

Composti eterocicli

Composti eterocicli



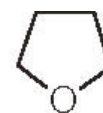
ossaciclopropano
ossirano
ossido di etilene



tiaciclopropano
tiirano



ossaciclobutano
ossetano



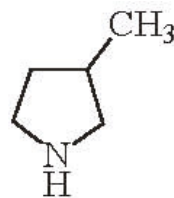
ossaciclopentano
tetraidrofurano



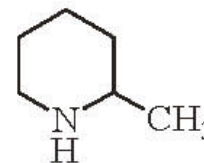
azaciclopropano
aziridina



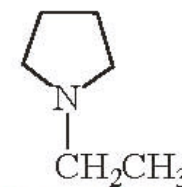
azaciclobutano
azetidina



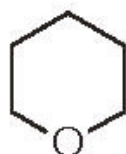
3-metilazaciclopentano
3-metilpirrolidina



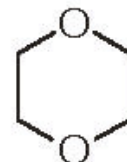
2-metilazacicloesano
2-metilpiperidina



N-etilazaciclopentano
N-etilpirrolidina



tetraidropirano



1,4-diossano

Eterocicli aromatici: classificazione

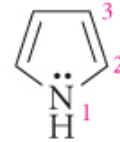
PENTATOMICI



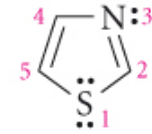
furano



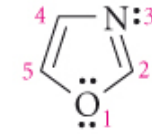
tiofene



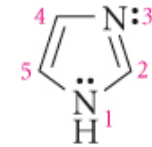
pirrolo



tiazolo

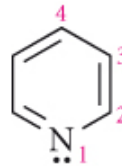


ossazolo

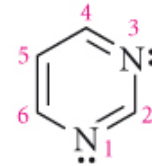


imidazolo

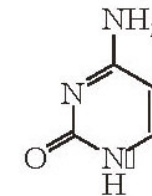
ESATOMICI



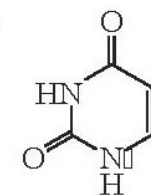
piridina



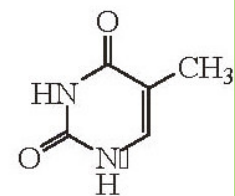
pirimidina



citosina

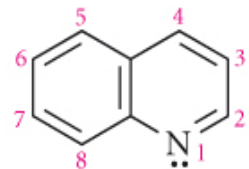


uracile

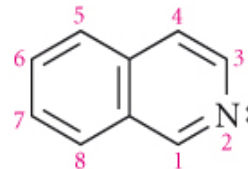


timina

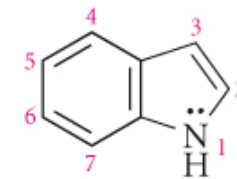
BENZOCONDENSATI



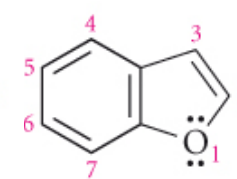
chinolina



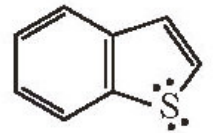
isochinolina



indolo

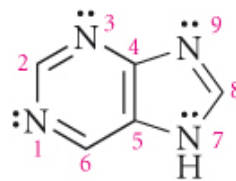


benzofurano

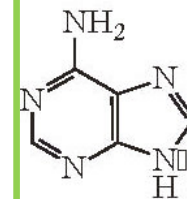


benzotiofene

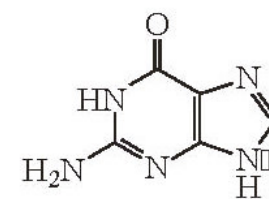
POLICICLICI



purina

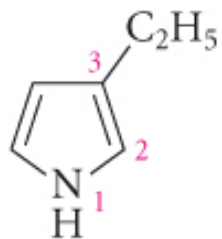


adenina

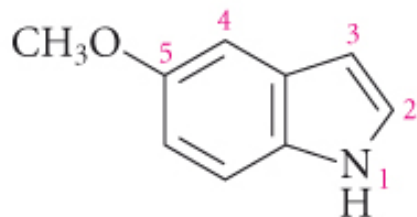


guanina

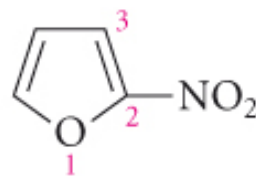
Eterocicli aromatici: nomenclatura



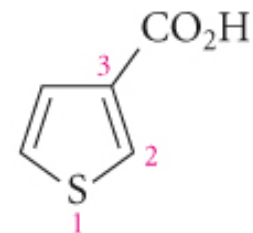
3-etilpirrolo



5-metossiindolo



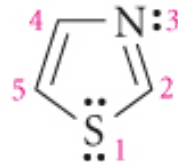
2-nitrofurano



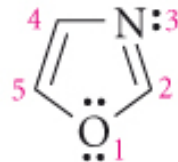
acido 3-tiofencarbossilico



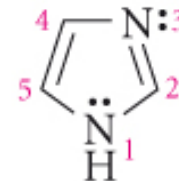
pirrolo



tiazolo

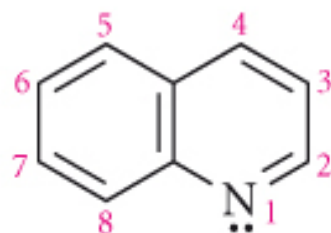


ossazolo

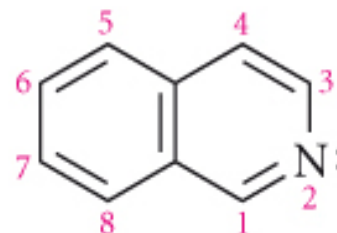


imidazolo

Tranne pochi casi all'eteroatomo con maggiore priorità viene assegnato il numero 1

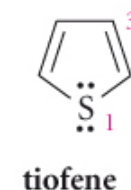
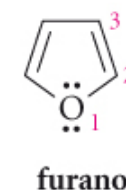
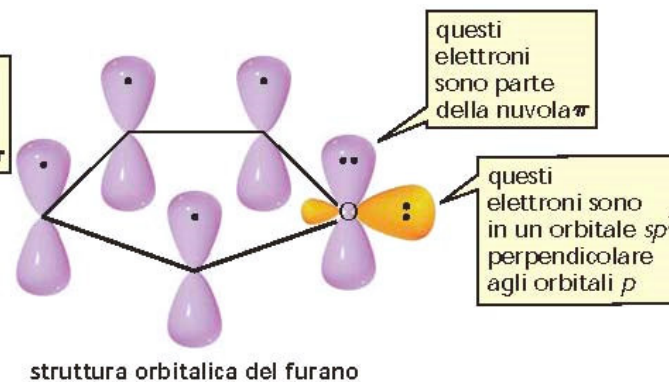
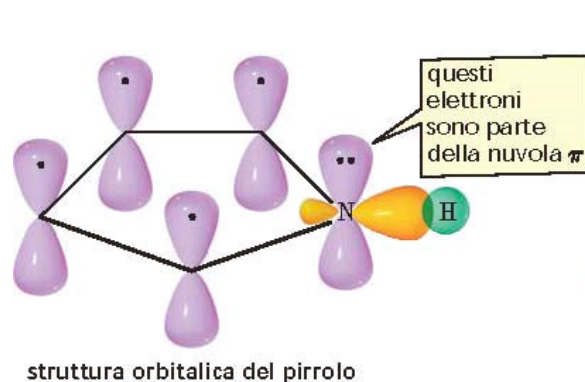


chinolina



isochinolina

Aromaticità



Pirrolo, furano e tiofene sono eterocicli aromatici con un anello a cinque termini. In ciascun anello ci sono tre coppie di elettroni π delocalizzate: due delle coppie sono rappresentate come legame π , mentre una coppia è rappresentata come coppia solitaria sull'eteroatomo.

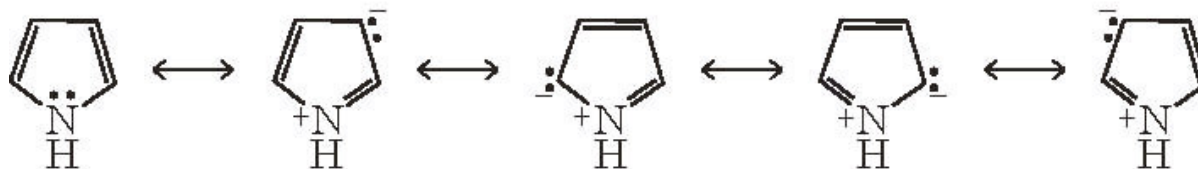
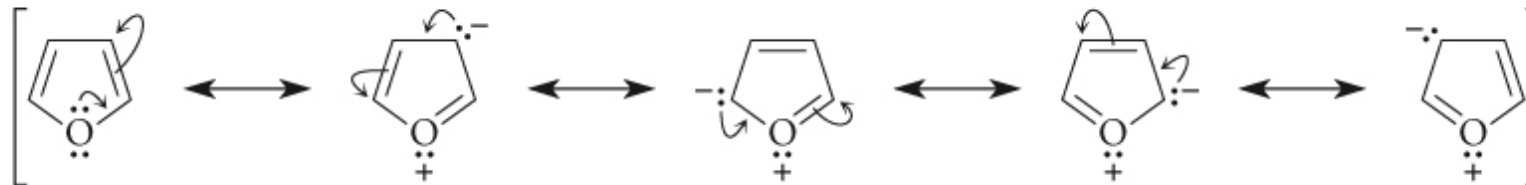
Furano e tiofene hanno una seconda coppia solitaria che non fa parte della nuvola π . Questi elettroni sono in un orbitale sp^2 perpendicolare agli orbitali p .

Pirrolo, furano e tiofene sono aromatici perché essi sono ciclici e planari, ciascun carbonio nell'anello ha un orbitale p e la nuvola π contiene *tre* coppie di elettroni π (sistema di elettroni π che soddisfa la relazione $4n+2$).

Tutti i composti rispettano la regola di Huckel

Risonanza

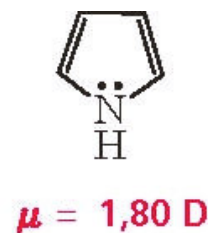
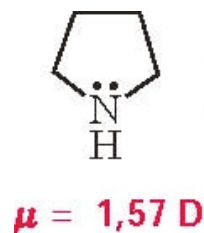
Per gli eterocicli a 5 termini si possono scrivere delle strutture a separazione di carica:





strutture limite di risonanza del pirrolo

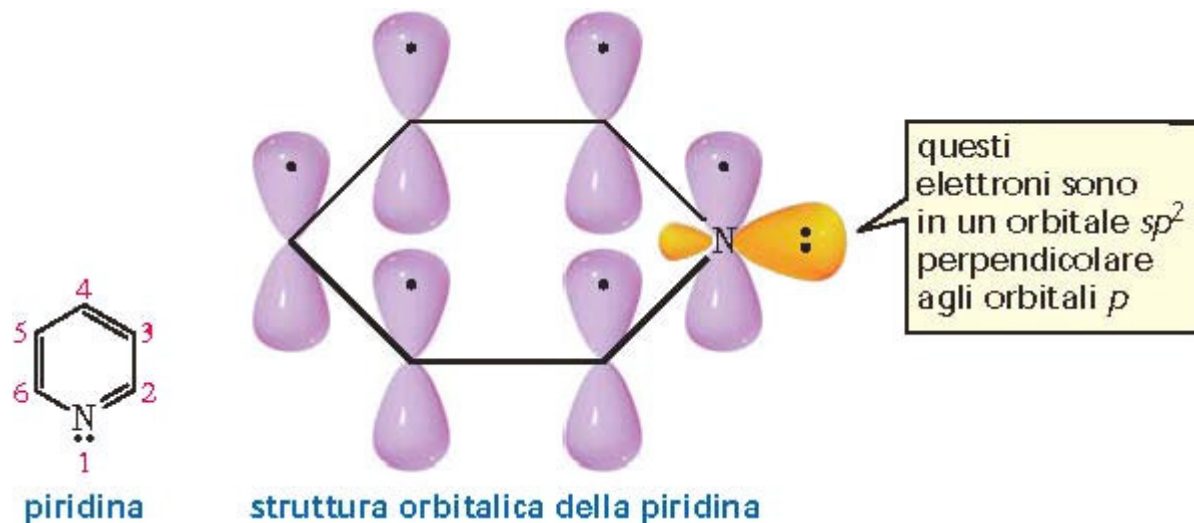
Le strutture limite di risonanza del pirrolo mostrano che l'azoto dona gli elettroni della coppia solitaria all'anello a cinque termini.

La pirrolidina ha un momento dipolare di 1,57 D poiché l'atomo di azoto è elettrone-attrattore. Il pirrolo ha un momento dipolare di 1,80 D, ma i due momenti dipolari sono in direzioni opposte. Risulta evidente che la capacità dell'azoto del pirrolo a donare gli elettroni all'anello per risonanza prevale sull'effetto induttivo di attrazione elettronica.



		
	tetraidrofurano	furano
momento dipolare:	1.7 D	0.7 D
punto di ebollizione:	67°C	31.4°C

Aromaticità

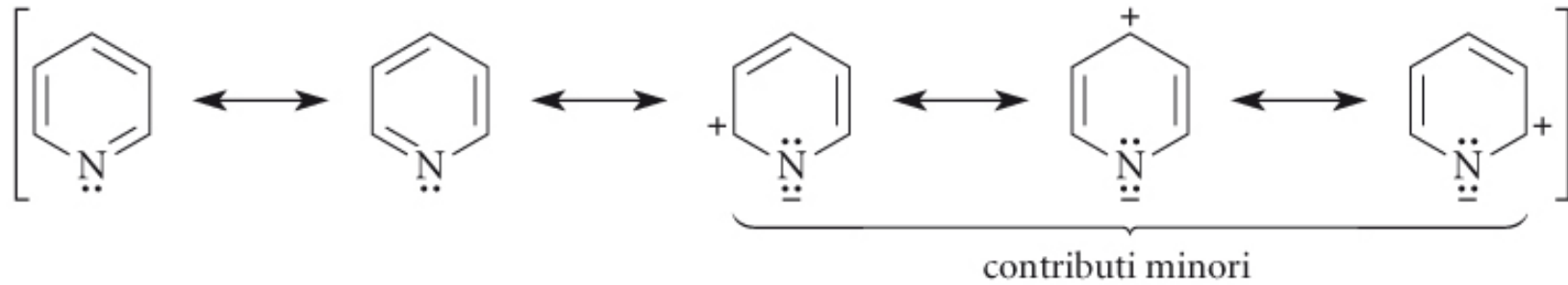


La piridina è aromatica perché è ciclica e planare, ciascun carbonio nell'anello ha un orbitale p contenente un elettrone e la nuvola π contiene *tre* coppie di elettroni π .

L'azoto possiede una seconda coppia solitaria che non fa parte della nuvola π . Questi elettroni sono in un orbitale sp^2 perpendicolare agli orbitali p .

Rispetta la regola di Huckel

Risonanza



Per la piridina il contributo maggiore è quello delle strutture di Kekulé

Energia di risonanza

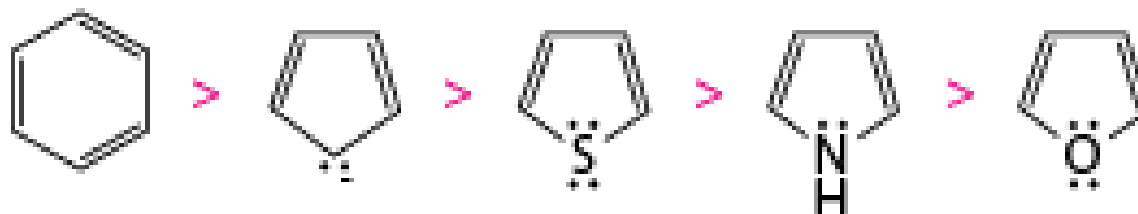
L'energia empirica di risonanza è un parametro per valutare la stabilità del composto aromatico.

TABELLA 25.1 Energie empiriche di risonanza di alcuni composti aromatici

Composto	Energia di risonanza		Composto	Energia di risonanza	
	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}		kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
benzene	138–151	33–36	tiofene	121	29
piridina	96–117	23–28	pirrolo	89–92	21–22
			furano	67	16

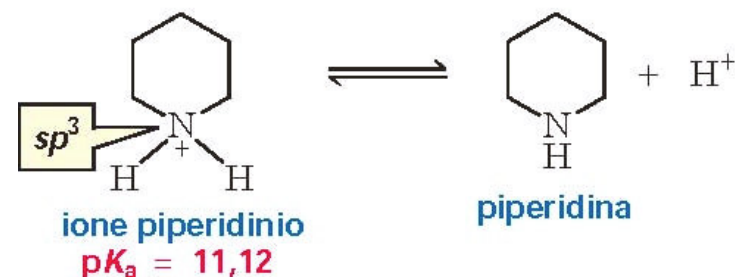
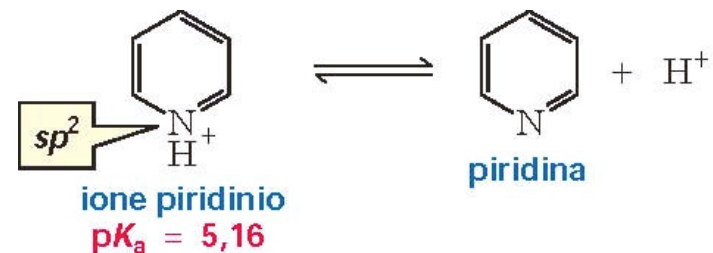
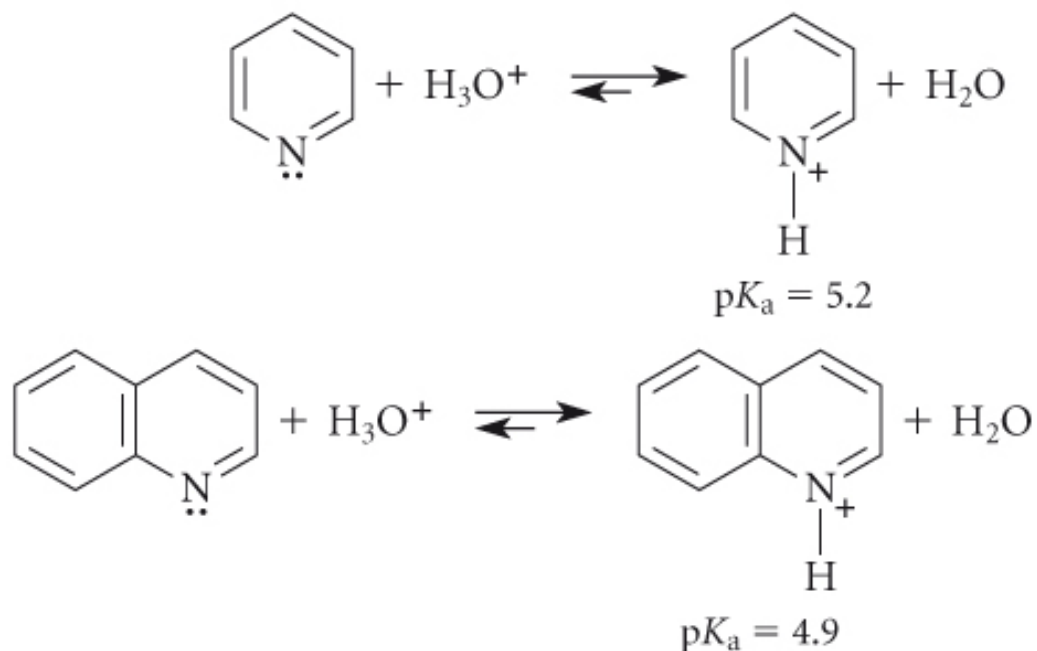
L'energia di risonanza del furano è minore di quella del benzene.

energie di risonanza relative di alcuni composti aromatici

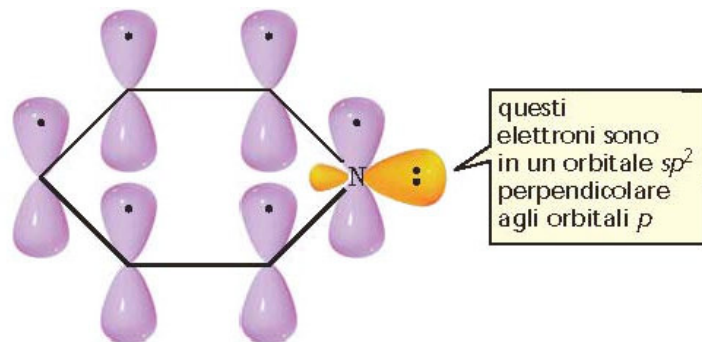


Basicità degli eterociclici aromatici

I composti eterociclici esatomici azotati sono molto meno basici delle ammine alifatiche.



Lo ione piridinio è un acido più forte di un tipico ione ammonio, perché l'idrogeno acido di uno ione piridinio è legato ad un azoto ibridato sp^2 che è più elettronegativo di un azoto ibridato sp^3

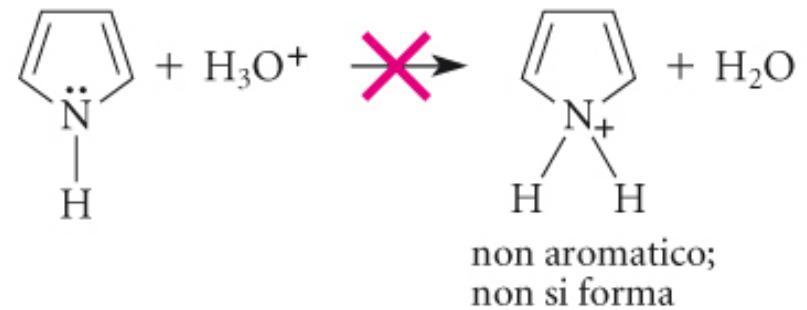


struttura orbitalica della piridina

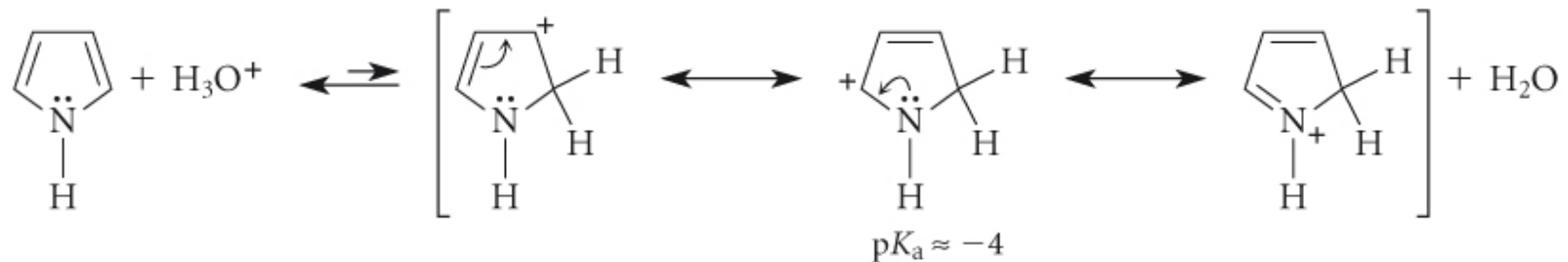
Il doppietto elettronico solitario della piridina è in un orbitale sp^2 , molto più elettronegativo

Basicità degli eterociclici aromatici

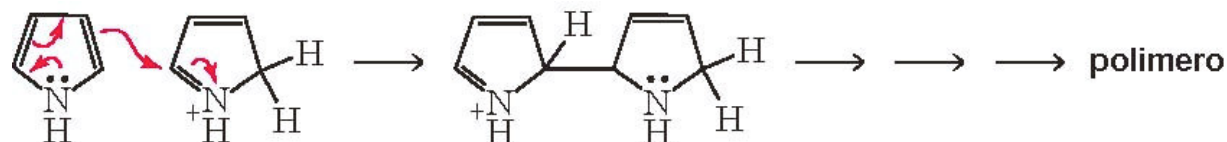
Il pirrolo non è basico in quanto il doppietto elettronico solitario è impegnato nel sestetto aromatico.



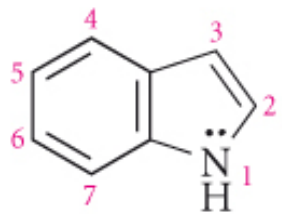
La protonazione, in ambiente fortemente acido, avviene al C piuttosto che all'azoto.



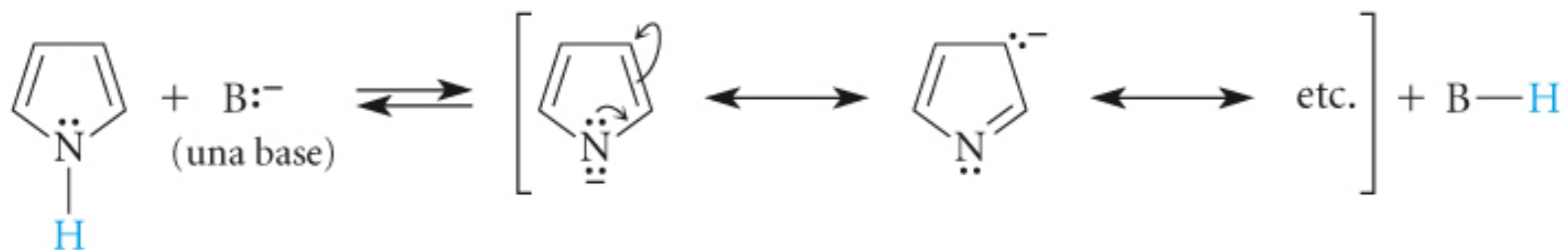
L'acido coniugato del pirrolo è un acido molto forte ($\text{p}K_a = -3,8$); in altre parole, esso ha una forte tendenza a perdere un protone.



Acidità di pirrolo ed indolo

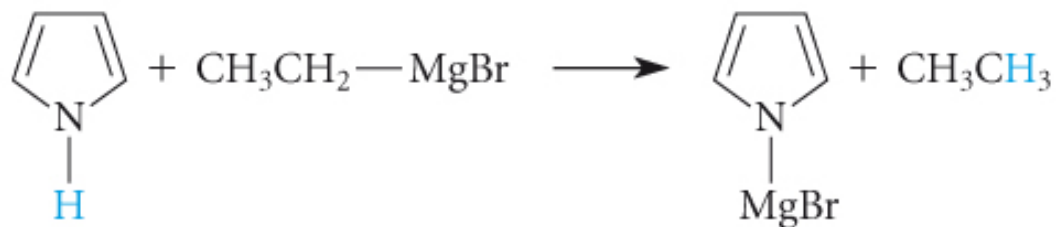


indolo



$pK_a \sim 17.5$

Facile deprotonazione:

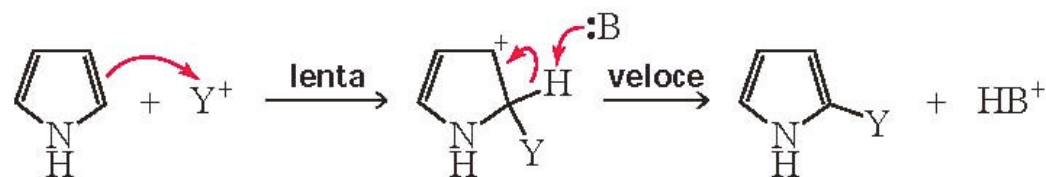


Reattività di furano, pirrolo, tiofene

Furano, pirrolo e tiofene sono molto più reattivi del benzene in reazioni di S.E.A.
La velocità della bromurazione

La velocità della bromurazione	Pirrolo $\sim 10^{18}$	>	furano $\sim 10^{11}$	>	tiofene $\sim 10^9$	>	benzene 1
--------------------------------	------------------------	---	-----------------------	---	---------------------	---	-----------

meccanismo per la sostituzione elettrofila aromatica

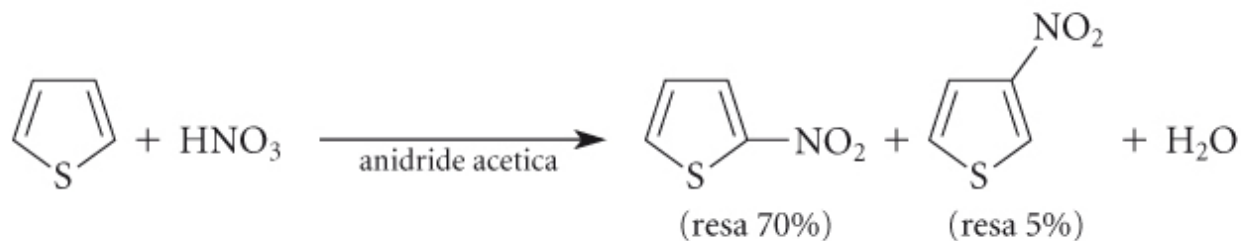
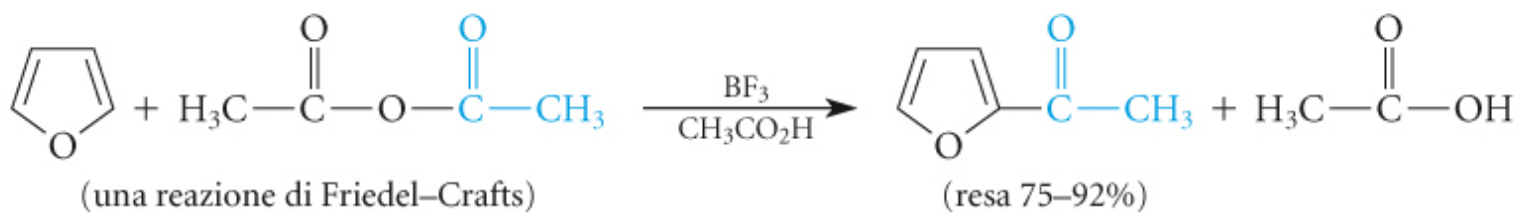
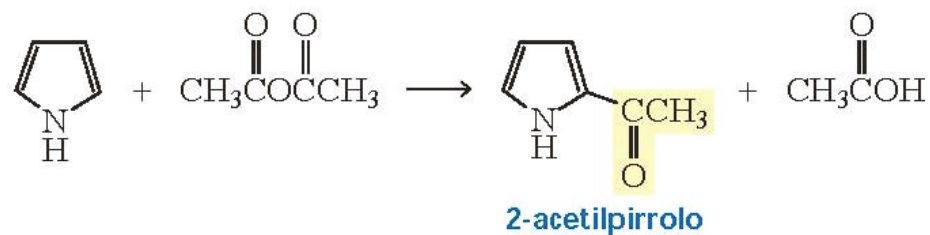
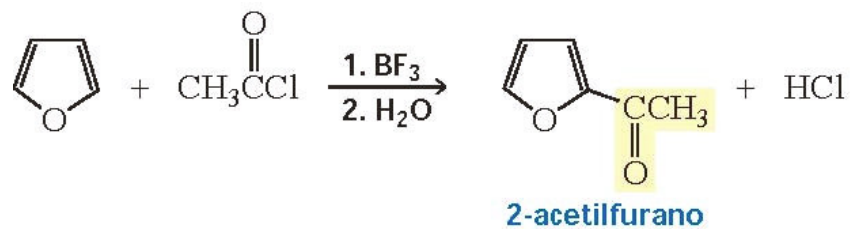


L'ordine di reattività è una conseguenza della differente capacità degli eteroatomi di stabilizzare la carica positiva.

Sia il pirrolo che il furano contengono eteroatomi che appartengono al II periodo della TP. Poiché l'azoto ha maggiore tendenza a delocalizzare la carica positiva (meno elettronegativo) è più reattivo del furano.

Reattività di furano, pirrolo, tiofene

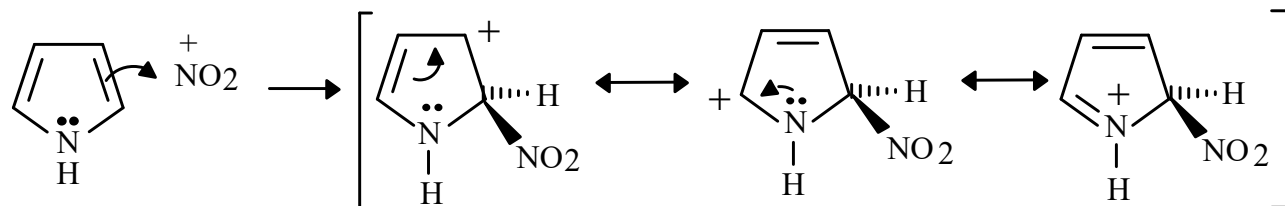
Si usano
condizioni blande
per la S.E.A.:



Reattività di furano, pirrolo, tiofene

La sostituzione avviene in posizione 2. La regiochimica dipende dalla stabilità relativa degli intermedi carbocationici.

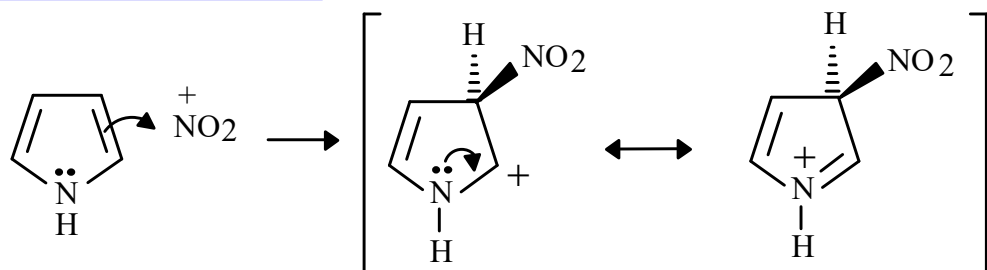
Attacco in 2:



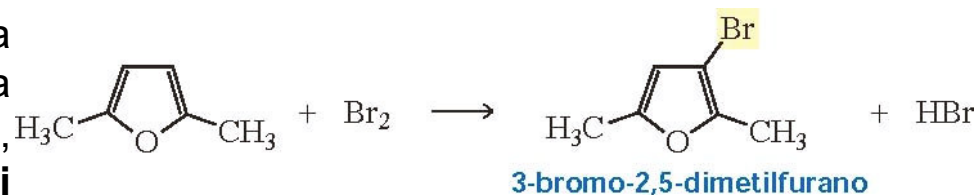
Entrambi gli intermedi hanno una struttura limite di risonanza relativamente stabile in cui tutti gli atomi (eccetto H) hanno ottetti completi.

L'addotto σ risultante dalla sostituzione al C-2 del pirrolo ha due strutture limite di risonanza, ciascuna con una carica positiva su un carbonio *allilico secondario*.

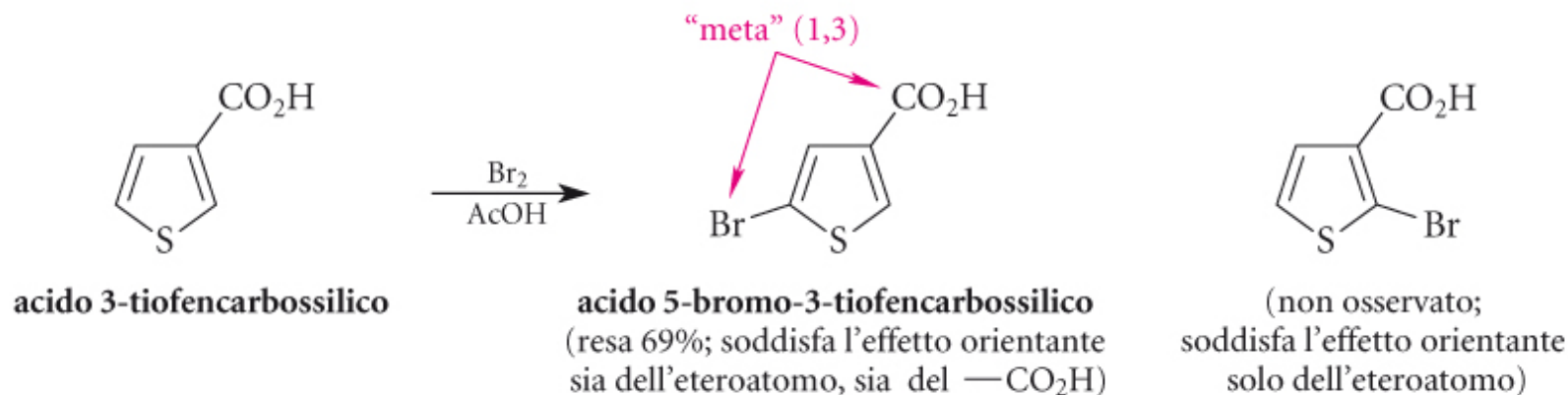
Attacco in 3:



L'intermedio risultante dalla sostituzione al C-3, tuttavia, ha *una sola* struttura limite di risonanza che ha una carica positiva su un carbonio *secondario*. Questa struttura limite di risonanza è ulteriormente destabilizzata dall'essere adiacente ad un atomo attrattore di elettroni, qual è l'azoto. **Nel caso che entrambe le posizioni adiacenti all'eteroatomo siano occupate, la sostituzione elettrofila avrà luogo sul C-3.**

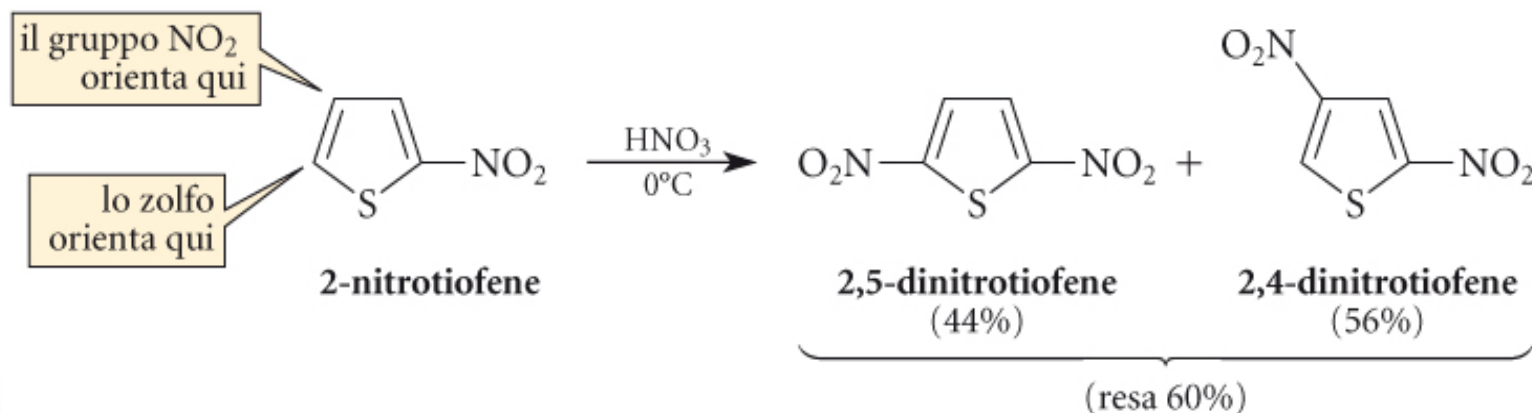
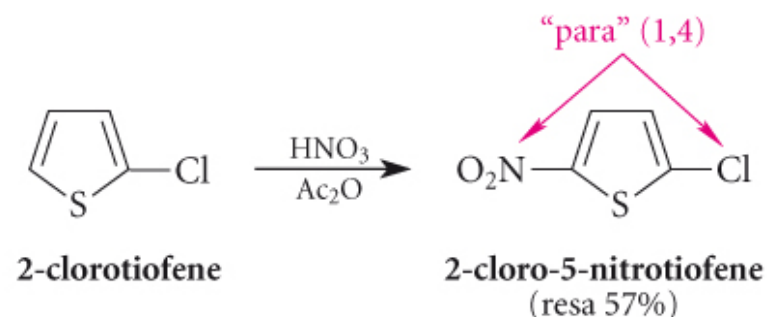


Reattività di furano, pirrolo, tiofene

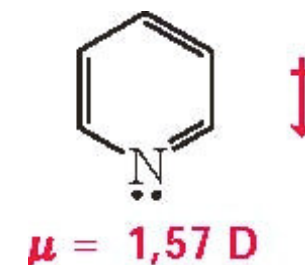
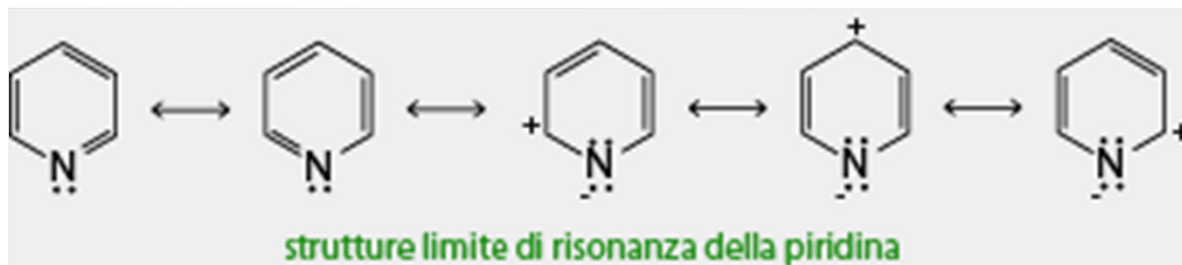


Gli effetti attivanti ed orientanti dei sostituenti sono gli stessi osservati per il benzene.

Tuttavia, deve essere considerata anche la **tendenza dell'eteroatomo ad orientare la sostituzione in posizione 2.**



Reattività della piridina

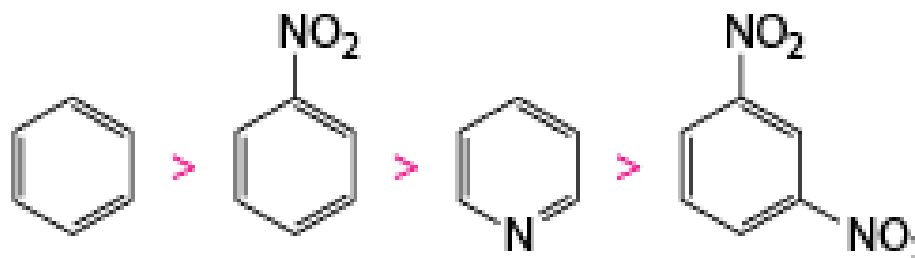


SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

In considerazione delle strutture a separazione di carica precedentemente viste, la piridina è molto meno reattiva del benzene.

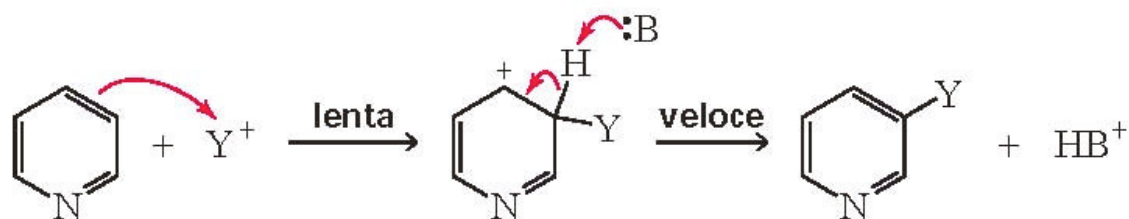
Ha una reattività simile a quella del nitrobenzene e quindi non dà acilazione di Friedel-Kraft mentre le rimanenti quattro reazioni richiedono condizioni estremamente drastiche

reattività relativa verso la sostituzione elettrofila aromatica

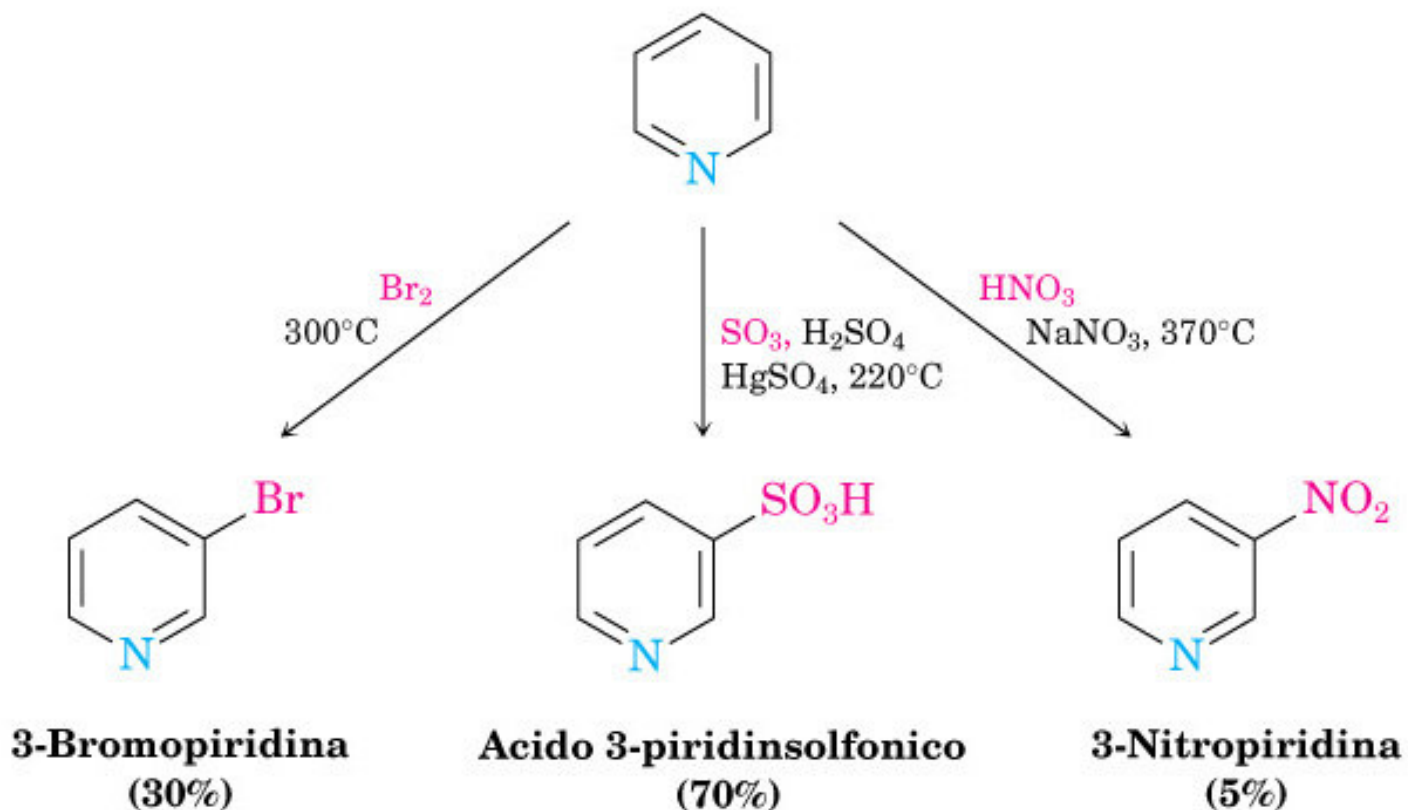


Reattività della piridina

meccanismo per la sostituzione elettrofila aromatica

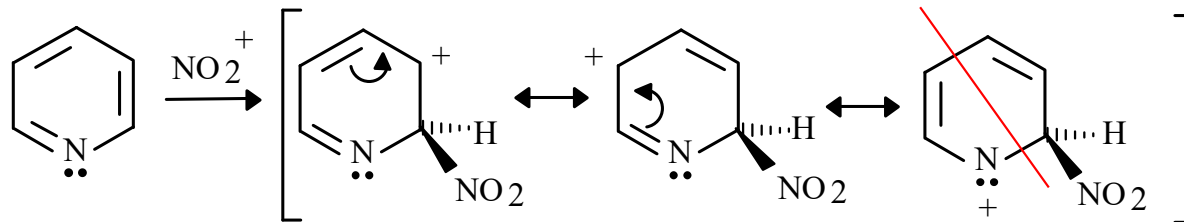


Al contrario degli eterocicli aromatici pentatomici, bisogna usare delle condizioni molto drastiche



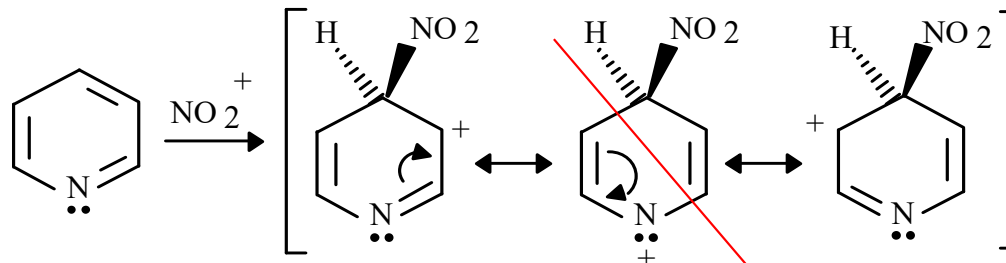
Reattività della piridina: regiochimica

La sostituzione avviene in posizione 3



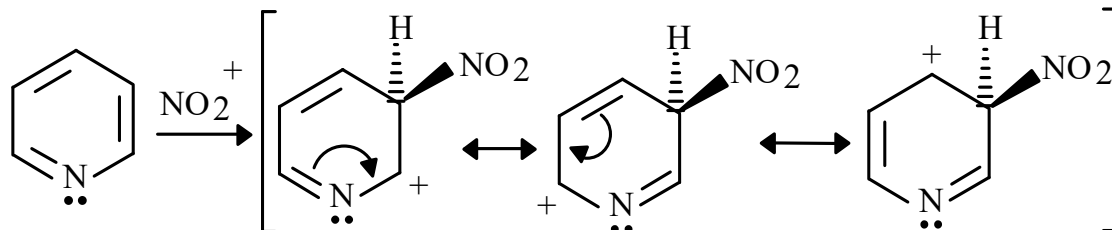
SOSTITUZIONE in 2

la carica positiva è sistemata sull'azoto che possiede soltanto un sestetto di elettroni



SOSTITUZIONE in 4

questa struttura è simile a quella che deriva dall'attacco in 2

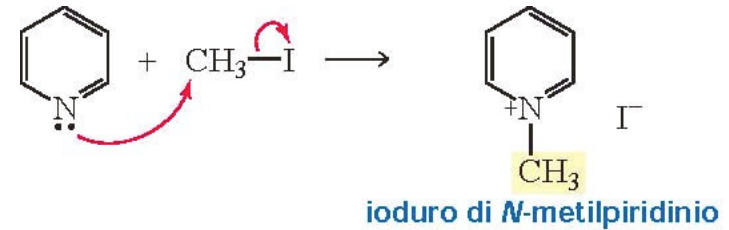


SOSTITUZIONE in 3

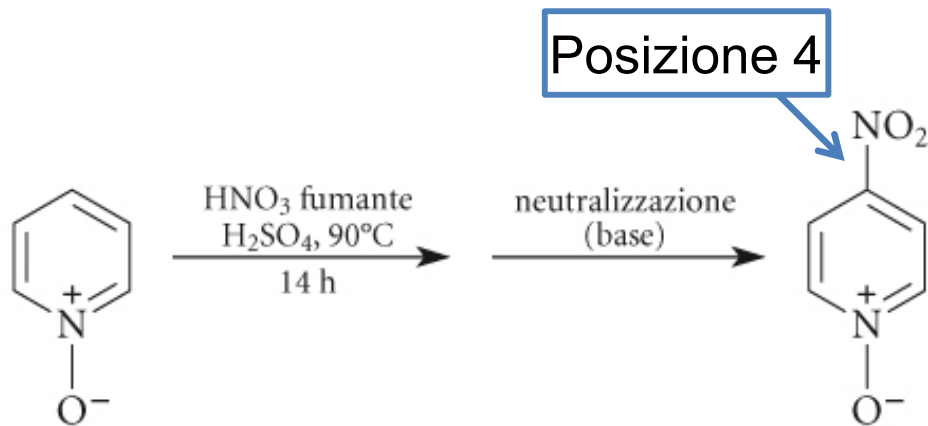
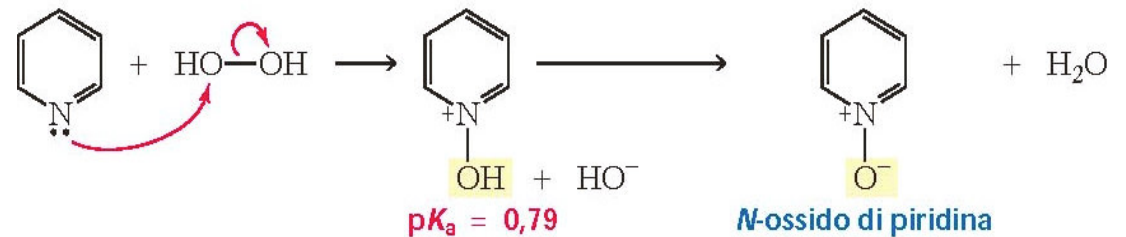
Piridina: un'ammina terziaria

N-ossidi: sostituzione in 4

La piridina in quanto ammina terziaria dà reazioni S_N2 con gli alogenuri alchilici.

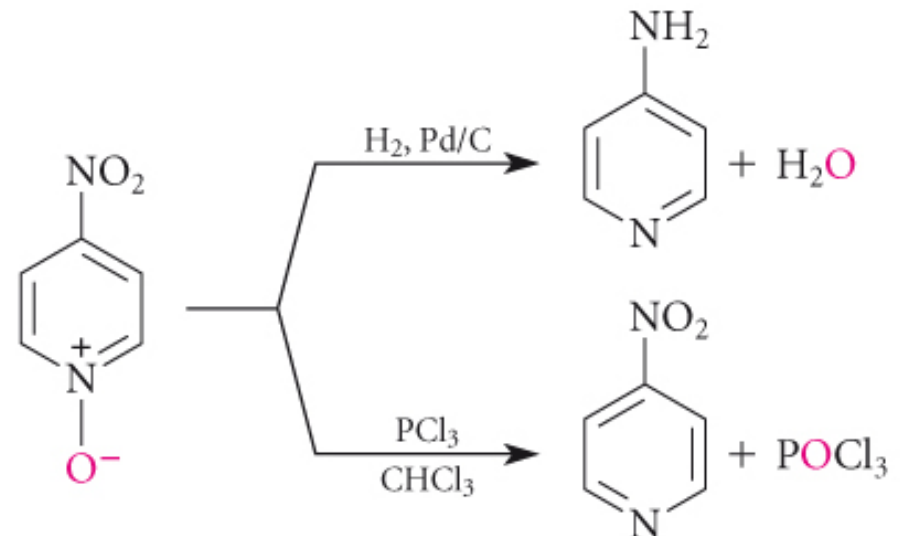


La piridina può essere ossidata ad *N*-ossido



L'*N*-ossido, grazie all'effetto dell'ossigeno carico negativamente dà reazioni di S.E. A.

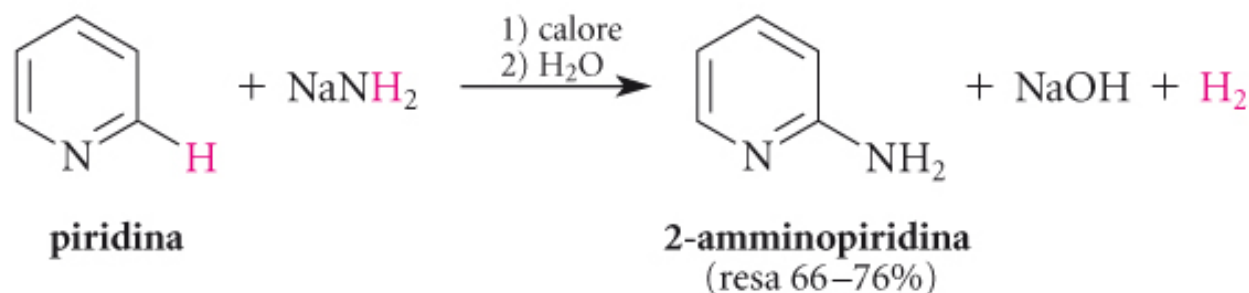
Dopo la reazione l'O viene rimosso per riduzione



Sostituzione nucleofila aromatica

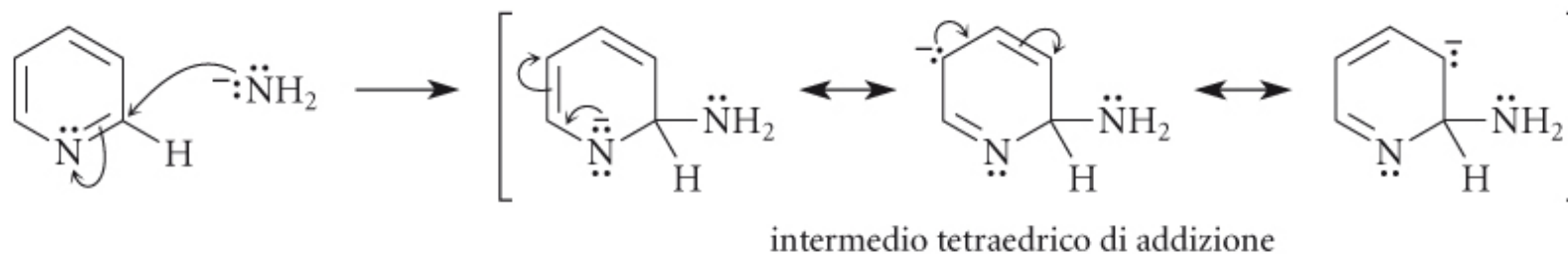
A causa dell'effetto elettron-attrattore dell'N la piridina dà facilmente sostituzione nucleofila aromatica

Reazione di Chichibabin La reazione prevede un meccanismo di addizione-eliminazione con una base forte come lo ione ammiduro o gli organolitio.



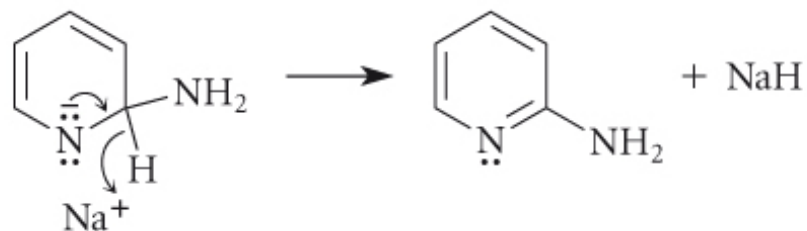
Meccanismo

1° stadio: Addizione dello ione ammiduro e formazione di un addotto di addizione

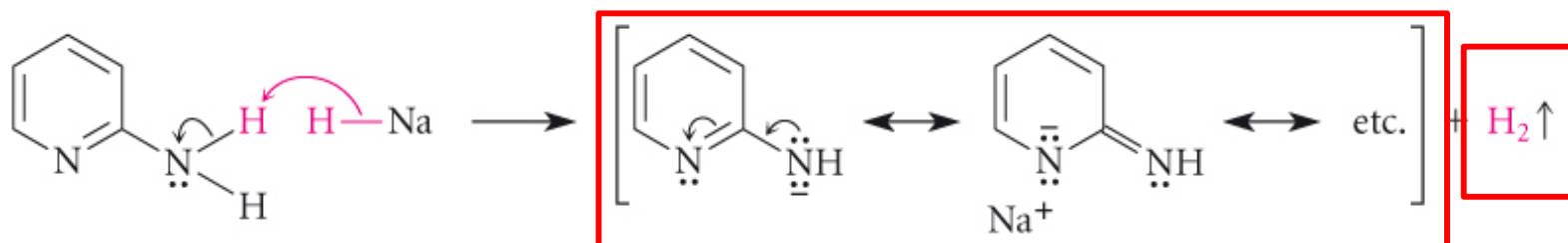


Reazione di Chichibabin

2° stadio: **eliminazione dello ione idruro** e riformazione dell'anello aromatico



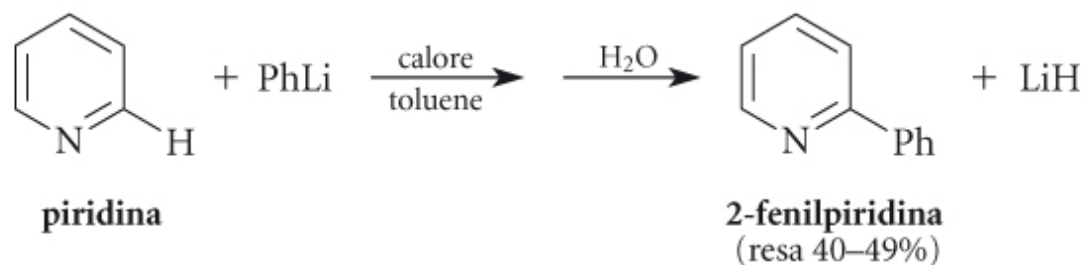
3° stadio: **stabilizzazione dello ione idruro** per reazione acido-base



4° stadio: protonazione della base coniugata della 2-amminopiridina

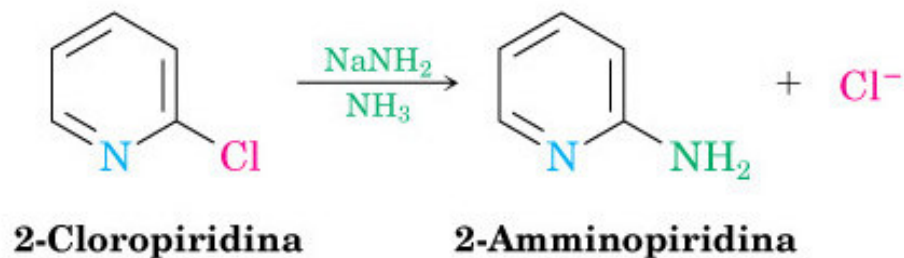


Una reazione simile avviene anche con altri nucleofili molto forti come i litiorganici:



Sostituzione nucleofila aromatica

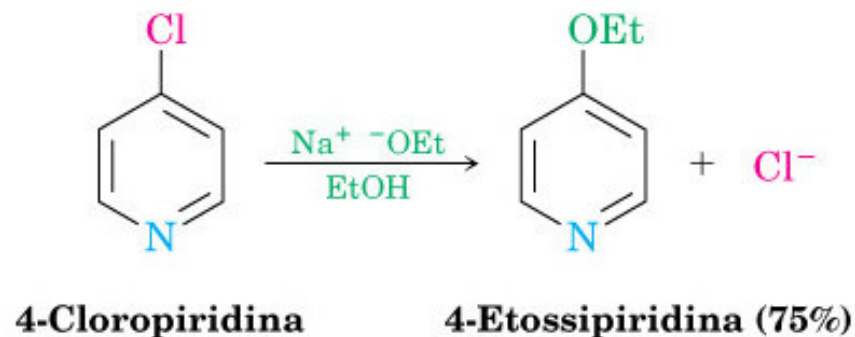
A causa dell'effetto elettron-attrattore dell'N le 2-cloropiridine danno facilmente sostituzione nucleofila aromatica (meccanismo addizione-eliminazione)



Meccanismo:



Anche le 4-cloropiridine danno sostituzione nucleofila facilmente

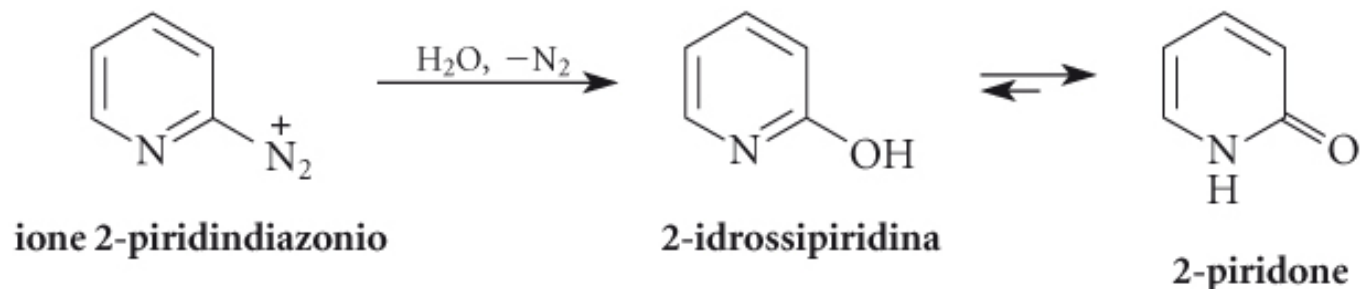


Sostituzione nucleofila aromatica

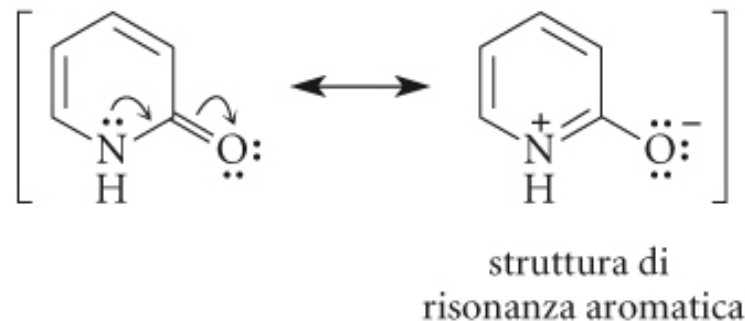
Le 2-ammino-piridine, ottenute dalla reazione di Chichibabin, possono essere ulteriormente trasformate tramite le reazioni di diazotazione



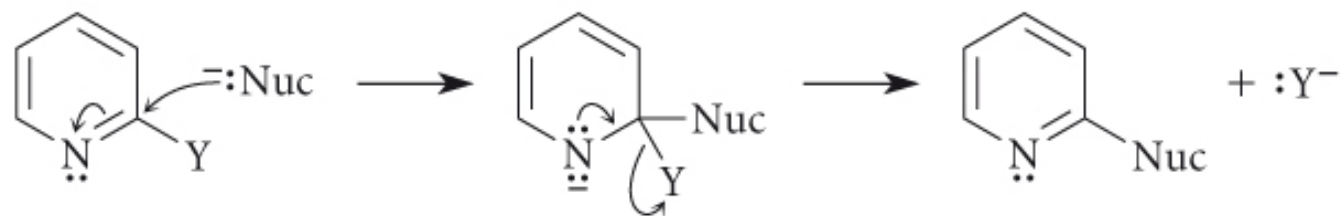
Quando il sale di diazonio reagisce con l'acqua si forma la 2-idrossipiridina, che in molti solventi tautomerizza nella forma carbonilica



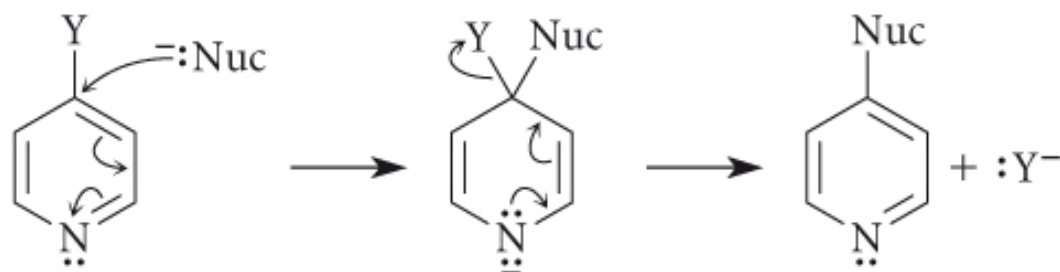
Anche il tautomero carbonilico ha un parziale carattere aromatico:



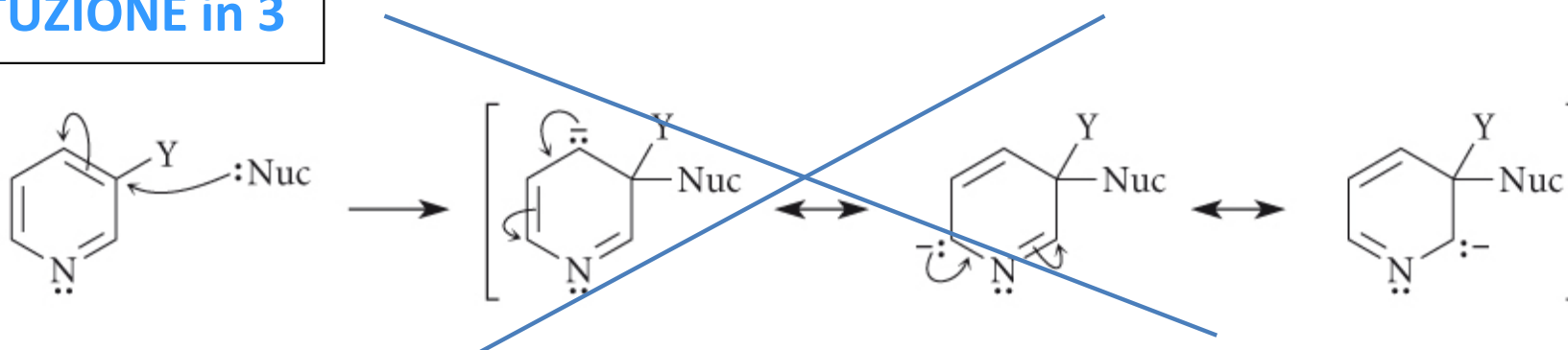
SOSTITUZIONE in 2



SOSTITUZIONE in 4



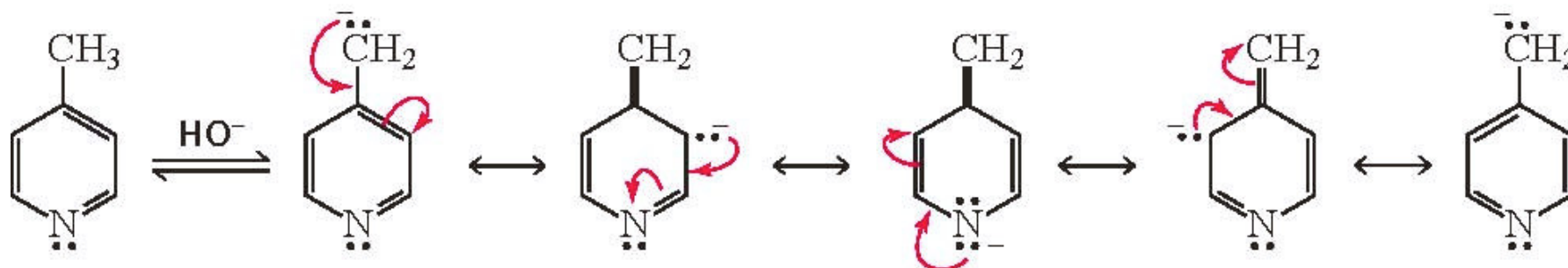
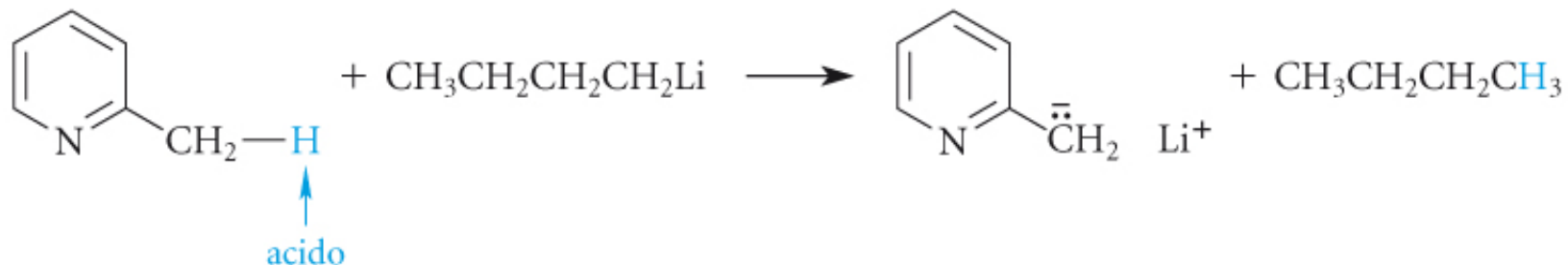
SOSTITUZIONE in 3



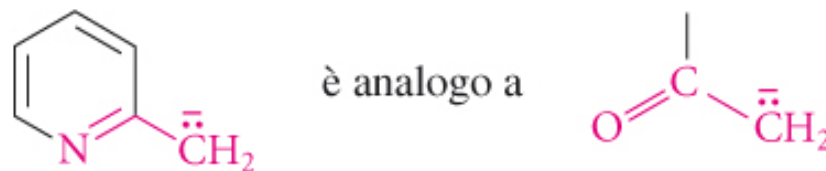
Le piridine 3-sostituite non sono reattive nella sostituzione nucleofila perché la carica negativa nell'intermedio non può essere delocalizzata sull'azoto elettronegativo.

Reazioni in catena laterale

Le 2- e 4-metilpiridine sono acide [stessa acidità degli α -idrogeni dei chetoni ($pK_a \sim 19-20$)]



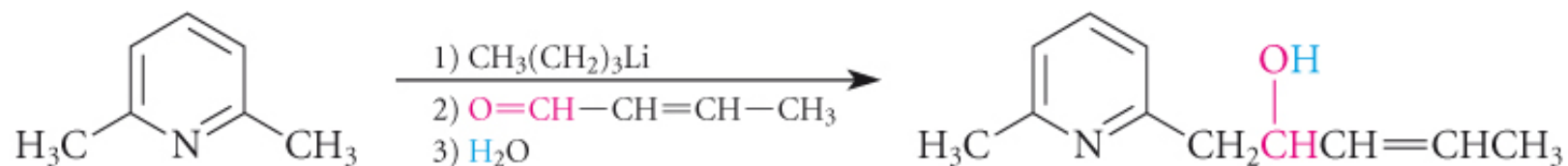
L'anione è del tutto simile a uno ione enolato (forma imminica di uno ione enolato)



Reazioni in catena laterale

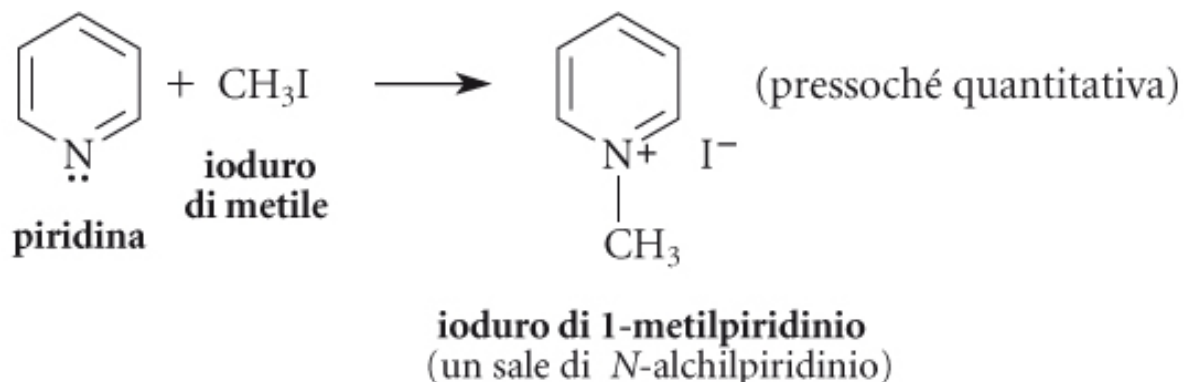
Di conseguenza, gli α -idrogeni dei sostituenti alchilici possono essere rimossi da basi e i carbanioni risultanti possono reagire come nucleofili

Quindi si hanno reazioni sia di alchilazione che di addizione nucleofila

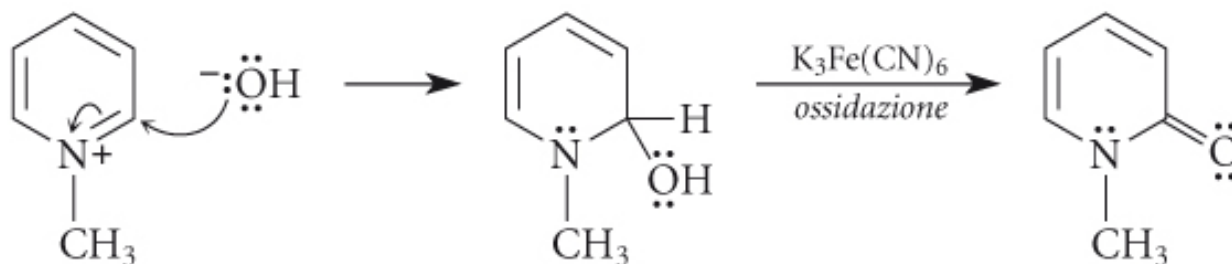


Sali di alchilpiridinio

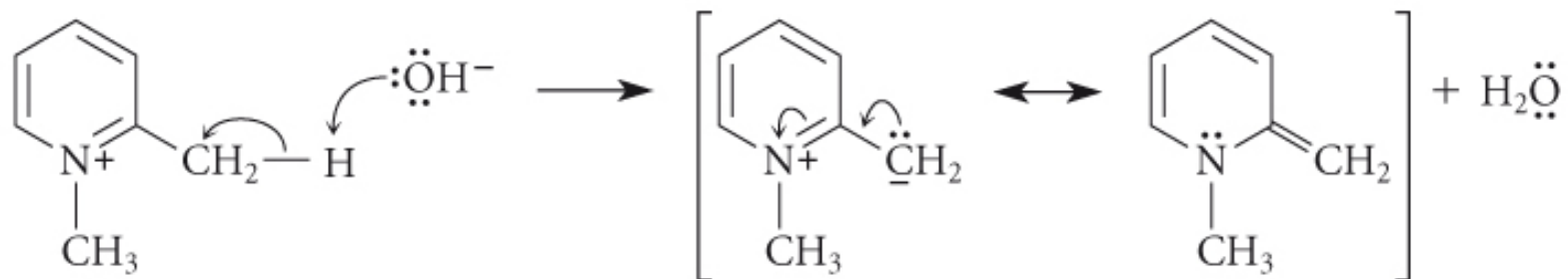
I **sali di *N*-alchilpiridinio** si ottengono per reazione della piridina con alogenuri alchilici come lo ioduro di metile



Essi sono ancora più sensibili all'attacco dei nucleofili:

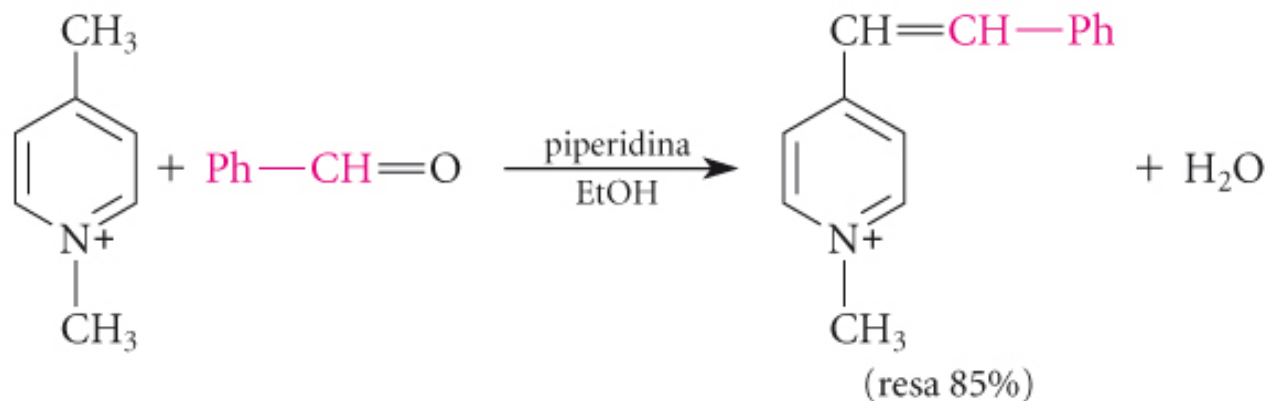


e ancora più acidi della piridina su un carbonio "benzilico" in 2 o in 4



Sali di alchilpiridinio

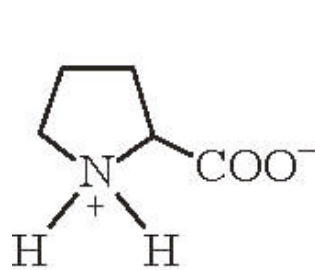
Questi anioni fungono da nucleofili al carbonio:



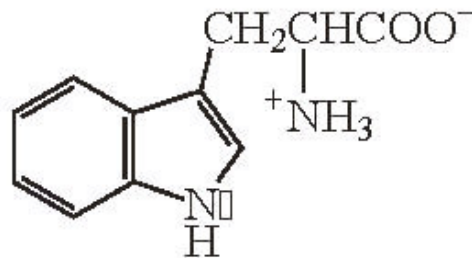
È sufficiente una base debole come la piperidina

Eterocicli di importanza biologica

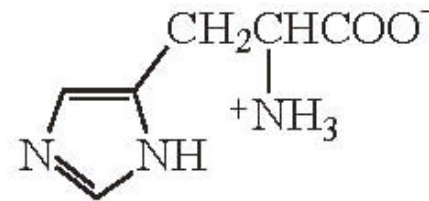
Tre dei 20 più comuni amminoacidi presenti in natura contengono anelli eterociclici: la prolina contiene un anello pirrolidinico, il triptofano contiene un anello indolico e l'istidina contiene un anello imidazolico.



prolina



triptofano



istidina

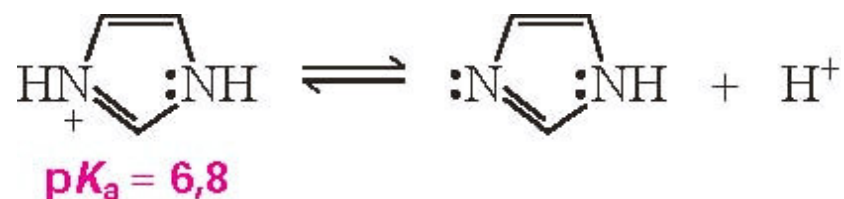
L'imidazolo, l'anello eterociclico dell'istidina, possiede due eteroatomi.

L'imidazolo è un composto aromatico perché esso è ciclico e planare; ogni carbonio dell'anello ha un orbitale p e la nuvola π contiene *tre* coppie di elettroni π . Gli elettroni della coppia solitaria su N-1 fanno parte della nuvola π perché essi sono in un orbitale p, mentre la coppia solitaria di elettroni su N-3 non fa parte della nuvola π perché è in un orbitale sp^2 , perpendicolare all'orbitale p.



strutture limite di risonanza dell'imidazolo

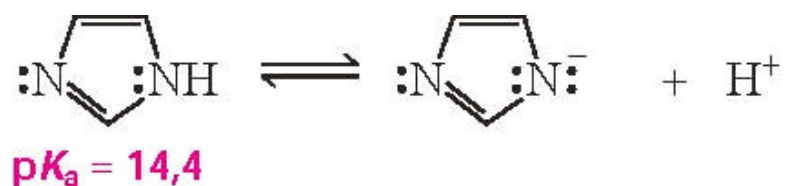
Eterocicli di importanza biologica



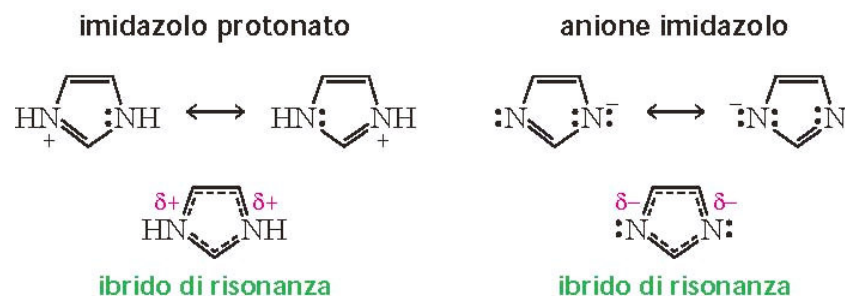
A differenza del pirrolo, l'imidazolo viene protonato in soluzioni acide perché gli elettroni della coppia solitaria nell'orbitale sp^2 non fanno parte della nuvola π .

Dal momento che l'acido coniugato dell'imidazolo ha un pK_a di 6.8, l'imidazolo esiste in entrambe le forme, protonata e non protonata, a pH fisiologico (7,3). Questa è una delle ragioni per cui l'istidina, l'amminoacido contenente imidazolo, è un importante componente catalitico di molti enzimi.

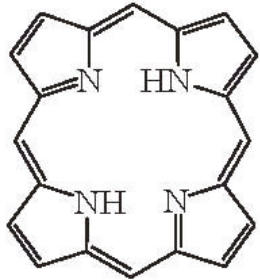
L'imidazolo neutro è un acido più forte ($\text{pK}_a = 14,4$) del pirrolo ($\text{pK}_a \sim 17$) a causa del secondo atomo di azoto nell'anello.



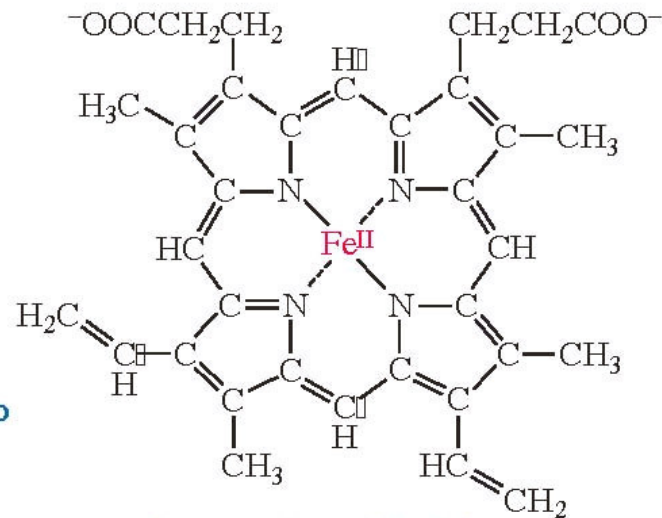
Da notare che sia l'imidazolo protonato sia l'imidazolo anione hanno due strutture limite di risonanza equivalenti. Questo significa che i due atomi di azoto diventano equivalenti quando l'imidazolo è sia protonato sia deprotonato con formazione dell'anione.



Eterocicli di importanza biologica

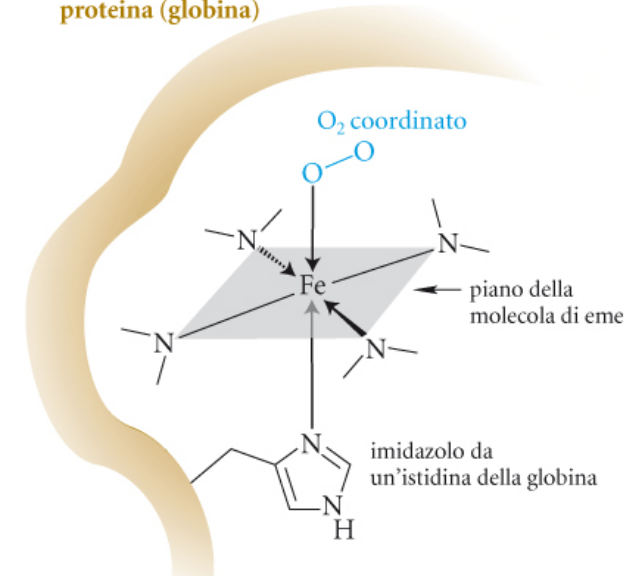


un sistema ad anello porfirinico



ferroprotoporfirina IX
eme

proteina (globina)



visione schematica dell'eme ossigenato nell'emoglobina

Le **porfirine** sostituite sono importanti composti eterociclici naturali.

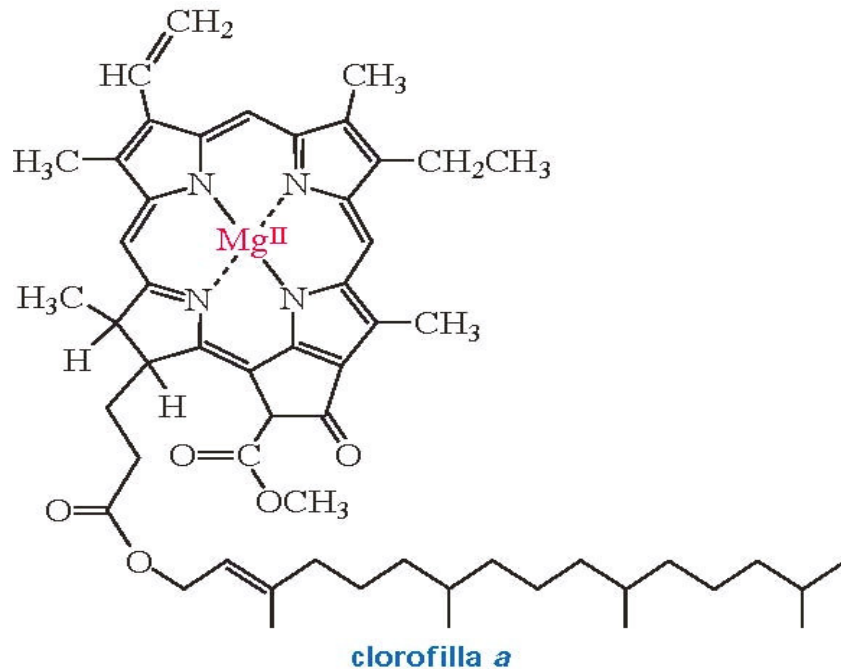
Un **sistema ad anello porfirinico** consiste di quattro anelli pirrolici, tenuti insieme da ponti ad un atomo di carbonio.

L'**eme**, che si trova nell'emoglobina e nella mioglobina, contiene uno ione ferro (Fe^{2+}) legato ai quattro atomi di azoto di un sistema ad anello porfirinico. La **complessazione** è la messa in compartecipazione degli elettroni di non legame con uno ione metallico. Il sistema ad anello porfirinico dell'eme è noto come protoporfirina IX.

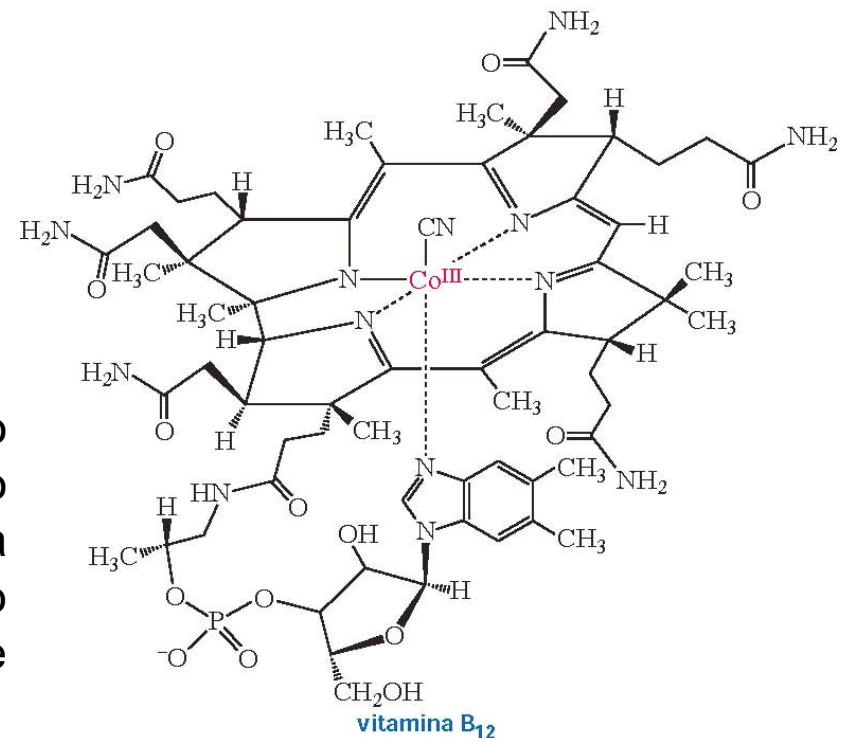
L'emoglobina è responsabile del trasporto di ossigeno all'interno delle cellule e del trasporto di diossido di carbonio al di fuori delle cellule, mentre la mioglobina è responsabile della conservazione dell'ossigeno nelle cellule. L'emoglobina ha quattro catene polipeptidiche e quattro gruppi eme. Gli atomi di ferro nell'emoglobina e nella mioglobina, oltre all'essere complessati ai quattro atomi di azoto dell'anello porfirinico, sono anche complessati all'istidina del componente proteico (globina). Il sesto ligando è l'ossigeno o il diossido di carbonio. Il monossido di carbonio ha circa la stessa grandezza e forma di O_2 , tuttavia CO si lega più fortemente dell'ossigeno al Fe^{2+} . Di conseguenza, la respirazione di monossido di carbonio può essere fatale perché blocca il trasporto di ossigeno nel flusso sanguigno.

Eterocicli di importanza biologica

Il sistema ad anello della **clorofilla a**, la sostanza responsabile del colore verde delle piante, è simile alla porfirina ma contiene un anello ciclopentanico e uno dei suoi anelli pirrolici è parzialmente ridotto. L'atomo di metallo della clorofilla a è il magnesio (Mg^{2+}).

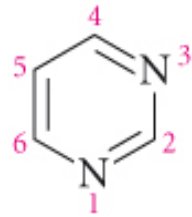


Anche la **vitamina B₁₂** ha un sistema ad anello simile alla porfirina in cui, tuttavia, manca uno dei ponti metinici. Il sistema ad anello della vitamina B₁₂ è noto come sistema ad anello corrinico. L'atomo di metallo nella vitamina B₁₂ è il cobalto (Co^{3+}).

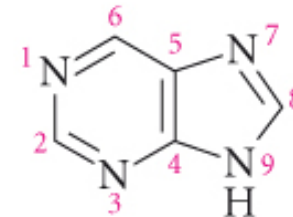


Basi azotate

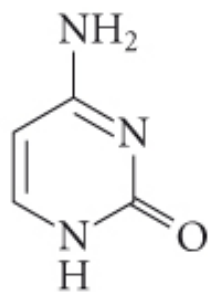
Le basi azotate negli **acidi nucleici** sono purine o pirimidine



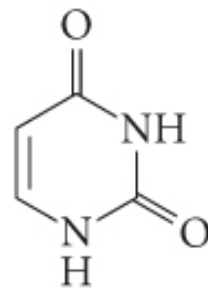
pirimidina



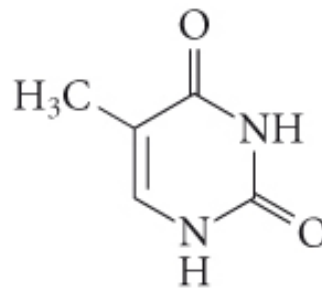
purina



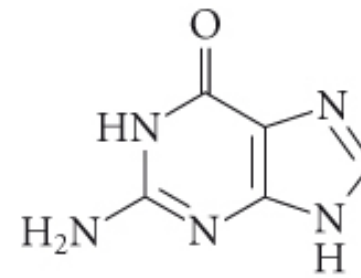
citosina
(C)



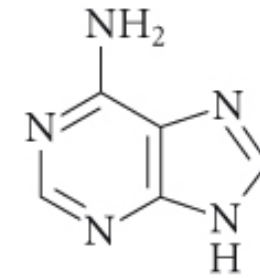
uracile
(U; presente nell'RNA)



timina
(T; presente nel DNA)



guanina
(G)



adenina
(A)