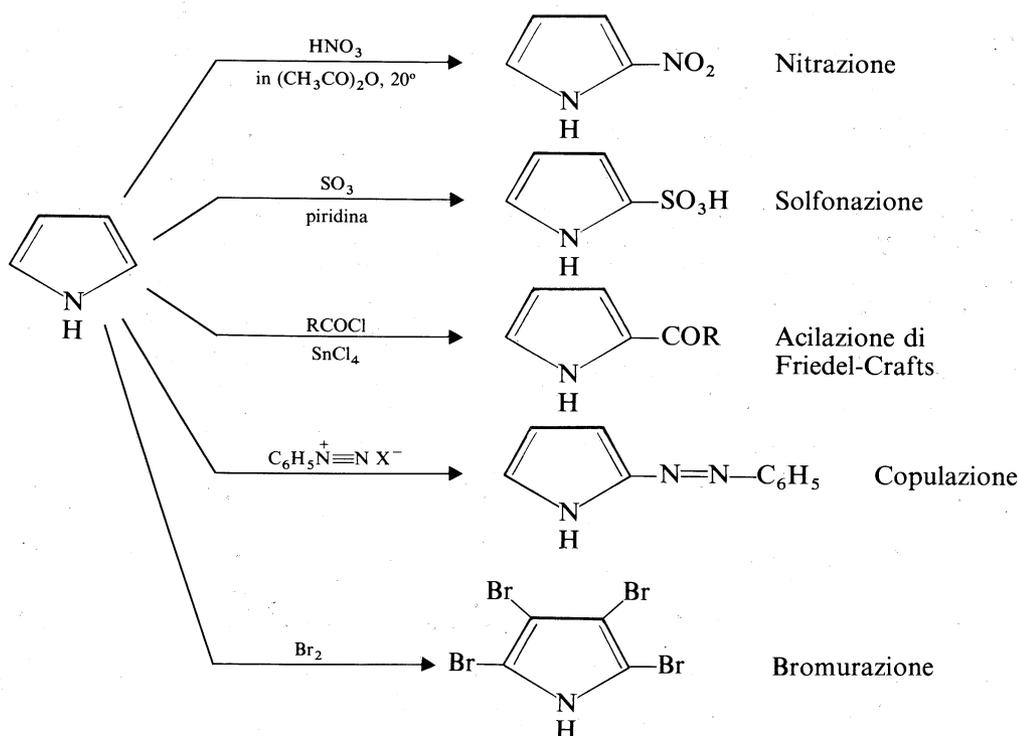
- (d) Pirrolidina + ioduro di metile (in eccesso) $\xrightarrow{\text{(base)}}$
- (e) Composto ottenuto in (d) + $\text{Ag}_2\text{O} \rightarrow$
- (f) Imidazolo + ioduro di metile \rightarrow

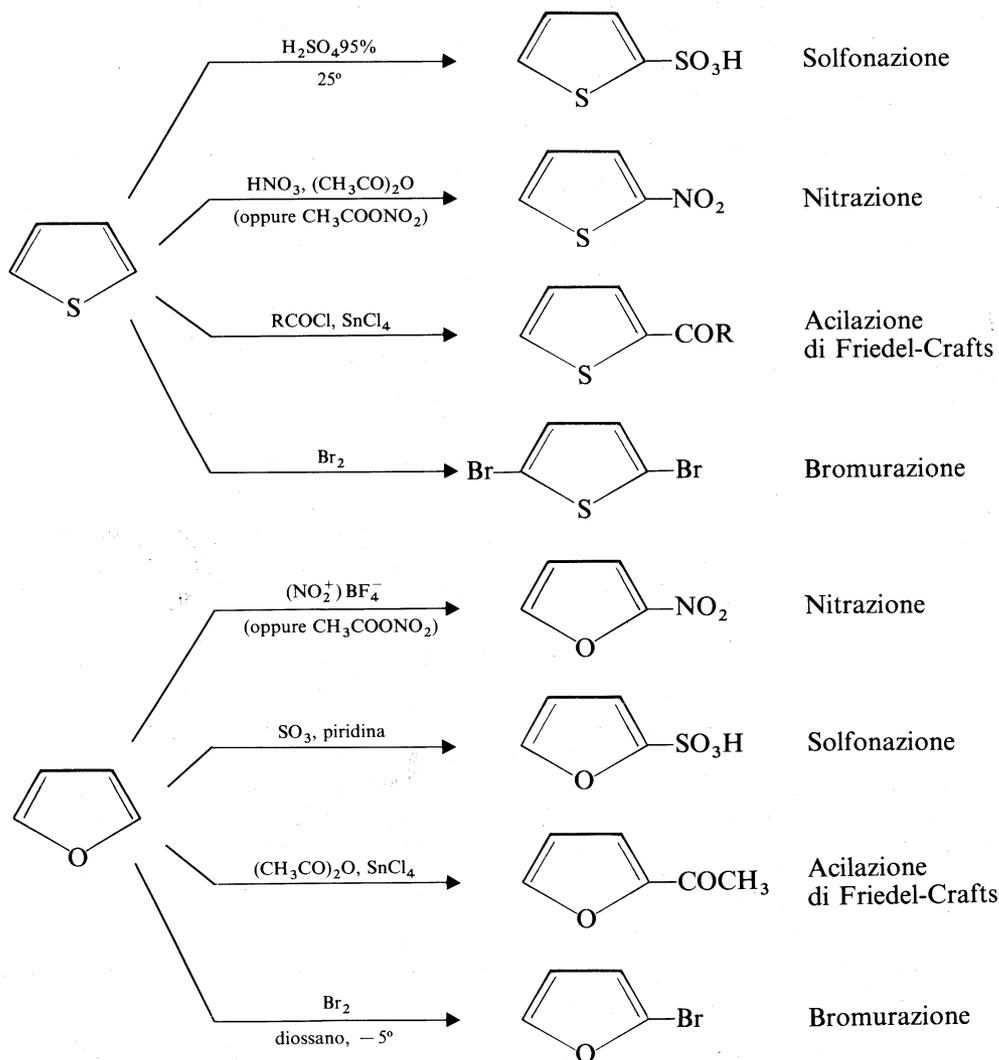
21.8.A Eterocicli aromatici a cinque termini

Una naturale conseguenza della struttura aromatica di molti composti eterociclici è che essi presentano le reazioni di sostituzione elettrofila tipiche del benzene. Il furano, pirrolo e tiofene reagiscono con gli elettrofili molto più rapidamente del benzene: la scala di reattività è la seguente:



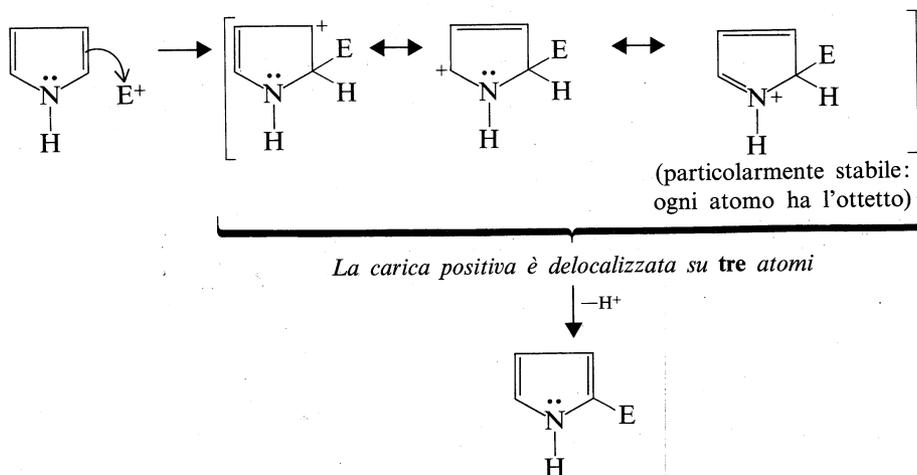
Il motivo dell'alta reattività aromatica del furano, pirrolo e tiofene è semplice: poiché l'eteroatomo cede la sua coppia solitaria all'anello, questi eterocicli posseggono una nuvola di sei elettroni π distribuita su cinque atomi e la densità elettronica sugli atomi di carbonio è molto alta (cfr. le strutture di risonanza dipolari, sez. 11.9). L'elevata reattività aromatica è ulteriormente confermata dal fatto che spesso nelle sostituzioni elettrofile dei tre eterocicli si osserva polisostituzione (si confronti questo risultato con quello della polibromurazione del fenolo e dell'anilina) e che essi reagiscono senza difficoltà anche con elettrofili molto blandi, tra cui i sali di diazonio e il diclorocarbene. Questi dati indicano che la reattività di furano, pirrolo e tiofene è paragonabile a quella di fenoli ed aniline. Inoltre, poiché pirrolo e furano (non il tiofene) si decompongono in presenza di acidi forti, è necessario modificare le condizioni di reazione, evitando l'impiego di acidi forti e concentrati. Per la nitratura si usa il nitrato di acetile oppure soluzioni di acido nitrico in anidride acetica; per la solfonazione, invece di acido solforico fumante, si impiega il complesso piridina-anidride solforica.

21.8
Reazioni di
sostituzione elettrofila

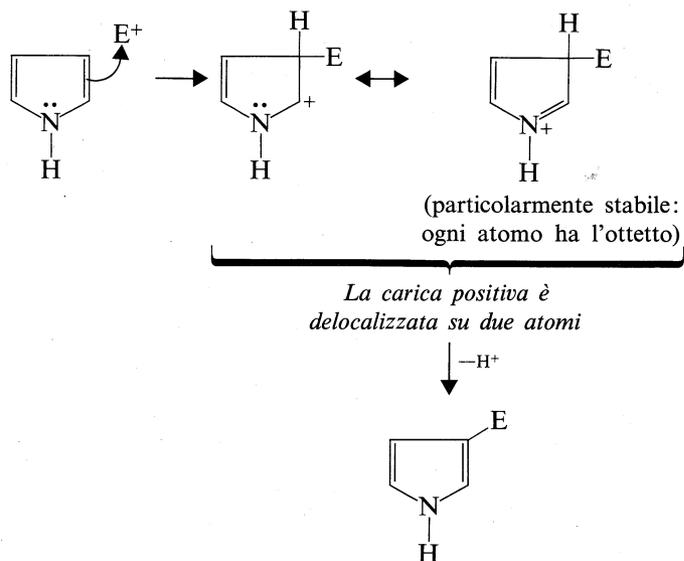


Gli esempi precedenti mostrano che, per quanto concerne l'orientamento della sostituzione elettrofila sull'anello del pirrolo, furano e tiofene, la posizione più reattiva è la posizione 2. L'esame delle strutture di risonanza dell'addotto σ permette di comprendere perché la posizione 2 sia più reattiva della posizione 3.

Sostituzione alla posizione 2 del pirrolo

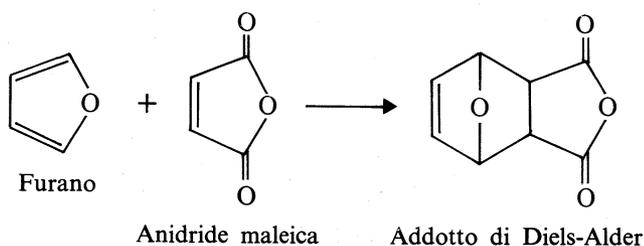


Sostituzione alla posizione 3 del pirrolo



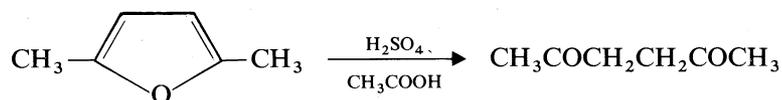
L'intermedio formato per l'attacco elettrofilo in 2 è stabilizzato da tre strutture di risonanza e la carica è delocalizzata su tre atomi. Nel caso di attacco in 3, due strutture di risonanza contribuiscono all'ibrido che rappresenta la struttura elettronica dell'intermedio. La conclusione è che l'intermedio formato per l'attacco in 2 è più stabile; quindi l'attacco in 2 ha un'energia di attivazione più bassa dell'attacco in 3 e procede più rapidamente.

Il furano e il tiofene hanno proprietà comuni a quelle del pirrolo, specie per quanto riguarda il comportamento verso i reagenti elettrofili. Questa corrispondenza nella reattività è una conseguenza della similarità delle strutture elettroniche. C'è da puntualizzare una differenza importante tra questi eterocicli: il furano è il meno aromatico dei tre (*). Una conseguenza del basso grado di aromaticità del furano è la sua capacità di comportarsi come un diene nella reazione di Diels-Alder (cfr. prob. 10.34).

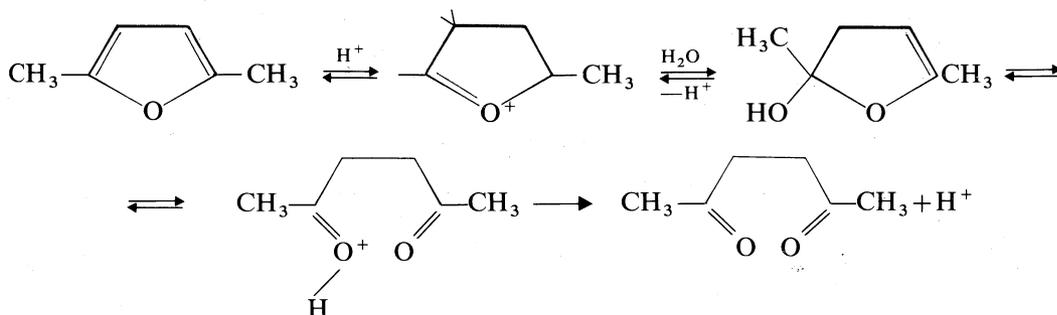


Un'altra reazione che differenzia il furano da pirrolo e tiofene è la facilità di apertura dell'anello in ambiente acido per fornire composti 1,4-dicarbonilici in rese elevate.

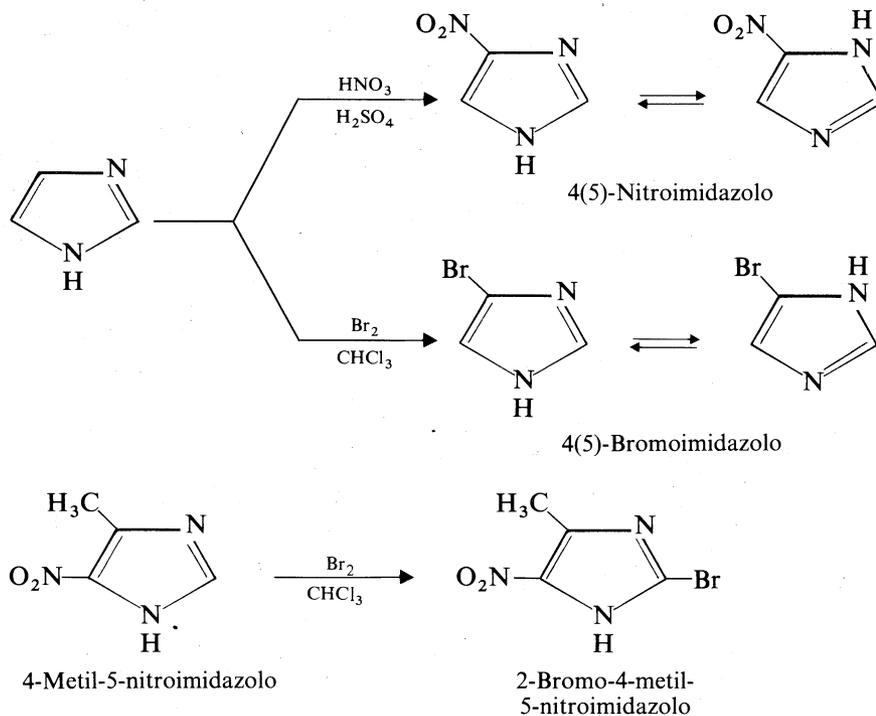
(*) L'energia di risonanza del tiofene, pirrolo e furano è stata valutata pari a 29, 21 e 16 kcal/mole, rispettivamente. La minore aromaticità del furano è dovuta alla maggiore elettronegatività dell'ossigeno rispetto ad azoto e zolfo, che di fatto si oppone ad una estesa delocalizzazione della coppia solitaria dell'eteroatomo.



Il meccanismo di reazione è il seguente:



L'imidazolo è molto più reattivo della piridina e della pirimidina verso la sostituzione elettrofila, ma la presenza del secondo atomo di azoto lo rende meno reattivo del pirrolo e inoltre la protonazione dell'N-3 disattiva ulteriormente la molecola. Per questo motivo l'acilazione e l'alchilazione di Friedel-Crafts sono inibite. Nell'imidazolo non sostituito la sostituzione elettrofila avviene in posizione 4. (Si tenga presente che la tautomeria rende equivalenti le posizioni 4 e 5). La posizione 2 è attaccata solo quando le posizioni 4 e 5 sono occupate.

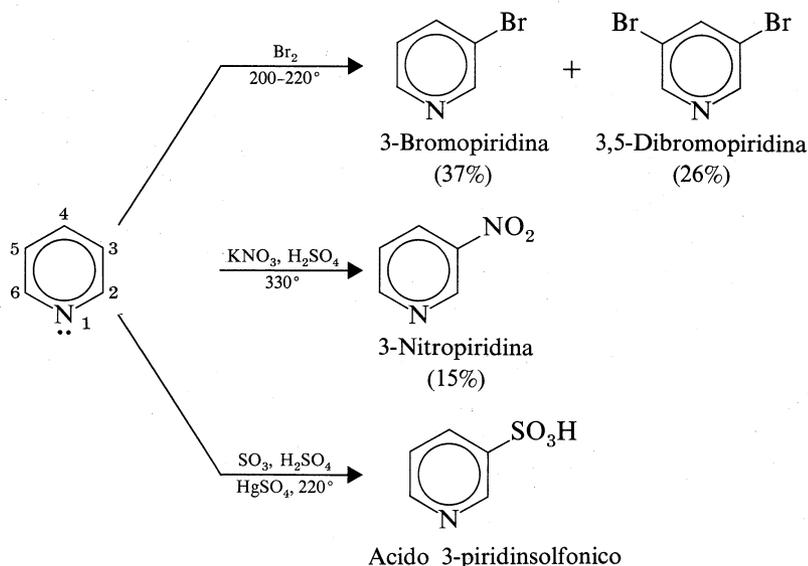


Problema 22.7

- Spiegare perché nell'imidazolo la posizione 4 è attaccata più facilmente dagli elettrofili della posizione 2. (Scrivere le strutture di risonanza degli addotti σ e confrontarne la stabilità).
- In soluzione basica l'imidazolo copula con i sali di diazonio nella posizione 2. Spiegare perché. (Che specie genera l'imidazolo in ambiente basico?)

Piridina. A differenza del pirrolo, la piridina è molto meno reattiva del benzene verso le sostituzioni elettrofile. Per esempio, la piridina non dà né l'acilazione né l'alchilazione di Friedel-Crafts, e non copula con i sali di diazonio. La bromurazione della piridina può essere realizzata solamente in fase vapore a 200°, in condizioni cioè in cui può essere operante un meccanismo radicalico. La stessa nitratura e solfonazione richiedono condizioni di reazione drastiche. La sostituzione elettrofila, quando avviene, ha luogo in posizione 3.

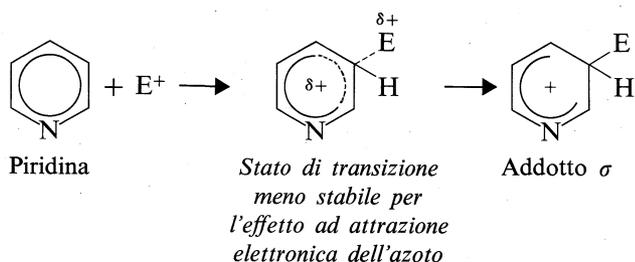
21.8.B
Eterocicli aromatici
a sei termini

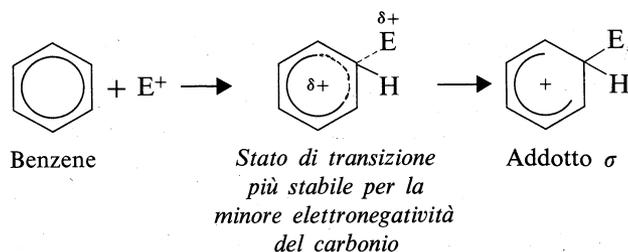


Vediamo come possiamo spiegare la scarsa reattività aromatica della piridina e l'orientamento che si osserva nelle sostituzioni elettrofile.

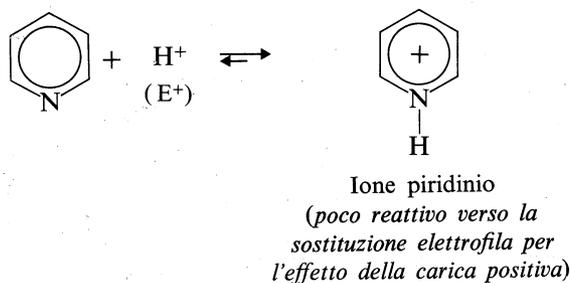
Le strutture canoniche che abbiamo esaminato nella sezione 11.9 mostrano che l'azoto esplica un effetto di attrazione elettronica sulla nuvola π , impoverendo di elettroni tutti gli atomi di carbonio dell'anello ed in particolare i carboni 2, 4 e 6. L'impoverimento dell'anello implica una reattività verso gli elettrofil inferiori a quella del benzene (si può assimilare grossolanamente la piridina al nitrobenzene); poiché la posizione 3 è la *meno impoverita* di elettroni, l'attacco dell'elettrofilo sarà orientato preferenzialmente sul carbonio in 3.

Si giunge alle stesse conclusioni esaminando la stabilità degli addotti σ . Qui sotto sono riportati i complessi σ formati per attacco di un elettrofilo sugli anelli della piridina e del benzene, che ci permettono di confrontare la stabilità degli stati di transizione corrispondenti. Poiché l'azoto è più elettronegativo del carbonio, esso è in grado di stabilizzare la carica positiva introdotta dall'elettrofilo meno efficacemente del carbonio. Lo stato di transizione per l'attacco di un elettrofilo sull'anello piridinico ha perciò una energia più alta e quindi la piridina reagisce più lentamente del benzene.

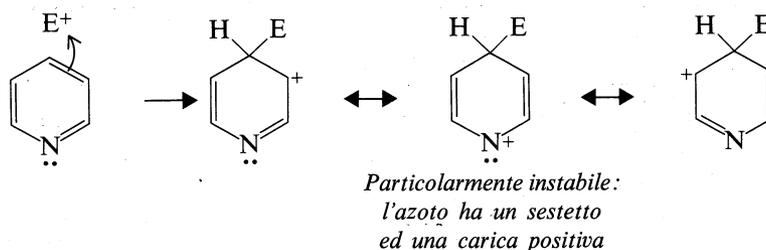




L'effetto ad attrazione elettronica dell'azoto della piridina viene esaltato nelle condizioni impiegate per le sostituzioni elettrofile, in quanto l'azoto viene protonato in ambiente acido oppure può interagire con l'elettrofilo. Di conseguenza la reattività della piridina verso gli elettrofili viene ulteriormente depressa.

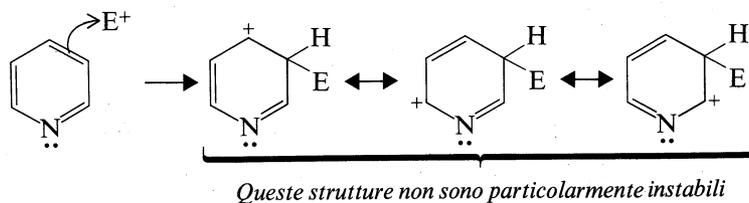


Per spiegare l'orientamento, confrontiamo la stabilità degli addotti σ formati in seguito all'attacco del reagente elettrofilo nelle posizioni 3 e 4 della piridina. L'attacco in 4 forma un addotto σ che è un ibrido delle tre seguenti strutture di risonanza (l'attacco in 2 porta a strutture analoghe).



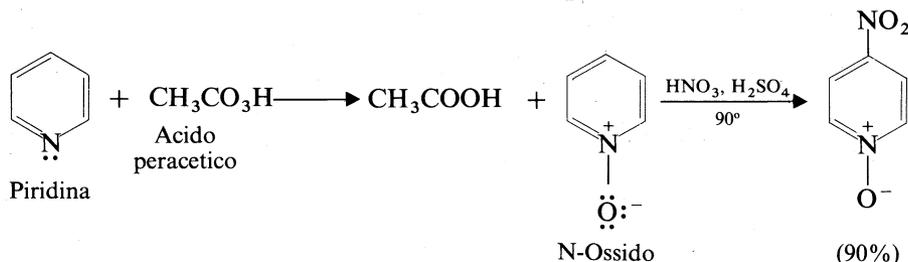
La struttura canonica in cui la carica positiva è ospitata dal gruppo *aza* è particolarmente instabile in quanto l'azoto ha un sestetto di elettroni e una carica positiva.

L'attacco in 3 porta anch'esso ad un ibrido a cui contribuiscono tre strutture di risonanza. Esse sono caratterizzate dall'aver la carica positiva dispersa su atomi di carbonio e quindi non sono particolarmente instabili.

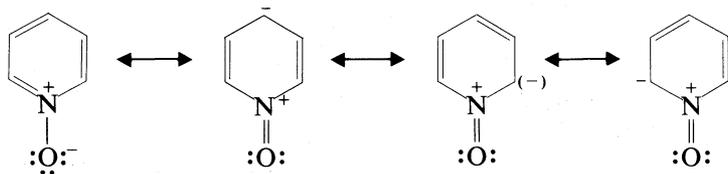


L'addotto σ per l'attacco in 3 è perciò più stabile di quello formato per l'attacco in 4 (o in 2); lo stesso ordine vale per i corrispondenti stati di transizione, per cui l'attacco in 3 risulta più veloce di quello in 4.

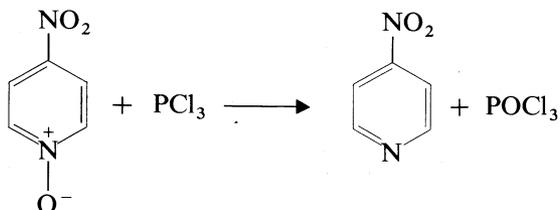
La reattività elettrofila dell'anello piridinico può essere aumentata sia introducendo gruppi a rilascio elettronico, sia alterando l'effetto elettronico del gruppo *aza* mediante la formazione degli *N*-ossidi.



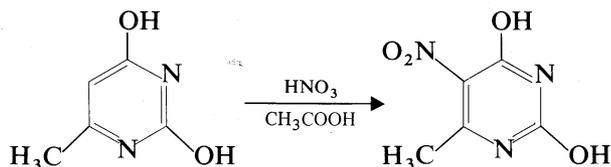
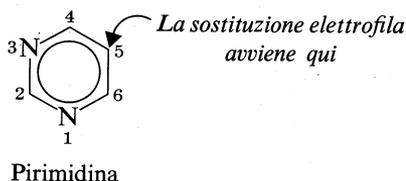
Come risulta dalle seguenti strutture di risonanza, l'anello di un *N*-ossido è più ricco di elettroni dell'anello piridinico e quindi è attaccato dagli elettrofili (nelle posizioni 2 e 4) in condizioni più blande. In definitiva l'*N*-ossido permette di effettuare sostituzioni elettrofile sull'anello piridinico in condizioni relativamente blande e nelle posizioni 2, 4, 6.



Una volta eseguita la reazione, l'*N*-ossido rigenera la piridina per semplice trattamento con PCl_3 .



Pirimidina. A causa dell'effetto del secondo atomo di azoto che riduce ulteriormente la densità elettronica anulare, la pirimidina è ancor meno reattiva della piridina verso la sostituzione elettrofila. Essa avviene con estrema difficoltà ed è orientata preferenzialmente nella posizione 5, che è la posizione meno disattivata.

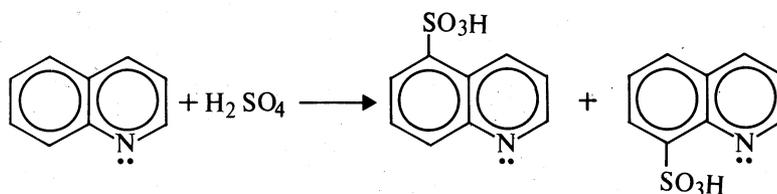


La sostituzione elettrofila ha luogo senza difficoltà se sono presenti gruppi a forte rilascio elettronico. La 2,4-diidrossi-6-metilpirimidina è nitrata in posizione 5 a 20°.

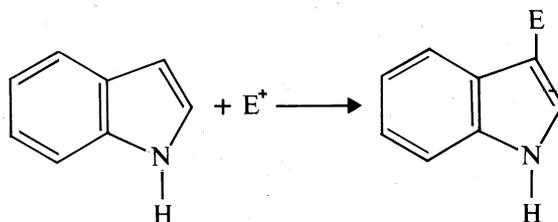
Problema 21.8

- (a) Scrivendo le appropriate strutture di risonanza degli addotti sigma, spiegare perché la posizione C-5 dell'anello pirimidinico è la più reattiva verso la sostituzione elettrofila.
 (b) Spiegare perché l'uracile, a differenza della pirimidina, dà le reazioni di nitrosazione e di copulazione con i sali di diazonio.

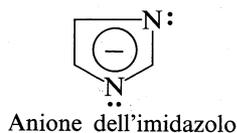
Chinolina. In soluzioni di acidi forti le reazioni di sostituzione elettrofila della chinolina sono di preferenza dirette sull'anello benzenico della molecola, in accordo con la minore reattività dell'anello piridinico rispetto a quello benzenico in queste reazioni. Le posizioni su cui avviene la sostituzione sono la 5 e la 8 (*cf.* problema 21.29).



Indolo. L'indolo reagisce facilmente con i reagenti elettrofili, evidentemente sull'anello pirrolico. La posizione che viene attaccata preferenzialmente è la 3 (e non la 2), in quanto la reazione in 2 altera nell'addotto σ la struttura aromatica dell'anello benzenico condensato. (Confrontare la stabilità degli addotti σ per un attacco elettrofilo in 2 ed in 3!; vedi anche problema 21.37).

**Problema 21.9**

Sia il pirrolo che l'imidazolo hanno deboli proprietà acide. Essi reagiscono con le basi forti per formare le seguenti basi coniugate.

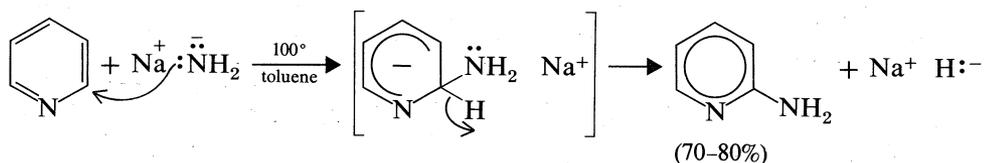


- (a) Questi anioni ricordano un anione carbociclico che abbiamo studiato in precedenza. Qual è?
 (b) Scrivere le strutture di risonanza che spiegano la stabilità delle basi coniugate del pirrolo e dell'imidazolo.

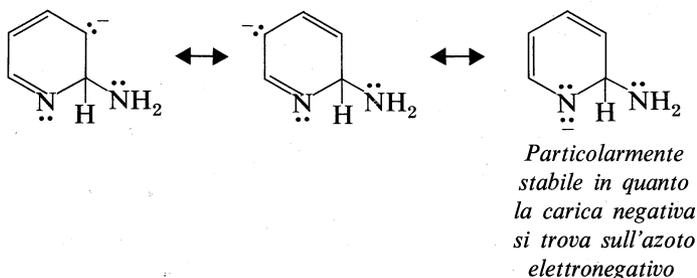
Piridina. L'anello piridinico può essere paragonato ad un anello benzenico contenente un sostituente a forte attrazione elettronica, ad esempio il nitrobenzene. Come questa analogia rende immediatamente conto del fatto che la piridina sia scarsamente reattiva verso le sostituzioni elettrofile, così essa spiega la notevole reattività della stessa con i reagenti nucleofili.

Nella sezione precedente abbiamo confrontato la reattività della piridina e del benzene verso la sostituzione elettrofila ed abbiamo concluso che la minore reattività della piridina è dovuta alla maggiore elettronegatività dell'atomo di azoto. Abbiamo infatti visto che l'azoto, essendo più elettronegativo del carbonio, è in grado di compensare meno efficacemente l'impovertimento elettronico che caratterizza lo stato di transizione dello stadio lento della sostituzione elettrofila aromatica. È pertanto evidente che la maggiore elettronegatività conferisce all'atomo di azoto la capacità di delocalizzare e quindi di stabilizzare con maggiore efficacia la carica *negativa* che si sviluppa sull'anello aromatico nel corso di una *sostituzione nucleofila*.

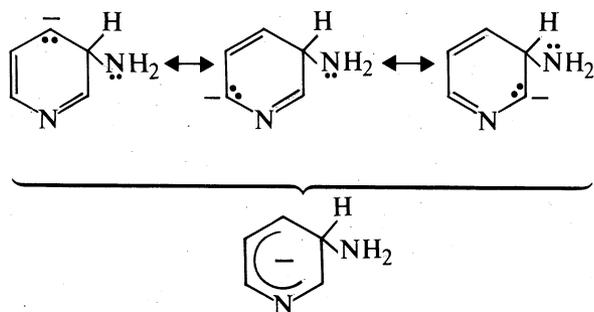
Per esempio, la piridina reagisce con la sodioammide per formare la 2-amminopiridina. In questa reazione, detta anche reazione di Chichibabin, l'anione $:\text{NH}_2^-$ sostituisce l'atomo di idrogeno della posizione 2, che esce come **ione idruro**, $:\text{H}^-$.



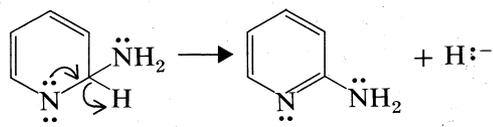
Nel primo stadio avviene l'attacco nucleofilo di $:\ddot{\text{N}}\text{H}_2^-$ sul carbonio 2. L'esame delle strutture di risonanza dell'intermedio mostra che una di esse è particolarmente stabile in quanto la carica negativa è sostenuta dall'atomo di azoto.



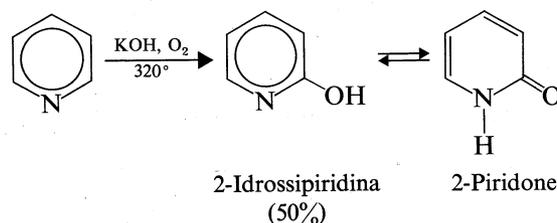
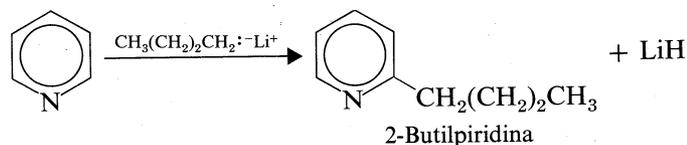
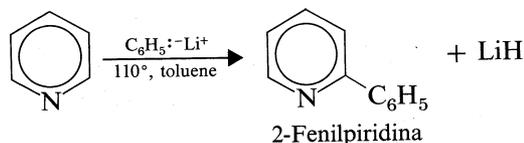
Nel caso di un attacco nucleofilo nella posizione 3, la carica negativa verrebbe delocalizzata solo su atomi di carbonio.



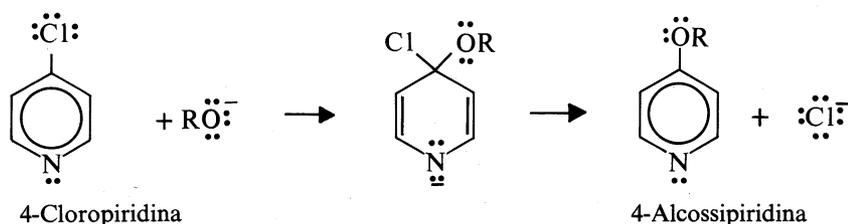
Nello stadio successivo esce lo ione idruro e si ottiene la 2-amminopiridina (*).



Altri esempi di reazioni di sostituzione nucleofila sono quelli in cui la piridina reagisce con il fenillitio, il butillitio e l'idrossido di potassio.

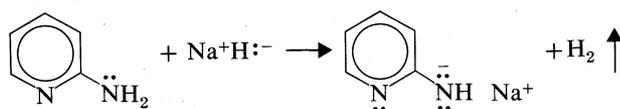


Di notevole interesse sono le reazioni di sostituzione nucleofila sulle alogenopiridine, che avvengono con relativa facilità (*cf.* gli alogeno-*p*-nitrobenzeni) a causa della presenza del gruppo *aza* che favorisce la delocalizzazione della carica negativa e stabilizza il carbanione delocalizzato intermedio. Tra i nucleofili più usati ricordiamo l'ammoniaca, le ammine, lo ione $:\ddot{\text{O}}\text{H}^-$, gli alcossidi $\text{R}\ddot{\text{O}}:^-$ e i tioalcossidi $\text{R}\ddot{\text{S}}:^-$.



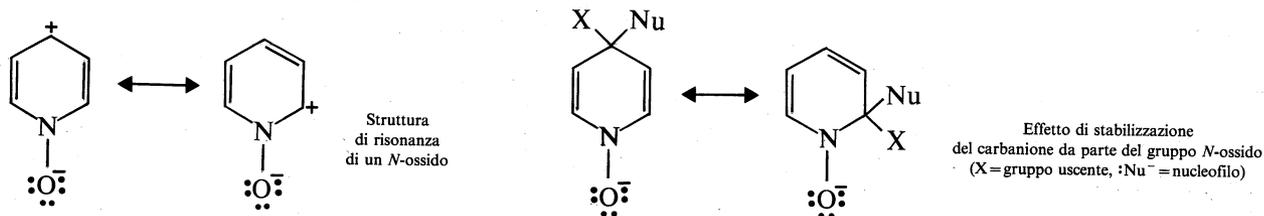
Anche gli *N*-ossidi mostrano verso i nucleofili una reattività maggiore della piridina, come risulta sia dalle strutture canoniche di risonanza delle molecole che

(*) In realtà avviene un'ulteriore reazione. La 2-amminopiridina reagisce con l'idruro di sodio per formare il seguente sale:



L'aggiunta finale di acqua alla miscela di reazione trasforma il sale di sodio nella 2-amminopiridina.

dall'effetto di stabilizzazione degli intermedi. L'attacco nucleofilo al C-2 e C-4 è favorito.



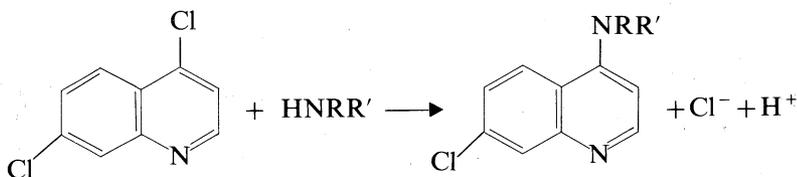
Gli *N*-ossidi sono quindi più reattivi della piridina sia verso i reagenti elettrofilici che nucleofili, e offrono una via conveniente per la preparazione di derivati della piridina difficilmente ottenibili per altra via.

Problema 21.10

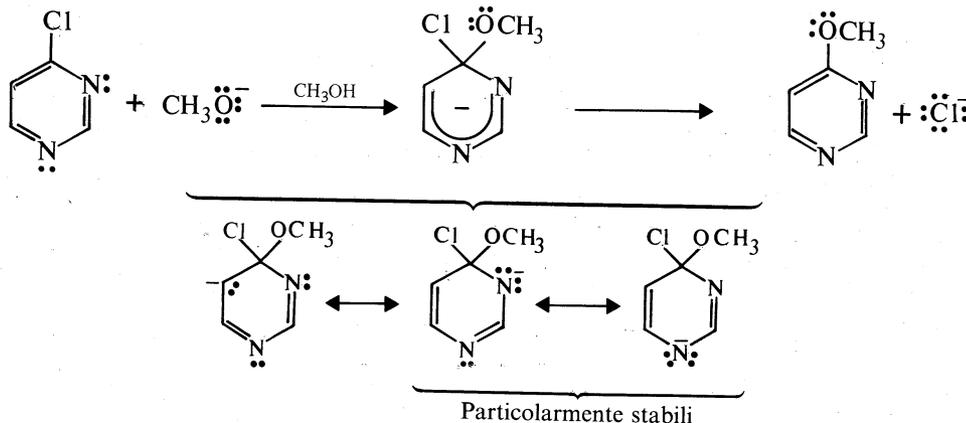
Illustrare una sintesi della 4-metossipiridina sfruttando la formazione di un *N*-ossido.

Chinolina. La chinolina mostra le stesse reazioni di sostituzione nucleofila della piridina: aminazione con sodioammide in ammoniaca liquida, ossidrilazione con KOH, sostituzione con i composti litio-organici. In accordo con ciò, l'attacco nucleofilo è orientato sull'anello piridinico, preferibilmente in posizione 2 ovvero, se questa non è libera, in posizione 4.

Anche la sostituzione di un alogeno dalle posizioni 2 e 4 della chinolina ad opera di nucleofili come ioni alcossido e ammine avviene rapidamente con il meccanismo di addizione-eliminazione.



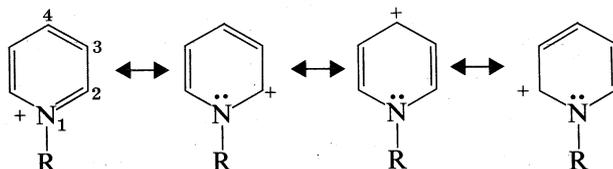
Pirimidina. Le reazioni di sostituzione nucleofila sulla pirimidina sono praticamente le stesse che abbiamo esaminato per la piridina. In queste reazioni l'anello pirimidinico è nettamente più reattivo di quello piridinico, specialmente nelle posizioni 2, 4, 6 le quali risentono dell'effetto concorde di attrazione dei due atomi di azoto.



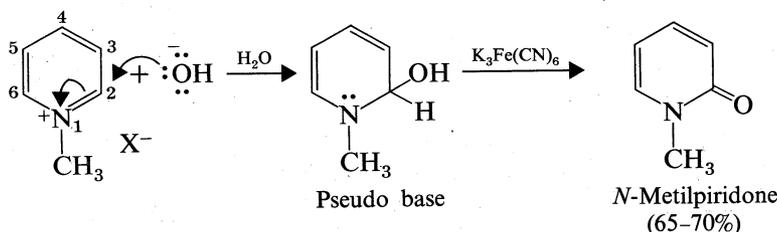
Nei sistemi purinici le sostituzioni nucleofile avvengono con facilità, sia sull'anello pirimidinico (posizioni 2 e 6) che su quello imidazolico (posizione 8). Annoveriamo tra queste le sostituzioni di alogeni con vari nucleofili ($:\ddot{\text{O}}\text{H}^-$, $\text{R}\ddot{\text{O}}^-$, ammine) e la conversione, mediante gli alogenuri di fosforo, di idrossipurine in cloropurine.

21.10 Addizioni nucleofile agli ioni piridinio

Gli ioni piridinio sono particolarmente suscettibili di attacco da parte dei reagenti nucleofili a causa del contributo delle seguenti strutture di risonanza.

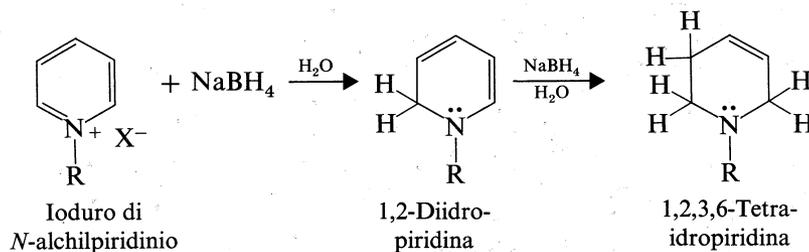


Gli alogenuri di *N*-alchilpiridinio, per esempio, reagiscono con gli ioni idrossido prevalentemente nella posizione 2; questa reazione conduce alla formazione di un prodotto di addizione chiamato *pseudo base*. L'ossidazione della pseudo base con ferricianuro di potassio porta alla formazione di un *N*-alchilpiridone.

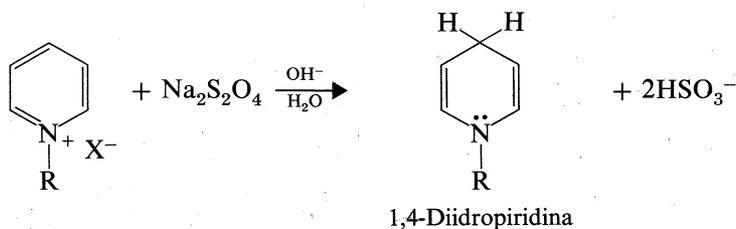


Le addizioni nucleofile agli anioni piridinio, ed in particolare l'addizione di ioni idruro, sono di notevole interesse in quanto queste reazioni ricordano la riduzione biologica di un importante coenzima, la nicotinammide adenin dinucleotide, NAD^+ (sez. 11.10).

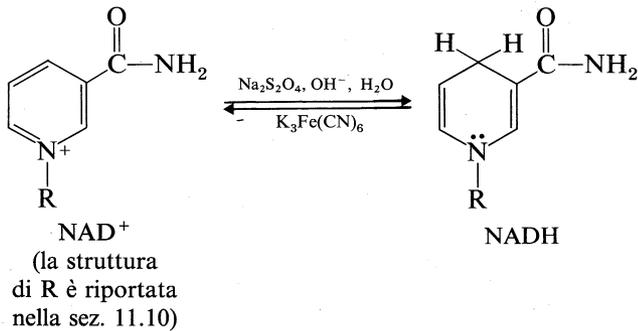
Questa analogia ha portato a studiare un certo numero di reazioni «modello». Per esempio, la reazione dello ione *N*-alchilpiridinio con boridruro di sodio si traduce nell'addizione di uno ione idruro, la quale avviene però in posizione 2 ed è di regola accompagnata da un'ulteriore riduzione.



Per trattamento dello ione piridinio con ditionito di sodio in soluzione basica si verifica un'addizione specifica di idruro in posizione 4.



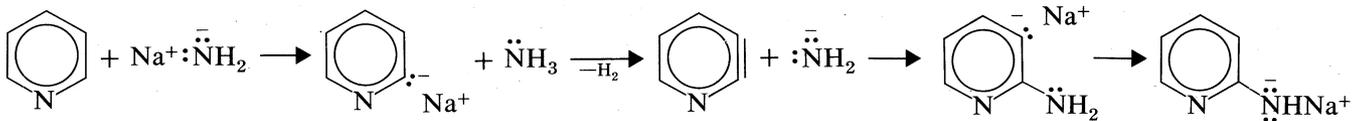
Il ditionito di sodio in soluzione acquosa basica riduce anche il NAD^+ a NADH .



Il NADH ottenuto per riduzione chimica è biologicamente attivo e può essere ossidato a NAD^+ con ferricianuro di potassio.

Problema 21.11

L'amminazione della piridina, che abbiamo visto nella sezione 21.9, può seguire un meccanismo che comporta la formazione di un intermedio analogo al benzino.



Questo meccanismo è stato scartato in base ai risultati di un esperimento in cui si fece reagire la sodioammide con la 3-deuteropiridina. Discutere la sorte dell'atomo di deuterio applicando entrambi i meccanismi.

Problema 21.12

- Le 2-alogenopiridine reagiscono con i nucleofili molto più velocemente della piridina. Quale effetto sta alla base di questo risultato?
- La 3-cloropiridina reagisce con il metossido di sodio in metanolo a 50° circa 3000 volte più lentamente della 4-cloropiridina. Perché?

In generale, il chimico organico può utilizzare due distinti metodi per la preparazione di una molecola ciclica:

- reazioni di ciclizzazione**, caratterizzate dal fatto che, nel passaggio di chiusura del ciclo, si forma un solo legame;
- reazioni di cicloaddizione**, in cui, all'atto della formazione del ciclo, si formano contemporaneamente due legami.

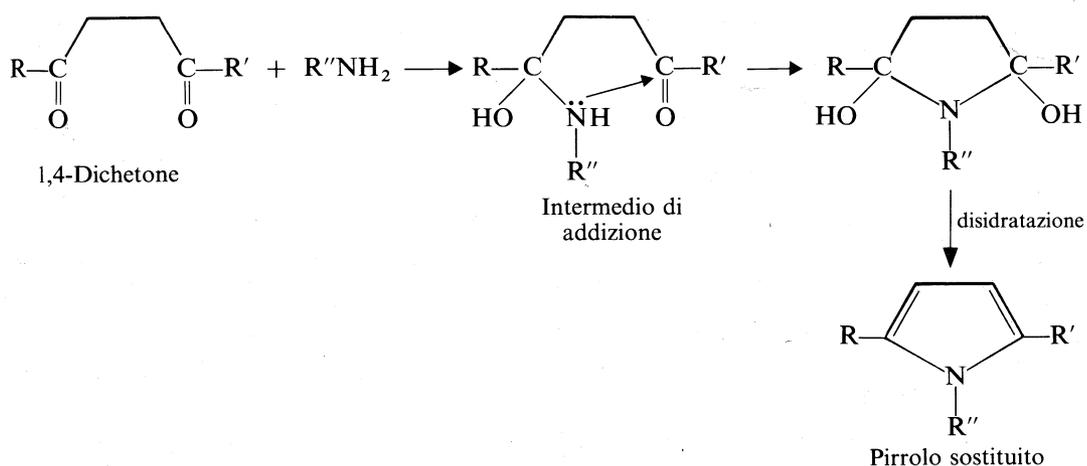
Le reazioni di ciclizzazione rappresentano la variante intramolecolare di comuni processi che portano alla formazione di legami sigma, e di cui l'esempio più frequente è l'interazione elettrofilo-nucleofilo. Spieghiamoci meglio con un esempio.

La **sintesi di Paal-Knorr** dei pirroli consiste nel trattare un composto 1,4-dicarbonilico con ammoniaca, oppure un'ammina primaria. La prima reazione, ben nota, conduce alla formazione dell'intermedio di addizione tetraedrico; lo stadio di

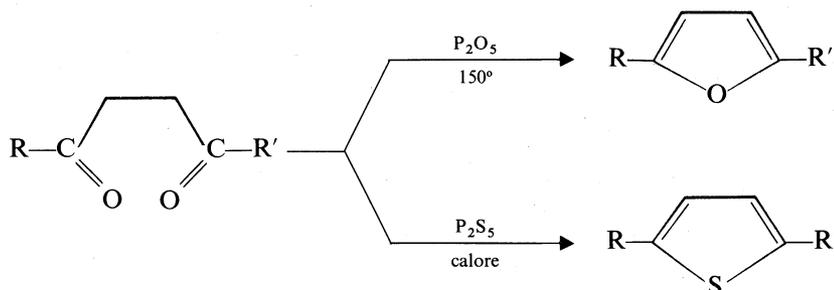
21.11 Preparazione di composti eterociclici

21.11.A Reazioni di ciclizzazione

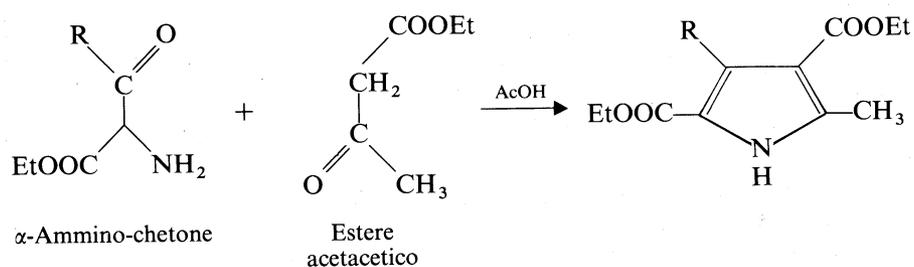
ciclizzazione vero e proprio consiste nell'attacco nucleofilo dell'azoto amminico al secondo gruppo carbonilico.



Se la reazione è condotta in presenza di un solfuro inorganico o di un agente disidratante, si forma tiofene o furano, rispettivamente.



Un altro metodo generale di sintesi dei pirroli sostituiti è la **sintesi di Knorr**, che prevede la condensazione di un α -amminochetone con un β -chetoestere.

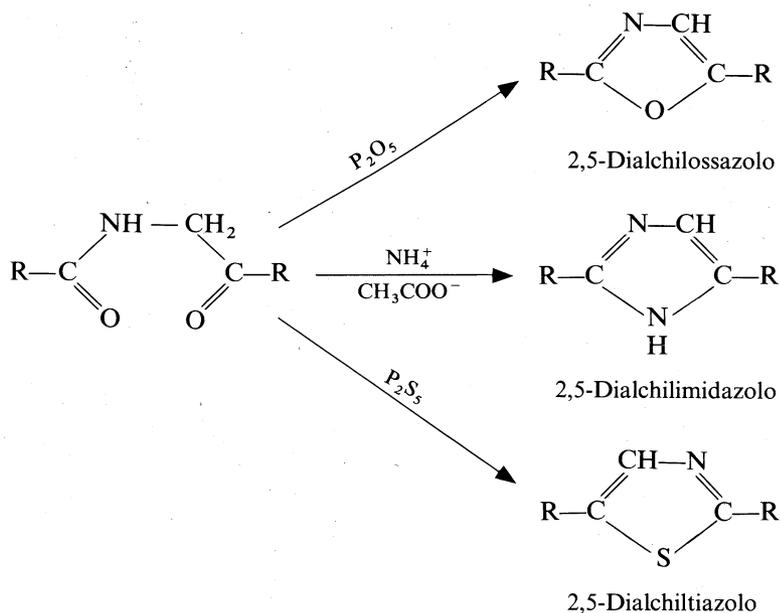


Vediamo di «intuire» il meccanismo di ciclizzazione: il gruppo —NH₂ dà il normale attacco nucleofilo al carbonio carbonilico dell'estere acetacetico, seguito da disidratazione; il gruppo metilenico attivo, —CH₂—, dell'estere, a sua volta, interviene nell'attacco nucleofilo al carbonile dell'amminochetone.

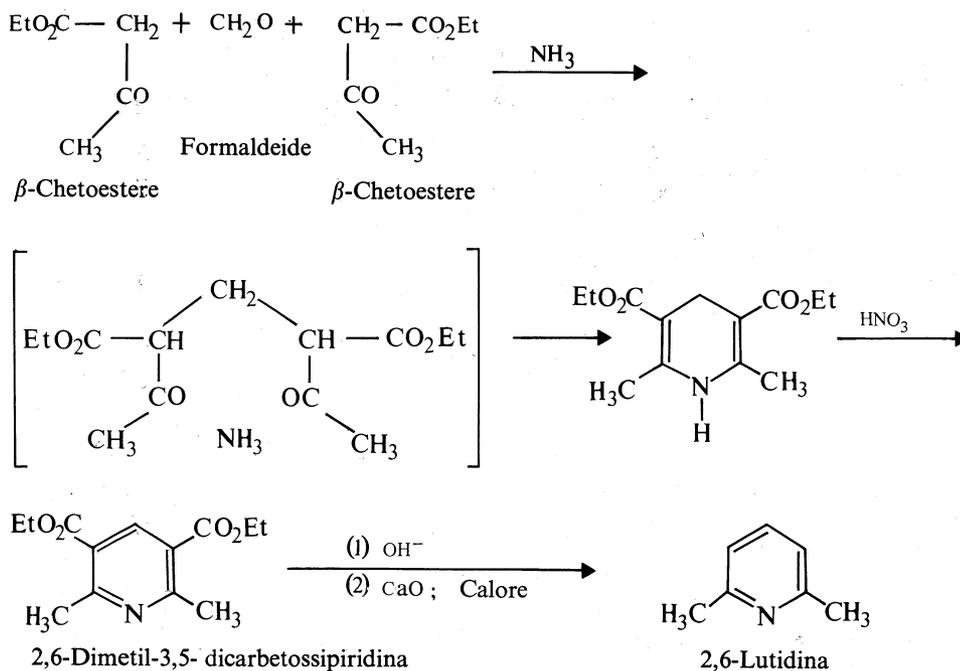
Problema 21.13

Formulare in dettaglio tutti i possibili stadi della sintesi di Knorr dei pirroli.

La ciclizzazione di α -acilamminochetoni fornisce la via più rapida per la sintesi degli 1,3-azoli (si osservi l'analogia con la reazione di Paal-Knorr!)



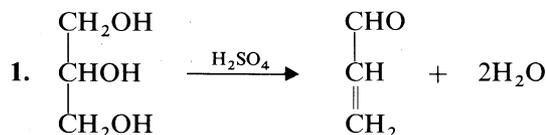
La piridina può essere preparata mediante la **sintesi di Hantzsch**.



Problema 21.14

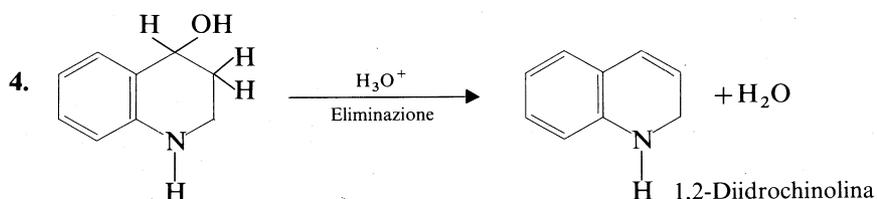
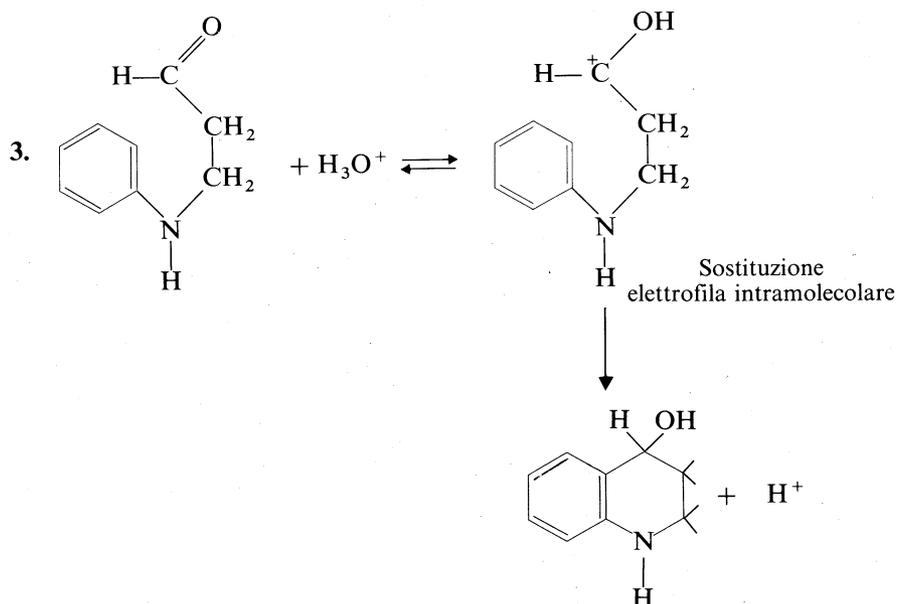
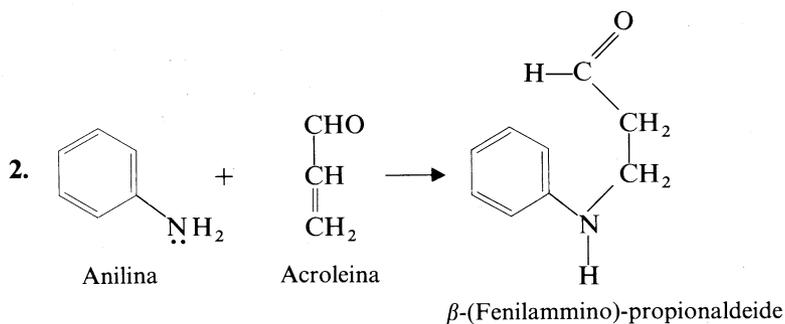
Illustrare in dettaglio il meccanismo della reazione tra formaldeide e β -chetoestere (primo stadio della sintesi di Hantzsch) e la successiva reazione tra l'enammina così formata e la seconda molecola di β -chetoestere.

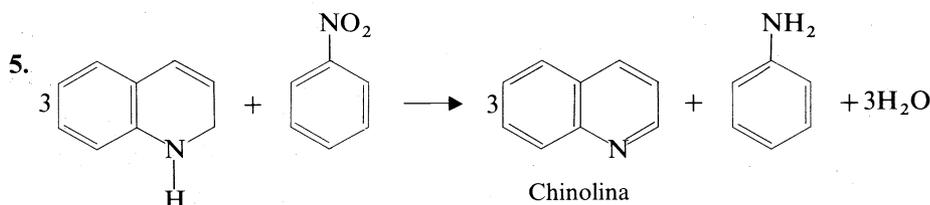
Il metodo generale per la preparazione delle chinoline è la **sintesi di Skraup**, che consiste nel far reagire insieme anilina (o un'altra ammina primaria aromatica, purché abbia una posizione orto libera), glicerolo, acido solforico e nitrobenzene. La reazione procede attraverso i seguenti stadi: (1) conversione del glicerolo ad acroleina; (2) addizione nucleofila di Michael dell'anilina al doppio legame dell'acroleina; (3) protonazione del gruppo aldeidico, attacco elettrofilo del carbocatione sull'anello benzenico e conseguente ciclizzazione; (4) disidratazione dell'alcool secondario ottenuto ad opera dell'acido solforico; (5) ossidazione della 1,2-diidrochinolina a chinolina da parte del nitrobenzene, e sua riduzione ad anilina.



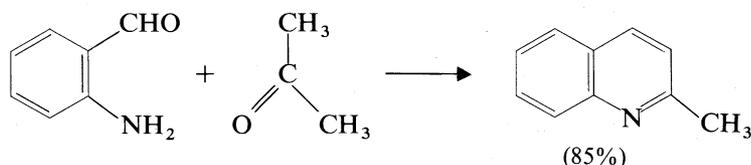
Glicerolo

Acroleina



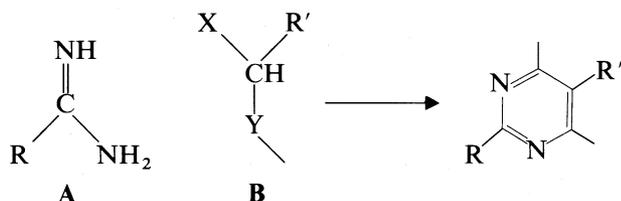
**Problema 21.15**

Un altro metodo generale di sintesi di derivati della chinolina è la sintesi di Friedländer, che consiste nella condensazione tra una *orto*-amminobenzaldeide e un chetone in presenza di basi.



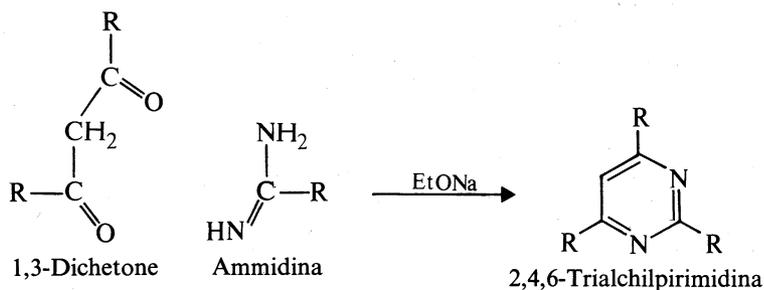
Proporre un plausibile meccanismo della reazione e spiegare il ruolo della base.

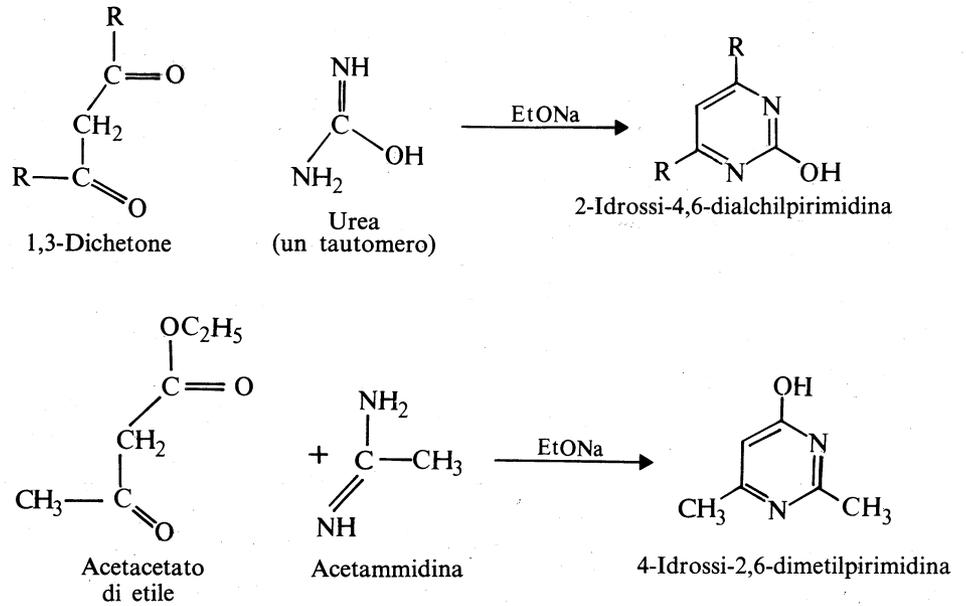
La pirimidina e i suoi derivati si possono preparare per ciclizzazione di due catene aperte a tre termini, che forniscono le unità N—C—N e C—C—C.



Il componente **A** è un derivato ammidinico che fornisce la sequenza N—C—N: R può essere un atomo di idrogeno (formammidina) oppure un gruppo amminico (guanidina), ossidrilico (urea, in forma tautomerica), tiolico (tiourea), alchilico, arilico, alcossilico. Il componente **B** contiene i due gruppi funzionali X e Y che possono corrispondere a COR, COOR, CN: i reagenti sono 1,3-dichetoni, diesteri e dinitrili.

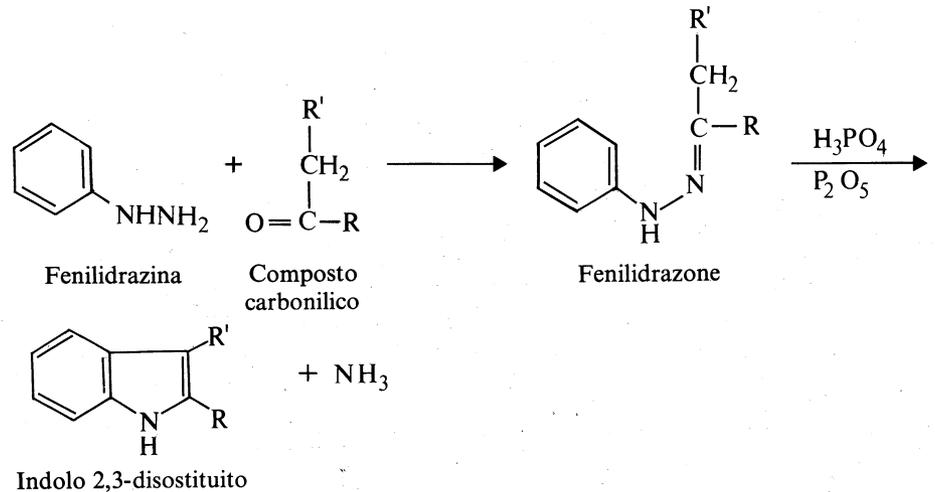
La condensazione si effettua in presenza di idrossido oppure di etossido di sodio e consiste probabilmente nell'attacco nucleofilo dei gruppi azotati ai carboni carbonilici dell'altro reagente, con eliminazione di acqua e di alcool.



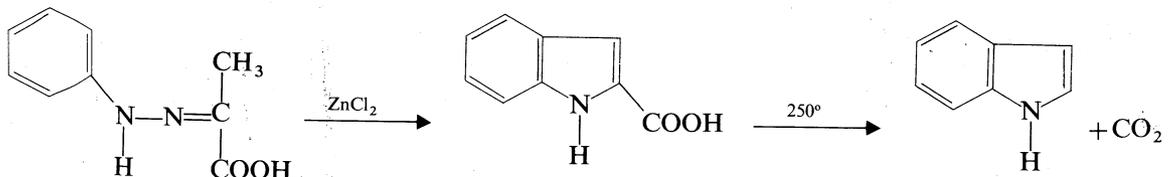
**Problema 21.16**

Proporre un appropriato metodo di sintesi per le seguenti molecole: (a) acido barbiturico; (b) uracile.

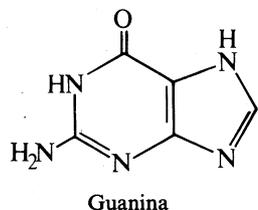
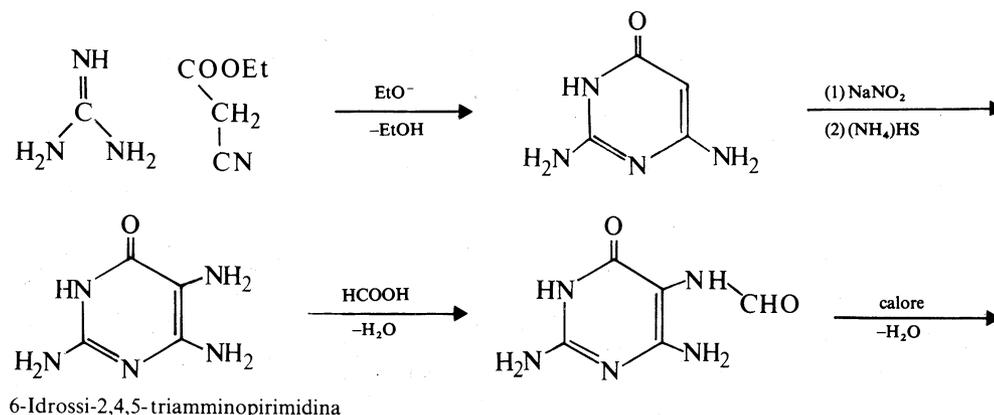
La **sintesi di Fischer** è il metodo generale per preparare i derivati dell'indolo; essa consiste nel riscaldare il fenilidrazone di un'aldeide o di un chetone in presenza di acido polifosforico o di un acido di Lewis (ZnCl_2). Uno dei due azoti dell'idrazone si deve staccare come ammoniaca: è sempre conservato nell'indolo finale l'atomo di azoto legato all'anello arilico dell'idrazone. (Per il meccanismo vedi problema 21.39).



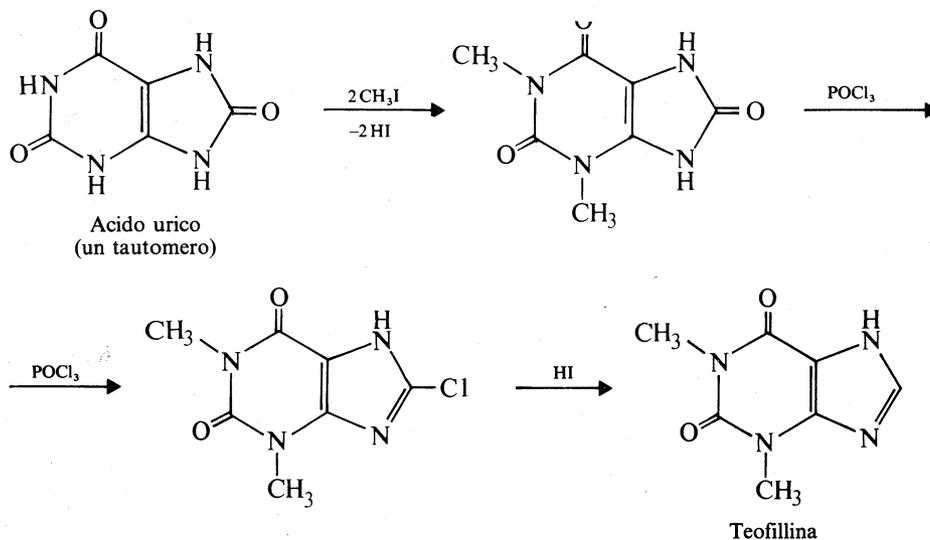
L'indolo si prepara per decarbossilazione dell'acido indolil-2-carbossilico, che si prepara a sua volta dal fenilidrazone dell'acido piruvico.



Le purine sono di solito preparate secondo il **metodo di Traube**, che consiste nella reazione di una 4,5-diamminopirimidina con acido formico. Le 4,5-diamminopirimidine sono a loro volta preparate per nitrosazione della 4-amminopirimidina e successiva riduzione.



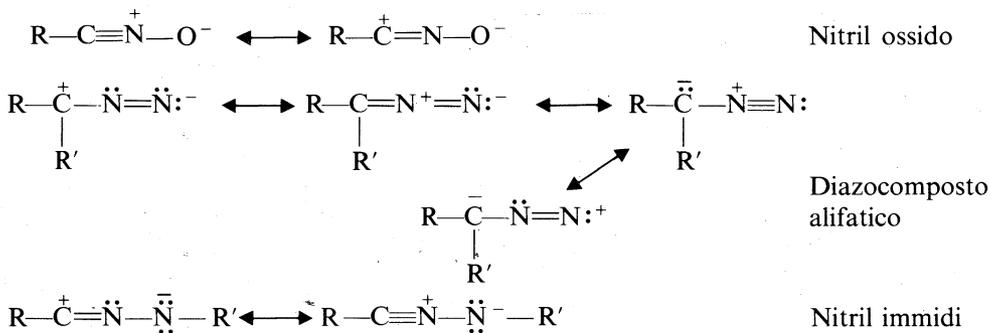
L'acido urico è il prodotto di partenza per la sintesi di numerosi derivati purinici.



Le reazioni di cicloaddizione stanno assumendo un'importanza crescente nella sintesi di eterocicli in quanto permettono di realizzare un *controllo stereochimico* della reazione. In particolare, le **cicloaddizioni 1,3-dipolari** forniscono un metodo eccellente per costruire anelli a cinque termini, in quanto numerosi reagenti, che posseggono le caratteristiche di **1,3-dipoli** sono in grado di addizionarsi a legami multipli carbonio-carbonio, carbonio-azoto, carbonio-ossigeno.

21.11.B
Reazioni di cicloaddizione

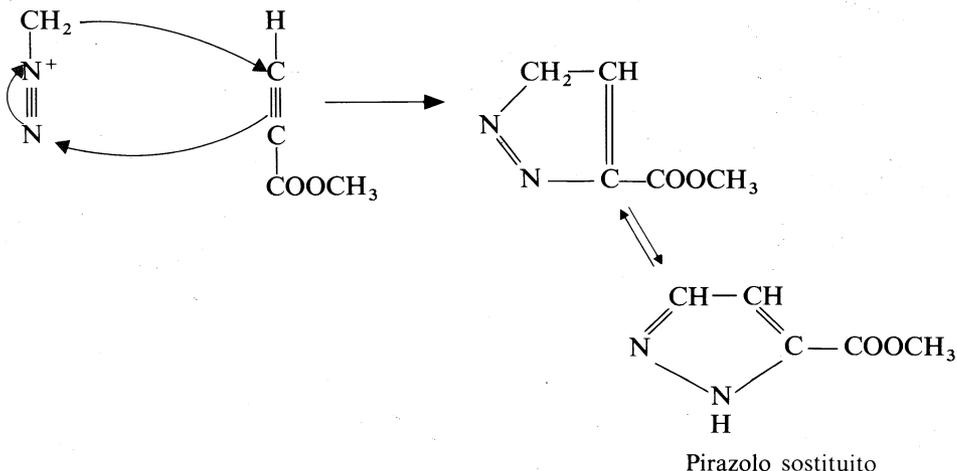
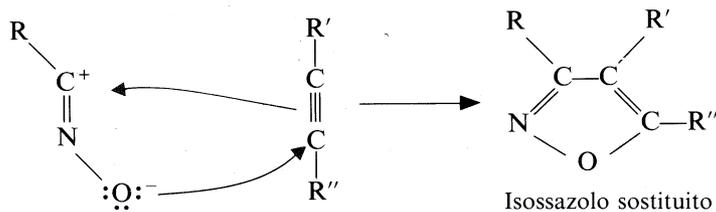
Un dipolo 1-3 è un sistema che possiede quattro elettroni π delocalizzati su tre atomi in modo che i due atomi all'estremità ospitano, rispettivamente, una carica negativa e una positiva. Un reagente 1,3-dipolare contiene un eteroatomo come atomo centrale, che può essere ibridato sp^2 o sp^3 . Esempi di sistemi 1,3-dipolari sono i seguenti:



Alcuni di questi sistemi sono più o meno stabili e possono essere conservati (azidi, diazoalcani); altri (nitril ossidi, nitril immidi) sono preparati *in situ* al momento di essere utilizzati.

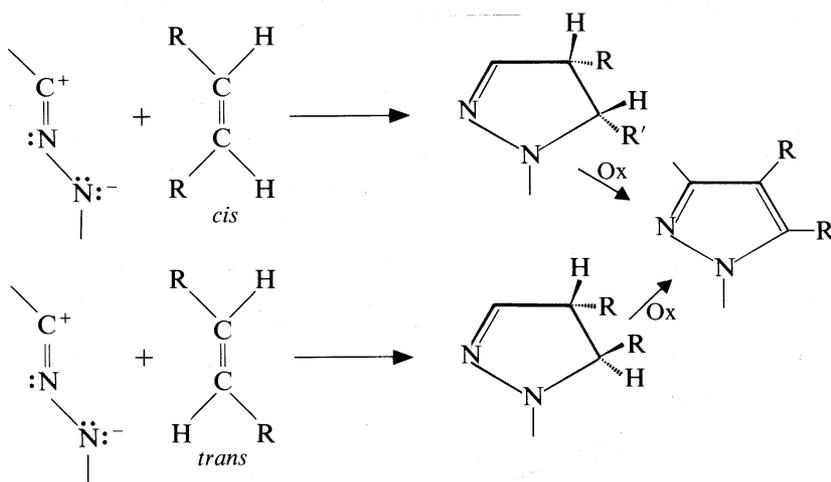
I reagenti 1,3-dipolari reagiscono con i **dipolarofili**, specie caratterizzate dal possedere gruppi funzionali insaturi come $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $\text{>C}=\text{C}<$, $\text{>C}=\text{O}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, per dare reazioni di cicloaddizione, che possono essere così schematizzate.

Cicloaddizioni 1,3-dipolari



La reazione avviene con un *meccanismo concertato a quattro centri*, in cui le interazioni fra le due estremità del sistema dipolare e quelle del dipolarofilo avvengono più o meno contemporaneamente.

Quando il dipolarofilo è un alchene, non si ottiene il composto aromatico ma il suo derivato di parziale riduzione.



Queste reazioni sono un esempio del diverso decorso sterico con cui il processo di cicloaddizione avviene e sono una prova a favore del meccanismo concertato.

Problemi

- 21.17** La piridina, come qualsiasi ammina terziaria, può essere convertita per trattamento con acido perbenzoico nell'*N*-ossido.
- Scrivere l'equazione chimica della reazione.
 - È possibile scrivere delle strutture di risonanza per l'*N*-ossido?
 - Al contrario della piridina, l'*N*-ossido viene nitrato con facilità. In quali posizioni dell'anello avviene di preferenza la nitratura?
 - Come si spiega la maggiore reattività dell'*N*-ossido verso gli elettrofilici?
- 21.18** La 2-idrossipiridina viene nitrata in condizioni molto più blande della piridina, e la sostituzione avviene prevalentemente in posizione 5. Spiegare questi dati sperimentali.
- 21.19** Perché nelle reazioni di sostituzione elettrofila della piridina, ad esempio la bromurazione, si evita l'impiego di acidi di Lewis?
- 21.20** Suggestire la sequenza di reazioni per la sintesi della 2-cloropiridina a partire dalla piridina.
- 21.21** L'*N*-ossido della piridina reagisce con il bromuro di fenilmagnesio a 50° per dare un prodotto di addizione che per aggiunta di acqua si converte in 2-fenilpiridina.
- Scrivere la formula di struttura del prodotto di addizione e suggerire il meccanismo di formazione della 2-fenilpiridina.
 - Perché l'*N*-ossido è più reattivo della piridina nella reazione con il bromuro di fenilmagnesio?
- 21.22** L'*N*-ossido della piridina (vedi problema 21.17) è più reattivo della piridina verso la sostituzione nucleofila. Per esempio, l'*N*-ossido della 4-bromopiridina è preparato per reazione dell'*N*-ossido della 4-nitropiridina con acido bromidrico. Perché l'*N*-ossido è particolarmente reattivo verso i nucleofili e in quali posizioni?

21.23 Lo studio delle reazioni dei seguenti composti con metossido di sodio in metanolo a 50° fornisce l'ordine di reattività indicato dai numeri in parentesi. Spiegare questa scala di reattività.

4-cloropiridina <i>N</i> -ossido	(1 × 10 ⁸)
3-cloropiridina <i>N</i> -ossido	(1,3 × 10 ⁵)
4-cloropiridina	(9 × 10 ⁴)
3-cloropiridina	(1)

21.24 (a) Per riduzione catalitica la piridina forma la piperidina. Quale dei due composti è il più basico e perché?
 (b) Spiegare la seguente scala di basicità delle piridine sostituite, espressa come valori di pK_a dei corrispondenti ioni piridinio.

<i>Piridina</i>	pK_a	<i>Piridina</i>	pK_a
H	5,23	2-OMe	3,28
3-NH ₂	5,98	4-NO ₂	1,61
4-NH ₂	9,17	2-CN	-0,26
4-OMe	6,62	4-CN	1,90

21.25 (a) I gruppi metilici della 2- e 4-metilpiridina sono più acidi dei metili del toluene e della 3-metilpiridina. Perché?
 (b) La base coniugata della 2-metilpiridina reagisce con la benzaldeide in una reazione di condensazione. Qual è il composto che si forma?

21.26 Il furfurolo (2-formilfurano) è trattato con una soluzione concentrata di NaOH. Si ottiene una miscela di due prodotti.

- (a) Quali sono e come si formano?
 (b) Suggestire un metodo di preparazione del furfurolo.

21.27 (a) Il K_b del pirrolo è 10^{-14} come ordine di grandezza, mentre quello della pirrolidina (prodotto di riduzione completa del pirrolo) è 10^{-3} . Come si spiega questa enorme differenza di forza basica?

- (b) Spiegare perché il pirrolo ($pK_a = 17$) è un acido molto più forte dell'ammoniaca ($pK_a = 33$).

21.28 Il pK_a dell'imidazolo è 6,9, quello del pirazolo è 2,5. Quale dei due composti è la base più forte, e perché? (Scrivere gli equilibri acido-base).

21.29 In soluzioni fortemente acide la chinolina e l'isochinolina reagiscono con i reagenti elettrofili in condizioni molto più blande di quelle richieste per la piridina.

- (a) Su quale anello è prevedibile che avvenga la sostituzione elettrofila?
 (b) In acido solforico la reazione della chinolina con l'acido nitrico produce quantità circa uguali di 5-nitro- e 8-nitrochinolina. Quali sono i fattori elettronici che giocano un ruolo importante in questo orientamento?

21.30 La chinolina e l'isochinolina sono posti a reagire con la potassioammide.

- (a) Che tipo di reazione è in gioco?
 (b) Scrivere le equazioni chimiche delle due reazioni e spiegare l'orientamento.

21.31 Scrivere le equazioni chimiche per le reazioni del tiofene con i seguenti reagenti.

- (a) Br₂
 (b) H₂SO₄
 (c) HNO₃ in anidride acetica
 (d) Cloruro di acetile e SnCl₄
 (e) Cloruro di benzendiazonio
 (f) Soluzione di HCl al 10%
 (g) Idrogeno (in eccesso) in presenza di Ni

21.32 La 3-idrossipiridina è un acido molto più forte ($pK_a = 8,7$) sia della 2-idrossi ($pK_a = 11,6$) che della 4-idrossipiridina ($pK_a = 11,1$). Che cosa indicano questi valori di pK_a relativamente alla struttura delle idrossipiridine? (Cfr. sez. 21.5).

21.33 La pirrolidina è trattata con i seguenti reagenti. Scrivere le equazioni chimiche delle reazioni.

- (a) Soluzione acquosa di HCl
 (b) Soluzione acquosa di NaOH
 (c) Cloruro di acetile

- (d) Ioduro di etile
- (e) Trattamenti ripetuti con ioduro di metile; successivamente con Ag_2O e riscaldamento.

- 21.34** Applicare la sintesi di Skraup alla preparazione della 8-idrossichinolina.
- 21.35** Stabilire la posizione preferita per l'attacco elettrofilo sull'imidazolo confrontando la stabilità degli intermedi di reazione che si formano per attacco nelle posizioni 2, 4 e 5.
- 21.36** L'acido urico è la 2,6,8-triidrossipurina. Scrivere le formule di struttura di alcune forme tautomere. Per ossidazione con acido nitrico, l'acido urico si decompone in urea e in un composto idrato, l'allossana, di formula empirica $\text{C}_4\text{H}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. L'allossana si ottiene anche per ossidazione dell'acido barbiturico. Qual è la formula di struttura dell'allossana e perché essa trattiene facilmente una molecola d'acqua?
- 21.37** Spiegare perché la nitratura dell'indolo porta alla formazione in quantità prevalente del 3-nitroindolo invece che del 2-nitroderivato.
- 21.38** Quale atomo di azoto rappresenta il centro basico più importante nella molecola dell'adenina?
- 21.39** Scrivere le equazioni chimiche relative alla preparazione del 2,3-dimetilindolo e dedurre il meccanismo della sintesi di Fischer degli indoli.