

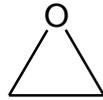
# Composti Eterociclici

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.

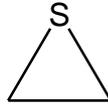
Esempi di eterocicli alifatici saturi e insaturi:



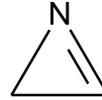
aziridina



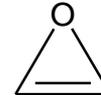
ossirano



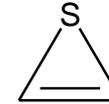
tiirano



1-azirina

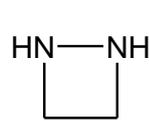


ossirene

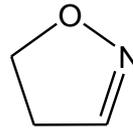


tiirene

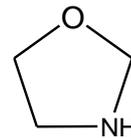
Sono noti numerosi altri eterocicli anche con più di un eteroatomo.



diazetidina

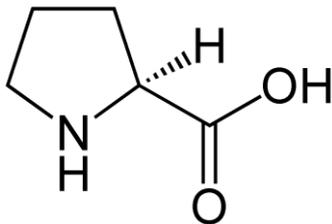


2-isossazolina



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**

amminoacido presente nelle proteine

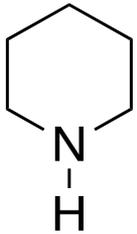


**pirrolidina**



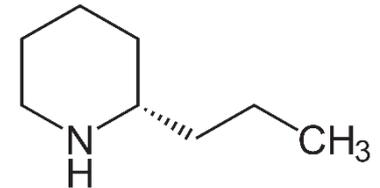
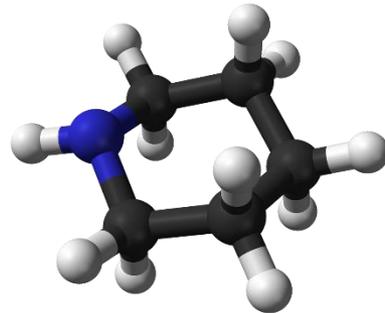
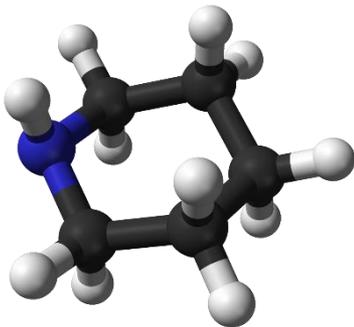
presente in foglie di tabacco, carota e belladonna

ricavata dal pepe, è presente in molti alcaloidi naturali quali:



**piperidina**

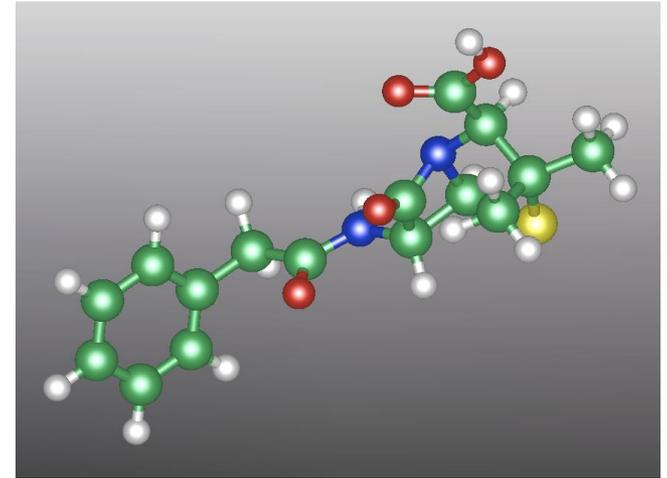
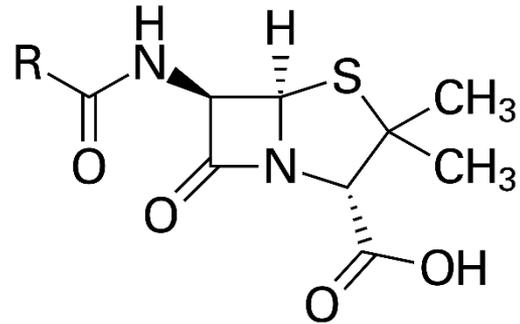
piperina, presente nel pepe  
solenopsina, nel veleno delle formiche rosse  
anabasina, nell'albero del tabacco  
lobelina, nel tabacco indiano  
coniina, nella cicuta



**coniina**

conformazione assiale    conformazione equatoriale

**penicillina**



scoperta da Alexander Fleming nel 1928

Le **penicilline** sono antibiotici beta-lattamici isolati da prodotti del metabolismo di alcune specie di *Penicillium*.

ci sono diverse penicilline naturali attive verso batteri gram positivi:

- Penicillina G
- Penicillina K
- Penicillina N
- Penicillina O
- Penicillina V



**Penicillium chrysogenum**

# Composti Eterociclici

---

## Heterocyclic Nomenclature of Heterocyclic Systems

### – Table B-1 **Prefix**

In decreasing order of priority

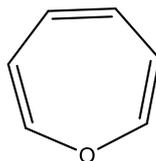
Element	Valence	Prefix
Oxygen	II	Oxa
Sulfur	II	Thia
Selenium	II	Selena
Tellurium	II	Tellura
Nitrogen	III	Aza
Phosphorus	III	Phospha
Arsenic	III	Arsa
Antimony	III	Stiba
Bismuth	III	Bisma
Silicon	IV	Sila
Germanium	IV	Germa
Tin	IV	Stanna
Lead	IV	Plumba
Boron	III	Bora
Mercury	II	Mercura

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

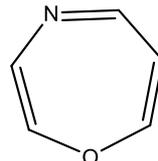
# Composti Eterociclici

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



oxepin  
(ossepina)



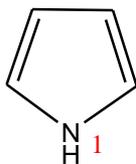
1,4-oxazepin  
(1,4-ossazepina)

◆ In un composto eterociclico a parità di altri elementi, la numerazione inizia da un eteroatomo saturo piuttosto che da un eteroatomo insaturo.

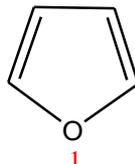
◆ Per composti eterociclici condensati o fusi i lati dell'anello eterociclico sono indicati con lettere a, b, c, ecc. a partire dall'atomo con il numero 1.

# Composti Eterociclici

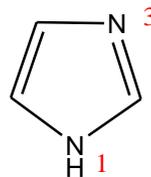
Alcuni esempi di eterocicli aromatici pentatomici isolati o condensati.  
(NB: regola di Huckel ( $4n + 2$ ) elettroni  $\pi$  con  $n = 1, 2, \text{ecc.}$ )



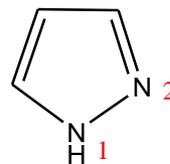
pirrolo



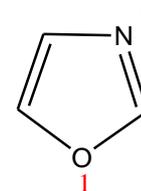
furano



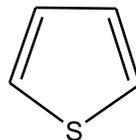
imidazolo



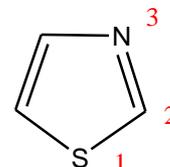
pirazolo



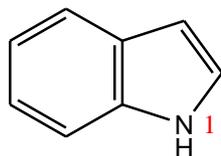
ossazolo



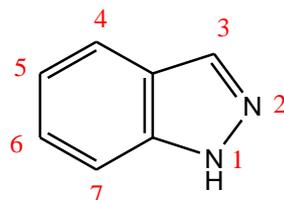
tiofene



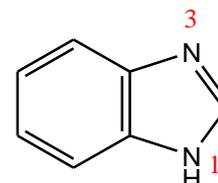
tiazolo



benzo[b]pirrolo  
o  
indolo



benzopirazolo

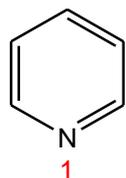


benzoimidazolo

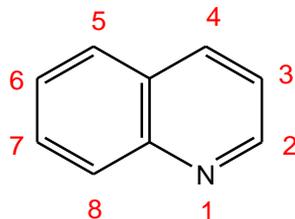
in presenza di eteroatomi diversi, nel nome e numerazione si segue l'ordine O, S, N.

# Composti Eterociclici

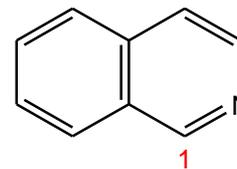
Alcuni esempi di eterocicli aromatici esatomici isolati o condensati.  
(NB: regola di Huckel ( $4n + 2$ ) elettroni  $\pi$  con  $n = 1, 2$ , ecc.)



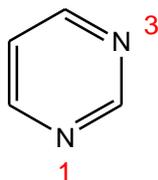
piridina



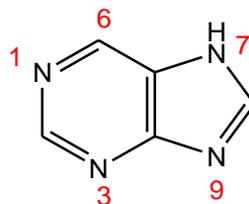
benzo[b]piridina  
o  
chinolina



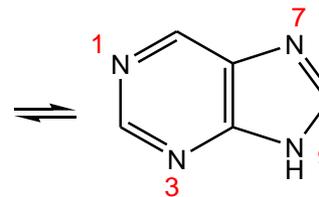
benzo[c]piridina  
o  
isochinolina



pirimidina

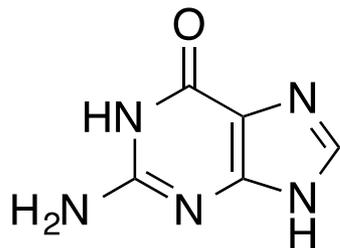


7H-purina

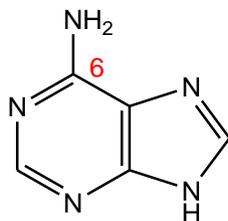


9H-purina

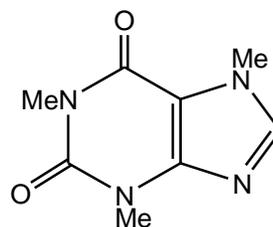
Alcuni esempi di purine naturali:



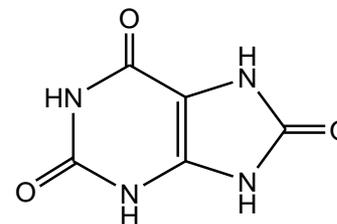
guanina



9H-adenina o  
6-NH<sub>2</sub>-purina



caffaina

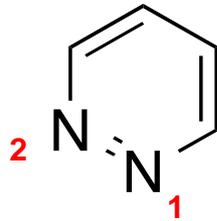


acido urico

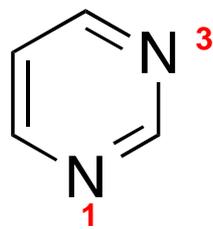
le **purine** sono i composti eterociclici  
contenenti azoto più abbondanti in natura

# Composti Eterociclici

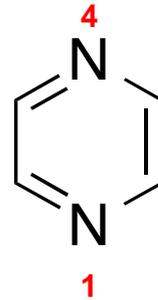
---



piridazina



pirimidina

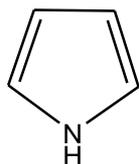


pirazina

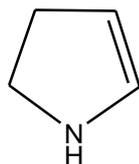
# Composti Eterociclici

Esempi di eterocicli a diverso grado di insaturazione

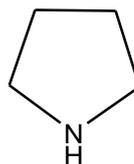
Energia di risonanza (kcal/mol) di alcuni composti eterociclici aromatici, determinate dal calore di combustione.



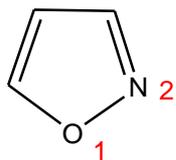
pirrolo



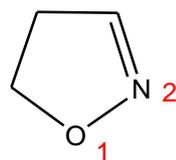
2-pirrolina



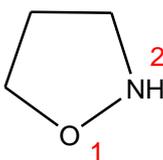
pirrolidina



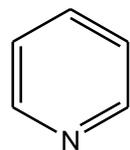
isossazolo



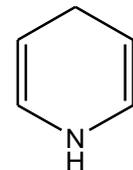
2-isossazolina



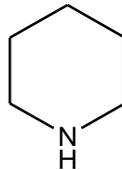
isossazolidina



piridina



1,4-diidropiridina



piperidina

	$E_{\text{ris}}$ (kcal/mol)
benzene	36
<b>tiofene</b>	29
pirazolo	29
piridina	28
<b>pirrolo</b>	22
imidazolo	22
<b>furano</b>	18
ciclopentadiene	3

← **insaturazione crescente**

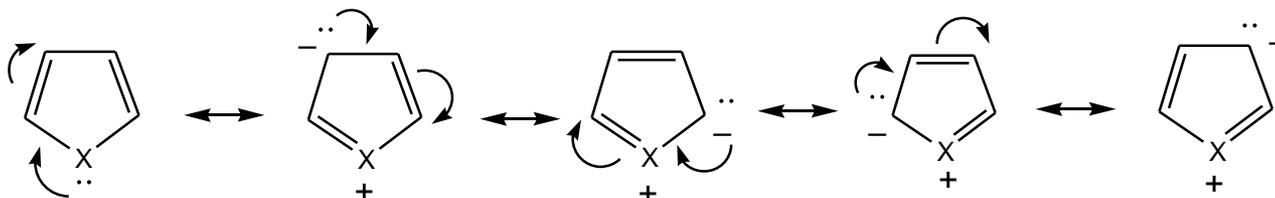
# Composti Eterociclici Pentatomici

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



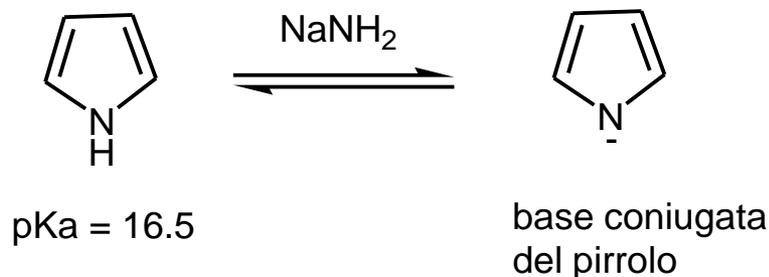
$E_{\text{rison}}$ : ciclopentadienilcarbanione 42 kcal/mole; pirrolo: 22 kcal/mole; furano: 18 kcal/mole; tiofene: 29 kcal/mole.

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

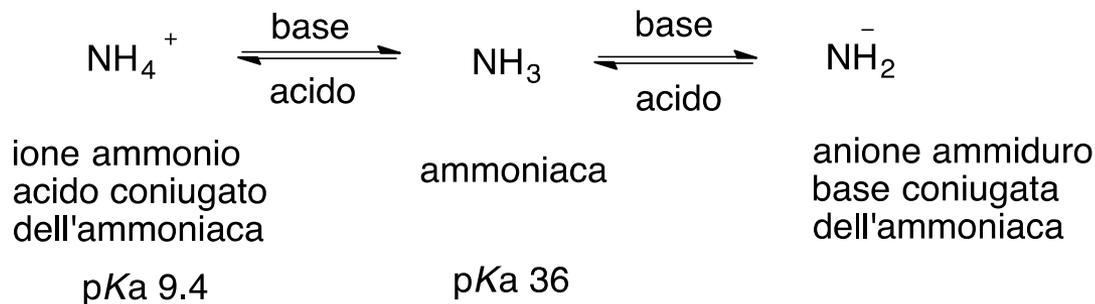
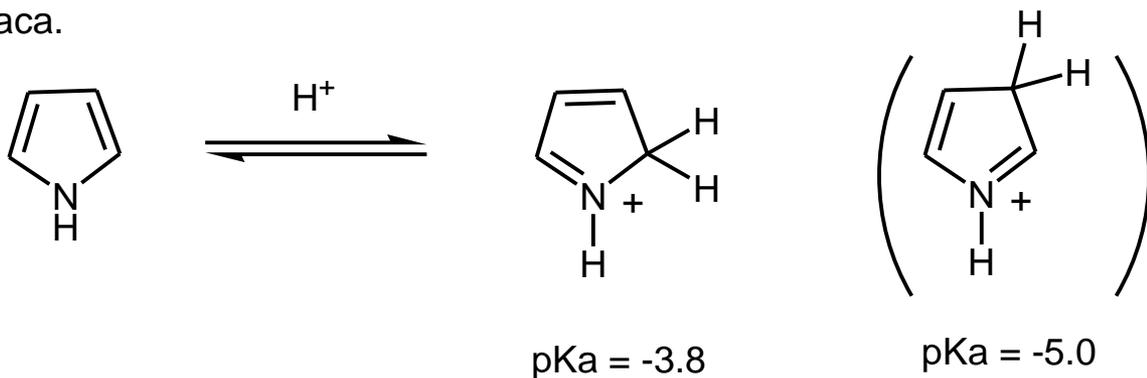
Il pirrolo e il furano sono molto instabili in ambiente acido. Il primo forma polimeri chiamati "neri di pirrolo" attraverso un processo di polimerizzazione cationica.

# Composti Eterociclici Pentatomici

Il pirrolo ha caratteristiche di acido debole e si deprotona per trattamento con  $\text{NaNH}_2$ .



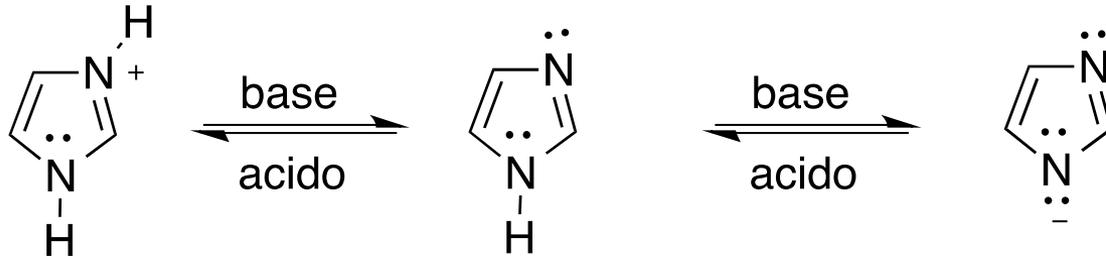
In ambiente acido si protona sull'anello e non sull'azoto, basicità scarsa, ma acido più forte dell'ammoniaca.



# Composti Eterociclici

## imidazolo

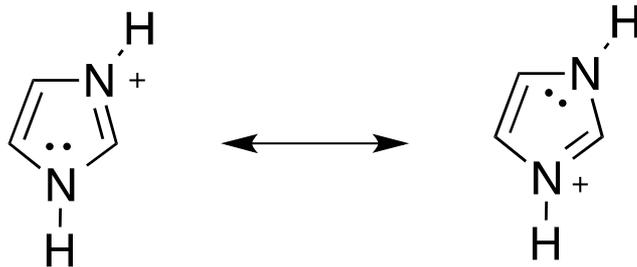
base più forte del pirrolo, ed è un acido



acido coniugato  
dell'imidazolo  
pKa 6.95

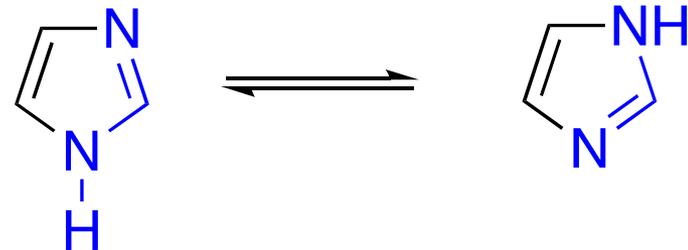
imidazolo  
pKa 14.5

base coniugata  
dell'imidazolo



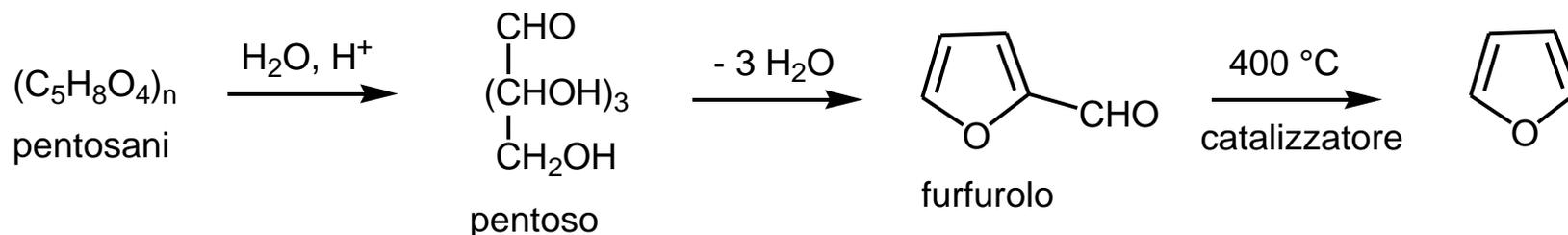
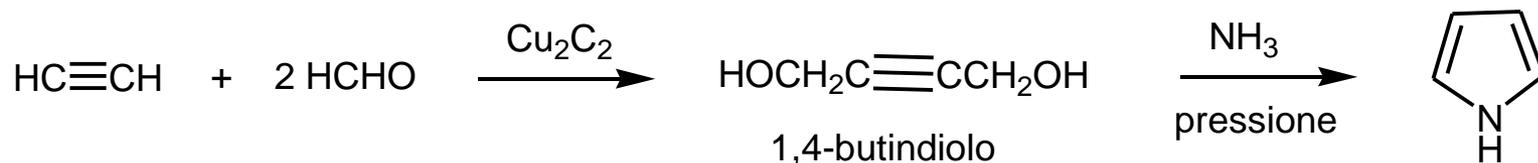
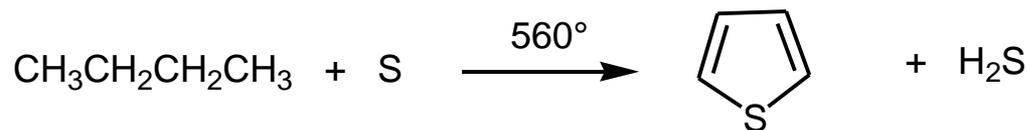
strutture di risonanza dell'acido  
coniugato dell'imidazolo

tautomeria cheto-enolica



# Composti Eterociclici Pentatomici

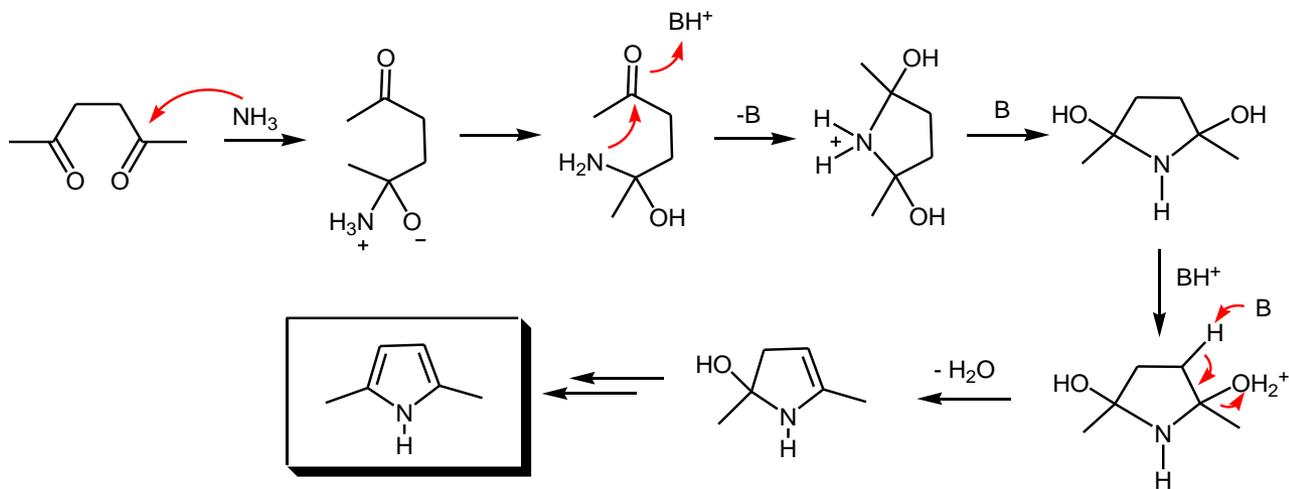
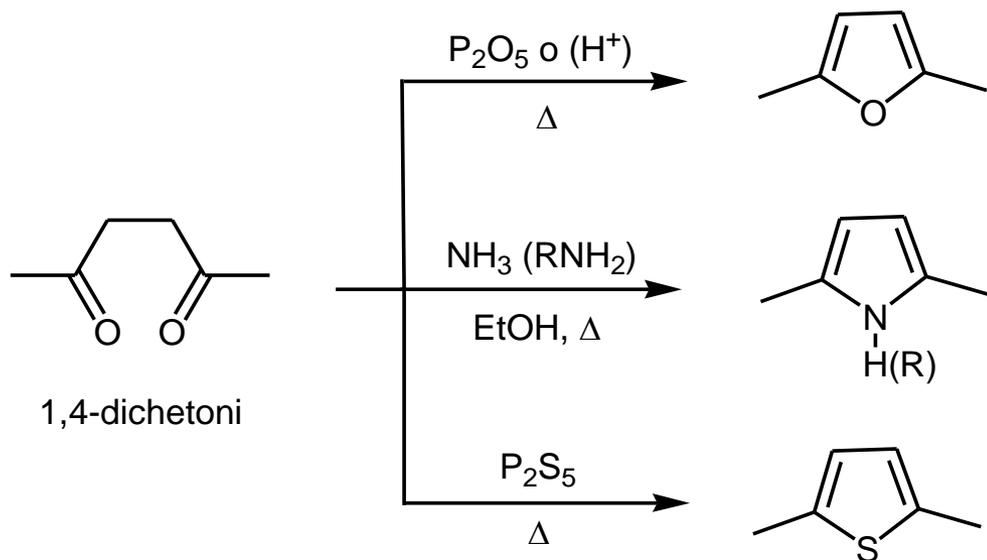
Il pirrolo e il tiofene si trovano in piccole quantità nel catrame di carbon fossile. Sono disponibili molte sintesi. Esempi di sintesi utilizzate nell'industria sono riportate di seguito.



I pentosani sono polipentosi che si ottengono da fonti vegetali.

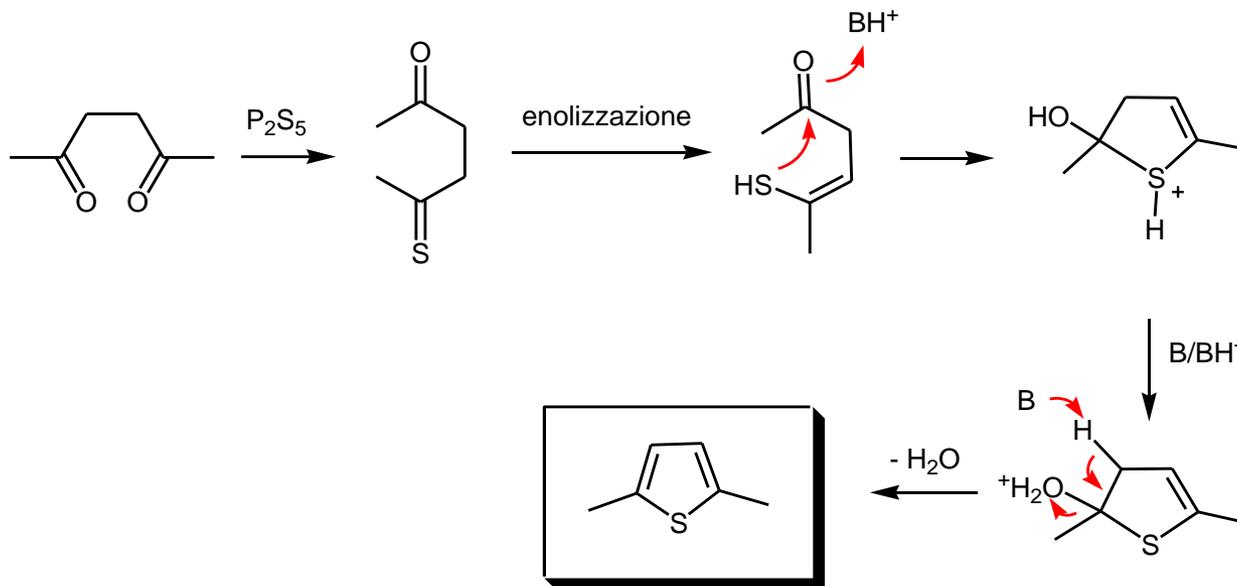
# Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



# Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



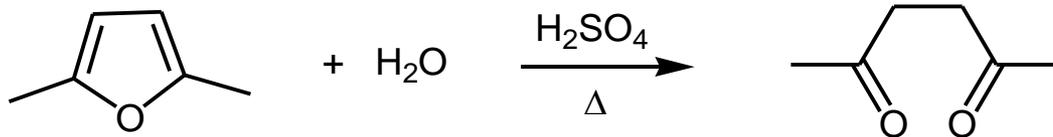
Con un meccanismo analogo si forma il furano.

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

# Composti Eterociclici

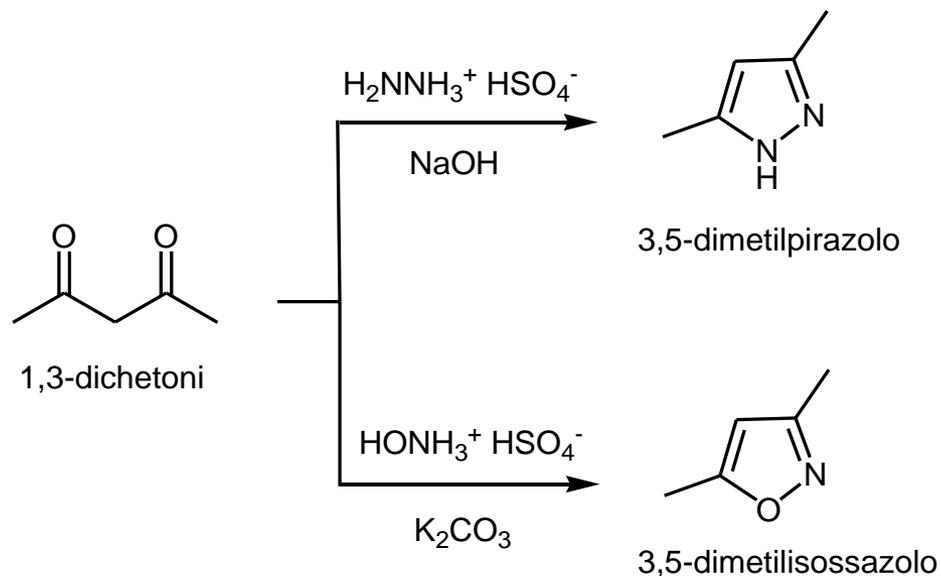
---

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.

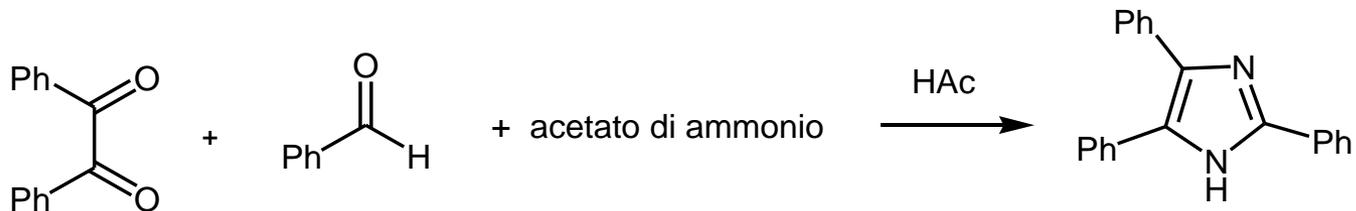


# Composti Eterociclici Pentatomici

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



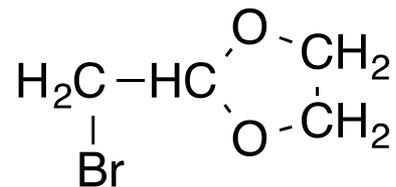
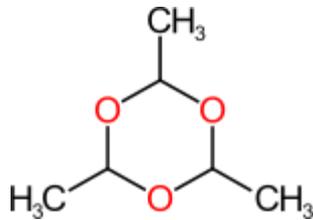
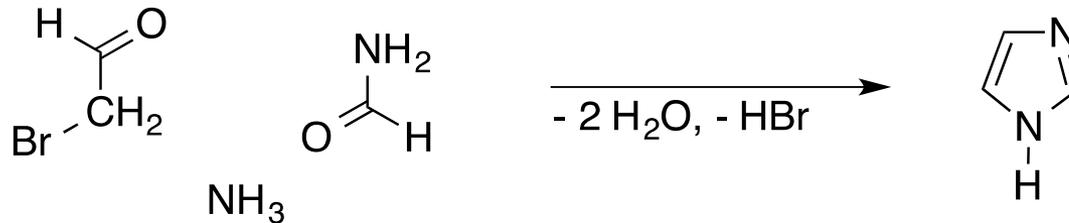
Gli **imidazoli** si preparano invece con sintesi del tipo illustrato.



# Composti Eterociclici

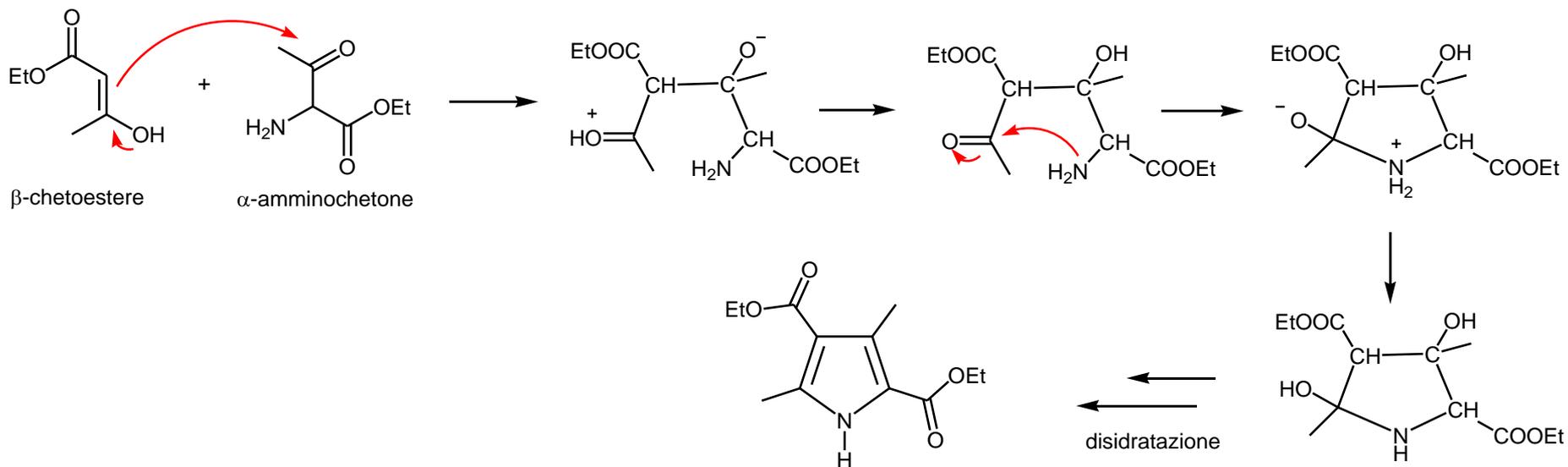
L'**imidazolo** si ottiene anche riscaldando insieme paraldeide (Paracetaldeide), bromo e glicole etilenico.

Si ottiene un acetale ciclico della bromoacetaldeide che per riscaldamento con  $\text{NH}_3$  e formammide dà l'imidazolo.



# Composti Eterociclici Pentatomici

## Sintesi pirrolica di Knorr.

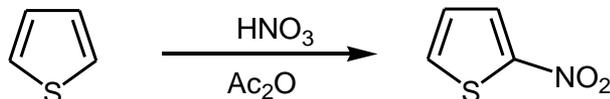
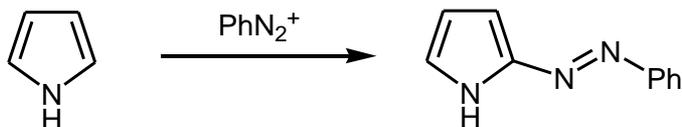
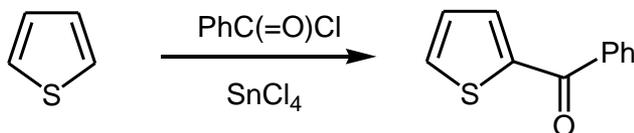
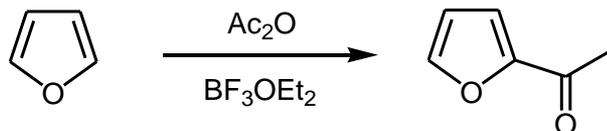
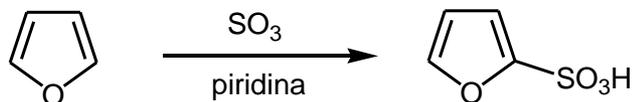


Al posto del  $\beta$ -chetoestere si può utilizzare un  $\beta$ -dichetone. La reazione sui chetoni semplici dà basse rese.

# Composti Eterociclici Pentatomici - Reattività

## Reattività - Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica

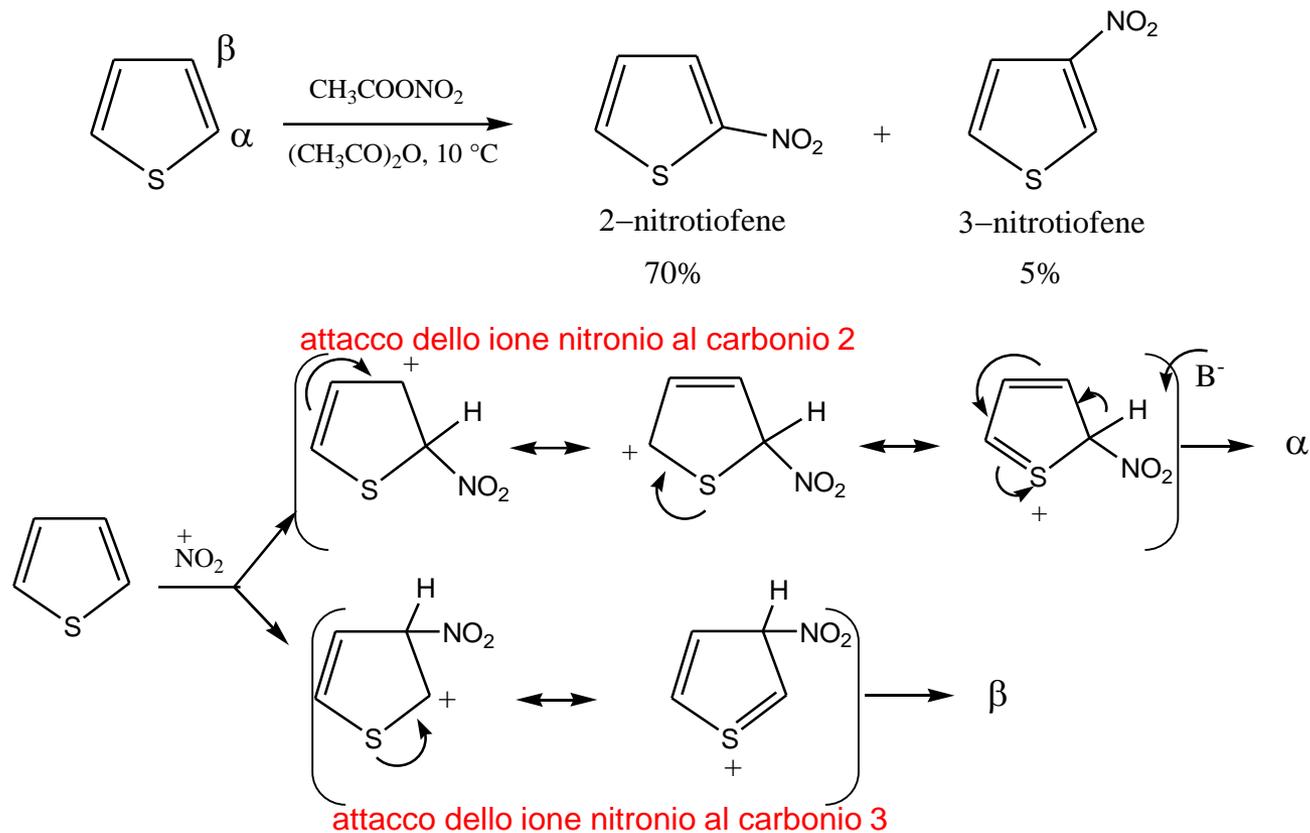
Reattivi elettrofili non attaccano l'eteroatomo ma danno reazioni di sostituzione sull'anello. Tutti e tre gli eterocicli sono più reattivi del benzene. Ordine di reattività: pirrolo > furano > tiofene >> benzene.



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

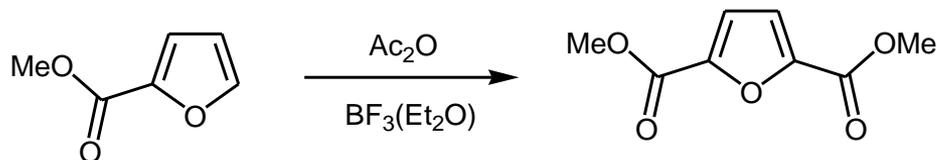
L'attacco avviene prevalentemente in posizione 2 ( $\alpha$ ). Il furano è l'eterociclo con il più elevato potere orientante.



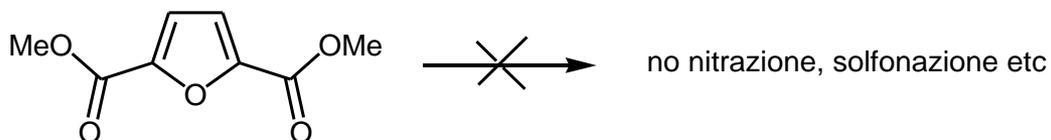
l'**acetil nitrato** si forma sciogliendo l'acido nitrico in anidride acetica. Essa disidrata l'acido nitrico formando lo ione nitronio.

# Composti Eterociclici Pentatomici

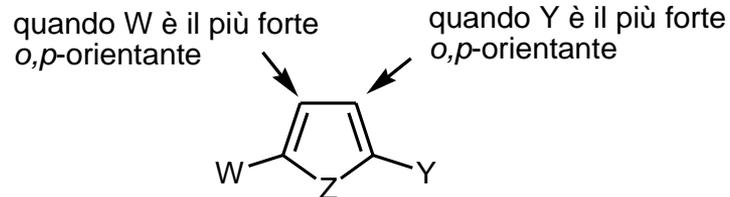
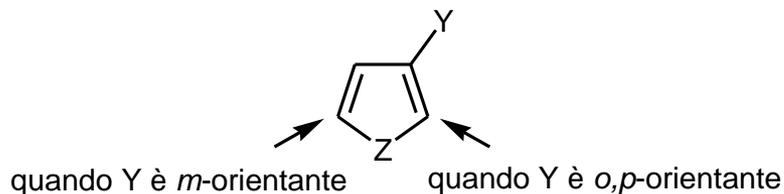
Se esiste una posizione  $\alpha$  libera questa viene preferibilmente sostituita indipendentemente dall'effetto di orientazione di altri sostituenti presenti.



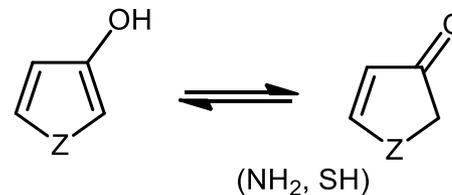
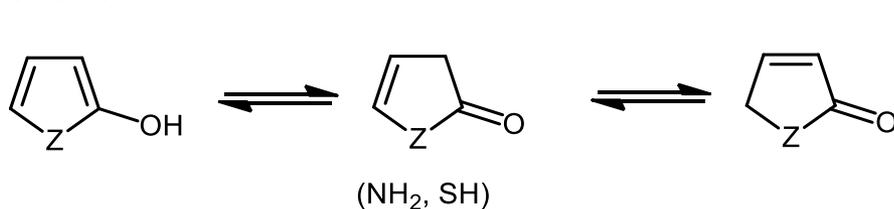
Due gruppi disattivanti in posizione  $\alpha$  rendono quasi impossibile la terza sostituzione.



Negli altri casi si applicano le seguenti regole.



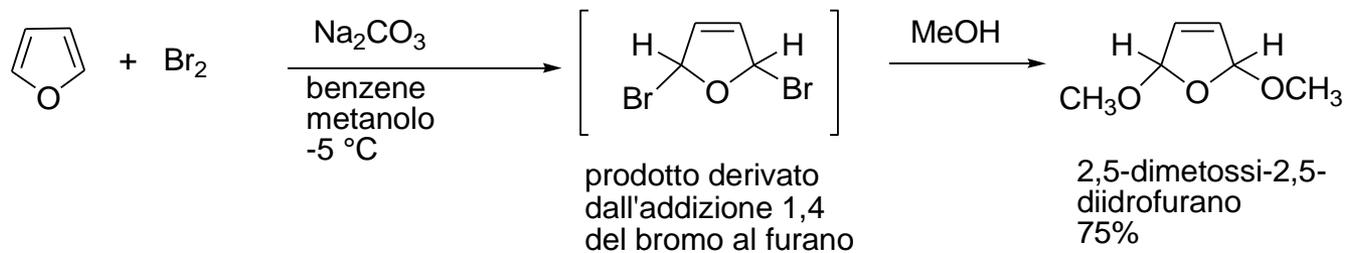
Sostituenti come idrossili, ammine e tioli danno luogo a tautomerie che deprimono la sostituzione elettrofila



# Composti Eterociclici Pentatomici

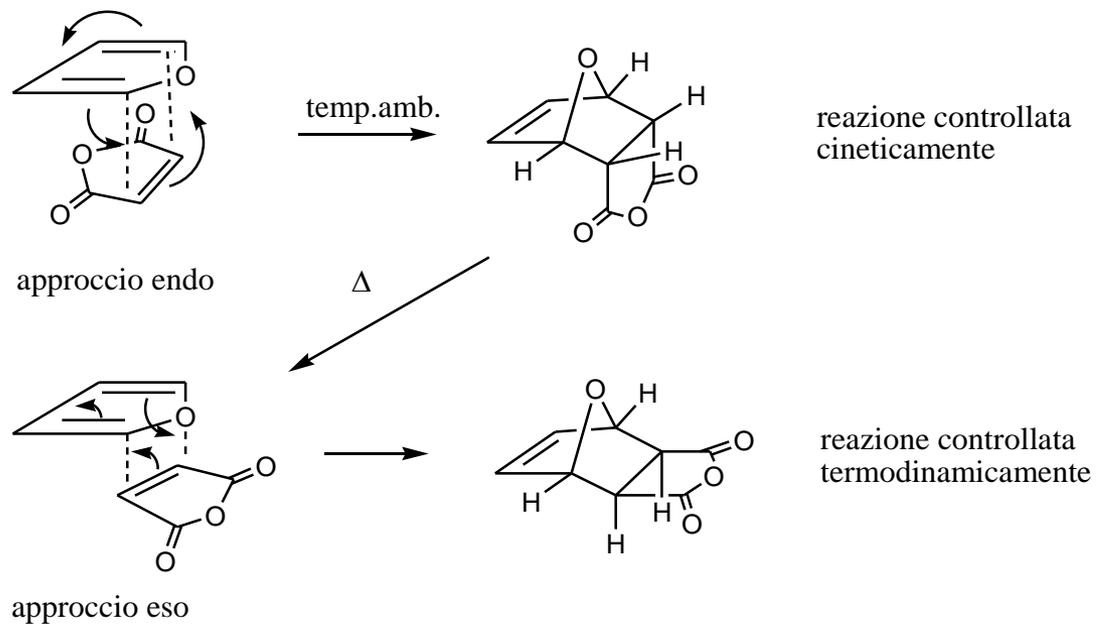


Con il *furano* si possono osservare anche reazioni di *addizione*



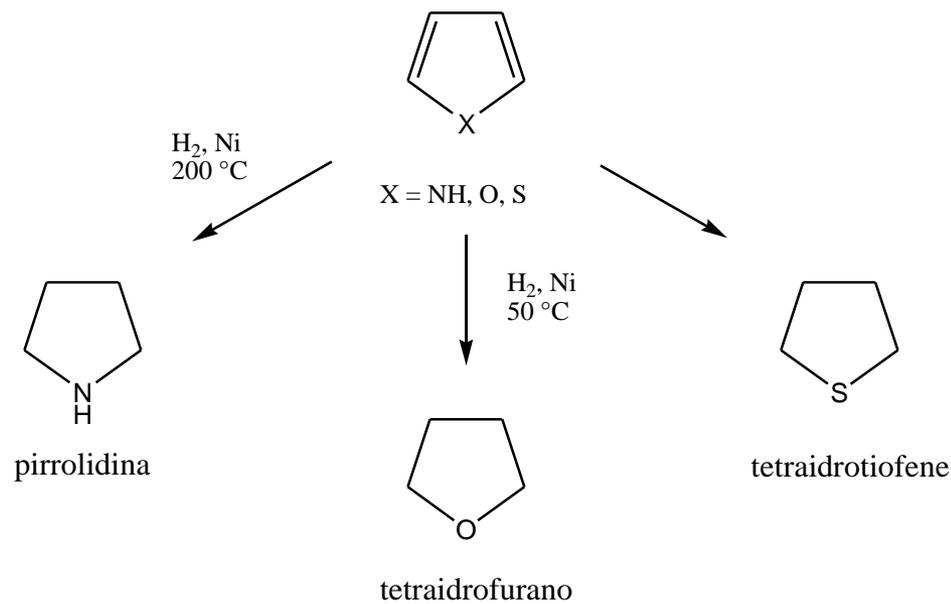
# Composti Eterociclici Pentatomici

o reazioni di *cicloaddizione di Diels-Alder*



# Composti Eterociclici Pentatomici

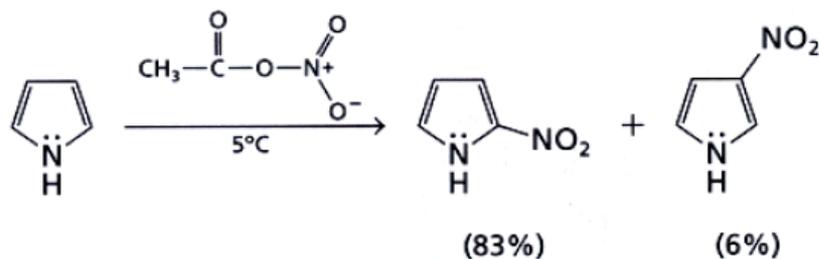
*L' idrogenazione catalitica* degli eterocicli pentatomici aromatici è più facile di quella del benzene e porta ai corrispondenti eterocicli saturi



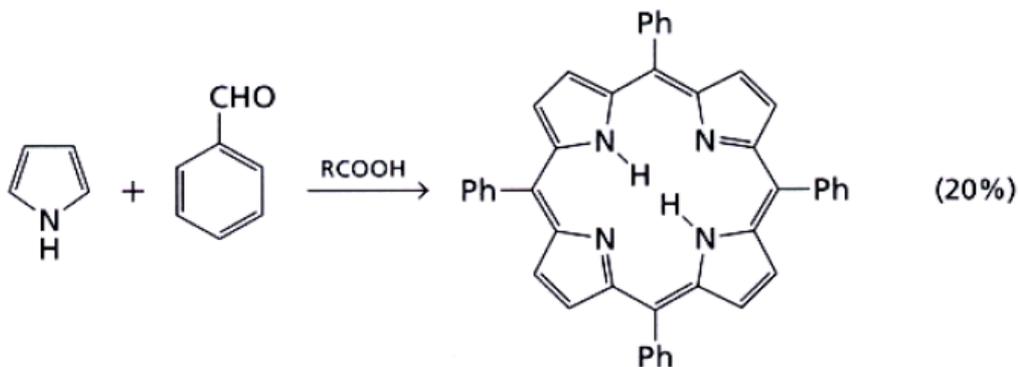
L' idrogenazione del tiofene è poco utilizzata perché avvelena il catalizzatore. Il tetraidrotiofene viene preferibilmente preparato per reazione del 1,4-dibromobutano con  $Na_2S$ .

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 nitratura, ad esempio, viene effettuata in condizioni più blande utilizzando acetil nitrato.

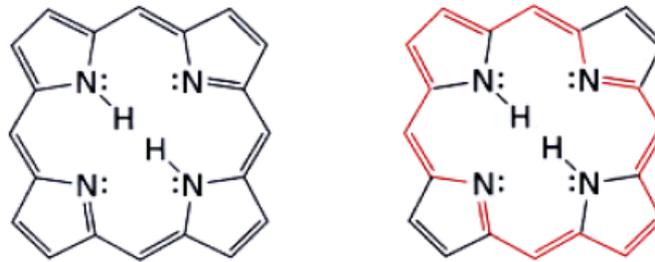


Una delle applicazioni più interessanti delle addizioni elettrofile al pirrolo è la sintesi del nucleo porfirinico.

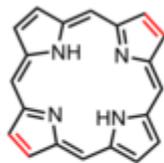


5,10,15,20-Tetraphenylporphyrin

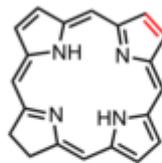
Il pirrolo gioca un ruolo fondamentale nei sistemi biologici che sono in grado di chelare i metalli quali le **porfirine** e le **clorine**: il sistema a base di queste strutture è la **porfina**, un sistema coniugato planare a 18 elettroni



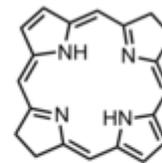
**Porphine**



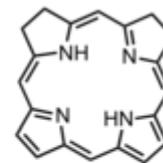
**Porphyrin**  
22 π e-



**Chlorin**  
20 π e-

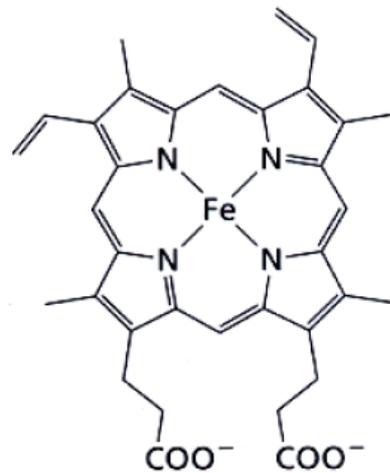


**Bacteriochlorin**  
18 π e-

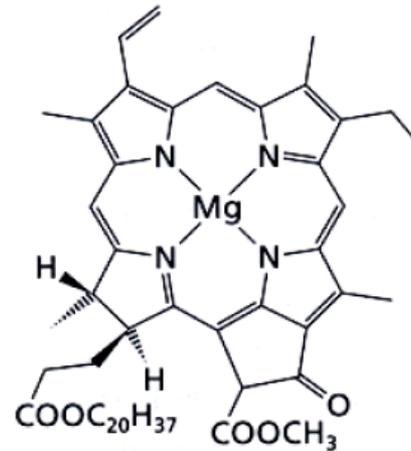


**Isobacteriochlorin**  
18 π e-

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  $O_2$ .



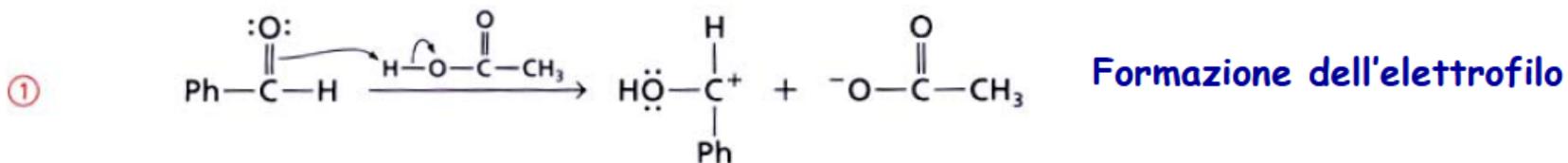
Heme  
(Iron protoporphyrin IX)



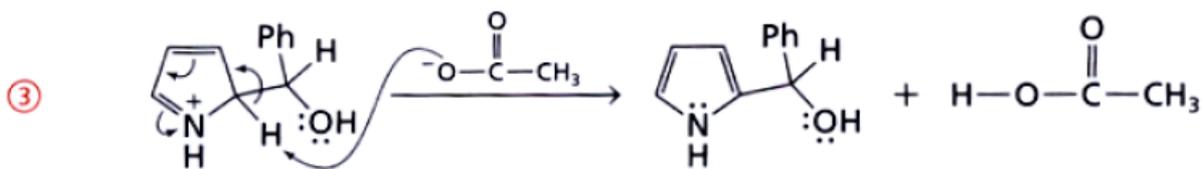
Chlorophyll a

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.

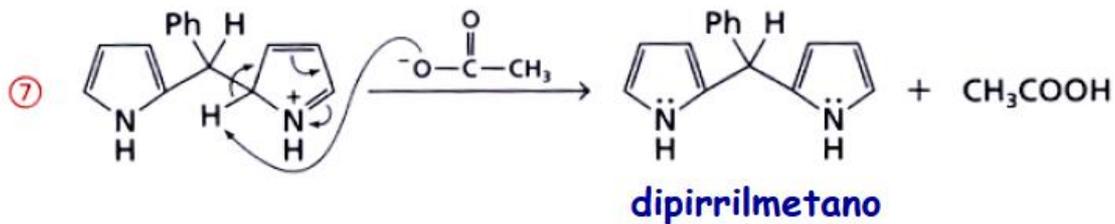
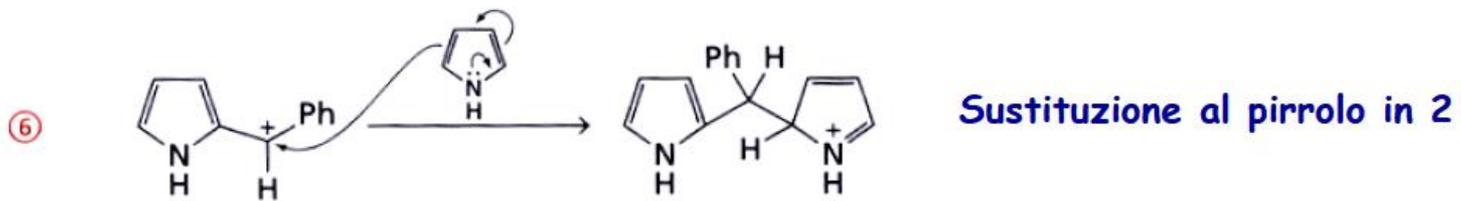
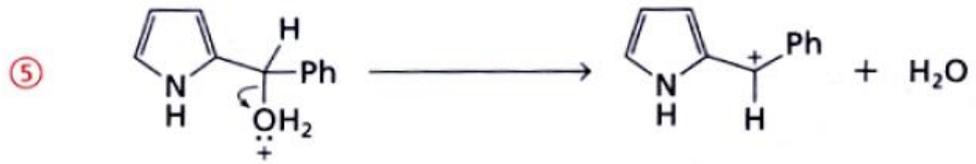
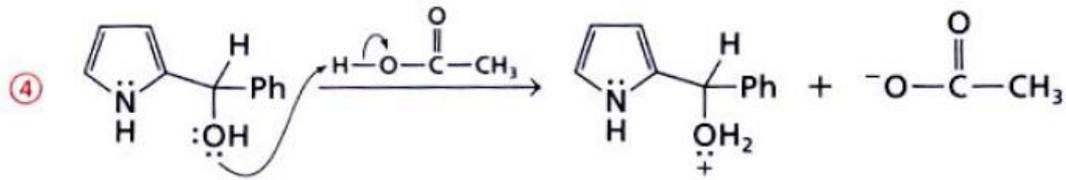
I passaggi fondamentali sono i seguenti:



Sostituzione al pirrolo in 2



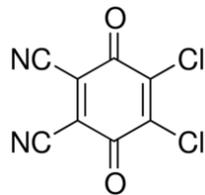
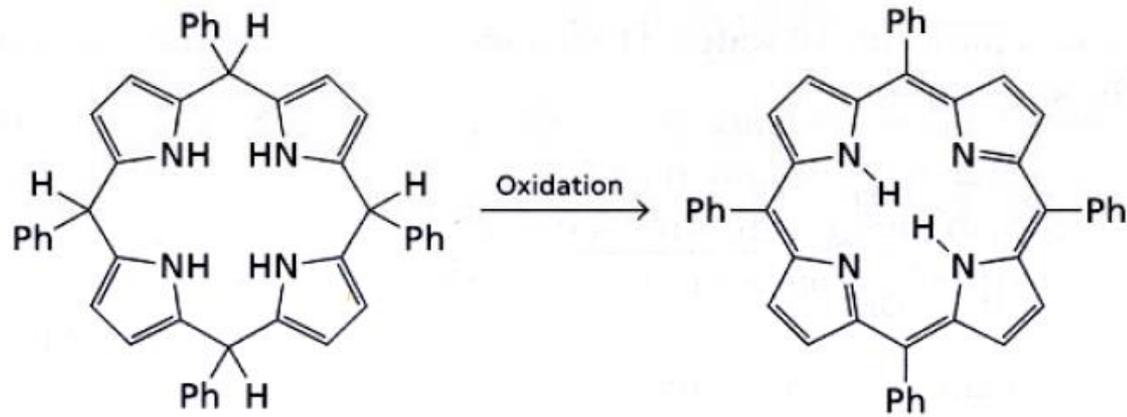
Protonazione all'alcol e uscita di acqua genera un nuovo carbocatione



**Incorporazione di un altro pirrolo via sostituzione elettrofila**

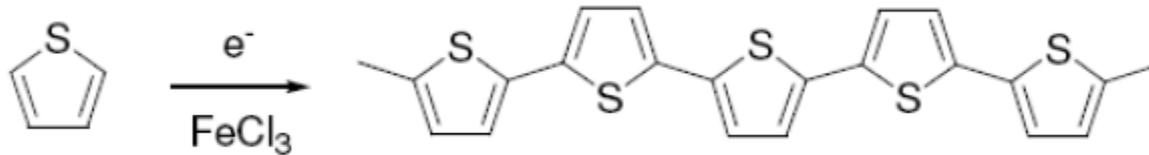


Un'ossidazione converte il tetrapirrolo nella tetrafenil porfirina aromatica

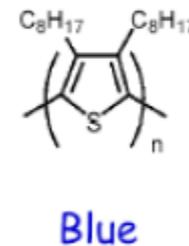
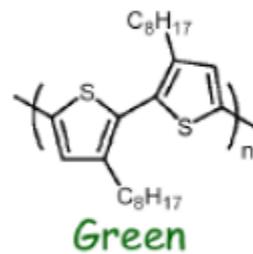
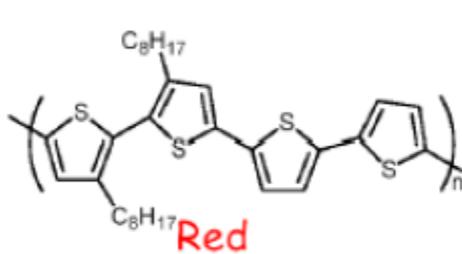


2,3-Dichloro-5,6-dicyano-p-benzoquinone (DDQ)

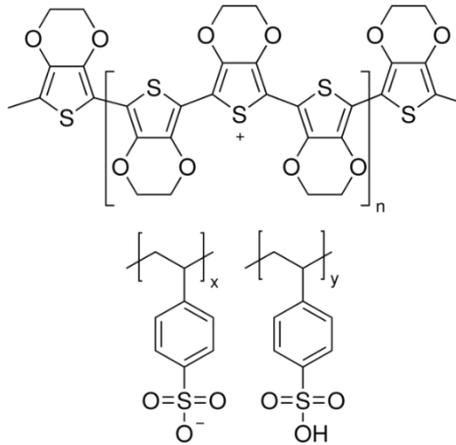
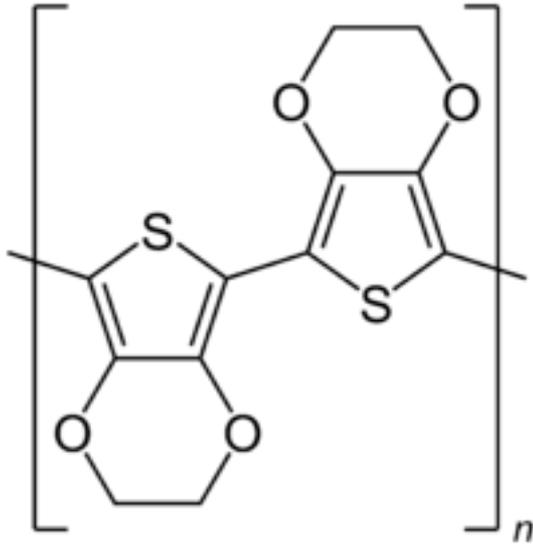
## Politiofeni: polimeri coniugati



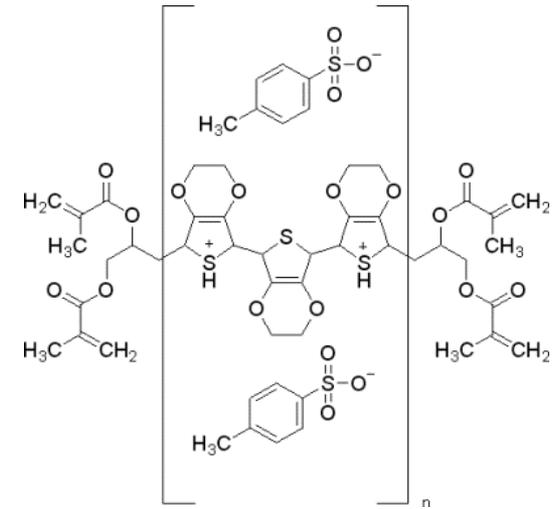
- Organic Light Emitting Diodes (OLED)
- Plastic Solar Cells
- Organic Field Effect Transistors



# PEDOT



PEDOT:PSS  
(poly(styrenesulfonate))

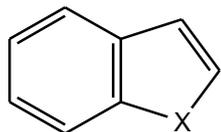


PEDOT:TMA  
(tetramethacrylate)

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



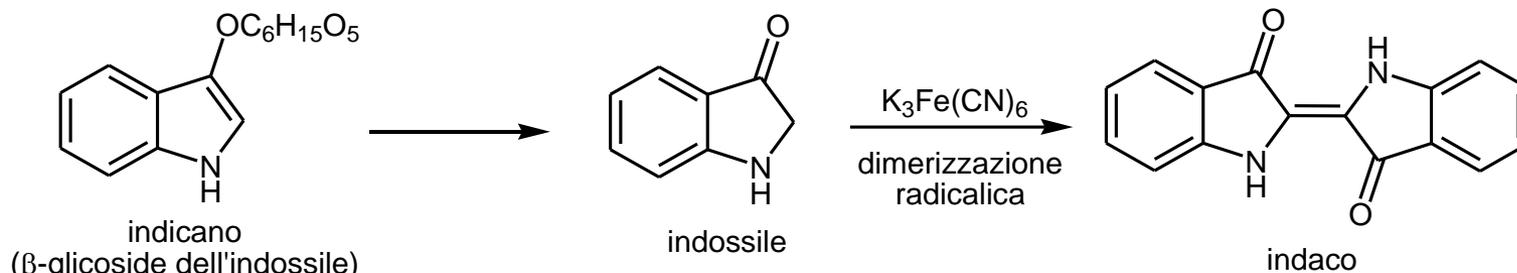
X = NH: benzo[b]pirrolo o **INDOLO**  $E_{\text{ris}} : 51 \text{ Kcal mole}^{-1}$

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

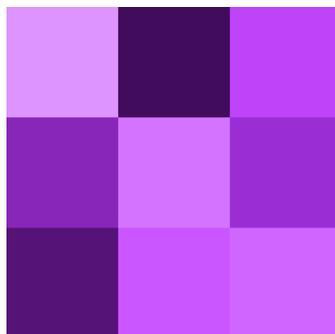
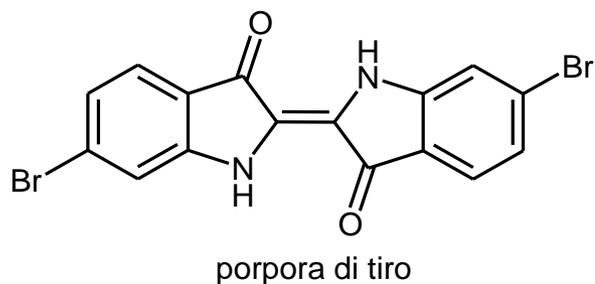
X = S: benzo[b]tiofene

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  $\beta$ -glicoside in alcune piante.

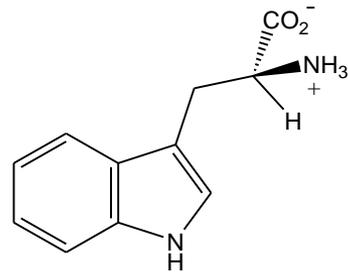


L'indaco è un colorante di origine vegetale, già noto in Asia 4000 anni fa: il suo nome deriva infatti dall'India, che ne era il principale produttore.

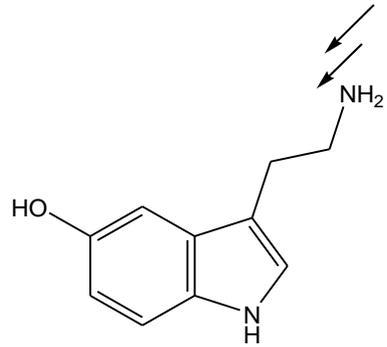


# Composti Eterociclici Pentatomici

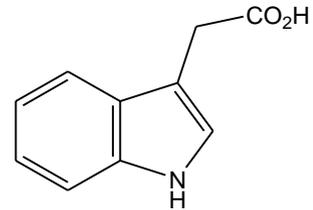
Altri esempi di derivati bioattivi dell' indolo



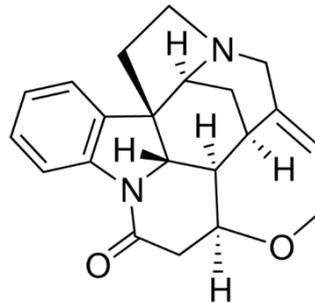
L-triptofano



**serotonina** o 5-idrossitriptamina  
( ormone neurotrasmettitore )



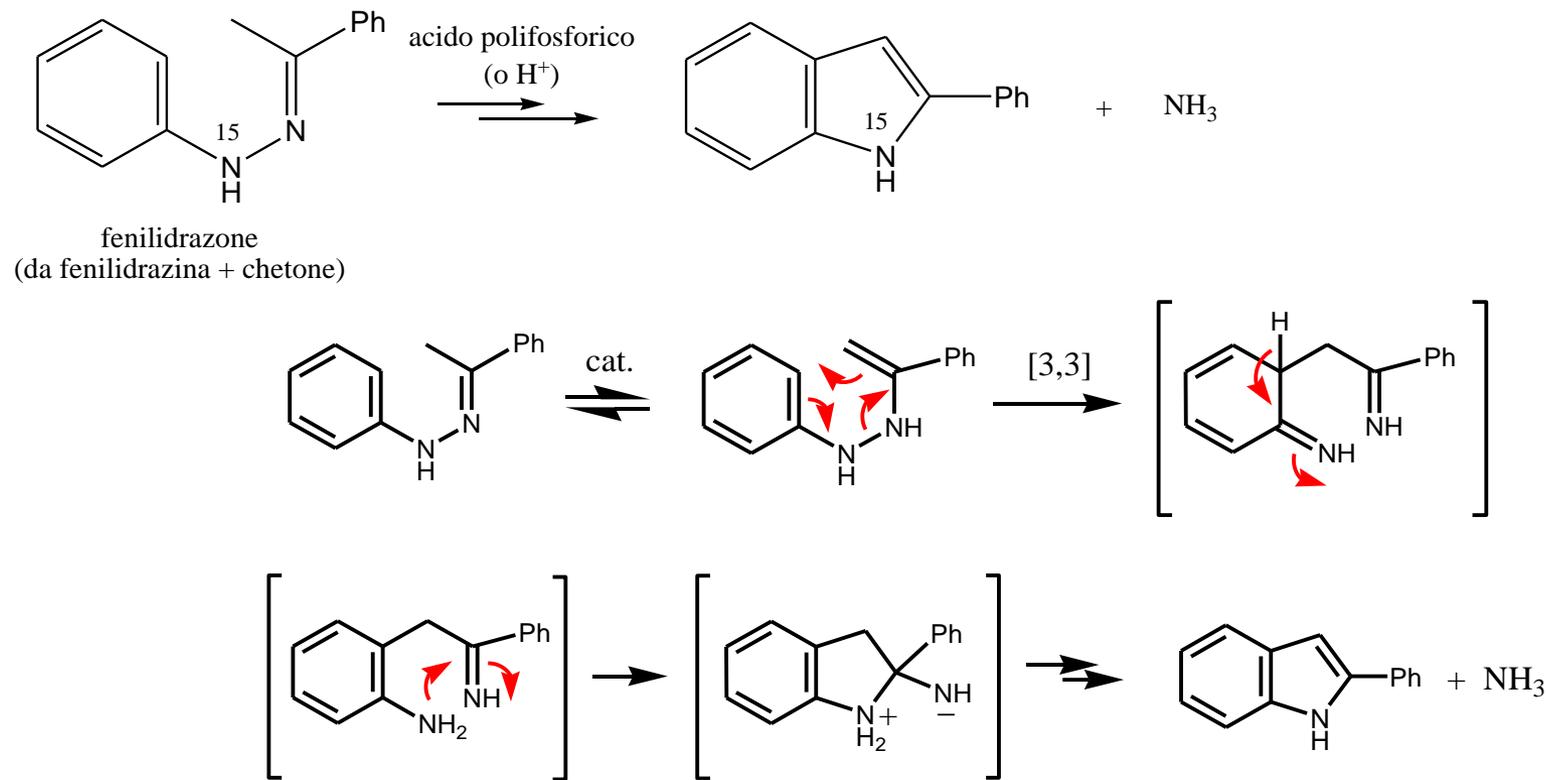
**acido 3-indolacetico**  
( ormone vegetale )



stricnina

# Composti Eterociclici Pentatomici

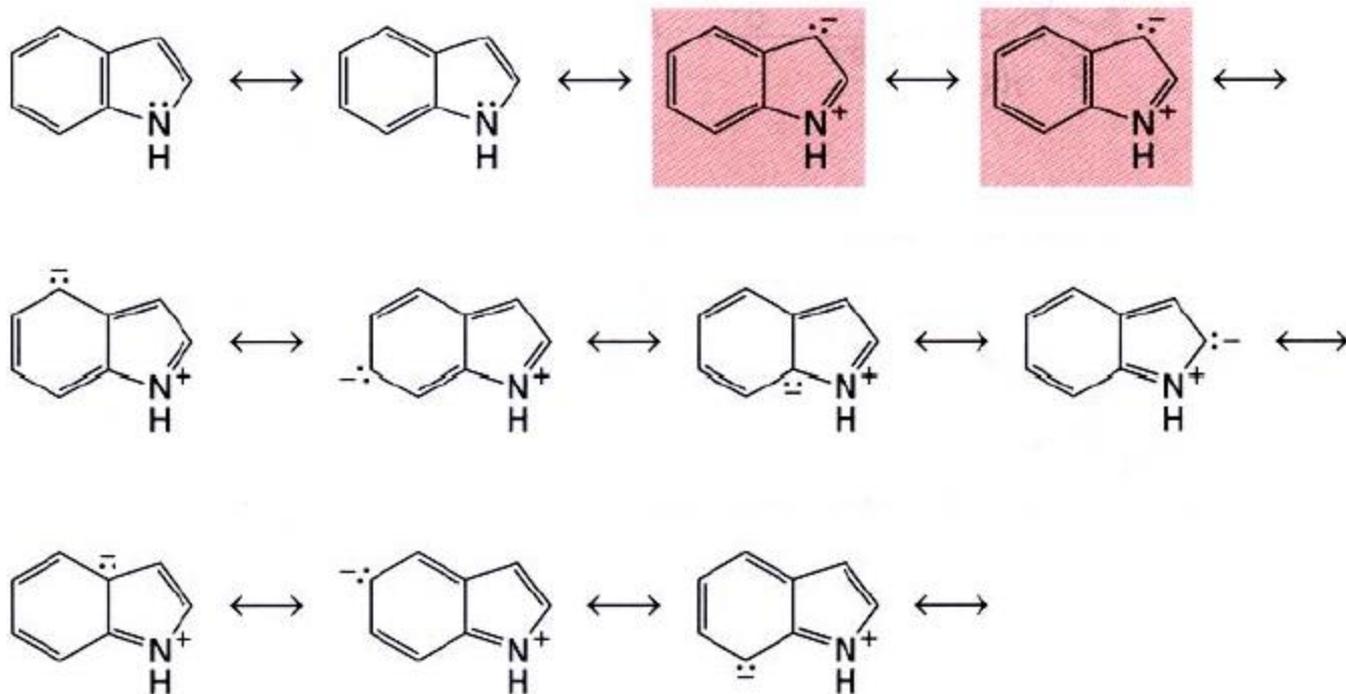
**Sintesi indolica di Fischer:** è il metodo più importante per ottenere derivati indolici



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.

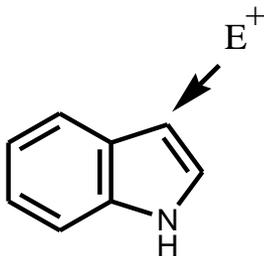
In questo caso il benzene ha una maggiore influenza sulla reattività dell'eterociclo, come si vede dalle formule di risonanza riportate di seguito.



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.

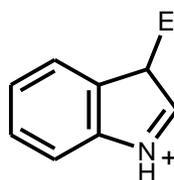
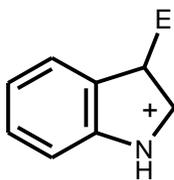
# Composti Eterociclici Pentatomici

## Reattività con elettrofili.

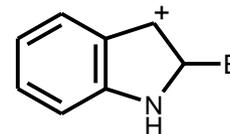


l'indolo subisce l'attacco in posizione  $\beta$

Il benzotiofene subisce l'attacco sia in  $\alpha$  che in  $\beta$ ; il benzofurano subisce invece esclusivamente attacco in  $\alpha$

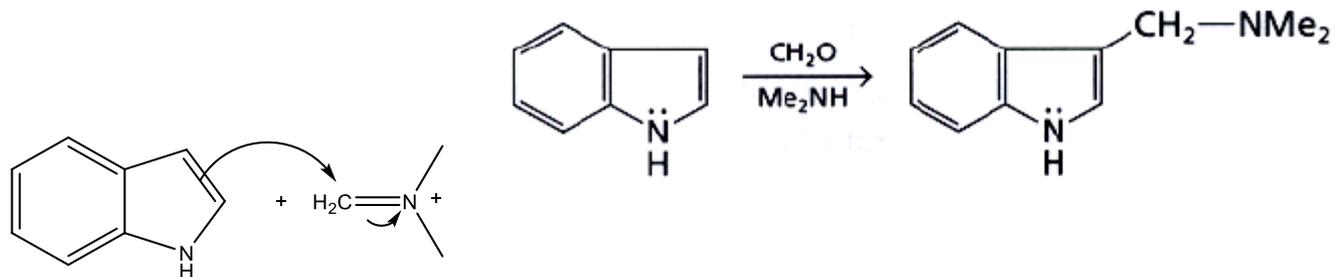


attacco  $\beta$

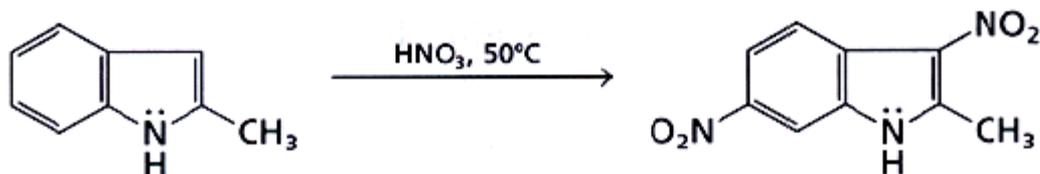
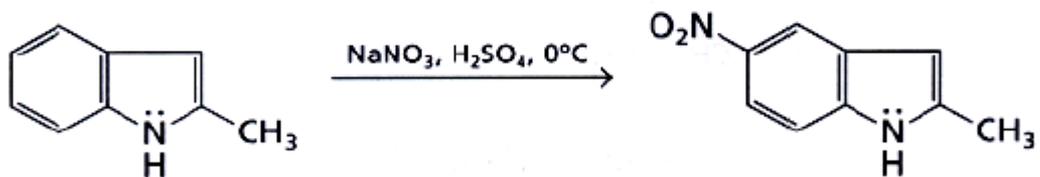


attacco  $\alpha$

## Reazione di Mannich:

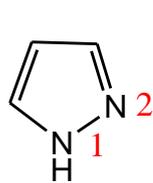


Predire la regiochimica delle reazioni di sostituzione per l'indolo non è così facile come per altri eterocicli. I risultati spesso dipendono dalle condizioni di reazione.

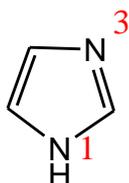


# Composti Eterociclici Pentatomici

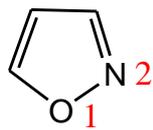
## Composti eterociclici pentatomici a due o più eteroatomi



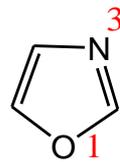
pirazolo



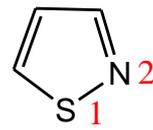
imidazolo



isossazolo



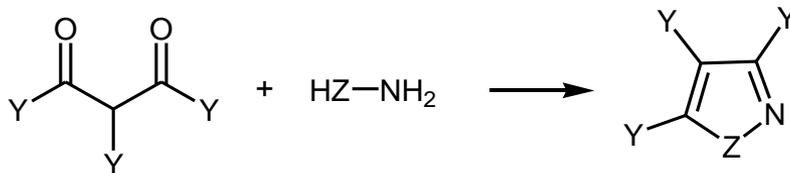
ossazolo



isotiazolo

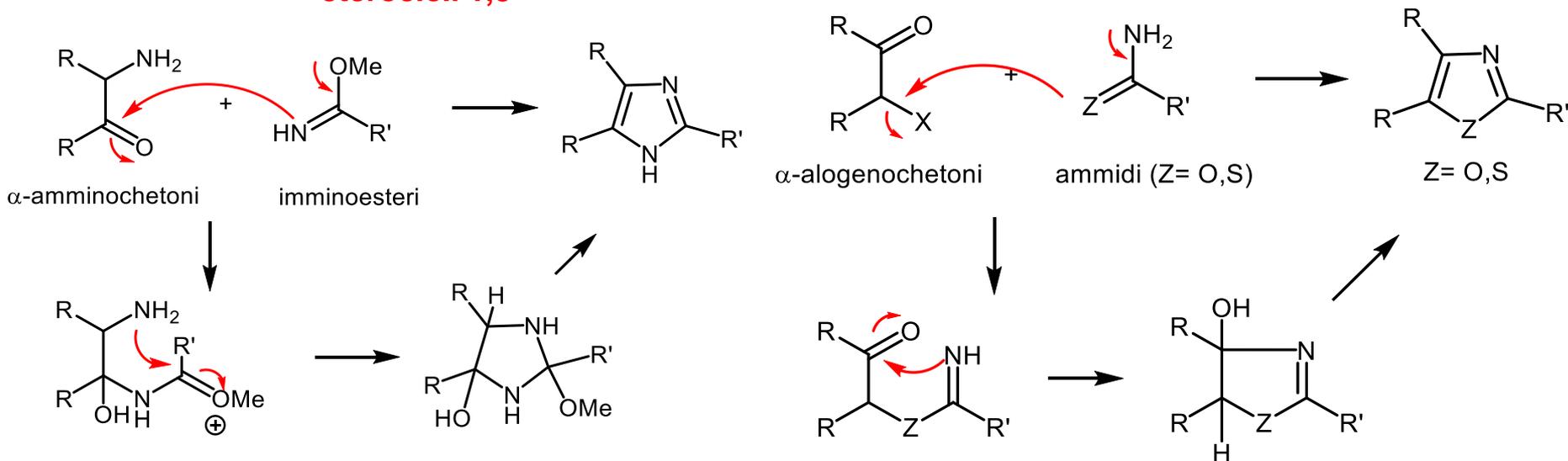
## Sintesi

### eterocicli 1,2



1,3-dichetoni

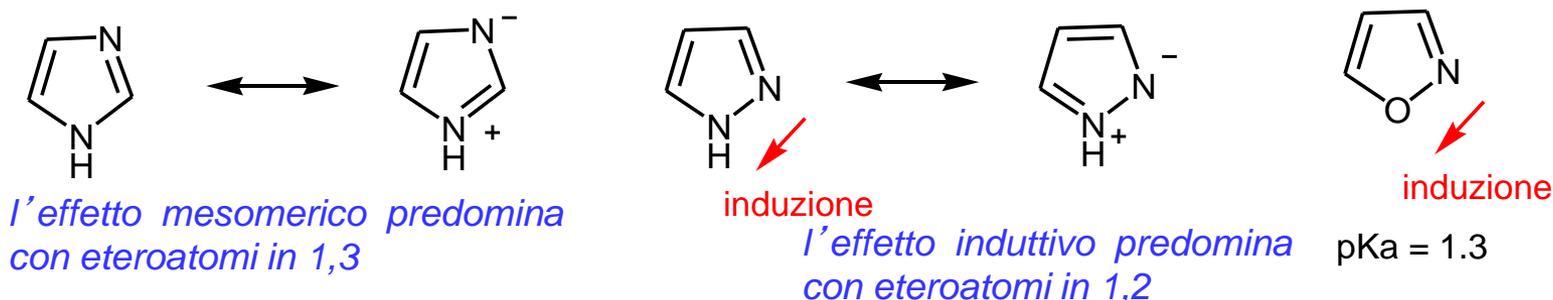
### eterocicli 1,3



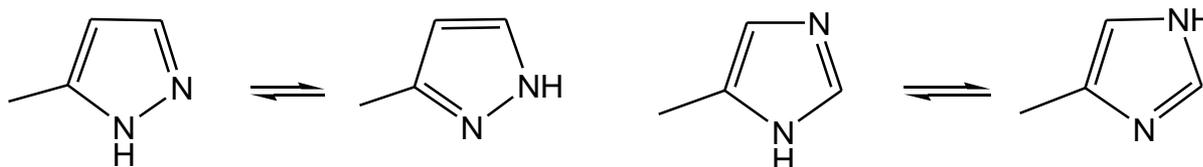
# Composti Eterociclici Pentatomici

	Pirazolo	Imidazolo	
$E_{\text{ris}}$ (kcalmole <sup>-1</sup> )	27	13	$\text{NH}_2\text{OH}$ $pK_a$ 6,0
p.eb. (p.amb.)	187 °C	256 °C	$\text{NH}_2\text{NH}_2$ $pK_a$ 8,0
$pK_a$	2.5	7.0	$\text{NH}_3$ $pK_a$ 9,5

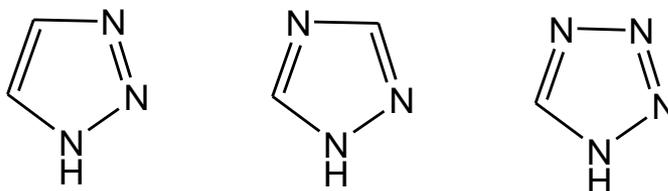
L' imidazolo è più basico del pirazolo per un effetto di compensazione tra fattori di risonanza e di induzione.



## ■ La tautomeria nel pirazolo e nell'imidazolo



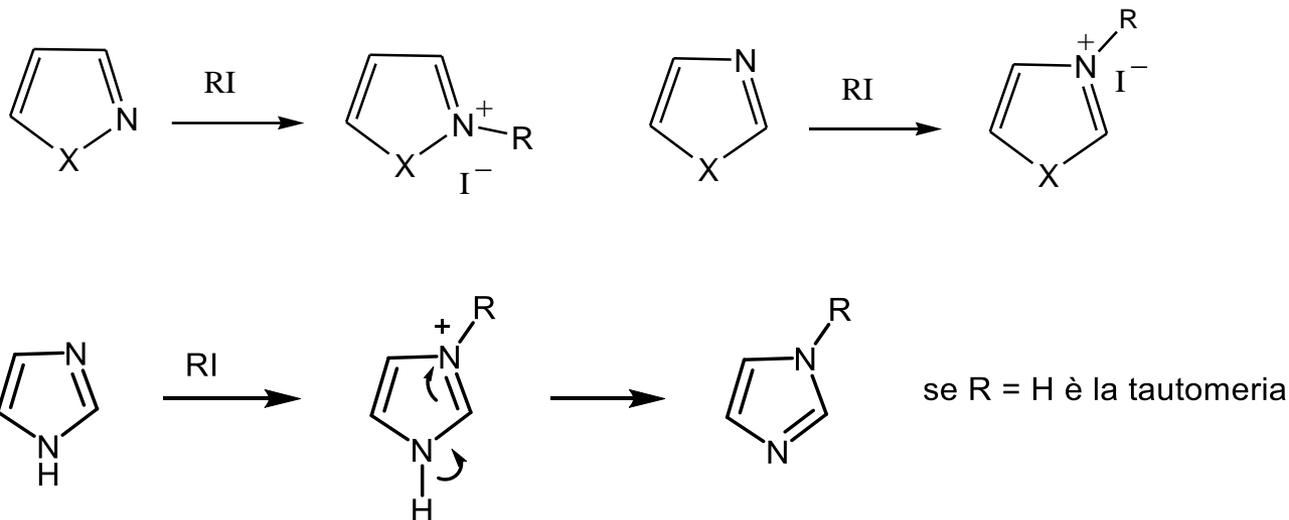
## ■ Sono noti anche *tri-* e *tetrazoli*; anche in questi casi sono presenti forme tautomere



# 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.