

DIPARTIMENTO DI FARMACIA**CORSO DI LAUREA IN FARMACIA****DOCENTE prof. Franco Zollo**

INSEGNAMENTO	CHIMICA DEI COMPOSTI ETEROCICLICI
Tipologia di insegnamento	a scelta
Crediti formativi (CFU)	6
Settore Scientifico disciplinare (SSD)	CHIM/06
Posizionamento nel calendario didattico	II Semestre
Prerequisiti	Nessuno
Propedeuticità	Chimica Organica

OBIETTIVI FORMATIVI(espressi tramite i descrittori europei del titolo di studio)

Il corso è rivolto agli studenti del terzo anno e si propone di fornire conoscenze di base di Chimica dei Composti Eterociclici, come la nomenclatura e la sintesi di tutti i sistemi eterociclici, utili per intraprendere gli studi della Chimica Farmaceutica e della Farmacologia.

Conoscenza e capacità di comprensione (knowledge and understanding)

Lo studente deve dimostrare di conoscere e saper comprendere le problematiche relative alla sintesi di molecole organiche eterocicliche. Il percorso formativo del corso intende fornire agli studenti le conoscenze e gli strumenti metodologici di base necessari per la sintesi di sistemi eterociclici più diffusi che risulta molto importante nel campo della chimica farmaceutica. E' indispensabile che lo studente, per affrontare i contenuti previsti dall'insegnamento, abbia solide basi di chimica organica.

Capacità di applicare conoscenze e comprensione(applying Knowledge and understanding)

Lo studente deve dimostrare di essere in grado di saper riconoscere i sistemi eterociclici presenti in una molecola. Inoltre, deve essere capace di progettare una sintesi eterociclica.

Autonomia di giudizio(makingjudgements)

Lo studente avrà acquisito la capacità di descrivere struttura, proprietà e reattività dei composti eterociclici compresi gli aspetti termodinamici e cinetici nonché di esprimere giudizi anche disponendo di dati parziali.

Abilità comunicative(communicationskills) Lo studente deve essere capace di esporre in modo chiaro e rigoroso i principi di base degli argomenti trattati durante il corso anche ad un pubblico non esperto. Tale capacità viene valutata mediante la prova finale di esame.

Capacità di apprendimento (learningskills)

Alla fine del corso lo studente sarà in grado di affrontare con maggiore facilità ed in modo autonomo lo studio e la comprensione di tutti gli insegnamenti di approfondimento che prevedono conoscenze di chimica dei composti eterociclici.

METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO

Lezioni frontali, presentazioni PowerPoint ed esercitazioni in aula.

PROGRAMMA DEL CORSO

Classificazione e nomenclatura dei composti eterociclici: estensione del sistema Hantzsch-Widman, nomi correnti, sistemi eterociclici condensati, nomenclatura sistematica alternativa, composti eterociclici spiranici.

Eterocicli a tre termini con un eteroatomo: Aziridine - Sintesi di Gabriel, sintesi di Wenker, sintesi di Hassner, cloronitrosazione degli alcheni, addizione diretta dei nitreni agli alcheni, eliminazione di azoto dalle triazoline; reazione di sostituzione nucleofila, formazione di sali, formazione del legame carbonio-alogeno, alchilazione di 1-alchilaziridine. 2*H*-Azirine - Trasposizione di Neber; reazione con idruro di litio e alluminio e con i reattivi di Grignard. Ossirani - Epossidazione degli alcheni con acidi perossicarbossilici, epossidazione dei chetoni alfa,beta-insaturi con acqua ossigenata alcalina, epossidi per reazione delle aloidrine con le basi; apertura dell'anello, reazioni degli epossidi con i nucleofili in ambiente basico o neutro, apertura dell'anello degli epossidi asimmetrici. Tiirani - Eliminazione di acidi alogenidrici da 2-alogenoetantioli, reazione degli epossidi con i tiocianati e con la tiourea; reazione con acido cloridrico. Eterocicli a tre termini con due eteroatomi: Diaziridine - Reazione delle immine con cloroammina; scissione del legame carbonio-azoto per azione degli acidi, scissione del legame azoto-azoto mediante idrogenazione catalitica. 3*H*-Diazirine - Ossidazione delle diaziridine; reazioni Ossaziridine - Reazioni delle immine con acidi perossicarbossilici, reazioni dell'acido idrossilammina-*O*-solfonico con composti carbonilici; apertura dell'anello per idrolisi acida. Eterocicli a quattro termini con un eteroatomo: Azetidine - Ciclizzazione delle 3-alogenopropilammine, dialchilazione delle solfonammidi e successiva riduzione; apertura dell'anello con acido cloridrico. Ossetani - Ciclizzazione dei 3-alogenoalcooli con basi; apertura dell'anello con acido cloridrico. Tietani - Reazione di 1,3-dialogenoalcani con solfuro di sodio e con tiourea; apertura dell'anello con cloruro di acetile e con alogeni. b-Lattoni - Reazioni dei beta-alogenoacidi con basi, reazioni delle aldeidi e dei chetoni con i cheteni; trasformazione in beta-idrossiacidi. b-Lattami - Ciclizzazione di beta-amminoacidi, ciclizzazione di cheteni e immine; reazione di apertura dell'anello. Pirroli, furani e tiofene Struttura e basicità del pirrolo. Sintesi di Knorr, sintesi di Paal-Knorr e sintesi di Hantzsch; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, acilazione), copulazione con i sali di diazonio, reazione di Mannich del pirrolo, idrogenazione catalitica del pirrolo. Struttura del furano. Sintesi di Paal-Knorr, sintesi di Feist-Benary; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, acilazione), reazioni del furfurolo. Struttura del tiofene. Sintesi di Paal, sintesi di Hinsberg; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, acilazione). Indolo, benzofurano e benzotiofene Indoli - Struttura e basicità dell'indolo. Sintesi di Fischer, sintesi di Madelung, sintesi di Reissert e sintesi di Nenitzescu, sintesi di Bischler; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, alogenazione), reazione di Mannich. Benzofurani - Struttura del benzofurano. Reazione di *o*-formilfenoli e *o*-acilfenoli con alfa-alogenochetoni; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, acilazione), ossidazione e riduzione. Benzotiofene - Struttura del benzotiofene. Reazione di *o*-mercaptobenzaldeide con *o*-alogenochetoni; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione). 1,2-Azoli e 1,3-azoli Basicità degli 1,2-azoli. Struttura del pirazolo. Reazione dei beta-dichetoni con idrazina o con idrazina sostituita, cicloaddizioni 1,3-dipolari di diazoalcani con alchini; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, bromurazione). Struttura dell'isossazolo. Reazione dei composti 1,3-dicarbonilici con idrossilammina, cicloaddizione 1,3-dipolare dei nitrilossidi con gli alchini; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, bromurazione). Struttura dell'isotiazolo. Sintesi dell'isotiazolo da propilene, biossido di zolfo e ammoniaca, ciclizzazione delle beta-imminotioammidi; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, bromurazione). Basicità degli 1,3-azoli. Struttura dell'imidazolo. Reazione degli alfa-acilamminochetoni con ammoniaca, sintesi di Marckwald; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione, bromurazione). Struttura dell'ossazolo. Sintesi di Robinson-Gabriel; reazione di sostituzione elettrofila aromatica. Struttura del tiazolo. Sintesi di Hantzsch, sintesi di Gabriel. Ossadiazoli, tiadiazoli, triazoli e tetrazoli 1,2,4-Ossadiazoli. Preparazione: reazione delle amidossime con le anidridi. 1,2,5-Ossadiazoli Preparazione: ciclizzazione delle diossime degli *o*-dichetoni. 1,3,4-Ossadiazoli. Preparazione: ciclizzazione di 1,2-diacilidrazine Tiadiazoli e benzotiadiazoli 1,2,3-Tiadiazoli. Preparazione: sintesi di Hurd-Mori. 1,2,3-Benzotiadiazoli. Preparazione. 1,2,4-Tiadiazoli. Preparazione: ossidazione di tioacilammidine, reazione delle amidine con tiocianato di potassio e ipoclorito di sodio. 1,2,5-Tiadiazoli. Preparazione. 2,1,3-Benzotiadiazoli. Preparazione. 1,3,4-Tiadiazoli. Preparazione: reazione delle 1,2-diacilidrazine con pentasolfuro di fosforo, ciclizzazione delle aciltiosemicarbazidi Triazoli e benzotriazoli 1,2,3-Triazoli. Preparazione Ossidazione dei bis-idrazoni dei composti 1,2-dicarbonilici, reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare delle azidi con gli alchini. 4,5-Diidro-1,2,3-triazoli. Preparazione. 1,2,3-Benzotriazoli. Preparazione. 1,2,4-Triazoli. Preparazione: sintesi di Einhorn-Brunner, sintesi di Pellizzari Tetrazoli. Preparazione dai nitrili e da immidocloruri Piridine Struttura e basicità della piridina. Alchilpiridine. Sintesi di Hantzsch; formazione di sali e di *N*-ossidi, reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione della piridina, nitrazione dell'*N*-ossido della piridina, solfonazione della piridina, bromurazione della piridina), reazioni di sostituzione nucleofila (reazione di Cicibabin), idrogenazione catalitica, alchilazione e arilazione della piridina con i composti di alchillio e di arillio, reattività degli alchilderivati della piridina. Chinoline e isochinoline Struttura della chinolina. Sintesi di Skraup, sintesi di Friedländer; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione), reazioni di sostituzione nucleofila (reazione di Cicibabin), reattività degli alchilderivati della chinolina, ossidazione della chinolina. Struttura dell'isochinolina. Sintesi di Bischler-Napieralski, sintesi di Pictet-Spengler, sintesi di Pomeranz-Fritsch; reazioni di sostituzione elettrofila aromatica (nitrazione, solfonazione), reazioni di sostituzione nucleofila (reazione di Cicibabin), reattività degli alchilderivati dell'isochinolina, ossidazione dell'isochinolina. Ossazine, fenossazine, fenazine, diossine e ditiani 1,4-Ossazine. Preparazione. Fenossazine. Preparazione: autocondensazione di *o*-amminofenoli, ciclizzazione di 2-idrossi-2,4'-dinitrodifenilammine. Fenazine. Preparazione: condensazione delle *o*-fenilendiammine con *o*-chinoni, ossidazione delle 2-amminodifenilammine Diossani e diossine Diossani, sintesi di 1,4-diossano. Diossine. Dibenzo-1,4-diossine. Dibenzo-1,4-diossine policlorurate 1,3-Ditiani. Nomenclatura. 1,3-Ditiani 2-monosostituiti. Reazioni degli 1,3-ditiani Cumarine, cromoni e sali di benzopirilio. Antocianine e antocianidine Pirani, pironi e cumarine.

Preparazione delle cumarine: sintesi di Perkin, sintesi di Pechmann Diazine, purine e benzodiazine
Piridazine - Preparazione da composti 1,4-dicarbonilici α,β -insaturi e idrazina. Pirimidine - Basi pirimidiniche, preparazione delle pirimidine da composti 1,3-dicarbonilici, sintesi di barbiturici. Pirazine - Preparazione per dimerizzazione di α -amminochetoni. Purine - Basi puriniche, sintesi di Traube delle purine, sintesi delle purine a partire da imidazoli; Teofillina, teobromina e caffeina. Cinnoline - Preparazione per copulazione intramolecolare dei sali di diazonio. Ftalazine - Preparazione per condensazione dell'idrazina con 1,2-diacilbenzeni. Chinazoline - Preparazione da acido antranilico e ammidi. Chinossaline - Preparazione da *orto*-fenilendiammine e composti 1,2-dicarbonilici. Triazine 1,3,5-Triazine Preparazione: trimerizzazione dei nitrili, trimerizzazione dell'acido cianico, trimerizzazione del cloruro di cianogeno, trimerizzazione della cianammide 1,2,4-Triazine. Preparazione: reazione dei composti 1,2-dicarbonilici con le acilidrazine, con gli amidrazoni e con semicarbazide 1,2,3-Triazine. Preparazione: trasposizione termica delle ciclopropenilazidi, ossidazione di 1-amminopirazoli Eterocicli a sette termini Ossepine. Preparazione dall'1,4 cicloesadiene. Azepine. 1*H*-Azepine: preparazione per espansione dell'anello aziridinico; 3*H*-Azepine: preparazione mediante isomerizzazione di valenza. 1,4-Benzodiazepine. Derivati di 5-aril-2-ammino-1,4-benzodiazepine 4-ossido. Meccanismo dell'allargamento dell'anello della chinazolina 3-ossido. Derivati di 5-aril-1,4-benzodiazepin-2-one. Preparazione mediante reazione di *o*-amminobenzofenoni con α -amminoesteri. Derivati di 3-idrossi-1,4-benzodiazepin-2-one. Preparazione mediante trasposizione delle 1,4-benzodiazepine 4-ossido.

TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO

D. Sica, F. Zollo, Chimica dei composti eterociclici

Gupta Kumar Gupta, Heterocyclic Chemistry

T.L. Gilchrist, Heterocyclic Chemistry

Theophil Eicher, Siegfried Hauptmann The Chemistry of Heterocycles Structure, Reactions, Syntheses and Applications

Diapositive delle lezioni reperibili sul sito web del docente

MODALITÀ DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO

Esame orale

MODALITÀ DI ESAME

L'accertamento viene effettuato mediante una prova consistente in un colloquio orale sugli argomenti trattati nel corso. Lo studente viene tipicamente invitato a scrivere la formula di struttura di un semplice composto eterociclico e a discuterne le proprietà chimiche e fisiche. La prova orale verte, in particolare, sui seguenti argomenti: nomenclatura dei composti eterociclici in particolare sistemi eterociclici condensati, sintesi dei sistemi eterociclici più comuni, strutture di sostanze naturali contenenti sistemi eterociclici.