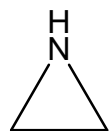


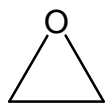
Composti Eterociclici

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.

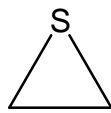
Esempi di eterocicli alifatici saturi e insaturi:



aziridina



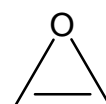
ossirano



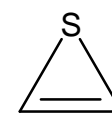
tiirano



1-azirina

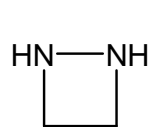


ossirene

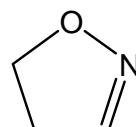


tiirene

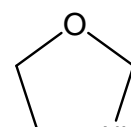
Sono noti numerosi altri eterocicli anche con più di un eteroatomo



diazetidina

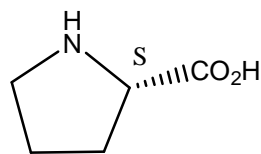


2-isossazolina

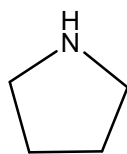


ossazolidina

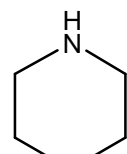
I composti eterociclici sono ampiamente presenti fra le sostanze naturali, essenziali per il metabolismo cellulare. Sono molto numerosi i prodotti di sintesi, determinanti per l'attività industriale, e in particolare per quella relativa alla cura e alla tutela della salute.



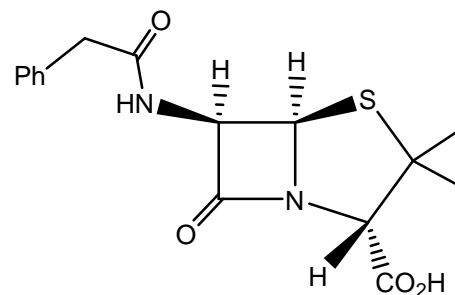
L - prolina



pirrolidina



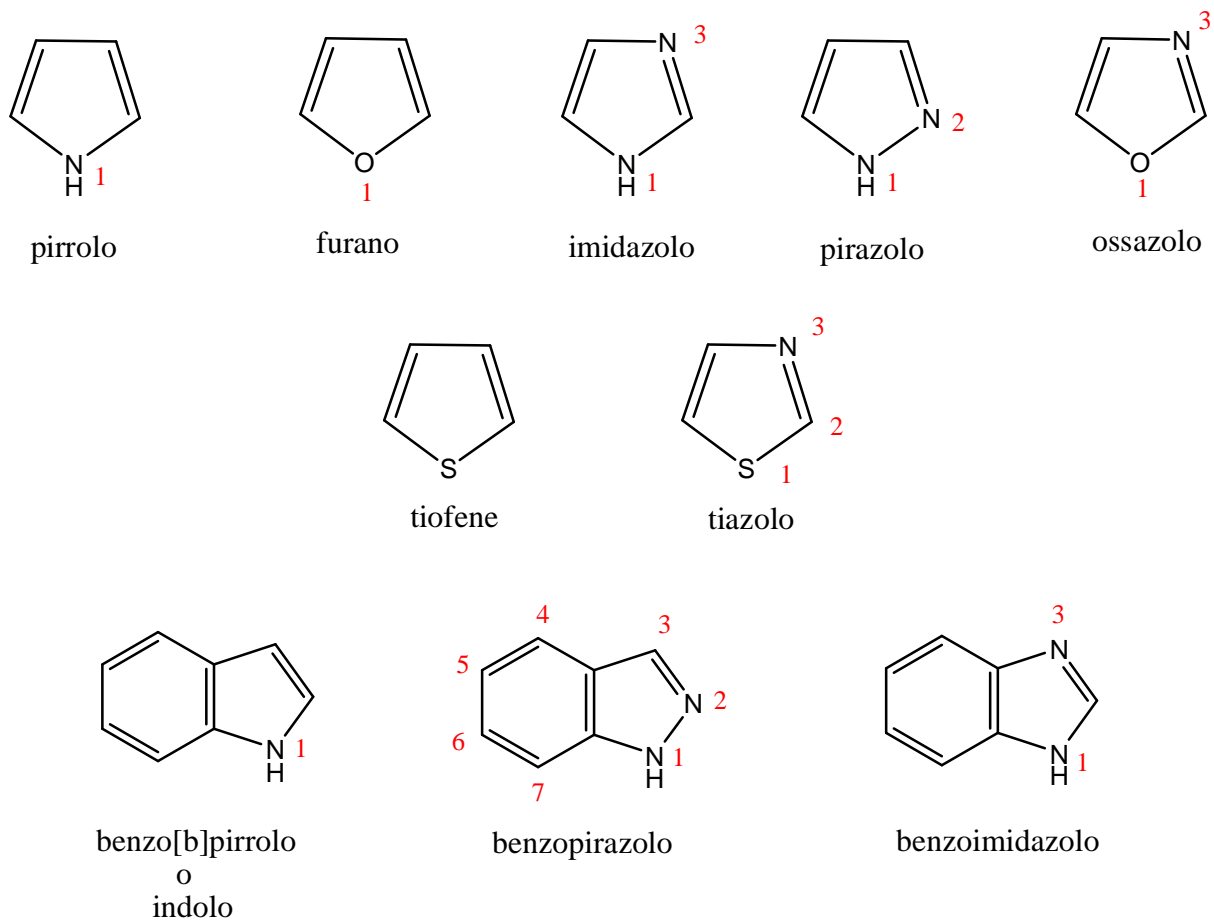
piperidina



penicillina

Composti Eterociclici

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



in presenza di eteroatomi diversi, nel nome e numerazione si segue l'ordine O, S, N.

Composti Eterociclici

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

in presenza di eteroatomi diversi, nel nome e numerazione **si segue l'ordine O, S, N.**

Composti Eterociclici

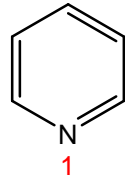
Table B2 - steam

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

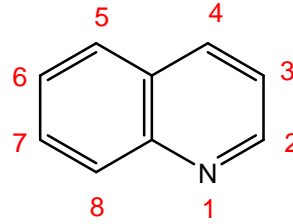
- ◆ In un composto eterociclico a parità di altri elementi, la numerazione inizia da un eteroatomo saturo piuttosto che da un eteroatomo insaturo.
- ◆ Per composti eterociclici condensati o fusi i lati dell'anello eterociclico sono indicati con lettere a, b, c, ecc. a partire dall'atomo con il numero 1.

Composti Eterociclici

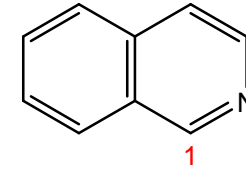
Alcuni esempi di eterocicli aromatici esatomici isolati o condensati.
(NB: regola di Huckel ($4n + 2$) elettroni π con $n = 1, 2$, ecc.)



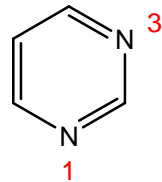
piridina



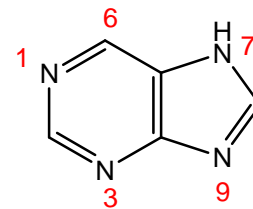
benzo[b]piridina
o
chinolina



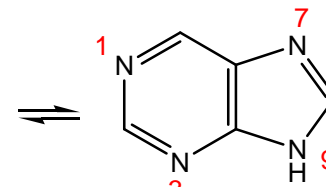
benzo[c]piridina
o
isochinolina



pirimidina

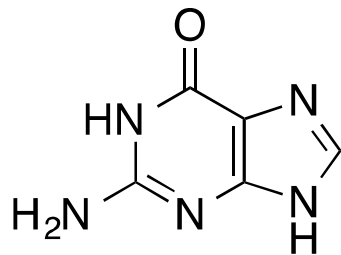


7H-purina

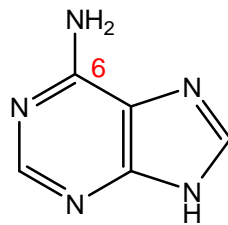


9H-purina

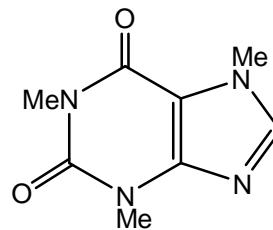
Alcuni esempi di purine naturali:



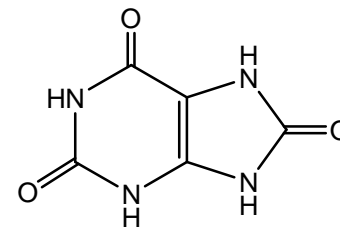
guanina



9H-adenina o
6-NH₂-purina



caffeina

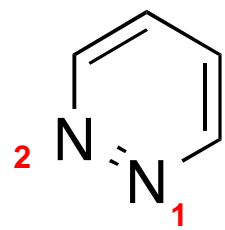
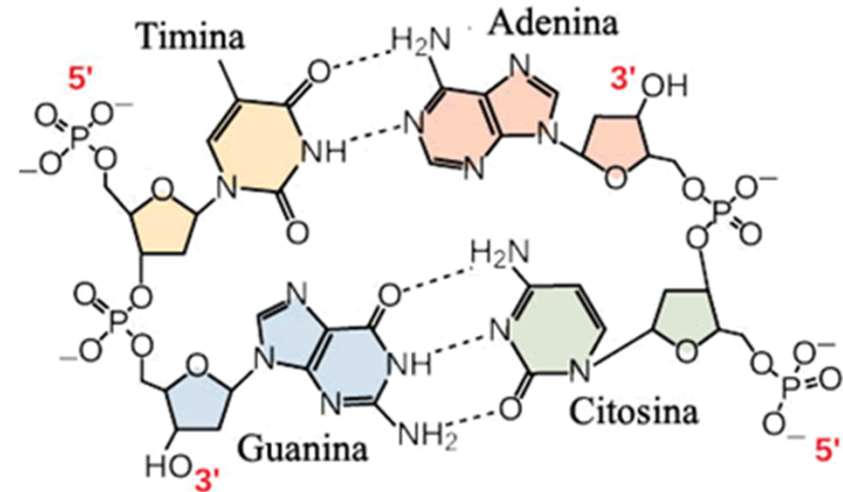
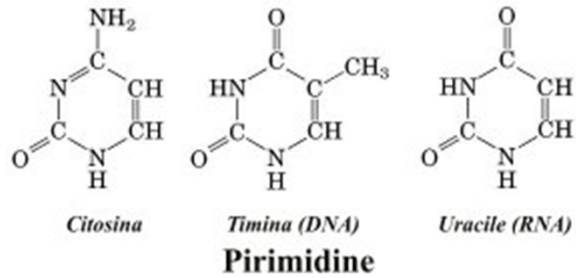


acido urico

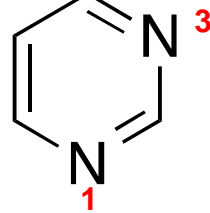
le **purine** sono i composti eterociclici
contenenti azoto più abbondanti in natura

Composti Eterociclici

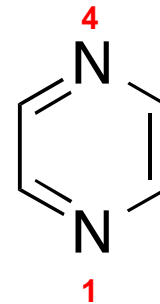
Esempi di pirimidine in natura



piridazina



pirimidina

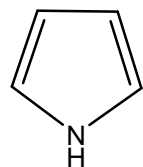


pirazina

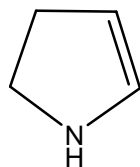
Composti Eterociclici

Esempi di eterocicli a diverso grado di insaturazione

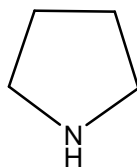
Energia di risonanza (kcal/mol) di alcuni composti eterociclici aromatici, determinate dal calore di combustione.



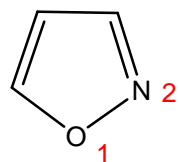
pirrolo



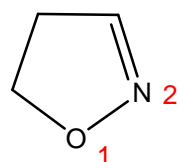
2-pirrolina



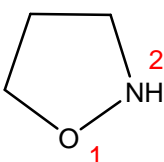
pirrolidina



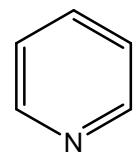
isosazolo



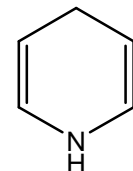
2-isosazolina



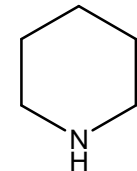
isosazolidina



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

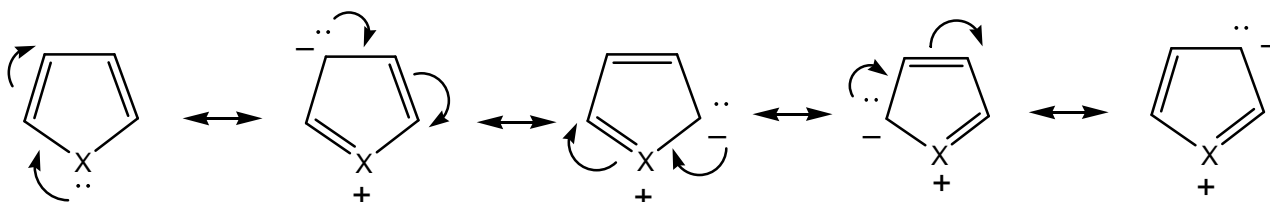
Composti Eterociclici Pentatomici

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



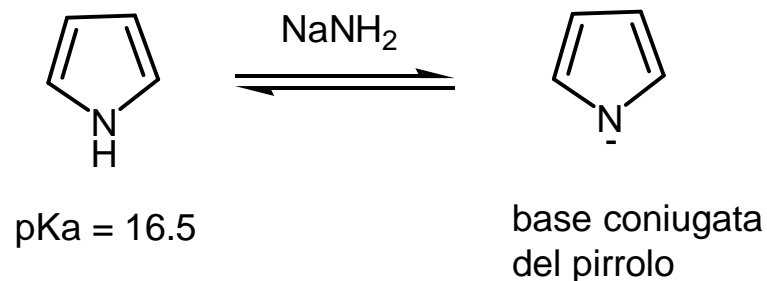
E_{rison} : ciclopentadienilcarbanione 42 kcal/mole; pirrolo: 22 kcal/mole; furano: 18 kcal/mole; tiofene: 29 kcal/mole.

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

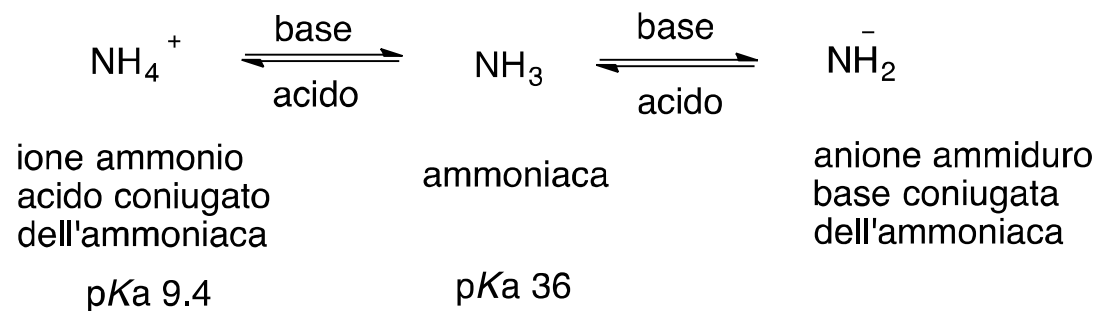
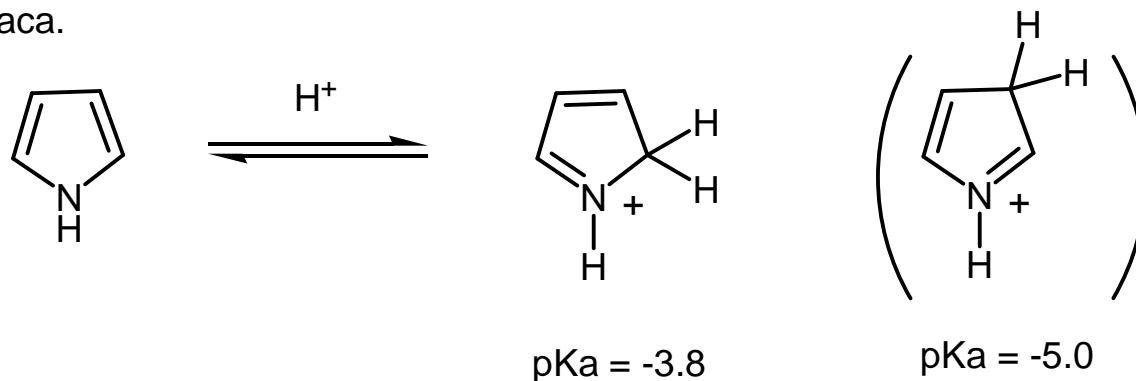
Il pirrolo e il furano sono molto instabili in ambiente acido. Il primo forma polimeri chiamati "neri di pirrolo" attraverso un processo di polimerizzazione cationica.

Composti Eterociclici Pentatomici

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



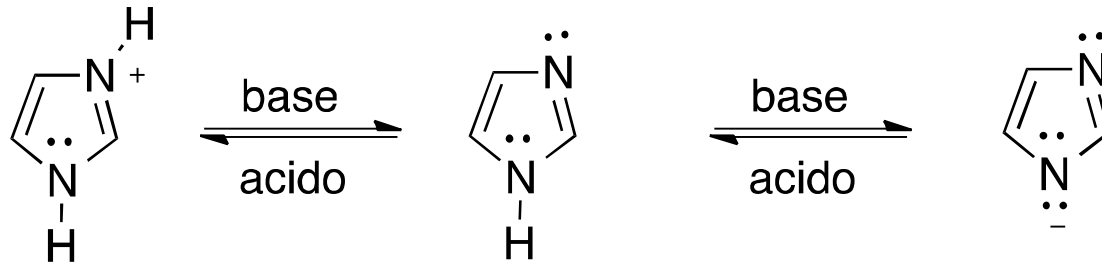
In ambiente acido si protona sull'anello e non sull'azoto, basicità scarsa, ma acido più forte dell'ammoniaca.



Composti Eterociclici

imidazolo

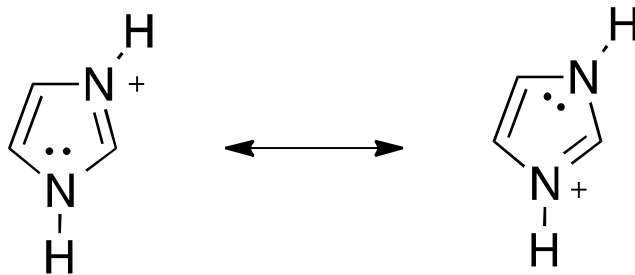
base più forte del pirrolo, ed è un acido



acido coniugato
dell'imidazolo
pKa 6.95

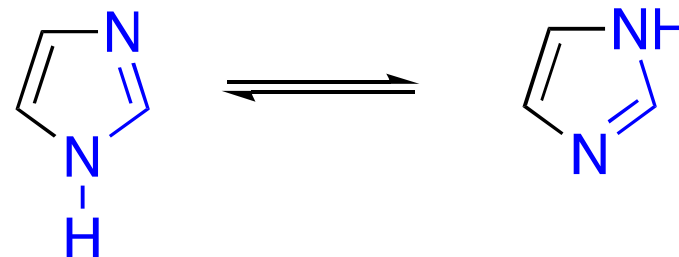
imidazolo
pKa 14.5

base coniugata
dell'imidazolo



strutture di risonanza dell'acido
coniugato dell'imidazolo

tautomeria cheto-enolica

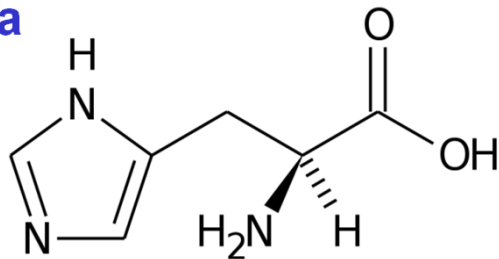


Composti Eterociclici

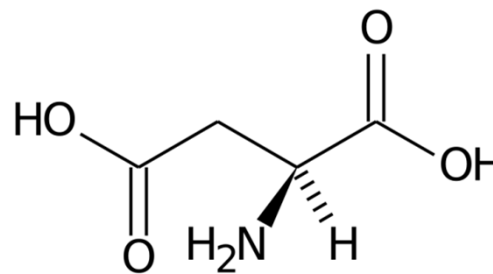
PROTEASI

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:

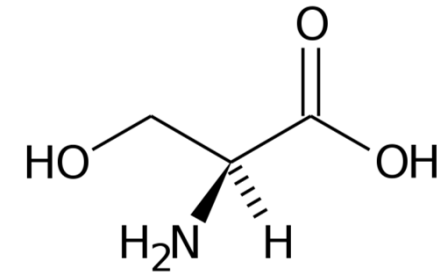
Acido aspartico,
Istidina e
Serina



istidina



acido aspartico

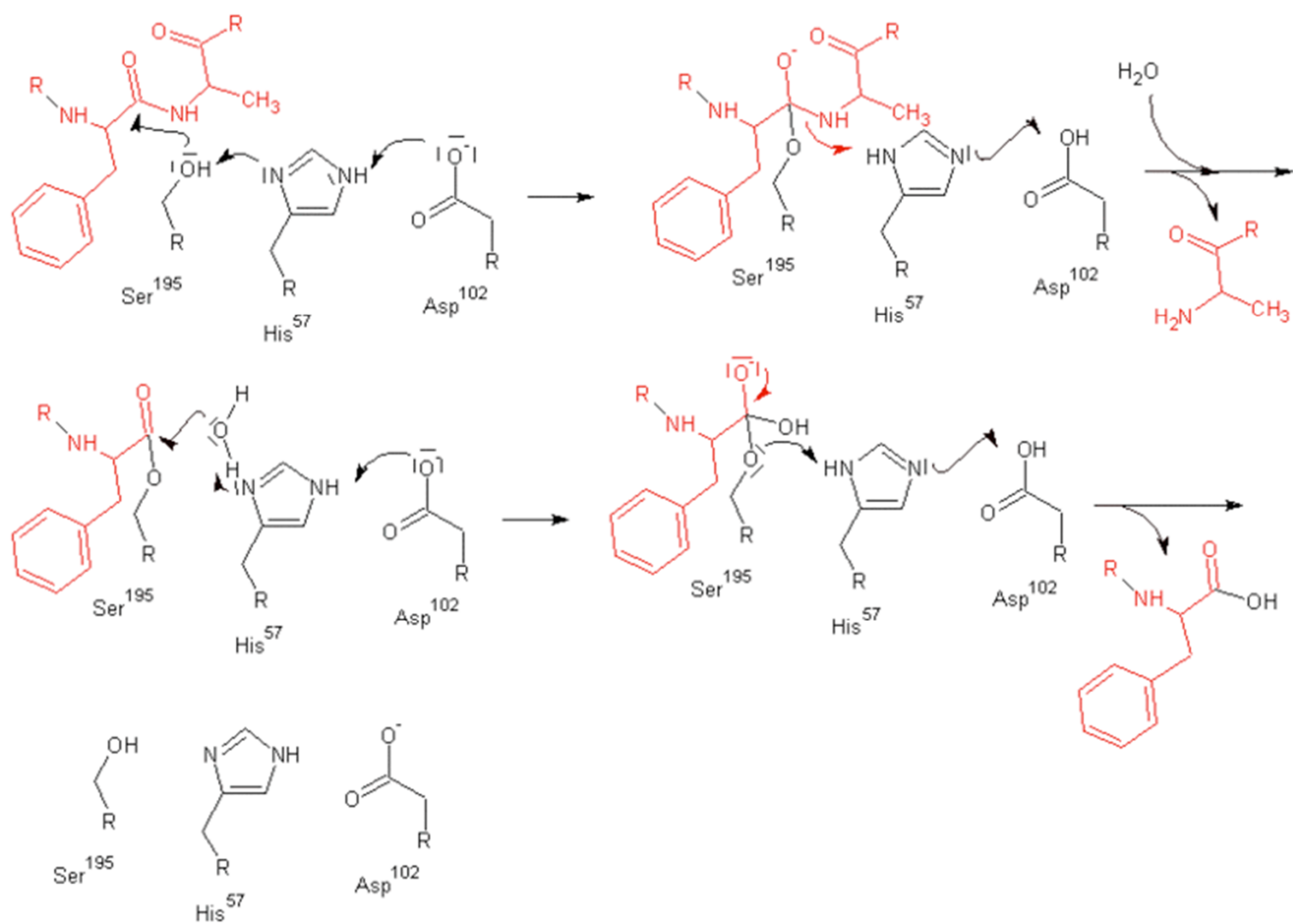


serina

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.

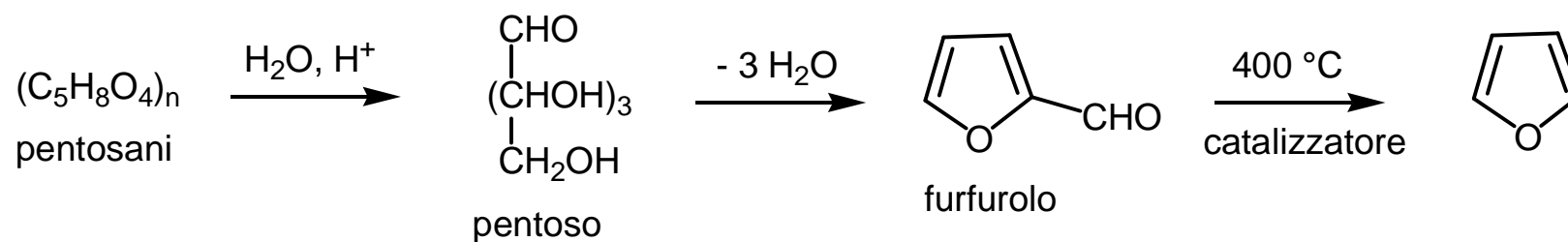
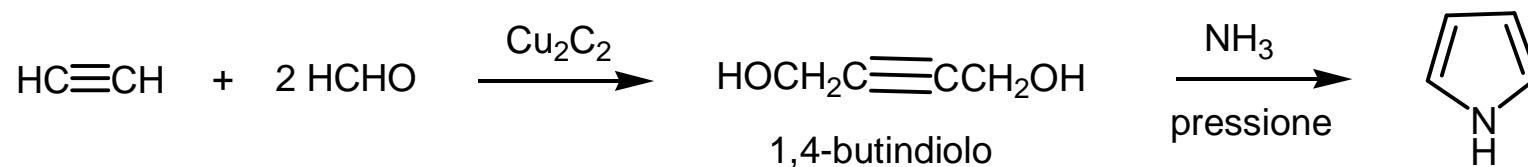
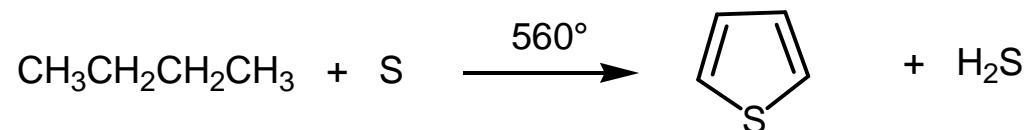
La reazione di idrolisi è termodinamicamente favorita, ma cinematicamente sarebbe troppo lenta.

Composti Eterociclici



Composti Eterociclici Pentatomici

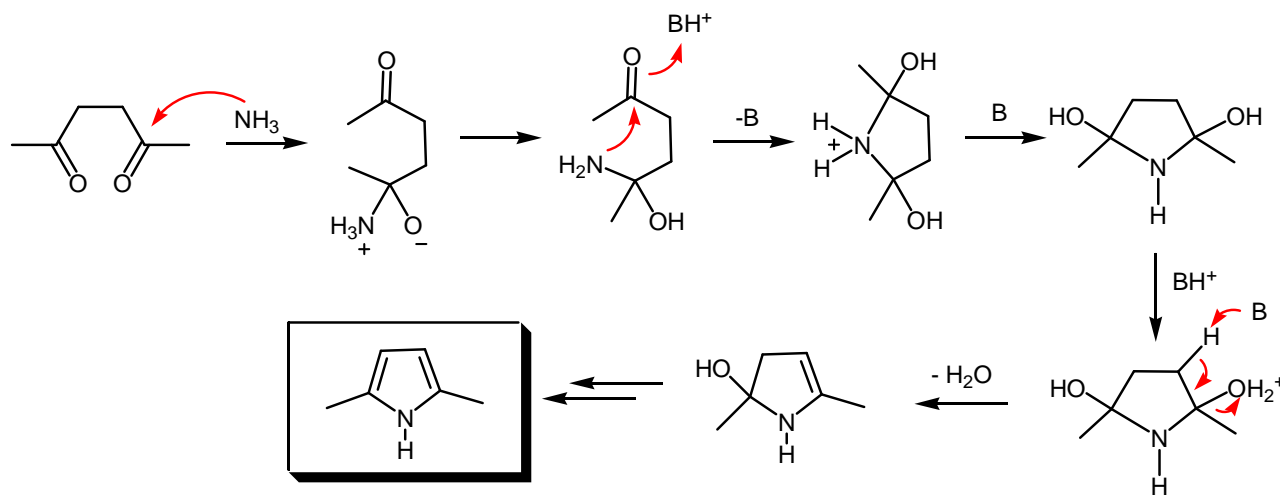
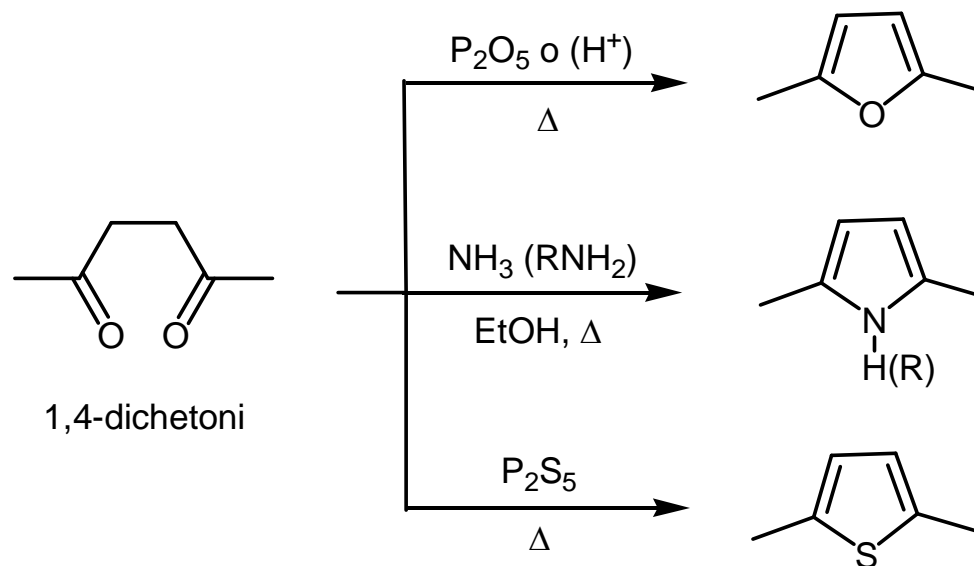
Il pirrolo e il tiofene si trovano in piccole quantità nel catrame di carbon fossile. Sono disponibili molte sintesi. Esempi di sintesi utilizzate nell'industria sono riportate di seguito.



I pentosani sono polipentosani che si ottengono da fonti vegetali.

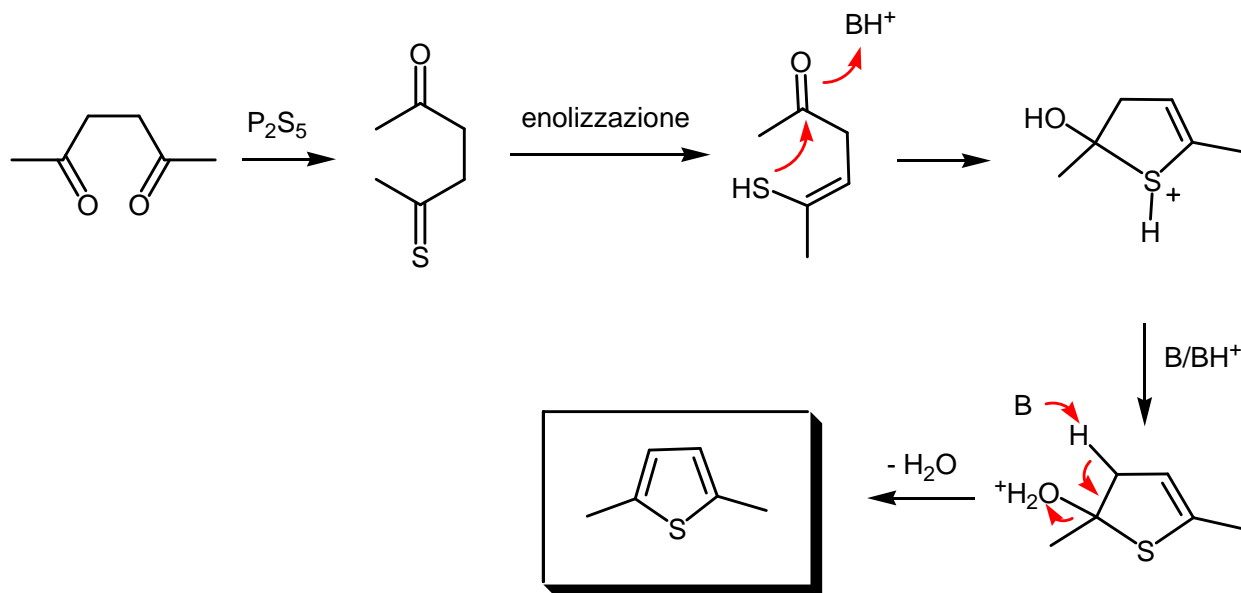
Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.

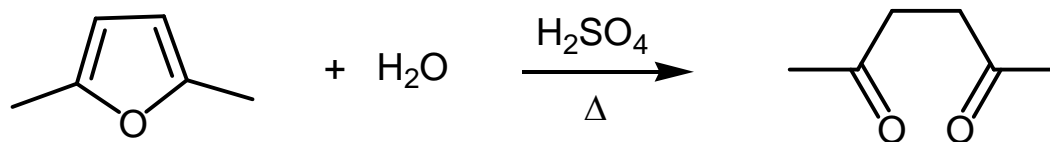


Con un meccanismo analogo si forma il furano.

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

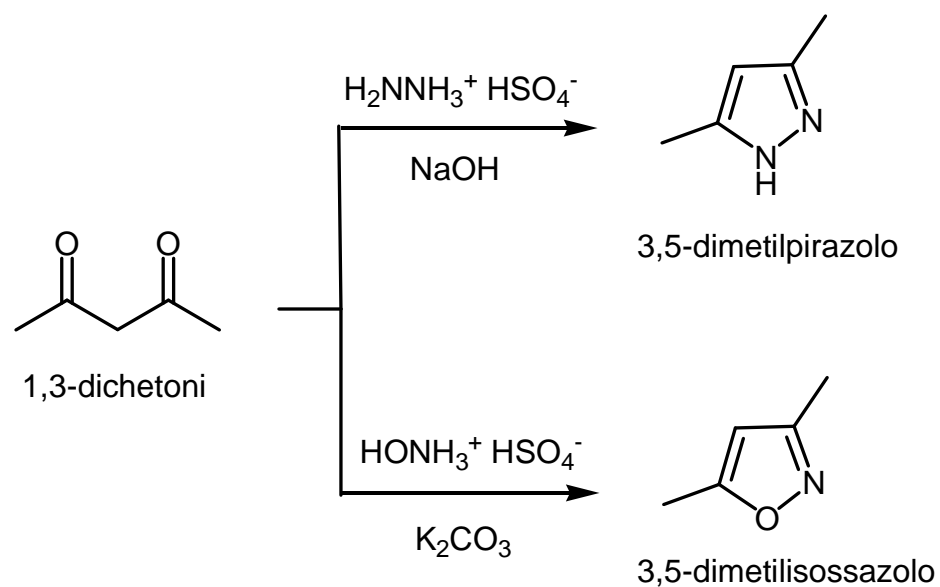
Composti Eterociclici

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.

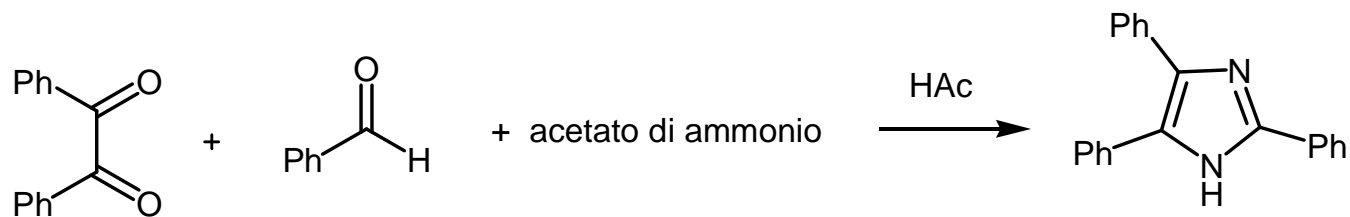


Composti Eterociclici Pentatomici

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

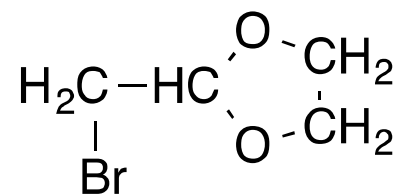
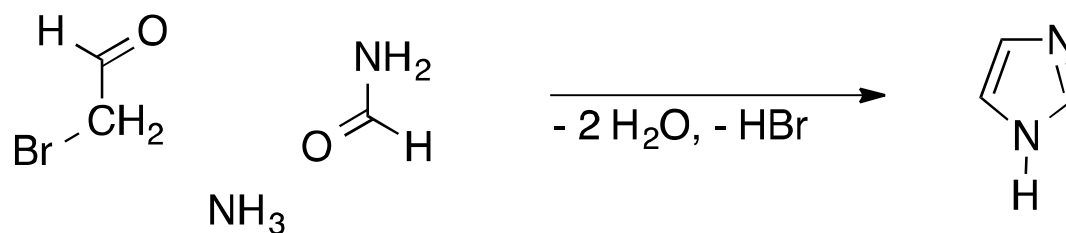


Gli **imidazoli** si preparano invece con sintesi del tipo illustrato.



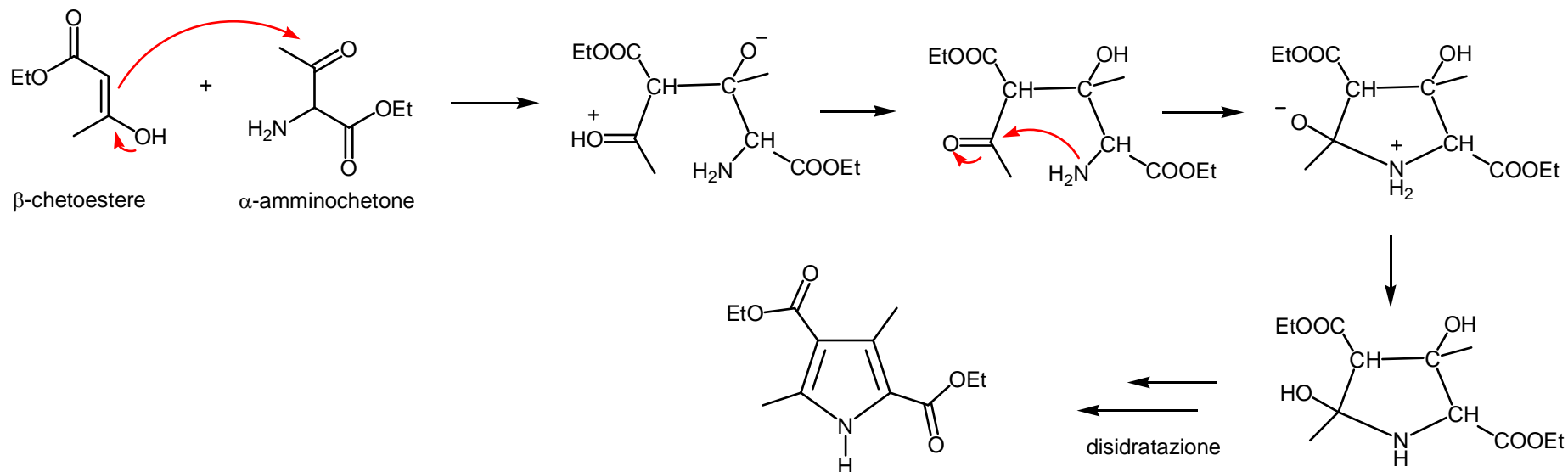
Composti Eterociclici

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

Sintesi pirrolica di Knorr.

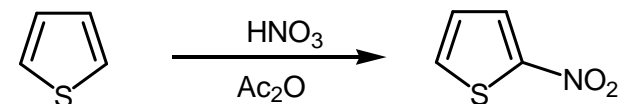
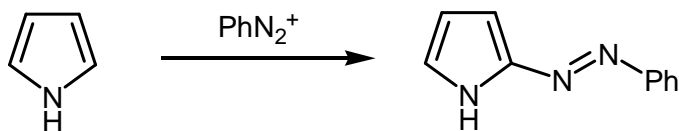
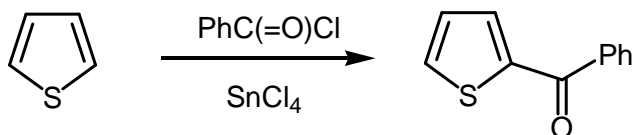
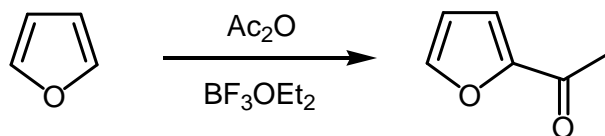
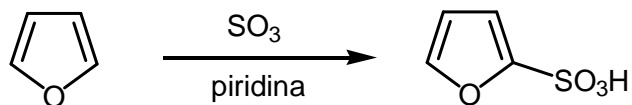


Al posto del β -chetoestere si può utilizzare un β -dichetone. La reazione sui chetoni semplici dà basse rese.

Composti Eterociclici Pentatomici - Reattività

Reattività - Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

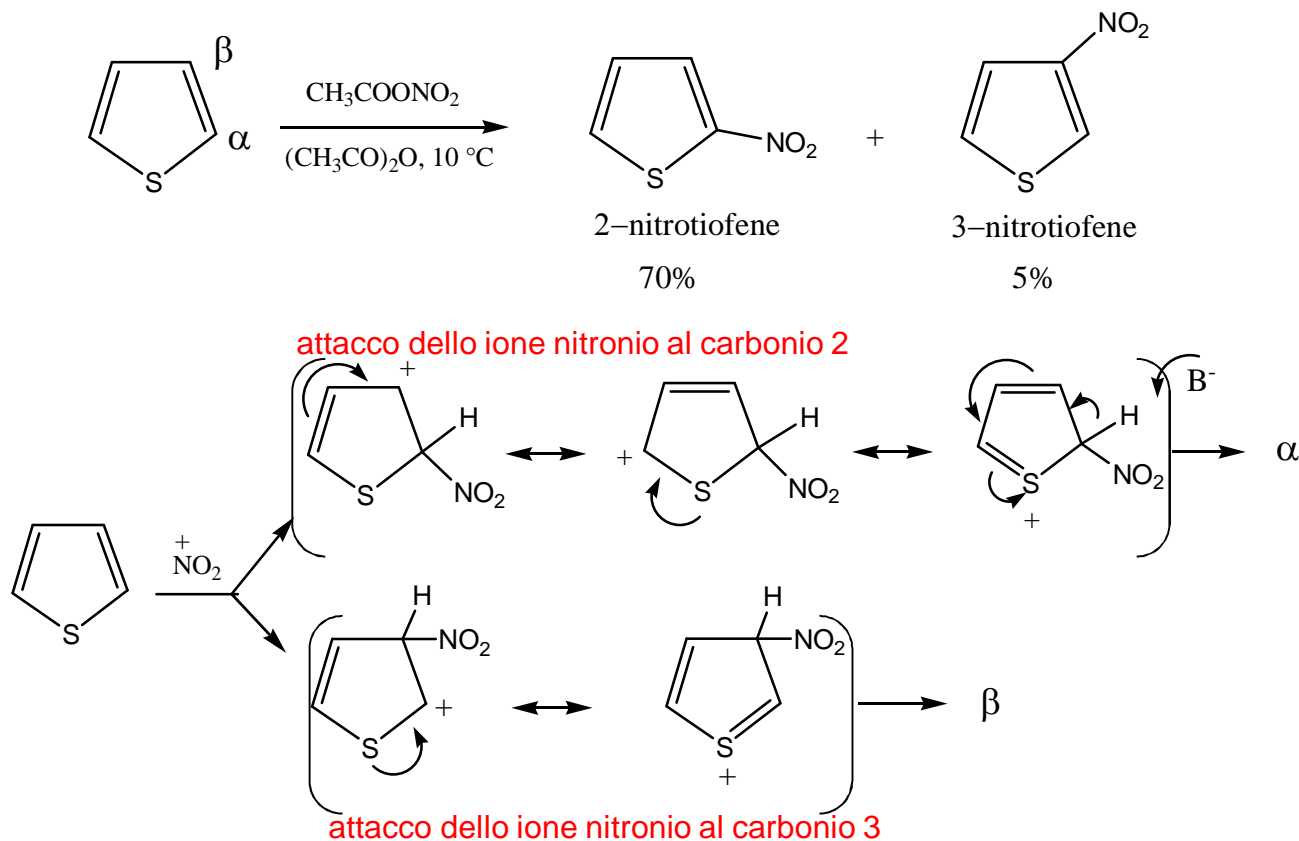
Reattivi elettrofili non attaccano l'eteroatomo ma danno reazioni di sostituzione sull'anello. Tutti e tre gli eterocicli sono più reattivi del benzene. Ordine di reattività: pirrolo > furano > tiofene >> benzene.



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

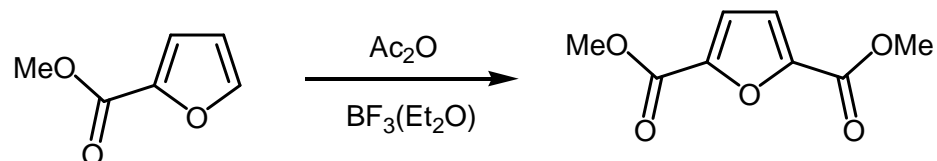
L'attacco avviene prevalentemente in posizione 2 (α). Il furano è l'eterociclo con il più elevato potere orientante.



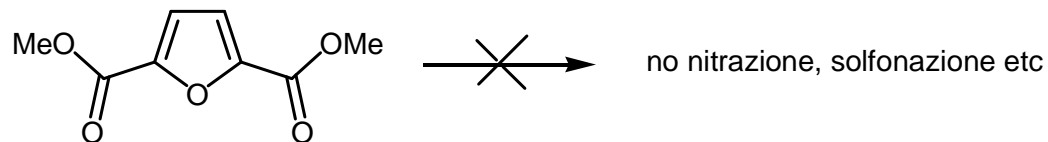
l'**acetil nitrato** si forma sciogliendo l'acido nitrico in anidride acetica. Essa disidrata l'acido nitrico formando lo ione nitronio.

Composti Eterociclici Pentatomici

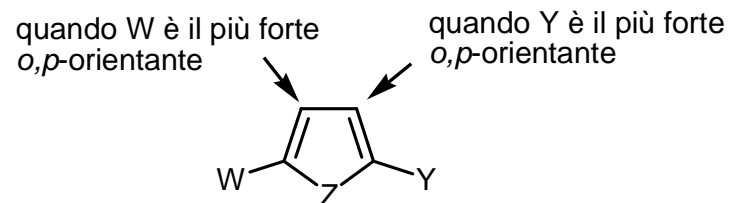
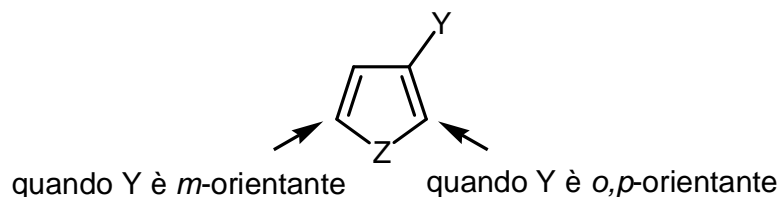
Se esiste una posizione α libera questa viene preferibilmente sostituita indipendentemente dall'effetto di orientazione di altri sostituenti presenti.



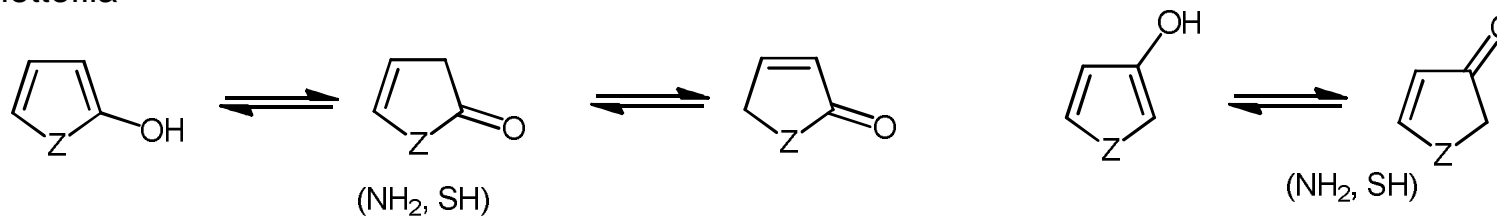
Due gruppi disattivanti in posizione α rendono quasi impossibile la terza sostituzione.



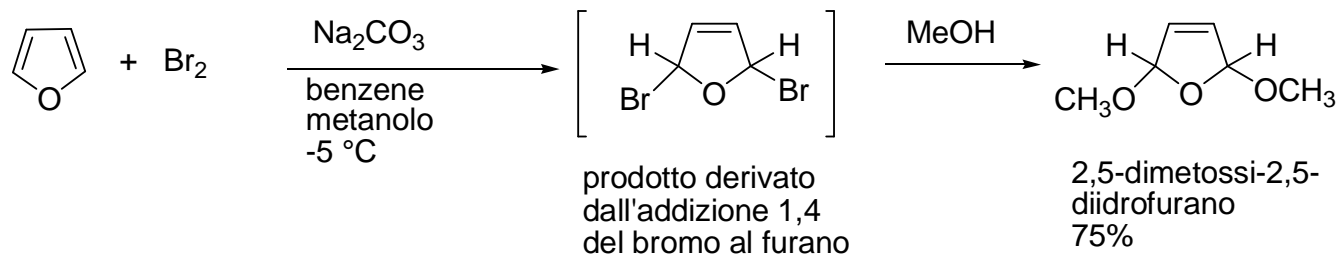
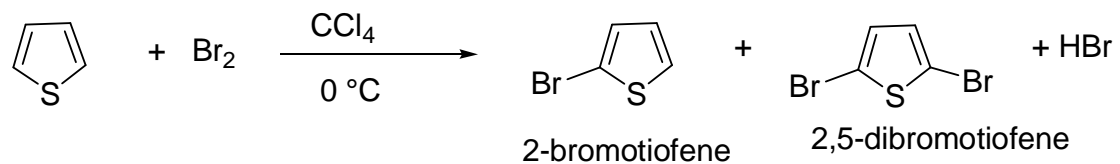
Negli altri casi si applicano le seguenti regole.



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

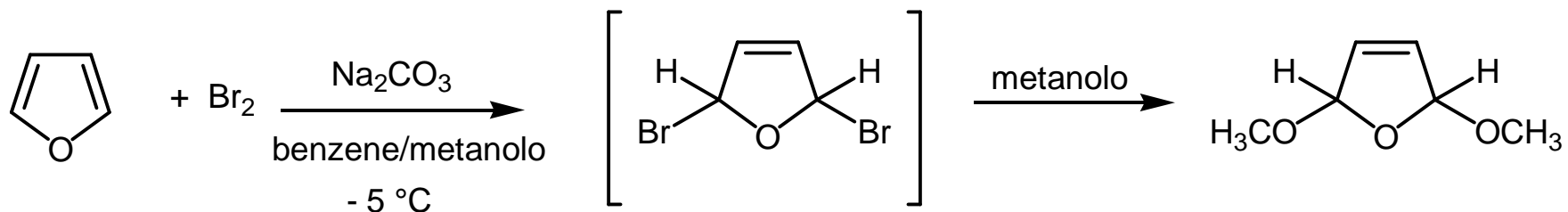


Composti Eterociclici Pentatomici

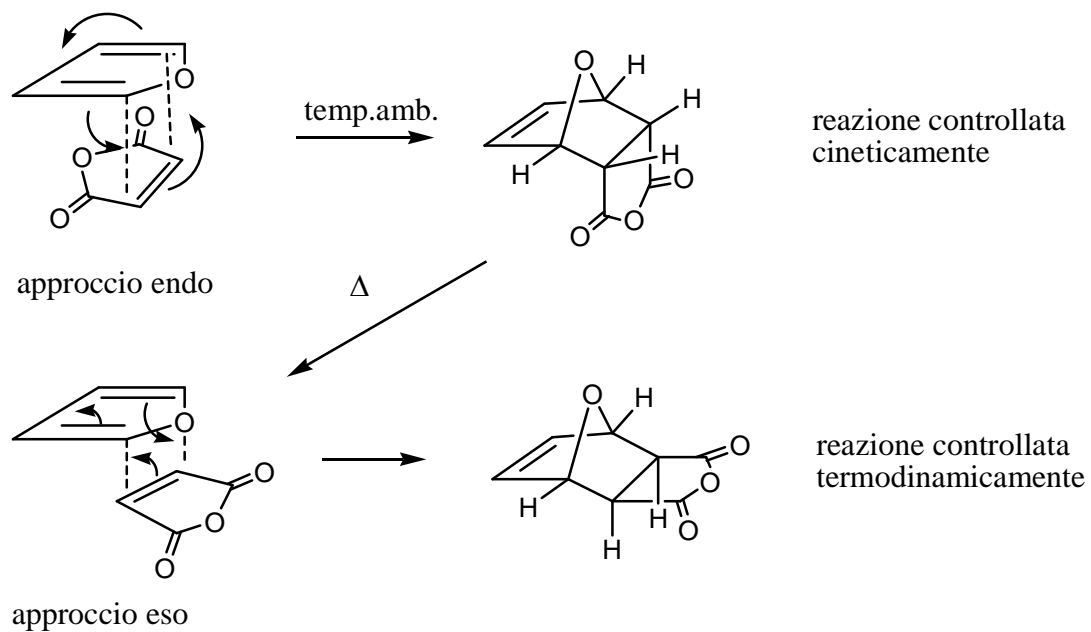


Composti Eterociclici Pentatomici

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

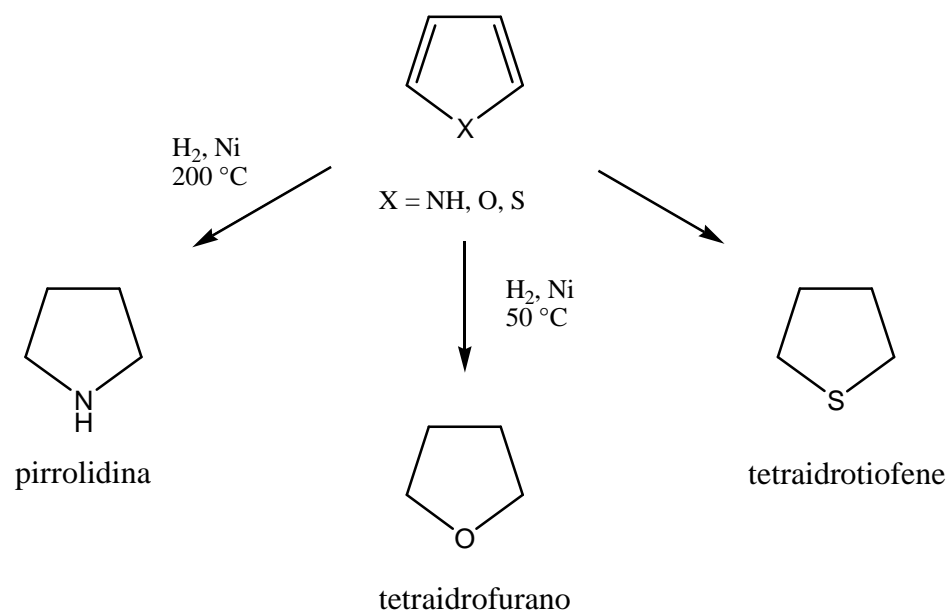


o reazioni di *cicloaddizione di Diels-Alder*



Composti Eterociclici Pentatomici

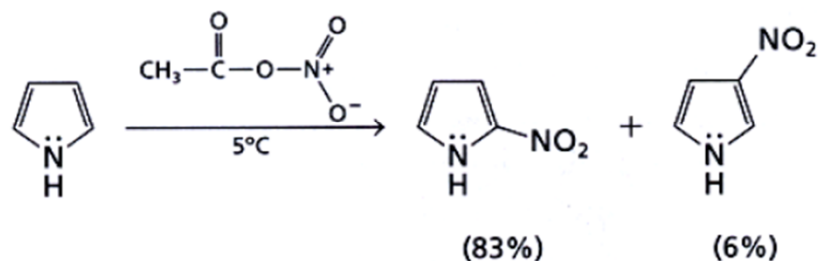
L' *idrogenazione catalitica* degli eterocicli pentatomici aromatici è più facile di quella del benzene e porta ai corrispondenti eterocicli saturi



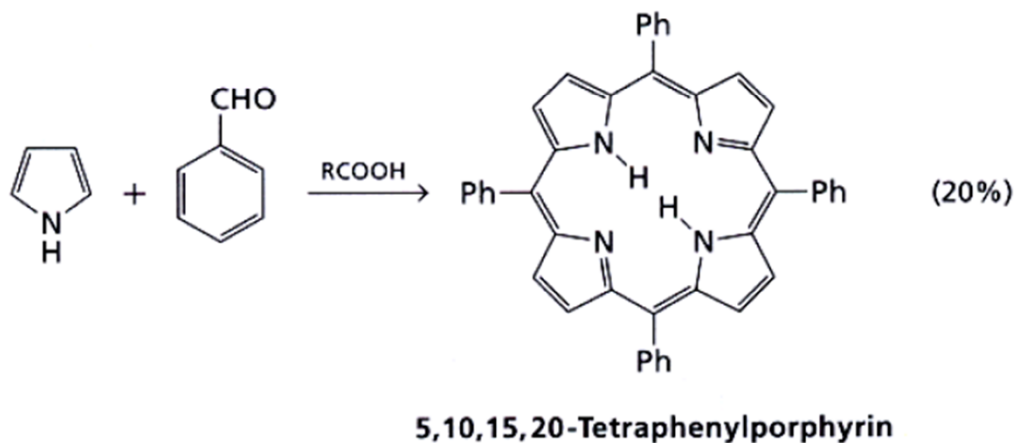
L' idrogenazione del tiofene è poco utilizzata perché avvelena il catalizzatore. Il tetraidrotiofene viene preferibilmente preparato per reazione del 1,4-dibromobutano con Na_2S .

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).

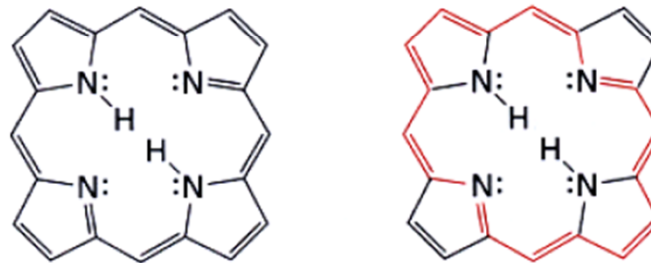
Le reazioni del pirrolo con reagenti elettrofili vengono complicate dalla sua instabilità in presenza di acidi minerali, che spesso portano a polimerizzazione. La nitrazione, ad esempio, viene effettuata in condizioni più blande utilizzando acetil nitrato.



Una delle applicazioni più interessanti delle addizioni elettrofile al pirrolo è la sintesi del nucleo porfirinico.

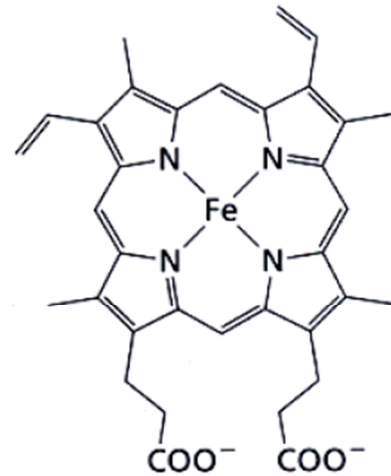


Il pirrolo gioca un ruolo fondamentale nei sistemi biologici che sono in grado di chelare i metalli quali le **porfirine** e le **clorine**: il sistema a base di queste strutture è la **porfina**, un sistema coniugato planare a 18 elettroni

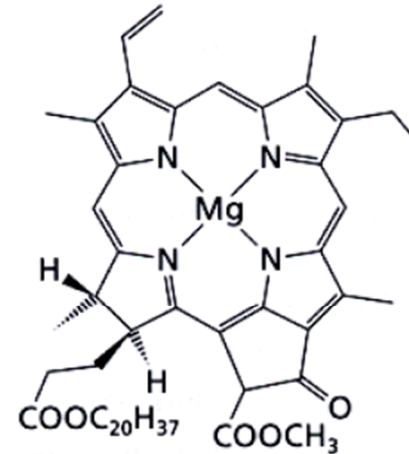


Porphine

Il complesso di ferro della protoporfirina IX, comunemente chiamata **eme**, è il sistema funzionale presente nell'emoglobina e nella mioglobina, usata dai mammiferi per il trasporto e accumulo di O_2 .



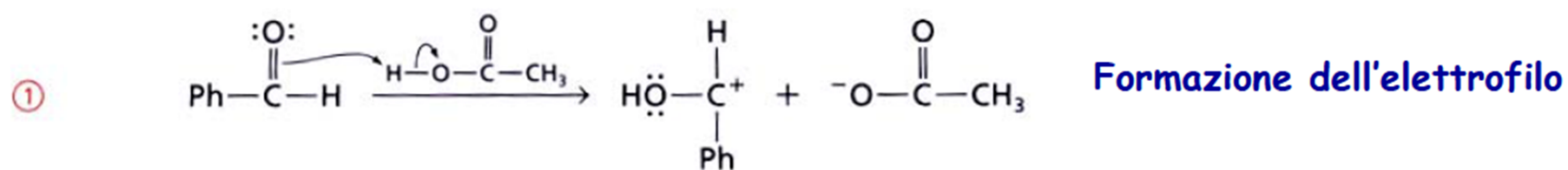
Heme
(Iron protoporphyrin IX)



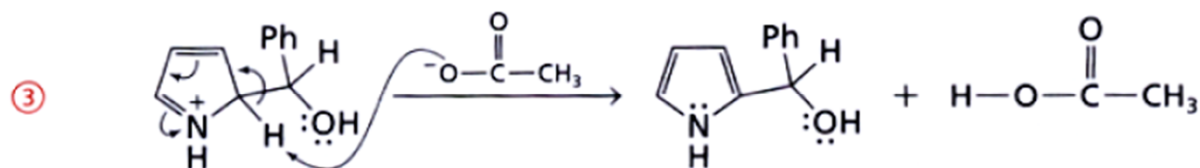
Chlorophyll a

La clorofilla ha un macrociclo dello stesso tipo chiamato clorina, nel quale un doppio legame di uno dei pirroli è stato ridotto. Il sistema rimane comunque aromatico.

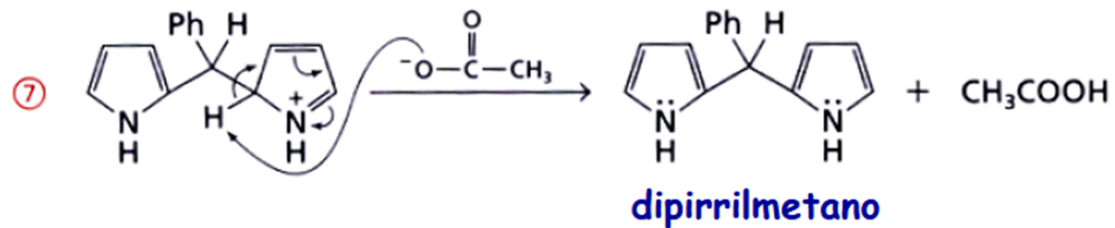
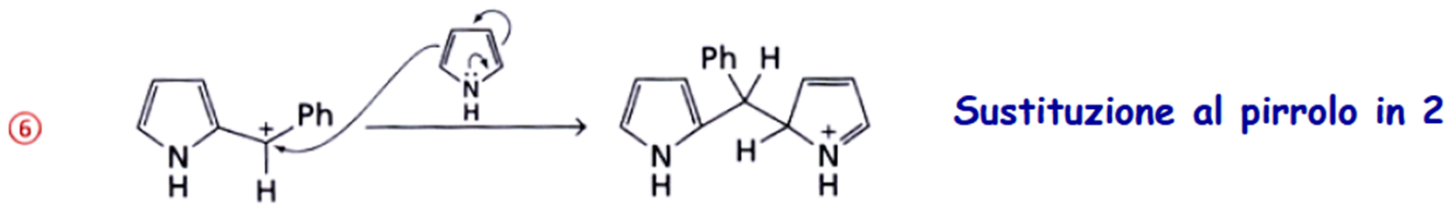
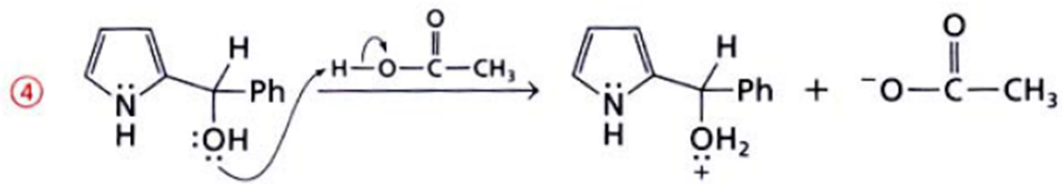
I passaggi fondamentali sono i seguenti:



Sostituzione al pirrolo in 2

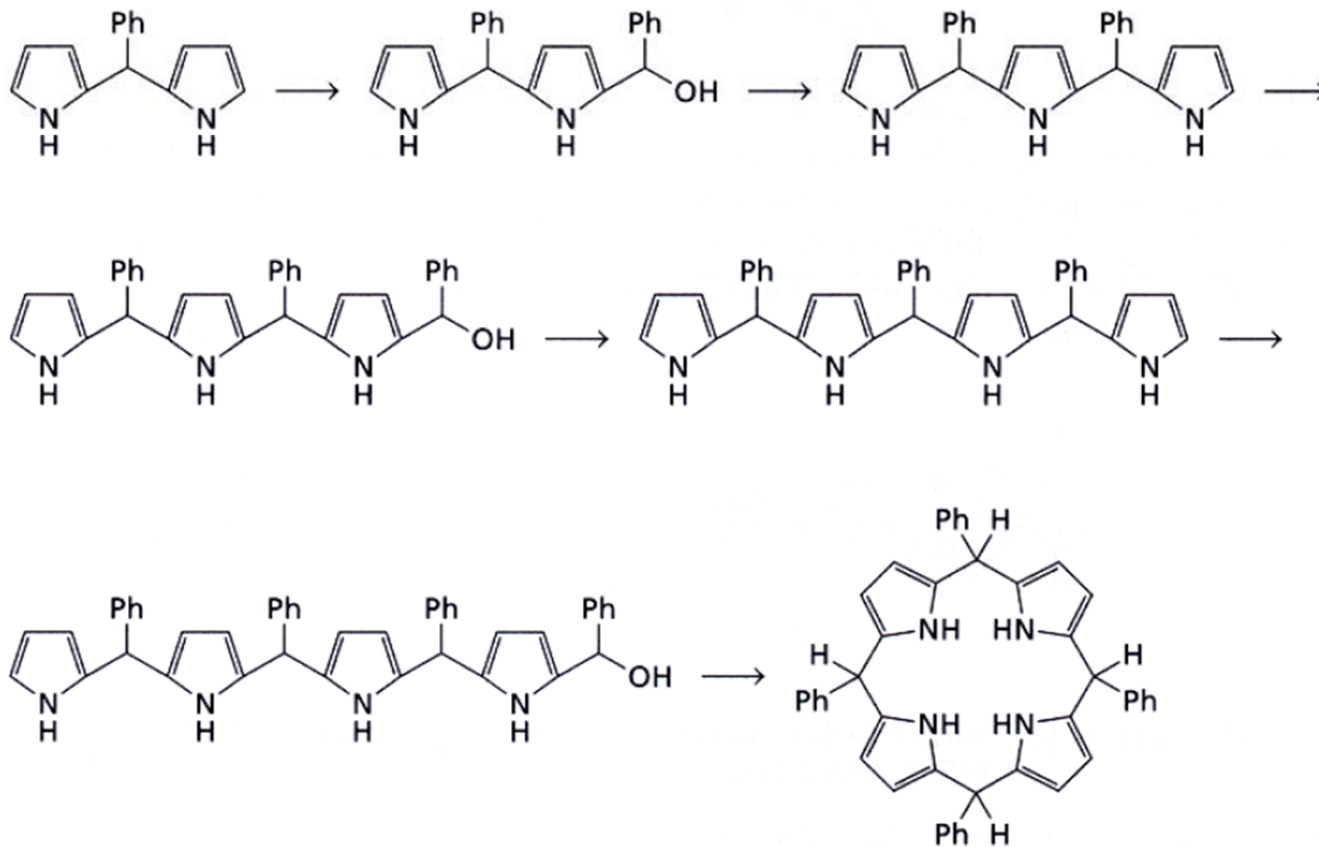


Protonazione all'alcol e uscita di acqua genera un nuovo carbocatione

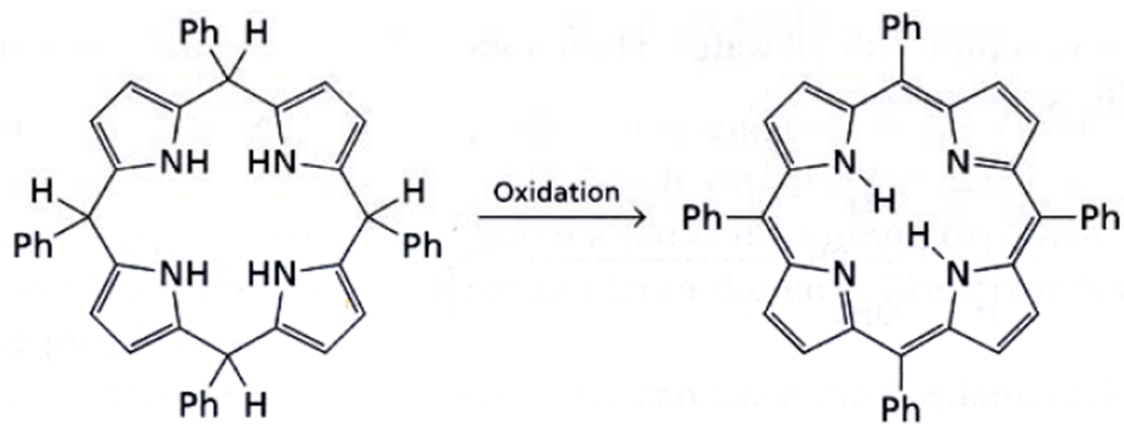


Incorporazione di un altro pirrolo via sostituzione elettrofila

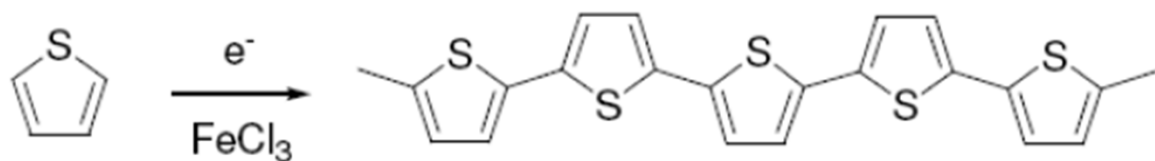
Con sequenze di reazioni analoghe si ottiene un tetrapirrolo lineare che ciclizza per portare ad un precursore della porfirina



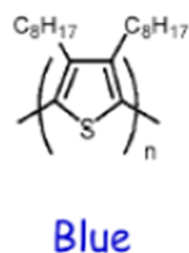
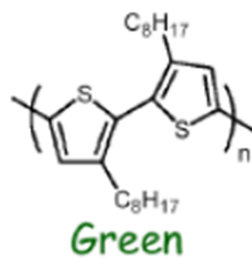
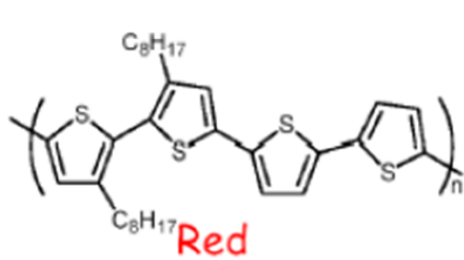
Un'ossidazione converte il tetrapirrolo nella tetrafenil porfirina aromatica



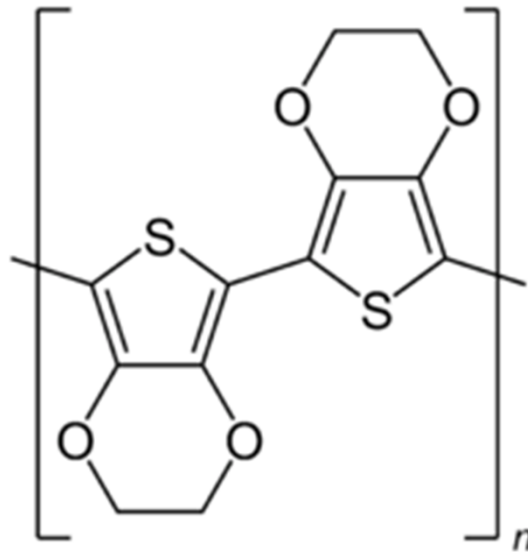
Politiofeni: polimeri coniugati



- Organic Light Emitting Diodes (OLED)
- Plastic Solar Cells
- Organic Field Effect Transistors



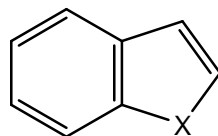
PEDOT



Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) or **PEDOT** (or sometimes PEDT; IUPAC name poly(2,3-dihydrothieno[3,4-b][1,4]dioxane-5,7-diyl)) is a **conducting polymer** based on 3,4-ethylenedioxythiophene or EDOT. Advantages of this polymer are optical transparency in its conducting state, **high stability and moderate band gap and low redox potential**. A large disadvantage is **poor solubility**, which is partly circumvented in the PEDOT:PSS composite, and the PEDOT-TMA material. Applications of PEDOT include electrochromic displays, antistatics, photovoltaics, electroluminescent displays, printed wiring, and sensors

Composti Eterociclici Pentatomici

I benzoderivati



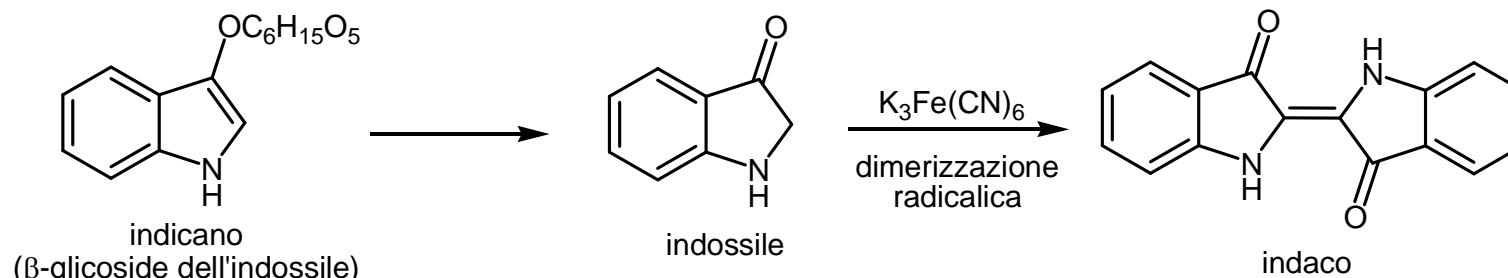
X = NH: benzo[b]pirrolo o **INDOLO** $E_{\text{ris}} : 51 \text{ Kcal mole}^{-1}$

X = O: benzo[b]furano o **CUMARONE**

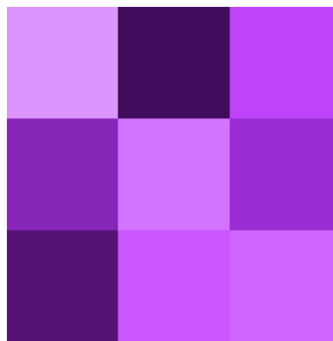
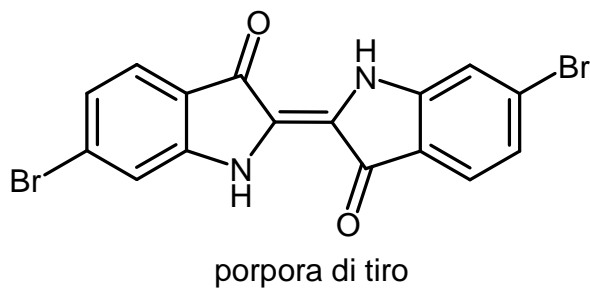
X = S: benzo[b]tiofene

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.

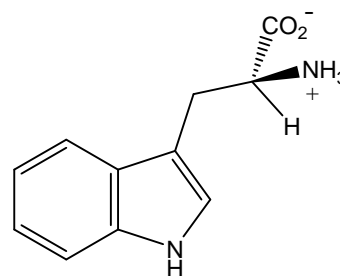


L'indaco è un colorante di origine vegetale, già noto in Asia 4000 anni fa: il suo nome deriva infatti dall'India, che ne era il principale produttore.

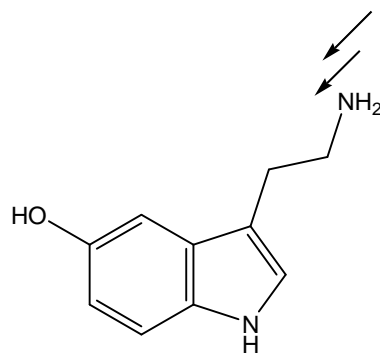


Composti Eterociclici Pentatomici

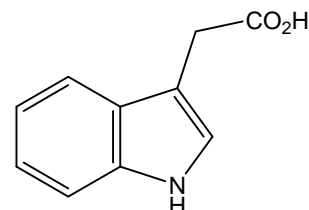
Altri esempi di derivati bioattivi dell' indolo



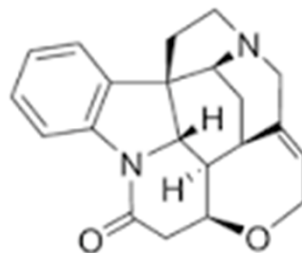
L-triptofano



serotonina o 5-idrossitriptamina
(ormone neurotrasmettitore)



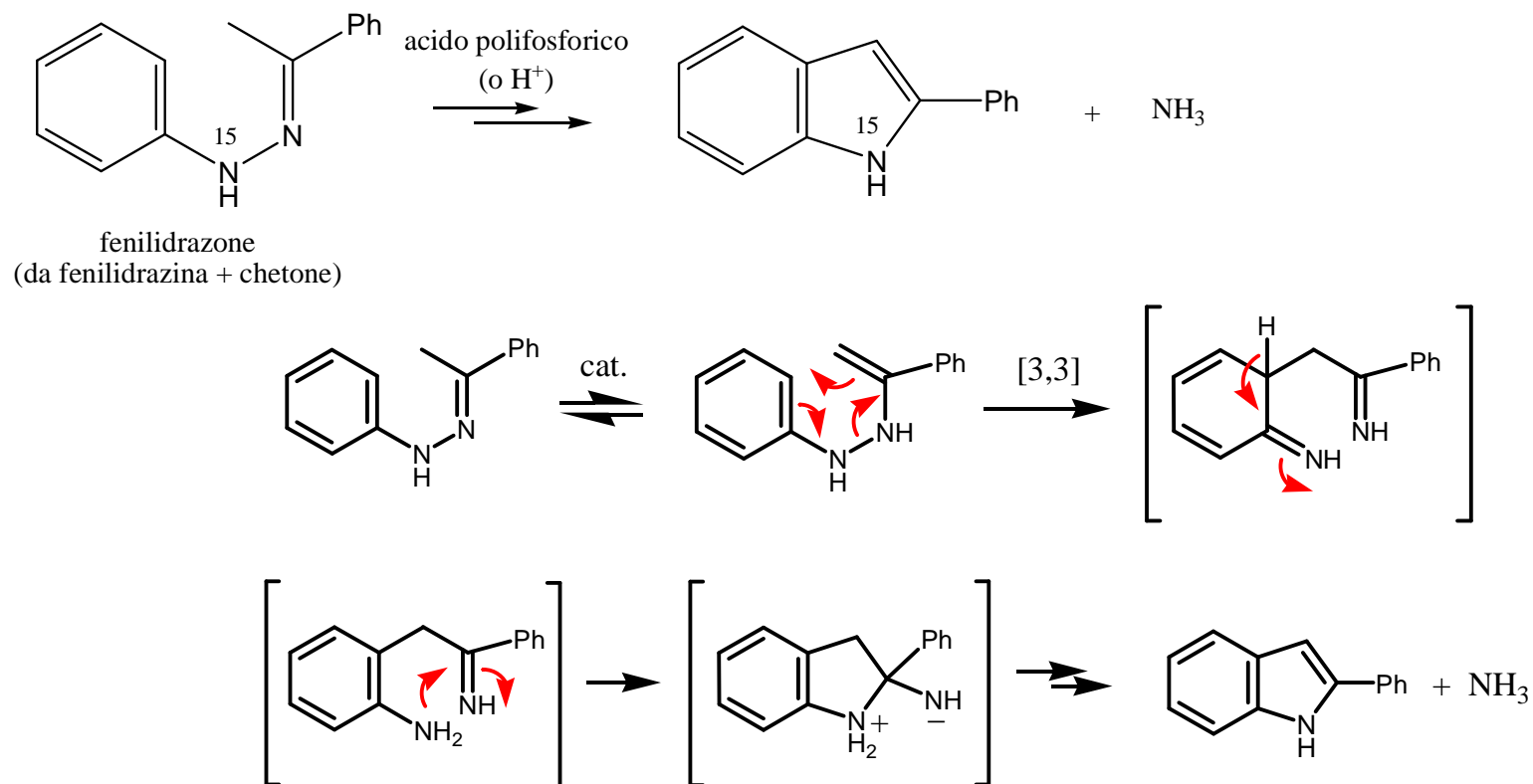
acido 3-indolacetico
(ormone vegetale)



stricnina

Composti Eterociclici Pentatomici

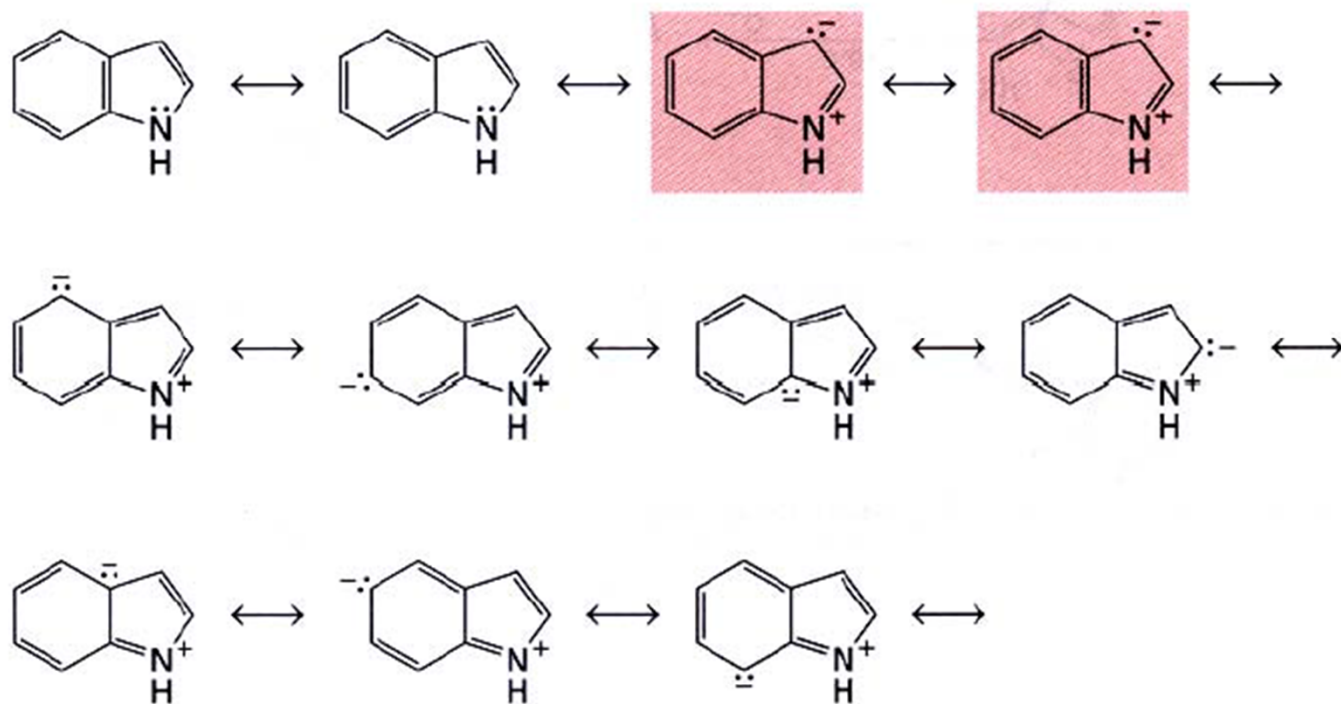
Sintesi indolica di Fischer: è il metodo più importante per ottenere derivati indolici



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

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

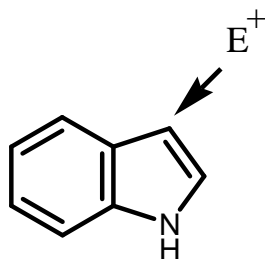
In questo caso il benzene ha una maggiore influenza sulla reattività dell'eterociclo, come si vede dalle formule di risonanza riportate di seguito.



Le strutture evidenziate mostrano come la posizione in 3 sia la più reattiva nei confronti di un elettrofilo, al contrario del pirrolo nel quale la posizione più reattiva è quella in 2.

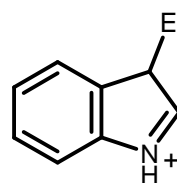
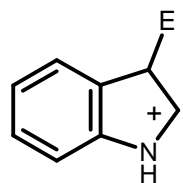
Composti Eterociclici Pentatomici

Reattività con elettrofil.

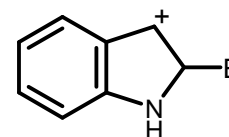


l'indolo subisce l'attacco in posizione β

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

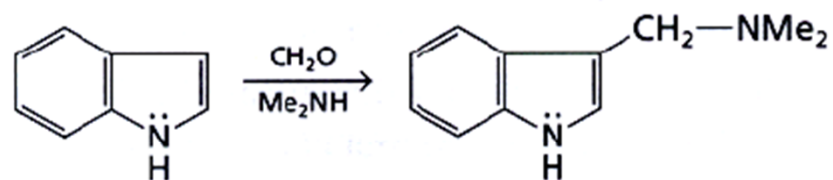


attacco β

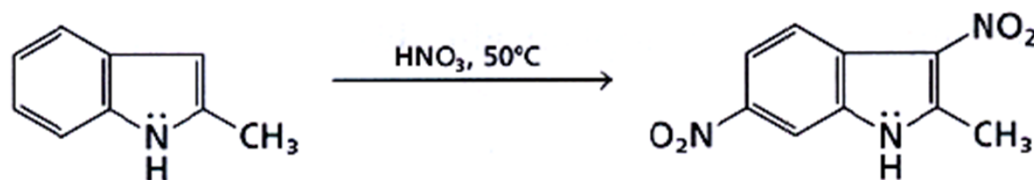
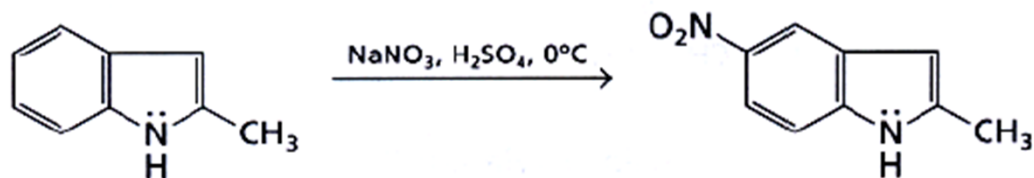


attacco α

Reazione di Mannich:

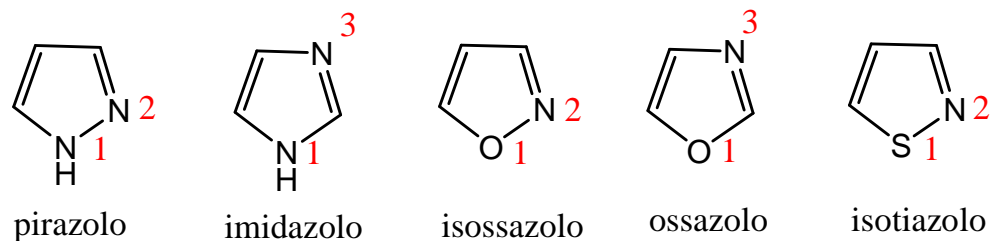


Predirre la regiochimica delle reazioni di sostituzione per l'indolo non è così facile come per altri eterocicli. I risultati spesso dipendono dalle condizioni di reazione.



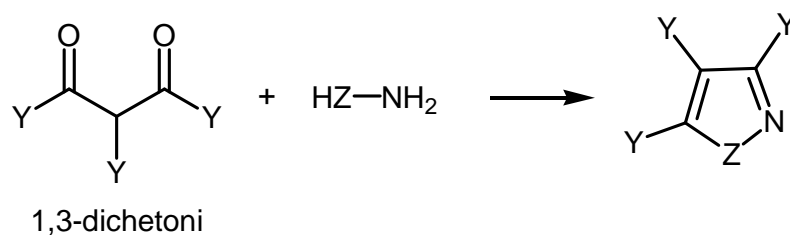
Composti Eterociclici Pentatomici

Composti eterociclici pentatomici a due o più eteroatomi

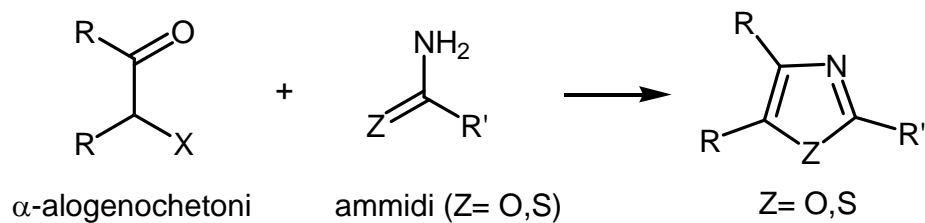
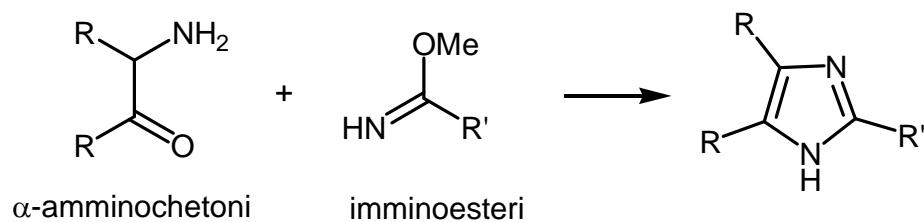


Sintesi

eterocicli 1,2



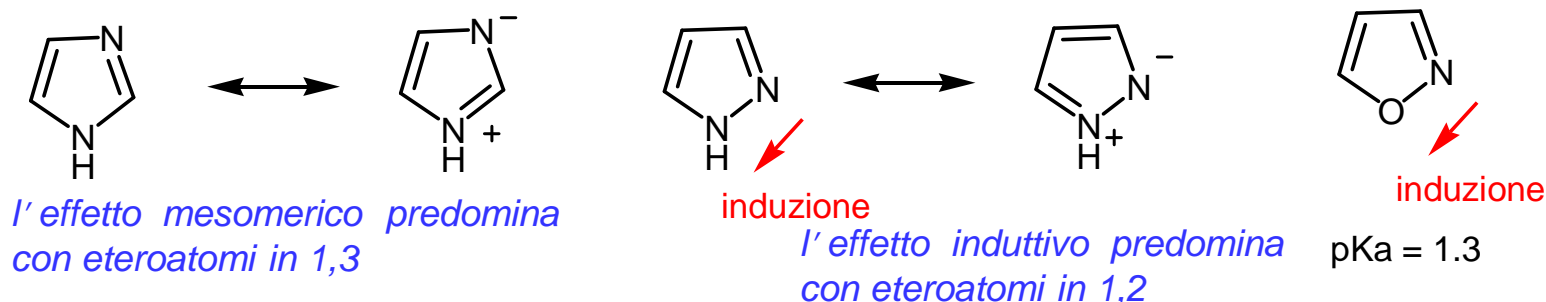
eterocicli 1,3



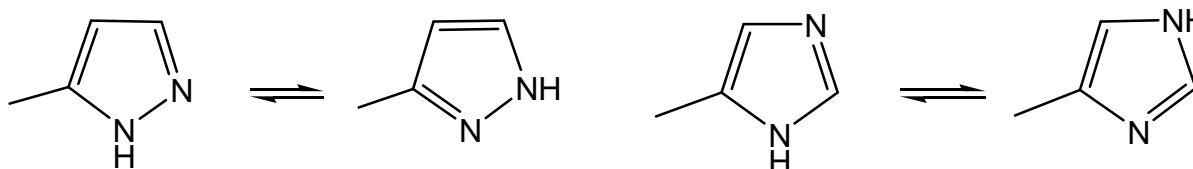
Composti Eterociclici Pentatomici

	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

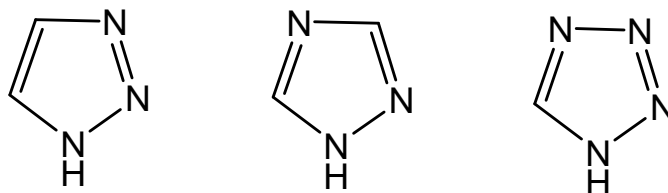
L'imidazolo è più basico del pirazolo per un effetto di compensazione tra fattori di risonanza e di induzione.



■ La tautomeria nel pirazolo e nell'imidazolo



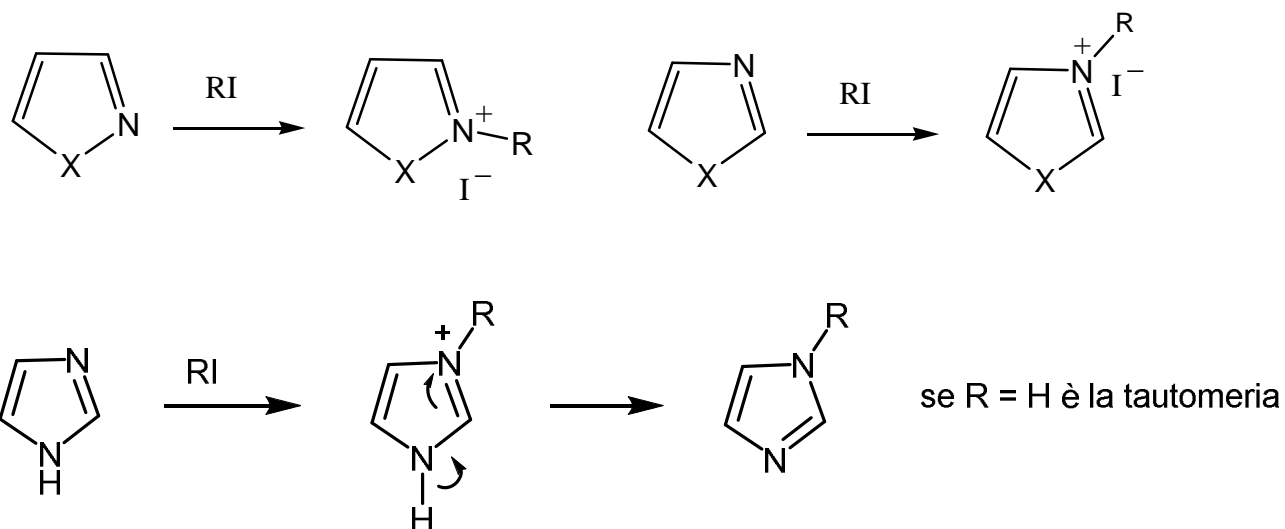
■ Sono noti anche *tri-* e *tetrazoli*; anche in questi casi sono presenti forme tautomere



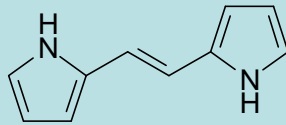
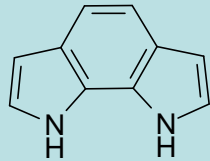
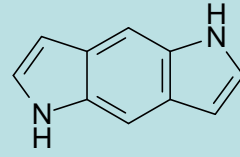
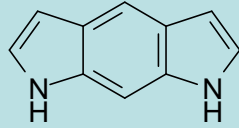
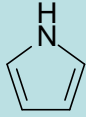
Composti Eterociclici Pentatomici

Reattività degli azoli

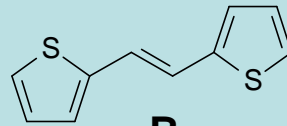
1. L'aza gruppo può essere alchilato



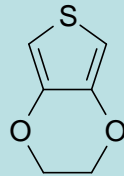
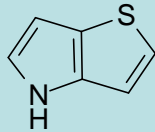
2. La S_EAr è meno facile che nel pirrolo e congeneri; in genere, la posizione reattiva è il C4
Ad es. l'imidazolo può essere nitrato, solfonato e bromurato.



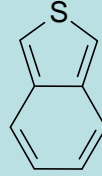
A



B



C



D

