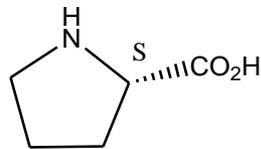


# Composti Eterociclici

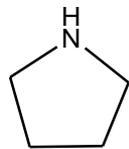
---

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.

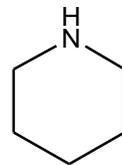
I composti eterociclici sono ampiamente presenti fra le sostanze naturali, essenziali per il metabolismo cellulare. Sono molto numerosi i prodotti di sintesi, determinanti per l'attività industriale, e in particolare per quella relativa alla cura e alla tutela della salute.



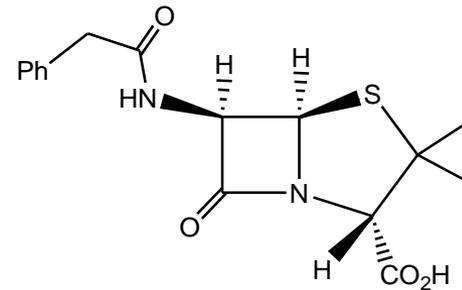
L – prolina



pirrolidina



piperidina

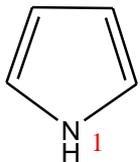


penicillina

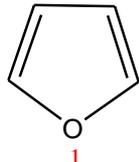
# Composti Eterociclici

Alcuni esempi di eterocicli aromatici pentatomici isolati e condensati.

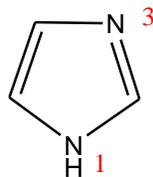
(NB: regola di Huckel ( $4n + 2$ ) elettroni  $\pi$  con  $n = 1, 2, \text{etc}$ )



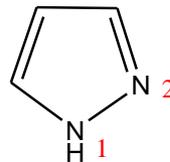
pirrolo



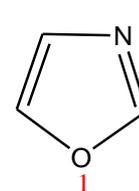
furano



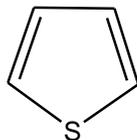
imidazolo



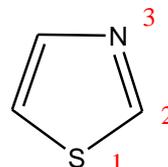
pirazolo



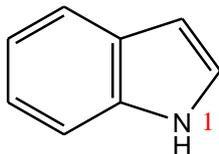
ossazolo



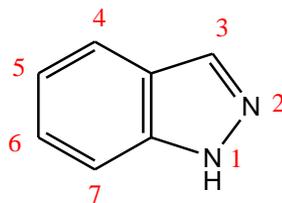
tiofene



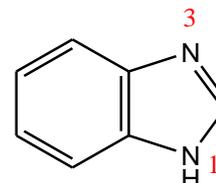
tiazolo



benzo[b]pirrolo  
o  
indolo



benzopirazolo

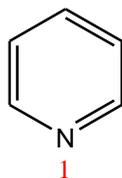


benzoimidazolo

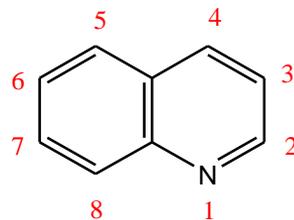
# Composti Eterociclici

Alcuni esempi di eterocicli aromatici esatomici isolati e condensati.

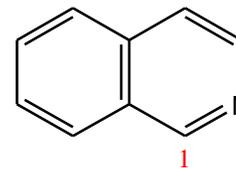
(NB: regola di Huckel ( $4n + 2$ ) elettroni  $\pi$  con  $n = 1, 2, \text{etc}$ )



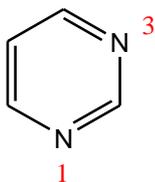
piridina



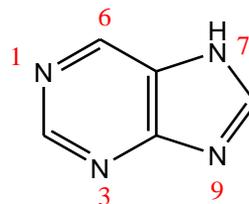
benzo[b]piridina  
o  
chinolina



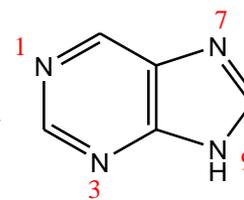
benzo[c]piridina  
o  
isochinolina



pirimidina

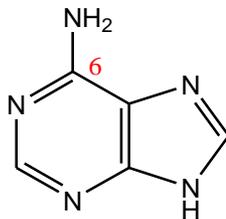


7H-purina

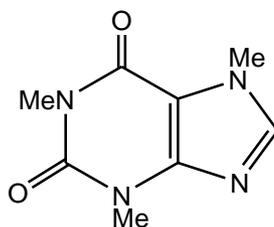


9H-purina

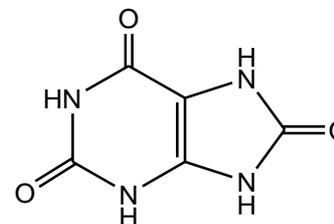
Alcuni esempi di purine naturali:



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



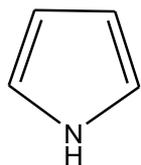
caffeina



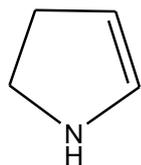
acido urico

# Composti Eterociclici

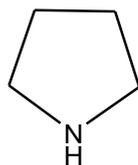
Esempi di eterocicli a diverso grado di insaturazione ed Energia di risonanza (kcal/mol) di alcuni composti eterociclici aromatici.



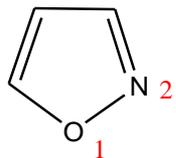
pirrolo



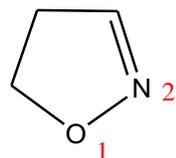
2-pirrolina



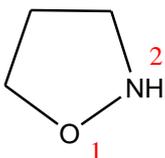
pirrolidina



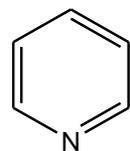
isossazolo



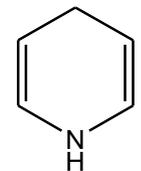
2-isossazolina



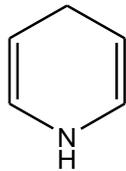
isossazolidina



piridina



1,4-diidropiridina



piperidina

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

← insaturazione crescente

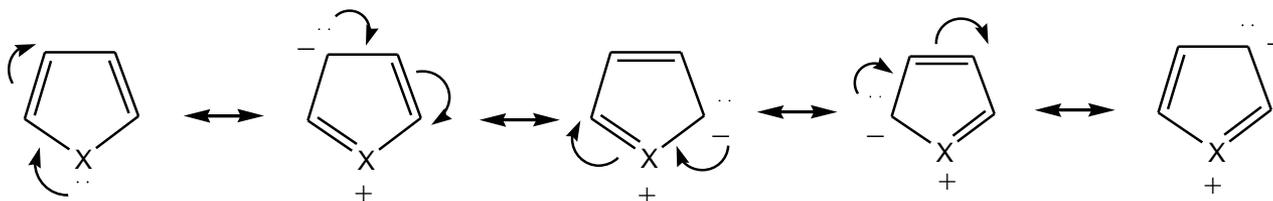
# Composti Eterociclici Pentatomici

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 etc.



X = NH, O, S

NH: pirrolo; O: furano; S: tiofene

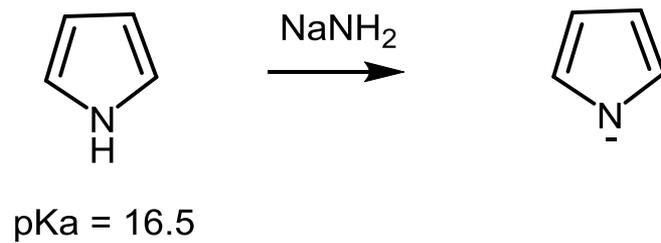


$E_{\text{rison}}$ : ciclopentadienilcarbanione 42 kcal/mole; pirrolo: 22 kcal/mole; furano: 18 kcal/mole; tiofene: 29 kcal/mole.

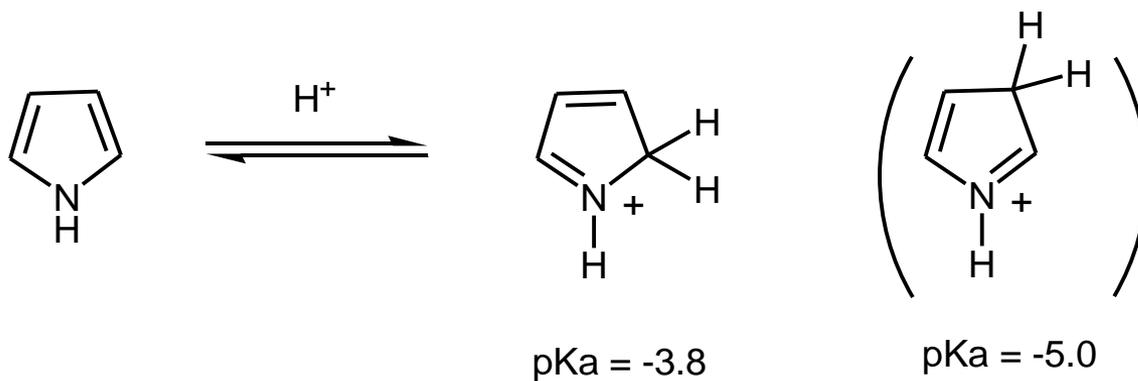
I tre eterocicli a temp. e pressione ambiente sono liquidi. Il pirrolo e il furano sono molto instabili in ambiente acido. Il primo forma polimeri chiamati "neri di pirrolo" attraverso un processo di polimerizzazione cationica.

# Composti Eterociclici Pentatomici

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

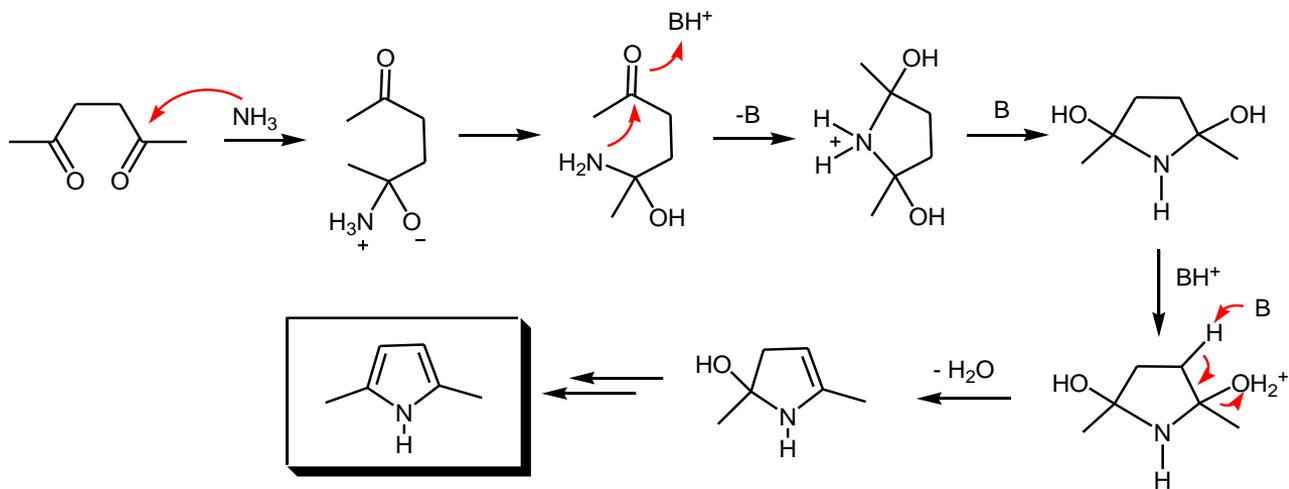
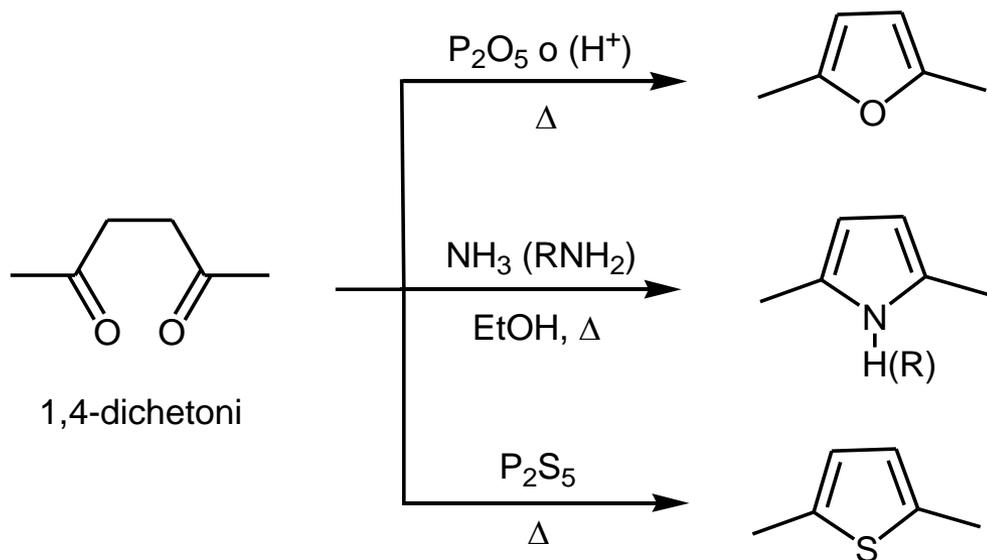


In ambiente acido si protona sull'anello e non sull'azoto.



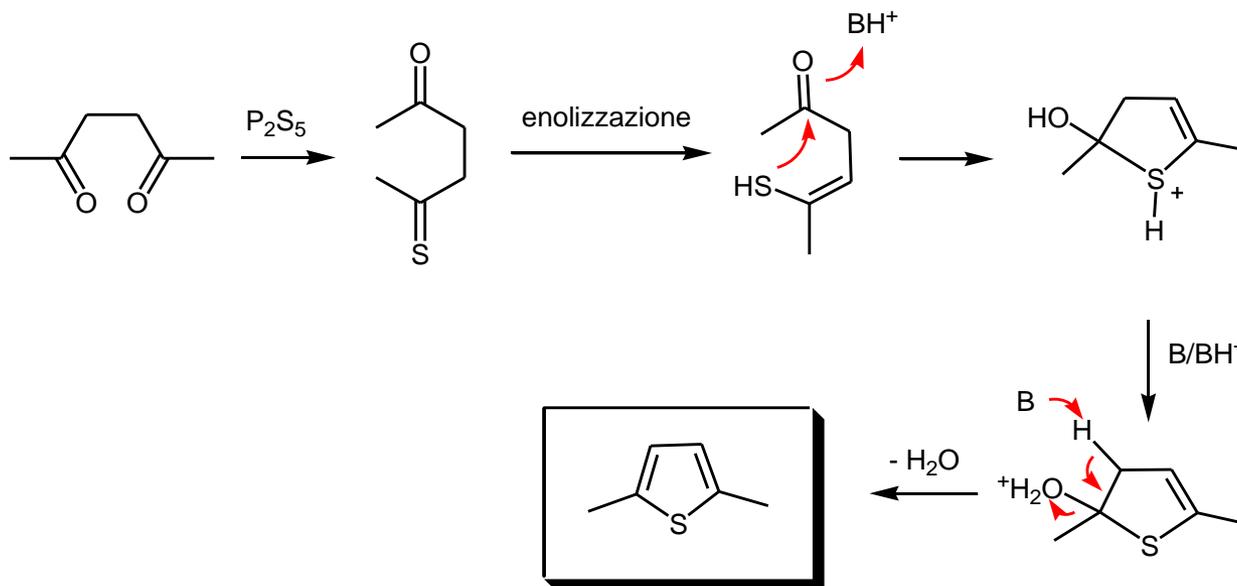
# Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



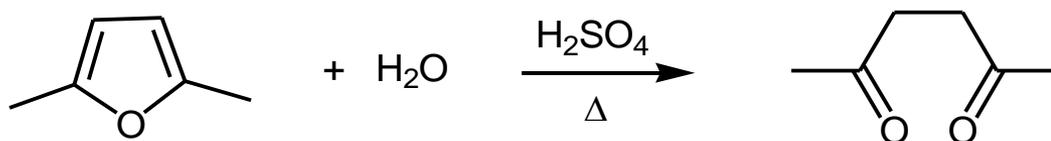
# Composti Eterociclici Pentatomici

Sintesi di Paal-Knorr.



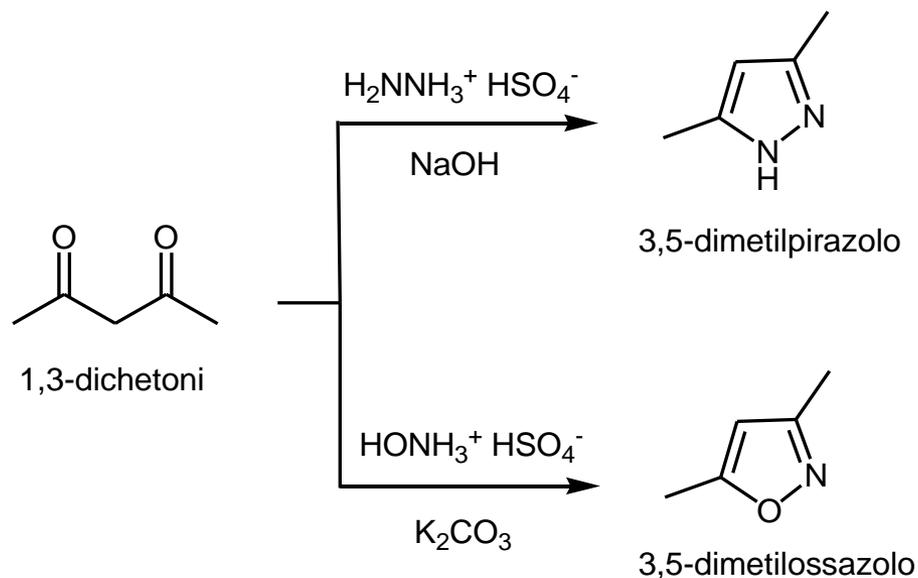
Con un meccanismo analogo si forma il furano.

Gli anelli del tiofene e del pirrolo non subiscono facilmente reazioni di apertura di anello. Il furano invece può essere considerato come un viniletere ciclico che in condizioni acide subisce l'apertura dell'anello.

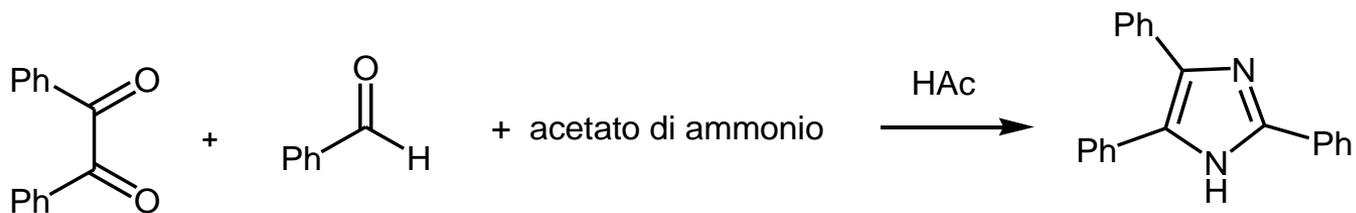


# Composti Eterociclici Pentatomici

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

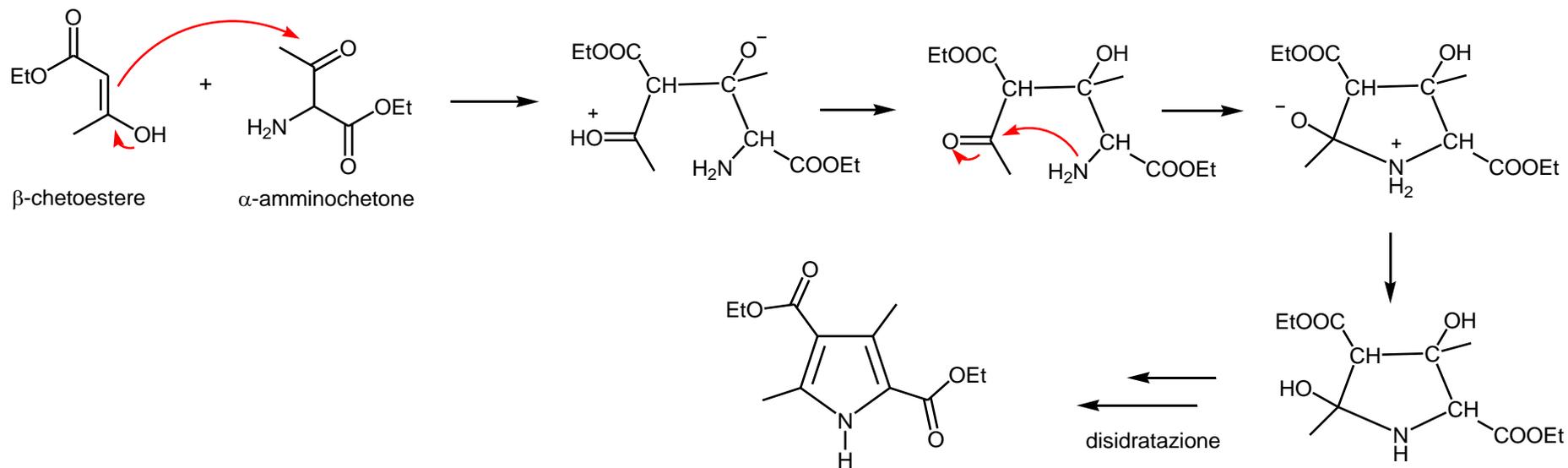


Gli imidazoli si preparano invece con sintesi del tipo illustrato.



# Composti Eterociclici Pentatomici

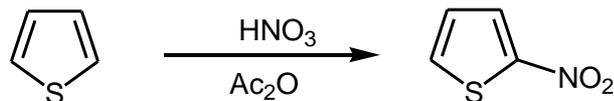
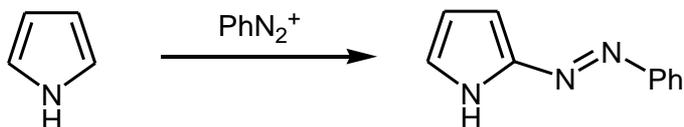
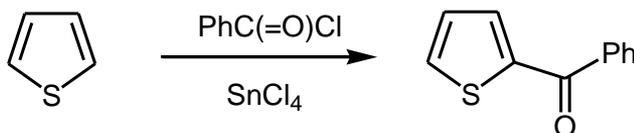
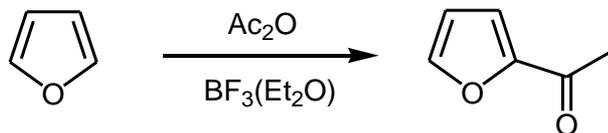
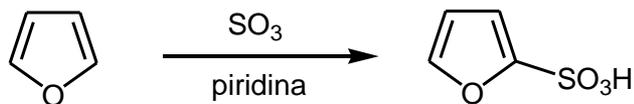
## Sintesi pirrolica di Knorr.



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

# Composti Eterociclici Pentatomici

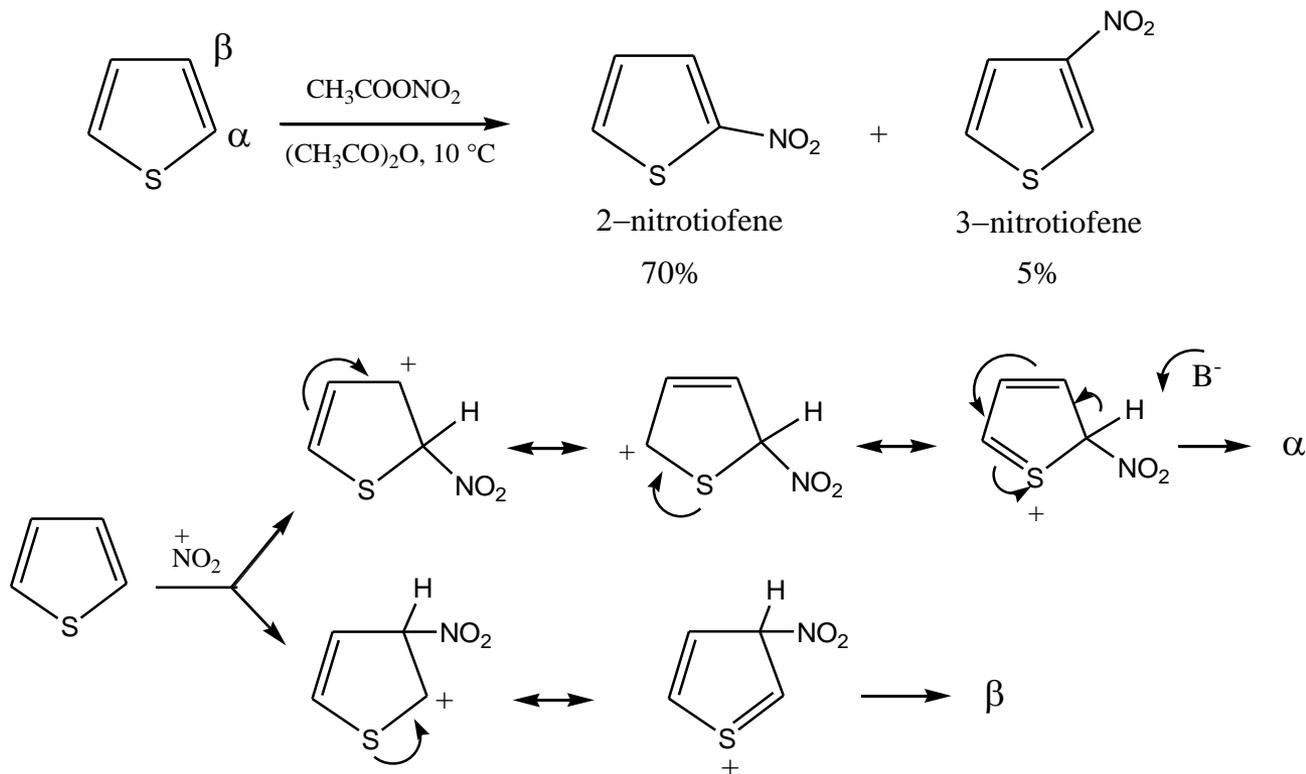
Reattivi elettrofili non attaccano l'eteroatomo ma danno reazioni di sostituzione sull'anello. Tutti i tre eterocicli sono più reattivi del benzene. Ordine di reattività: pirrolo > furano > tiofene >> benzene.



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.

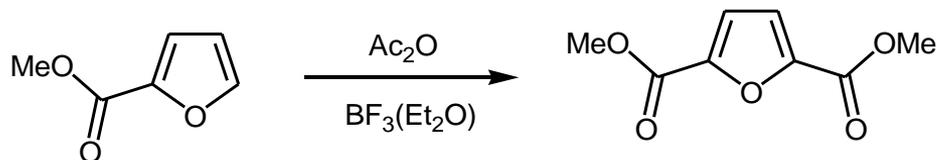
# Composti Eterociclici Pentatomici

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

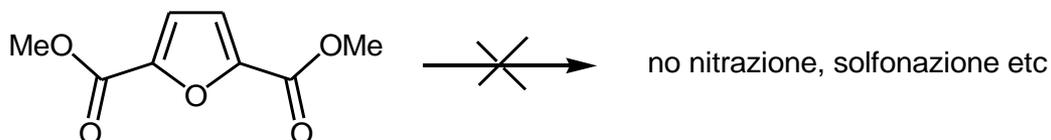


# Composti Eterociclici Pentatomici

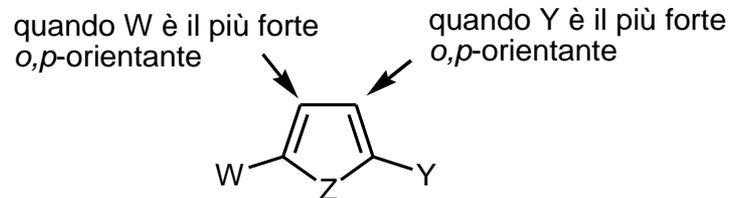
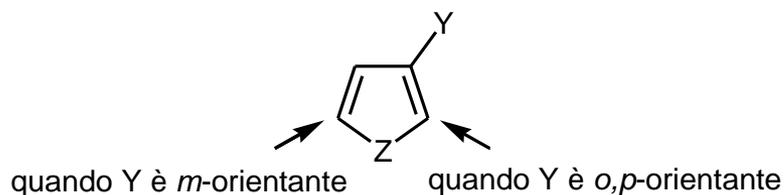
Se esiste una posizione  $\alpha$  libera questa viene preferibilmente sostituita indipendentemente dall'effetto di orientazione di altri sostituenti presenti.



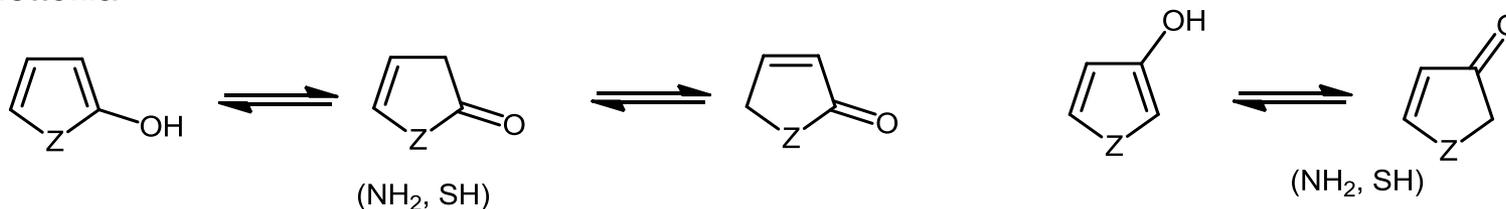
Due gruppi disattivanti in posizione  $\alpha$  rendono quasi impossibile la terza sostituzione.



Negli altri casi si applicano le seguenti regole.

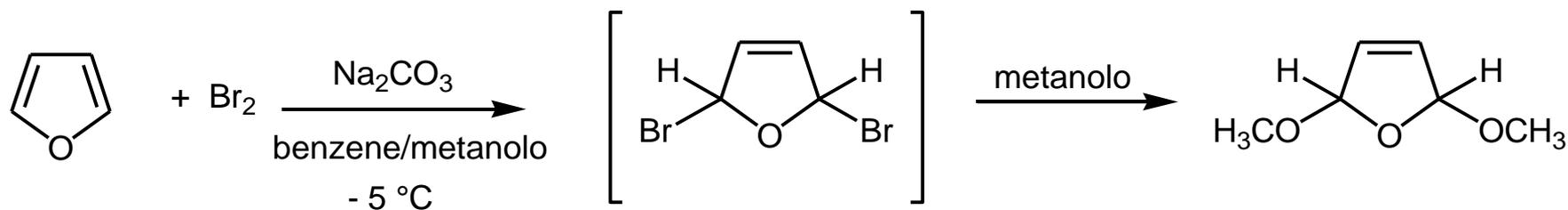


Sostituenti come idrossili, ammine e tioli danno luogo a tautomerie che deprimono la sostituzione elettrofila

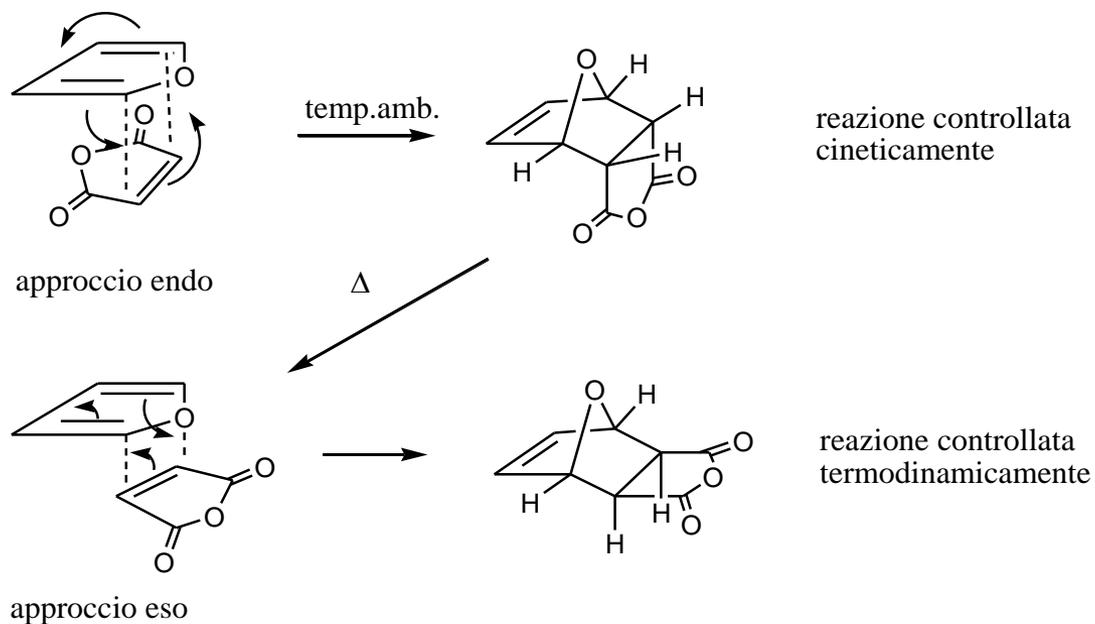


# Composti Eterociclici Pentatomici

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

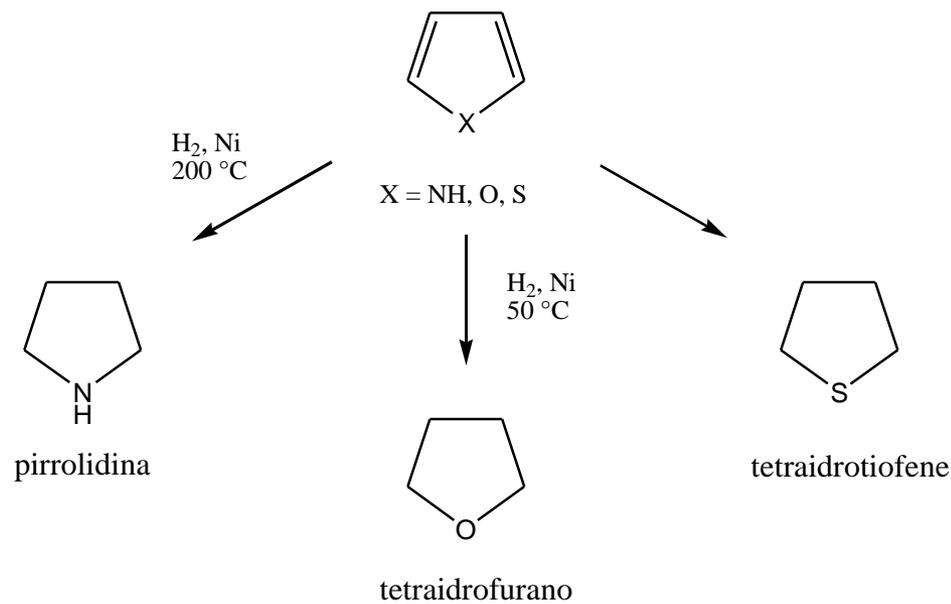


o reazioni di *cicloaddizione di Diels-Alder*



# Composti Eterociclici Pentatomici

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

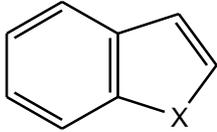


L'idrogenazione del tiofene è poco utilizzata perché avvelena il catalizzatore. Il tetraidrotiofene viene preferibilmente preparato per reazione del 1,4-dibromobutano con  $\text{Na}_2\text{S}$ .

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



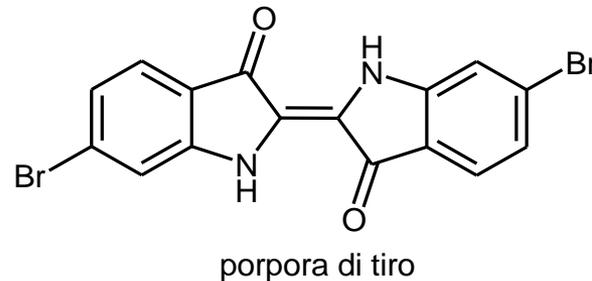
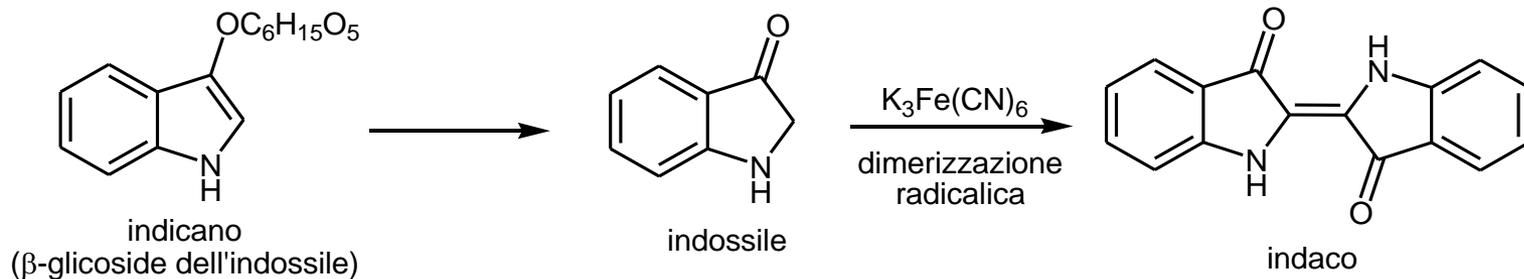
X = NH: benzo[b]pirrolo o **INDOLO**  $E_{\text{ris}} : 51 \text{ Kcal mole}^{-1}$

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

X = S: benzo[b]tiofene

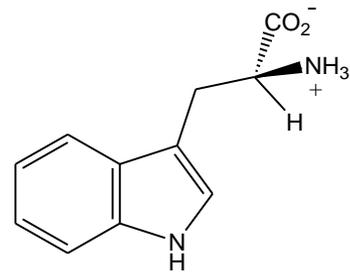
Sono noti anche i benzo[c]derivati

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  $\beta$ -glicoside in alcune piante.

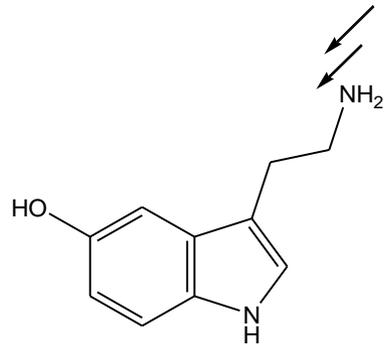


# Composti Eterociclici Pentatomici

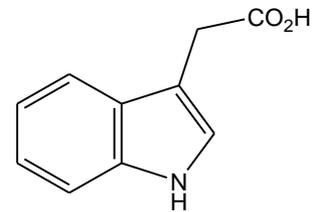
Altri esempi di derivati bioattivi dell'indolo



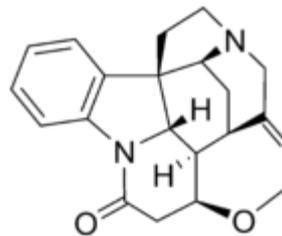
L-triptofano



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



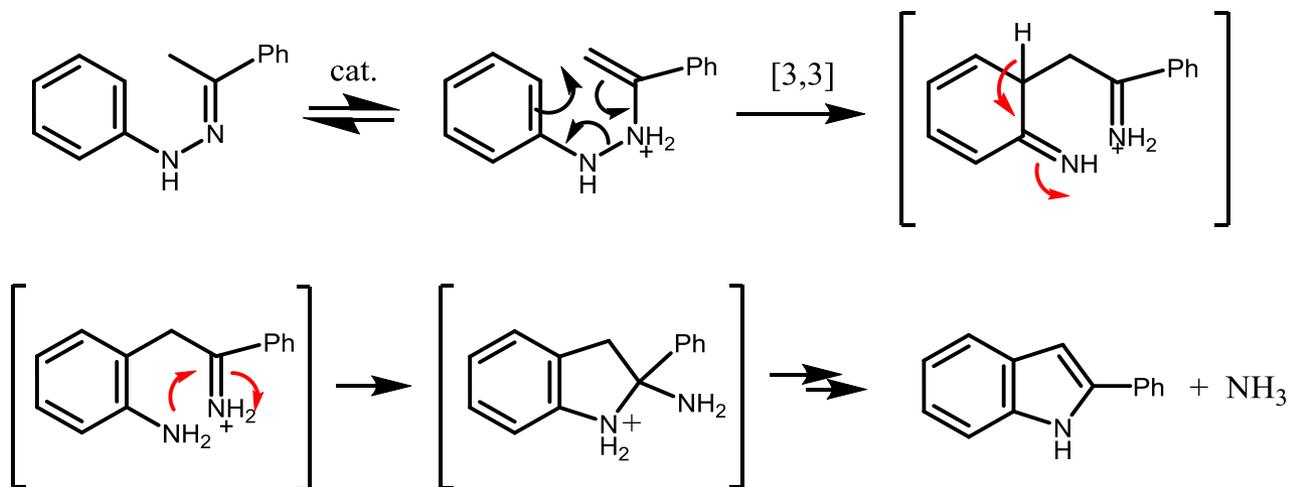
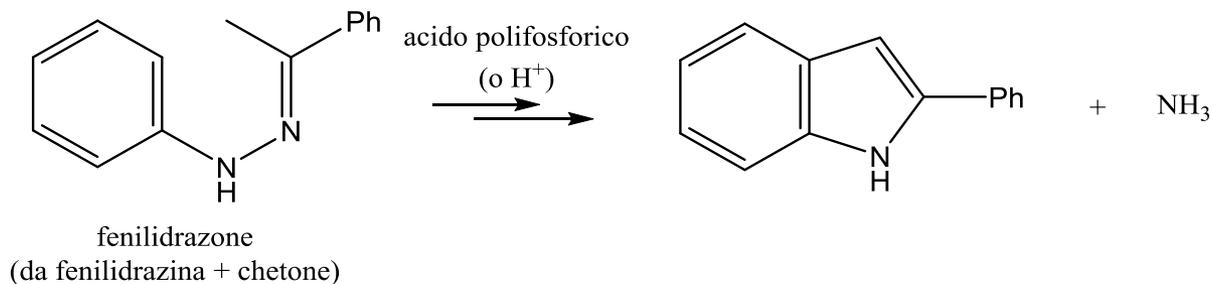
**acido 3-indolacetico**  
( ormone vegetale )



stricnina

# Composti Eterociclici Pentatomici

## Sintesi indolica di Fischer

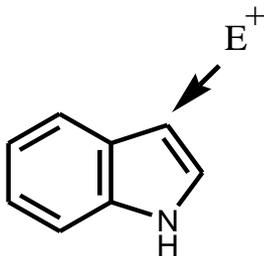


[3,3] indica il processo di trasposizione [3,3] sigmatropica

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

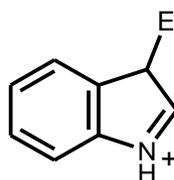
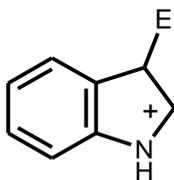
# Composti Eterociclici Pentatomici

## Reattività con elettrofili.

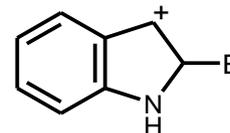


l'indolo subisce l'attacco in posizione  $\beta$

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



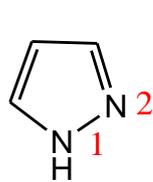
attacco  $\beta$



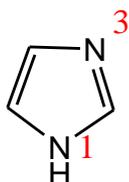
attacco  $\alpha$

# Composti Eterociclici Pentatomici

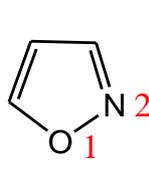
## Composti eterociclici pentatomici a due o più eteroatomi



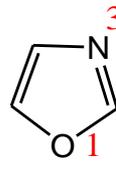
pirazolo



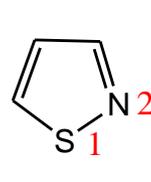
imidazolo



isossazolo



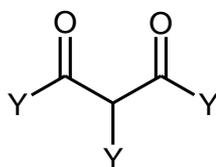
ossazolo



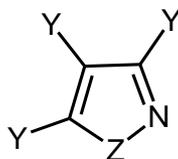
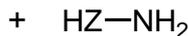
isotiazolo

## Sintesi

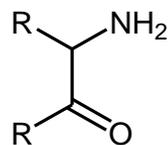
eterocicli 1,2



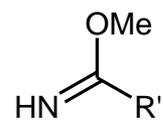
1,3-dichetoni



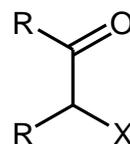
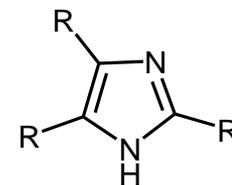
eterocicli 1,3



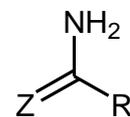
$\alpha$ -amminochetoni



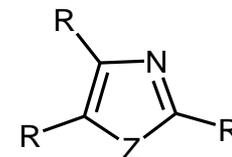
imminoesteri



$\alpha$ -alogenochetoni



ammidi (Z= O,S)

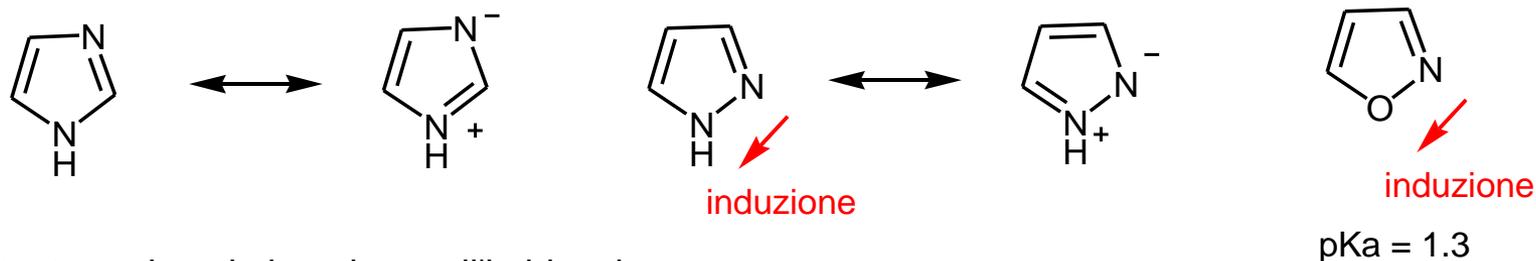


Z= O,S

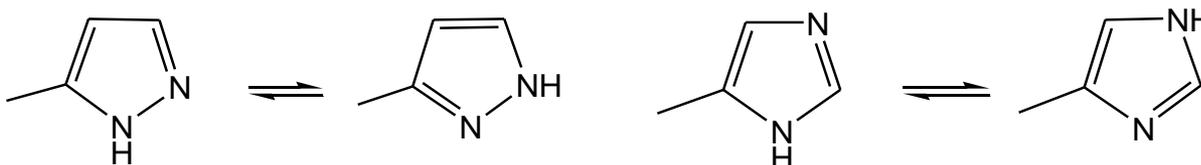
# Composti Eterociclici Pentatomici

	Pirazolo	Imidazolo
$E_{\text{ris}}$ (kcalmole <sup>-1</sup> )	27	13
p.eb. (p.amb.)	187 °C	256 °C
pK <sub>a</sub>	2.5	7.0

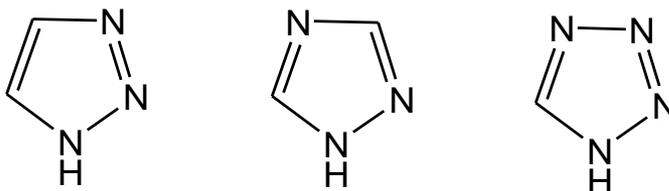
L'imidazolo è un più basico del pirazolo per un effetto di compensazione tra fattori di risonanza e di induzione.



La tautomeria nel pirazolo e nell'imidazolo



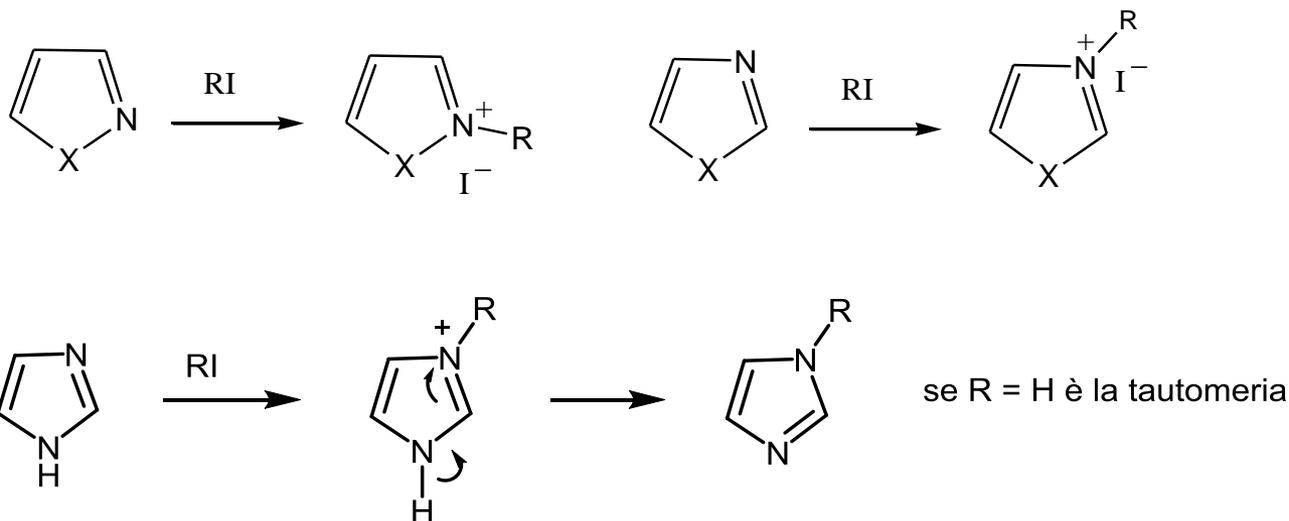
Sono noti anche *tri-* e *tetrazoli*; anche in questi casi sono presenti forme tautomere



# Composti Eterociclici Pentatomici

## Reattività degli azoli

1. L'aza gruppo può essere alchilato



2. La S<sub>E</sub>Ar 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.