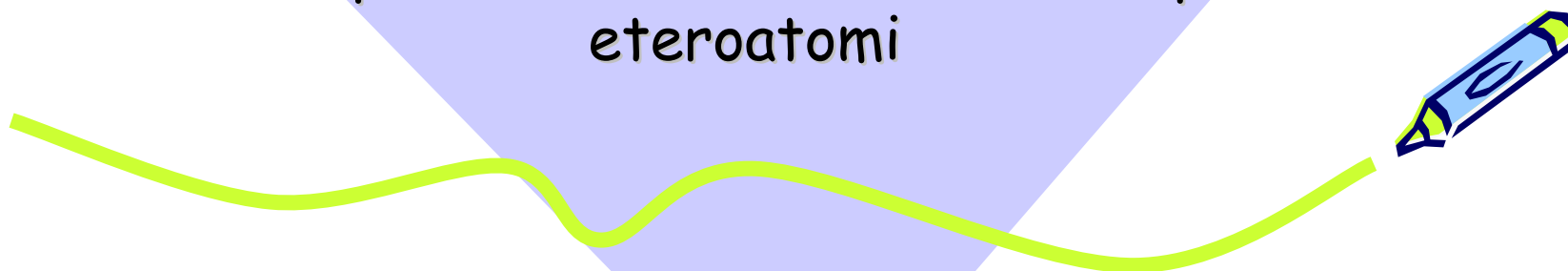
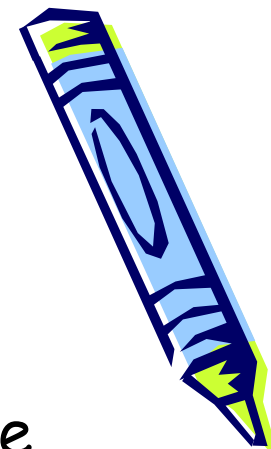


Eterocicli

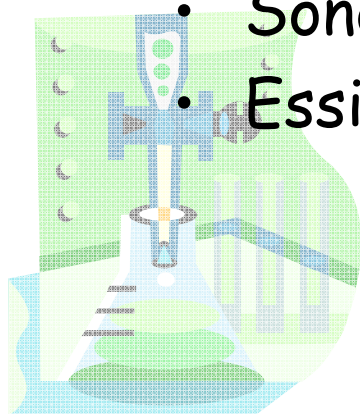
Composti ciclici contenenti uno o più eteroatomi



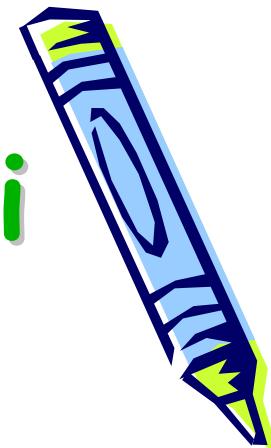
Generalità



- La maggior parte dei composti fisiologicamente attivi contengono anelli eterociclici.
- Gli eterocicli sono composti con una struttura carboniosa ciclica in cui uno o più atomi di carbonio sono sostituiti da altri atomi (**N**, **O**, **S**).
- Vengono di solito indicati con nomi tradizionali
- Gli anelli più comuni sono di solito di 5 o 6 atomi
- Sono composti con caratteristiche molto diverse
- Essi possono o no essere aromatici.



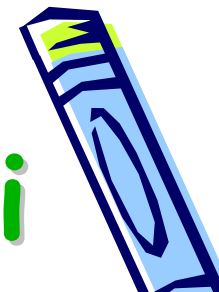
Eterocicli non aromatici



- Gli eterocicli non aromatici si comportano in genere come i loro analoghi aciclici e non hanno bisogno di una trattazione separata.
- Per denotare la presenza e l'identità dell'eteroatomo viene usato un prefisso:
 - azo- per l'azoto
 - osso- per l'ossigeno
 - tio- per lo zolfo
- La posizione dei sostituenti viene individuata numerando l'anello in modo che la posizione 1 sia occupata dall'eteroatomo



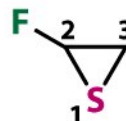
Eterocicli non aromatici



Ossociclopropano
(ossirano, ossido di etilene)



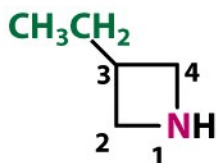
Metilazociclopropano
(N-metilaziridina)



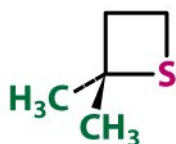
2-Fluorotiociclopropano
(2-fluorotiirano)



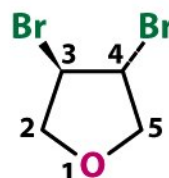
Ossociclobutano
(ossoetano)



3-etilazociclobutano
(3-etilazetidina)



2,2-dimetiltiociclobutano
(2,2-dimetiltietano)



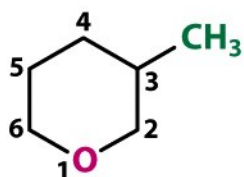
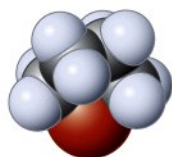
Trans-3,4-dibromoossociclopentano
(*Trans*-3,4-dibromotetraidrofurano)



azociclopentano
(pirrolidina)



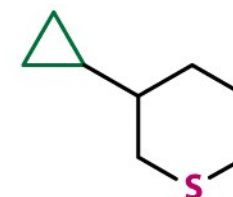
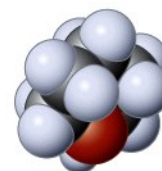
Tiociclopentano
(tetraidrotiofene)



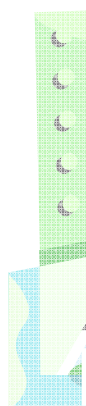
3-metilossocicloesano
(3-metiltetraidropirano)



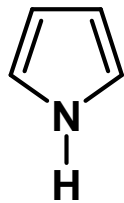
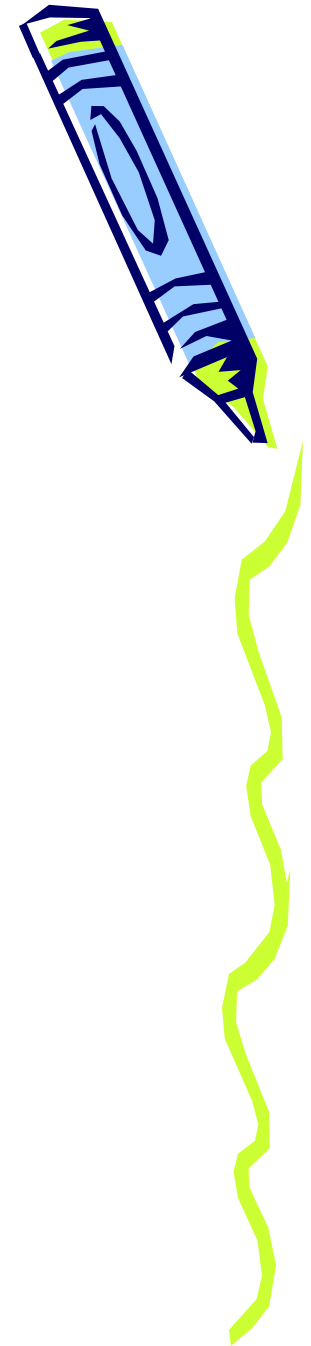
azocicloesano
(piperidina)



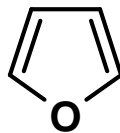
3-ciclopropiltiocicloesano
(3-ciclopropiltetraidrotiopirano)



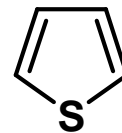
Eterocicli aromatici



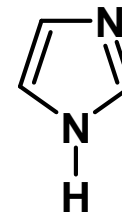
pirrolo



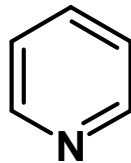
furano



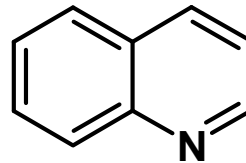
tiofene



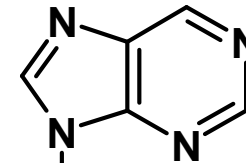
imidazolo



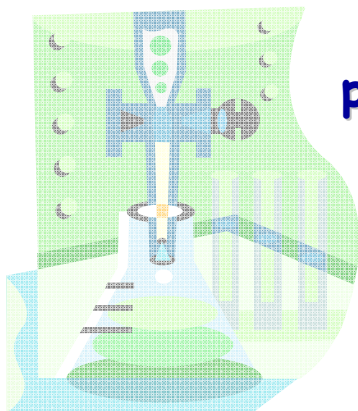
piridina



chinolina



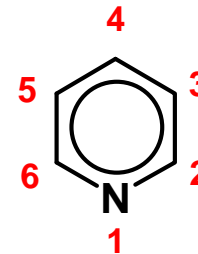
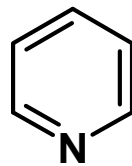
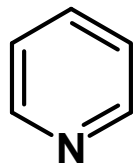
purina



Piridina



- La piridina viene classificata tra i composti aromatici per le sue proprietà:
 - è una molecola piana con angoli di legame di 120°
 - ha 6 elettroni π , uno dei quali messo a disposizione dall'atomo di azoto
 - i quattro legami carbonio-carbonio sono di uguale lunghezza, come pure i due legami carbonio-azoto.
 - non dà reazioni di addizione bensì di sostituzione elettrofila.

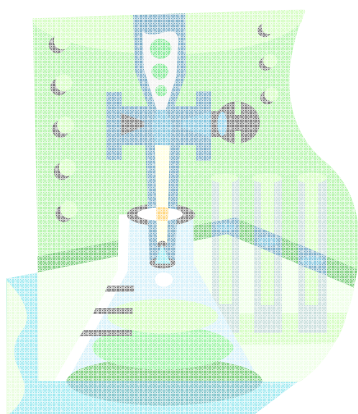
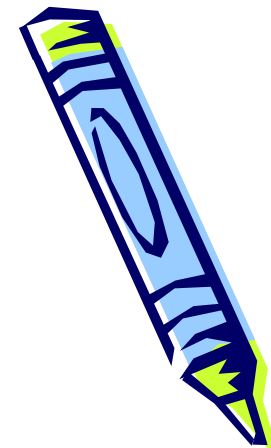
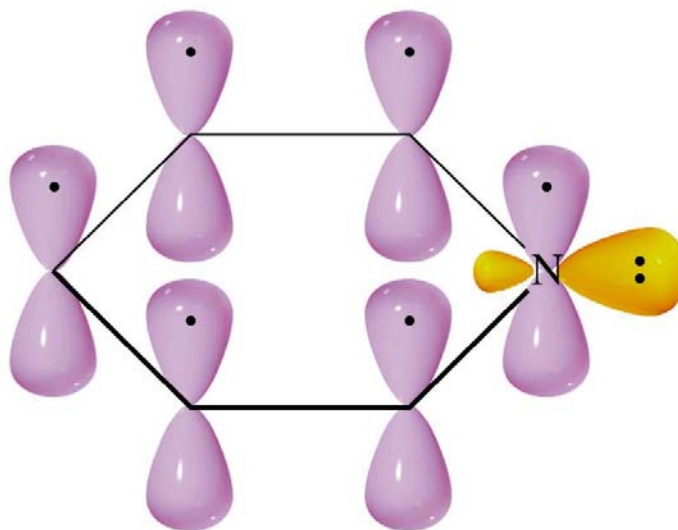


- La piridina può essere considerata un ibrido di risonanza delle due strutture mostrate, e può essere rappresentata con un cerchio che indica il sestetto aromatico

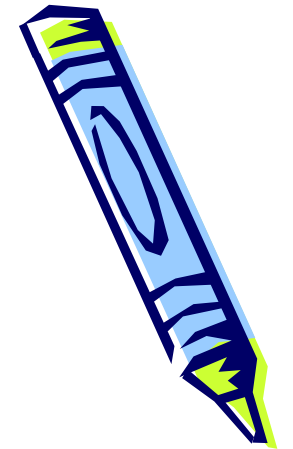


Orbitali nella piridina

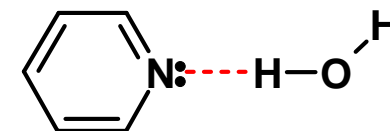
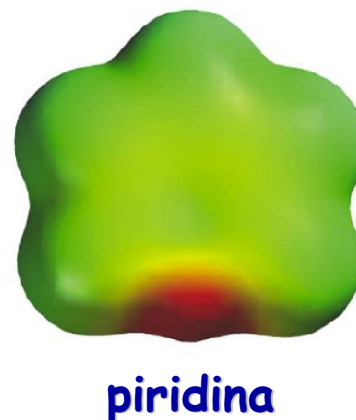
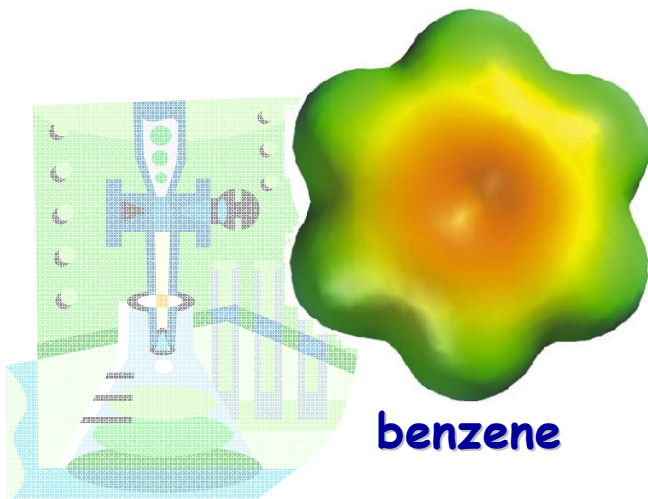
- Il doppietto elettronico dell'azoto non partecipa all'aromaticità e si trova su un orbitale sp_2 sul piano dell'anello



Proprietà fisiche

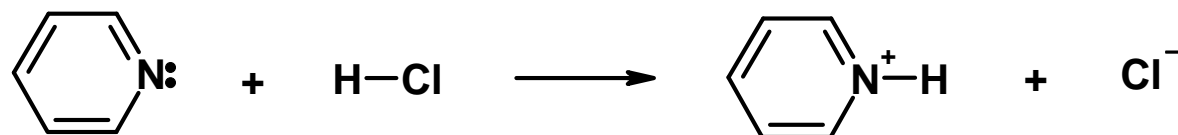


- La piridina ha forma simile al benzene ma proprietà in parte diverse
- È miscibile con la maggior parte dei solventi organici ma per la presenza dell'azoto che è più elettronegativo del carbonio può accettare legami idrogeno ed è quindi polare e miscibile anche con l'acqua

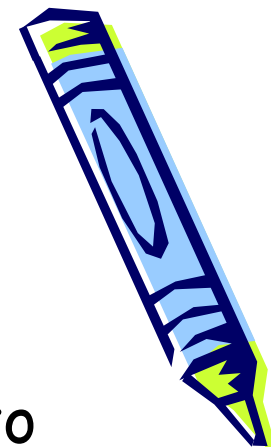


Basicità

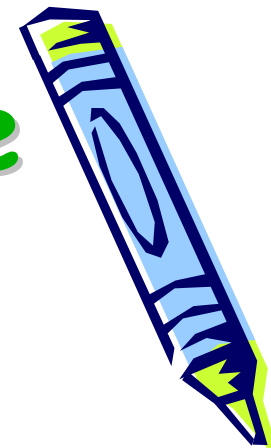
- Poiché il doppietto presente sull'atomo di azoto non fa parte del sestetto aromatico, la piridina è basica ($pK_b = 9$), anche se meno delle ammine alifatiche a causa della diversa ibridazione (sp_2) dell'atomo di azoto.



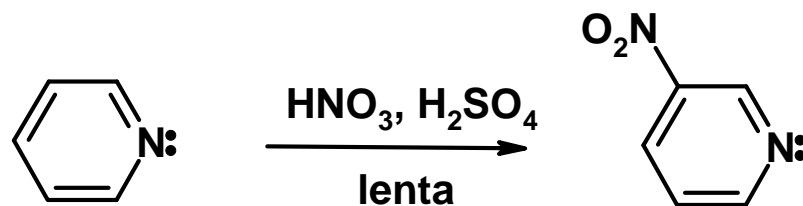
- Con gli acidi forti forma i sali di piridinio e viene per questo usata per eliminare gli acidi forti che si formano come sottoprodotti nelle reazioni organiche.



Reazioni di sostituzione elettrofila aromatica



- La piridina reagisce con difficoltà con gli elettrofili in quanto l'anello è positivizzato dalla presenza dell'atomo di azoto. La reazione quando avviene porta alla sostituzione dell'atomo di idrogeno in posizione 3 che è la meno disattivata.

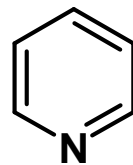


- Poiché spesso tali reazioni avvengono in condizioni acide, l'azoto viene protonato disattivando ancor più l'anello

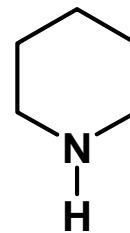
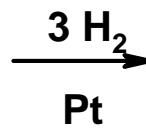


Riduzione

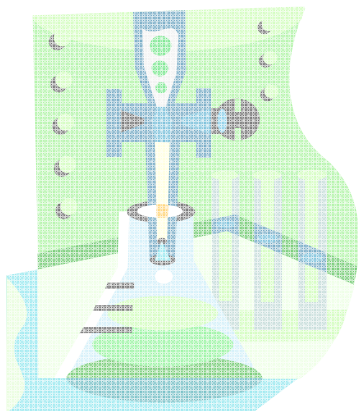
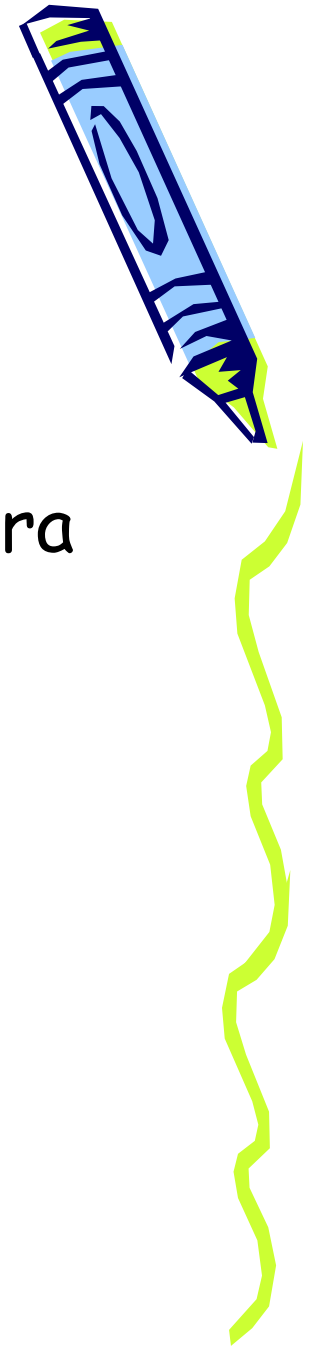
- La piridina può essere ridotta alla corrispondente ammina secondaria satura



piridina

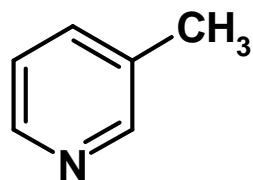


piperidina

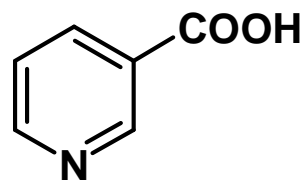


Ossidazione

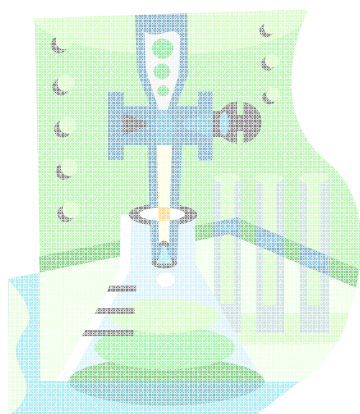
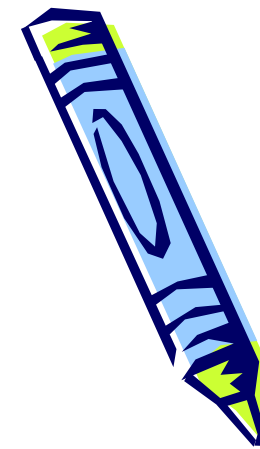
- La piridina non viene ossidata (come il benzene).
- Le piridine alchilate vengono ossidate sulla catena laterale ad acidi carbossilici



**3-metilpiridina
(3-picolina)**

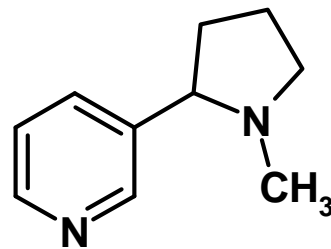
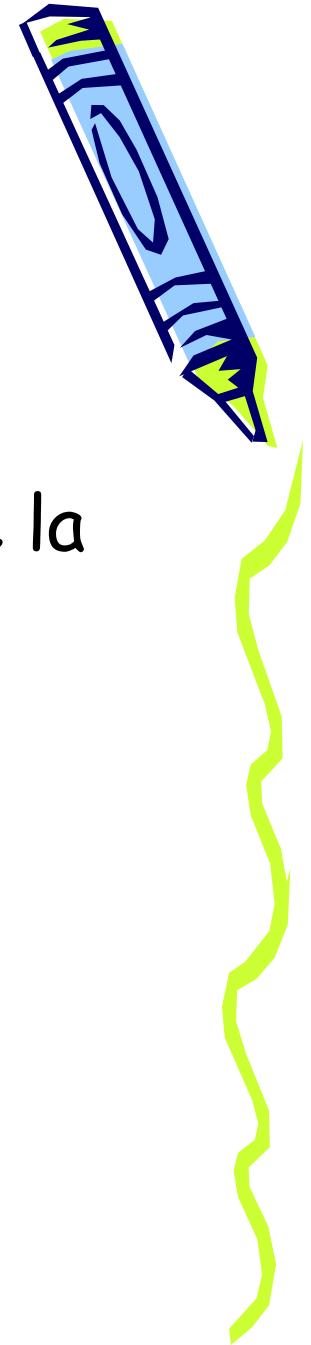


acido nicotinico

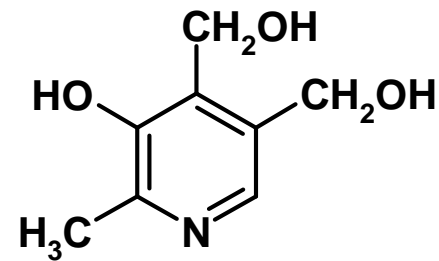


Composti naturali

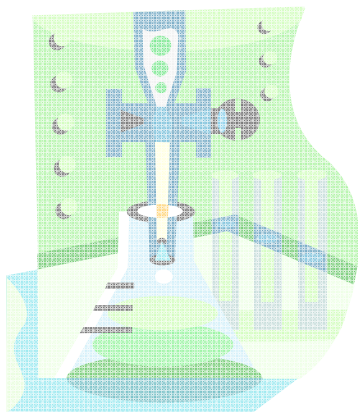
- Gli anelli piridinici e piperidinici sono presenti in molti prodotti naturali come la nicotina o la piridossina (o vitamina B₆)



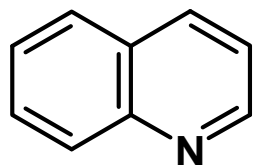
nicotina



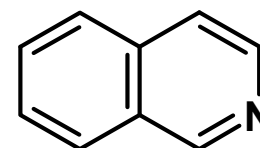
piridossina



Altri eterocicli a sei atomi

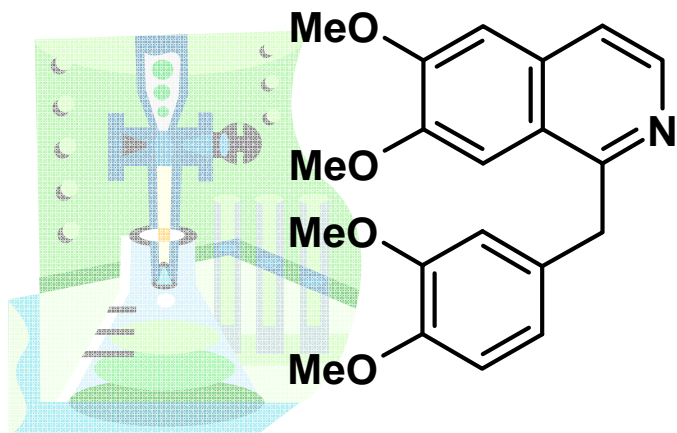


chinolina

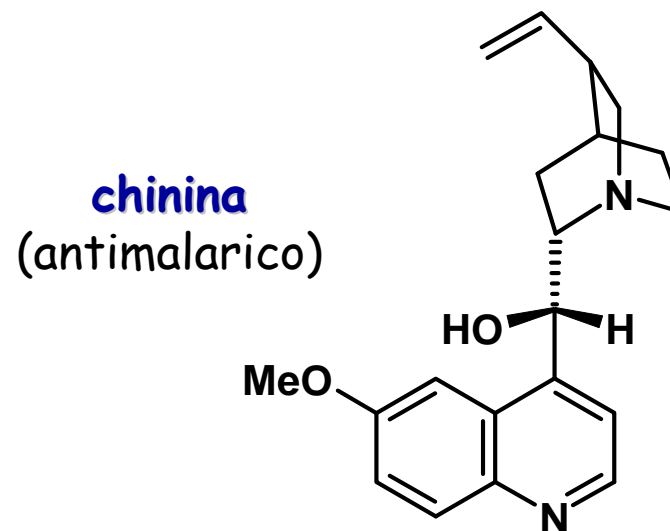


isochinolina

- Le reazioni di sostituzione elettrofila su questi composti avvengono sull'anello carbociclico che è meno disattivato



papaverina
(oppio)

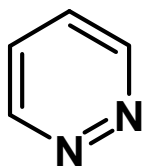


chinina
(antimalarico)

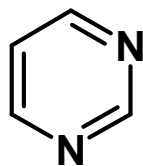
Altri eterocicli a sei atomi



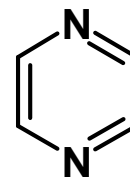
Diazine



piridazina

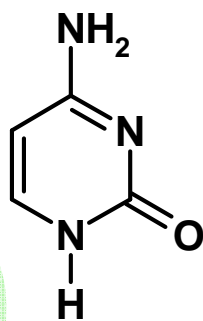


pirimidina

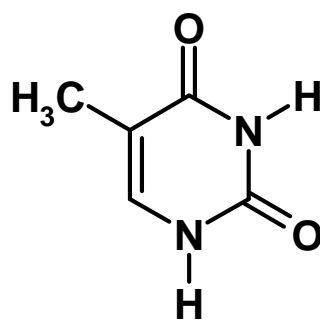


pirazina

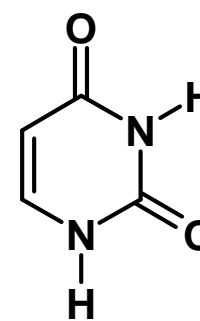
Basi azotate DNA e RNA



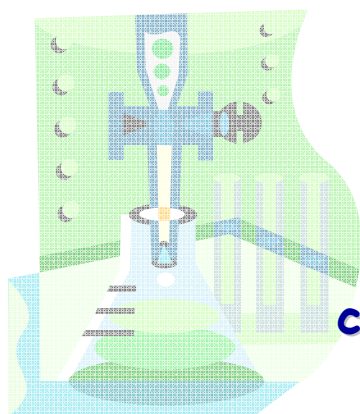
citosina



timina

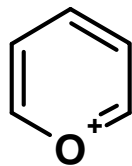
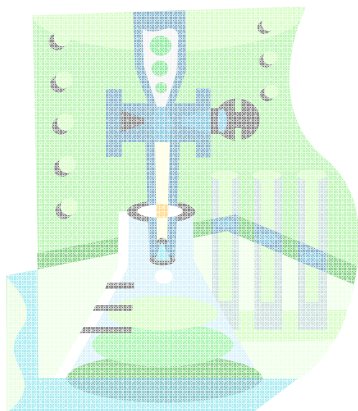


uracile



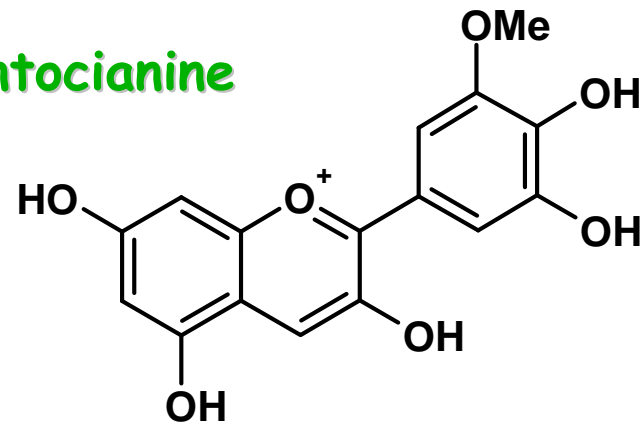
Altri eterocicli a sei atomi

- I colori rosso e blu di molti fiori o alimenti sono dovuti alla presenza di antocianine, che sono composti a struttura fenolica che contengono lo ione pirilio che è l'eterociclo aromatico a sei atomi contenente un atomo di ossigeno



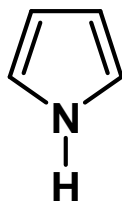
ione pirilio

Antocianine

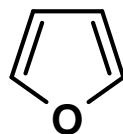


petunidina

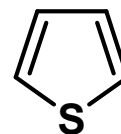
Eterocicli a cinque atomi



pirrolo



furano

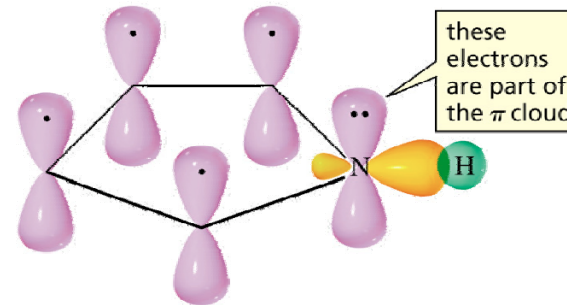
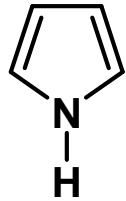


tiofene

- Essi sono aromatici in quanto il doppietto non condiviso presente sull'eteroatomo si trova su un orbitale p e fa parte del sistema π .
- Questo comporta che tali composti si comportano come gli aromatici e non danno le reazioni tipiche delle ammine, degli eteri e dei solfuri.



Pirrolo

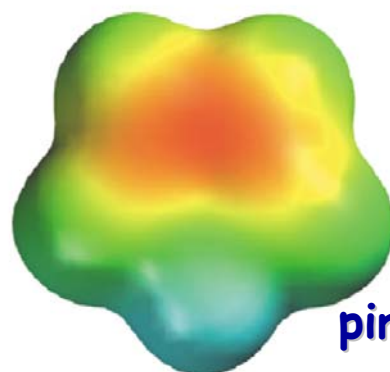
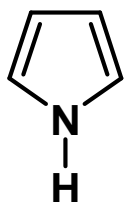


orbital structure of pyrrole

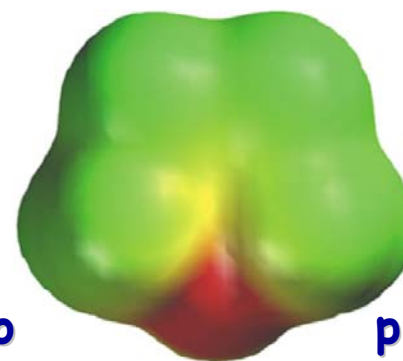
- L'azoto è legato a due atomi di carbonio e ad un atomo di idrogeno.
- Nel formare tali legami, l'atomo di azoto usa tre orbitali sp^2 che giacciono in un piano e sono separati da angoli di 120° .
- Il doppietto elettronico non condiviso occupa l'orbitale p non ibridato.
- La nuvola di elettroni che si trova sopra e sotto il piano della molecola conterrà quindi sei elettroni (quattro dei quattro atomi di carbonio e due dell'atomo di azoto), ovvero il sestetto aromatico.



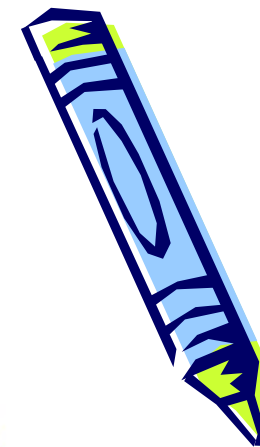
Pirrolo



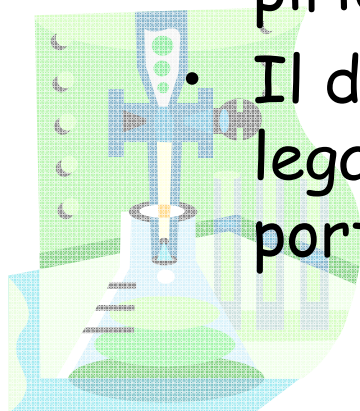
pirrolo



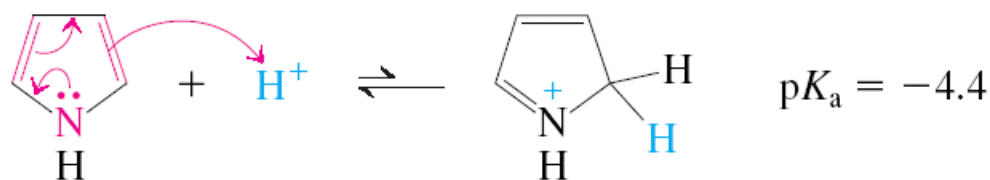
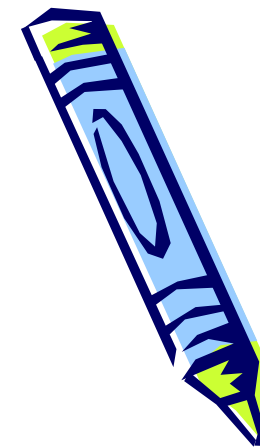
pirrolidina



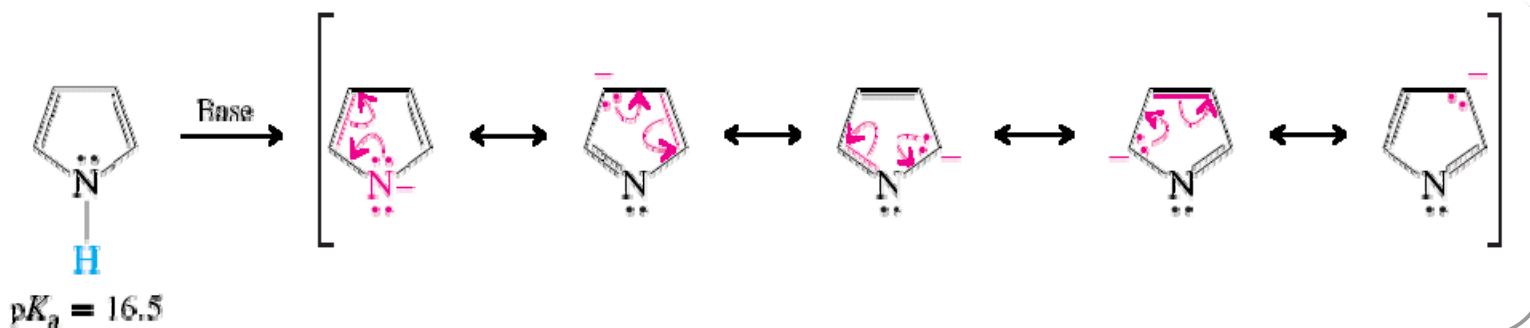
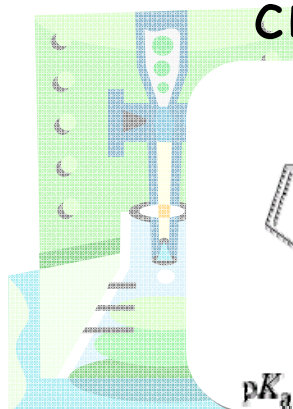
- La partecipazione del doppietto elettronico alla nuvola π rende il pirrolo molto meno basico della piridina e delle ammine in genere $K_b = 2.5 \times 10^{-14}$.
- Il doppietto non è disponibile per formare un legame dativo con un protone e la protonazione porterebbe alla perdita dell'aromaticità.



Pirrolo



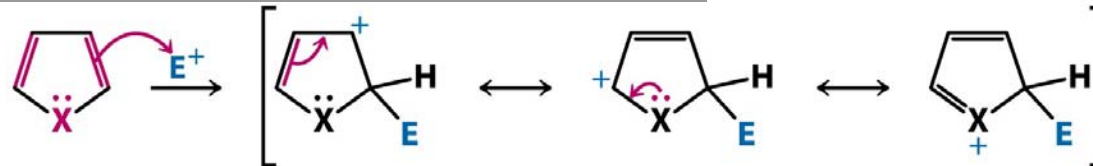
- Gli acidi molto forti protonano il pirrolo alla posizione C2 piuttosto che all'N.
- Il pirrolo è anche relativamente acido. La carica negativa che si forma dalla perdita del protone può essere delocalizzata, come nell'anione ciclopentadienile.



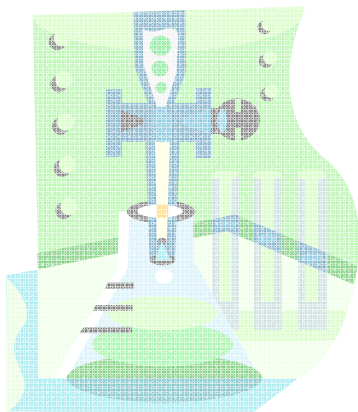
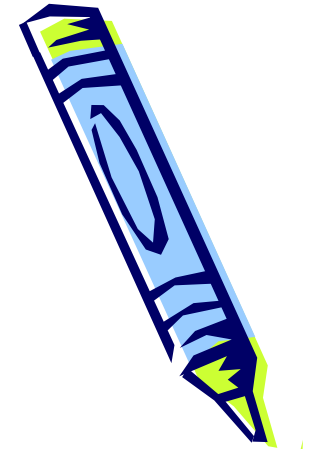
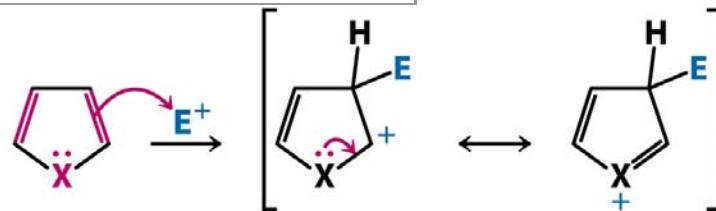
Pirrolo

- Il pirrolo ha una forte densità elettronica sull'anello, che lo rende estremamente reattivo verso la sostituzione elettrofila.
- L'attacco al C-2 è favorito perché l'intermedio ha una forma di risonanza in più.

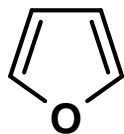
Attacco dell'elettrofilo al C-2



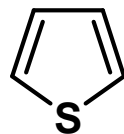
Attacco dell'elettrofilo al C-3



Furano e Tiofene

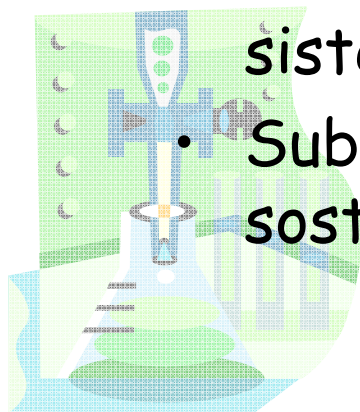
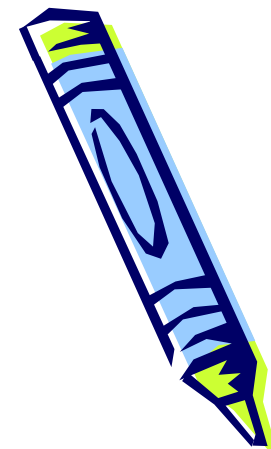


furano



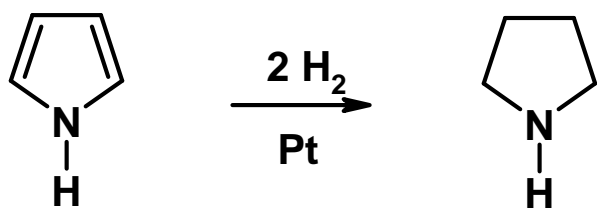
tiofene

- Furano e tiofene hanno strutture simili al pirrolo
- L'eteroatomo contribuisce all'aromaticità del sistema con uno dei doppietti di elettroni non condivisi. Il secondo doppietto è perpendicolare al sistema π .
- Subiscono analogamente al pirrolo reazioni di sostituzione elettrofila.



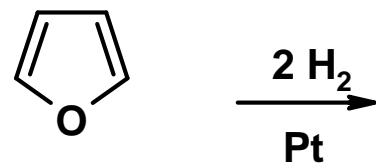
Pirrolo

- L'idrogenazione catalitica trasforma il pirrolo e il furano nei corrispondenti composti eterociclici saturi pirrolidina e tetraidrofurano.



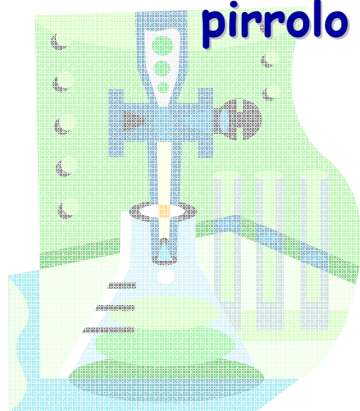
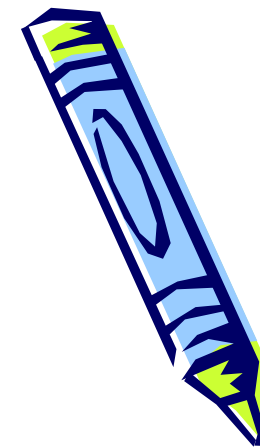
pirrolo

pirrolidina



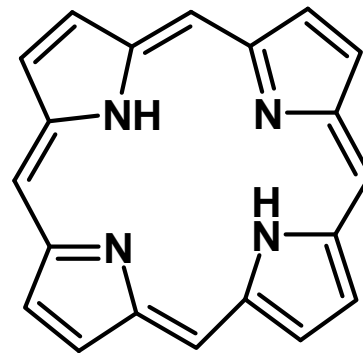
furano

tetraidrofurano

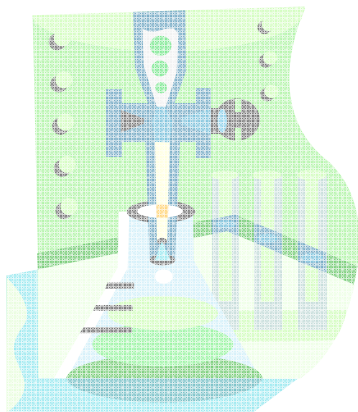


Composti naturali

- Anelli pirrolici condensati e sostituiti formano lo scheletro di importanti pigmenti
- Le porfirine, molto colorate, derivano dall'unione di 4 unità di pirrolo. Formano chelati con molti ioni metallici.
- Il sistema è molto importante perché costituisce l'unità fondamentale dell'emoglobina e della clorofilla.

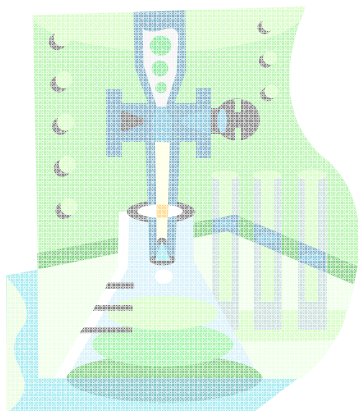
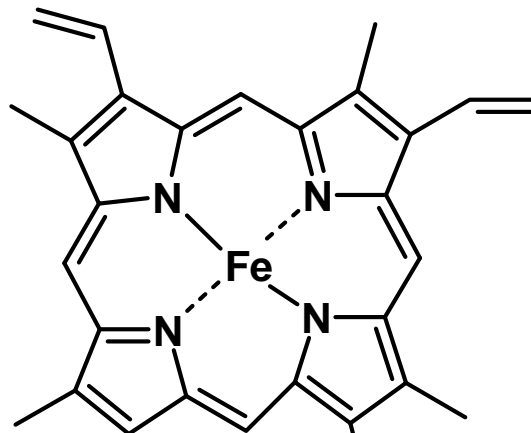
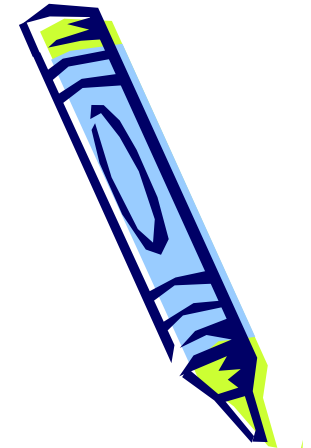


porfirina

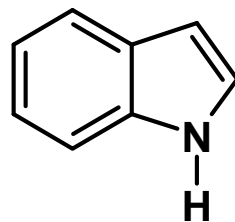


Composti naturali

- L'emoglobina è formata da una porzione proteica detta globina e un complesso ferro/porfirina detto eme.
- L'atomo di ferro deve essere nello stato di Fe(II) perché possa legare l'ossigeno. I gruppi emici che contengono Fe(III) non sono in grado di legarlo.
- L'emoglobina contiene 4 gruppi emici.
- La mioglobina contiene un gruppo emico e agisce come accumulatore di ossigeno nel tessuto muscolare.

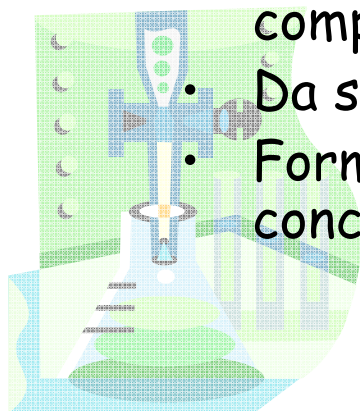
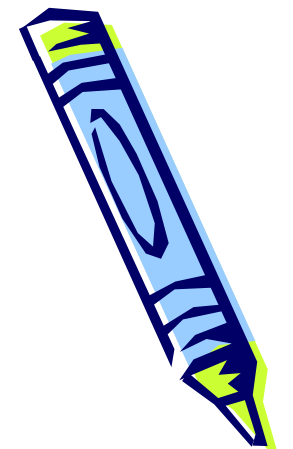


Indolo

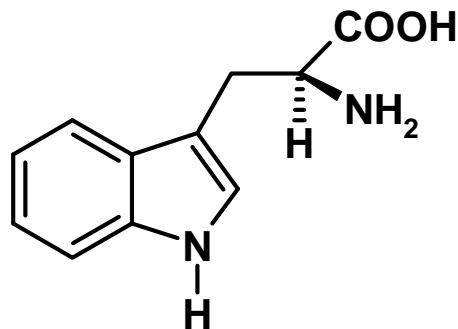
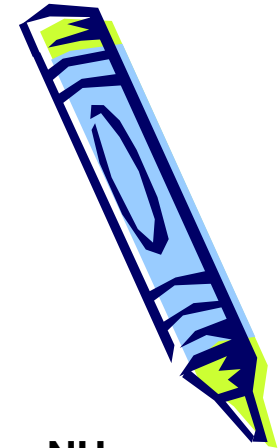


Indolo

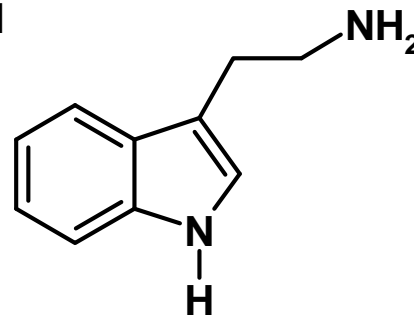
- L'indolo è l'analogo del pirrolo come la chinolina lo è della piridina
- Il doppietto libero dell'N è aromatico e quindi non ha comportamento basico ($pK_b = 16.4$)
- Da sostituzione elettrofila aromatica in posizione 3
- Forma cristalli incolori con un forte odore che a bassa concentrazione è gradevole e sa di fiori



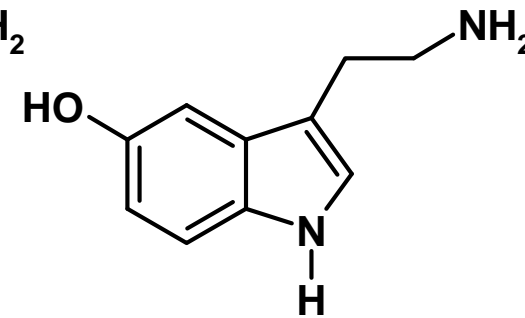
Composti naturali



Triptofano



Triptamina

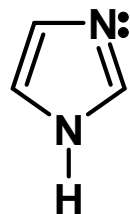


Serotonina

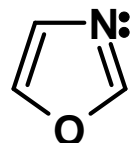
- I derivati dell'indolo si trovano largamente distribuiti in natura. Lo stesso indolo è stato estratto da diversi oli di fiori tra cui l'olio di gelsomino.
- Il derivato più importante dell'indolo è sicuramente l'aminoacido triptofano.
- La sua decarbossilazione e successiva ossidazione biologica in posizione 5 porta all'ormone serotonina, che modifica la pressione sanguigna, promuove la peristalsi e sembra coinvolta in fenomeni fisici che avvengono nel cervello.



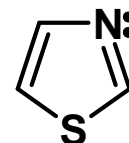
Azoli



imidazolo

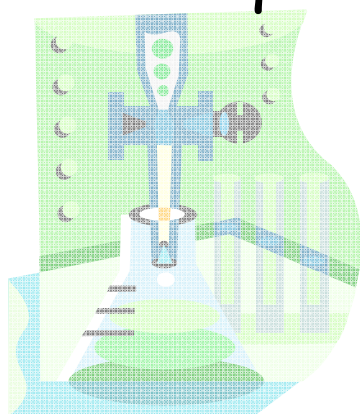
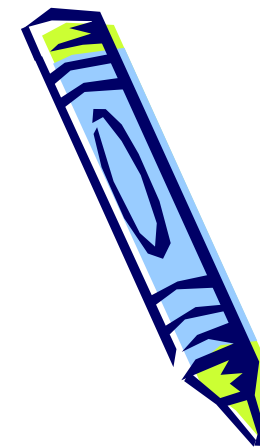


ossazolo

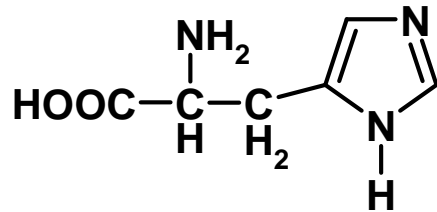


tiazolo

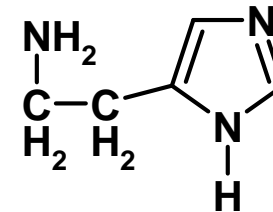
- Il doppietto elettronico del secondo eteroatomo (N) non fa parte del sistema π e quindi sono basici



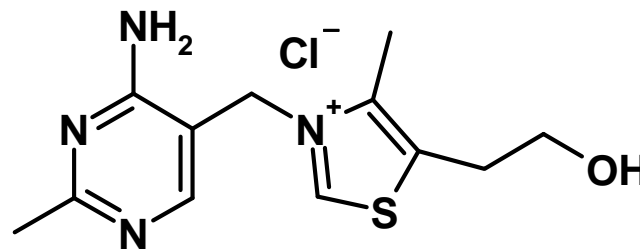
Composti naturali



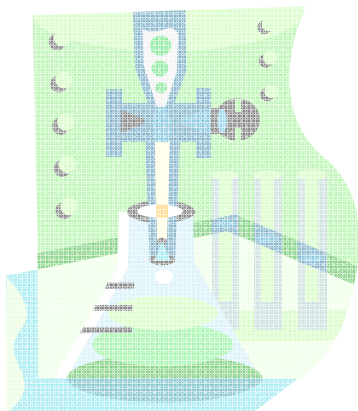
istidina



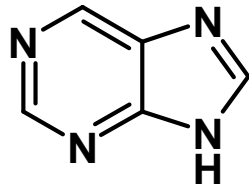
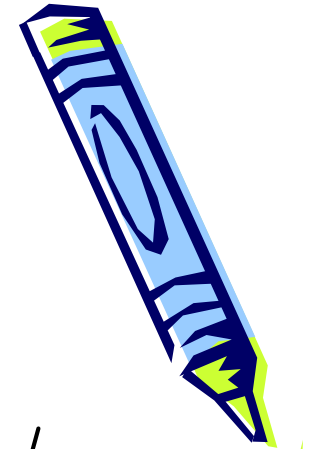
istamina



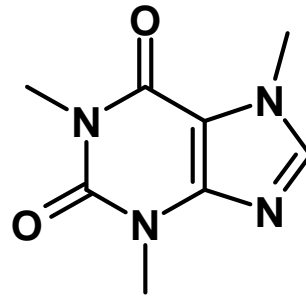
Tiamina
(Vitamina B₁)



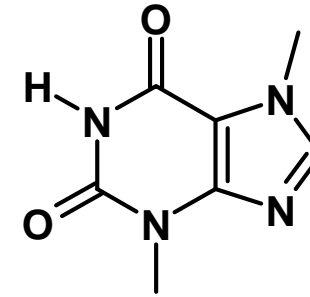
Eterocicli condensati



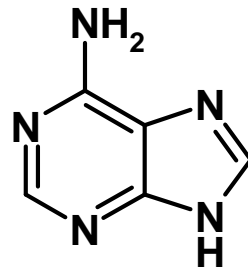
purina



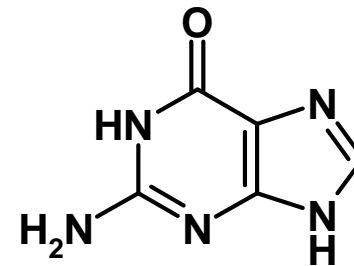
caffeina



teobromina



adenina



guanina

