

**DIPARTIMENTO** FARMACIA  
**ANNO ACCADEMICO** 2019/2020  
**CORSO DI LAUREA** : FARMACIA  
**DOCENTE** prof. Alfonso Mangoni

**INSEGNAMENTO Chimica dei composti eterociclici**

**Tipologia di insegnamento** Insegnamento a scelta

**Crediti formativi (CFU)** 6

**Settore Scientifico disciplinare (SSD)** CHIM/06

**Posizionamento nel calendario didattico** (*I semestre del 5° anno*)

**Prerequisiti** *Nozioni acquisite con lo studio dei corsi di Chimica Organica*

**Propedeuticità**

**Commissione d'esame:** Prof. Alfonso Mangoni (Presidente), Dott. Roberta Teta, Dott. Germana Esposito, Dott. Silvia Scarpato (componenti)-----

**Collaboratori di supporto all'attività didattica:**

**OBIETTIVI FORMATIVI**

Il corso si propone di fornire agli studenti una conoscenza più approfondita della nomenclatura, della reattività, dei metodi sintetici, del ruolo biologico e delle applicazioni dei composti eterociclici rispetto a quanto possibile in un corso di chimica organica generale. Il corso è fruibile dagli studenti di Farmacia e CTF che posseggano le conoscenze fornite dai corsi di Chimica Organica. Il corso prevede inoltre esercitazioni al computer per l'assegnazione della nomenclatura, l'interrogazione di banche dati della letteratura scientifica (SciFinder), e la creazione di modelli molecolari tridimensionali.

## **PROGRAMMA DEL CORSO**

### *Introduzione ai composti eterociclici*

Definizione, caratteristiche chimiche, diffusione in natura, utilizzo pratico.

### *Classificazione e nomenclatura italiana ed inglese dei composti eterociclici*

Sistema Hantzsch-Widman, nomi d'uso, nomenclatura dei tautomeri; sistemi eterociclici condensati, nomenclatura sistematica alternativa, composti eterociclici spiranici. Utilizzo del programma ChemDraw (online e offline) per assegnare e controllare la nomenclatura.

### *Struttura e reattività di base dei composti eterociclici aromatici:*

Requisiti per l'aromaticità e struttura elettronica di eterociclici aromatici a sei termini, a cinque termini e con più di un eteroatomo. Eterociclici ricchi di elettroni e poveri di elettroni. Reattività di base (basicità, acidità, sostituzione elettrofila aromatica, sostituzione nucleofila aromatica) dei composti eterociclici.

### *Reazione dei composti eterociclici aromatici a 5 termini:*

Anione pirrole e sue reazioni. Metallazione di N-alchilpirroli, furani, tiofeni. Pirrolo:  $S_EAr$ , formilazione di Vilsmeier-Haack, reazioni con composti carbonilici. Furano:  $S_EAr$ , idrolisi, reazioni di addizione e di Diels-Alder. Tiofeni:  $S_EAr$ . Reazioni dell'indolo. Test di Erlich. Reattività di imidazolo, ossazolo, tiazolo: alchilazione e formazione di ilidi. Tiamina e suo meccanismo di azione.

### *Reazione dei composti eterociclici aromatici a 6 termini:*

La piridina come nucleofilo all'azoto.  $S_EAr$  su piridine e piridine attivate. N-ossidi di piridine: preparazione e reattività. Addizione di nucleofili alla piridina: reazione con composti organolitio, reazione di Chichibabin, sostituzione nucleofila aromatica. Clorurazione dei piridoni. Deprotonazione in  $\alpha$  all'anello piridinico e usi dell'anione. Reazioni della chinolina.

### *Sintesi dei composti eterociclici: metodi classici (I)*

Strategie generali per la sintesi dei composti eterociclici. Pirrolo: sintesi di Paal-Knorr, sintesi di Knorr, sintesi di Hantzsch. Esempio: Sintesi del clopirac. Furano: sintesi di Paal-Knorr, sintesi di Feist-Benary. Sintesi commerciale del fuurfurale. Tiofene: sintesi di Paal. sintesi di Hinsberg. Indolo: sintesi di Fisher (richiamo di reazioni sigmatropiche), sintesi di Madelung, sintesi di Reissant, sintesi di Bischler (e suo uso per preparare benzofurani e benzotiofeni). Esempio: Sintesi dell'indometacina. Sintesi di imidazoli, ossazoli, tiazoli: da  $\alpha$ -acilamidochetoni, per ciclizzazione di  $\alpha$ -acilamidochetoni (sintesi di Gabriel dell'ossazolo e sintesi di Robinson-Gabriel dell'ossazolo). Sintesi dell'indolo di Brederick. Imidazoline, imidazolidine e idantoine. Sintesi di benzotiazoli e benzoimidazoli.

### *Sintesi di anelli eterociclici: cicloaddizioni [3+2]*

Composti 1,3-dipolari: definizione, struttura e reattività. Cicloaddizioni 1,3-dipolari. Reazioni degli azoturi (azidi). Formazione di triazine: click chemistry. Reazioni dei nitrilossidi e dei nitroni.

### *Nitreni.*

Struttura dei nitreni. Preparazione dei nitreni da azoturi e da nitrocomposti. Formazioni di aziridine per reazione con alcheni e di azepine per reazione con benzeni. Formazione di azirine da nitreni vinilici (trasposizione di Neber). Preparazione di indoli, e carbazoli via nitrene. Preparazione di azepine da nitreni arilici.

### *Reazione aza-Wittig*

Imminofosfonani e loro reazione con i composti carbonilici. Applicazione della reazione aza-Wittig per la preparazione di isochinoline, ossazoli, benzodiazepine, chinazoli. Esempio: la sintesi del sildenafil

### *Sintesi dei composti eterociclici: metodi classici (II)*

Piridine: sintesi di Hantzsch, sintesi di Guareschi, sintesi di Boger. Esempi: sintesi della nifedipina, della nitrendipina, dell'amrinone. Pirimidine: sintesi di Pinner e sue variazioni. Barbiturici e loro sintesi. Purine: sintesi da pirimidine (sintesi di Traube), sintesi da imidazolo. Sintesi di piridazine, pirazine, pteridine. Chinoline: sintesi di Combe, sintesi di Skraup, sintesi di Conrad-Limpach, sintesi di Knorr, sintesi di Friedländer. Isochinoline: sintesi di Bischler-Napieralski.

### *Interrogazione di banche dati (SciFinder)*

Esempi di reperimento di procedure sintetiche di composti eterociclici disponibili in letteratura

### **TESTI E MATERIALE DIDATTICO CONSIGLIATO**

Diapositive del Corso

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

### **METODI DIDATTICI/ORGANIZZAZIONE DELL'INSEGNAMENTO**

*Lezioni Frontali ed Esercitazioni in aula*

### **MODALITÀ DI VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO**

*Esame orale.*

*Il voto finale d'esame è espresso in trentesimi da 18/30 a 30/30 e lode e tiene conto della capacità di saper discutere nella prova orale con spirito critico e sufficiente competenza linguistica la nomenclatura, la struttura e la reattività dei composti eterociclici;*

*L'attribuzione del voto avviene secondo i criteri riportati in Tabella:*

<b>Voto</b>	<b>Descrittori</b>
< 18 <i>insufficiente</i>	<i>Conoscenze frammentarie e superficiali dei contenuti, errori nell'applicare i concetti, prova scritta insufficiente ed esposizione carente</i>
18 - 20	<i>Conoscenze dei contenuti sufficienti ma generali, esposizione semplice, incertezze nell'applicazione di concetti teorici</i>
21 - 23	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ma non approfondite, capacità di applicare i concetti teorici, capacità di presentare i contenuti in modo semplice</i>
24 - 25	<i>Conoscenze dei contenuti appropriate ed ampie, discreta capacità di applicazione delle conoscenze, capacità di presentare i contenuti in modo articolato.</i>
26 - 27	<i>Conoscenze dei contenuti precise e complete, buona capacità di applicare le conoscenze, capacità di analisi, esposizione chiara e corretta</i>
28 - 29	<i>Conoscenze dei contenuti ampie, complete ed approfondite, buona applicazione dei contenuti, buona capacità di analisi e di sintesi, esposizione sicura e corretta,</i>
30 30 e lode	<i>Conoscenze dei contenuti molto ampie, complete ed approfondite, capacità ben consolidata di applicare i contenuti, ottima capacità di analisi, di sintesi e di collegamenti interdisciplinari, padronanza di esposizione</i>