



UNIVERSITÀ DI PISA CHIMICA ORGANICA II

VALERIA DI BUSSOLO

Anno accademico
CdS

2023/24
CHIMICA E TECNOLOGIA
FARMACEUTICHE
019CC
6

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
CHIMICA ORGANICA II	CHIM/06	LEZIONI	47	VALERIA DI BUSSOLO

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Lo studente potrà acquisire conoscenze sulla reattività dei principali sistemi eterociclici aromatici e sull'impiego degli orbitali molecolari di frontiera per lo studio delle reazioni di cicloaddizione e pericicliche. Obiettivo del corso sarà anche quello di studiare la struttura e reattività di amminoacidi e carboidrati in modo propedeutico allo studio delle materie successive.

Modalità di verifica delle conoscenze

La verifica dell'acquisizione delle conoscenze avverrà mediante una prova scritta ed una prova orale in relazione agli appelli d'esame.

Capacità

Al termine del corso:

- lo studente saprà capire la reattività dei principali sistemi eterociclici sulla base della comprensione della struttura molecolare degli stessi. Lo studente saprà quindi progettare utili elaborazioni sintetiche dei sistemi eterociclici.
- lo studente sarà in grado di prevedere, dal punto di vista regio- e stereoselettivo, l'andamento di precise reazioni di cicloaddizione e pericicliche.
- lo studente saprà effettuare un'analisi strutturale dei principali carboidrati e proporre elaborazioni e metodi di glicosilazione dei carboidrati
- lo studente saprà progettare una sintesi peptidica evitando possibili processi di racemizzazione.

Modalità di verifica delle capacità

Verranno svolte prove di esame scritte ed orali per verificare le acquisizioni teoriche.

Comportamenti

- Lo studente saprà elaborare efficace i sistemi studiati nell'ottica di una sintesi finalizzata all'ottenimento di target desiderati.
- Lo studente dovrà rivelarsi in grado di spiegare concetti teorici ed effettuare precise trasformazioni sintetiche.

Modalità di verifica dei comportamenti

La verifica dei comportamenti avverrà contestualmente alle prove scritte ed orali.

Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Propedeuticità obbligatoria: Chimica Organica I

Indicazioni metodologiche

- Il corso si svolgerà mediante lezioni frontali ed esercitazioni teoriche in aula.
- Le comunicazioni fra studente e docente saranno dirette (ricevimento) e indirette (posta elettronica).

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Sistemi eterociclici elettronricchi: pirrolo, furano, tiofene. Analogia con l'anione ciclopentadienilico, verifica dell'aromaticità dei sistemi. Struttura, caratteristiche geometriche, momento dipolare e densità elettronica.

Posizioni di attacco elettrofilo su sistemi aromatici elettronricchi e ordine di reattività. Effetto degli acidi su furano, pirrolo e tiofene. Spiegazione della mancanza di basicità del pirrolo. Nitrazione: uso dell'acetato di nitrosile. Solfonazione: uso dei complessi dell'anidride solforica con piridina



UNIVERSITÀ DI PISA

e disossano. Acilazione con anidride acetica e cloruro di acetile. Acilazione del pirrolo con anidride trifluoroacetica e tricloroacetilcloruro. Formilazione di Vilsmeier-Haack. Furfurale: interesse industriale e sintesi dall'emicellulosa. Sintesi del furano dal furfurale: reazione di Cannizzaro e decarbossilazione degli acidi 2-pirrollici.

Reattività del pirrolo con aldeidi e chetoni. Reattività del pirrolo con ioni ammonio: reazione di Mannich. Alogenazione del pirrolo in alfa e in beta. Alogenazione del furano e meccanismo di addizione 1,4/eliminazione. Reazione del furano con Bromo in presenza di alcool o acido carbossilico. Alogenazione del tiofene. Reazione del pirrolo con sali di diazonio. Acidità del legame N-H del pirrolo. Formazione di derivati N-protetti. Litiazione di pirrolo, furano e tiofene in posizione 2. I litio derivati: le unità fondamentali della chimica anionica degli eterocicli. La litiazione in posizione 3, mediante scambio con il bromo. Esempi di elaborazione dei litio eterocicli.

Litiazione del benzene a partire da alogenuri arilici. Utilità della TMEDA. Directed Ortho Metallation (DOM). Efficacia dei sostituenti nel dirigere la metallazione. Esempi di DOM. Stabilità di 2-formil pirrolo e 2-idrossi pirroli. Influenza di un sostituito in posizione 2 sull'ulteriore sostituzione elettrofila aromatica: sostituito attivante e sostituito disattivante. Esempi di sintesi di anelli disostituiti. Molecole a struttura pirrolica, furanica e tiofenica. Esempi di sintesi di sistemi complessi: tolmetin e ranitidina.

Indolo, benzofurano e benzotiofene: eterocicli benzocondensati elettronricchi. Posizione preferenziale dell'attacco elettrofilo. Protonazione, nitrurazione, solfonazione. Acilazione con anidride acetica. Facilità di idrolisi dell'N-acetil indolo. Trifluoroacetil indolo e suo impiego sintetico. Sintesi di Vilsmeier-Haack del 3-formil indolo e 3-acil indolo. Comportamento del 3-acil indolo con LiAlH_4 : specie vinilloghe. Reazione con cloruro di ossalile e sintesi della serotonina. Alchilazione. Reazione con ioni ammonio: sintesi della gramina e sue elaborazioni.

Acidità del legame NH dell'indolo. Preparazione di indoli N-sostituiti. Ottenimento di 2-litio derivati dell'indolo e loro reattività con elettrofili: un accesso esclusivo agli indoli sostituiti in 2. Sintesi di 3-litio indoli e reazione con elettrofili. Meccanismo di decarbossilazione dell'acido 3-carbossil indolo e acido indol 2-il acetico. Equilibrio tautomerico nel 2-idrossiindolo e 3-idrossiindolo e acidità dei protoni in alfa al carbonile. Formazione dell'indaco mediante processo ossidativo del 3 idrossi indolo. Posizione dell'attacco elettrofilo sul benzofurano e benzotiofene.

Struttura della piridina: energia di risonanza, basicità del sistema, momento dipolare. Confronto della basicità fra piridina e pirrolidina. Influenza dei sostituenti sulla basicità del sistema. Piridina: eterociclo aromatico elettron povero. Sostituzione elettrofila alla piridina, posizione preferenziale dell'attacco dell'elettrofilo.

Sostituzione Elettrofila alla piridina: nitrurazione, soffocazione, alogenazione. Complessi piridina/elettrofili: formazione di reattivi utili. Reazione di esterificazione attivata dalla piridina e dalla N,N dimetilamminopiridina (DMAP). Sostituzione Nucleofila alla piridina. Posizione preferenziale dell'attacco nucleofilo. Confronto fra sostituzione elettrofila e sostituzione nucleofila. Sostituzione nucleofila con trasferimento di idruro: alchilazione, arilazione, amminazione (reazione di Chichibabin). Sostituzione nucleofila con spostamento di un buon gruppo uscente (LG). Esempi di sostituzione nucleofila alla piridina mediante spostamento di un buon LG. Litio derivati della piridina: utili nucleofili organometallici.

Acidità dei protoni alfa, beta e gamma della piridina. Uso del sistema tBuOK/nBuLi come base deprotonante. Uso del solvente polare e apolare nel processo di deprotonazione: sintesi di alfa e gamma litio piridine. Litio piridine da scambio con bromo piridine. DOM nella piridina: gruppi dirigenti per effetto induttivo e per effetto induttivo e di coordinazione. Idrossipiridine: tautomeria cheto-enolica. Alfa e gamma piridoni e loro reattività. Metil piridine e acidità dei legami CH del sostituito metilico. Elaborazioni delle metil piridine e reazione con elettrofili. Addizione 1,4 coniugata sulle alchenil piridine.

Acidi piridin carbossilici: acidità, facilità di decarbossilazione, possibilità di intrappolare l'intermedio della decarbossilazione mediante reazione con elettrofili. Ammino piridine: basicità. Elaborazione in sali di diazonio e relativa reattività. Sali quaternari di piridinio, reattività: 1) facilità di deprotonazione dei gruppi alchilici in alfa e gamma, 2) maggiore tendenza a dare Sostituzione Nucleofila Aromatica. Reattività dei sali di acil piridinio con dialchil litio cuprati e reattivi di Grignard. Trasformazione della Piridina in N-ossido: momento dipolare e densità elettronica. N-ossido come forma attivata della piridina: favorisce sia la Sostituzione Elettrofila Aromatica che la Sostituzione Nucleofila Aromatica. Strutture biologicamente attive con nucleo piridinico. Il sistema ossido/riduttivo NAD^+/NADH . Chinolina e Isochinolina: stabilizzazione per risonanza. Sostituzione Elettrofila Aromatica in posizione C5 e C8. Trasformazione della chinolina in N-ossido.

Sostituzione nucleofila aromatica su alochinoline e mediante spostamento di idruro. Alchil chinoline e isochinoline: caratteristiche ed elaborazioni. Diazine: piridazina, pirimidina e pirazina. Basicità delle diazine. Reattività della pirimidina con elettrofili. Reattività della pirimidina, piridazina e pirazina con nucleofili e posizione della sostituzione. N-ossidi delle diazine e loro reattività. Basi pirimidiniche e puriniche: tautomeria. Importanza del legame a idrogeno nell'accoppiamento delle basi puriniche e pirimidiniche e struttura secondaria del DNA. Accoppiamenti impropri delle basi puriniche e pirimidiniche come causa di mutazioni.

1,2 e 1,3 azoli. Doppia natura dell'imidazolo: presenza di un azoto azametinico e di un azoto pirrolico. Basicità degli 1,3 e 1,2 azoli. Imidazolo e legame a idrogeno. Tautomeria ad anello nell'imidazolo e nel pirazolo. Reattività dell'imidazolo: sostituzione elettrofila e regioselettività dell'attacco. Sostituzione nucleofila. 2-metil imidazolo. Acidità dell'imidazolo. Imidazolo e sililazione degli alcoli.

Gruppi protettivi: utilità nelle strategie sintetiche. Caratteristiche dei gruppi protettivi. Gruppi protettivi degli alcoli: esteri, eteri, acetali introduzione e deprotezione. Gruppi protettivi dei dioli: acetali aciclici e ciclici introduzione e deprotezione.

Ortogonalità dei gruppi protettivi. Gruppi protettivi degli acidi: esteri introduzione e deprotezione. Diazometano: meccanismo d'azione e sintesi. Gruppi protettivi dei composti carbossilici: acetali aciclici e ciclici introduzione e deprotezione. Apparato di Dean Stark. Tioacetali: ortogonalità con gli acetali.

Gruppi protettivi delle ammine: generalità. Introduzione e rimozione dei principali gruppi protettivi delle ammine: ammidi (TFA), carbammati (Cbz, Boc, Fmoc). Reazioni pericicliche: caratteristiche distintive. Orbitali molecolari e sistemi coniugati. Stato fondamentale e stato eccitato. Simmetria degli orbitali: reazioni permesse e proibite. Orbitali molecolari di frontiera: HOMO-LUMO. Reazioni elettrocicliche. Aspetto stereochimico delle reazioni elettrocicliche termiche nei trieni e nei dieni. Elettrocicliche fotoindotte. Aspetto stereochimico delle reazioni elettrocicliche fotoindotte nei trieni e nei dieni.

Reazioni pericicliche di cicloaddizione. Interazione suprafacciale e antarafacciale. Interazione fra orbitali di frontiera del butadiene e dell'etilene nelle cicloaddizioni termiche. Cicloaddizioni 2+2 fotochimiche. Reazioni 4+2: Diels-Alder. Caratteristiche della Diels-Alder in relazione alla conformazione del diene. Prevalenza dell'addotto endo: importanza delle interazioni secondarie fra orbitali. Diels-Alder: effetto dei sostituenti. Diels-Alder: stereospecificità.

Alfa amminoacidi (AA) generalità. Gli AA utilizzati per la sintesi delle proteine. Configurazione degli AA naturali. AA come ioni dipolari, proprietà acido-base degli AA. Titolazione degli AA e punto isoelettrico. Metodologie di sintesi degli AA. Amminolisi di alfa bromoacidi, sintesi malonica, sintesi di Gabriel, metodo ftalimmidomalonico, sintesi di Strecker, trasposizione di Curtius. Formazione di AA otticamente attivi. Idrogenazione enantioselettiva.

Formazione del legame peptidico e sintesi dei peptidi: strategie sintetiche. Protezione del gruppo amminico: ossazolone e processo di epimerizzazione. Protezione del gruppo ammidico come uretano. Confronto fra ossazoloni di tipo ammidico e di tipo uretanico. Sintesi lineare dei peptidi. Sintesi da destra verso sinistra e da sinistra verso destra. Azione condensante della DCC Sintesi di Merrifield in fase solida.



UNIVERSITÀ DI PISA

Geometria del legame peptidico. Legame a idrogeno nelle ammidi. Introduzione all'analisi retrosintetica. Introduzione ai carboidrati. Monosaccaridi: nomenclatura. Serie D- e L- degli zuccheri. Costruzione formale degli aldoesi a partire dalla D-gliceraldeide. Costruzione formale dei chetoesosi a partire dalla 1,3-diidrossipropanone. Rappresentazione di Fischer e altre rappresentazioni. Gli emiacetali ciclici dei monosaccaridi. Alfa e beta anomeri. Emiacetale del D-glucosio, D-galattosio D-fruttosio: rappresentazioni. Equilibrio conformazione degli aldoesi. Equilibri in soluzione: fenomeno della mutarazione. Effetto anomero. Reazioni dei carboidrati a carico della forma aperta. Zuccheri riducenti: ossidazione ad acidi aldonici. Attività riducente del fruttosio. Reazione con acqua di bromo. Reazione con HNO₃. Reazione di ossidazione enzimatica. Reazione di riduzione. Scissione con acido periodico. Reazione di allungamento della catena. Reazione di accorciamento della catena. Formazione degli osazoni. Reazioni a carico della forma ciclica. Esterificazione. Eterificazione. Formazione dei glicosidi. Controllo stereochimico della glicosilazione. Strategie dei gruppi protettivi. Disaccaridi: saccarosio, lattosio, maltosio.

Bibliografia e materiale didattico

- Heterocyclic Chemistry, 5th Edition

John A. **Joule**, Keith Mills,

ISBN: 978-1-4051-3300-5

April 2010, ©2010, Wiley-Blackwell

- Chimica organica

William H. **Brown**, Brent L. Iverson, Eric V. Anslyn, Christopher S. Foote

ISBN: 978-8-8795-9830-9

Edizione: V 2/2015, EdiSES

- Power Point degli argomenti spiegati a Lezione.

Modalità d'esame

L'esame consiste in una prova scritta e una prova orale. Gli studenti sono ammessi a sostenere la prova scritta solo dopo aver frequentato le lezioni frontali.

La prova scritta consiste in esercizi sui vari argomenti del programma e in un quesito a risposta aperta. Lo scritto è superato se si raggiunge una votazione almeno di 6/10.

La prova scritta superata resta valida anche per gli appelli successivi, non è richiesta una stretta contiguità tra la prova scritta superata ed il sostenimento della prova orale.

Ultimo aggiornamento 06/06/2024 18:22