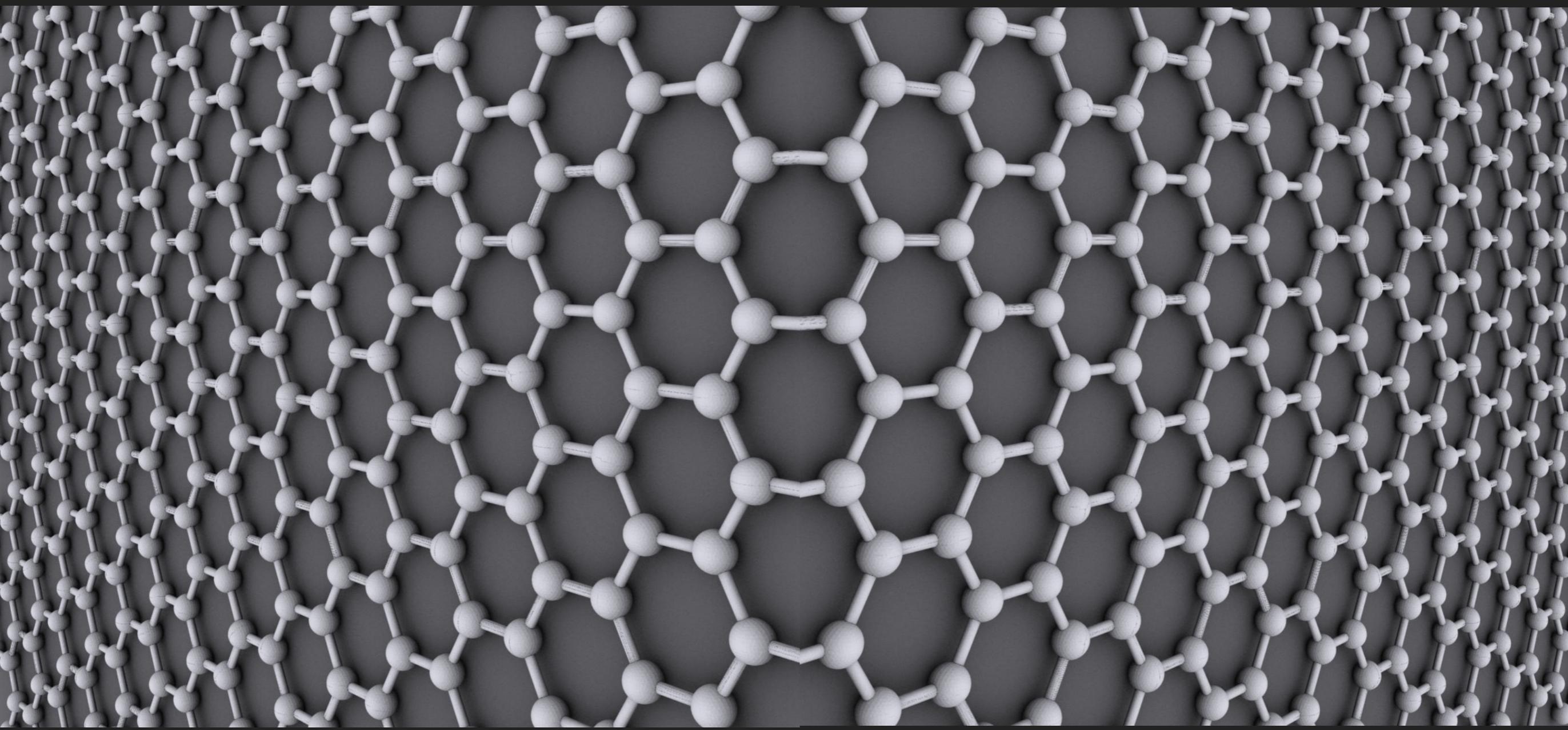


CHIMICA DEI COMPOSTI AROMATICI POLICICLICI
CHIMICA DI PIRROLO, FURANO E TIOFENE

CHIMICA DI IMIDAZOLI, OSSAZOLI E TIAZOLI

CHIMICA DI ISOSSAZOLI, PIRAZOLI, ISOTIAZOLI

LEZIONE 5

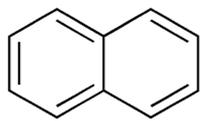


COMPOSTI AROMATICI POLICICLICI

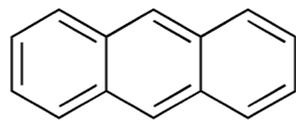
INTRODUZIONE

Idrocarburi policiclici aromatici (IPA): sono idrocarburi costituiti da due o più anelli aromatici fusi fra loro in un'unica struttura generalmente planare.

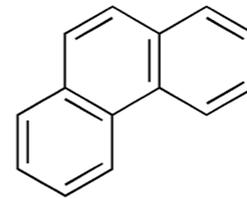
Il naftalene è il più semplice esempio di IPA.



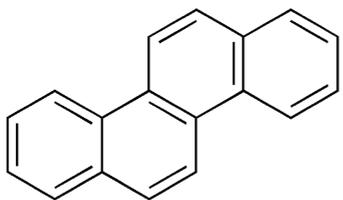
naftalene



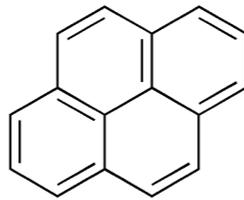
antracene



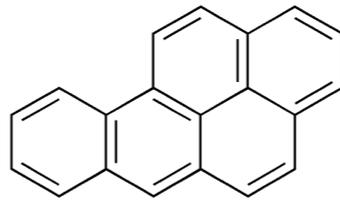
fenantrene



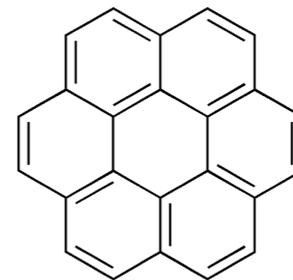
crisene



pirene



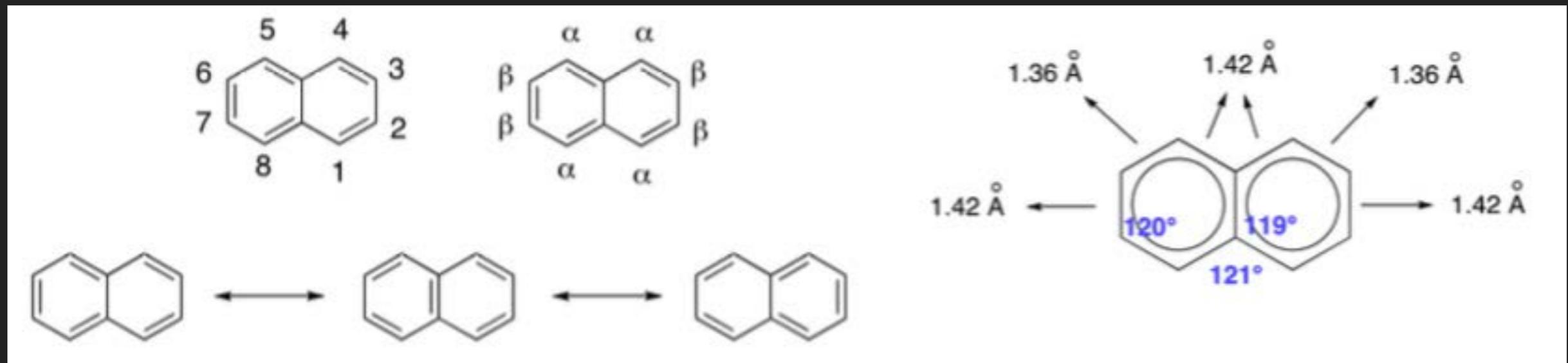
benzopirene



coronene

NAFTALENE

I carboni del naftalene non sono tutti equivalenti poiché le lunghezze di legame sono diverse.



SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

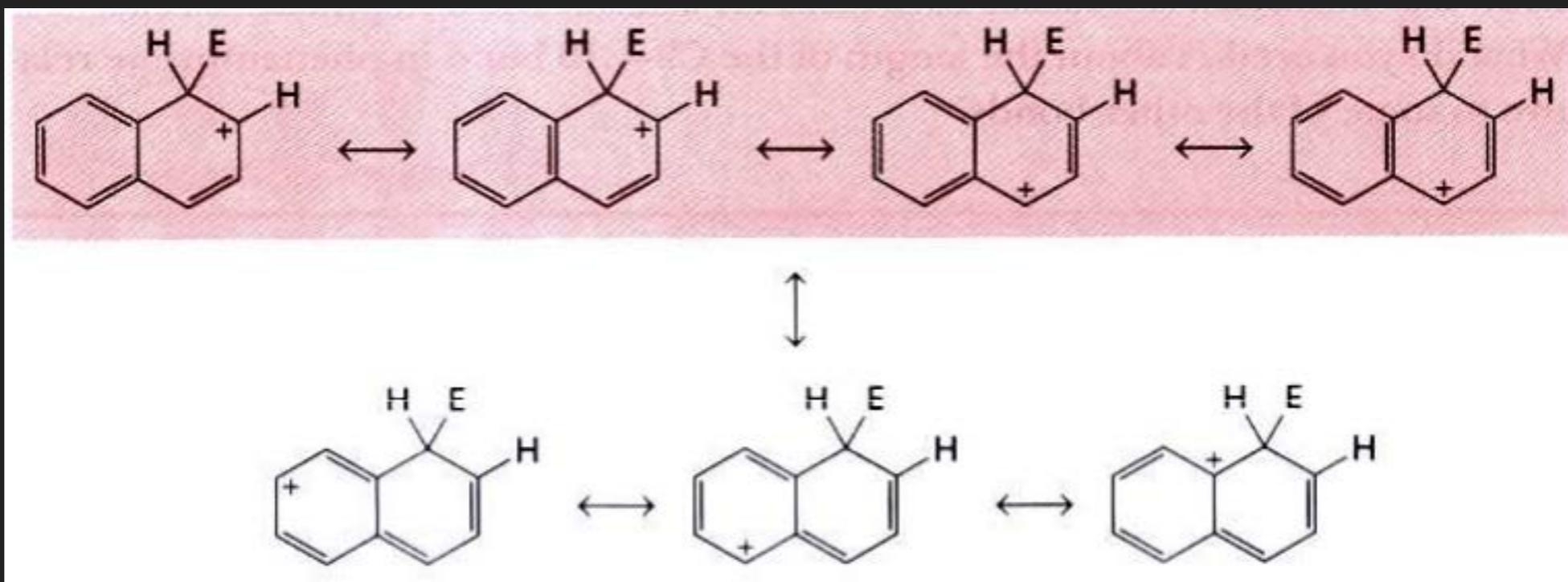
Il naftalene, come gli altri composti aromatici policiclici, ha un'energia di risonanza per ciclo minore del benzene, quindi è più reattivo.

Attacco dell'elettrofilo: l'elettrofilo si attacca al carbonio che produce più strutture di risonanza stabilizzanti (quelle che mantengono intatto l'anello aromatico)

SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA

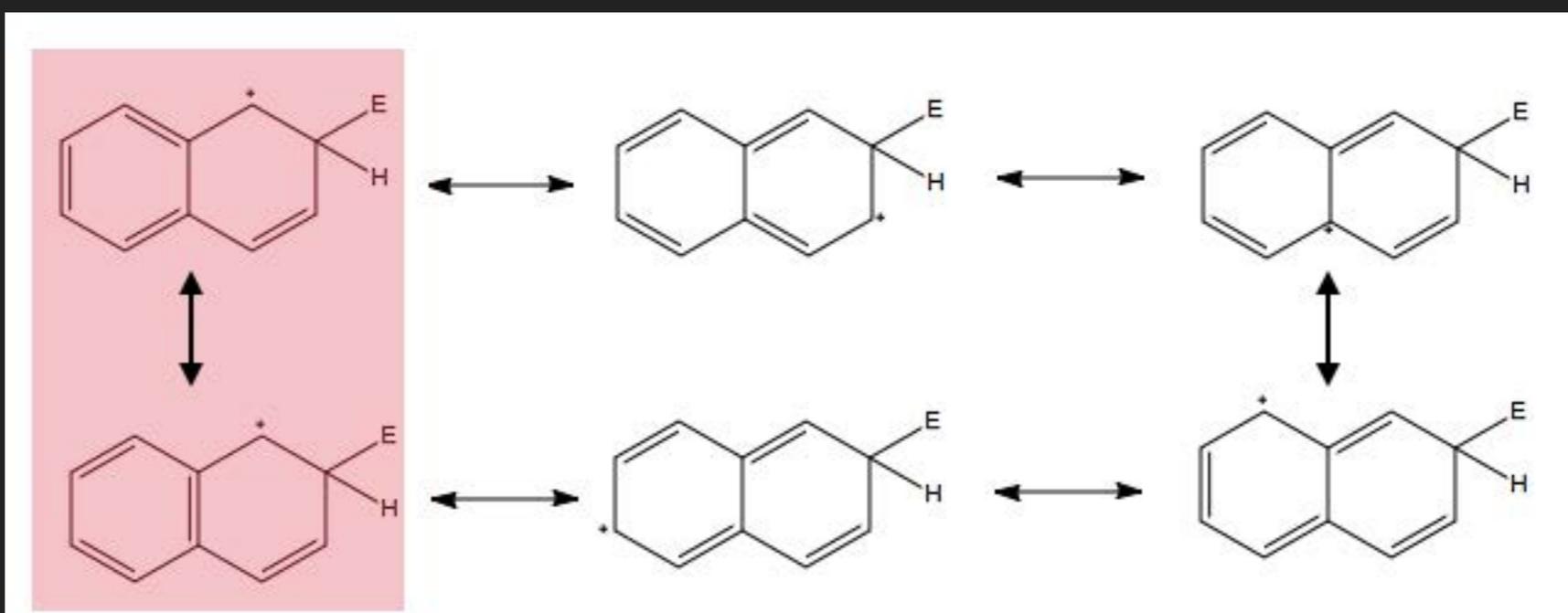
▶ Attacco in 1

4 strutture stabilizzate



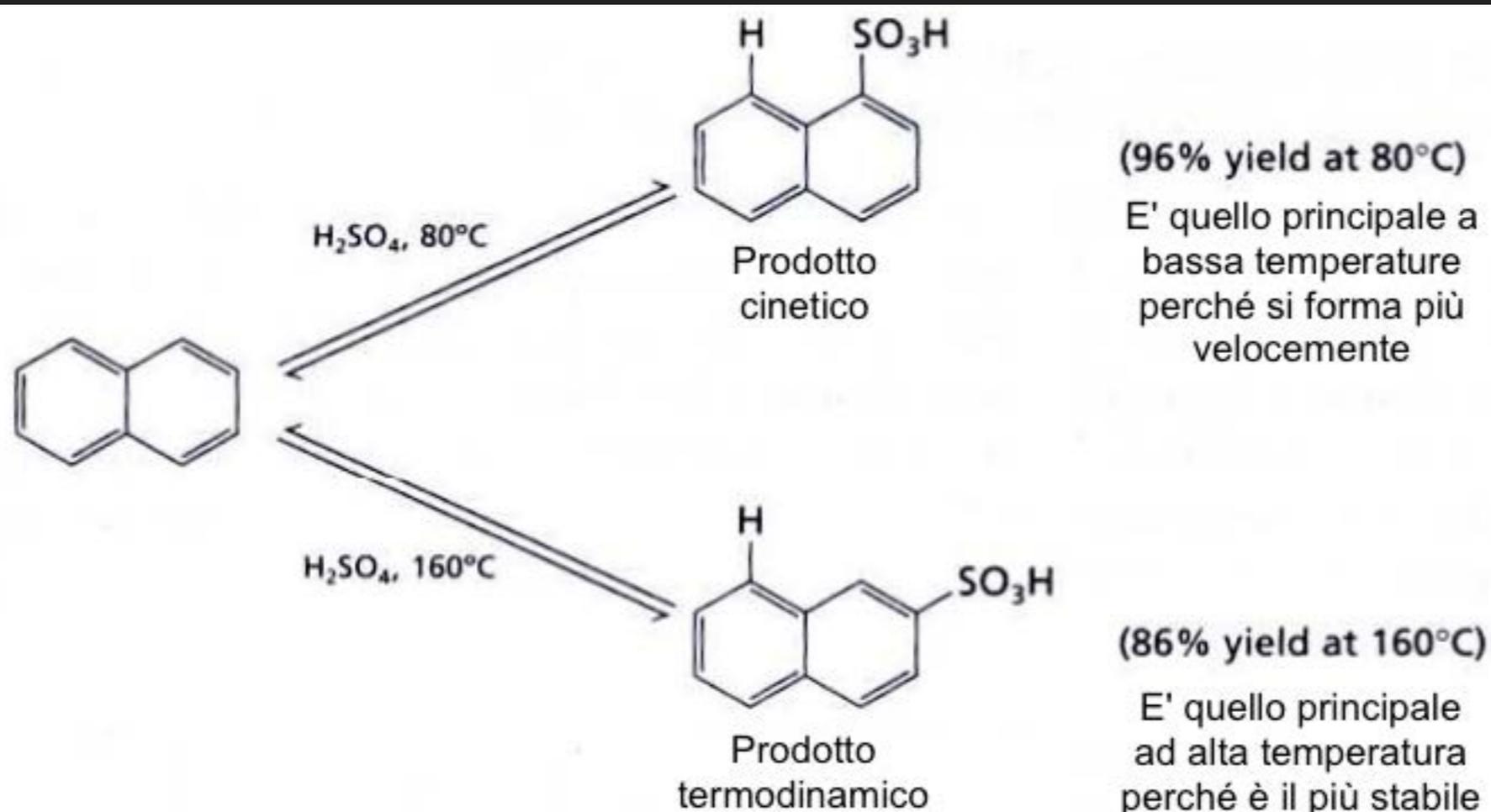
▶ Attacco in 2

2 strutture stabilizzate



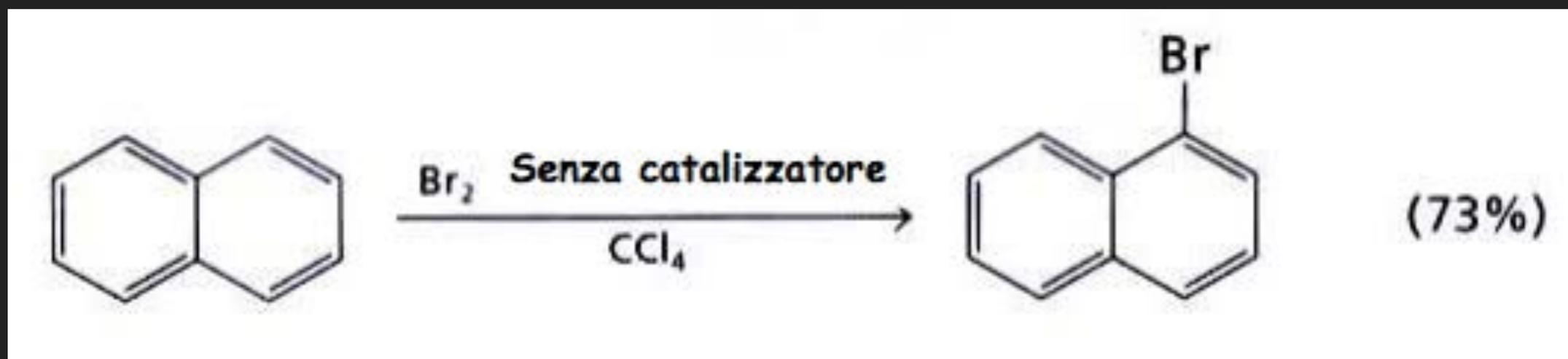
SOLFONAZIONE

Prodotto cinetico e termodinamico: dipendenza dalla temperatura



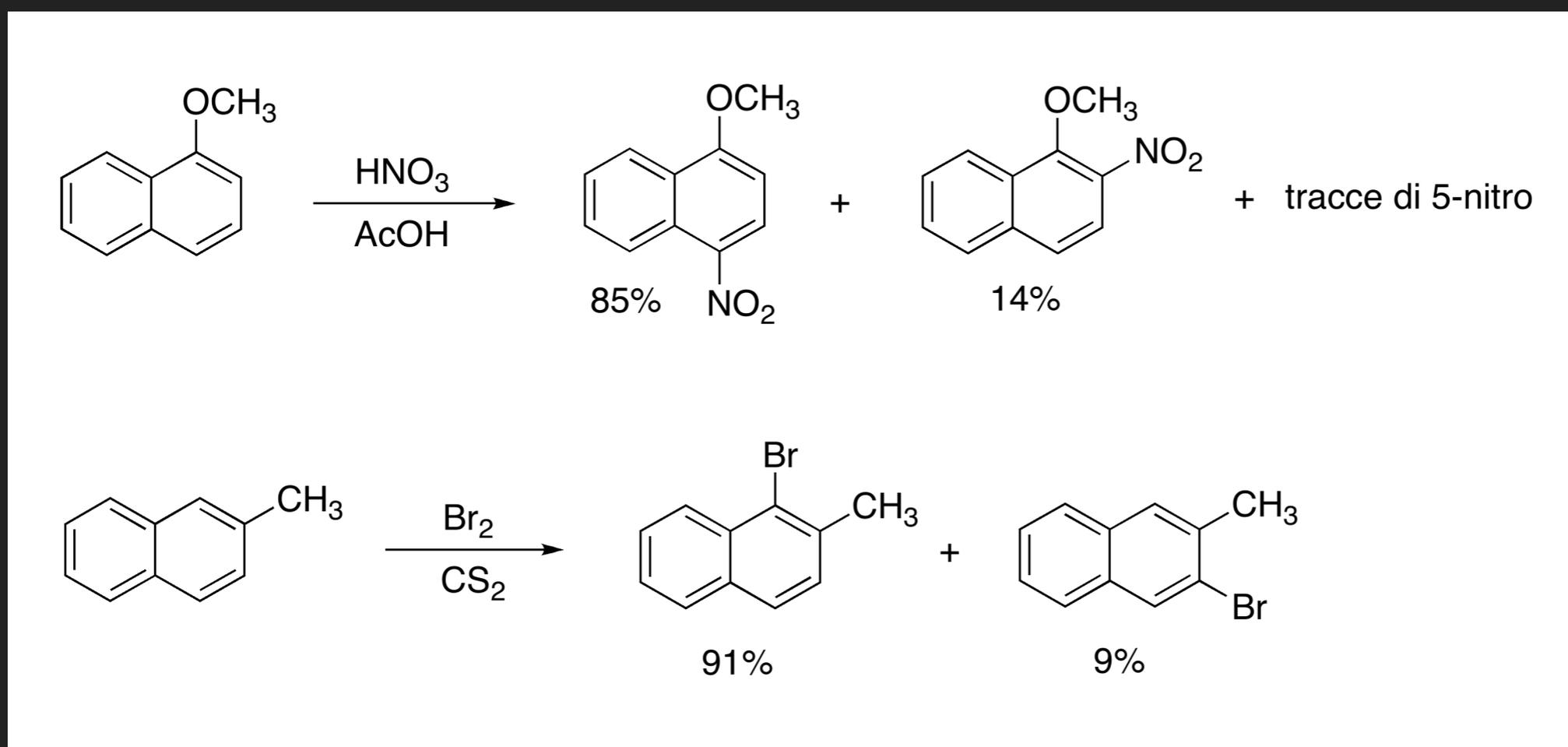
BROMURAZIONE

Non è necessario utilizzare un catalizzatore per avere la reazione poiché il naftalene è più nucleofilo del benzene.



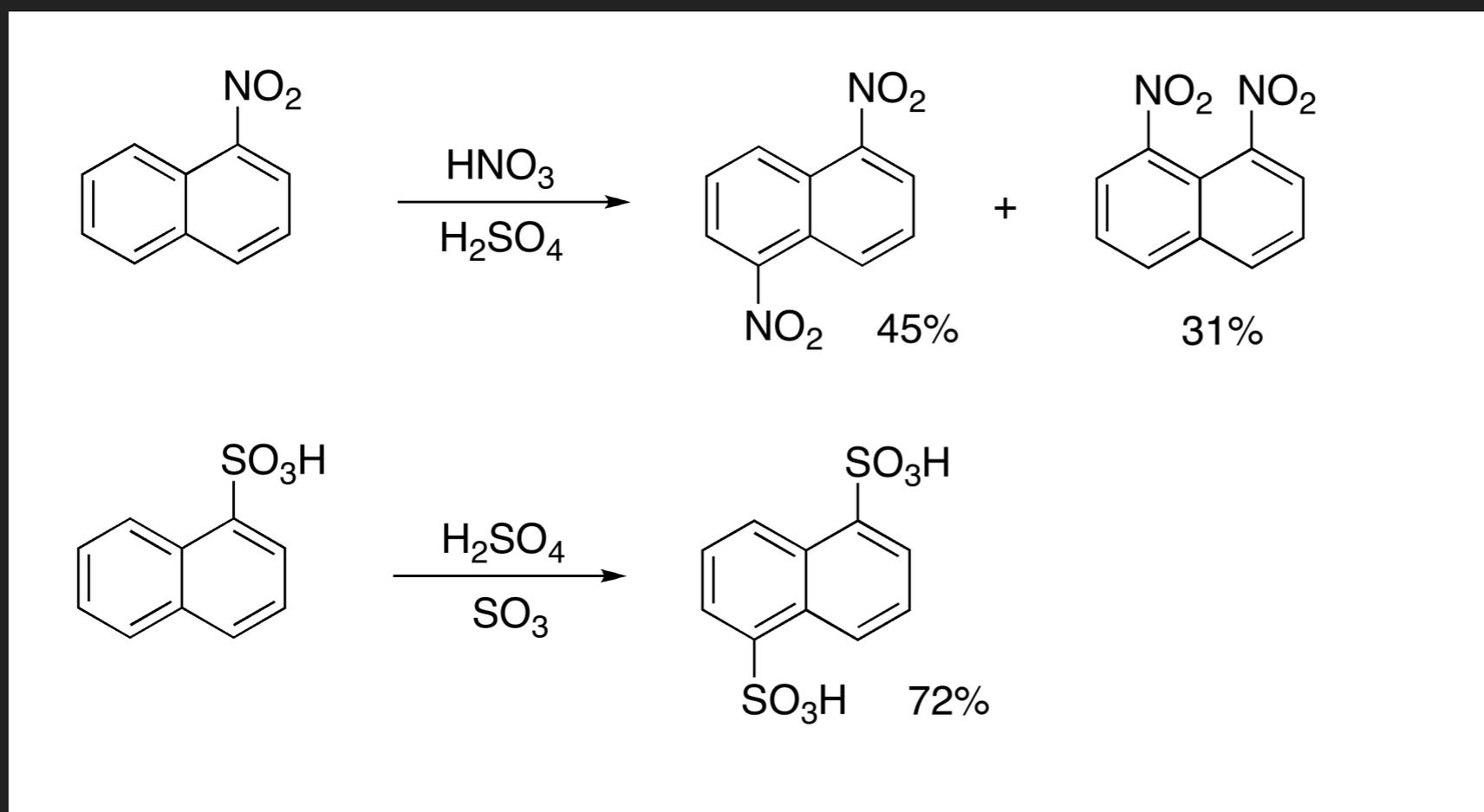
SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA IN NAFTALENI SOSTITUITI

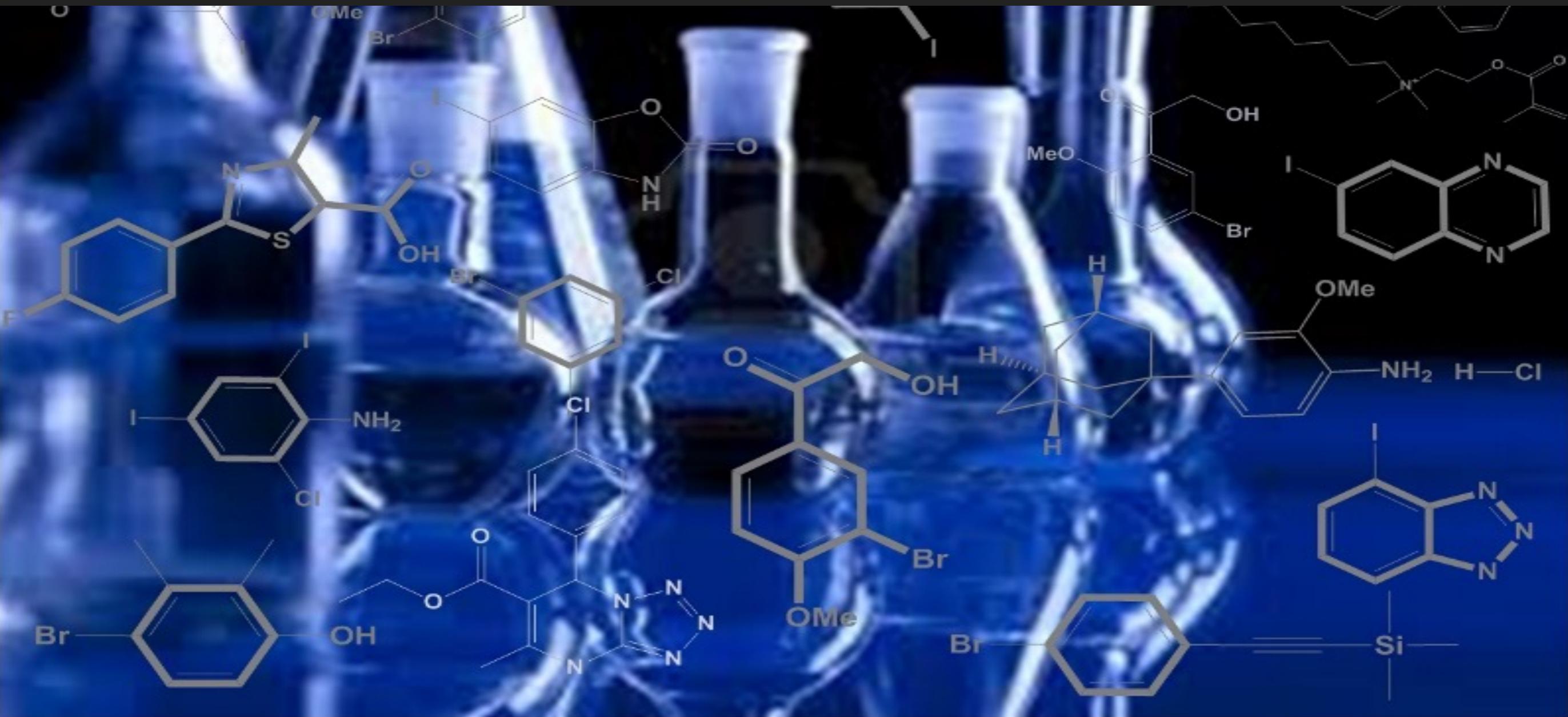
- ▶ Gruppo attivante: orientazione orto e para rispetto al gruppo attivante



SOSTITUZIONE ELETTROFILA AROMATICA IN NAFTALENI SOSTITUITI

- ▶ Gruppo disattivante: l'intermedio carbocationico si forma sull'anello non sostituito. L'elettrofilo si attacca sul C meno ingombrato (α).





COMPOSTI AROMATICI ETEROCICLI:

- PIRROLO, FURANO, TIOFENE
- IMIDAZOLI, OSSAZOLI E TIAZOLI
- ISOSSAZOLI, PIRAZOLI, ISOTIAZOLI

INTRODUZIONE

Composti ciclici aromatici contenenti almeno due atomi diversi: possono essere prodotti naturali o prodotti di sintesi.

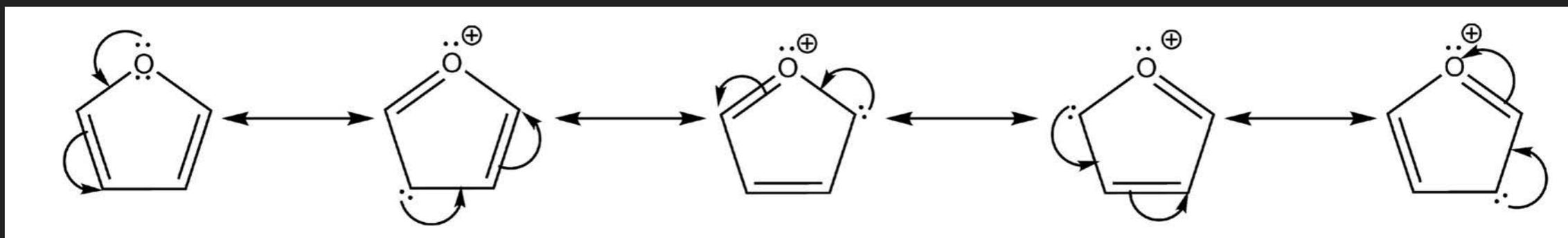
Criteri di aromaticità (Regola di Huckel)

I composti ciclici sono aromatici se:

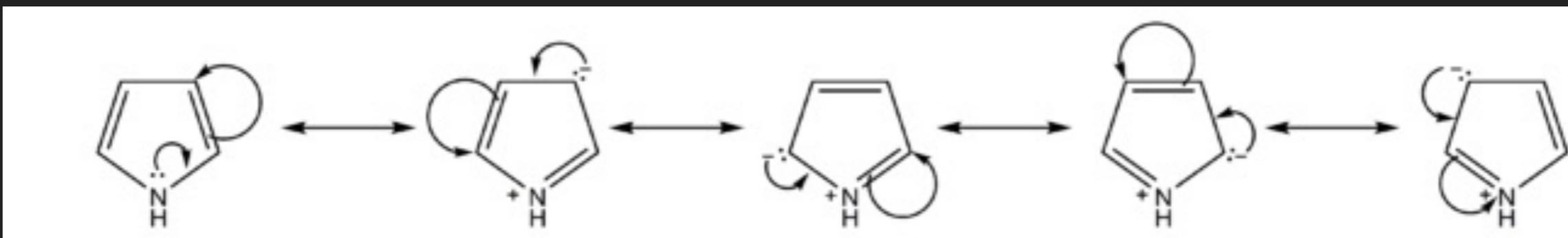
- ▶ hanno **struttura planare**
- ▶ hanno atomi di carbonio ibridati **sp^2**
- ▶ hanno un numero di **elettroni π** delocalizzati su tutto il ciclo, pari a **$4n + 2$** , dove n è un numero intero maggiore o uguale a 0.

FURANO

- ▶ Bassa aromaticità: sestetto di elettroni π parzialmente delocalizzato, ossigeno molto elettronegativo.



PIRROLO



NUCLEI ELETTRONRICCHI E ELETTRONPOVERI

$$\text{Densità elettronica} = \frac{\text{n}^\circ \text{ elettroni } \pi}{\text{n}^\circ \text{ atomi}}$$

Densità elettronica > 1 atomo elettronricco
 < 1 atomo elettronpovero

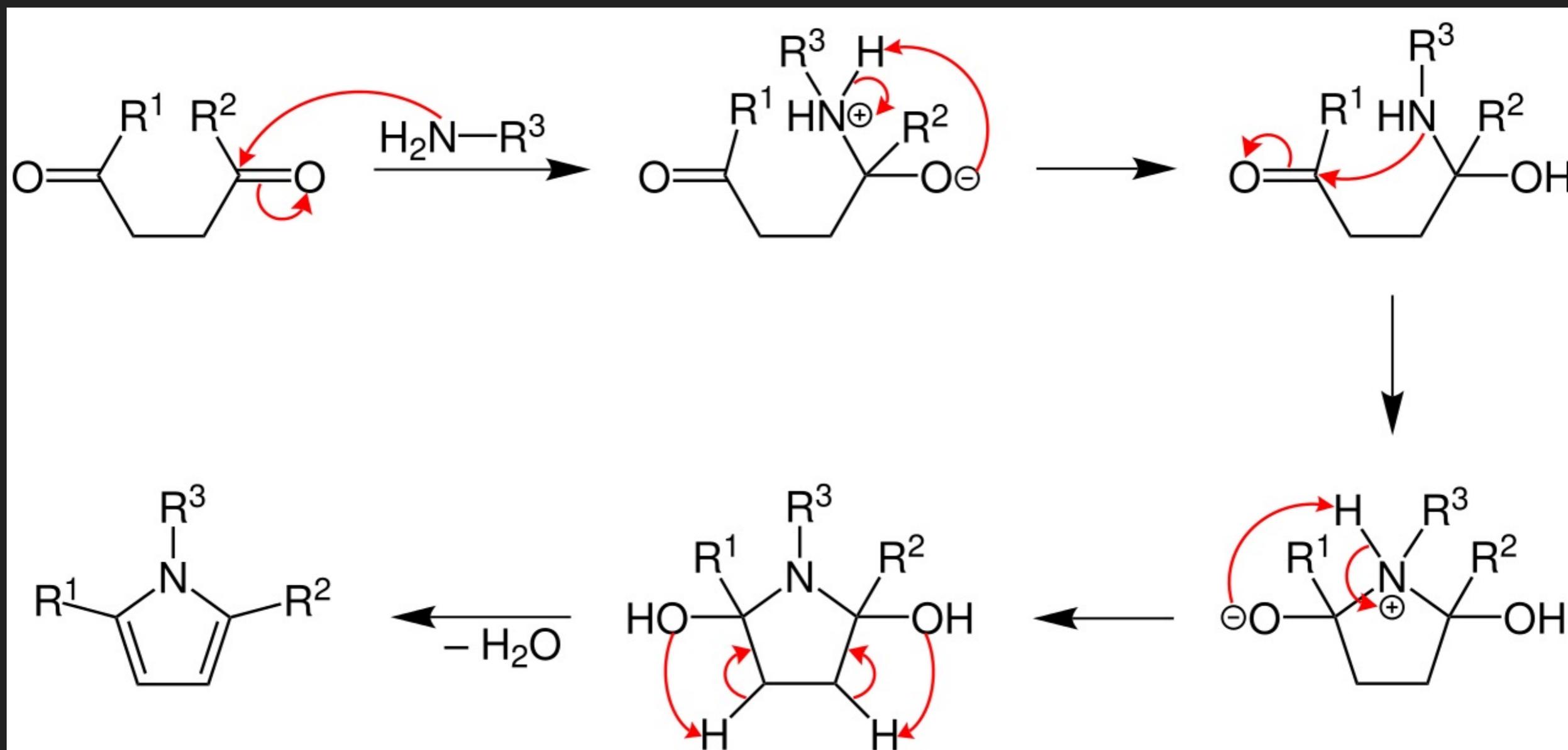
Calcolando la densità elettronica su ogni nucleo del composto aromatico si può predire la sua reattività.

PIRROLO, FURANO E TIOFENE

- ▶ Reattività: la reattività riflette il grado di aromaticità dei composti.
- ▶ Pirrolo, furano e tiofene differiscono solo per l'eteroatomo: l'aromaticità di questi composti è inversamente proporzionale alla elettronegatività dell'eteroatomo.

Aromaticità: tiofene > pirrolo > furano

SINTESI DI PAAL-KNORR DEL PIRROLO

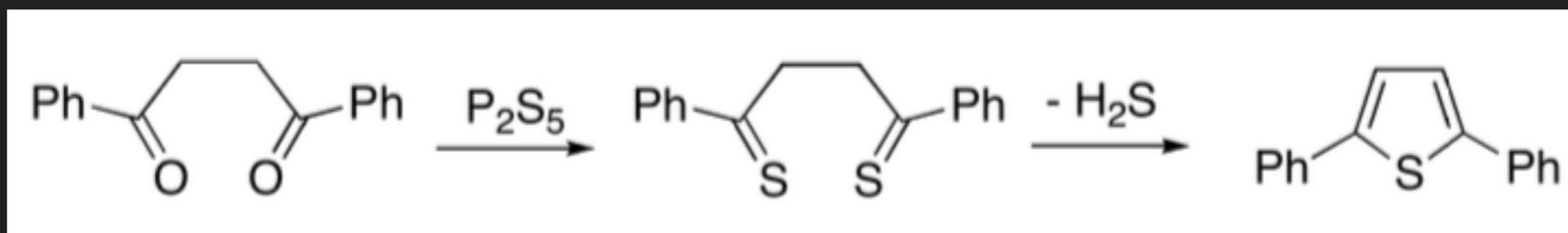


SINTESI DI PAAL-KNORR DEL TIOFENE

► Con H_2S

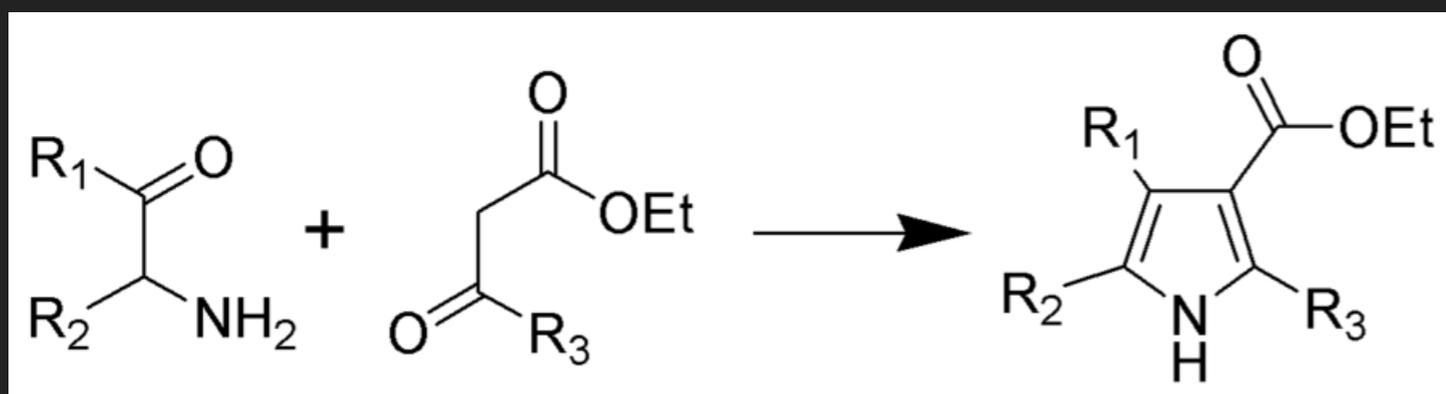


► Con P_2O_5

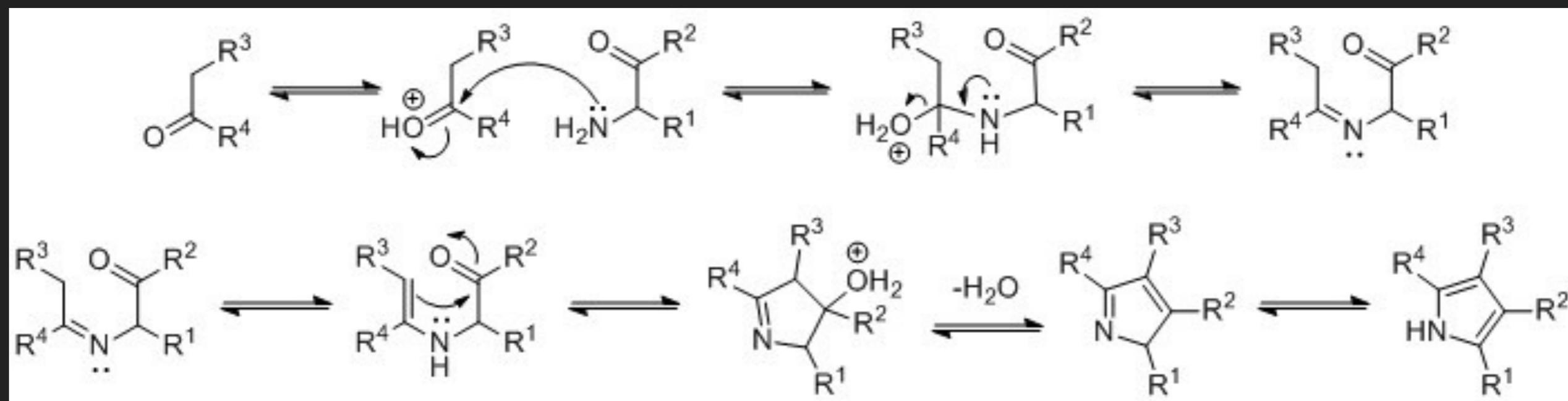


NB: Meccanismo di disidratazione valido anche per gli 1,4 dichetoni a dare furano

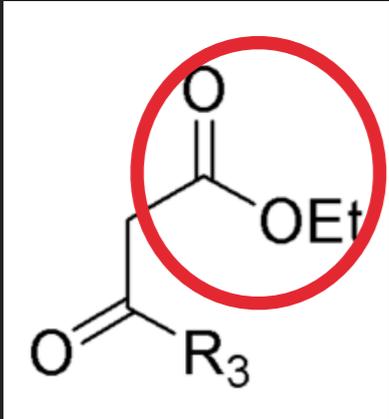
SINTESI DI KNORR DEL PIRROLO

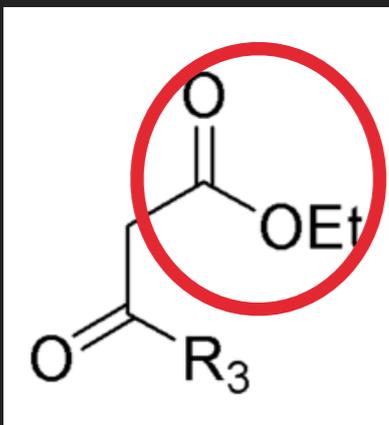


Meccanismo:



SINTESI DI KNORR DEL PIRROLO

NB:  deve esserci un gruppo elettronattrattore:

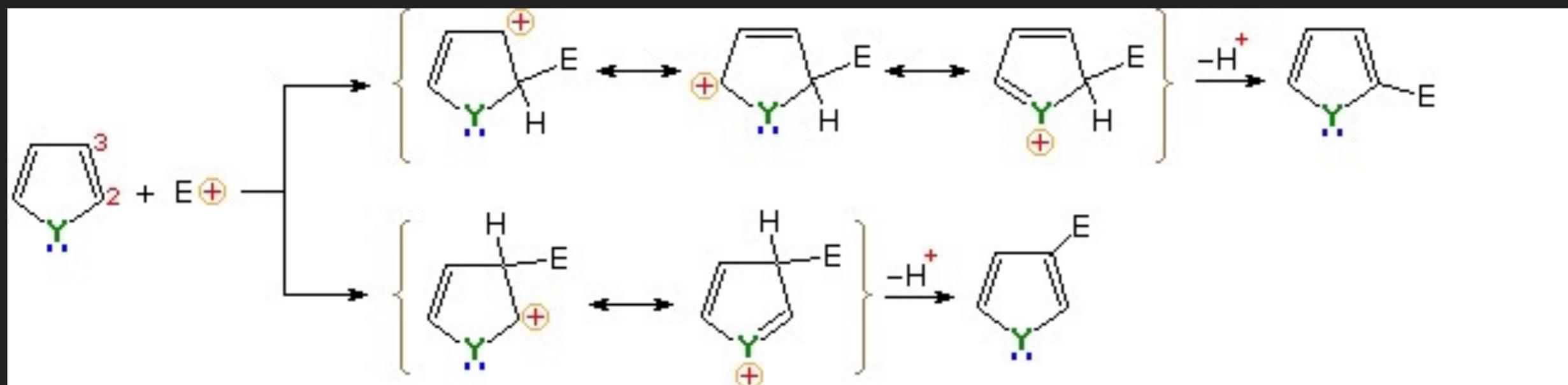


- ▶ è necessario aumentare l'elettrofilicità del carbonile
- ▶ è necessario favorire la formazione di enammina (si forma un'enammina coniugata)

Esempi di gruppi elettronattrattori:

- ▶ COOEt (che si può decarbossilare nel caso in cui ci sia un altro estere in β)
- ▶ Fenile

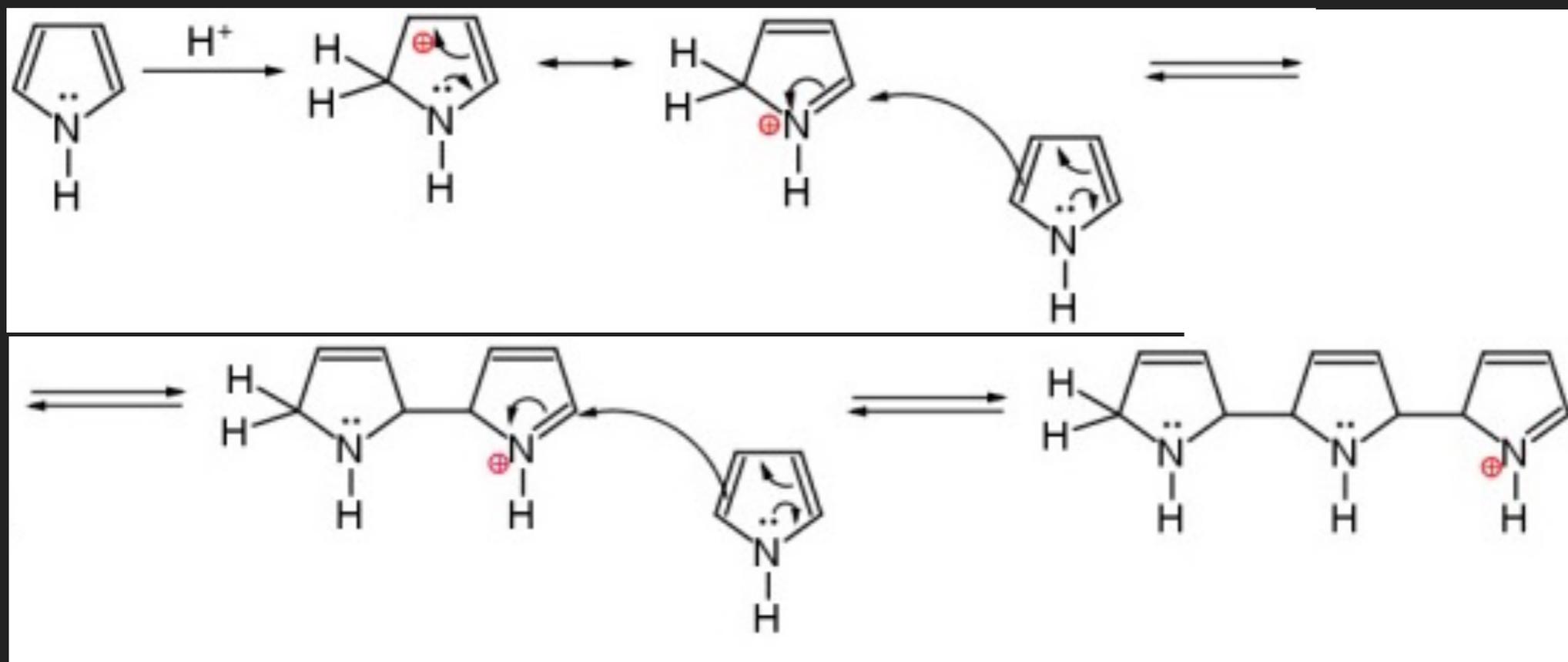
SOSTITUZIONI ELETTROFILE



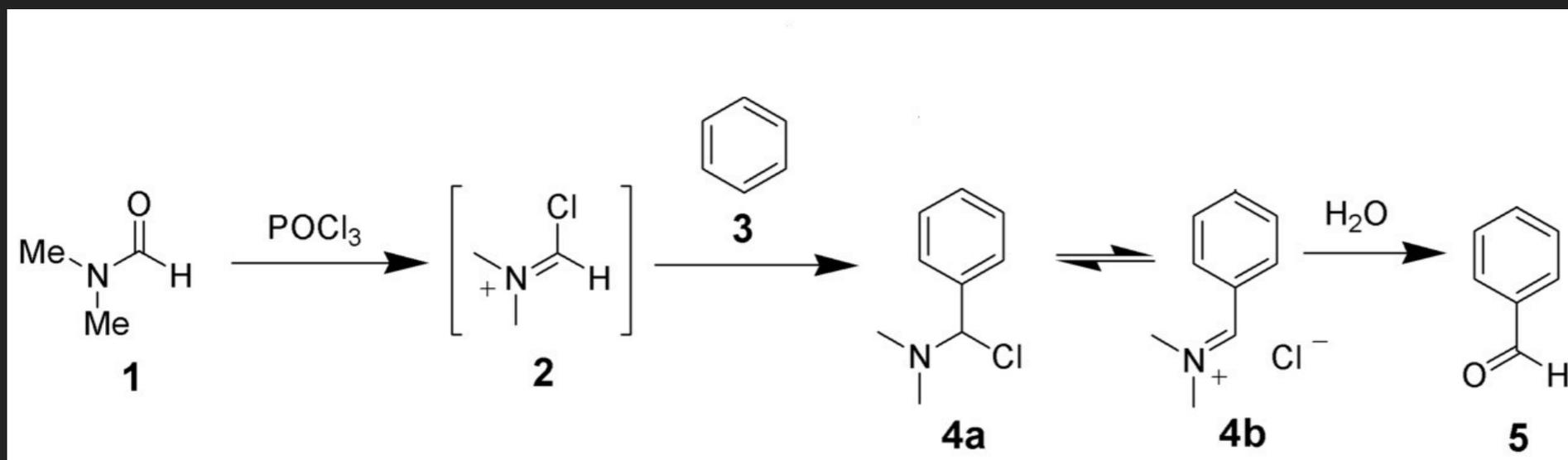
- ▶ Maggior stabilizzazione nel composto 2-sostituito
- ▶ Reattività: pirrolo > furano > tiofene > benzene

POLIMERIZZAZIONE DI PIRROLO E FURANO

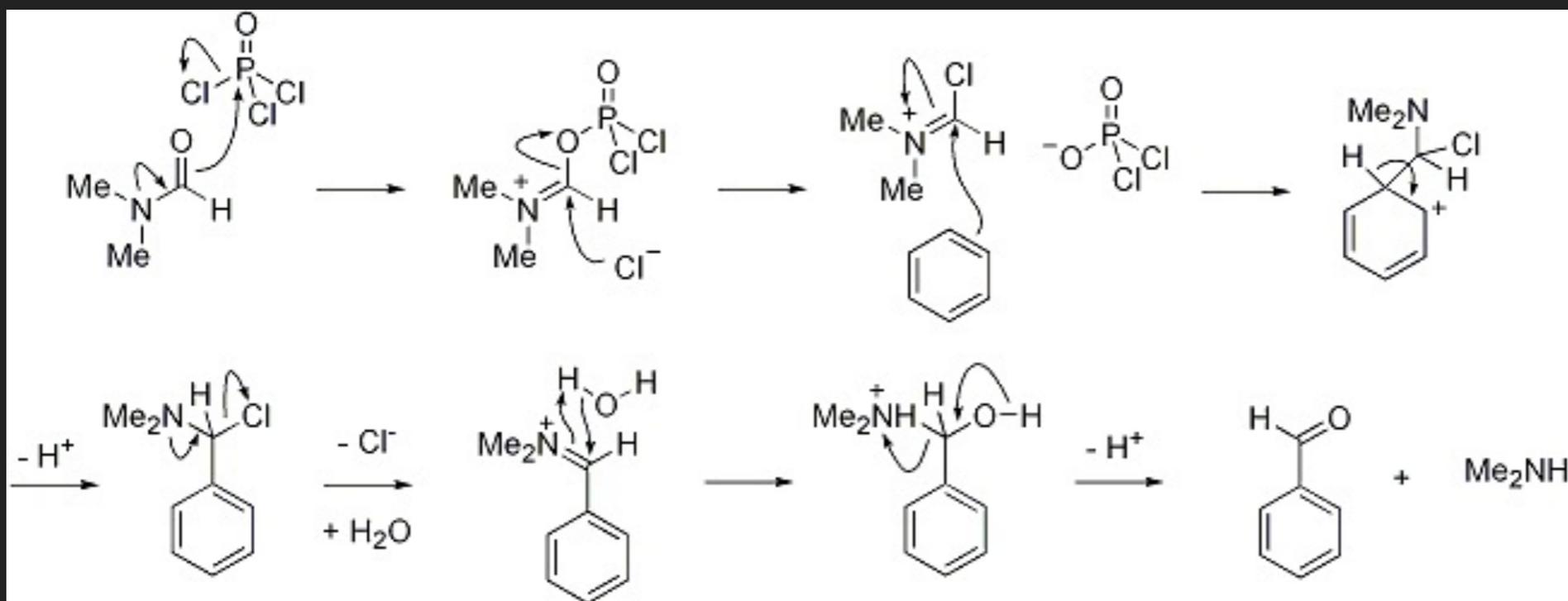
In ambiente acido pirrolo e furano tendono a polimerizzare: per evitare questa reazione bisogna operare in condizioni blande.



REAZIONE DI VILSMEIER (VALE ANCHE PER IL BENZENE)

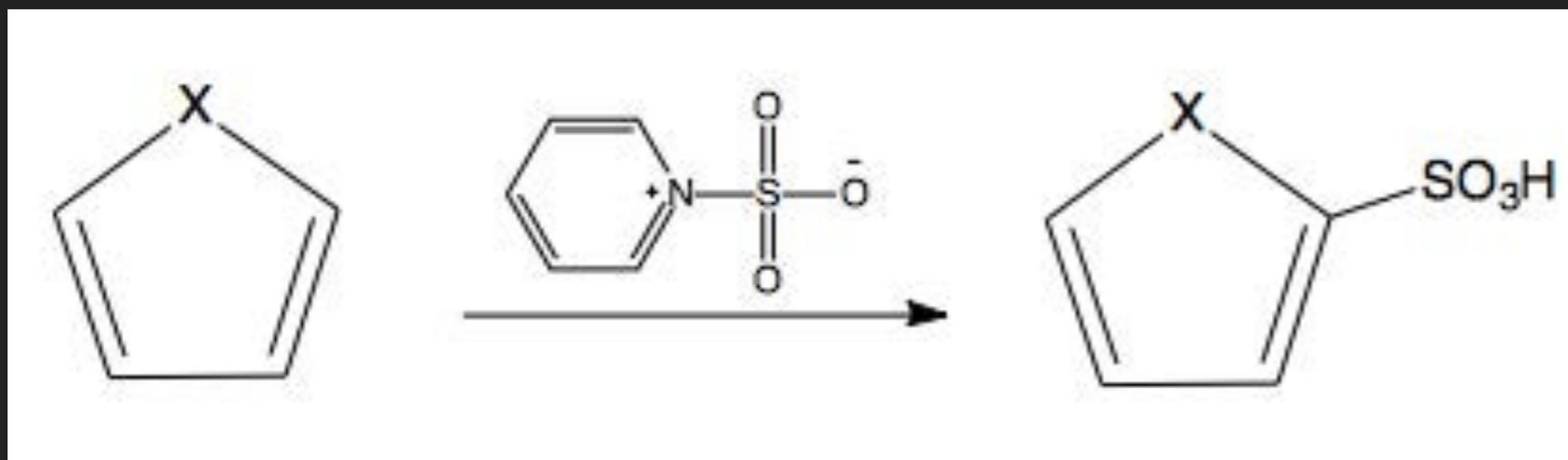


Meccanismo:



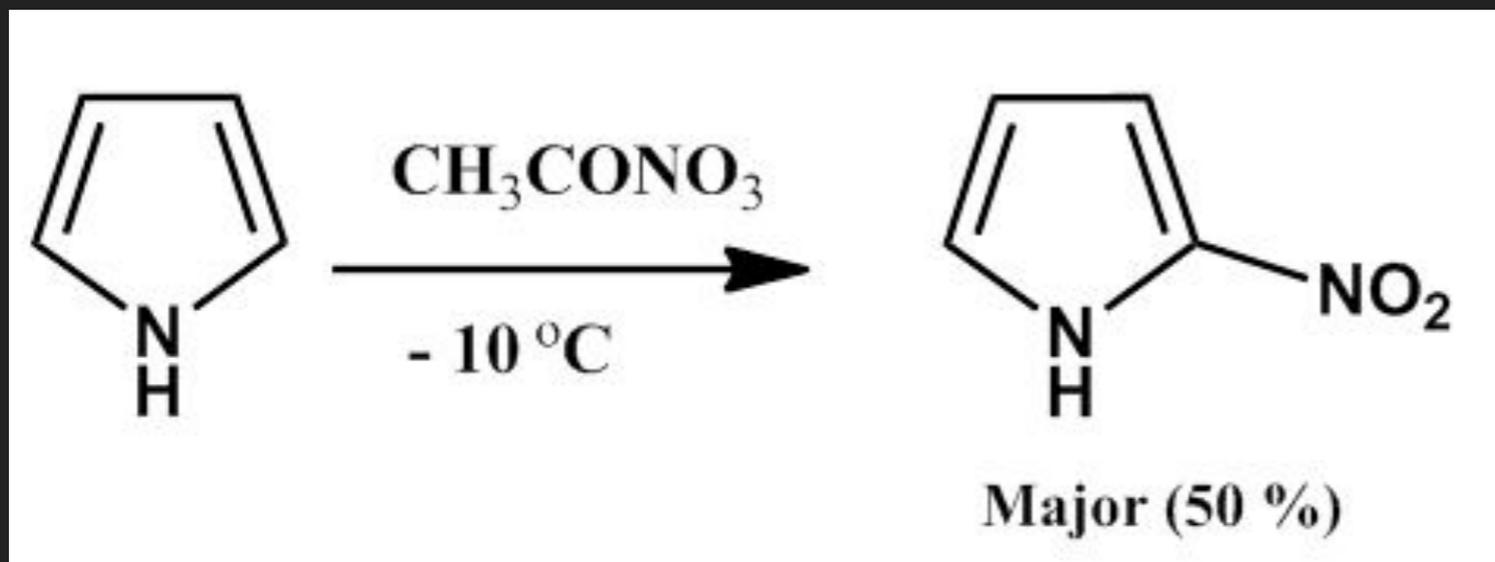
SOLFONAZIONE

Sono necessarie condizioni più blande per la solfonazione di un composto aromatico eterociclo elettronrico



NITRAZIONE

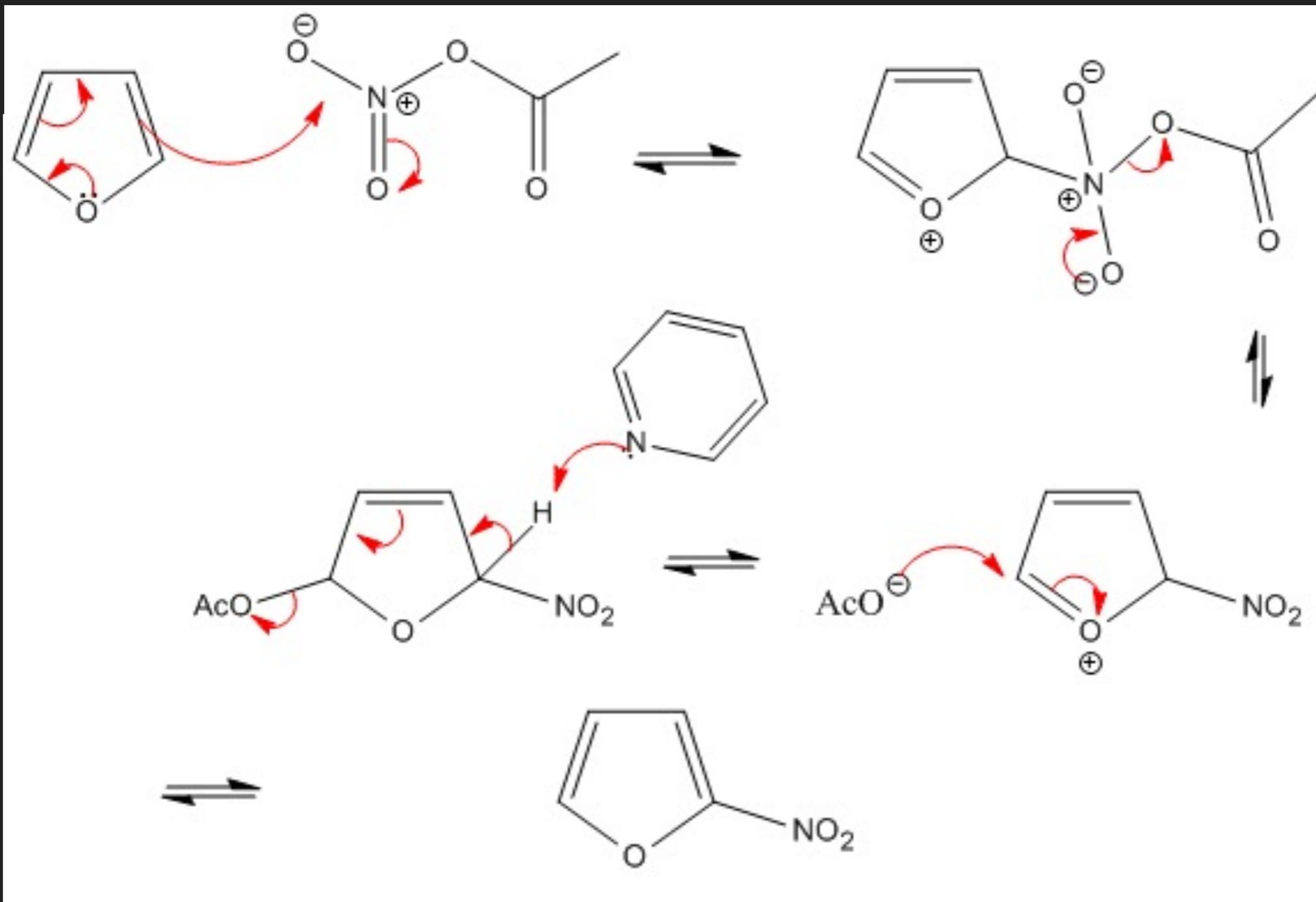
► Tiofene e pirrolo



Si utilizza un reagente meno aggressivo per gli eterocicli elettronricchi.

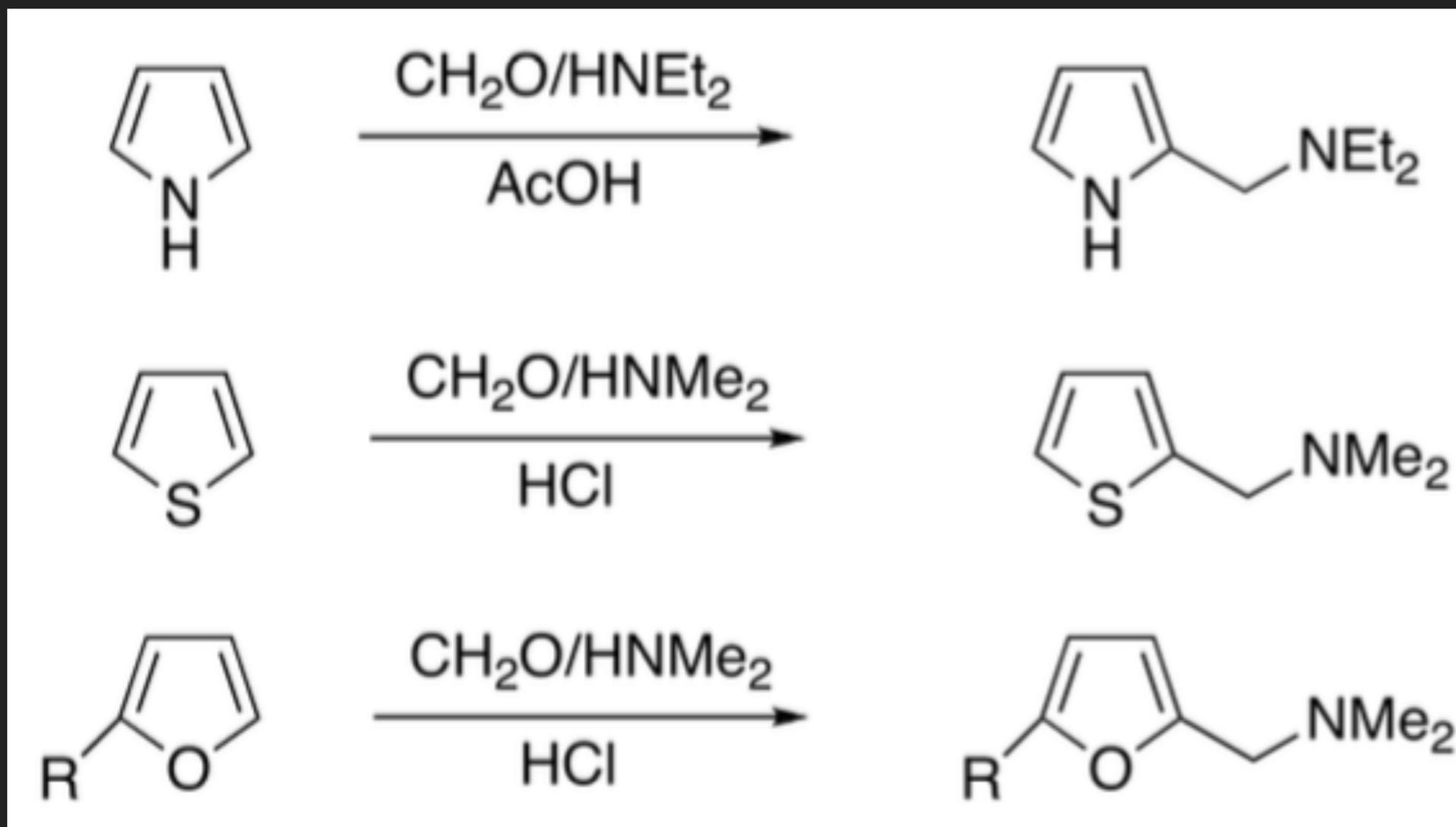
NITRAZIONE

- ▶ Furano: addizione 1,4 (con una base)



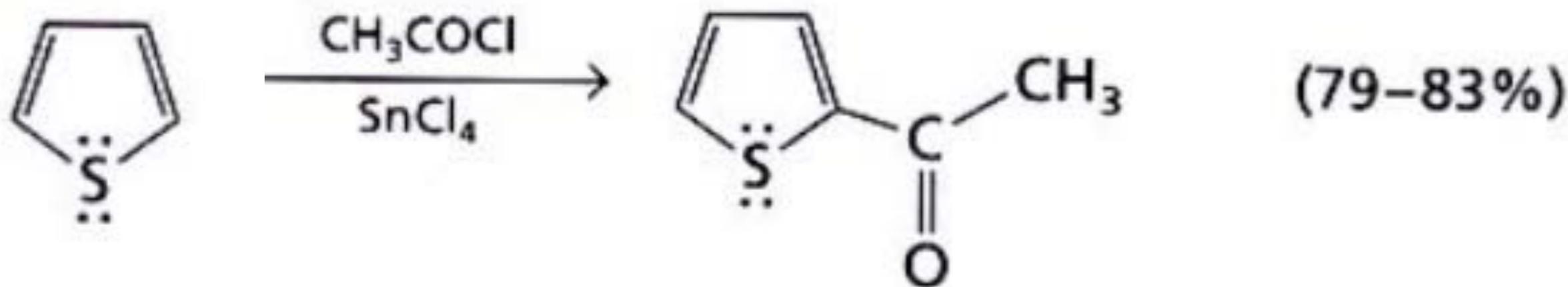
REAZIONE DI MANNICH

I composti eterocicli aromatici possono dare sostituzione elettrofila aromatica acido catalizzata con i reattivi di Mannich:

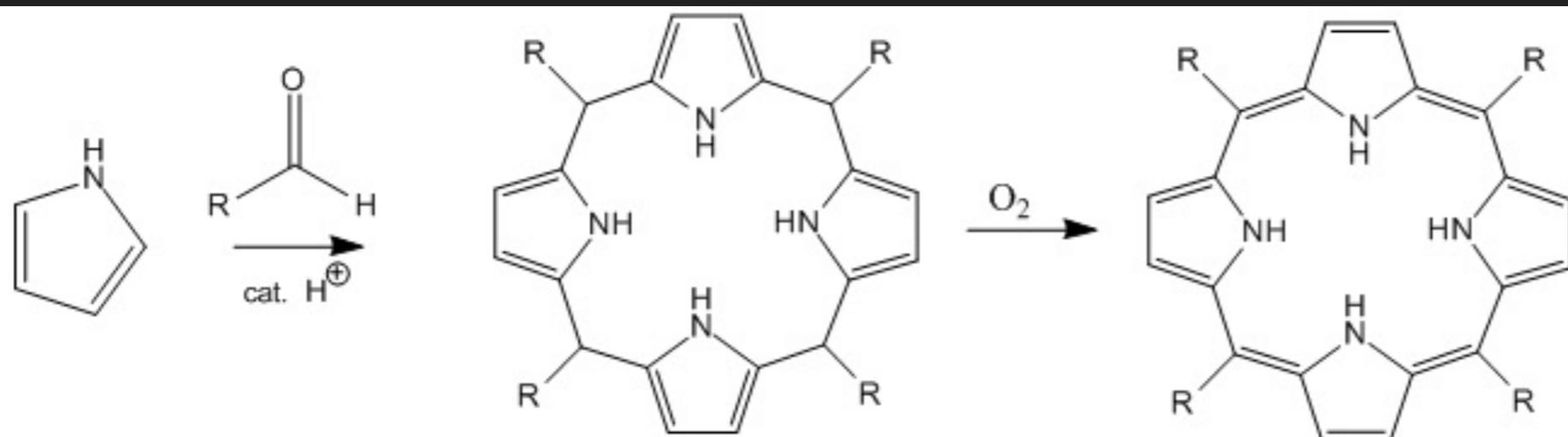


ALCHILAZIONE E ACILAZIONE DI FRIEDEL-CRAFTS

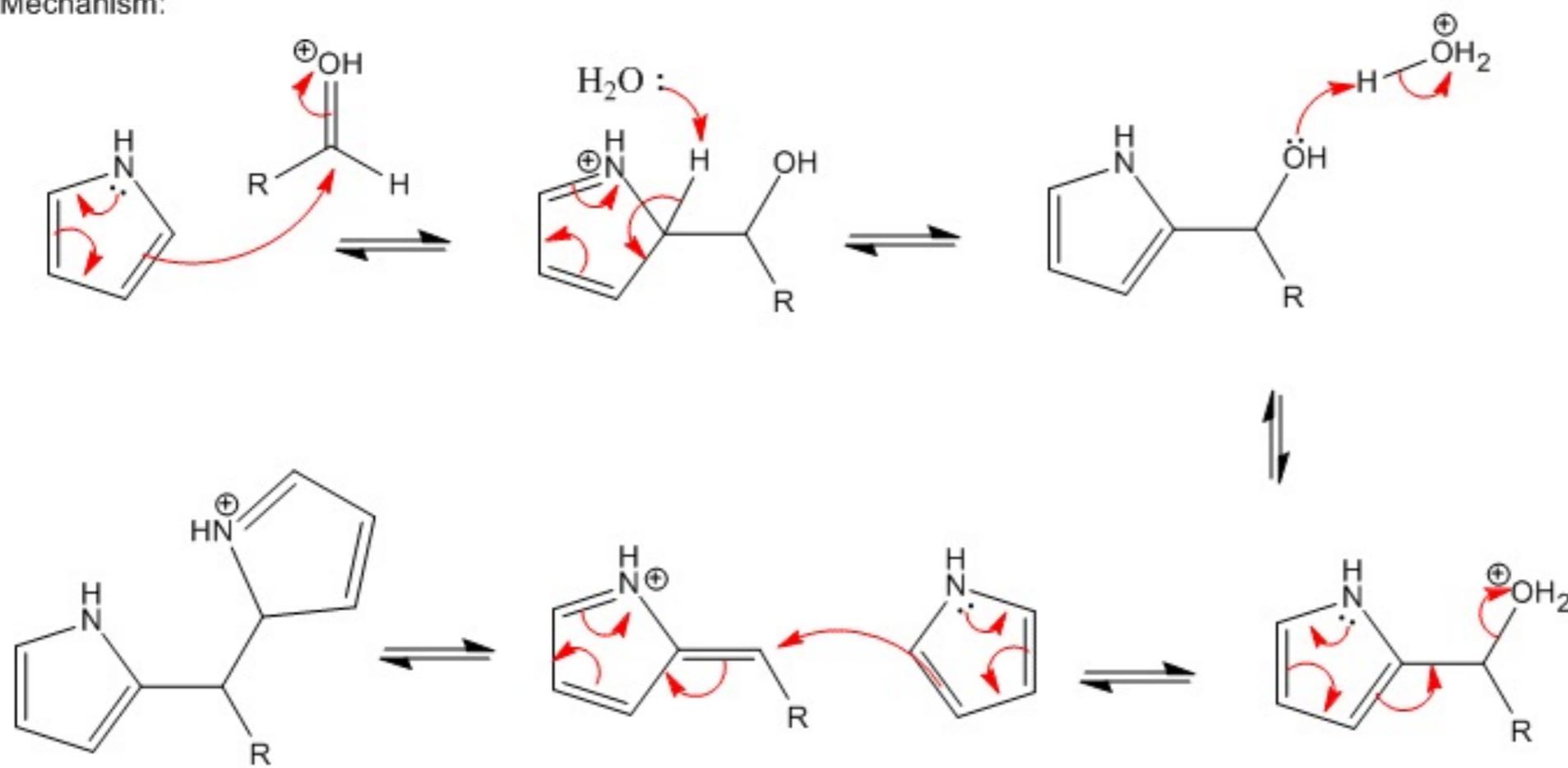
Le reazioni di Friedel-Crafts sono adatte per il tiofene poiché è più stabile in ambiente acido (mentre non va bene per pirrolo e furano):



SINTESI DEL NUCLEO PORFIRINICO

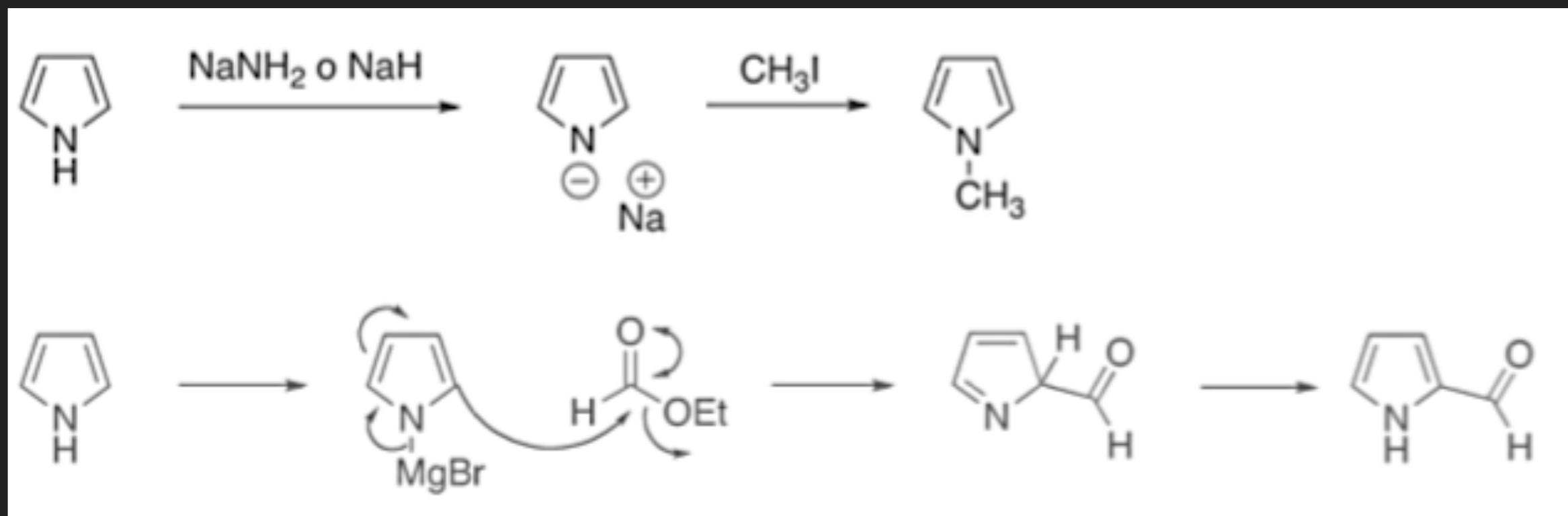


Mechanism:



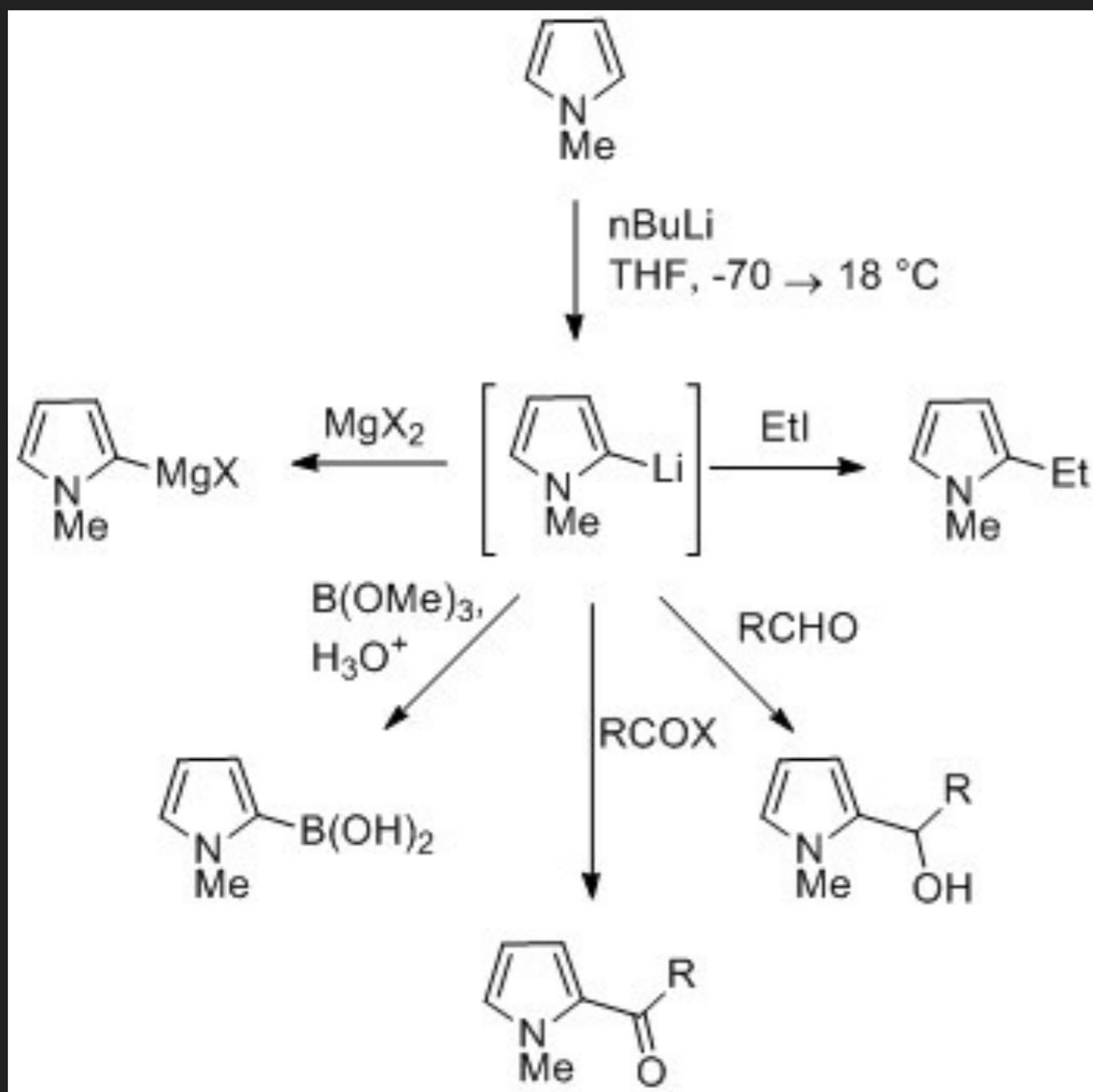
REAZIONI CON BASI FORTI E ORGANOMETALLI

- ▶ Sali di **Na** e **K**: gli anioni strappano un protone all'**N** che può attaccare elettrofili
- ▶ Sali di **Mg**: si forma il reattivo su N ma **C** reagisce con l'elettrofilo



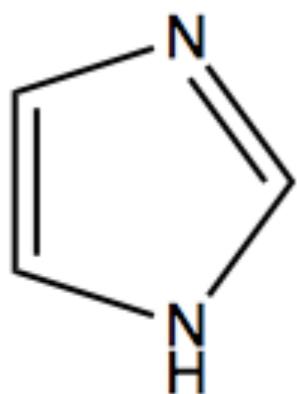
REATTIVITÀ DI N-METILPIRROLO CON ORGANOLITIO

- ▶ L'organo litio attacca il C α che può reagire poi con elettrofili:

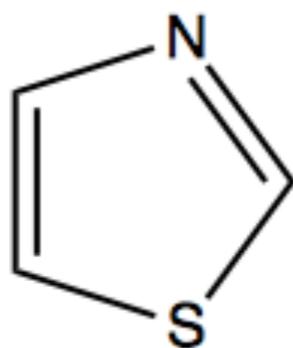


IMIDAZOLI, TIAZOLI, OSSAZOLI

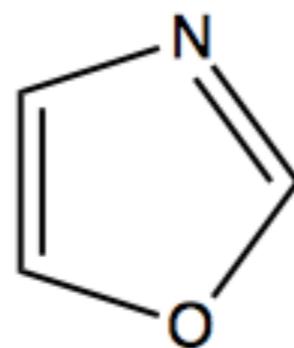
- ▶ Eterocicli contenenti un N piridinico disattivante per la sostituzione elettrofila aromatica (e attivante per la sostituzione nucleofila aromatica).
- ▶ Proprietà di basicità: imidazolo ($pK_a=7.0$) > tiazolo ($pK_a=2.5$) > ossazolo ($pK_a=0.8$)



Imidazolo



Tiazolo



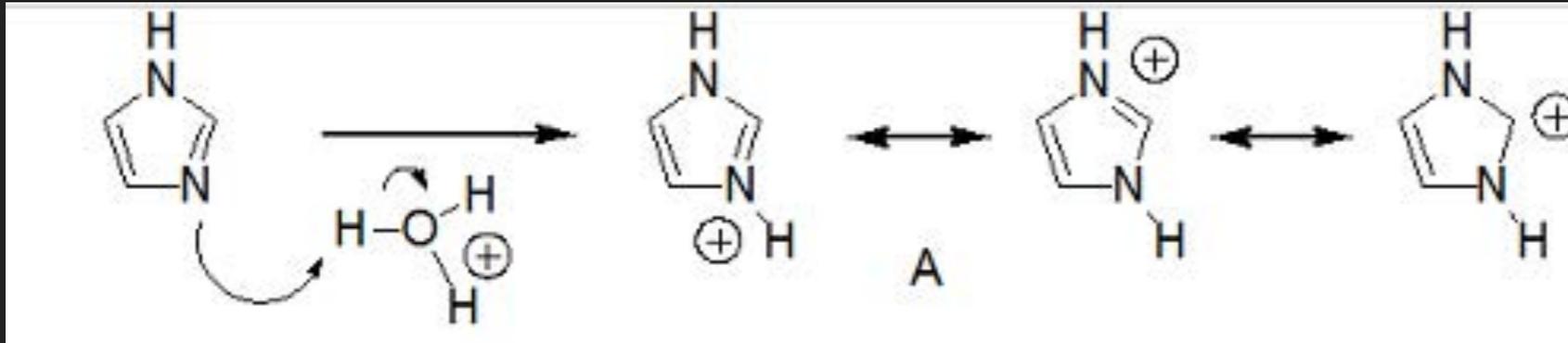
Ossazolo

BASICITÀ:

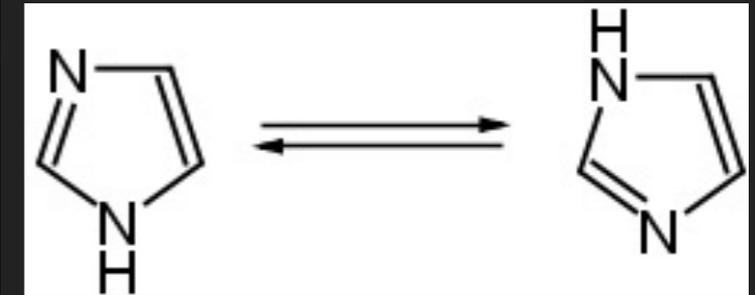
Considerare la stabilità dell'acido coniugato:

► Imidazolo

Risonanza:

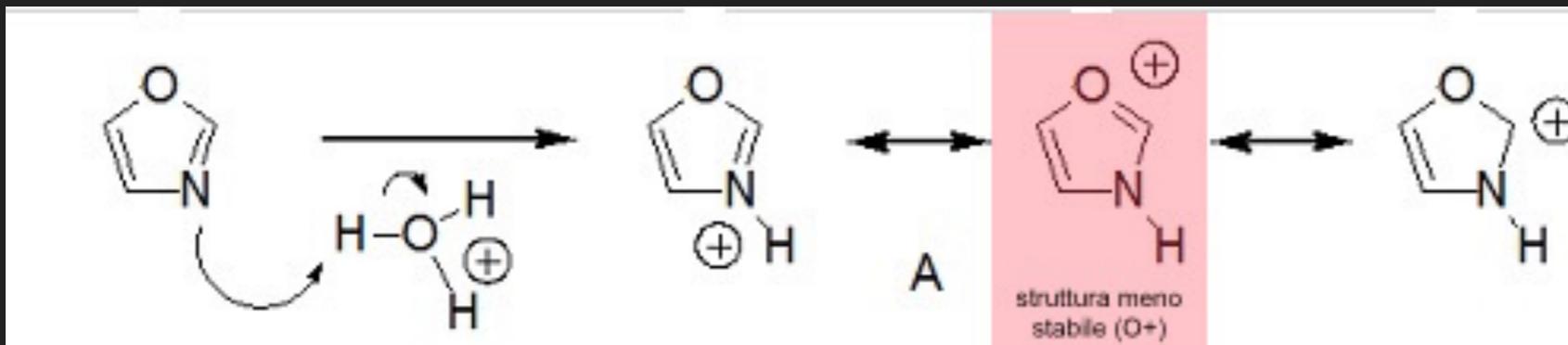


Tautomeria:



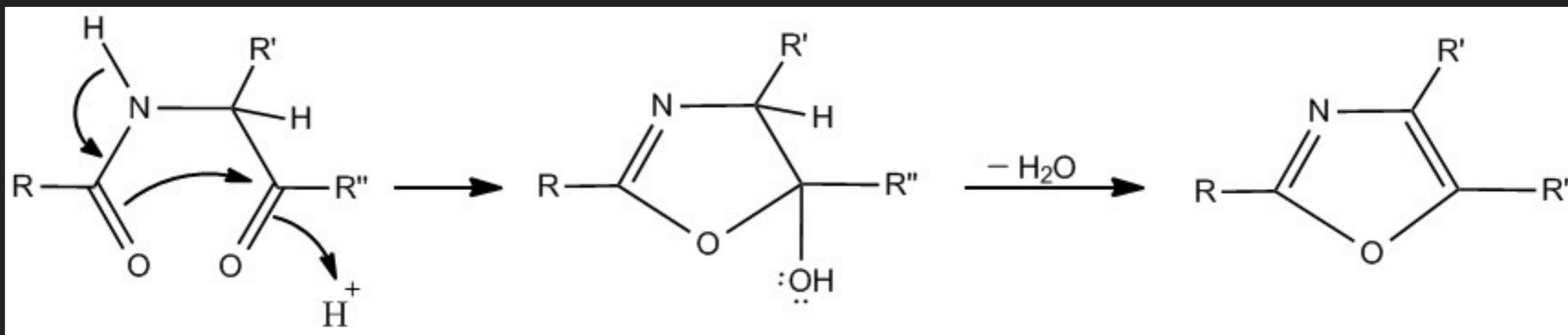
► Ossazolo

Risonanza:

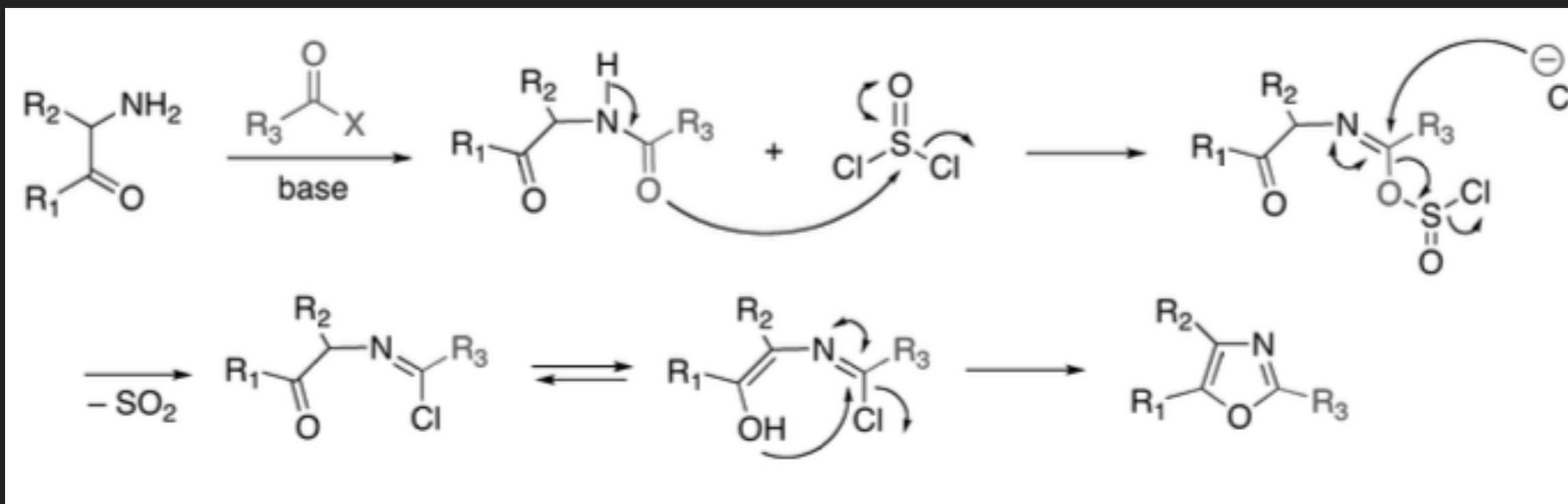


SINTESI DI OSSAZOLI

► Meccanismo generale

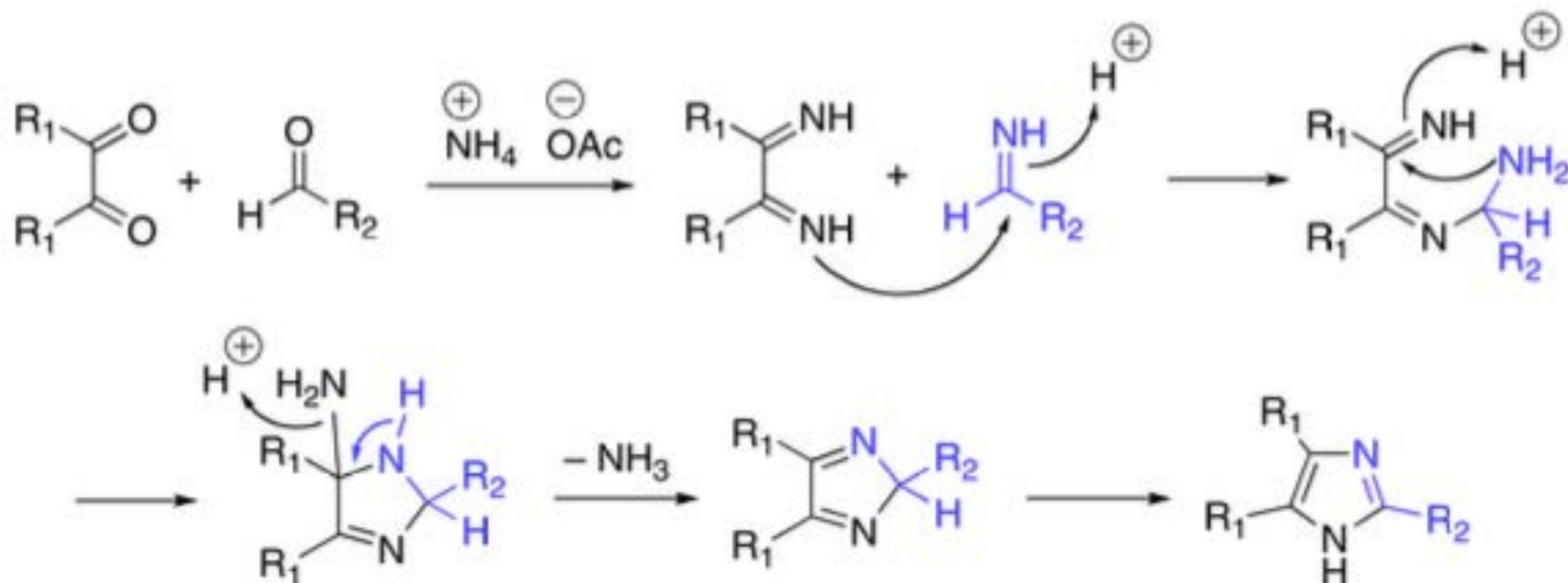


► Sintesi di Robinson-Gabriel

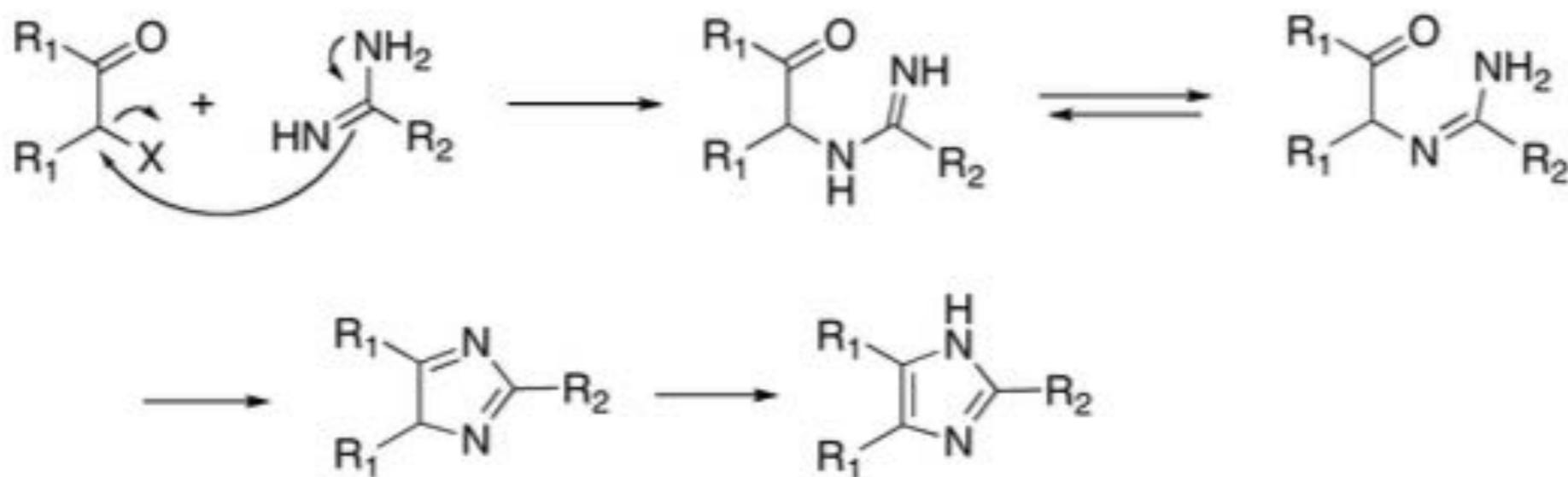


SINTESI DI IMIDAZOLI

A

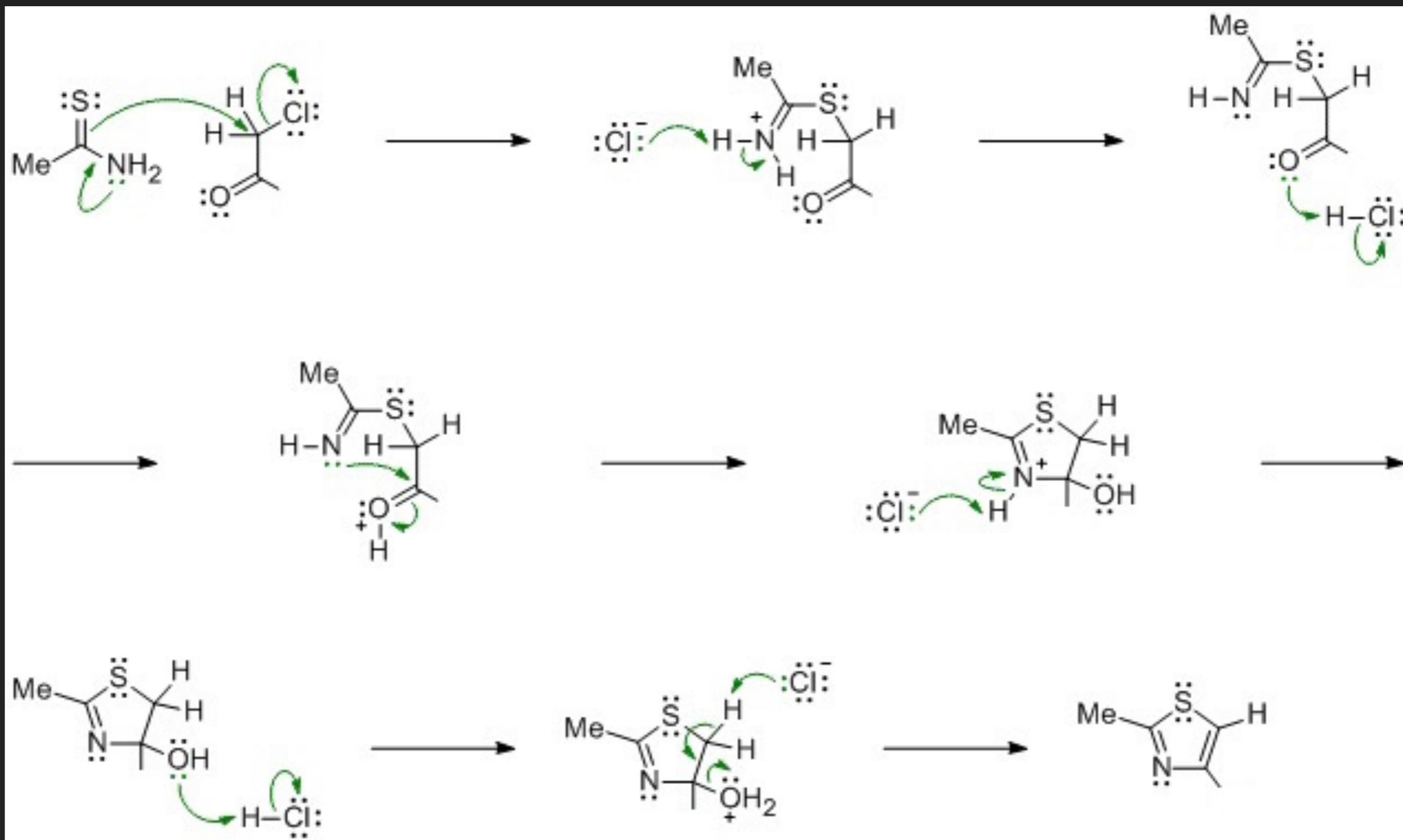


B



SINTESI DI TIAZOLI

Sintesi di Hantzsch:

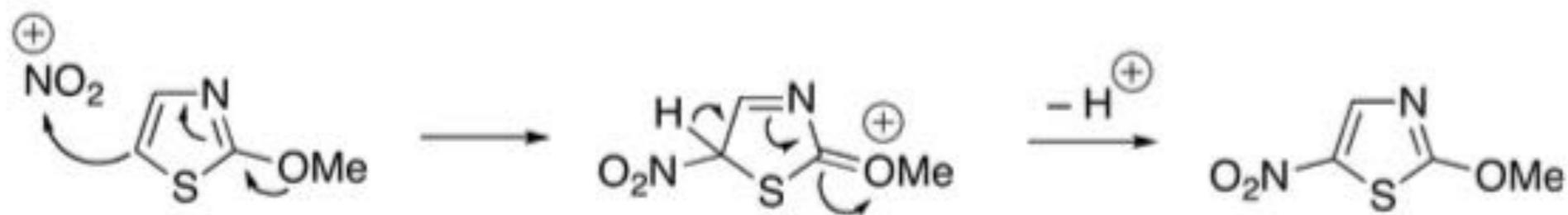
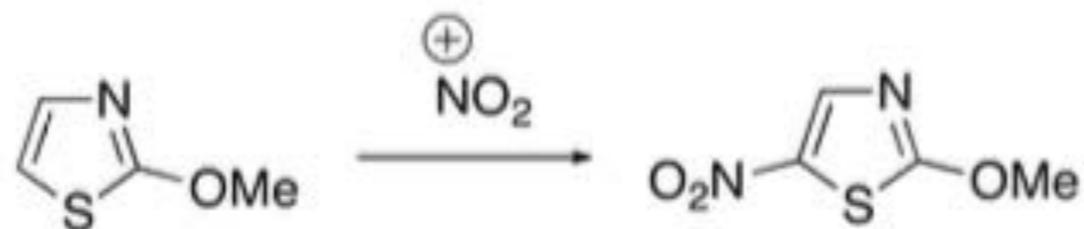
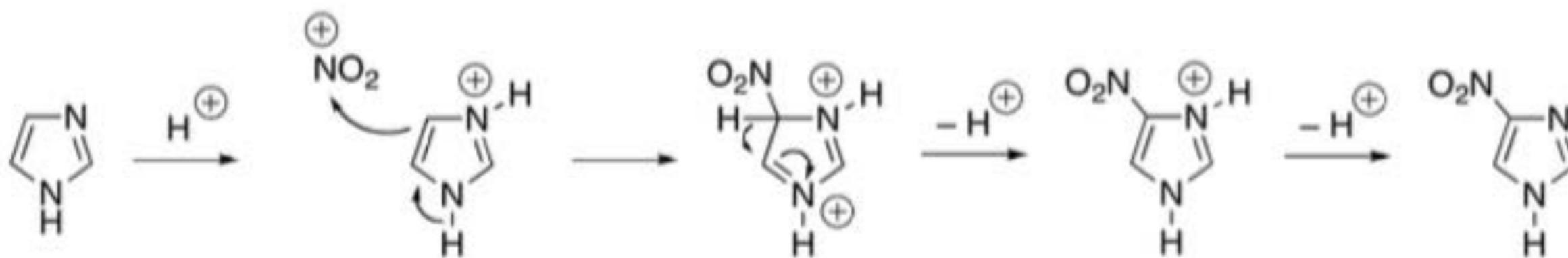
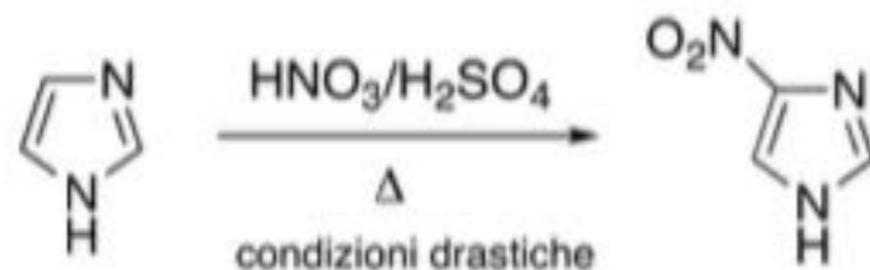


SOSTITUZIONI ELETTROFILE

- ▶ Minore reattività dovuta all'N pirimidinico (reattività: imidazolo > tiazolo > ossazolo)
- ▶ N pirimidinico in acido si protona e rende meno nucleofilo il ciclo
- ▶ E' utile la presenza di gruppi elettrondonatori per aumentare la nucleofilicità del ciclo
- ▶ Attacco sul C in α rispetto all'N pirrolico (o a S e O nel caso di tiazolo e ossazolo)

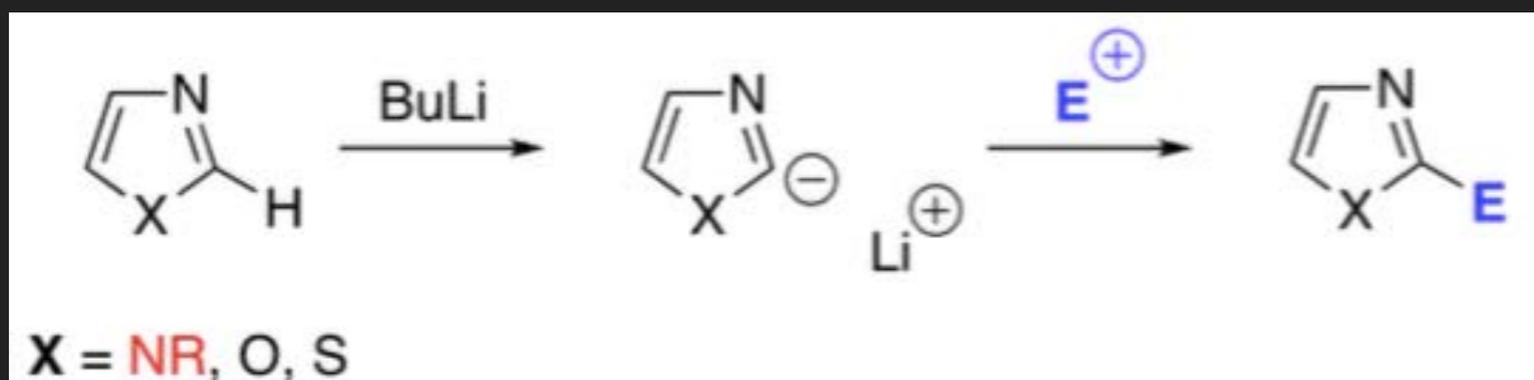
SOSTITUZIONI ELETTROFILE

Esempi:

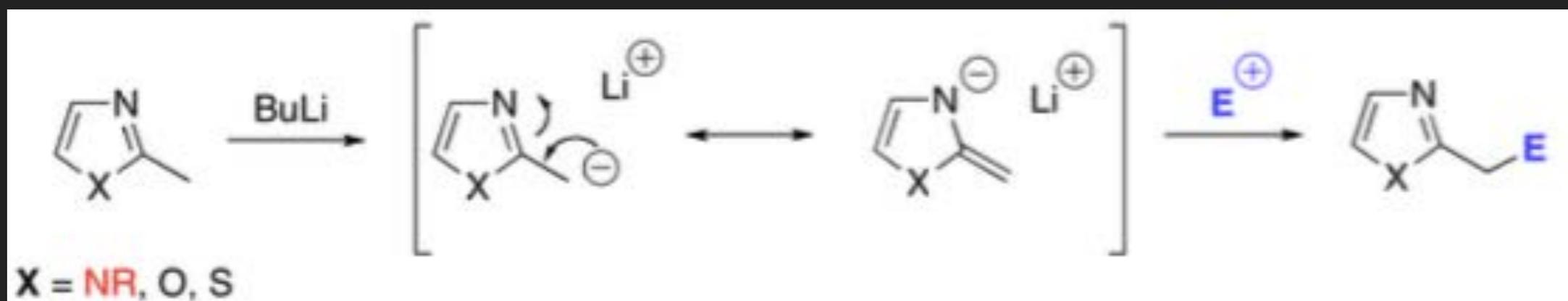


REAZIONE CON ORGANOMETALLI E BASI FORTI

- ▶ Azoli: Effetto elettronattrattore degli eteroatomi sul carbonio α (C2) \Rightarrow si può deprotonare in presenza di basi forti e può poi reagire con elettrofili

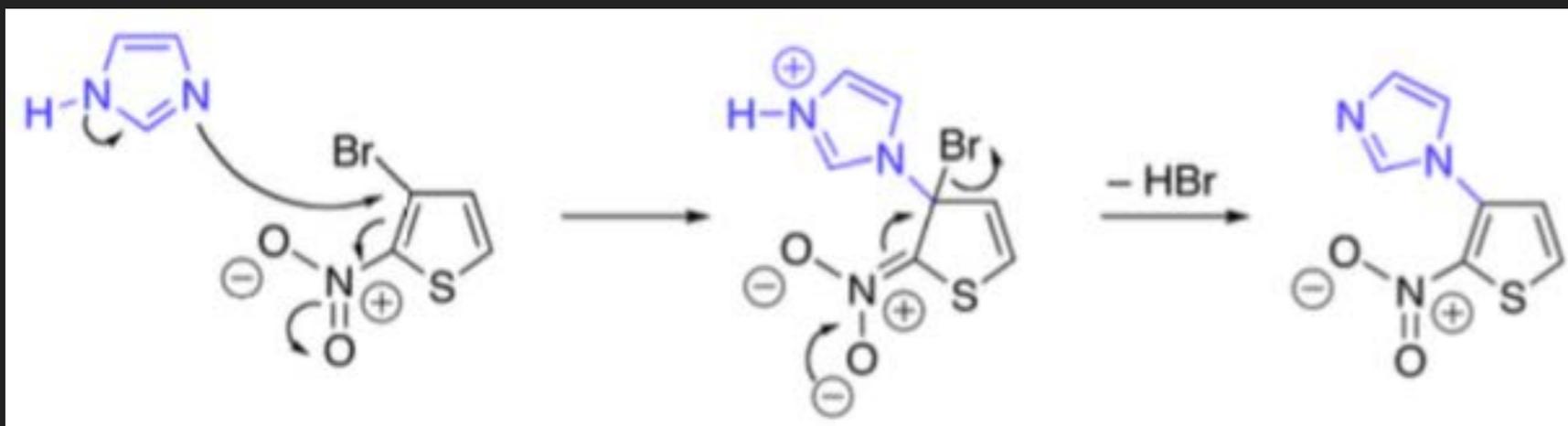


- ▶ 2-Alchiazoli: possono essere deprotonati sul gruppo alchilico in 2 e danno addizione elettrofila

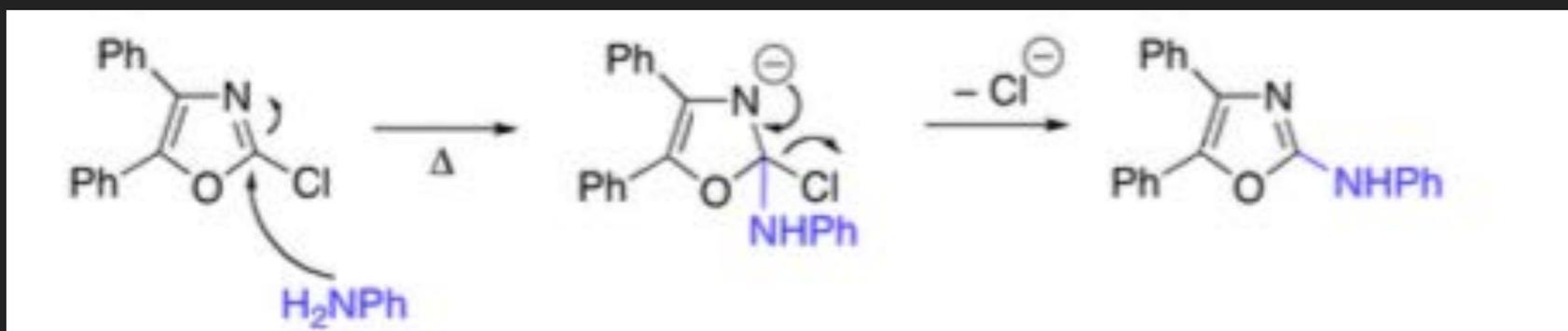


SOSTITUZIONE NUCLEOFILA AROMATICA

- ▶ Pirroli, tiofeni e furani: è necessario un gruppo elettronattrattore (come avveniva nel benzene) in α alla sostituzione.

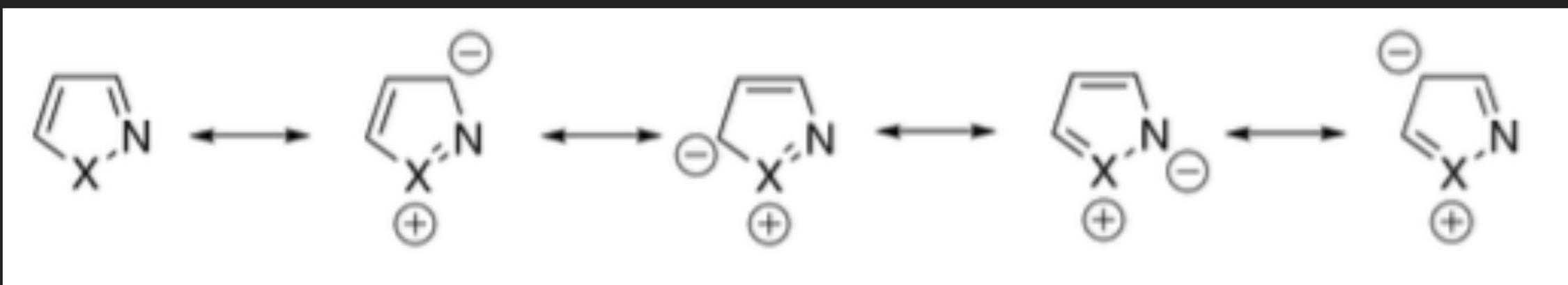


- ▶ Gli azoli hanno l'N pirimidinico elettronattrattore che stabilizza l'intermedio anionico \Rightarrow non è necessario un sostituito elettronattrattore



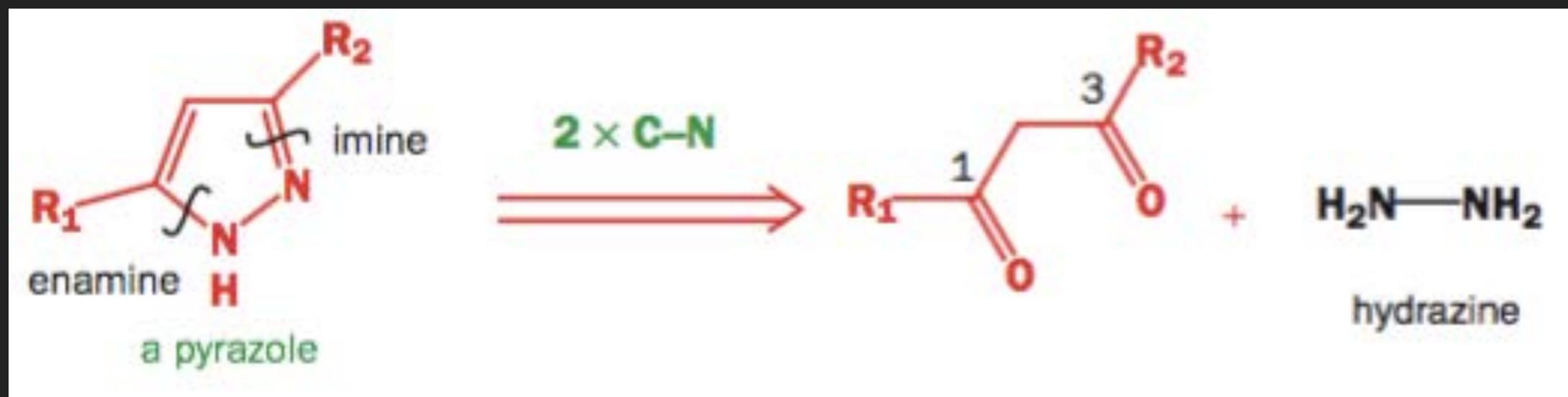
ISOSSAZOLI, PIRAZOLI, ISOTIAZOLI

- ▶ Contengono un N e in α un eteroatomo (N, O, S) che contribuisce al sestetto aromatico con il proprio doppietto elettronico.
- ▶ La presenza dell'N pirimidinico elettroneattrattore rende queste molecole non basiche.

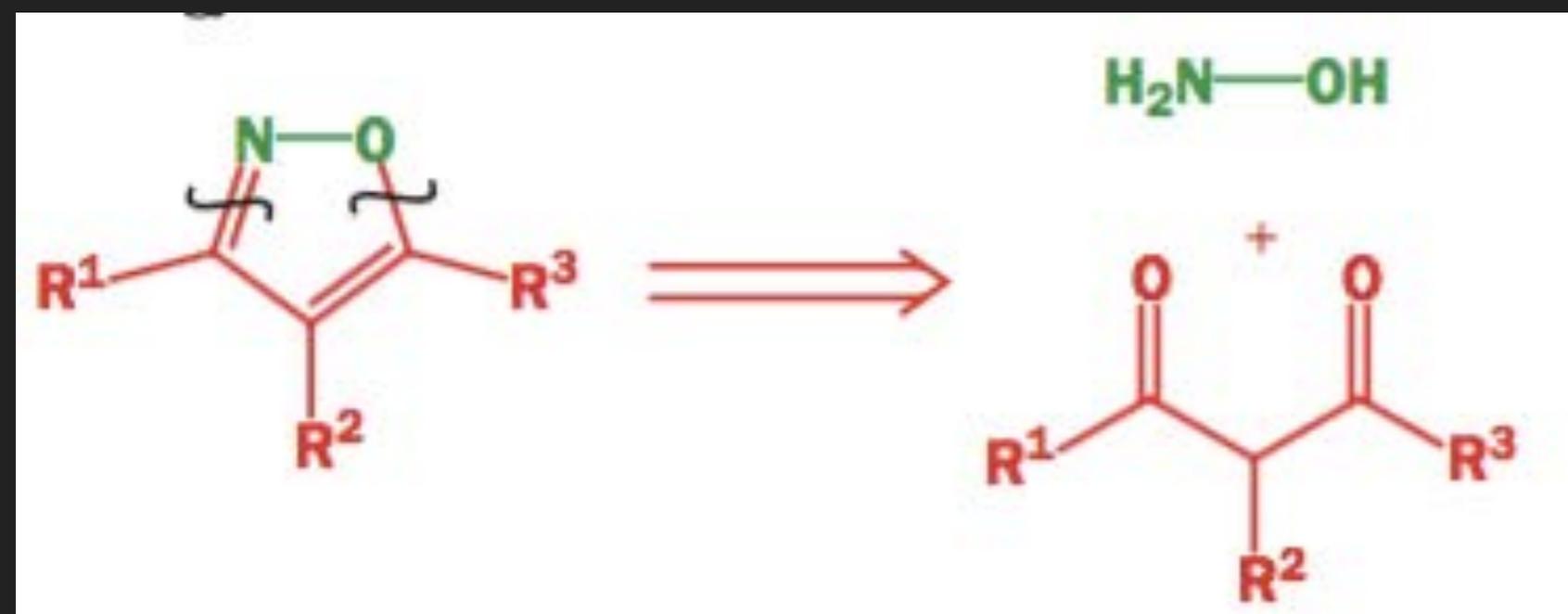


SINTESI DI ISOSSAZOLI E PIRAZOLI

► Pirazolo: retrosintesi



► Isossazolo: retrosintesi



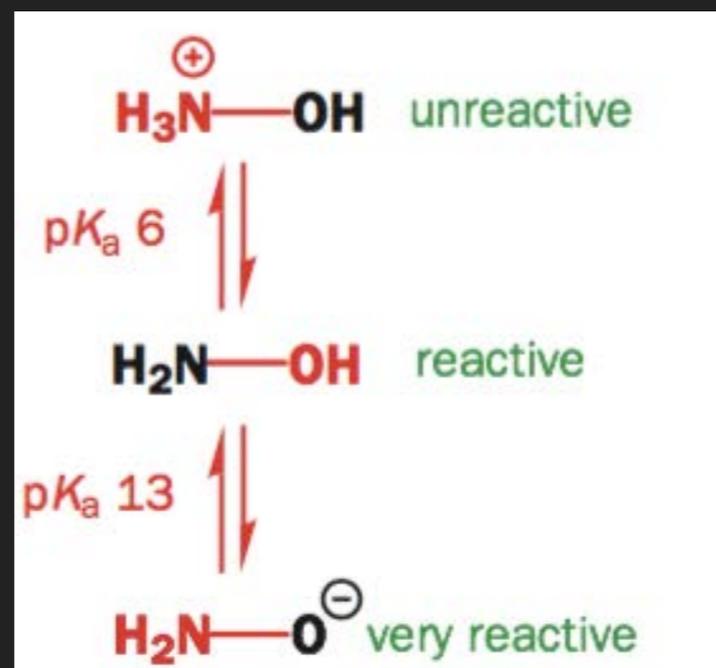
SINTESI DI PIRAZOLI E ISOSSAZOLI: REGIOSELETTIVITÀ

Se il dichetone di partenza è asimmetrico si avrà uno dei due carboni più elettrofilo dell'altro. Il nucleofilo avrà due siti nucleofilici diversi (Es: NH_2OH , NH_2NHPH)

Il sito più nucleofilo attacca il sito più elettrofilo

NB: nel caso di NH_2OH non è vero che N è sempre più nucleofilo di O perchè in realtà la nucleofilicità del composto varia con il pH della soluzione:

La nucleofilicità dell'idrossilammina cambia con il pH: l'atomo più nucleofilo è indicato in nero

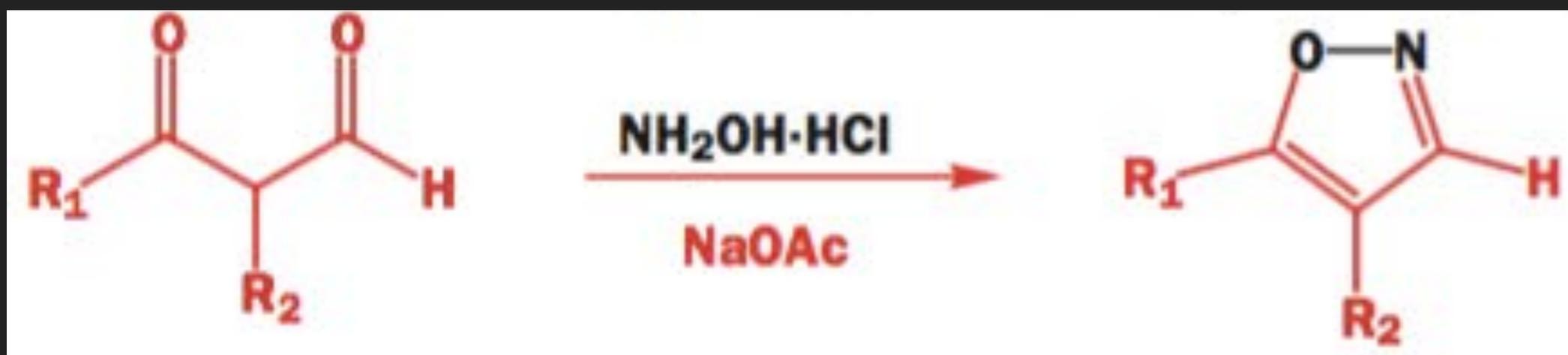
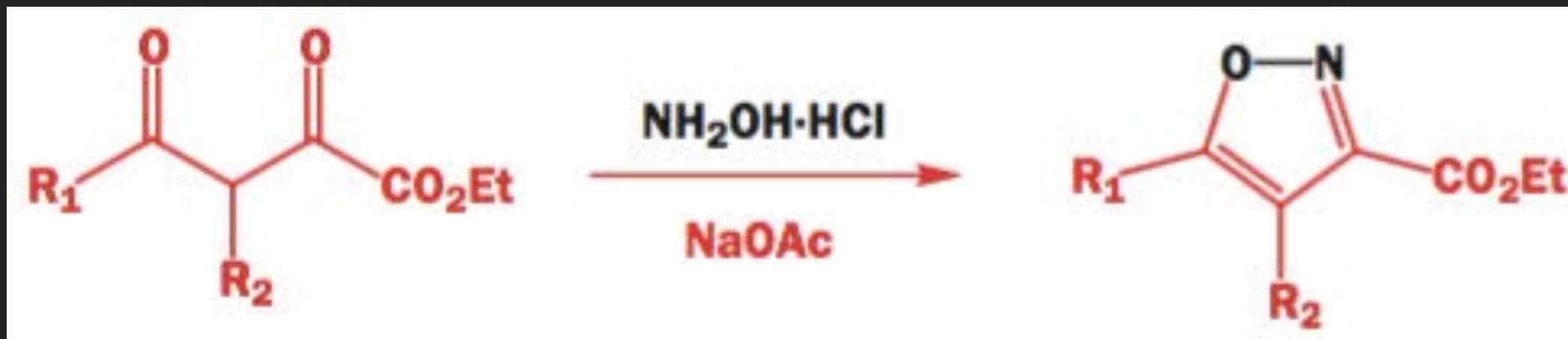


in presenza di piridina
o EtCOONa

in presenza di EtONa

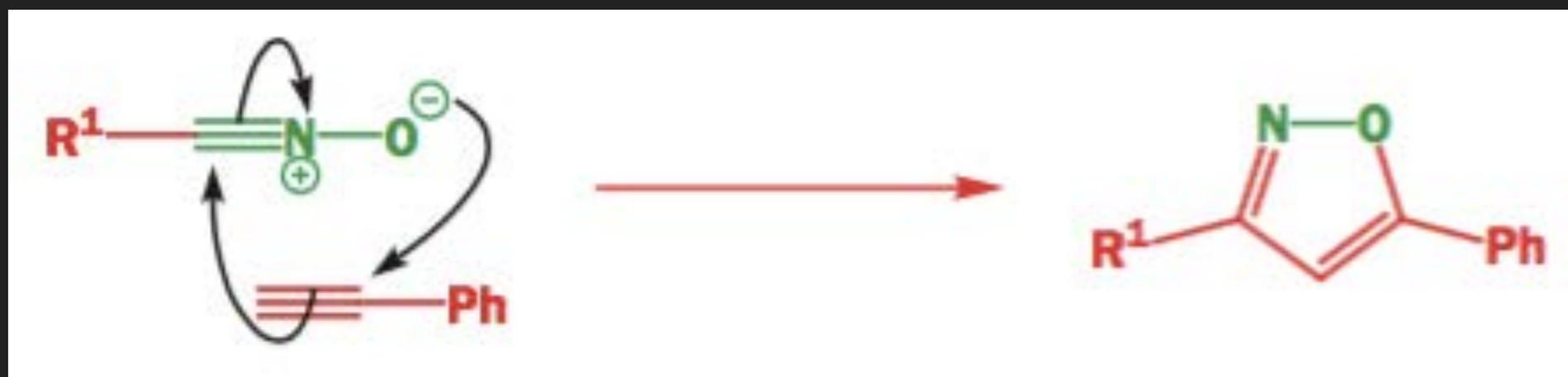
SINTESI DI PIRAZOLI E ISOSSAZOLI: REGIOSELETTIVITÀ

Esempi:

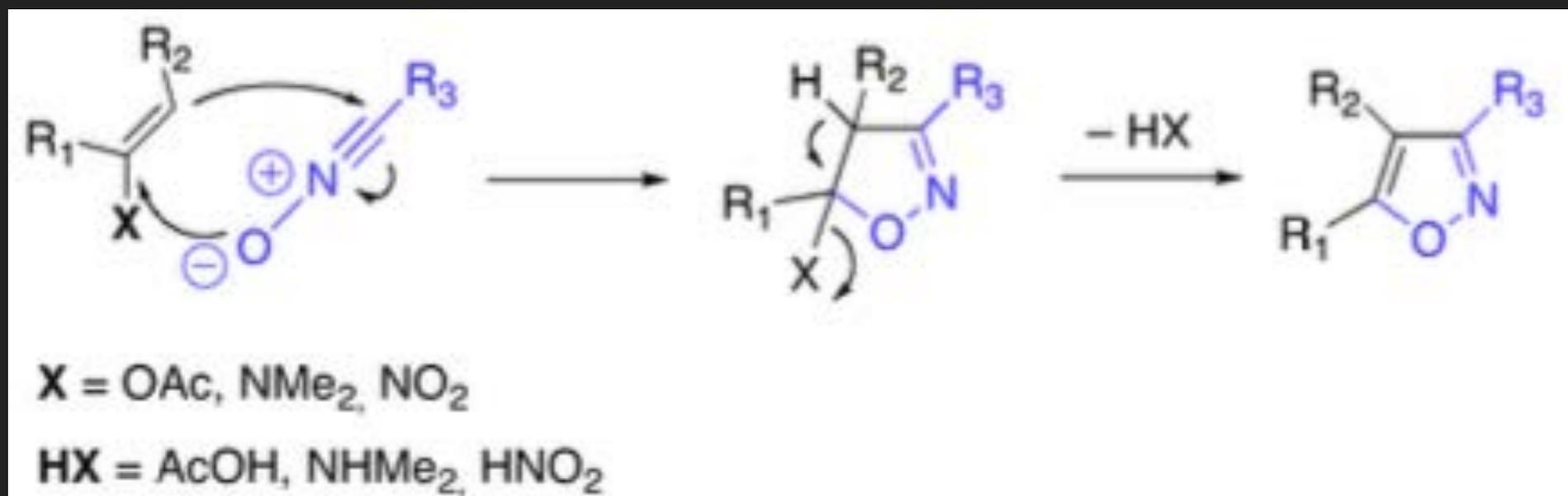


SINTESI ISOSSAZOLO TRAMITE CICLOADDIZIONE [3+2]

- ▶ L'alchino attacca con il suo HOMO il LUMO dell'ossido di nitrile.

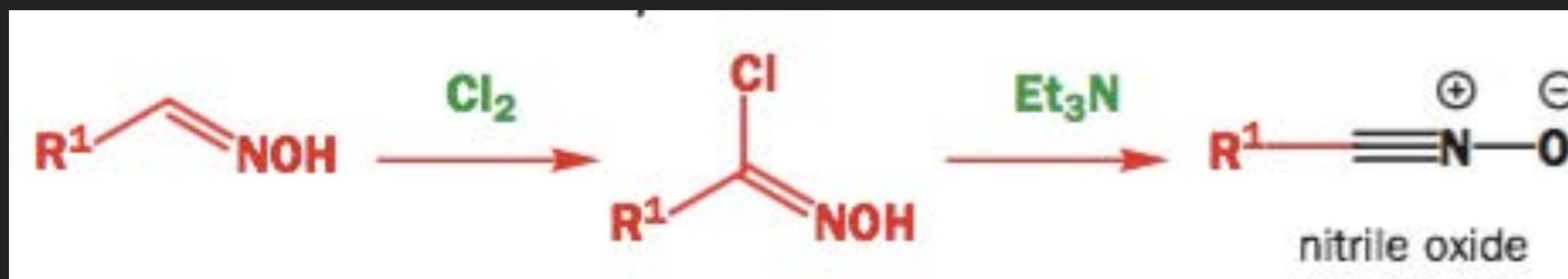


- ▶ L'alchino-equivalente attacca con il suo HOMO il LUMO dell'ossido di nitrile



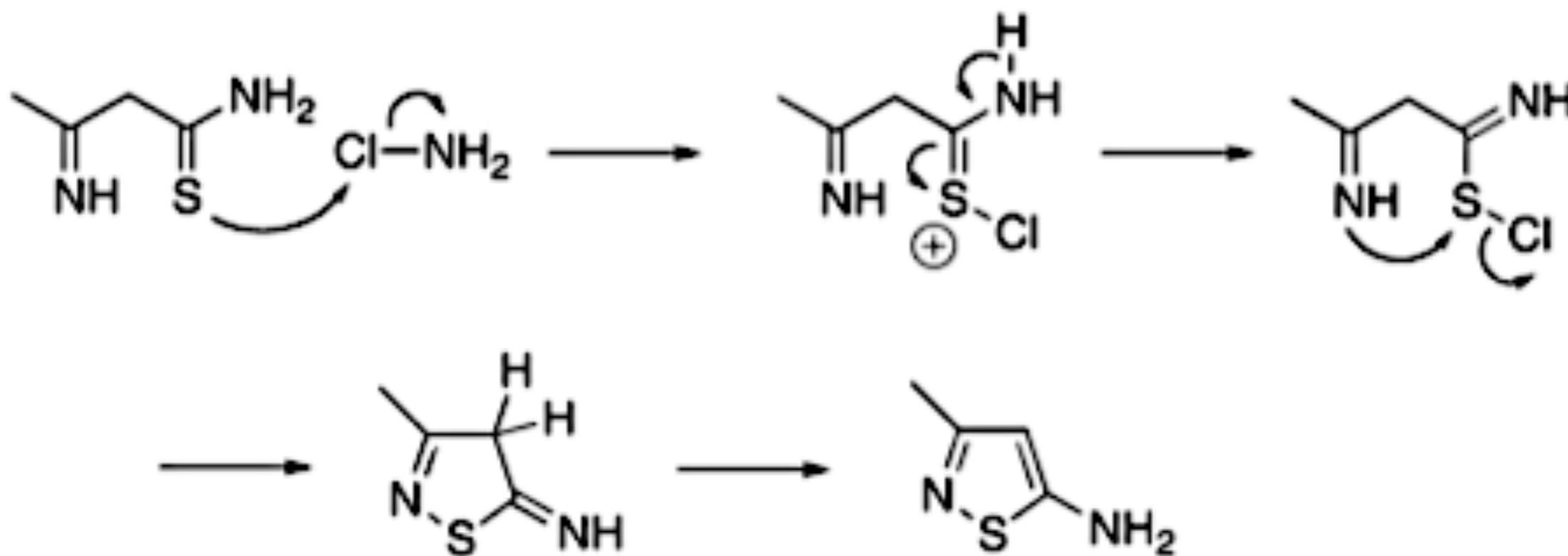
SINTESI ISOSSAZOLO TRAMITE CICLOADDIZIONE [3+2]

- ▶ Sintesi del nitrilossido:



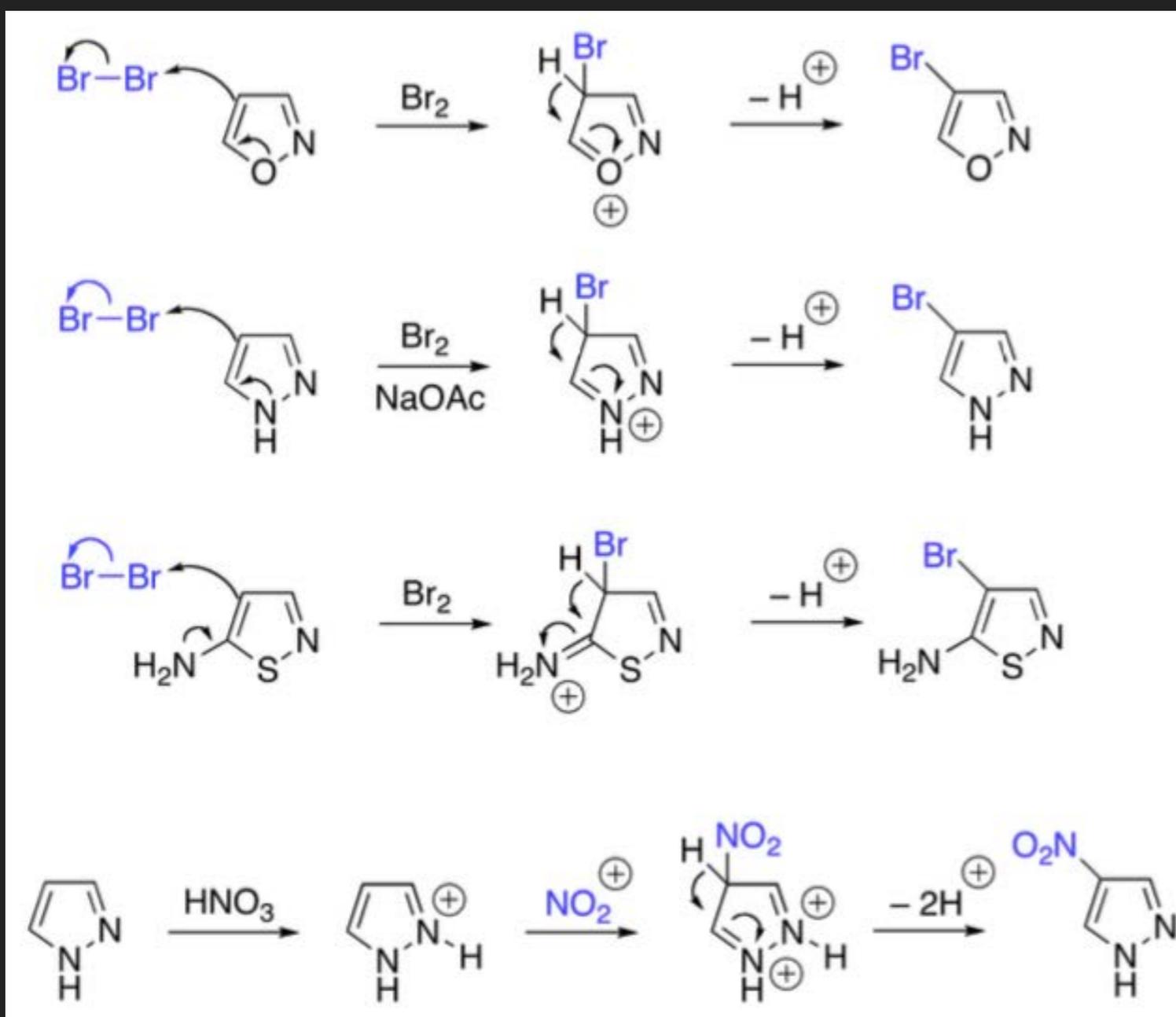
NB: aldeide + $NH_2OH \rightarrow$ ossima

SINTESI DELL'ISOTIAZOLO



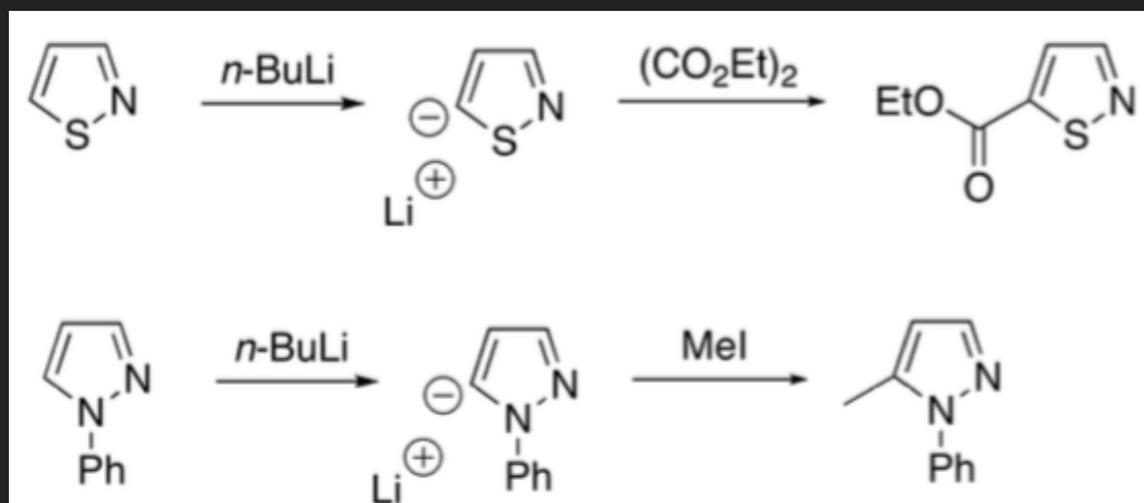
SOSTITUZIONI ELETTROFILE

- ▶ Composti meno reattivi di pirrolo, furano e tiofene
- ▶ Sostituzione in posizione 4

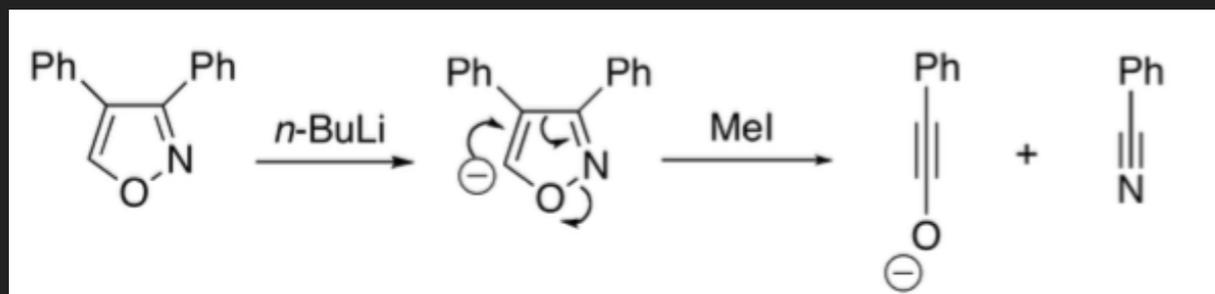


REAZIONI CON ORGANOMETALLI E BASI FORTI

- ▶ Isotiazoli e pirazoli reagiscono con basi forti deprotonandosi in 5 e possono poi reagire con elettrofili.



- ▶ Isossazoli in presenza di base forte si decompongono



- ▶ I 5-alchilisossazoli perdono un protone sul sostituente.

