

PIRIDINE

LEZIONE 6

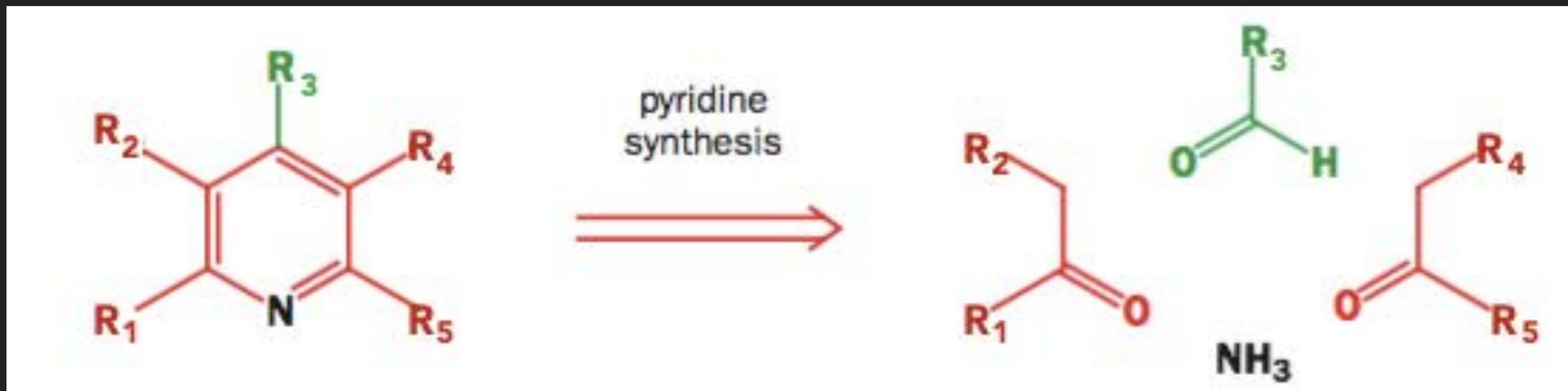
PIRIDINA

- ▶ N coinvolto nel ciclo non partecipa all'aromaticità con i suoi elettroni
- ▶ N: coppia di non legame all'esterno dell'anello \Rightarrow comportamento basico ($pK_a=5.2$)
- ▶ Nucleo della piridina elettronepovero: non dà facilmente sostituzione elettrofila aromatica



SINTESI DELLA PIRIDINA

Retrosintesi:

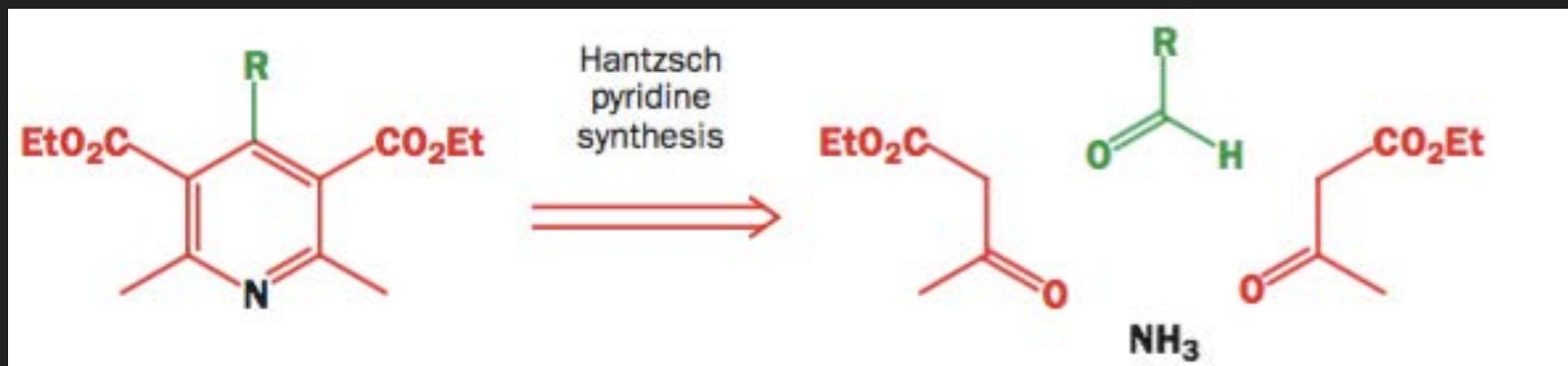


- ▶ R_2 e R_4 elettronattrattori
- ▶ Se i chetoni sono uguali tra loro \Rightarrow sintesi di Hantzsch

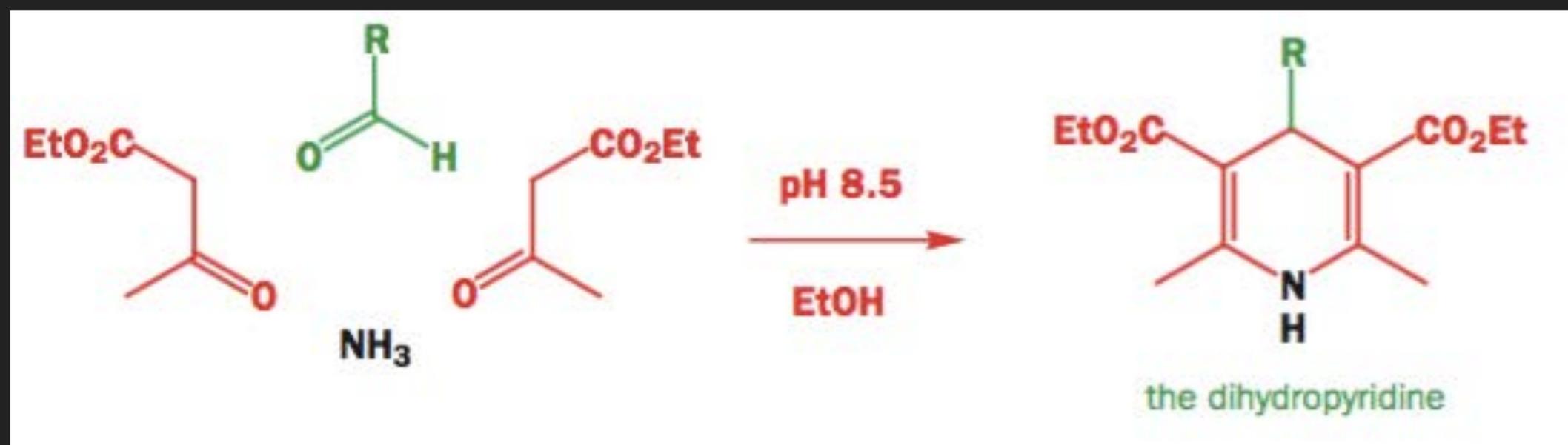
SINTESI DELLA PIRIDINA

Sintesi di Hantzsch:

▶ Retrosintesi

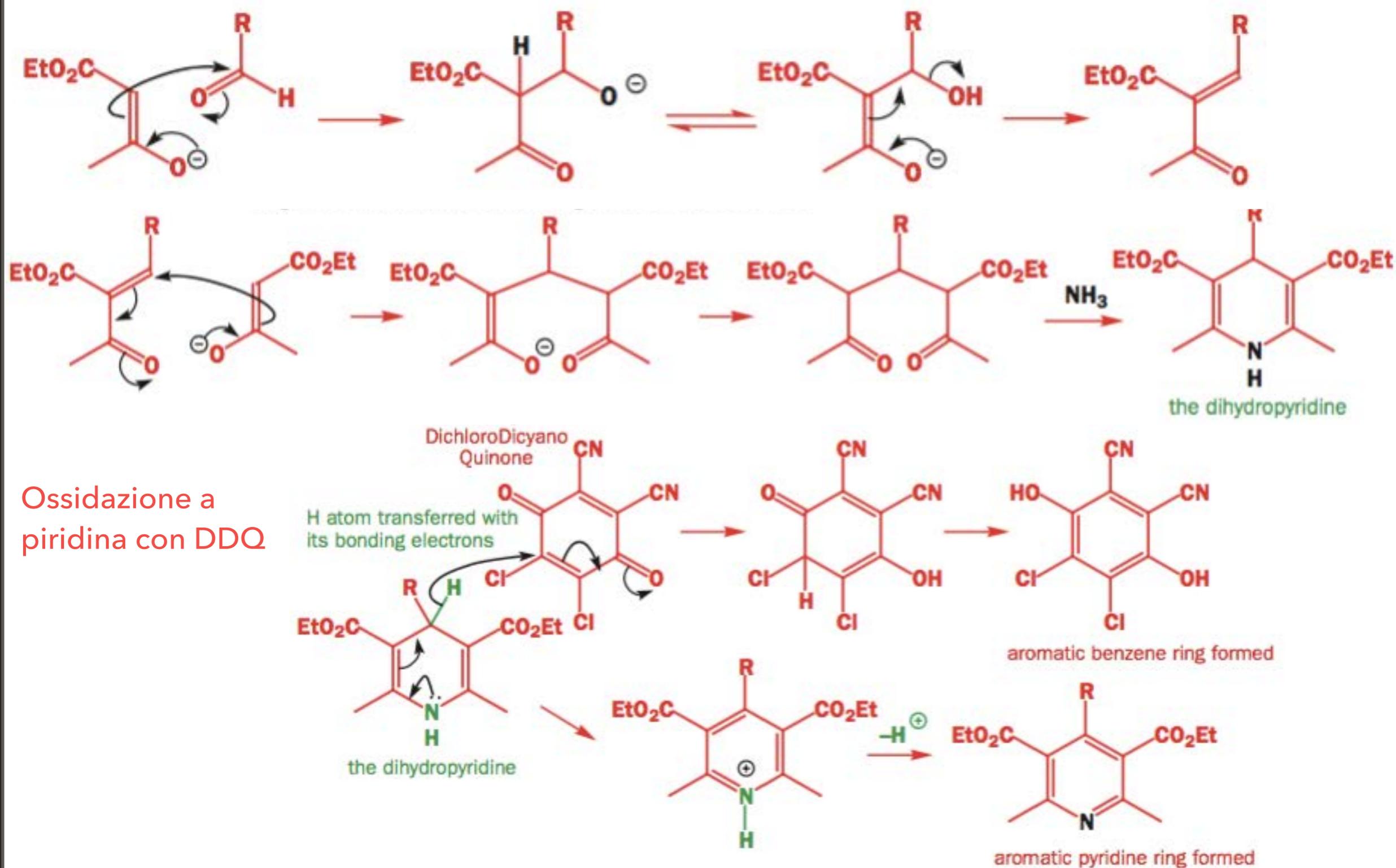


▶ Sintesi



SINTESI DELLA PIRIDINA

► Meccanismo

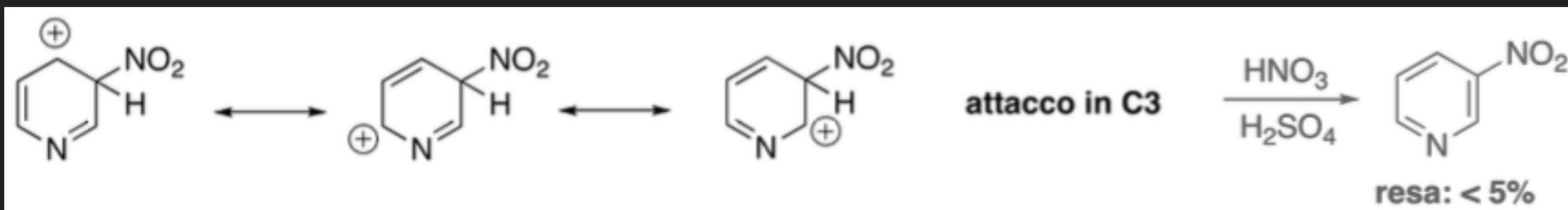


SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

- ▶ Ambiente acido: N si protona e la piridina diventa meno nucleofila



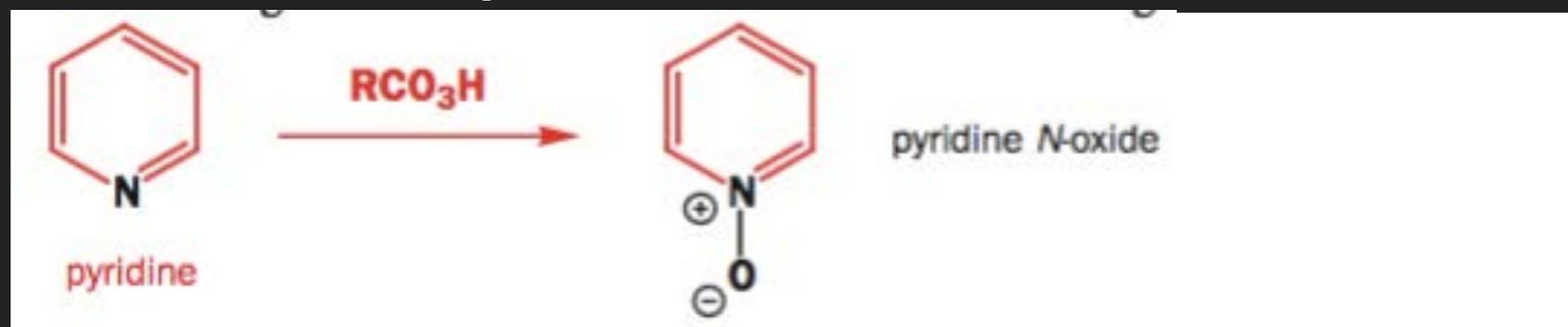
- ▶ Può avvenire nitratura per la piccola parte di piridina non protonata (attacco in 3), ma non è una reazione efficiente



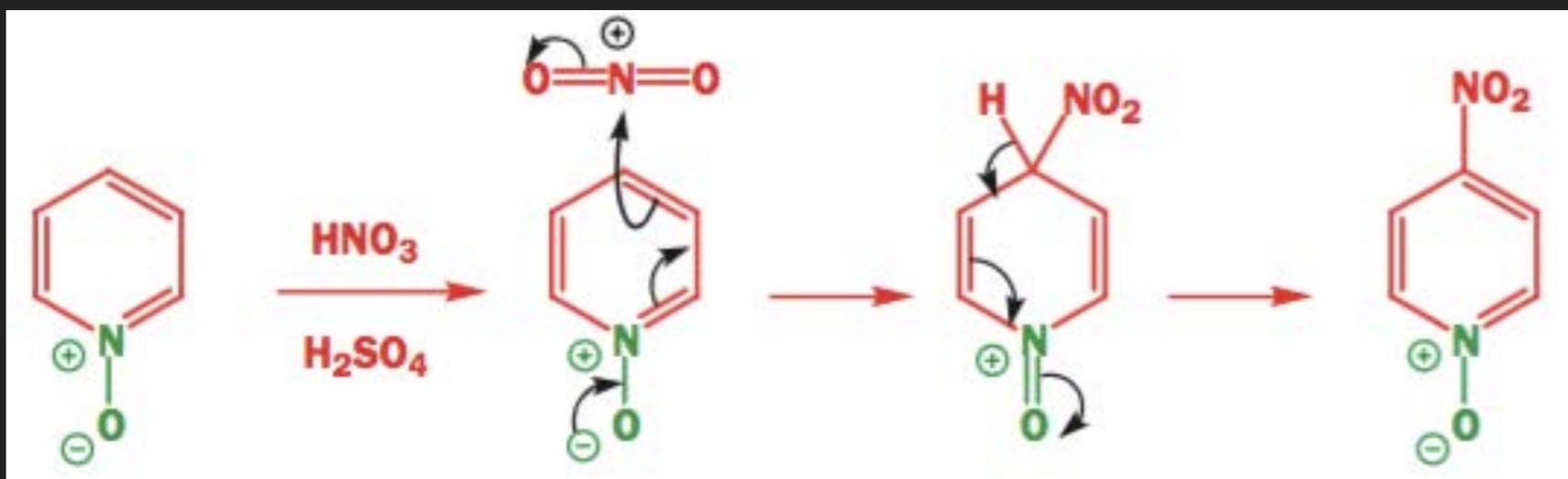
SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE SU N-OSSIDI

Strategia per SEA: si ossida la piridina a N-ossido, avviene la reazione di SEA e si riduce a piridina sostituita:

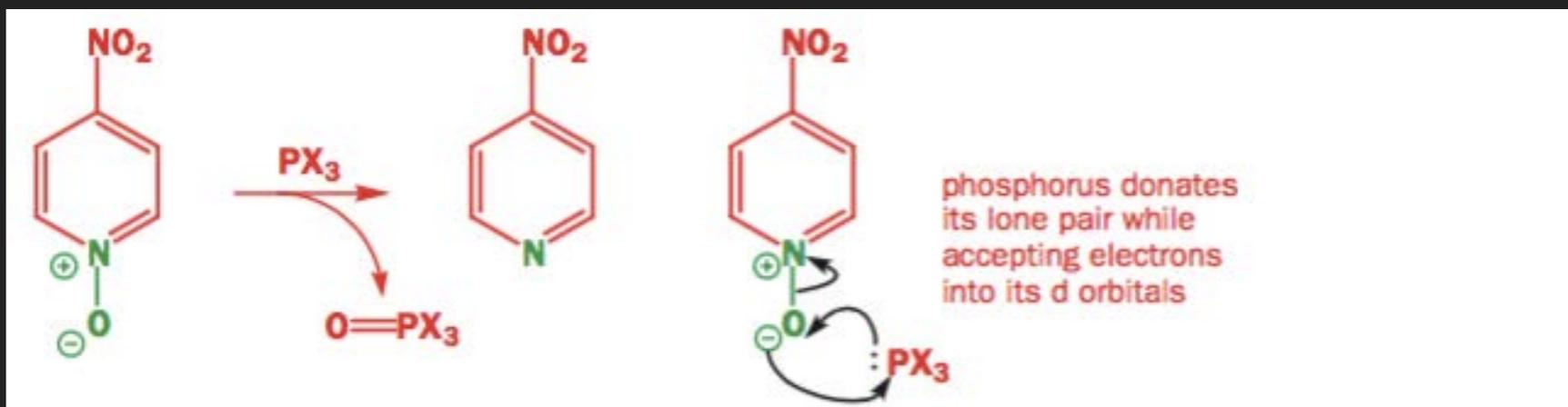
► Ossidazione:



► SEA:

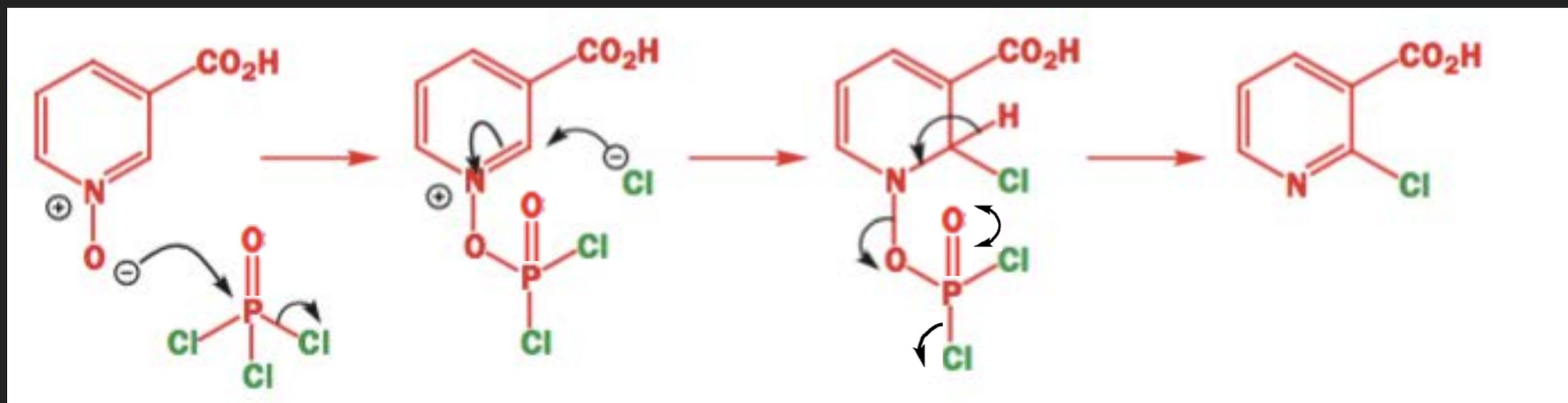


► Riduzione:



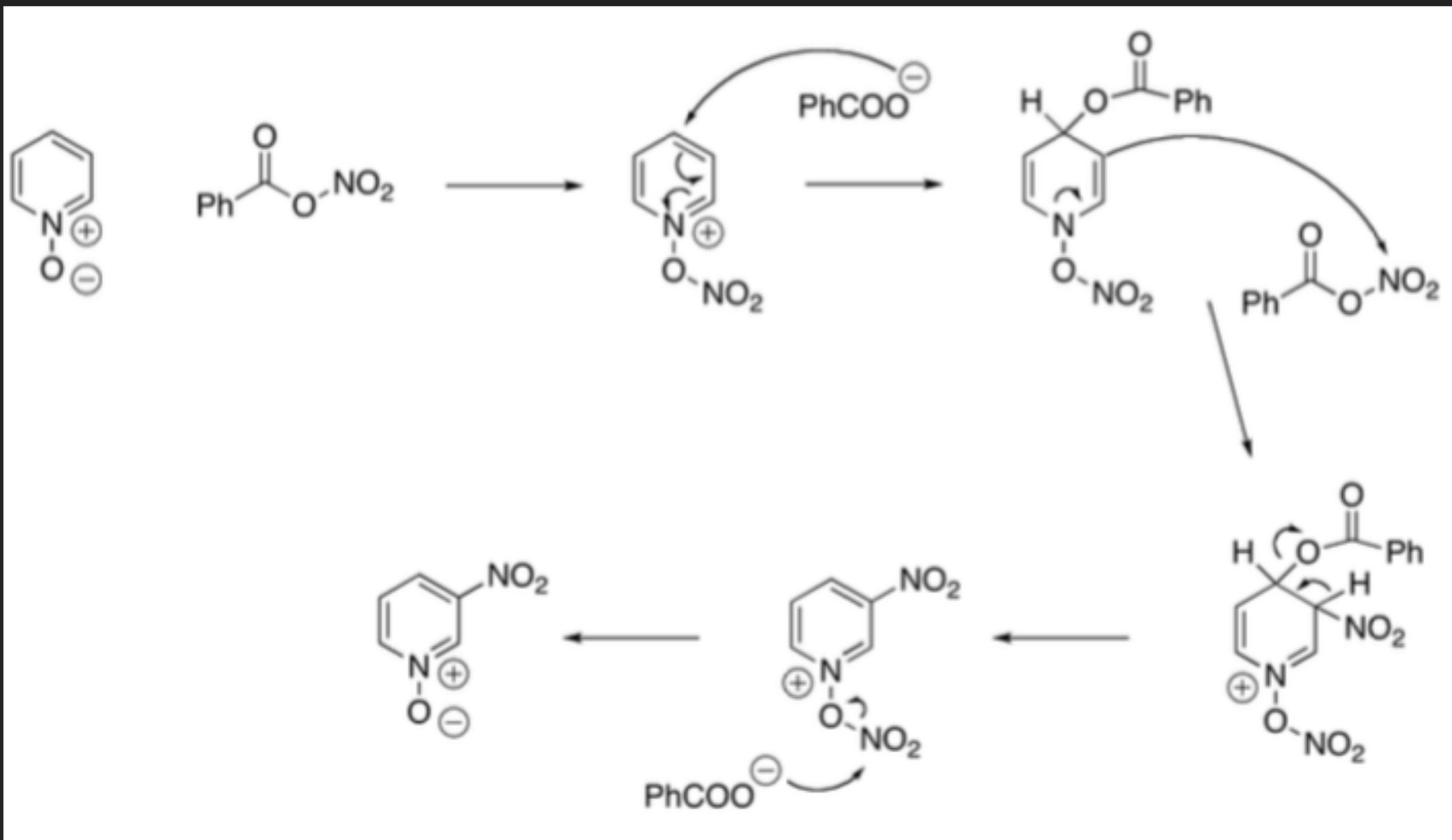
SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE SU N-OSSIDI

Trasformazione di N-ossido a 2-Cl-piridina:



SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE SU N-OSSIDI

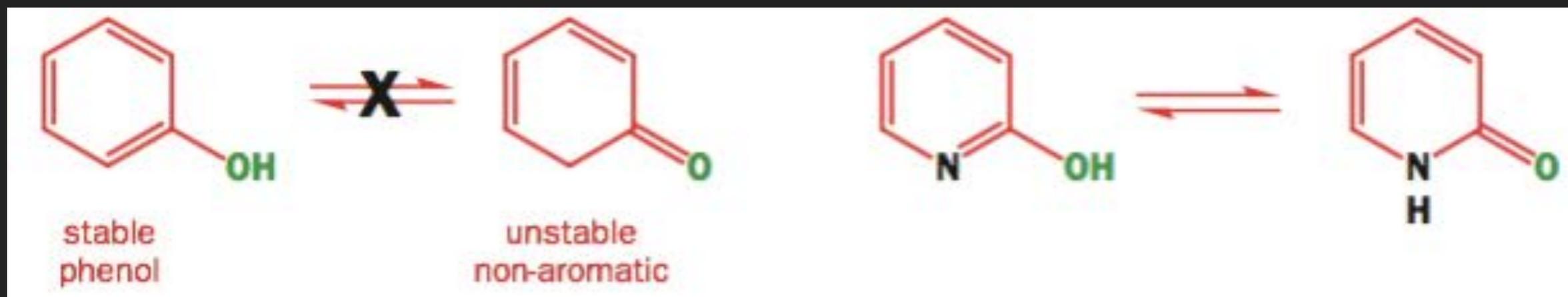
► Nitrazione su C3:



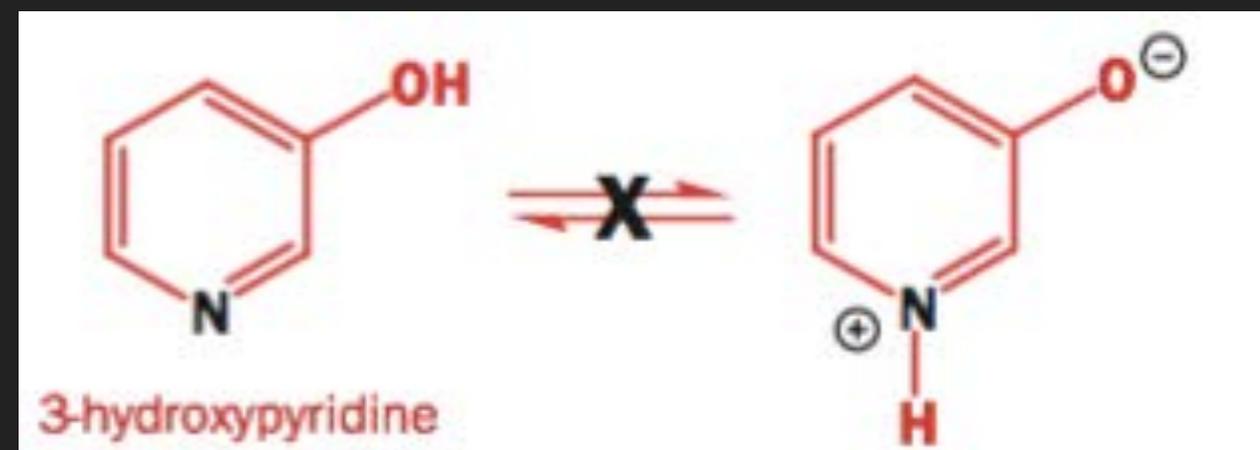
SOSTITUZIONI ELETTROFILE SU 2-PIRIDONI E 4-PIRIDONI

Il piridone in equilibrio con l'idrossipiridina dà sostituzione elettrofila aromatica

- ▶ 2-piridoni e 4-piridoni esistono

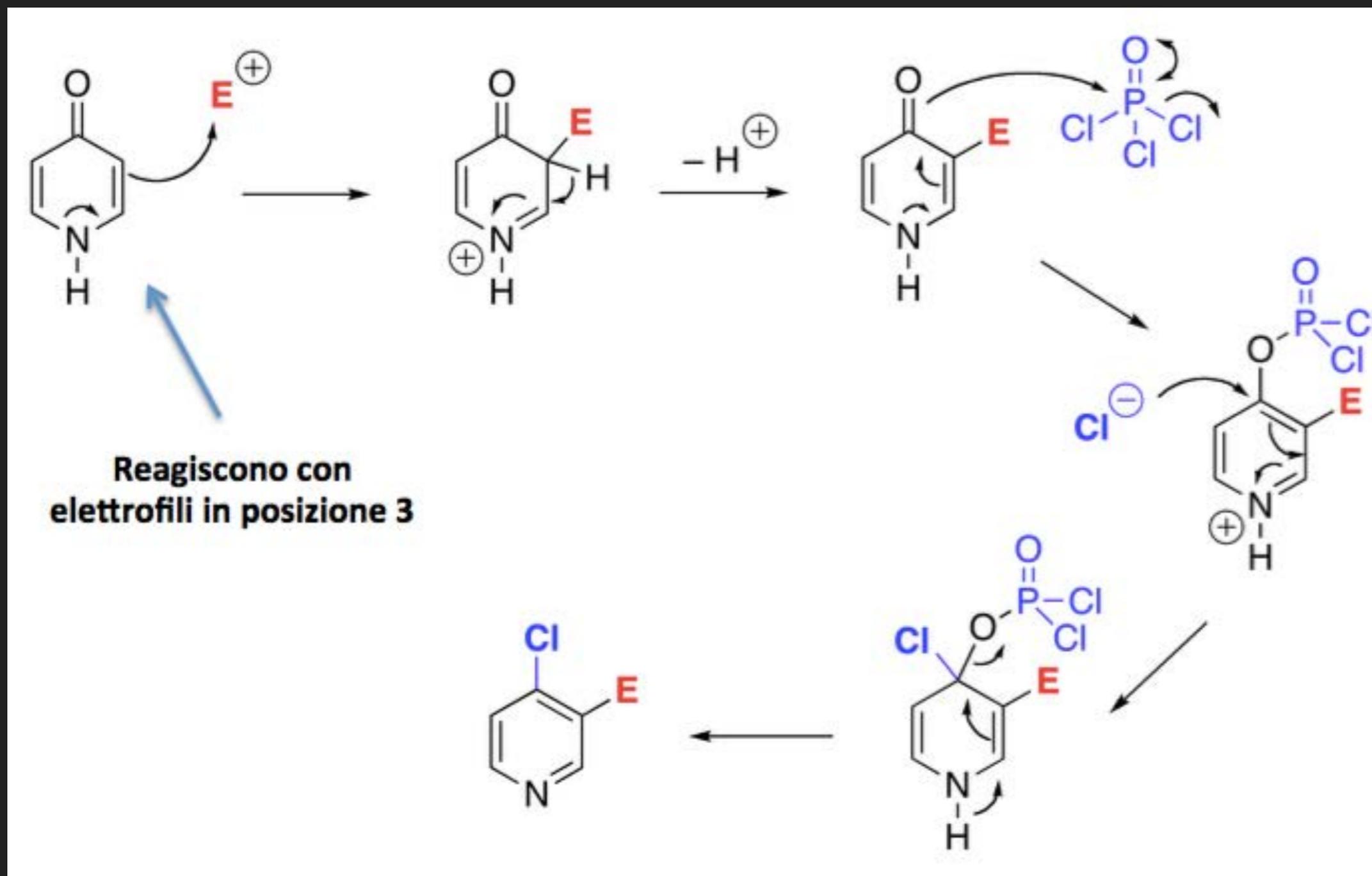


- ▶ 3-piridoni non esistono



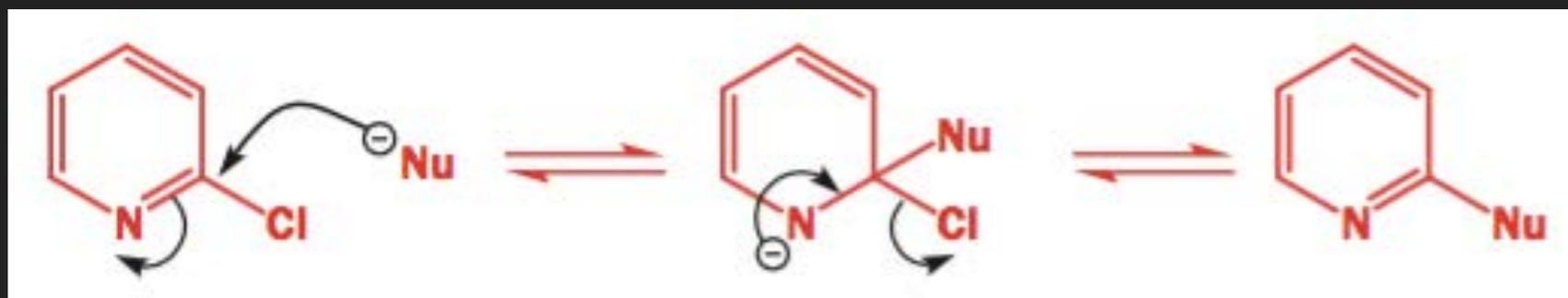
SOSTITUZIONI ELETTROFILE SU 2-PIRIDONI E 4-PIRIDONI

- ▶ Sostituzione in orto e para rispetto all'O
- ▶ Riduzione a cloropiridina sostituita

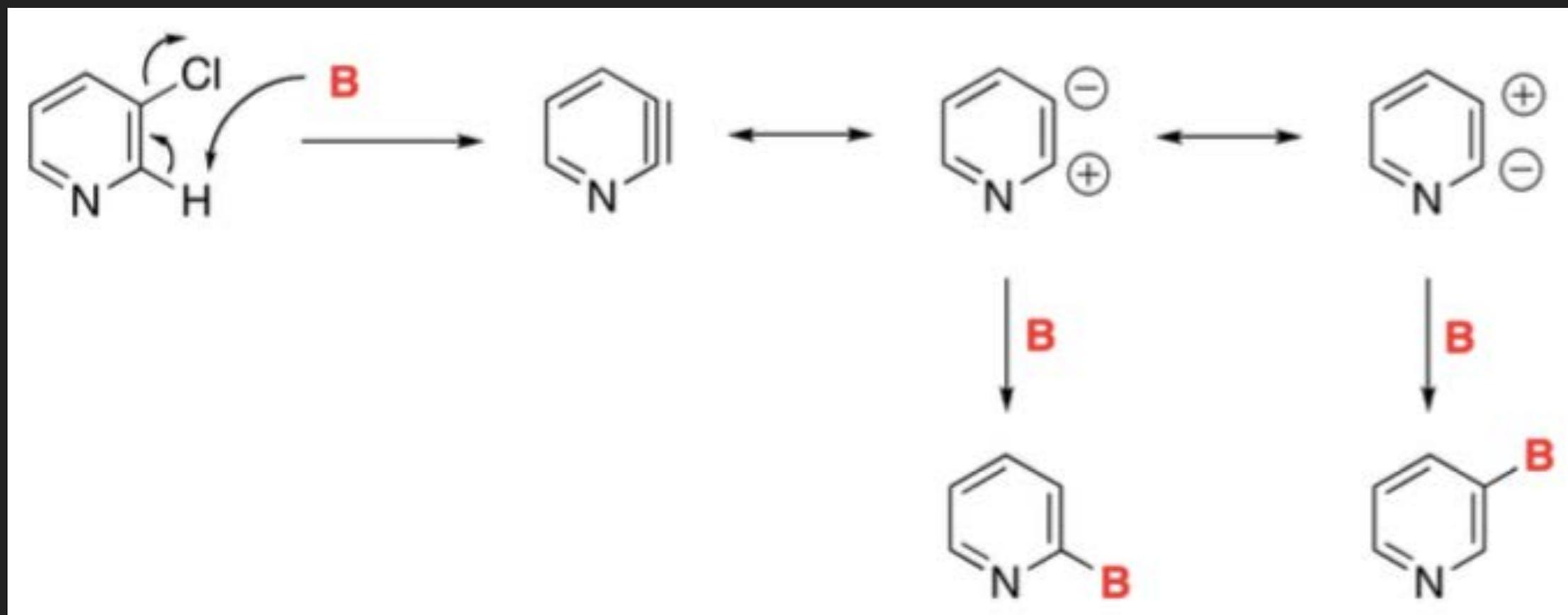


SOSTITUZIONI NUCLEOFILIE AROMATICHE

- ▶ Per addizione-eliminazione: in 2 o 4

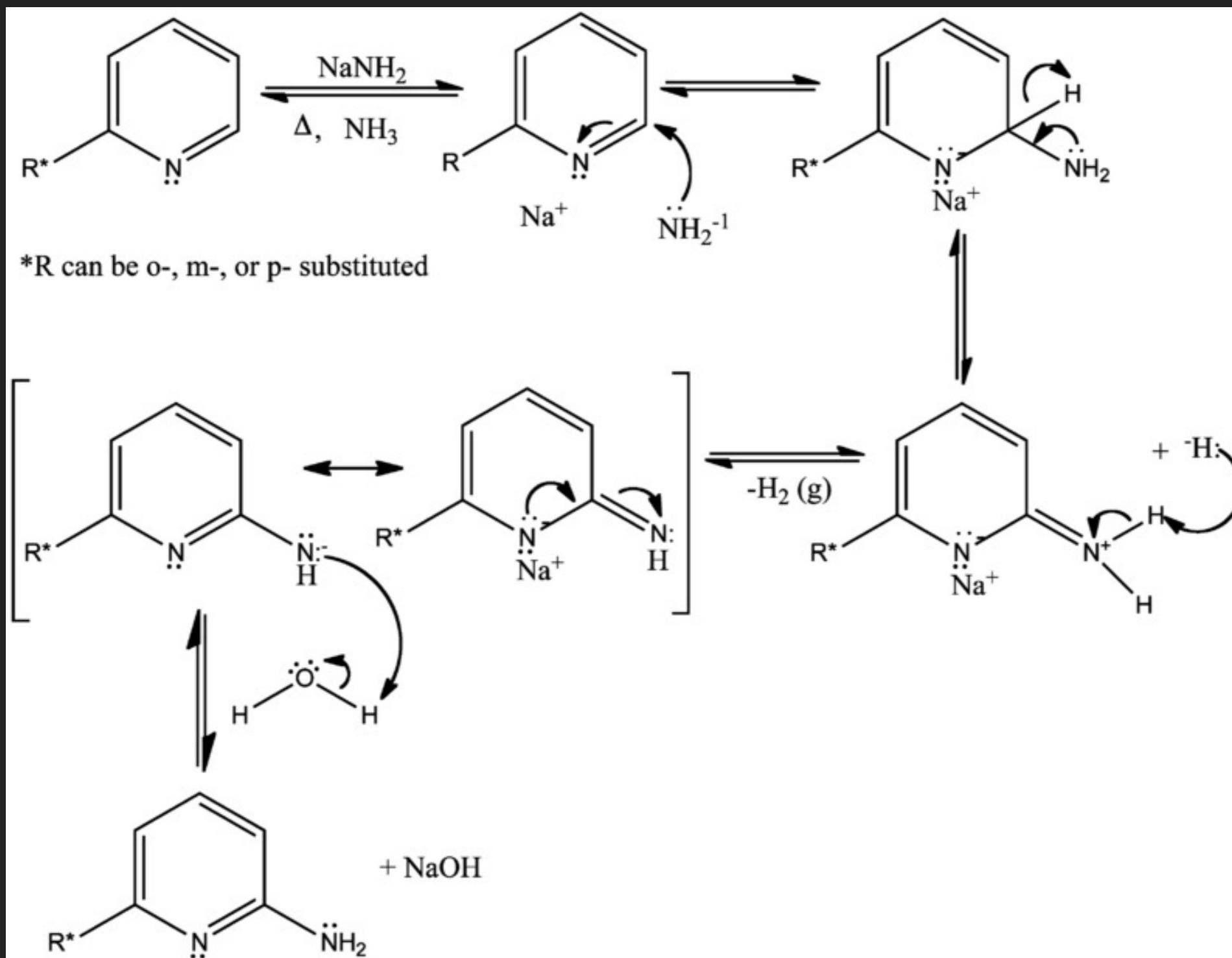


- ▶ Per eliminazione-addizione (via etero arino): in 3 (l'intermedio è meno stabilizzato)



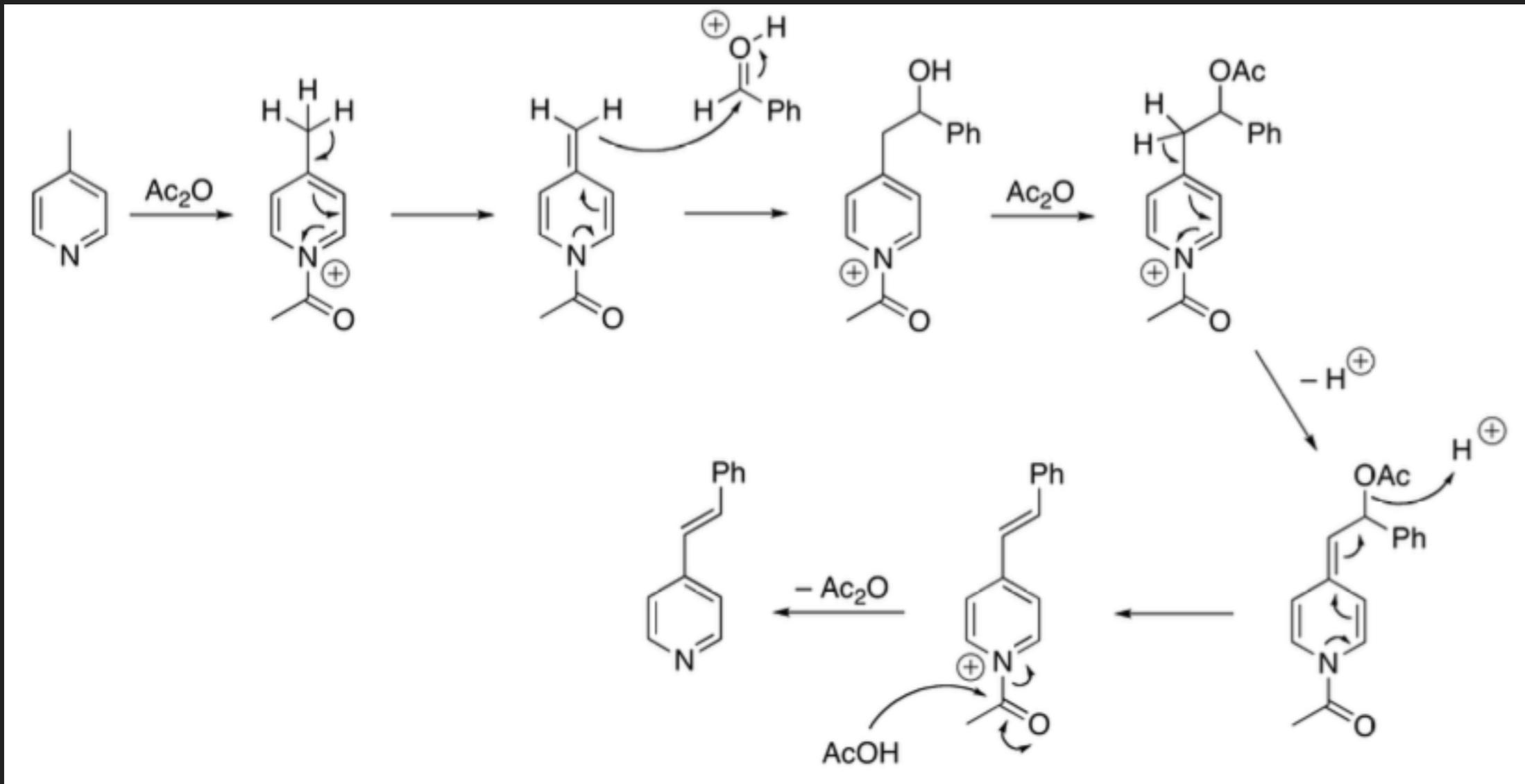
SOSTITUZIONI NUCLEOFILIE AROMATICHE

► Reazione di Chichibabin



CHIMICA DEGLI ANIONI

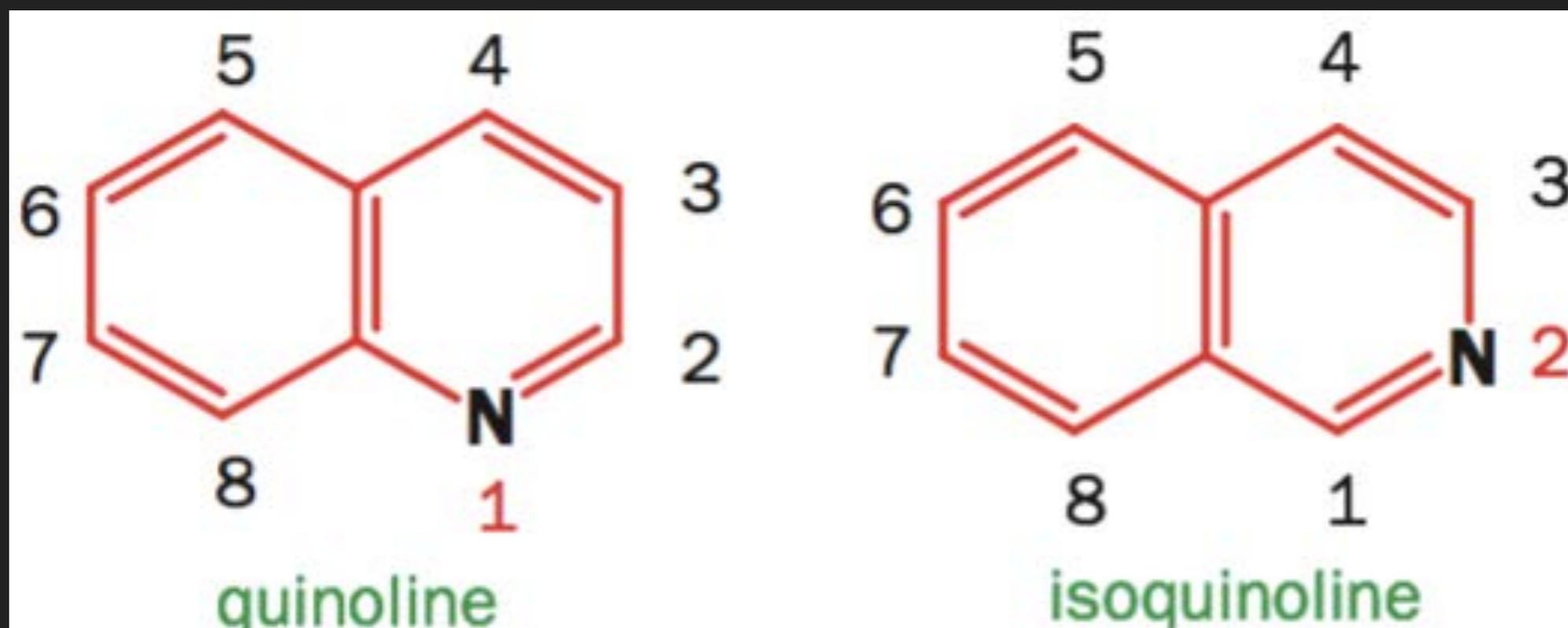
- ▶ Alchilpiridina + organolitio → alchilpiridina deprotonata sul gruppo alchilico (che può poi reagire con elettrofili)
- ▶ Metilpiridina + anidride acetica + aldeide (amb. acido) → prodotto di condensazione



CHINOLINE E ISOCHINOLINE: INTRODUZIONE

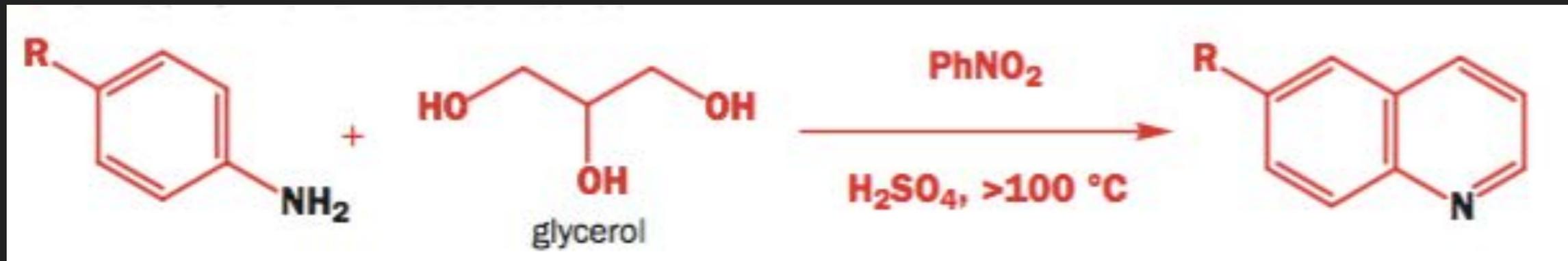
Caratteristiche:

- ▶ Lieve basicità
- ▶ N non coinvolto nell'aromaticità dell'anello (N pirimidinico)
- ▶ Chinolina come solvente basico



SINTESI DELLE CHINOLINE

► Sintesi di Skraup:



Glicerolo: precursore dell'acroleina

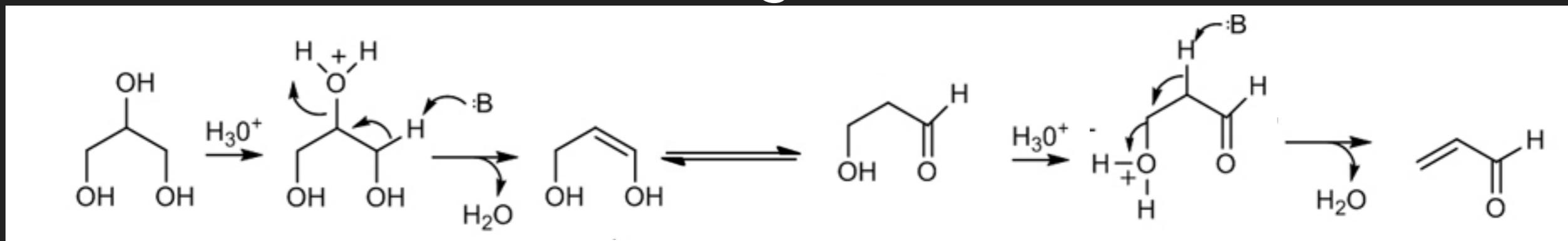
Nitrobenzene: ossidante

Se si utilizzano tutti i reagenti insieme si ottiene una reazione poco controllabile, quindi si preferisce ottenere dapprima l'acroleina e poi farla reagire con l'anilina.

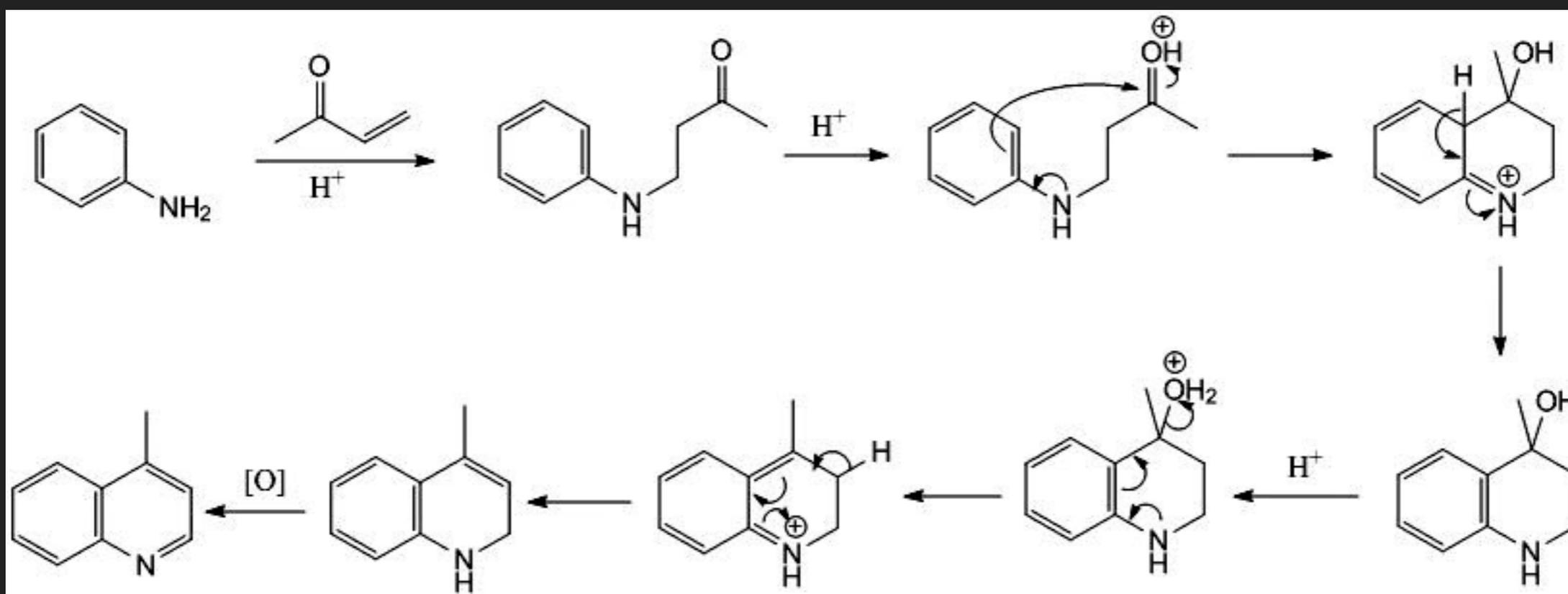
SINTESI DELLE CHINOLINE

Meccanismo della sintesi di Skraup:

- Formazione dell'acroleina da glicerolo

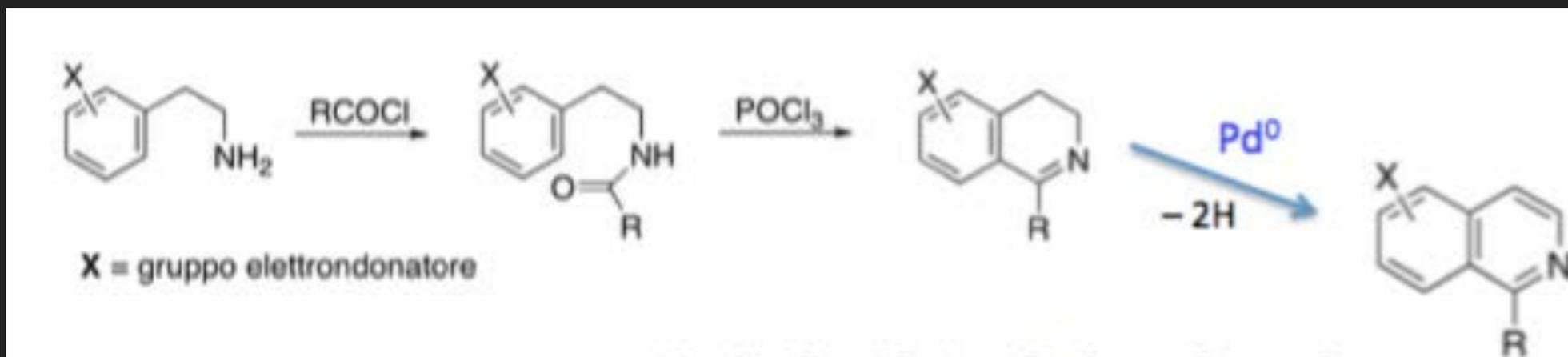


- Sintesi della chinolina

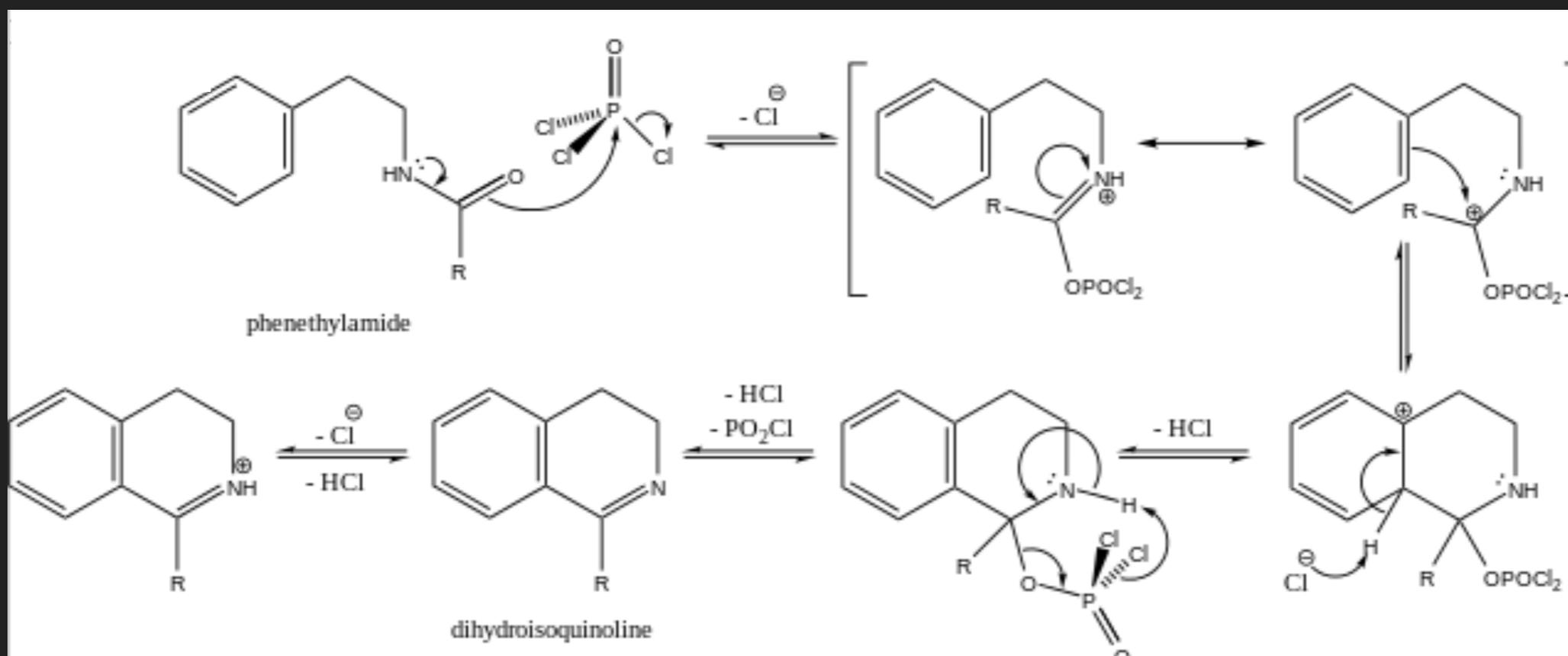


SINTESI DELLE ISOCHINOLINE

► Sintesi di Bischler-Napieralsky



Meccanismo:

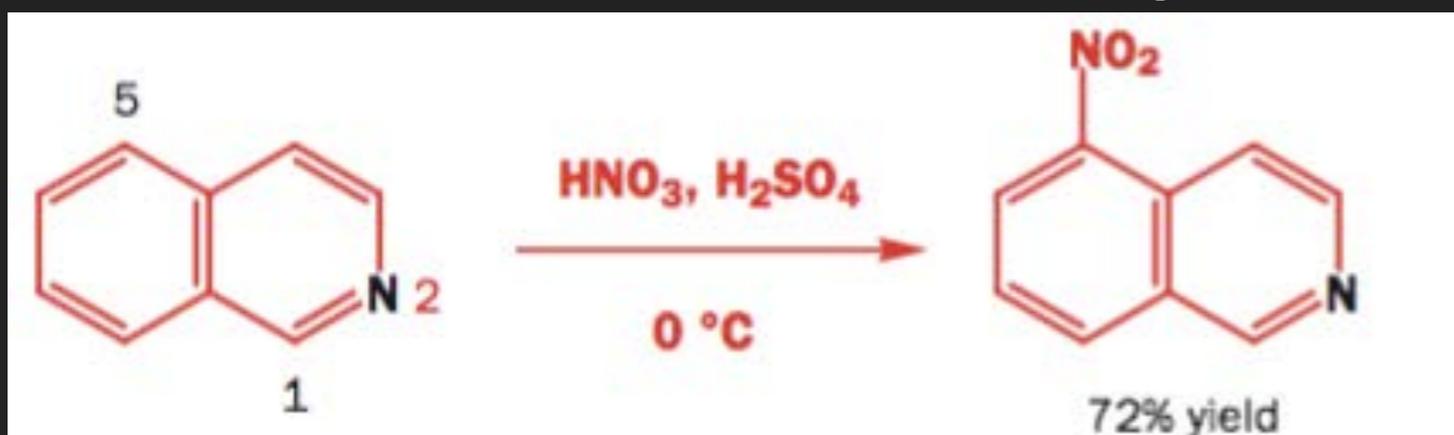


SOSTITUZIONI ELETTROFILE AROMATICHE

- ▶ L'anello che contiene N è disattivato ma si ha SEA nell'altro anello aromatico
- ▶ Chinolina: sostituzione in C5 o in C8 (miscela 50-50)

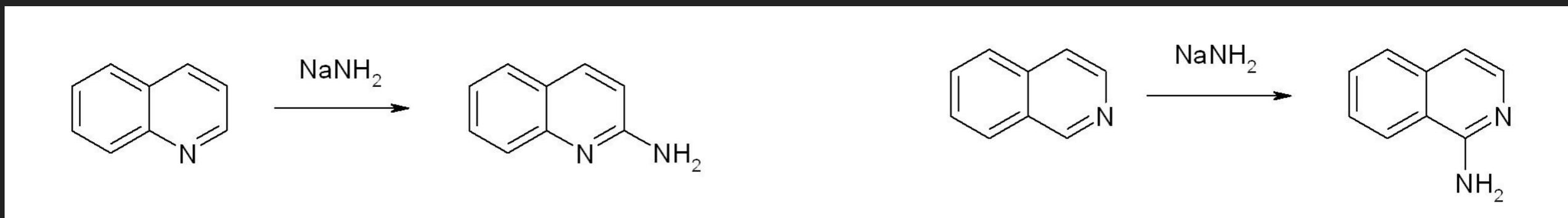


- ▶ Isochinolina: sostituzione prevalentemente in C5



SOSTITUZIONI NUCLEOFILICHE AROMATICHE

► Reazione di Chichibabin:



► Sostituzione in orto



NB: 1-alochinoline sono più reattive delle 3-alochinoline!

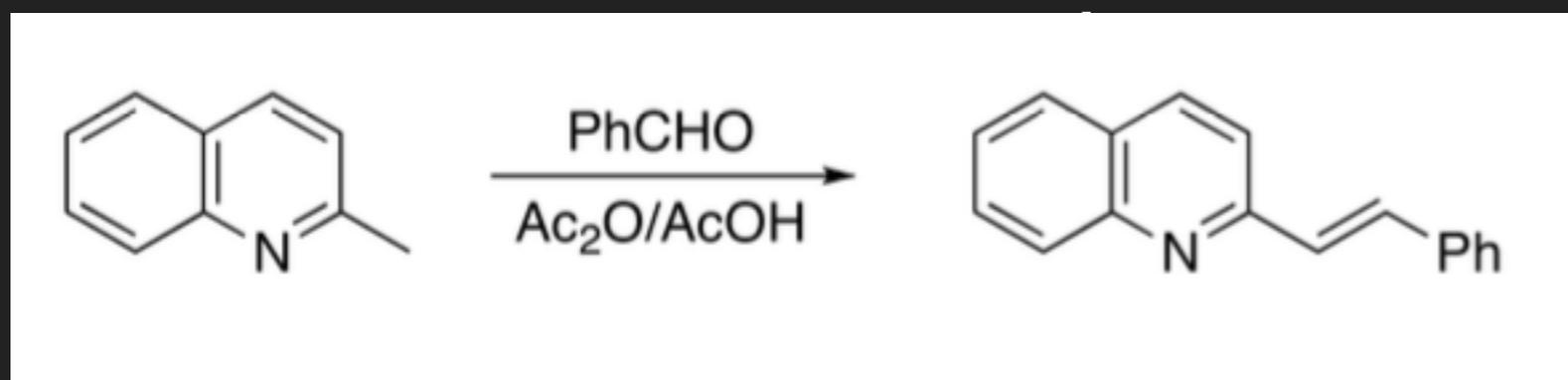
CHIMICA DEGLI ANIONI

- ▶ Basi forti: deprotonazione dei gruppi alchilici in C2 e C4 e reazione con elettrofili



NB: le 1-alchilisoquinoline reagiscono come le chinoline ma le 3-alchilisoquinoline sono molto meno reattive

- ▶ Gruppi alchilici attivati condensano con aldeidi (vedi

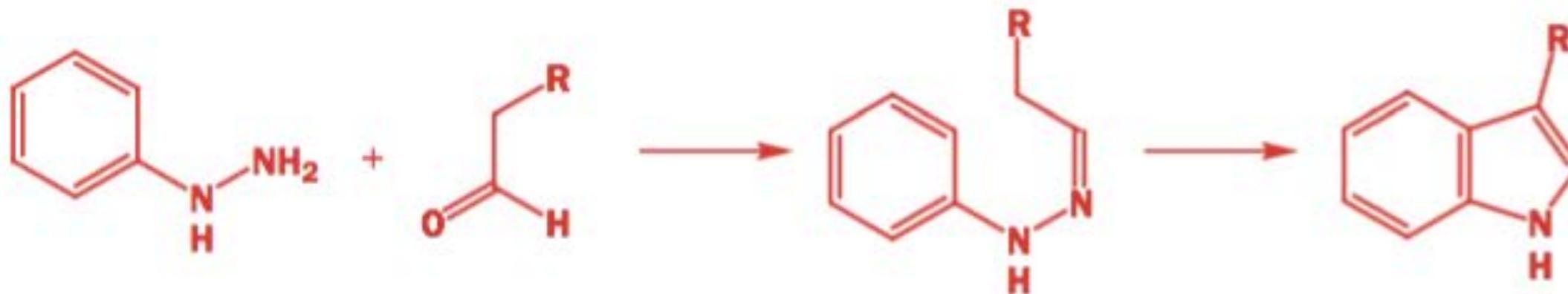


INDOLO: INTRODUZIONE

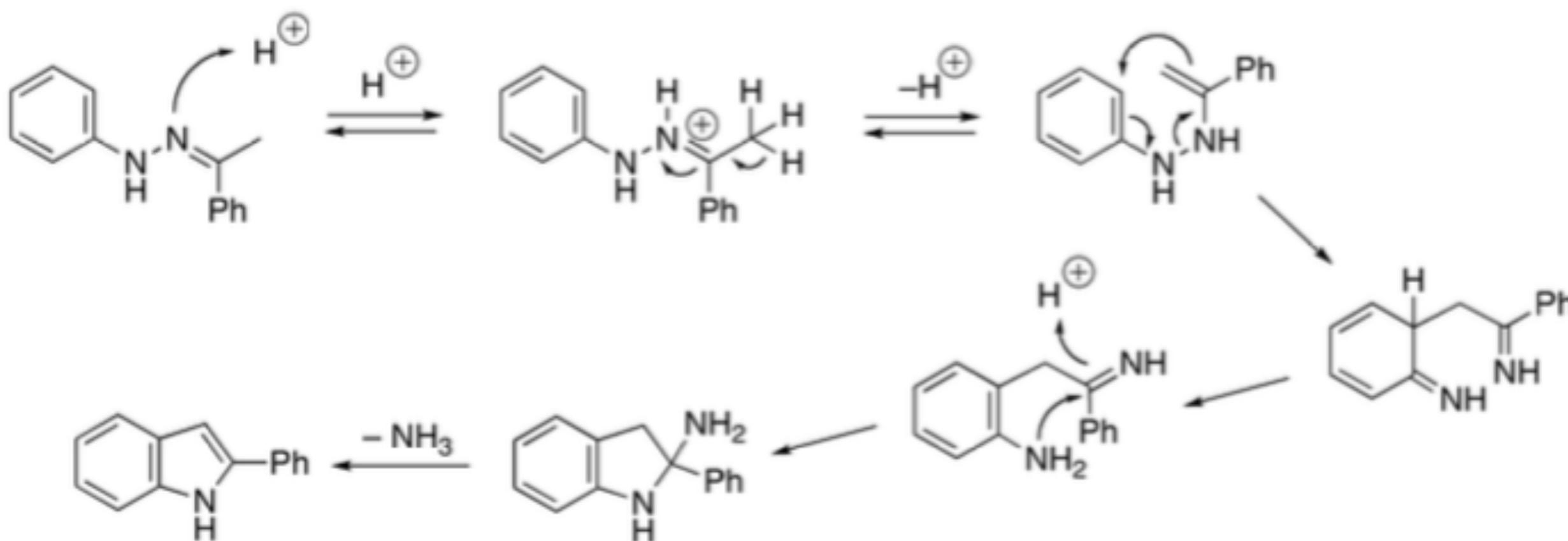
- ▶ N parte del sistema π : non è basico
- ▶ Nucleo elettronricco: facili SEA
- ▶ SEA in C3



SINTESI DI FISHER

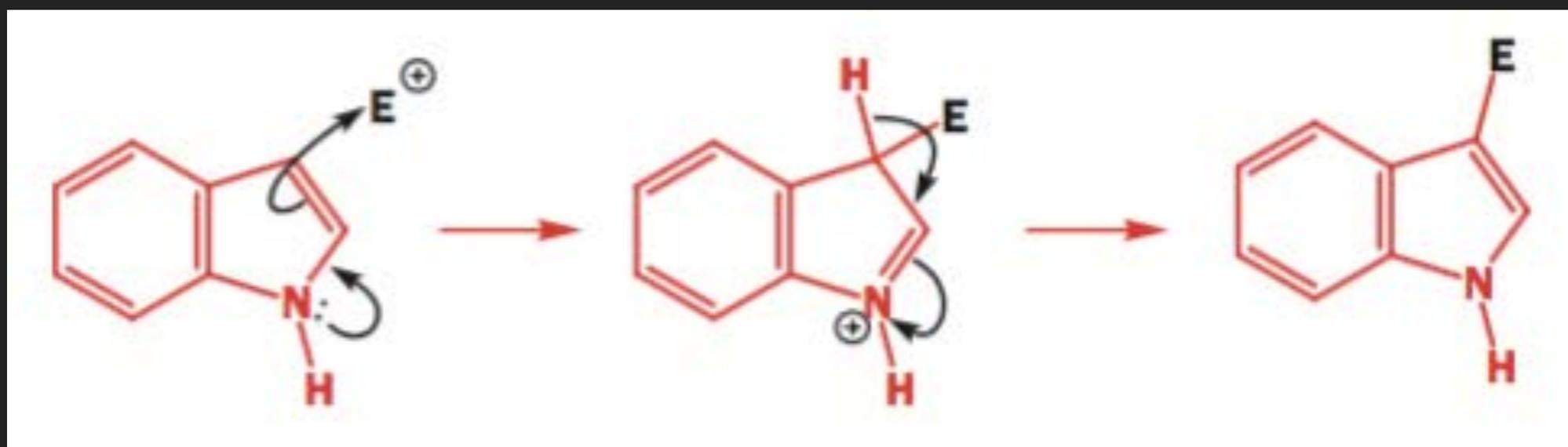


► Meccanismo

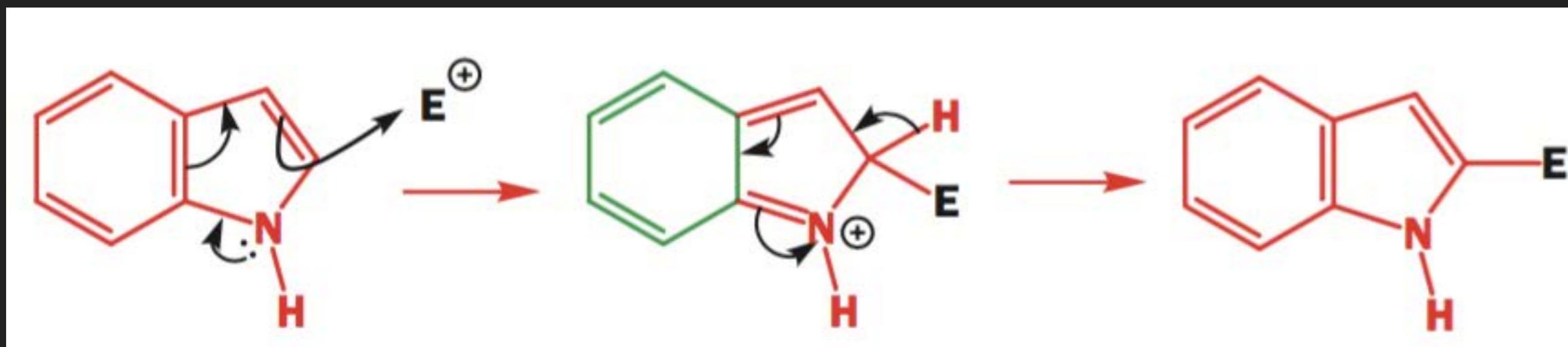


SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

- ▶ Sostituzione in C3 prevalente (strutture di risonanza che mantengono l'aromaticità dell'anello benzenico e maggiore densità elettronica su C3)

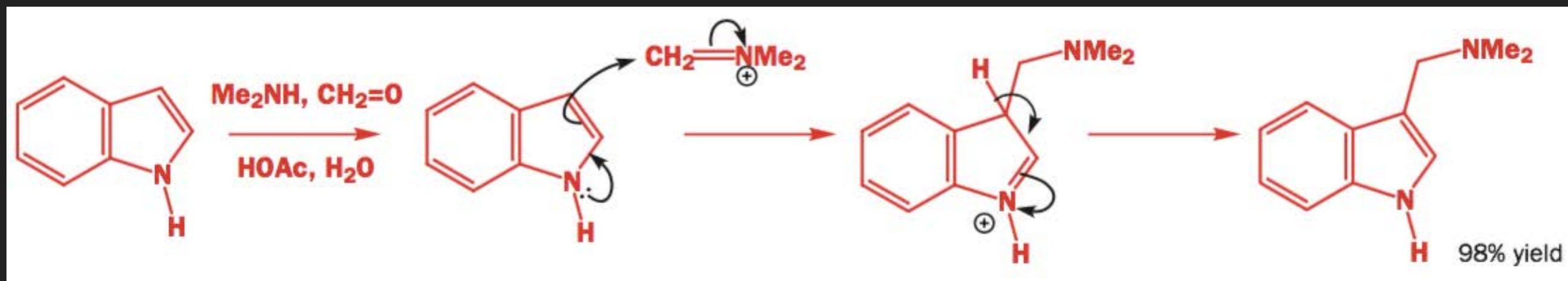


- ▶ In caso di indolo sostituito in 3 l'attacco si ha sul C2

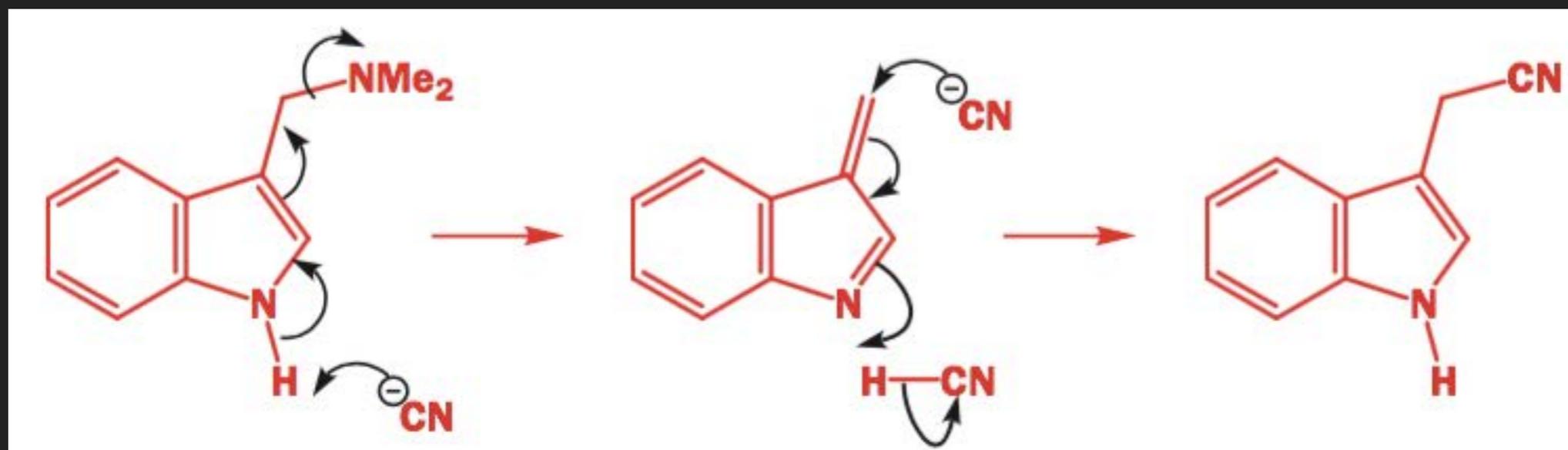


SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

► Reazione di Mannich

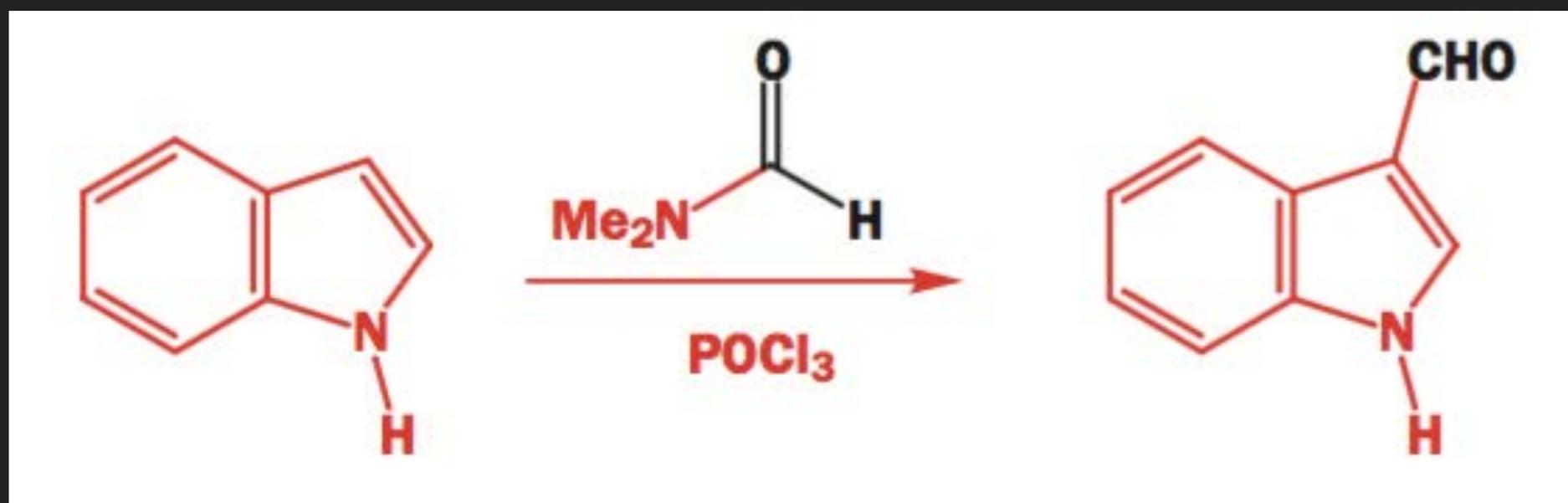


► Eliminazione e addizione 1,4



SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

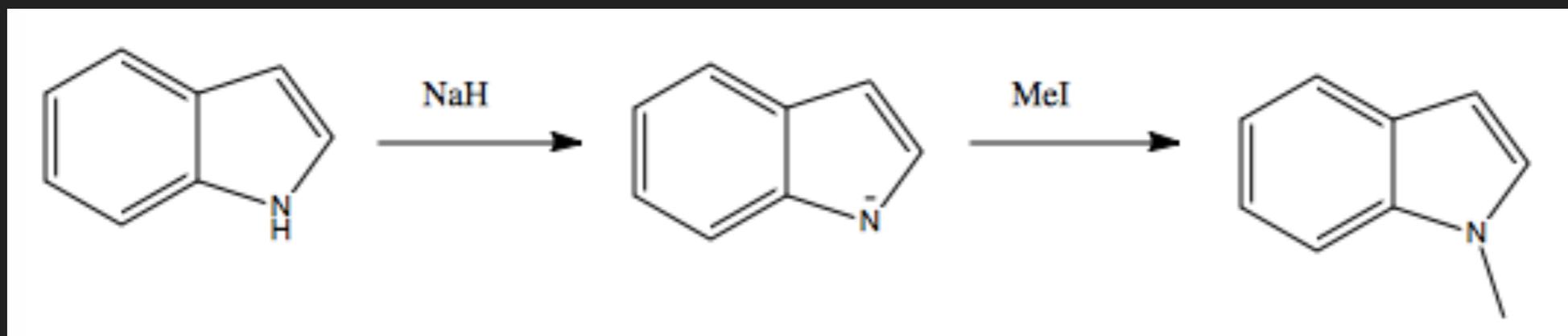
► Reazione di Vilsmeier



NB: da qui si possono avere condensazioni per reazioni di nucleofili al carbonio

CHIMICA DEGLI ANIONI

- ▶ Basi a Li, Na, K deprotonano N e si ha reazione con l'elettrofilo sull'N dell'indolo



NB: se N è già alchilato si ha seconda alchilazione sul C2

- ▶ I Grignard attaccano N e si ha reazione con elettrofilo sul C3

