

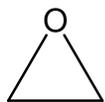
Composti Eterociclici

Sono composti ciclici con almeno un atomo diverso dal carbonio che, in genere, è l'azoto, l'ossigeno e lo zolfo. Più raramente si ritrova il selenio, il tellurio, il fosforo e altri. Si dividono in composti eterociclici alifatici e composti eterociclici aromatici.

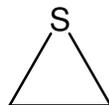
Esempi di eterocicli alifatici saturi e insaturi:



aziridina



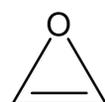
ossirano



tiirano



1-azirina

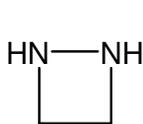


ossirene



tiirene

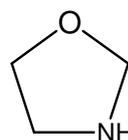
Sono noti numerosi altri eterocicli anche con più di un eteroatomo



diazetidina

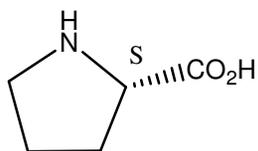


2-isossazolina

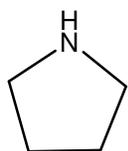


ossazolidina

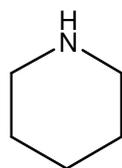
I composti eterociclici sono ampiamente presenti fra le sostanze naturali, essenziali per il metabolismo cellulare. Sono molto numerosi i prodotti di sintesi, determinanti per l'attività industriale, e in particolare per quella relativa alla cura e alla tutela della salute.



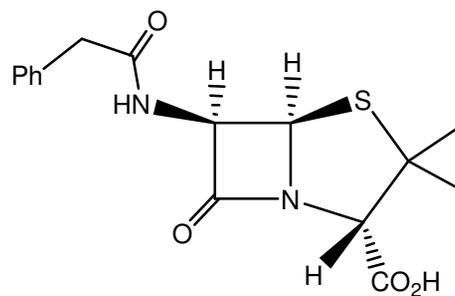
L – prolina



pirrolidina



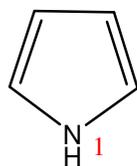
piperidina



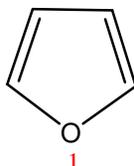
penicillina

Composti Eterociclici

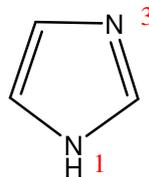
Alcuni esempi di eterocicli aromatici pentatomici isolati o condensati.
(NB: regola di Huckel ($4n + 2$) elettroni π con $n = 1, 2, \text{ecc.}$)



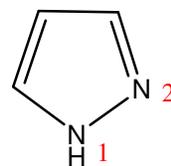
pirrolo



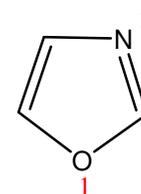
furano



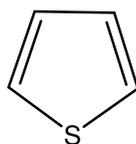
imidazolo



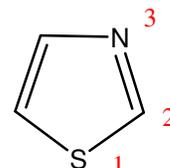
pirazolo



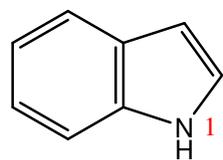
ossazolo



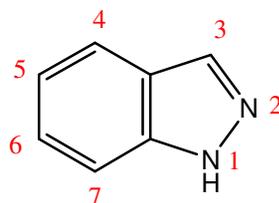
tiofene



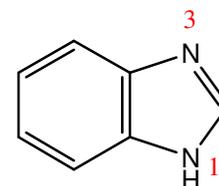
tiazolo



benzo[b]pirrolo
o
indolo



benzopirazolo



benzoimidazolo

Composti Eterociclici

Heterocyclic Nomenclature of Heterocyclic Systems – Table B-1 **Prefix**

In decreasing order of priority

Element	Valence	Prefix
Oxygen	II	Oxa
Sulfur	II	Thia
Selenium	II	Selena
Tellurium	II	Tellura
Nitrogen	III	Aza
Phosphorus	III	Phospha
Arsenic	III	Arsa
Antimony	III	Stiba
Bismuth	III	Bisma
Silicon	IV	Sila
Germanium	IV	Germa
Tin	IV	Stanna
Lead	IV	Plumba
Boron	III	Bora
Mercury	II	Mercura

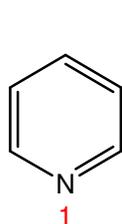
Composti Eterociclici

Table B2 - steam

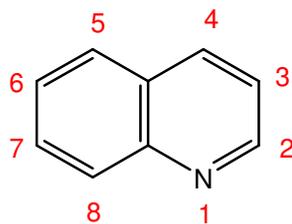
No. atoms in the ring	Rings containing nitrogen		Rings containing no nitrogen	
	Unsaturation	Saturation	Unsaturation	Saturation
3	-irine	-iridine	-irene	-irane
4	-ete	-etidine	-ete	-etane
5	-ole	-olidine	-ole	-olane
6	-ine		-in	-ane
7	-epine		-epin	-epane
8	-ocine		-ocin	-ocane
9	-onine		-onin	-onane
10	-ecine		-ecin	-ecane

Composti Eterociclici

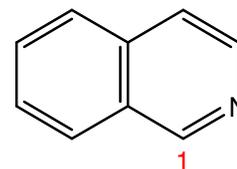
Alcuni esempi di eterocicli aromatici esatomici isolati o condensati.
(NB: regola di Huckel ($4n + 2$) elettroni π con $n = 1, 2$, ecc.)



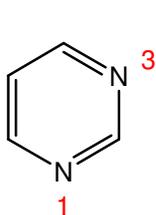
piridina



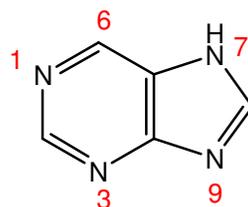
benzo[b]piridina
o
chinolina



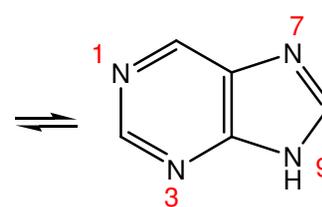
benzo[c]piridina
o
isochinolina



pirimidina

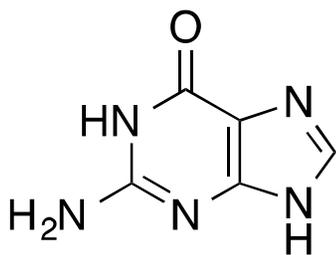


7H-purina

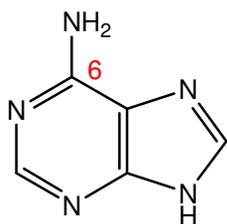


9H-purina

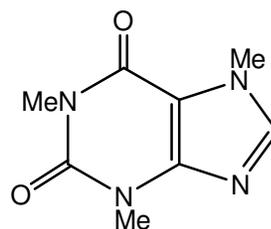
Alcuni esempi di purine naturali:



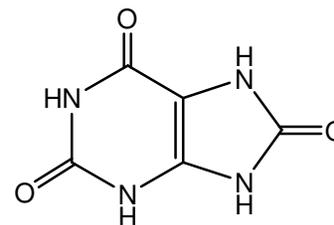
guanina



9H-adenina o
6-NH₂-purina



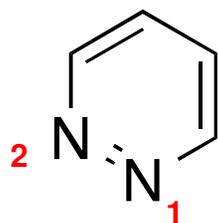
caffaina



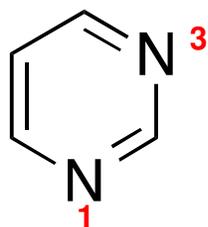
acido urico

le **purine** sono i composti eterociclici
contenenti azoto più abbondanti in natura

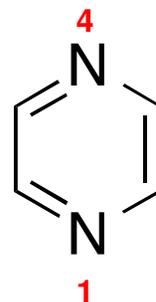
Composti Eterociclici



piridazina



pirimidina

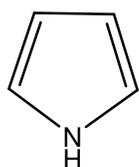


pirazina

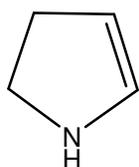
Composti Eterociclici

Esempi di eterocicli a diverso grado di insaturazione

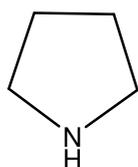
Energia di risonanza (kcal/mol) di alcuni composti eterociclici aromatici, determinate dal calore di combustione.



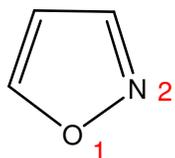
pirrolo



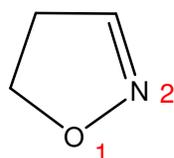
2-pirrolina



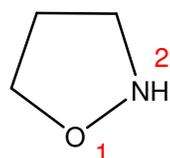
pirrolidina



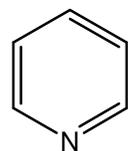
isossazolo



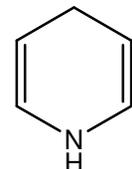
2-isossazolina



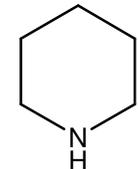
isossazolidina



piridina



1,4-diidropiridina



piperidina

← insaturazione crescente

	E_{ris} (kcal/mol)
benzene	36
tiofene	29
pirazolo	29
piridina	28
pirrolo	22
imidazolo	22
furano	18
ciclopentadiene	3

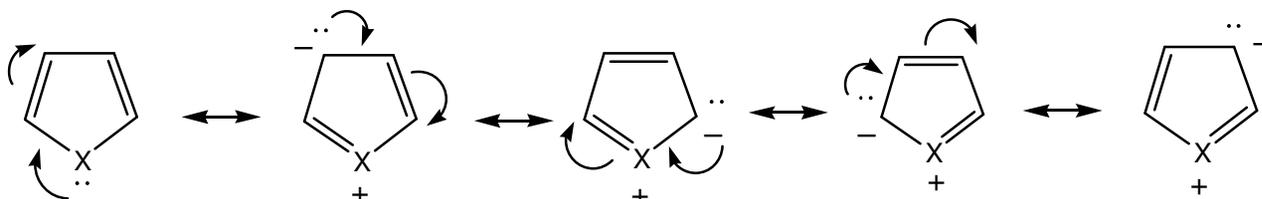
Composti Eterociclici Pentatomici

I più comuni sono il **pirrolo**, il **furano** e il **tiofene**. Sono molecole planari con una corrente di anello data da sei elettroni; quattro derivano dal sistema formalmente dienico e due dall'eteroatomo. Sono isoelettronici con il ciclopentadienilcarbanione. Hanno caratteristiche aromatiche. Ad esempio il pirrolo non è basico, il tiofene non dà reazioni di ossidazioni allo zolfo ecc.



X = NH, O, S

NH: pirrolo; O: furano; S: tiofene



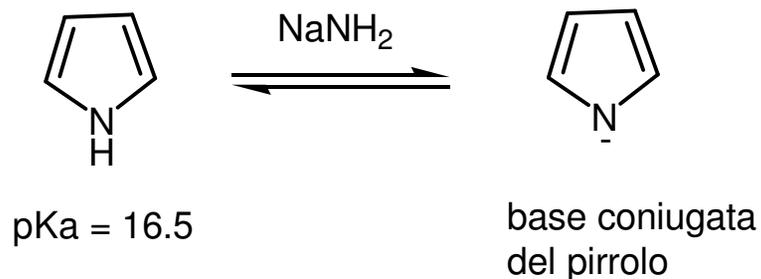
E_{rison} : ciclopentadienilcarbanione 42 kcal/mole; pirrolo: 22 kcal/mole; furano: 18 kcal/mole; tiofene: 29 kcal/mole.

I tre eterocicli a temp. e pressione ambiente sono liquidi.

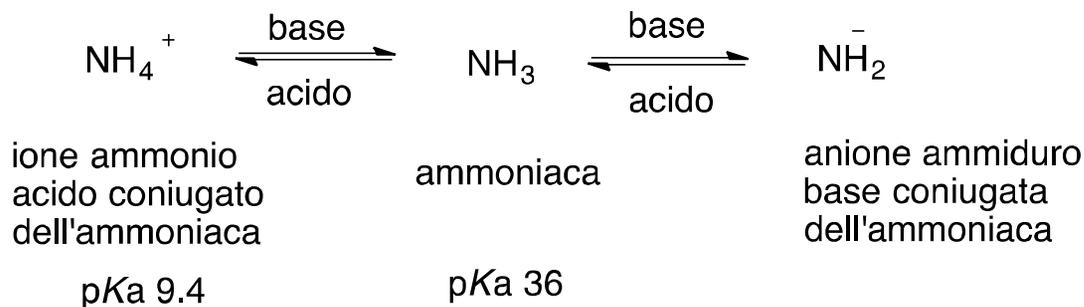
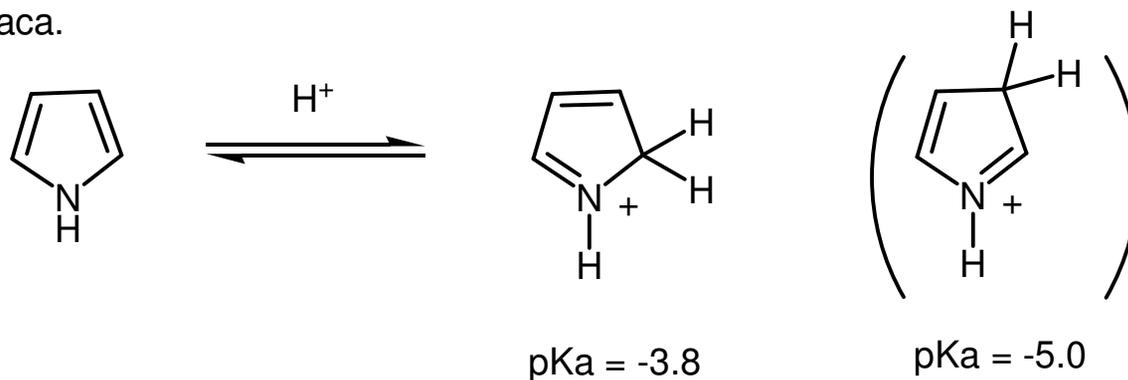
Il pirrolo e il furano sono molto instabili in ambiente acido. Il primo forma polimeri chiamati "neri di pirrolo" attraverso un processo di polimerizzazione cationica.

Composti Eterociclici Pentatomici

Il pirrolo ha caratteristiche di acido debole e si deprotona per trattamento con NaNH_2 .



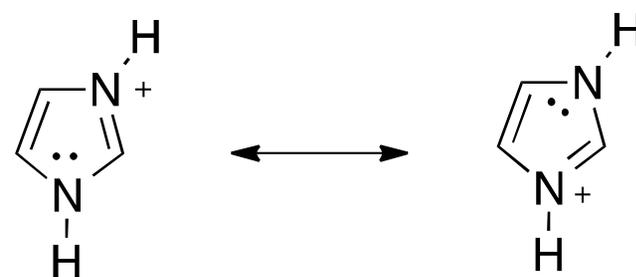
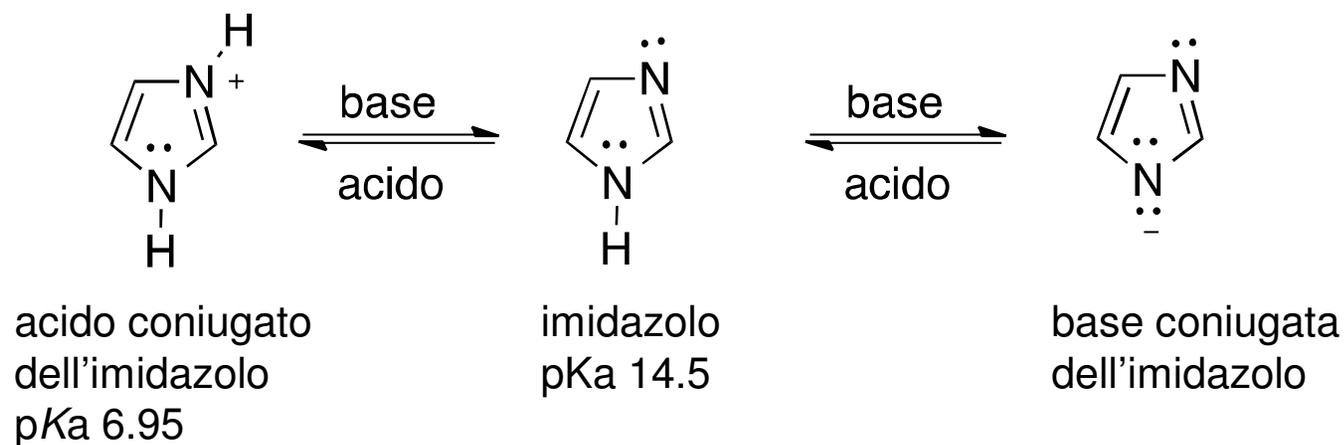
In ambiente acido si protona sull'anello e non sull'azoto, basicità scarsa, ma acido più forte dell'ammoniaca.



Composti Eterociclici

imidazolo

base più forte del pirrolo, ed è un acido



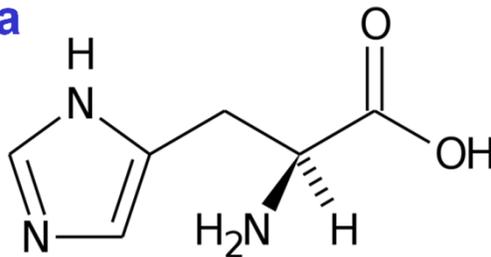
strutture di risonanza dell'acido coniugato dell'imidazolo

Composti Eterociclici

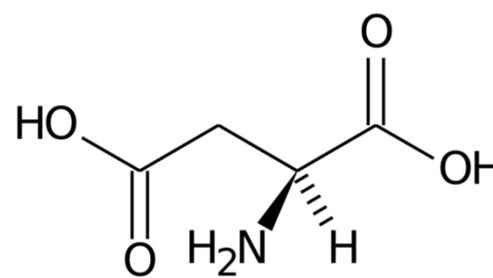
PROTEASI

es. chimotripsina: enzima che catalizza la scissione del legame ammidico. Questo tipo di proteine si avvale di 3 amminoacidi che formano il sito attivo in cui la reazione avviene e sono:

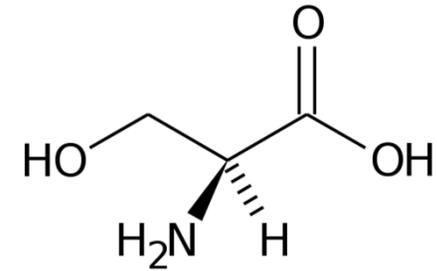
Acido aspartico,
Istidina e
Serina



istidina



acido aspartico

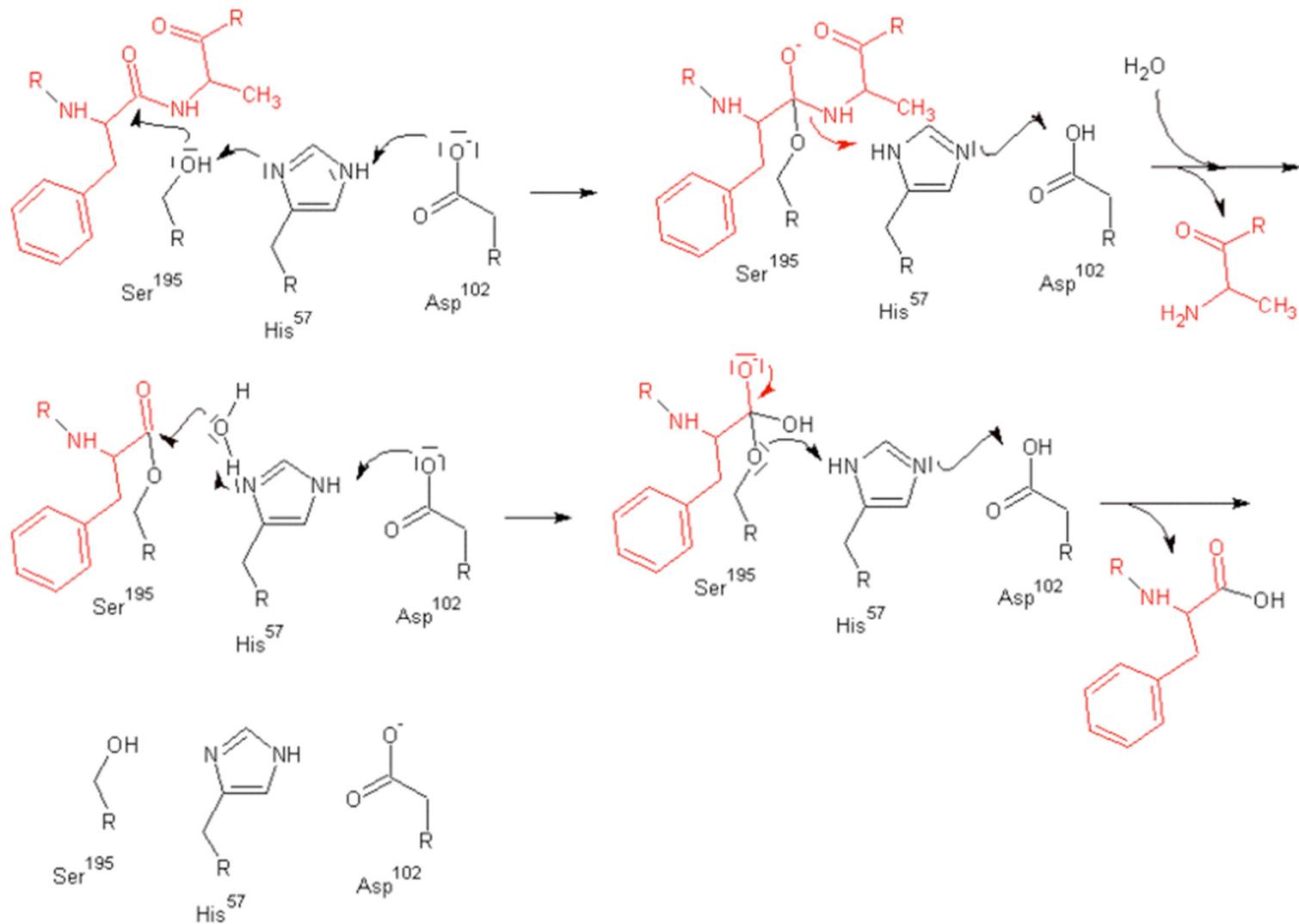


serina

L'enzima compie la sua funzione catalitica e idrolitica sulla proteina in corrispondenza della fenilalanina, in quel punto l'enzima si lega e scinde il peptide.

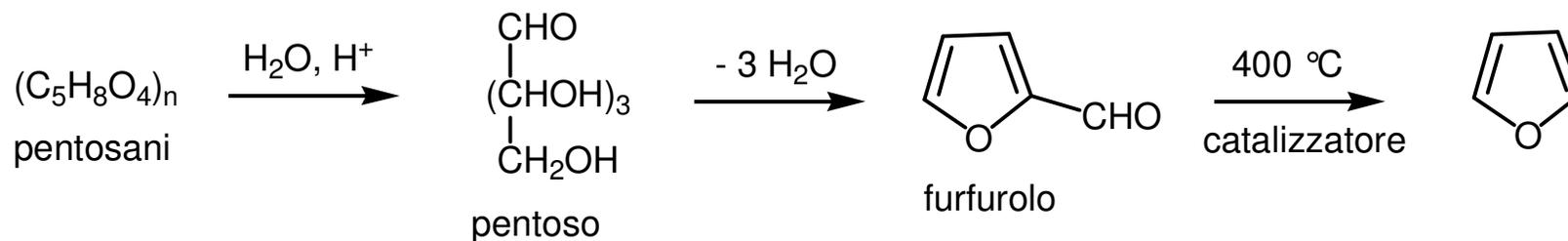
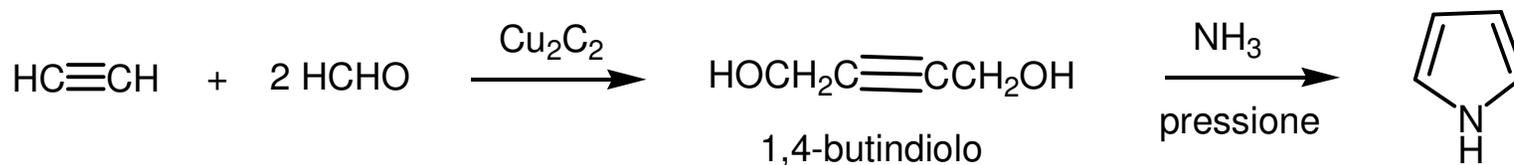
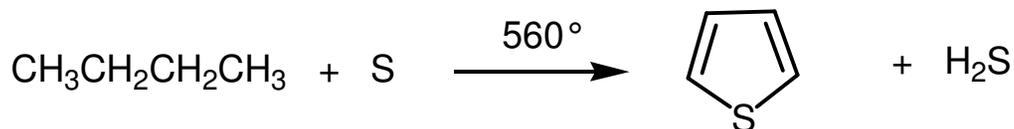
La reazione di idrolisi è termodinamicamente favorita, ma cinematicamente sarebbe troppo lenta.

Composti Eterociclici



Composti Eterociclici Pentatomici

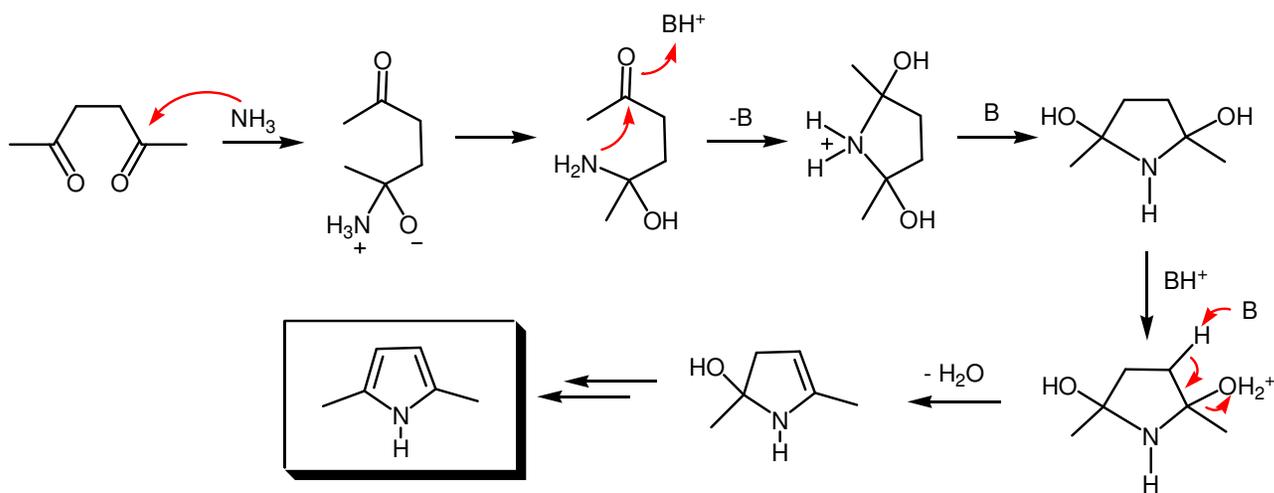
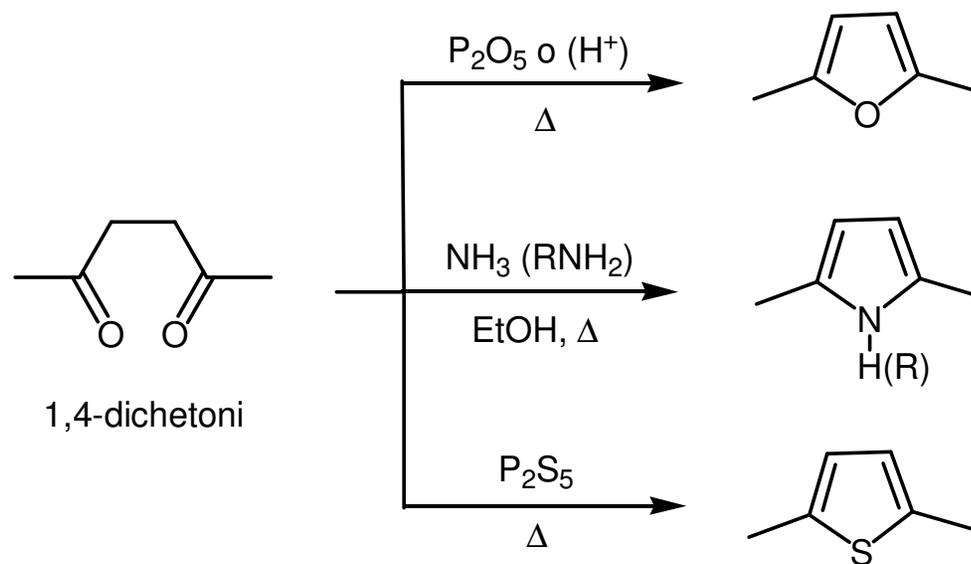
Il pirrolo e il tiofene si trovano in piccole quantità nel catrame di carbon fossile. Sono disponibili molte sintesi. Esempi di sintesi utilizzate nell'industria sono riportate di seguito.



I pentosani sono polipentosi che si ottengono da fonti vegetali..

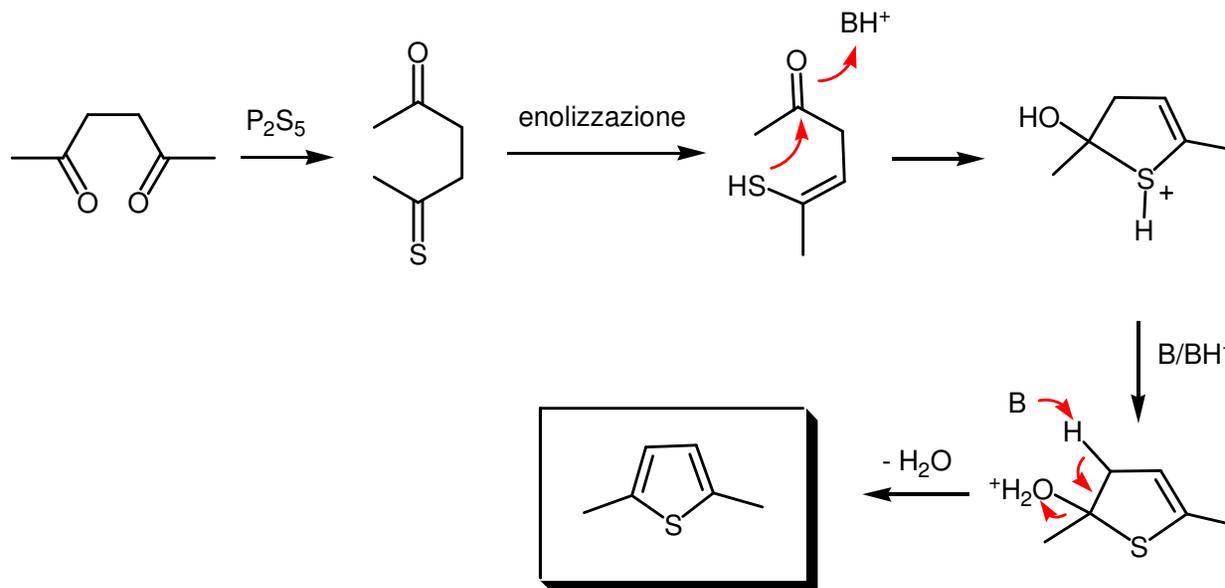
Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di **Paal-Knorr**.

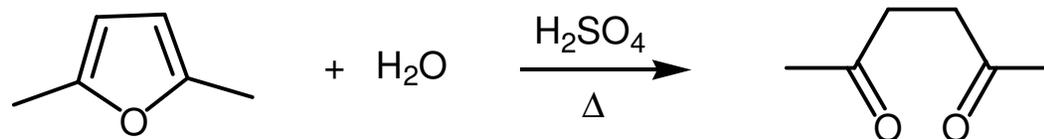


Con un meccanismo analogo si forma il furano.

In tutte queste reazioni, la forza trainante è la formazione di un anello pentatomico stabile che ha carattere aromatico.

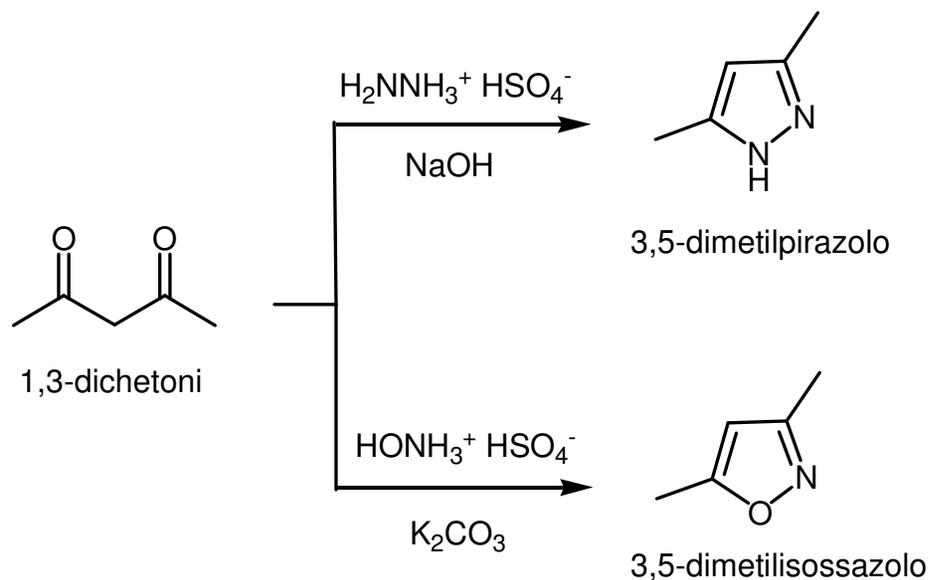
Composti Eterociclici

Il tiofene e il pirrolo non subiscono facilmente reazioni che portano all'apertura dell'anello, mentre il furano si può considerare come un emichetale ciclico che è stato disidratato, e pertanto viene facilmente idrolizzato di nuovo a composto dicarbonilico quando viene scaldato con acidi diluiti.

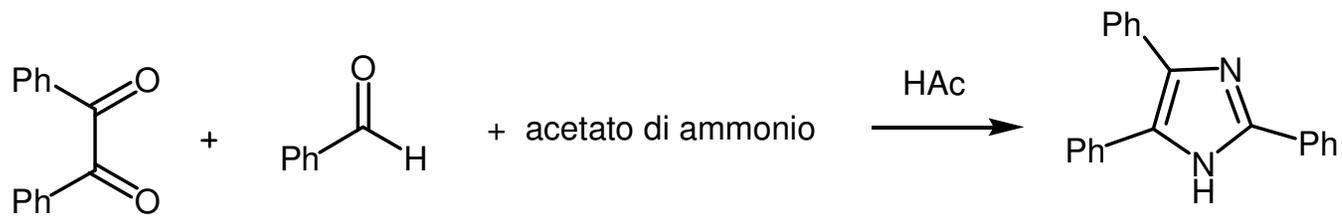


Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi del tipo di Paal-Knorr possono essere utilizzate anche per la preparazione di eterocicli pentatomici con due eterotomi.

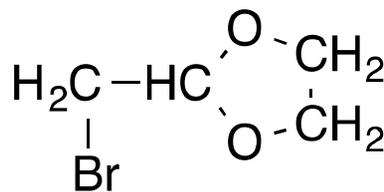
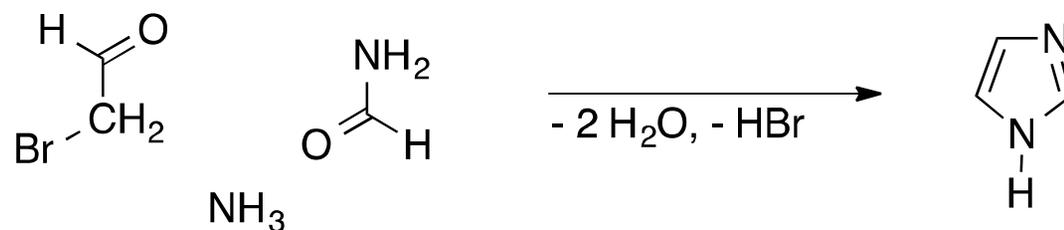


Gli **imidazoli** si preparano invece con sintesi del tipo illustrato.



Composti Eterociclici

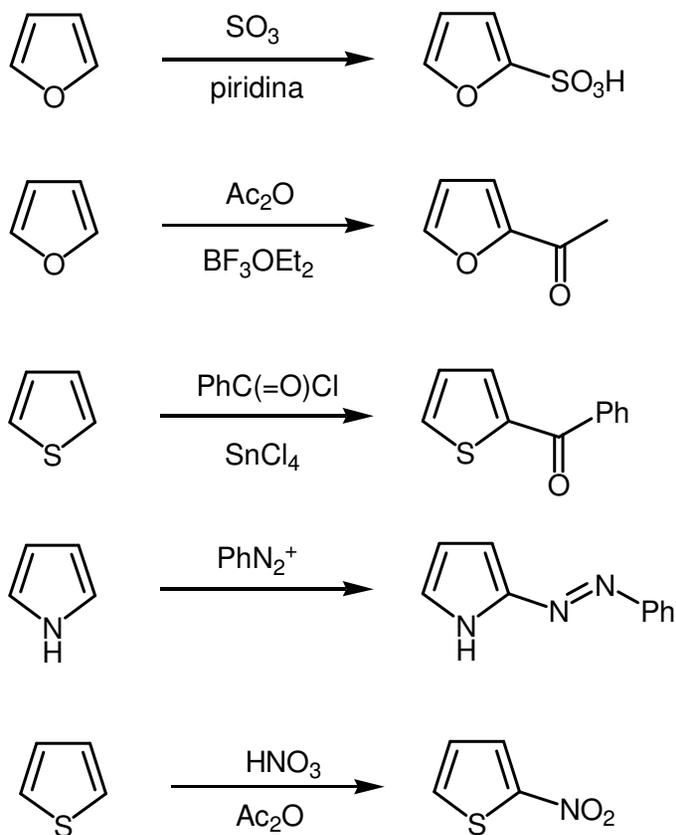
L'**imidazolo** si ottiene anche riscaldando insieme paraldeide, bromo e glicole etilenico. Si ottiene un acetale ciclico della bromoacetaldeide che per riscaldamento con NH_3 e formammide dà l'imidazolo.



Composti Eterociclici Pentatomici - Reattività

Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

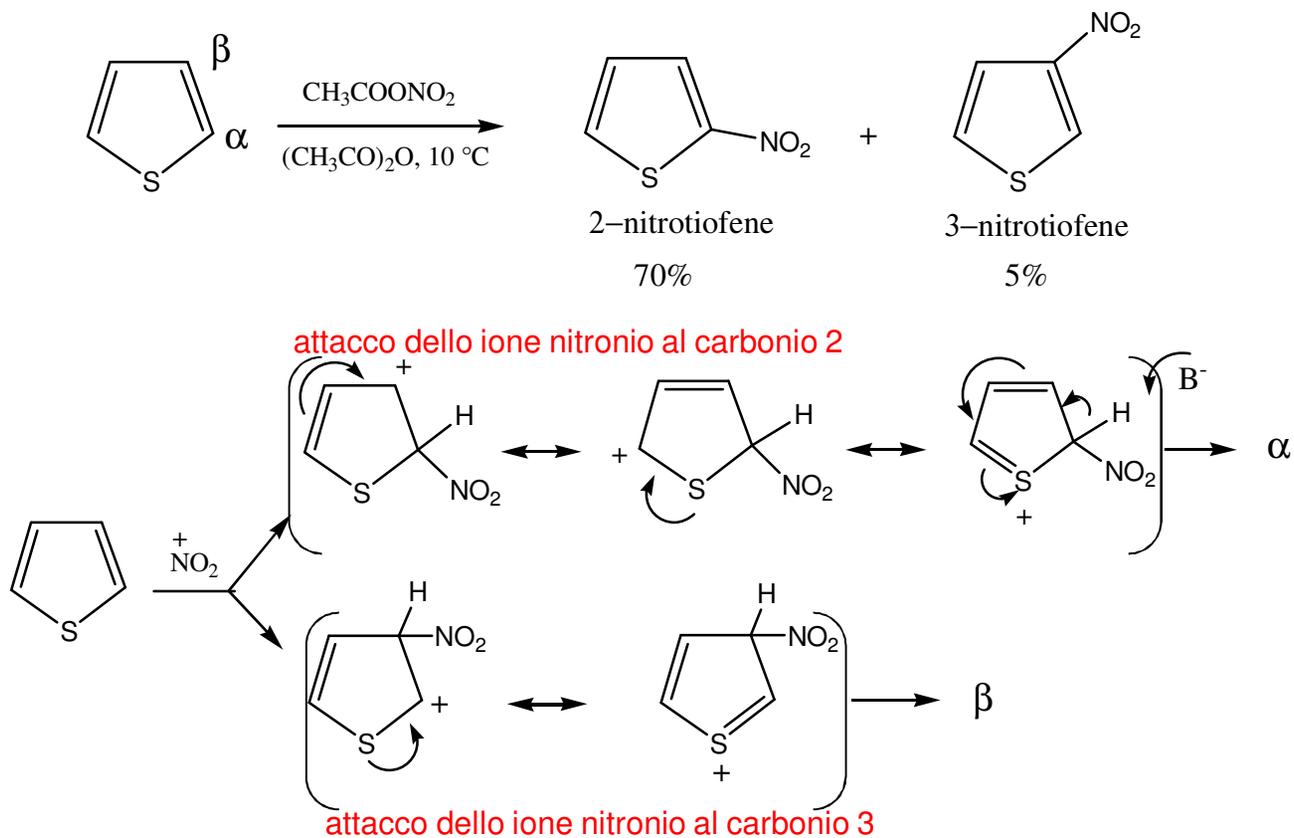
Reattivi elettrofili non attaccano l'eteroatomo ma danno reazioni di sostituzione sull'anello. Tutti i tre eterocicli sono più reattivi del benzene. Ordine di reattività: pirrolo > furano > tiofene >> benzene.



Si utilizzano condizioni più blande rispetto alle reazioni del benzene e si cerca di evitare condizioni acide per l'instabilità del pirrolo e del furano.

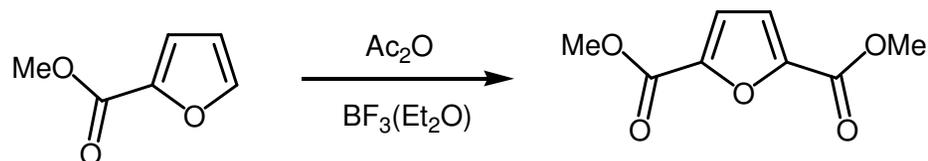
Composti Eterociclici Pentatomici

L'attacco avviene prevalentemente in posizione 2 (α). Il furano è l'eterociclo con il più elevato potere orientante.

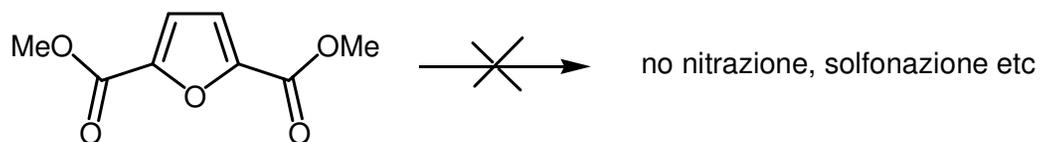


Composti Eterociclici Pentatomici

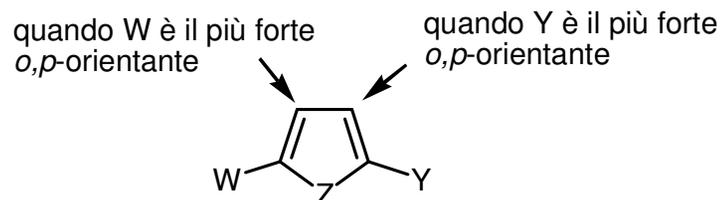
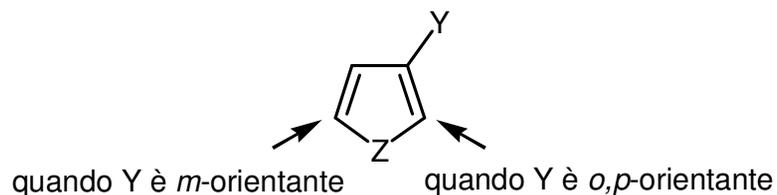
Se esiste una posizione α libera questa viene preferibilmente sostituita indipendentemente dall'effetto di orientazione di altri sostituenti presenti.



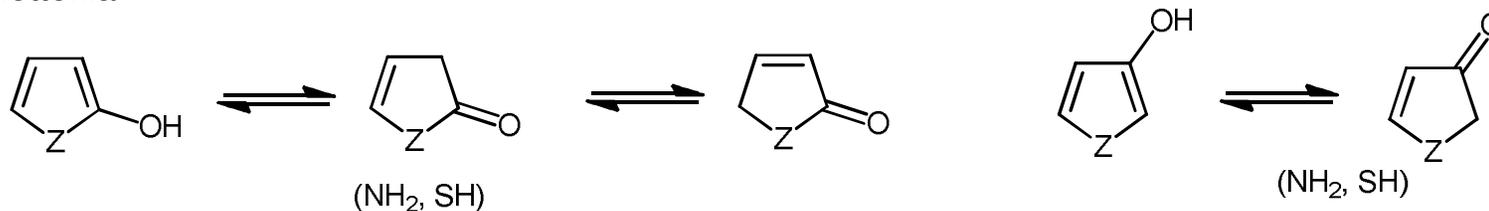
Due gruppi disattivanti in posizione α rendono quasi impossibile la terza sostituzione.



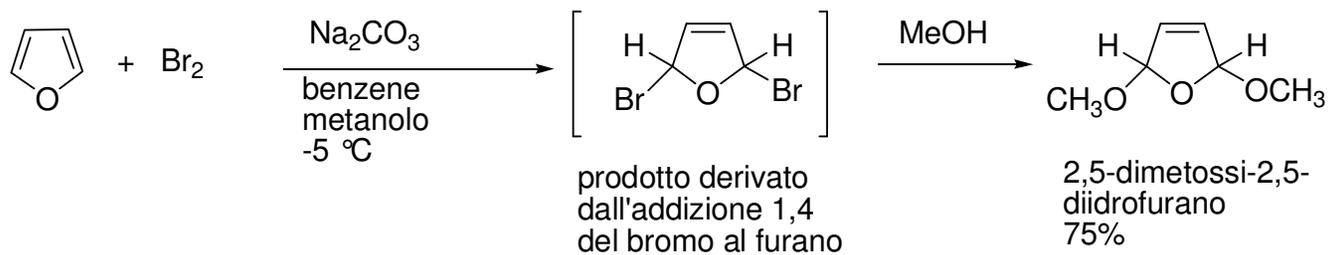
Negli altri casi si applicano le seguenti regole.



Sostituenti come idrossili, ammine e tioli danno luogo a tautomerie che deprimono la sostituzione elettrofila

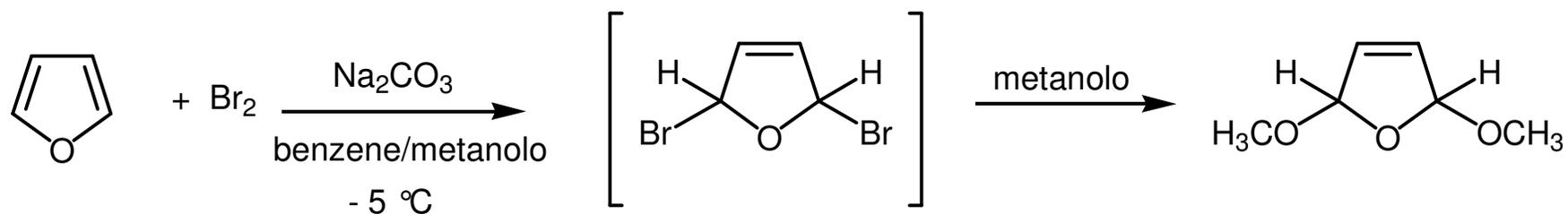


Composti Eterociclici Pentatomici

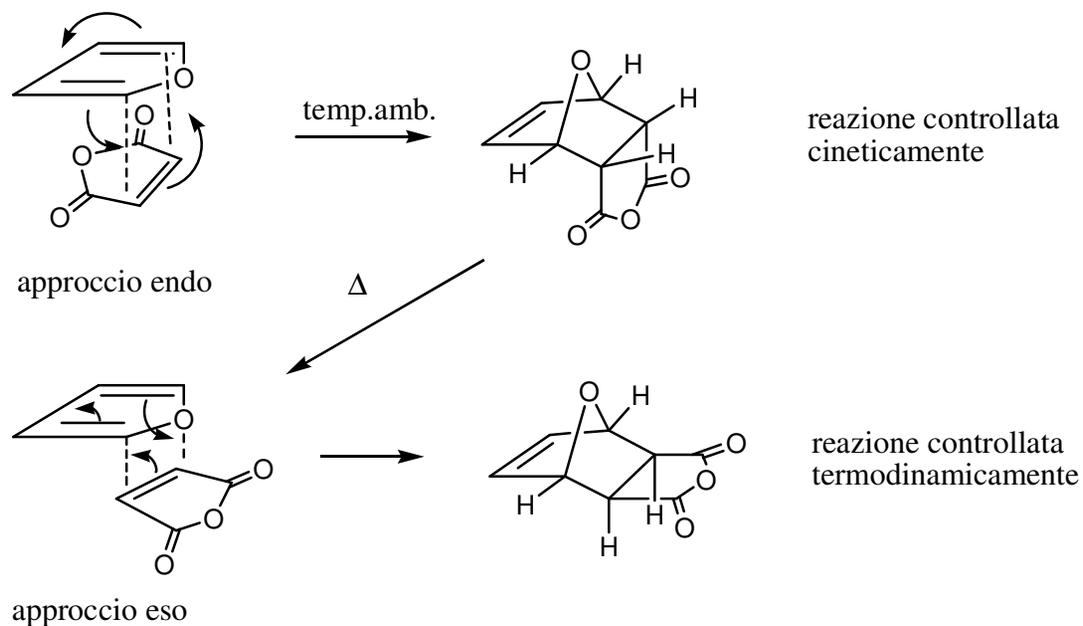


Composti Eterociclici Pentatomici

Con il *furano* si possono osservare anche reazioni di *addizione*

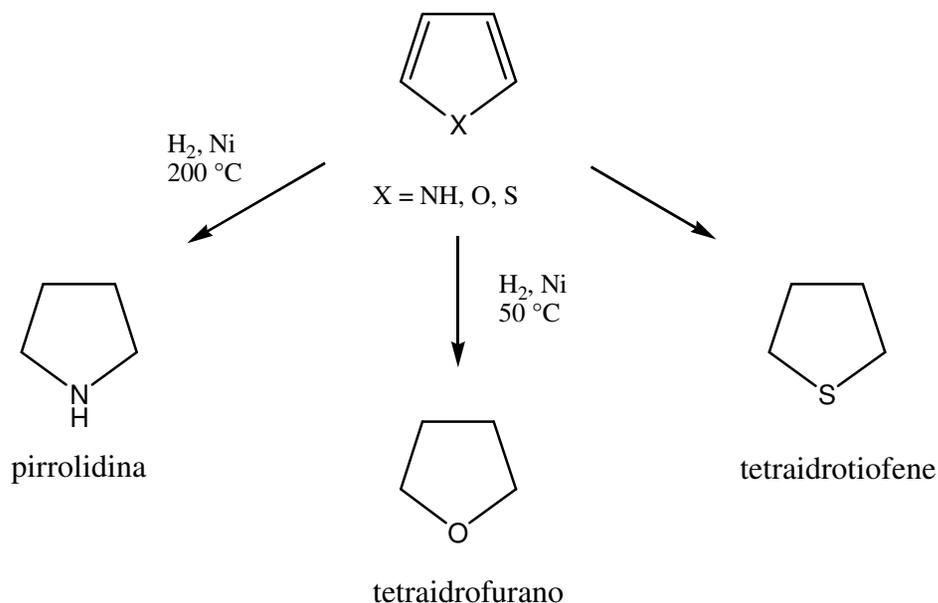


o reazioni di *cicloaddizione di Diels-Alder*



Composti Eterociclici Pentatomici

L' idrogenazione catalitica degli eterocicli pentatomici aromatici è più facile di quella del benzene e porta ai corrispondenti eterocicli saturi

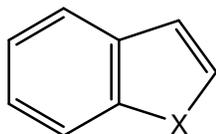


L'idrogenazione del tiofene è poco utilizzata perché avvelena il catalizzatore. Il tetraidrotiofene viene preferibilmente preparato per reazione del 1,4-dibromobutano con Na_2S .

Gli eterocicli saturi hanno le proprietà chimiche e la reattività di ammine, eteri e solfuri alifatici. Ad esempio l'ossidazione del tetraidrotiofene porta a solfossido e a solfone (detto solfolano e utilizzato come solvente altobollente).

Composti Eterociclici Pentatomici

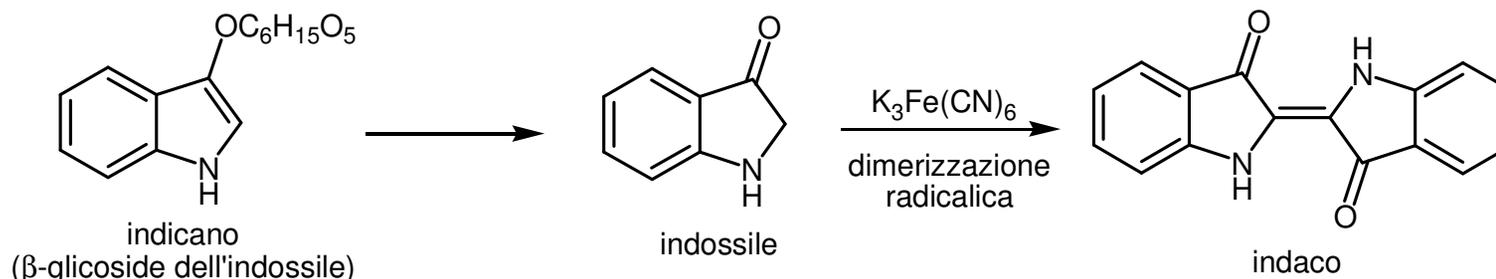
I benzoderivati



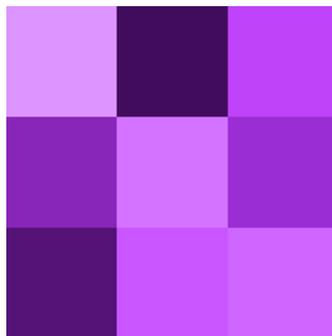
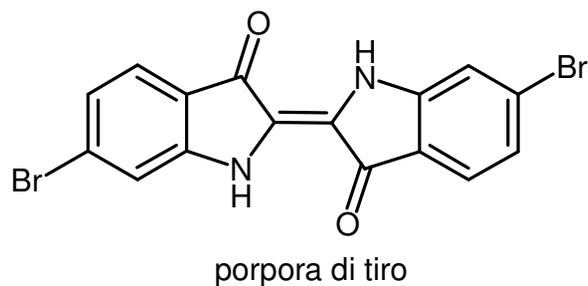
X = NH: benzo[b]pirrolo o **INDOLO** $E_{\text{ris}} : 51 \text{ Kcal mole}^{-1}$
X = O: benzo[b]furano o **CUMARONE**
X = S: benzo[b]tiofene

Sono noti anche i benzo[c]derivati

L'indolo e i suoi derivati si trovano in molti prodotti naturali come ad esempio l'**indaco** e la **porpora di tiro**. L'indaco si ottiene per ossidazione dell'indossile che a sua volta è presente sotto forma di β -glicoside in alcune piante.

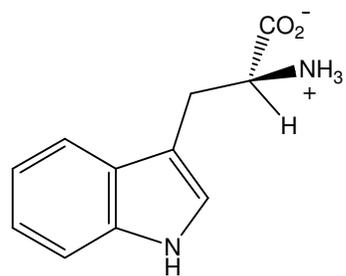


L'indaco è un colorante di origine vegetale, già noto in Asia 4000 anni fa: il suo nome deriva infatti dall'India, che ne era il principale produttore.

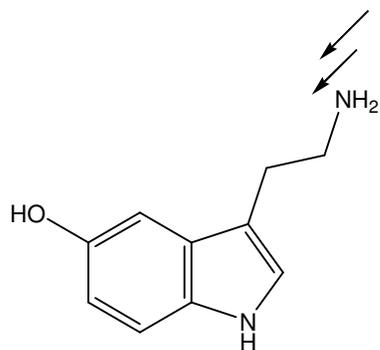


Composti Eterociclici Pentatomici

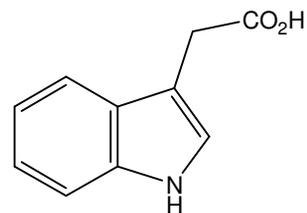
Altri esempi di derivati bioattivi dell'indolo



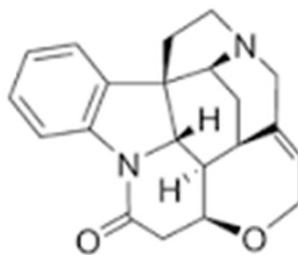
L-triptofano



serotonina o 5-idrossitriptamina
(ormone neurotrasmettitore)



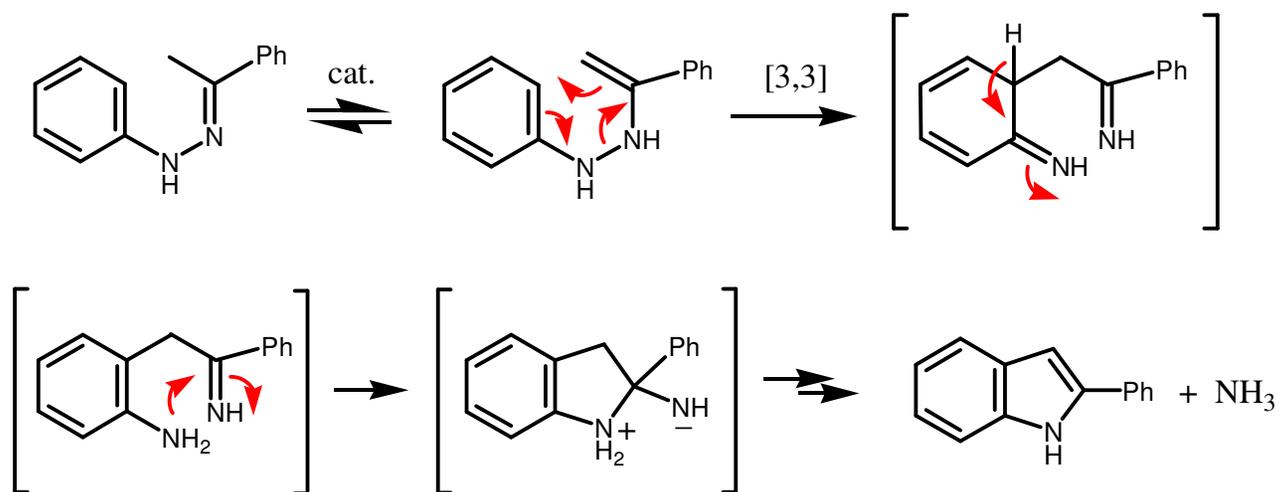
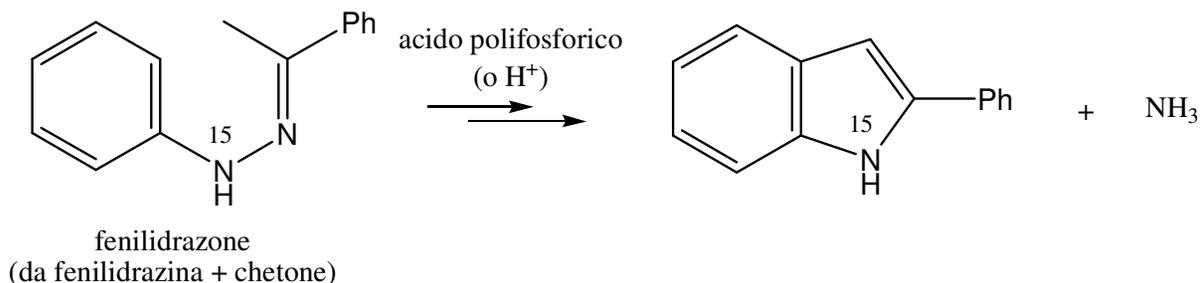
acido 3-indolacetico
(ormone vegetale)



stricnina

Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi indolica di Fischer: è il metodo più importante per ottenere derivati indolici

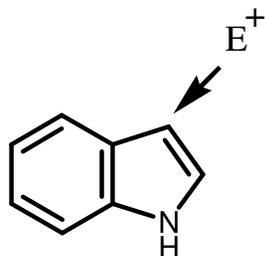


La reazione richiede catalisi acida (es. $ZnCl_2$, $HCl-H_2O$, H_2SO_4 e temp. di 100-200 °C).

Dal fenilidrazone dell'acido piruvico ($CH_3C(=O)COOH$) si ottiene il 2-carbossiindolo; la sua decarbossilazione, a caldo con base, dà l'indolo.

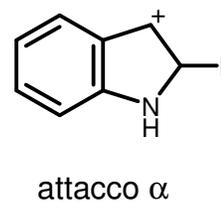
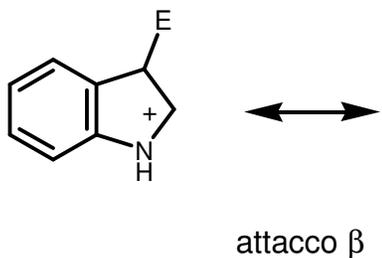
Composti Eterociclici Pentatomici

Reattività con elettrofili.



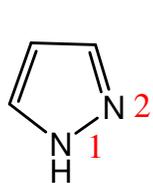
l'indolo subisce l'attacco in posizione β

Il benzotiofene subisce l'attacco sia in α che in β ; il benzofurano subisce invece esclusivamente attacco in α

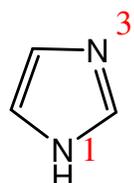


Composti Eterociclici Pentatomici

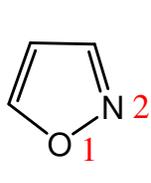
Composti eterociclici pentatomici a due o più eteroatomi



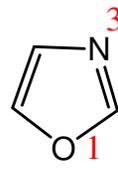
pirazolo



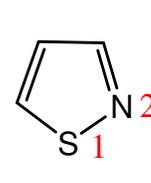
imidazolo



isossazolo



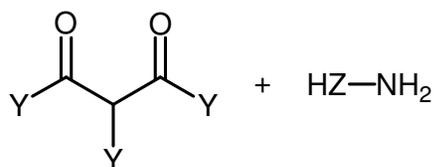
ossazolo



isotiazolo

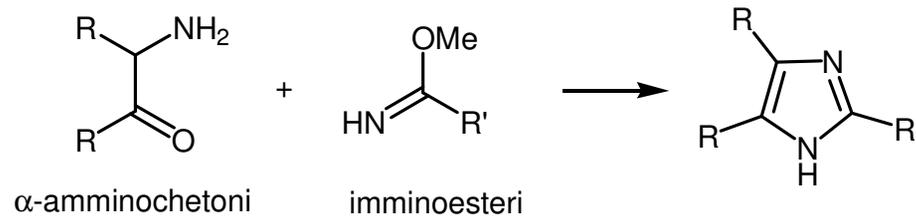
Sintesi

eterocicli 1,2



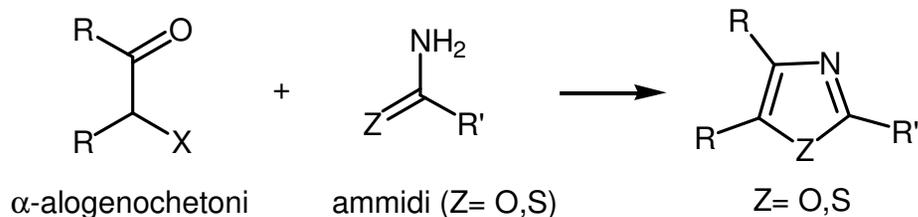
1,3-dichetoni

eterocicli 1,3



α -amminochetoni

imminoesteri



α -alogenochetoni

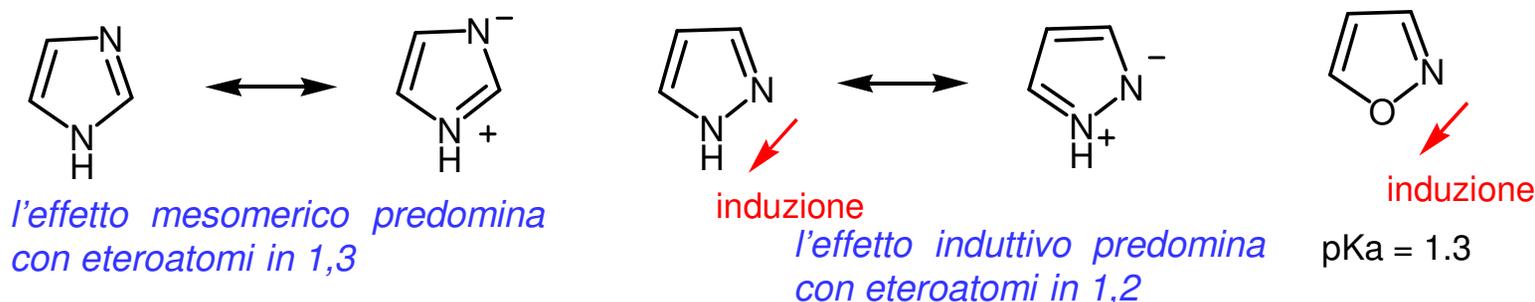
ammidi (Z= O,S)

Z= O,S

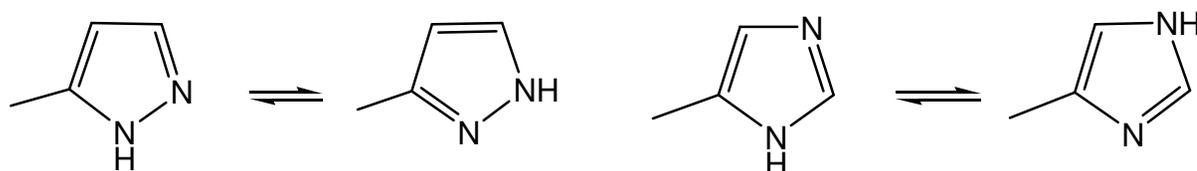
Composti Eterociclici Pentatomici

	Pirazolo	Imidazolo	
E_{ris} (kcalmole ⁻¹)	27	13	NH_2OH pK _a 6,0
p.eb. (p.amb.)	187 °C	256 °C	NH_2NH_2 pK _a 8,0
pK _a	2.5	7.0	NH_3 pK _a 9,5

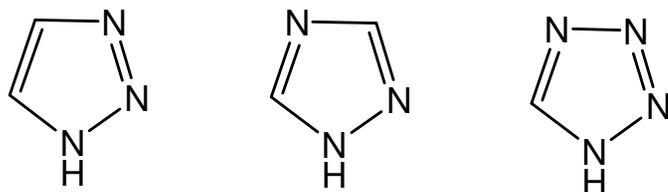
L'imidazolo è un più basico del pirazolo per un effetto di compensazione tra fattori di risonanza e di induzione.



- La tautomeria nel pirazolo e nell'imidazolo



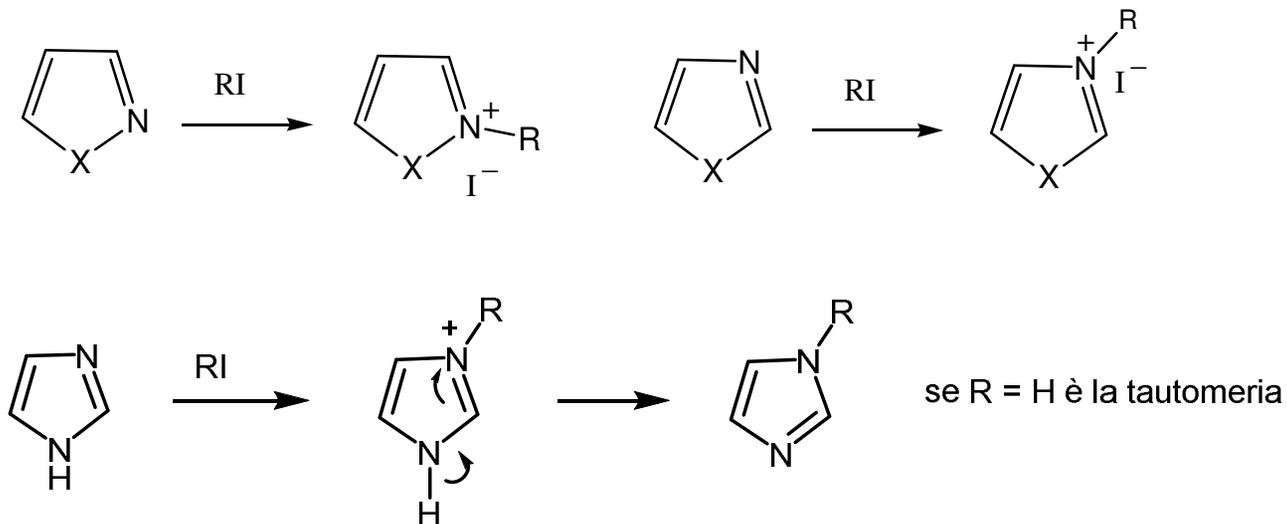
- Sono noti anche *tri-* e *tetrazoli*; anche in questi casi sono presenti forme tautomere



Composti Eterociclici Pentatomici

Reattività degli azoli

1. L'aza gruppo può essere alchilato



2. La S_EAr è meno facile che nel pirrolo e congeneri; in genere, la posizione reattiva è il C4
Ad es. l'imidazolo può essere nitrato, solfonato e bromurato.