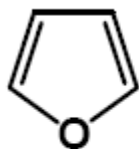


ETEROCICLI AROMATICI

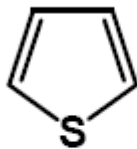
Un eterociclo è un composto ciclico contenente un eteroatomo.

Gli eterocicli possono essere classificati in base:

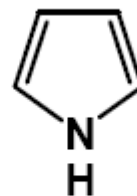
- al numero di atomi che formano l'anello (pentatomici, esatomici, ecc)
- in base al tipo di eteroatomo contenuto nel ciclo
- in base alla densità elettronica dell'anello, che influenza la loro reattività verso la sostituzione elettrofila aromatica (**sistemi elettronricchi e sistemi elettronpoveri, sistemi elettronmisti**)



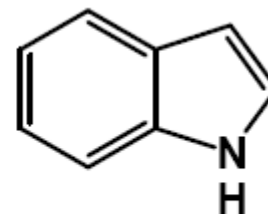
furano



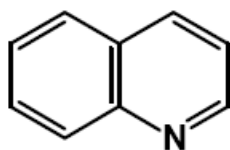
tiofene



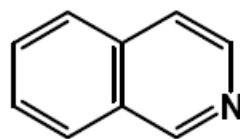
pirrolo



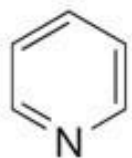
indolo



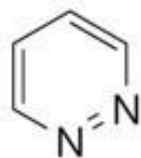
chinolina



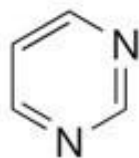
isochinolina



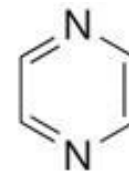
piridina
(azina)



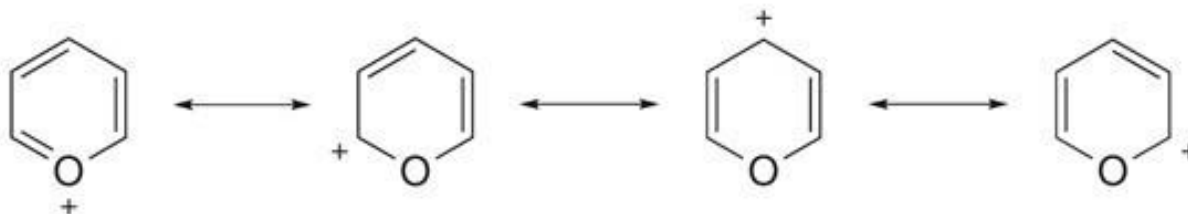
piridazina
(1,2-diazina)



pirimidina
(1,3-diazina)

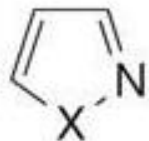


pirazina
(1,4-diazina)

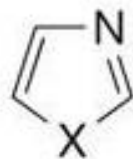


catione di pirillio

eterocicli esatomici elettronpoveri



con X = -NH- (pirazolo); -O- (isossazolo); -S- (isotiazolo)



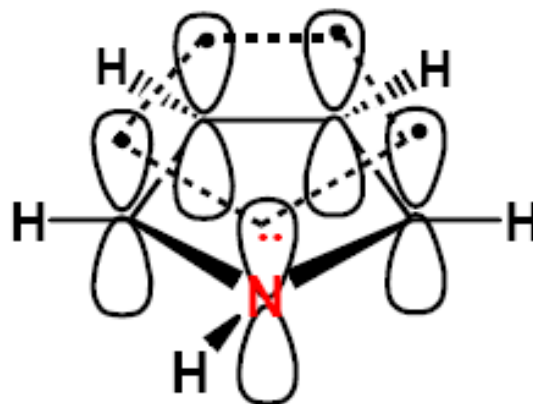
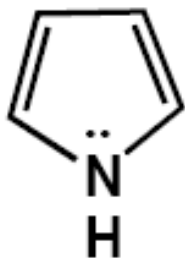
con X = -NH- (imidazolo); -O- (ossazolo); -S- (tiazolo)

sistemi elettronmisti contenenti due eteroatomi

Si definisce **sistema elettronico** un sistema in cui gli atomi di **C** dell'eterociclo, rispetto al benzene, **posseggono un eccesso di densità elettronica**, per effetto mesomerico eltrndonatore dell'eteroatomo.

Pertanto, un **eterociclo elettronico** è **più reattivo del benzene verso la SEaromatica**

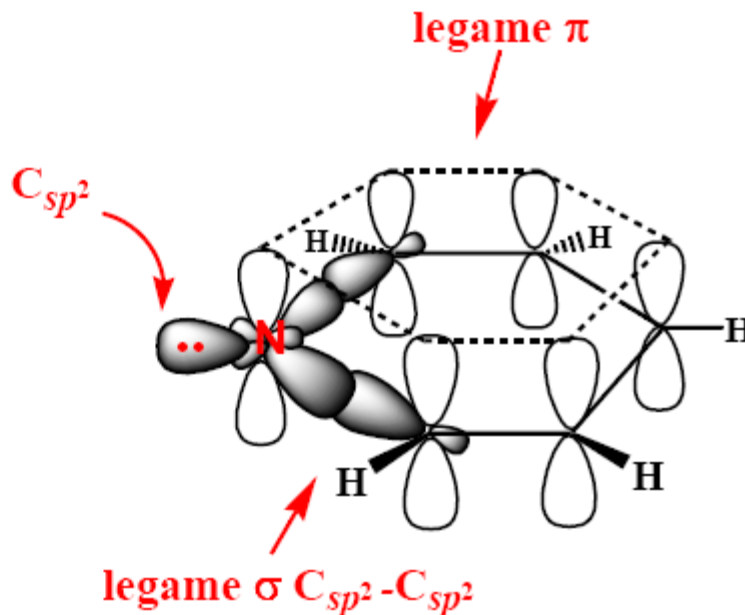
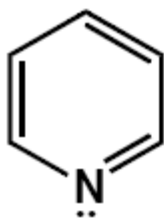
Es. PIRROLO



Si definisce **sistema elettropovero** un sistema in cui gli atomi di **C** dell'eterociclo, rispetto al benzene, **posseggono un difetto di densità elettronica**, a causa dell'elettronegatività dell'eteroatomo, che esercita un effetto induttivo elettronattrattore

Pertanto, un **eterociclo elettropovero** è meno reattivo del benzene verso la **SEaromatica**

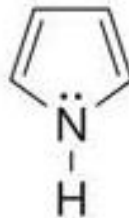
Es. PIRIDINA



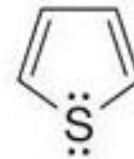
Sistemi elettronricchi: eterocicli pentatomici contenenti un solo eteroatomo: **pirrolo, furano e tiofene**



furano



pirrolo



tiofene

eterocicli pentatomici elettronricchi

Aromaticità

- Il **doppio** dell'eteroatomo si trova su un orbitale **p** e può delocalizzarsi nell'anello
- E' valida la regola di Huckel per cui $\pi = 4n+2$ con $n = 0, 1, 2, 3$
- Gli atomi di C e l'eteroatomo hanno **ibridazione sp^2** , quindi l'eterociclo, come il benzene è **planare**.

In funzione dell' elettronegatività dell'eteroatomo contenuto nell'anello, si costruisce una scala di aromaticità secondo la regola: **maggiore è l'elettronegatività minore è l'aromaticità**

Confronti di aromaticità tra Furano, Tiofene, Pirrolo

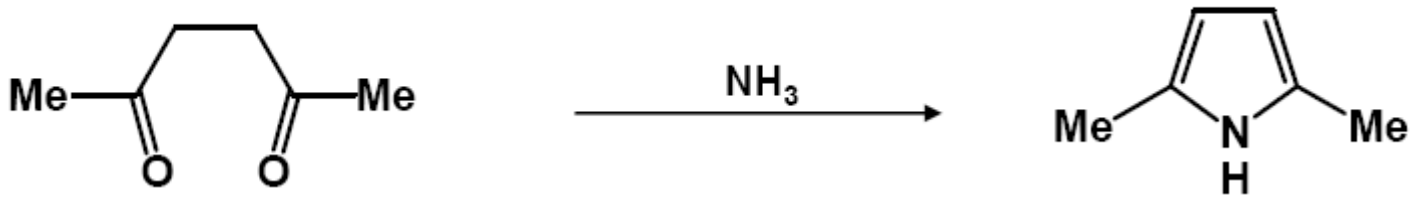
	Furano	Tiofene	Pirrolo
Energia di risonanza (Kcal/mole)	16	34	25

Tiofene > Pirrolo > Furano

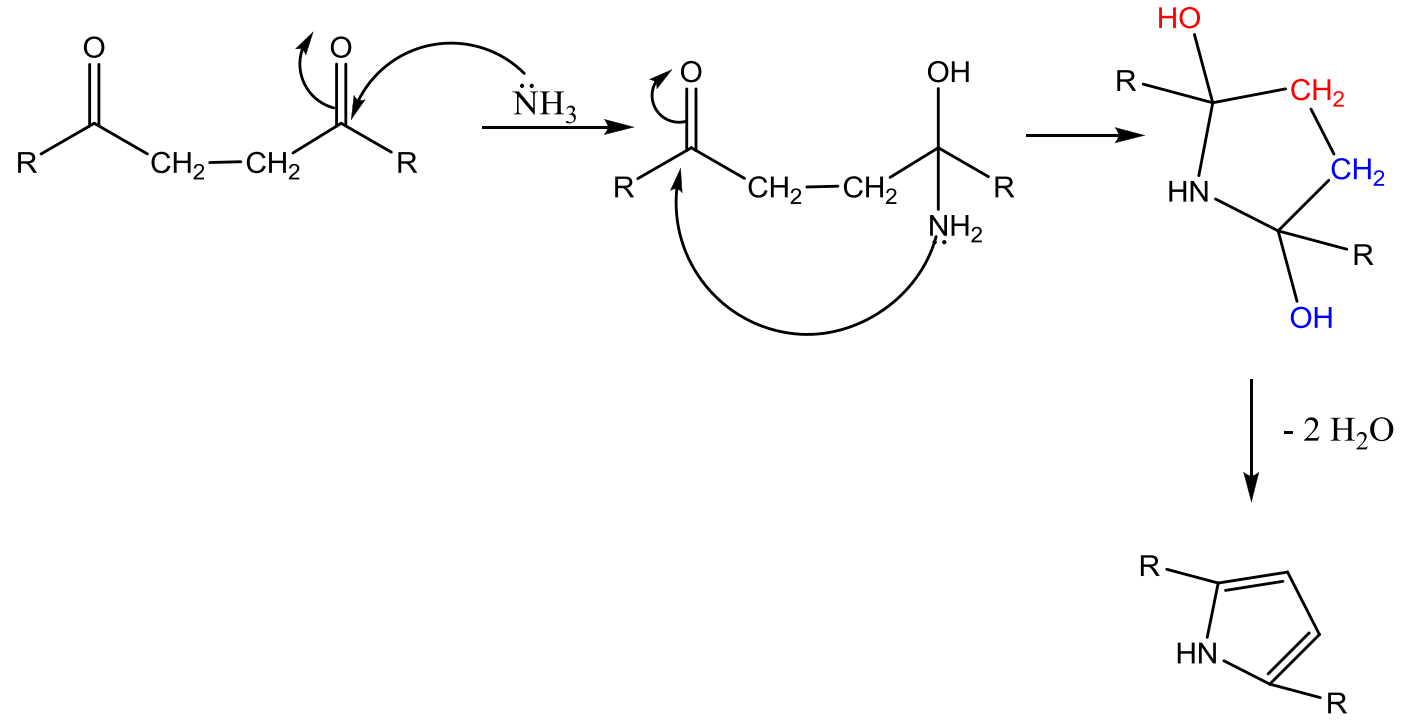
Sintesi del **PIRROLO**

- 1) Sintesi di Paal-Knorr
- 2) Sintesi di Knorr
- 3) Sintesi di Hantzsch

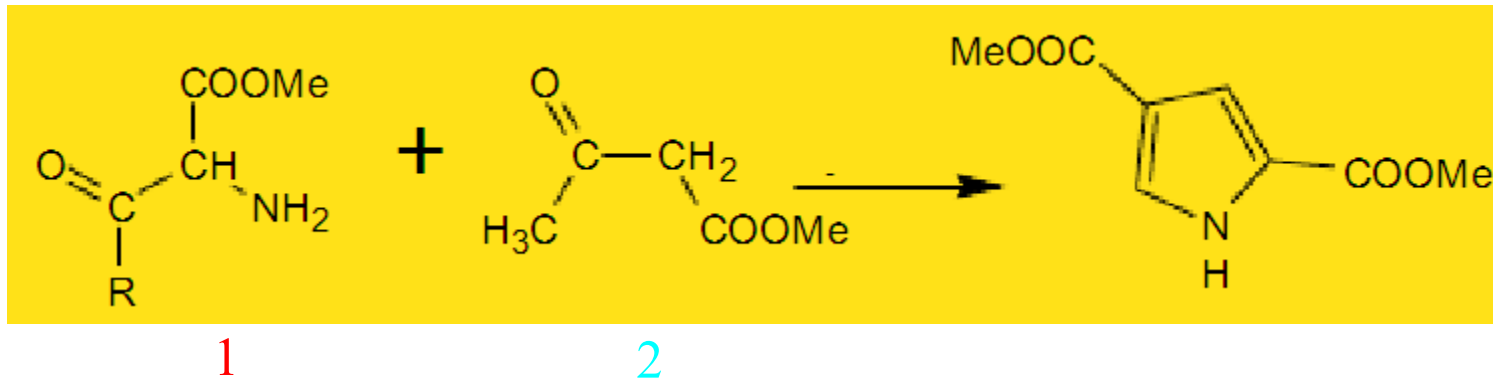
1) Sintesi di Paal-Knorr: 1,4 dicarbonile+ NH₃



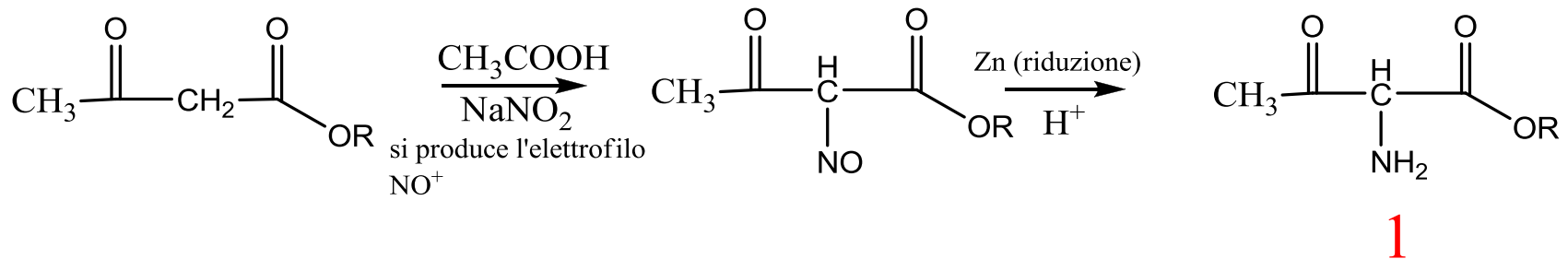
Meccanismo

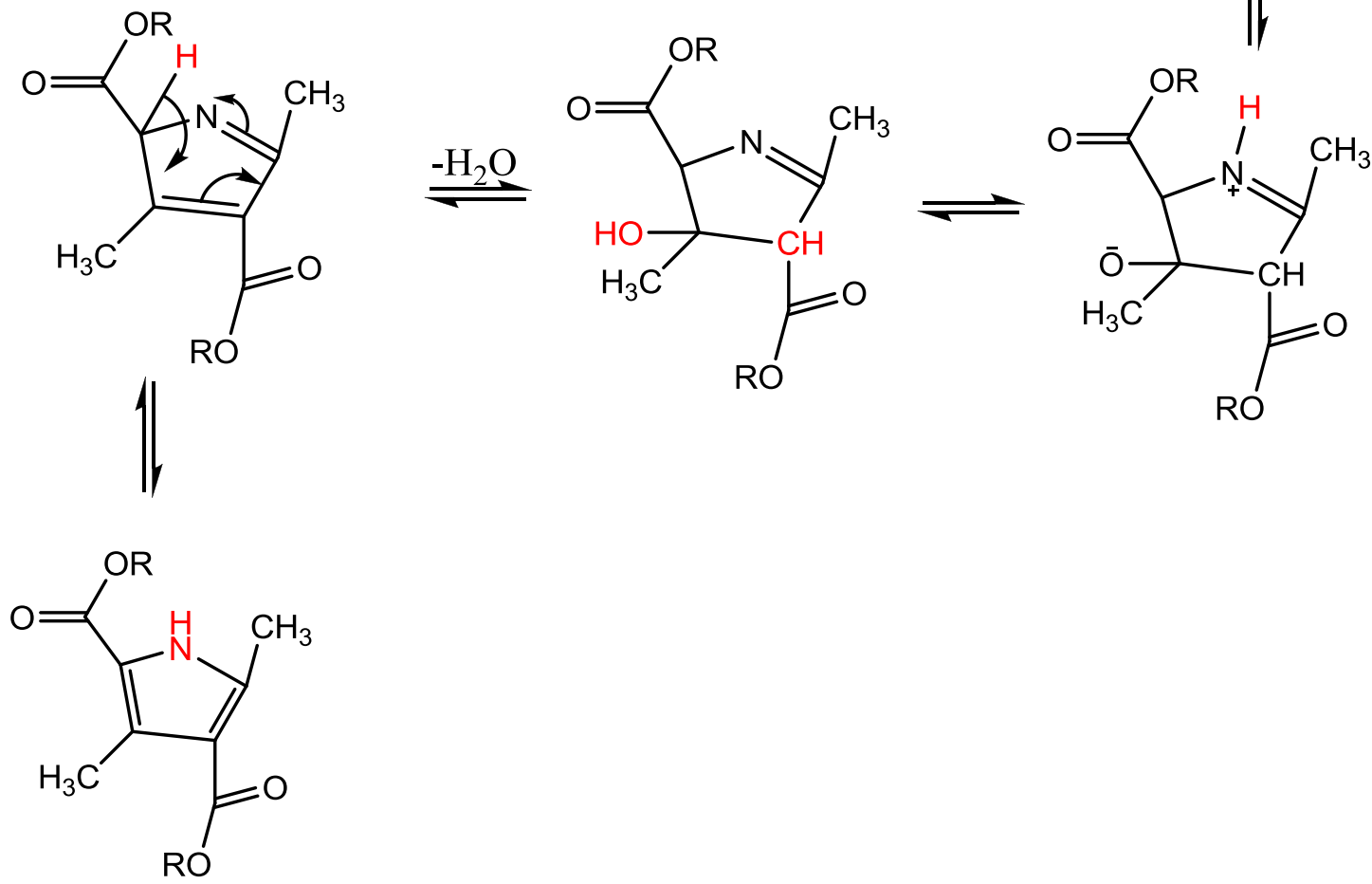
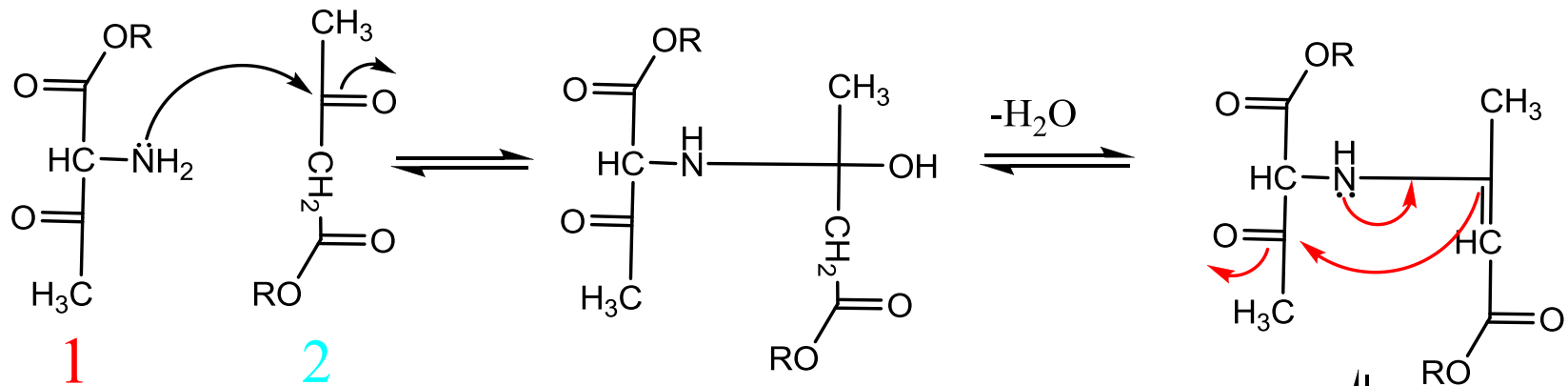


2) Sintesi di Knorr: 1,3-dicarbonile (β -chetoestere) x2 + NaNO_2 + riduzione

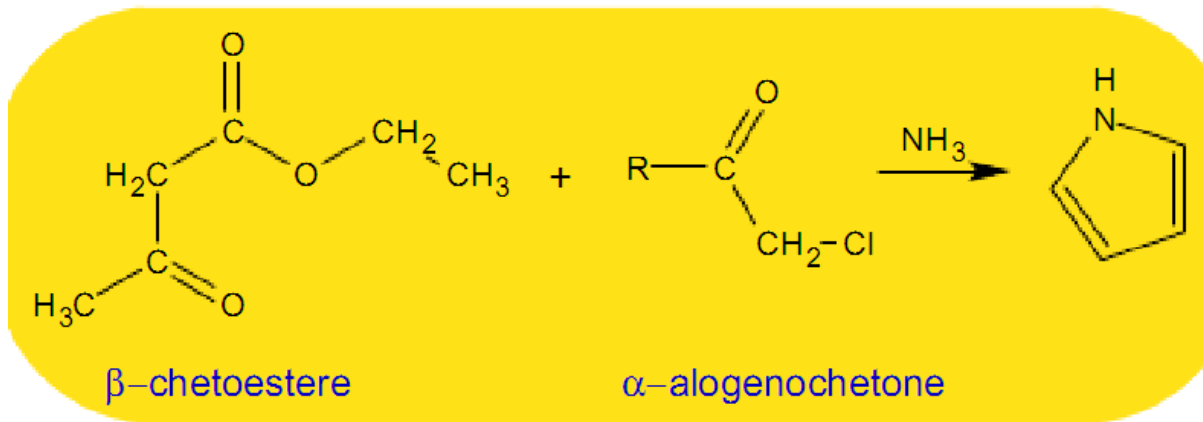


Formazione dell' amminochetoestere



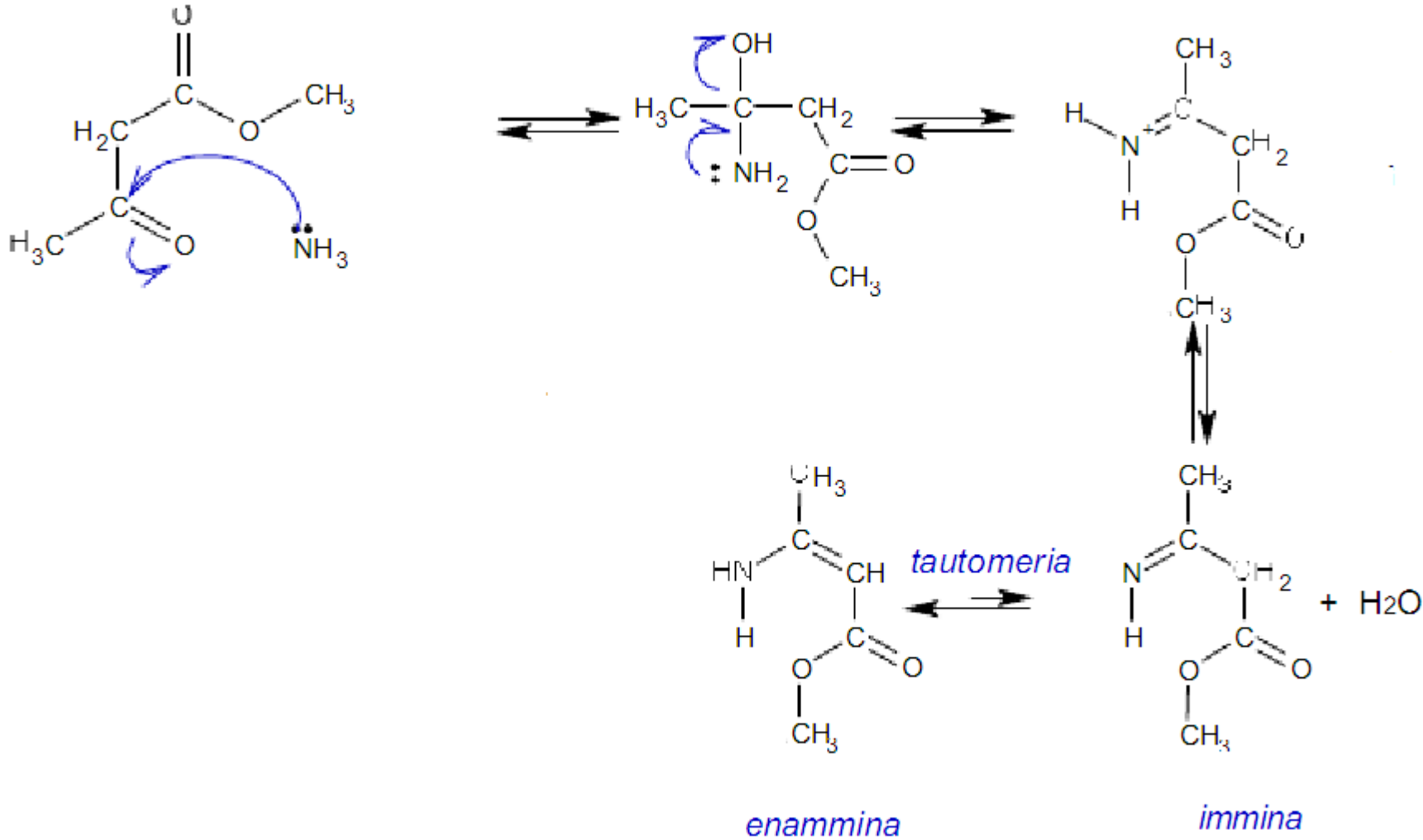


3) Sintesi di Hantzsch: estere acetacetico + NH_3 (eccesso) + α -alogenochetone

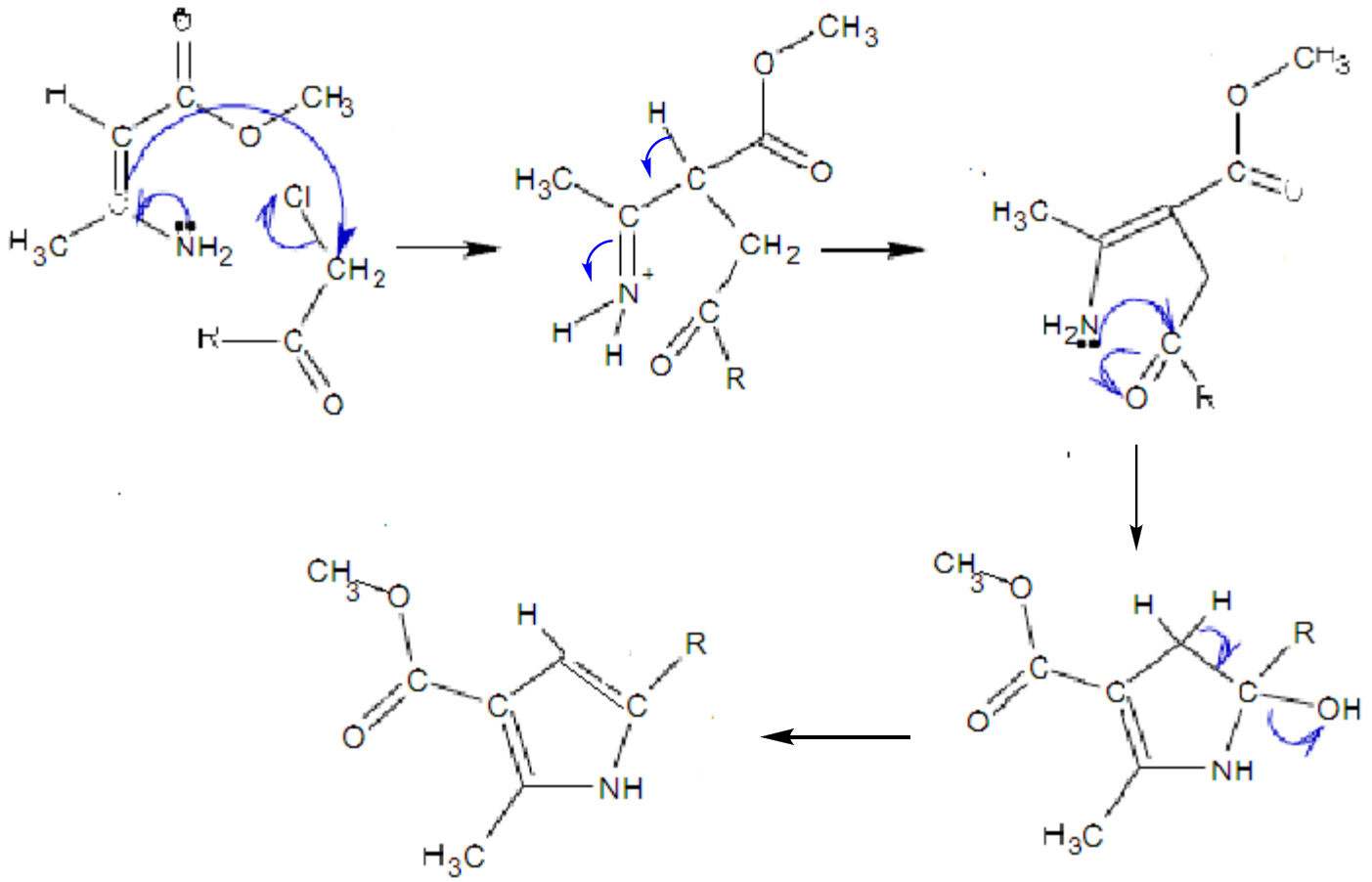


Meccanismo

1° stadio: formazione dell'enammina



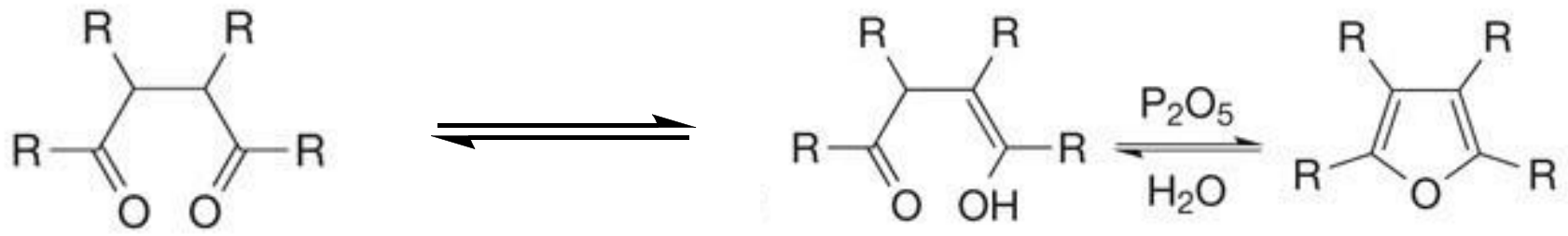
2° stadio: reazione tra l'enammina e l' α -alogenochetone



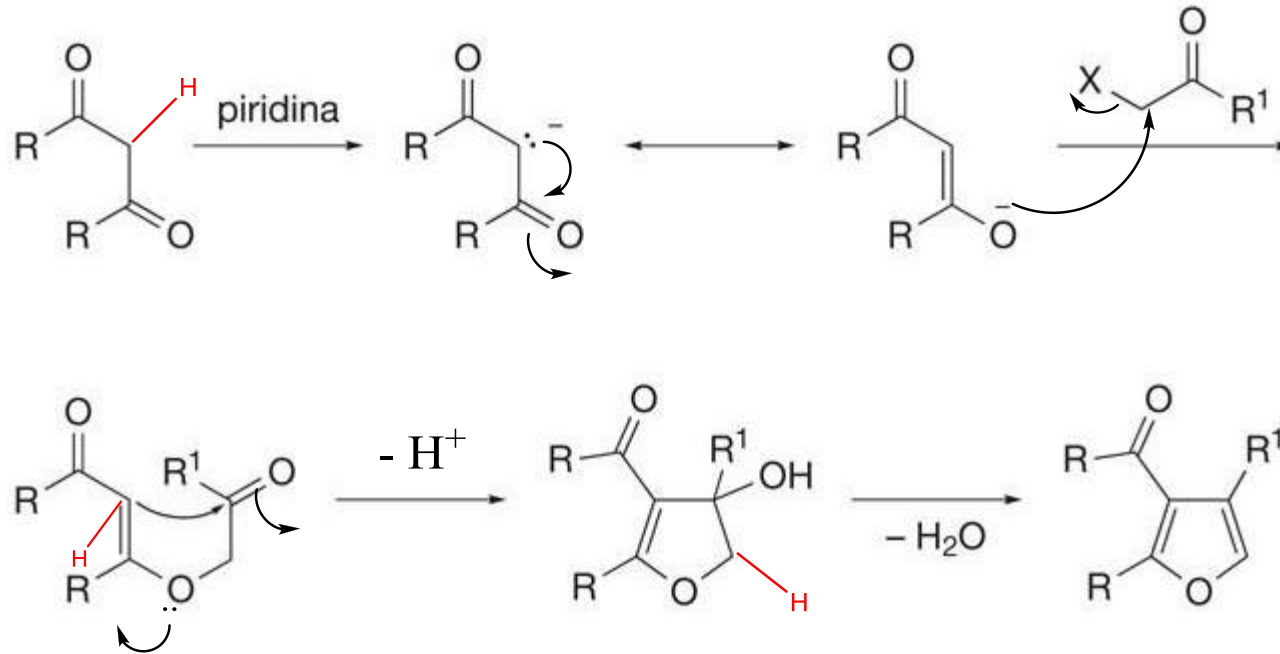
Sintesi del **FURANO**

- 1) Sintesi di Paal-Knorr
- 2) Sintesi di Feist
- 3) Dal pentosano

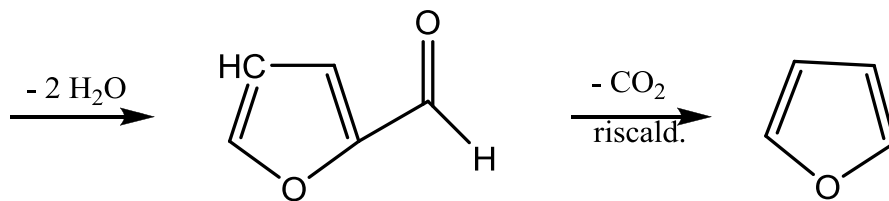
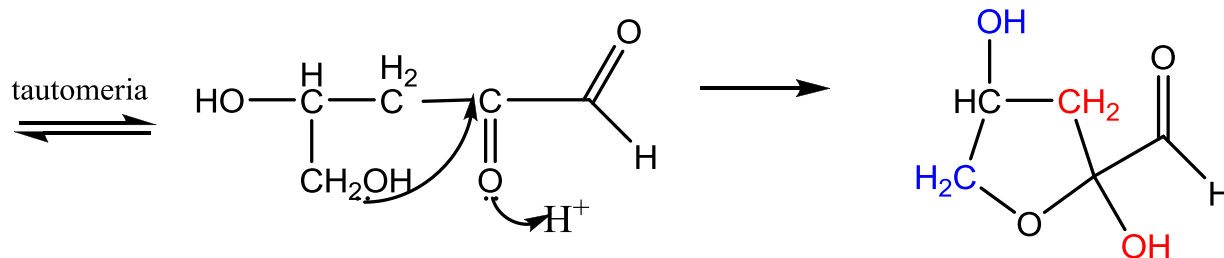
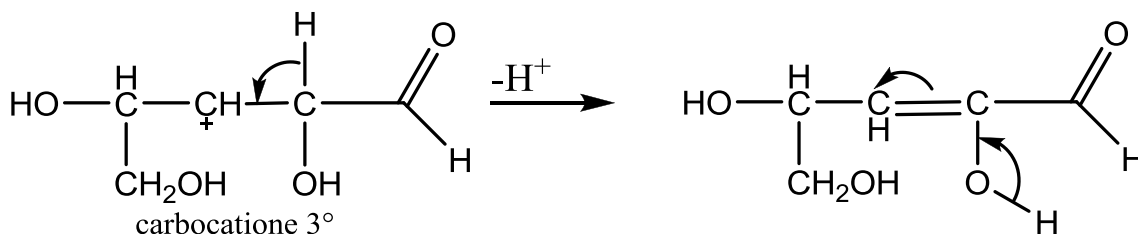
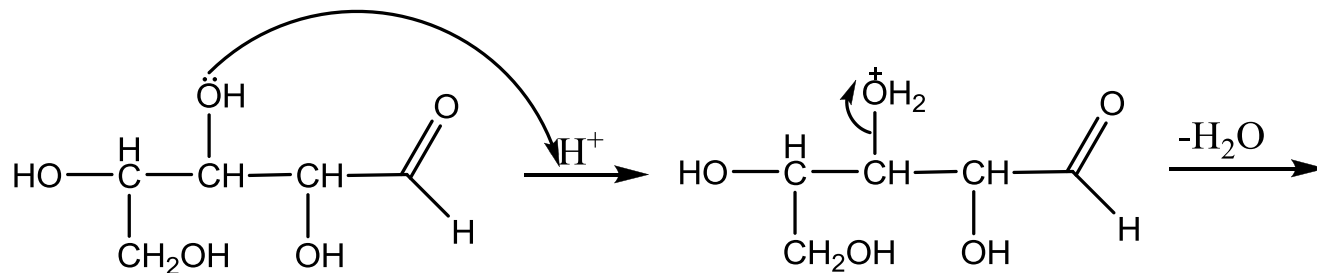
1) Sintesi di Paal-Knorr: 1,4 dicarbonile + P₂O₅



2) Sintesi di Feist: estere acetatico + base + α alogenochetone

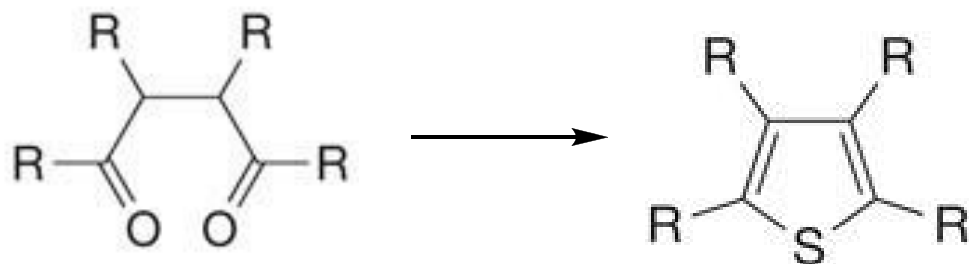


3) Dal pentosano: dà il furfurolo, che poi perde CO₂ per dare il furano



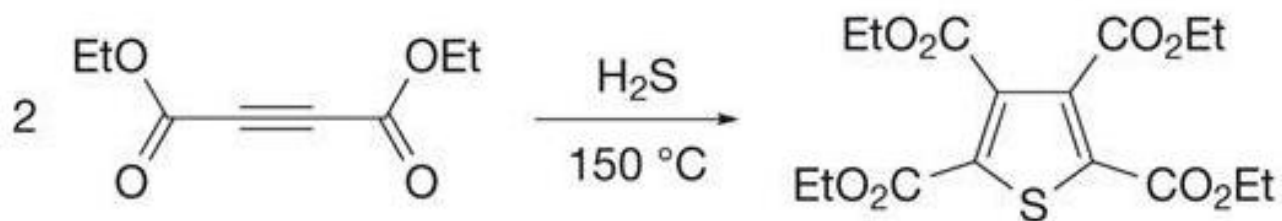
Sintesi del **TIOFENE** e derivati tiofenici

- Sintesi di Paal- Knorr: 1,4 dicarbonile + P_2S_5

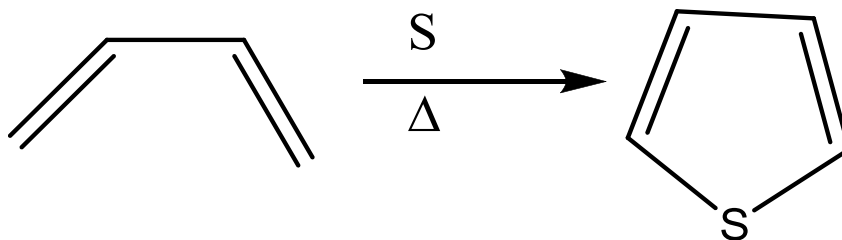


Z = H, alchile, arile
R = H, alchile, arile, OH, OR, COOH,
COOR eccetera

Il tiofene si ottiene per reazione dell'acetilendicarbossilato di etile con l'acido solfidrico a 150 °C .



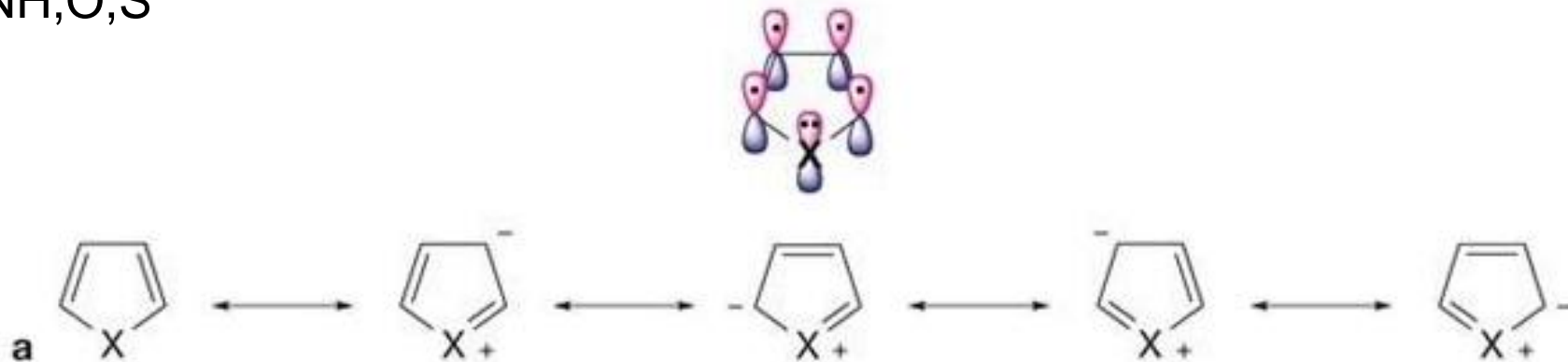
Industrialmente si può sintetizzare dal butadiene con zolfo, ad alte temperature



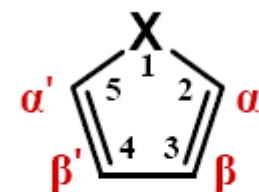
Reattività degli eterocicli pentatomici con un solo eteroatomo

Per spiegare le reattività relative del furano, tiofene e pirrolo e la loro selettività di attacco nelle differenti posizioni dell'anello si considerino le strutture limite di risonanza

X= NH,O,S



Quindi **La sostituzione elettrofila in α è favorita**



$X = O, S, NH$

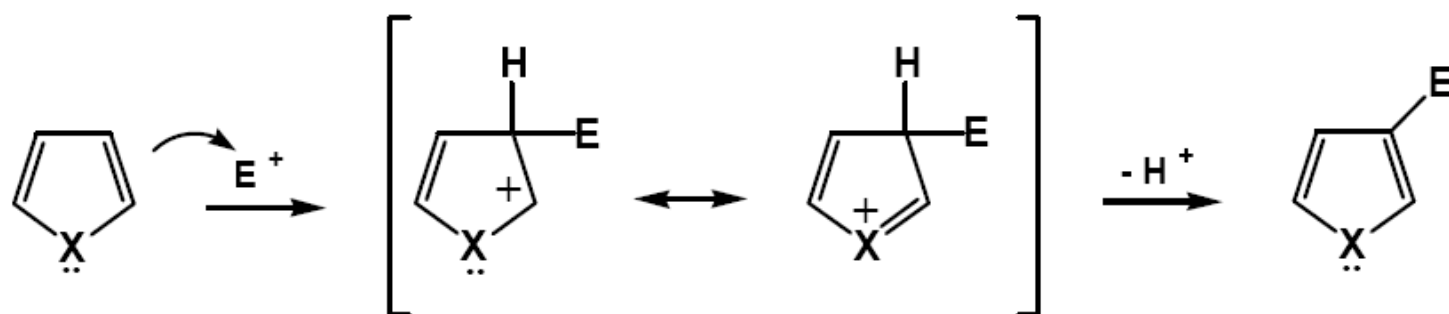
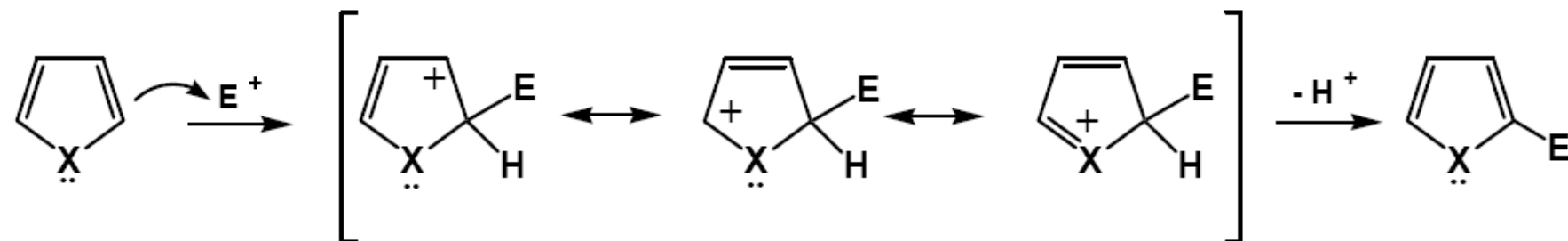
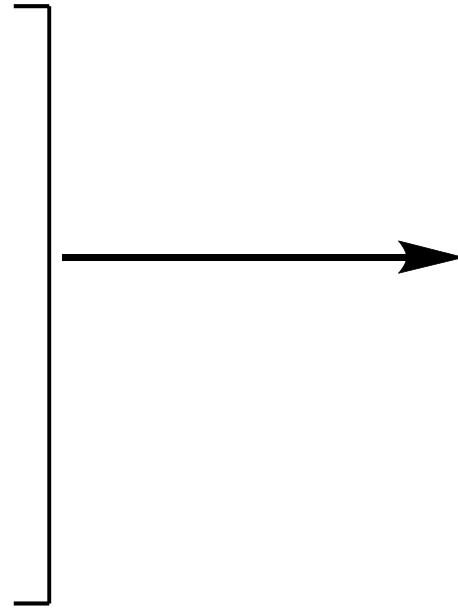


Tabella 4: Effetto orientante dei sostituenti in monoeterocicli aromatici pentatomici

<i>Posizione del sostituente</i>	<i>Furano</i>	<i>Pirrolo</i>	<i>Tiofene</i>
Sostituente elettron-donatore in α	α'	α'	α' o β negli alogenotiofeni ed altri
Sostituente elettron-donatore in β	α	α	$\alpha+\alpha'$
Sostituente elettron-attrattore in α	α'	β'	$\alpha'+\beta'$
Sostituente elettron-attrattore in β	α'	α'	α'

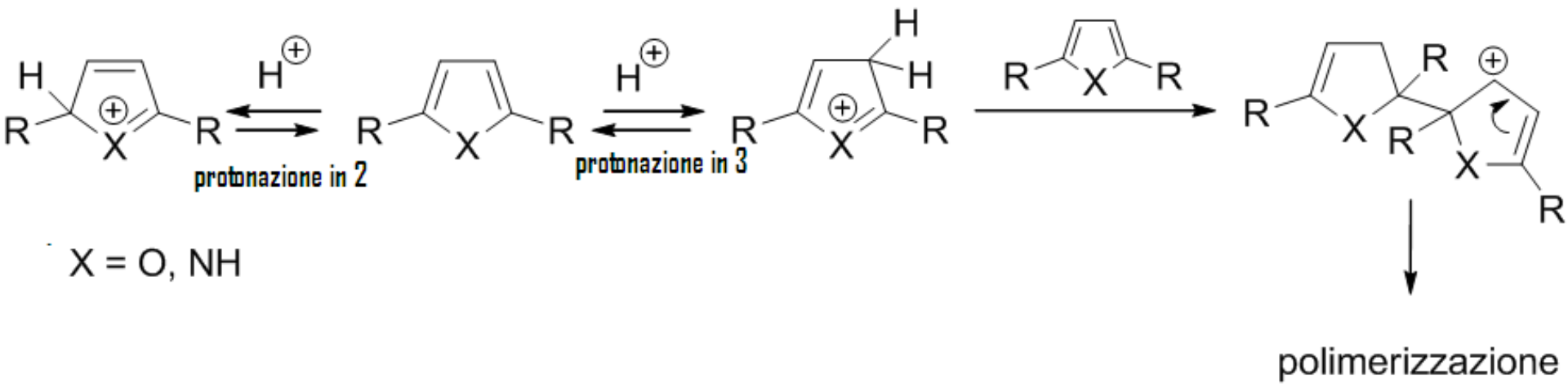
Reazioni

- Protonazione (sensibilità agli acidi del furano e del pirrolo)
- Nitrazione
- Solfonazione
- Alogenazione
- Alchilazione
- Acilazione
- Nitrosazione
- Copulazione
- Riduzione
- Ossidazione
- Reimer-Tiemann (per pirrolo)



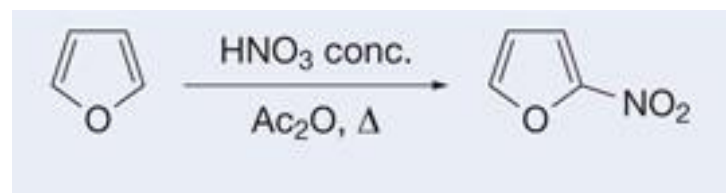
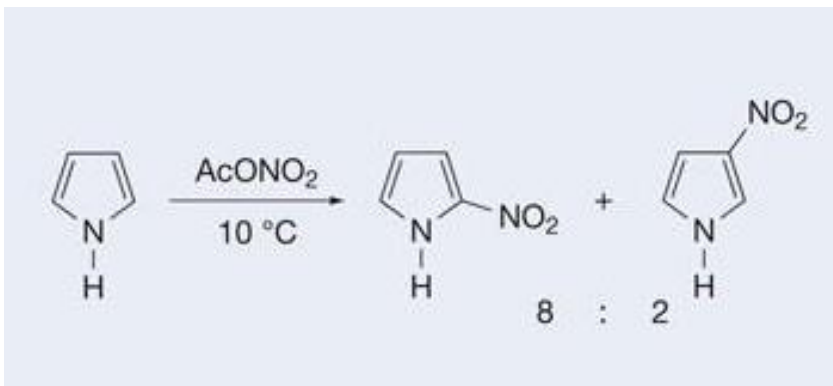
SE aromatiche

Protonazione del furano e del pirrolo:

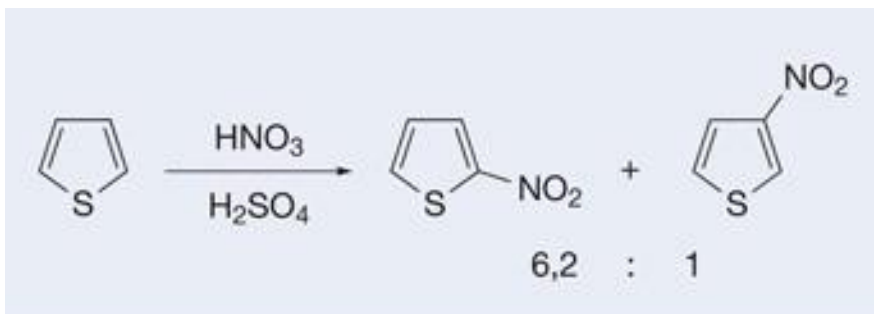


A causa dell' instabilità del **pirrolo** e del **furano** in presenza di acidi protici, la nitratura e la solfonazione si effettuano in condizioni blande

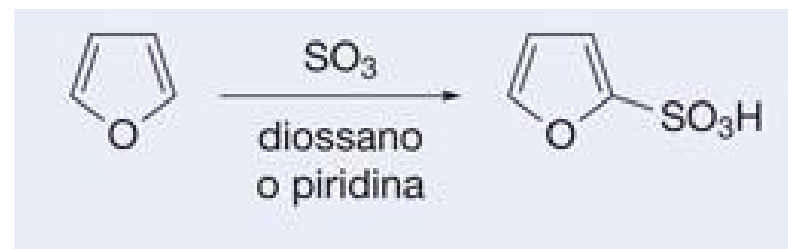
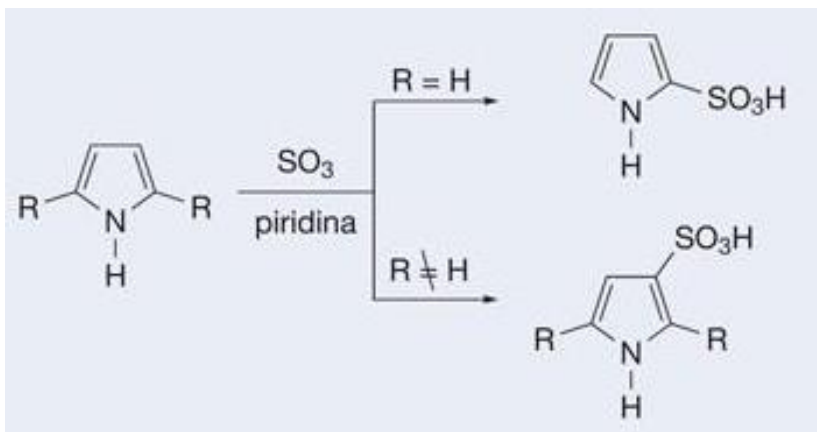
Nitratura del pirrolo e furano: con miscela acetone-nitrica



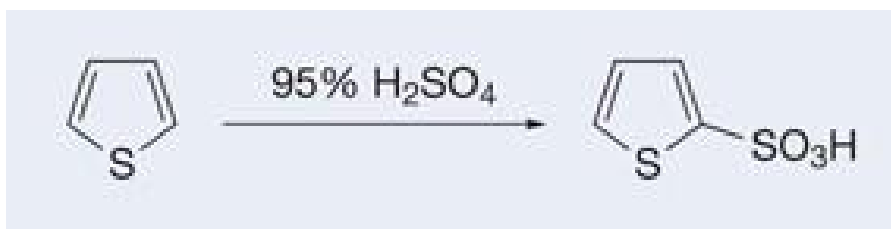
Nitratura del tiofene: avviene normalmente con miscela solfonitrica, perché il tiofene non è sensibile agli acidi



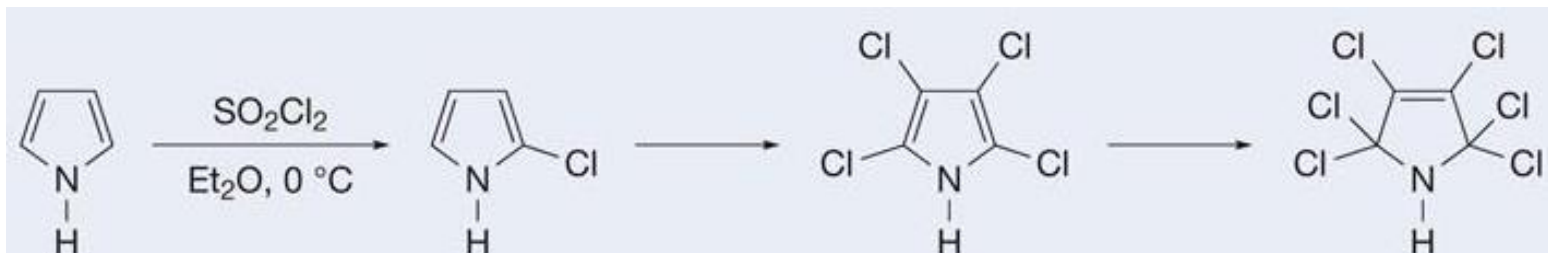
Solfonazione del pirrolo e del furano: con l'addotto SO_3 –piridina o SO_3 -diossano



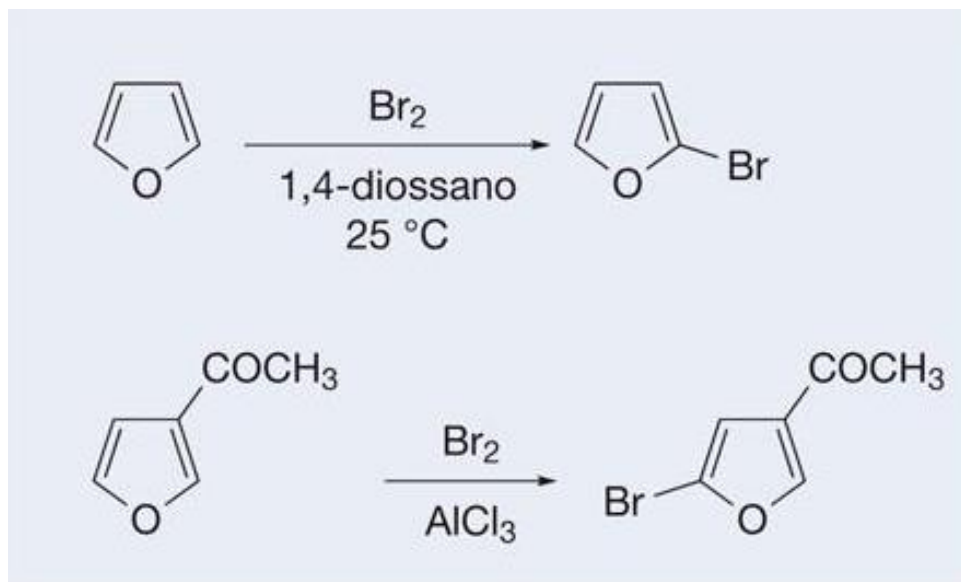
Solfonazione del tiofene: avviene normalmente come nel benzene



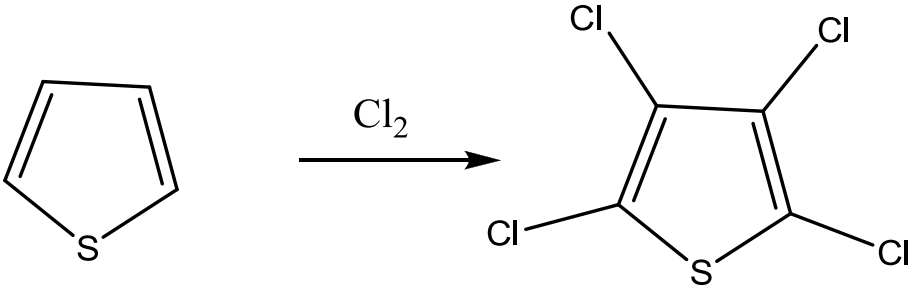
Alogenazione del pirrolo: con SO_2Cl_2 in tutte le posizioni libere



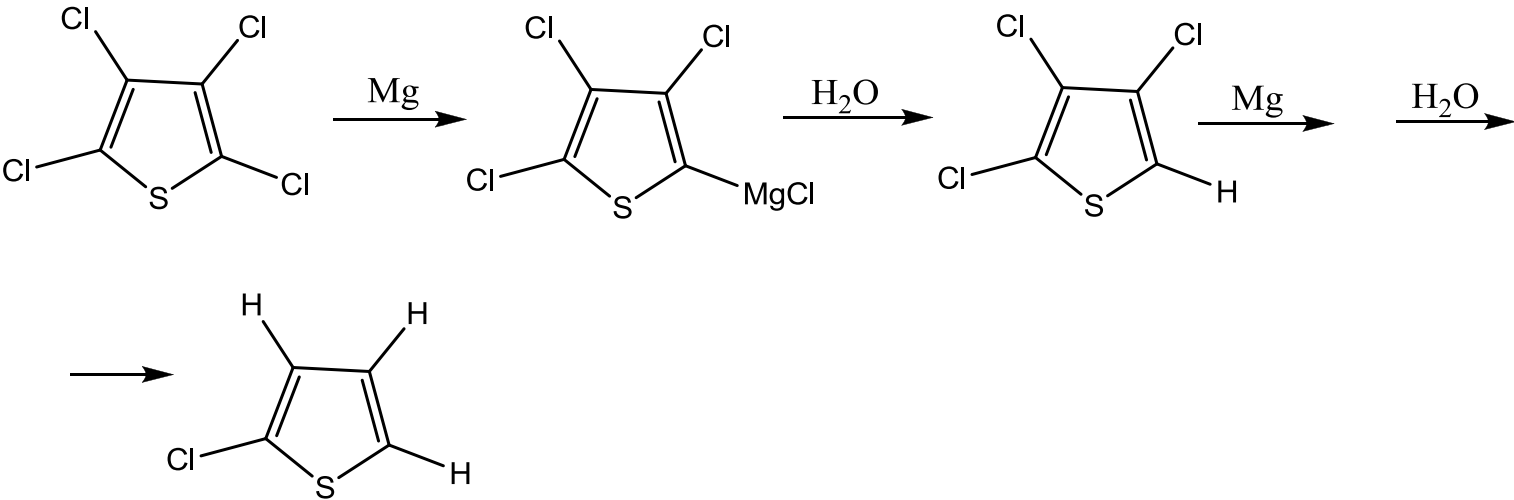
Alogenazione del furano: porta a miscele di prodotti. Diventa selettiva, operando a basse temperature o in presenza di gruppi elettronattrattori



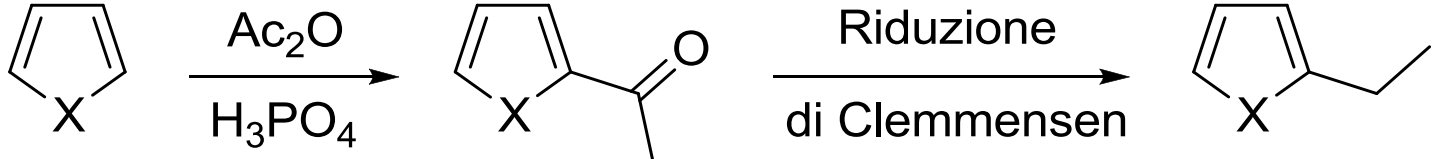
Alogenazione del tiofene: avviene senza bisogno di catalizzatori, solo in presenza di X_2 . Si ha polialogenazione.



Per ottenere il prodotto monoalogenato, si parte dal tiofene tetralogenato e lo si fa reagire con Mg in etere.

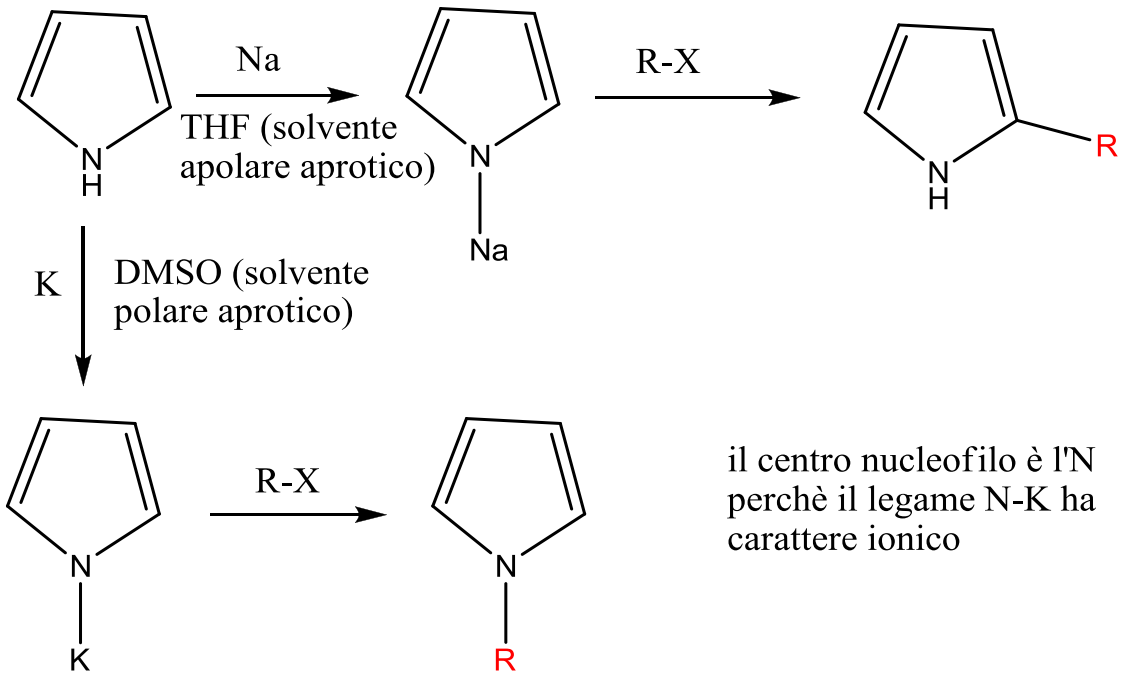


Alchilazione del tiofene e del furano:



X = O, S

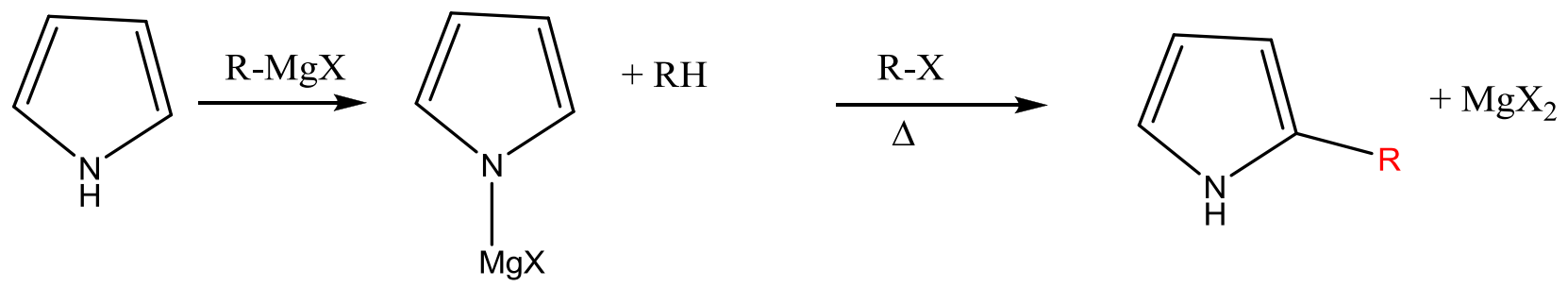
Alchilazione del pirrolo: può avvenire sia in α che all'N



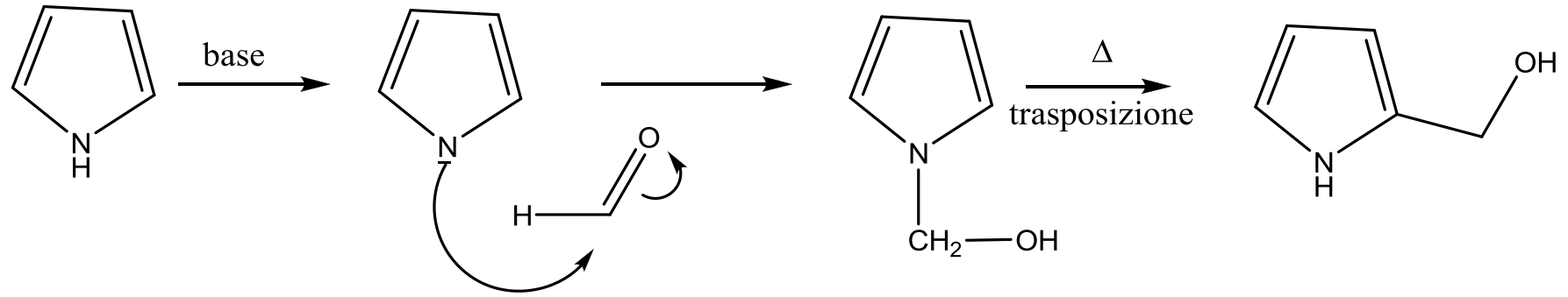
il centro nucleofilo è il C in α ,
poichè il legame che si forma
N-Na ha carattere covalente

il centro nucleofilo è l'N
perchè il legame N-K ha
carattere ionico

La metallazione può avvenire anche con R-MgX

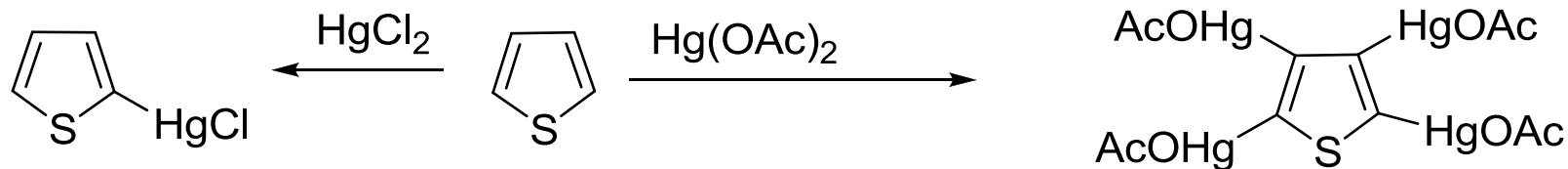


L'alchilazione diretta sull'N si può avere per reazione tra il pirrolo e composti carbonilici reattivi. Per riscaldamento si ha trasposizione il gruppo alchilico si sposta sul C α del pirrolo

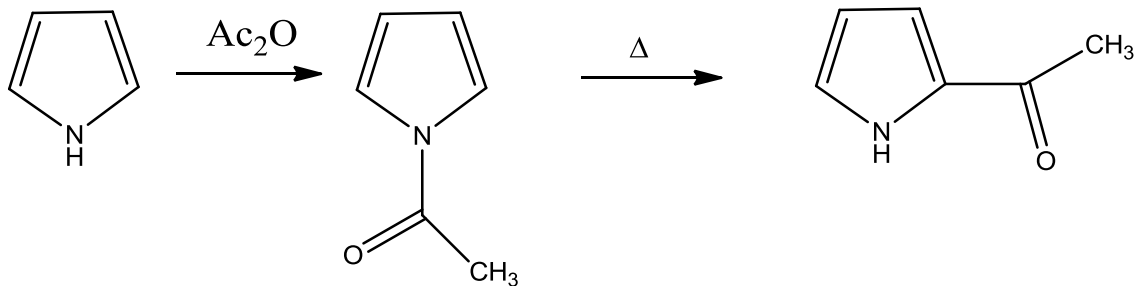


Anche il tiofene e il furano possono subire metallazione, in posizione 2 con C_4H_9Li (BuLi)

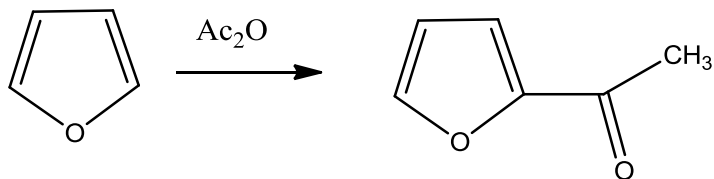
Un altro esempio di metallazione è la mercuriazione



Acilazione del pirrolo: avviene direttamente all'N. Per riscaldamento si ha trasposizione in α



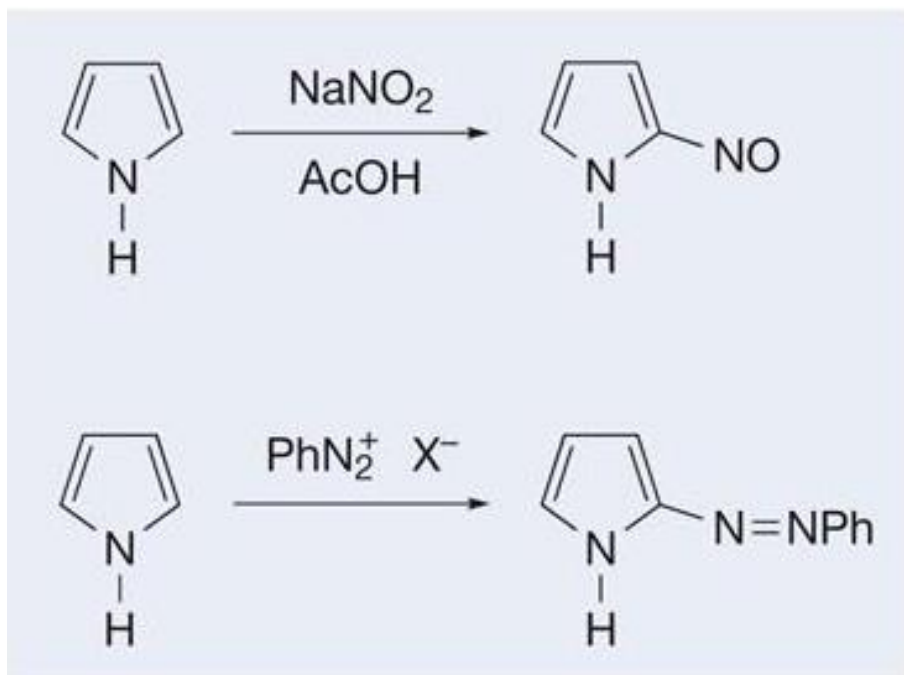
Acilazione del furano: si effettua con anidride acetica (Ac_2O)



Acilazione del tiofene: si effettua con i metodi classici (Friedel Crafts)

Nitrosazione e Copulazione del pirrolo: con NO^+ e $\text{Ar-N}\equiv\text{N}$

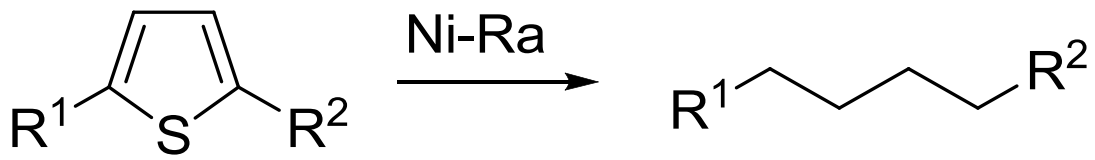
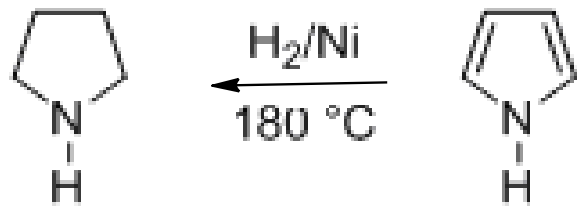
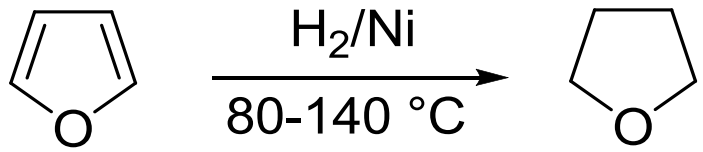
L'attivazione dei pentatomici aromatici è tale che questi eterocicli possono subire anche l'attacco di elettrofili debolissimi, così come i sistemi benzenici con sostituenti fortemente attivanti.



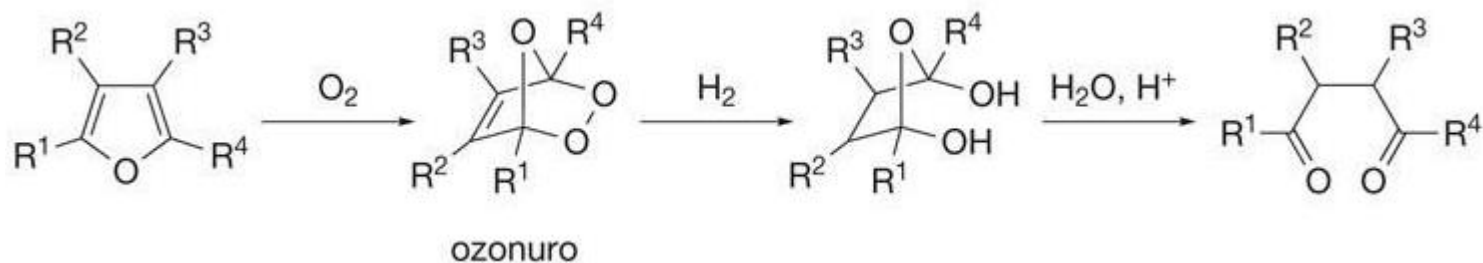
Copulazione del furano e del tiofene:

- Il furano non forma l'azoderivato, ma una miscela di fenil derivati
- Il tiofene subisce la copulazione solamente se opportunamente attivato da gruppi elettron-donatori diversamente sostituiti

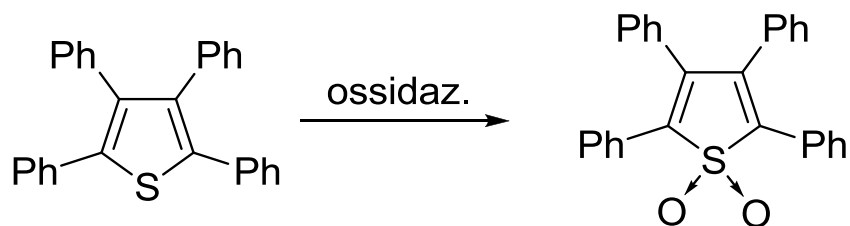
Riduzione del furano, del tiofene e del pirrolo



Ossidazione del furano:



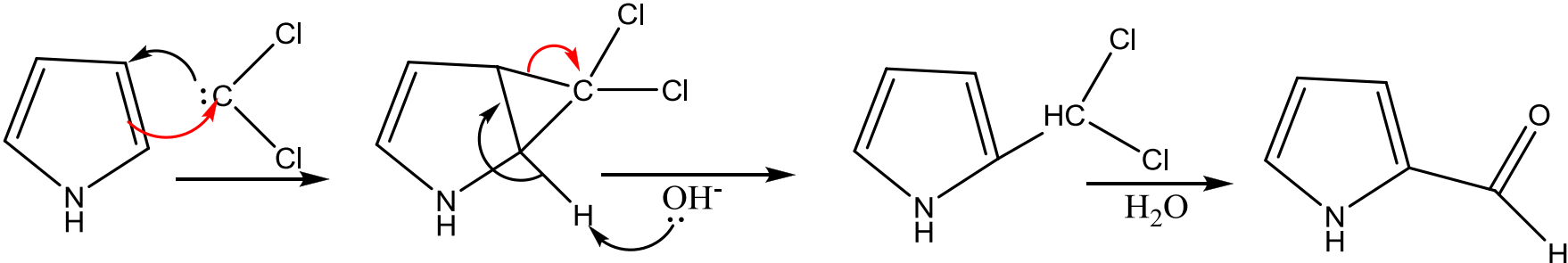
Ossidazione del tiofene:



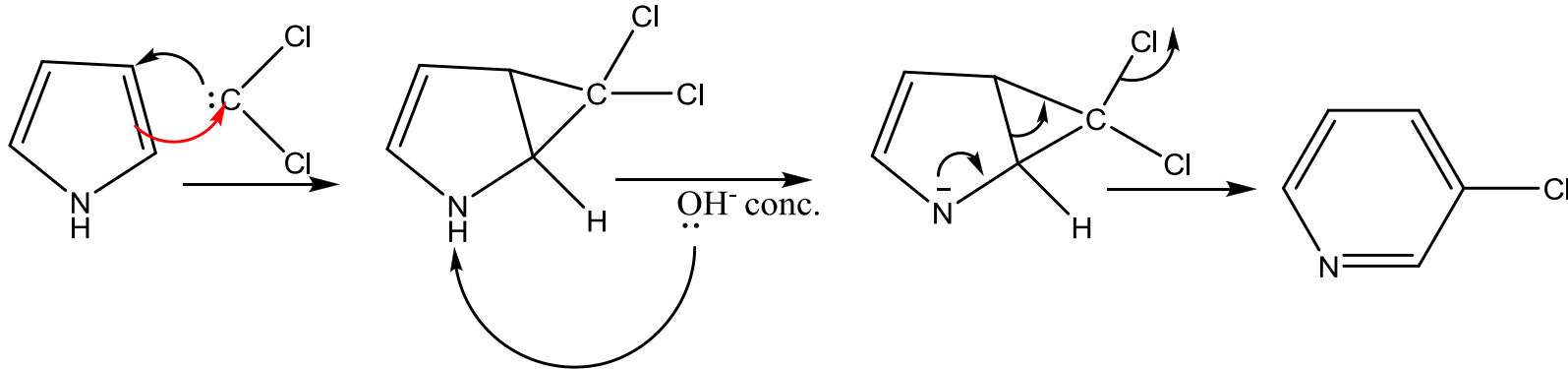
Ossidazione del pirrolo:

subisce reazioni di ossidazione demolitiva

Reimer-Tiemann (del pirrolo) : dà la 2-pirroloaldeide

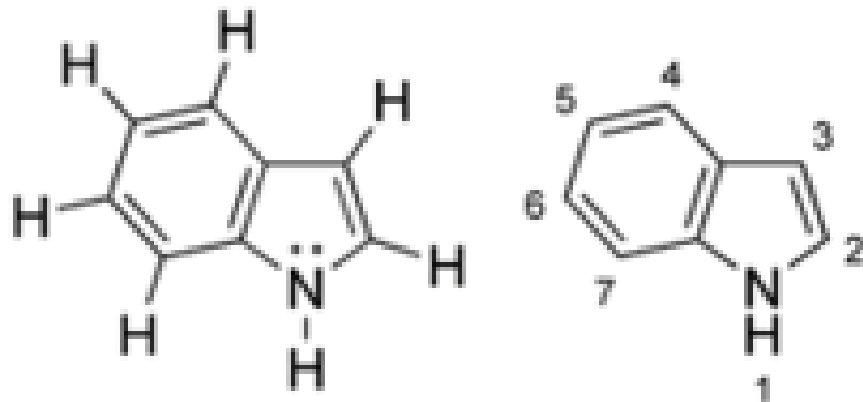


Con OH^- in eccesso (conc.):



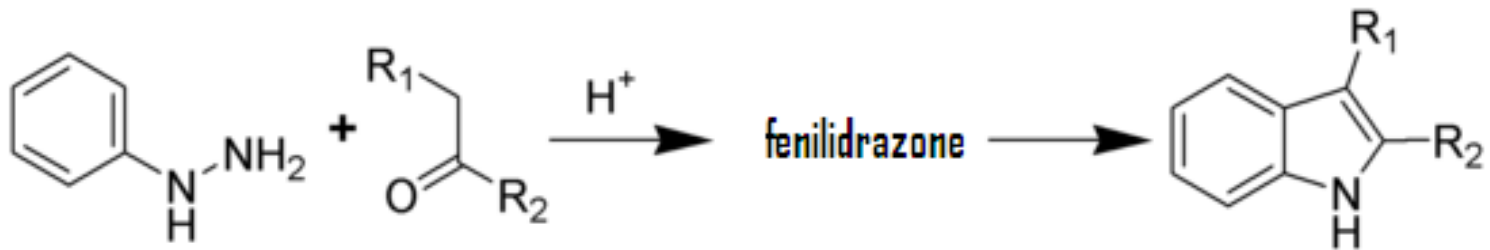
Eterocicli pentatomici benzocondensati contenenti un solo eteroatomo

INDOLO: eterociclo con un anello benzenico fuso sul legame 2,3 del pirrolo.

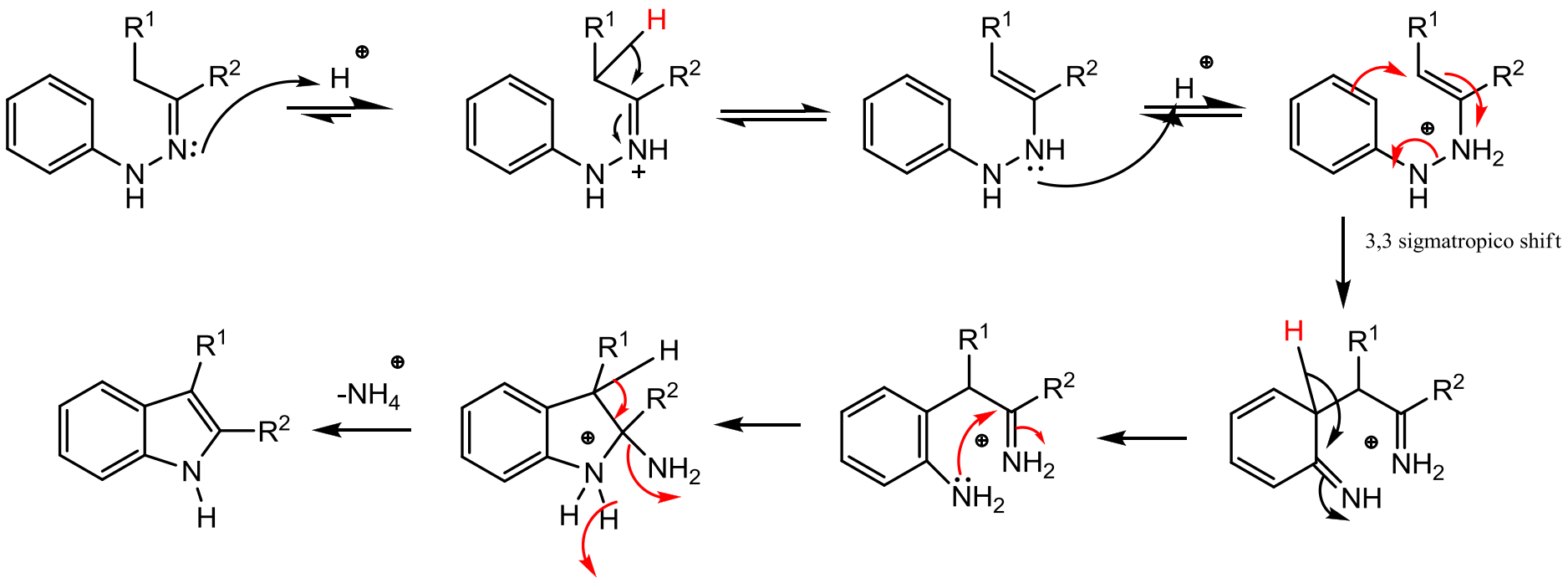


Sintesi dell'indolo:

- **Sintesi di Fischer** : ciclizzazione di idrazoni chetometilenici per riscaldamento, con catalizzatori acidi

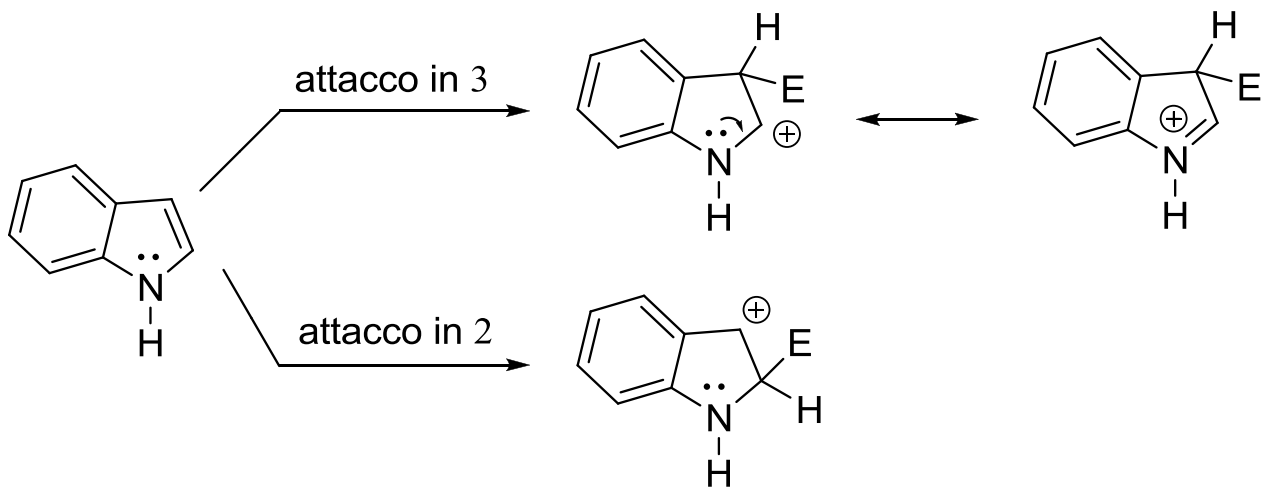


Meccanismo

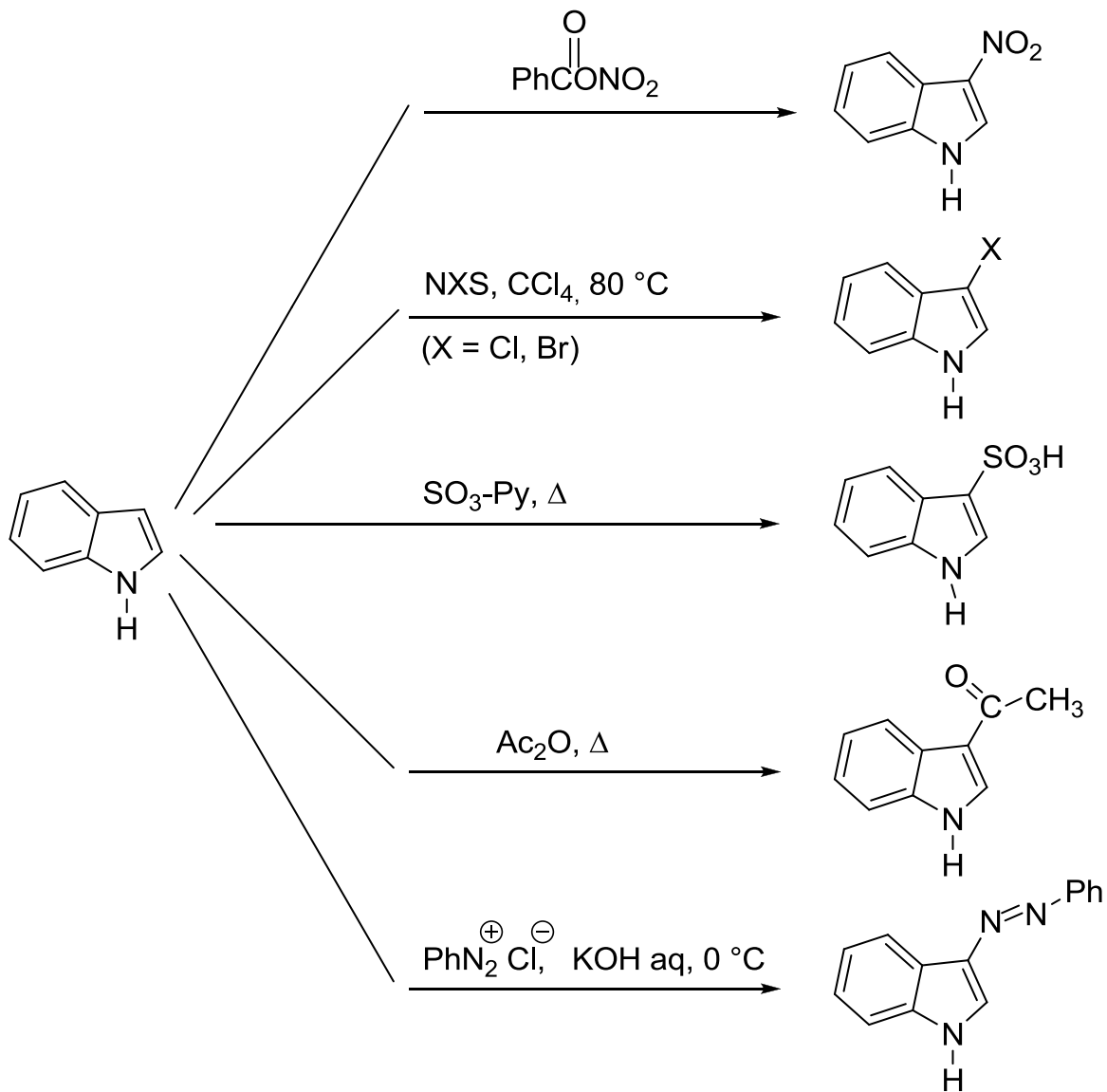


Reattività

Subisce SE sull'anello pirrolico piuttosto che sull'anello benzenico, in posizione 3.



Reazioni di SE aromatica

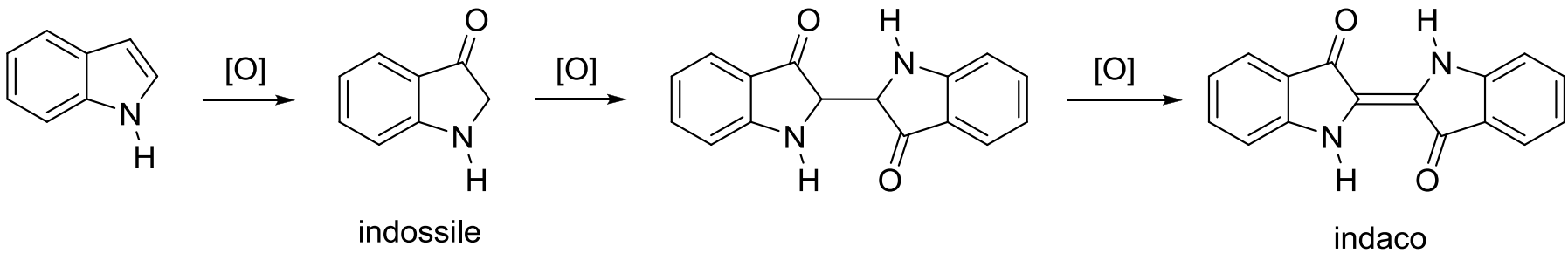


Metallazione:

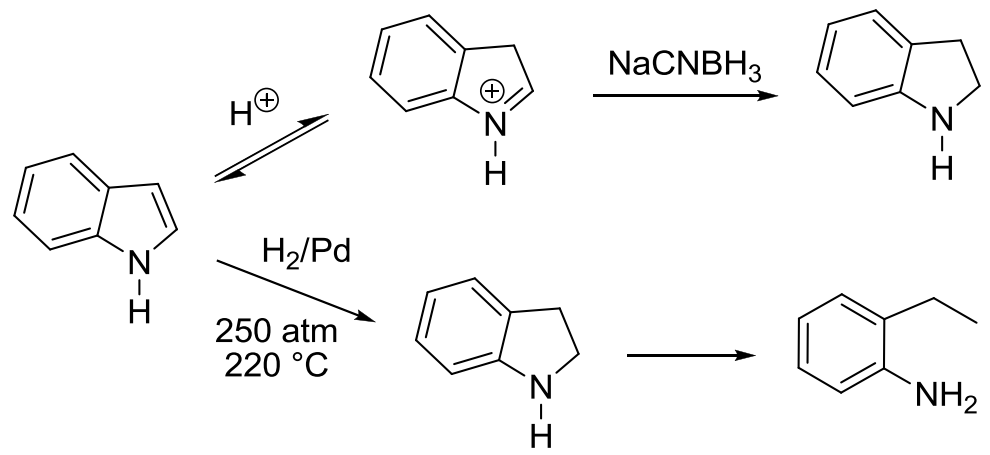
L'**indolo** tende a reagire:

- all'N con i sali di Na e di K, più ionici, specialmente in solventi polari aprotici;
- preferenzialmente, in posizione 3 con i sali di Mg.
- in posizione 2 con il Li

Ossidazione:

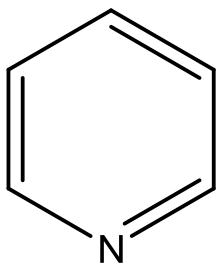


Riduzione :

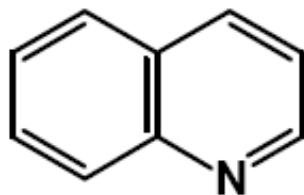


SISTEMI ELETTRONPOVERI:

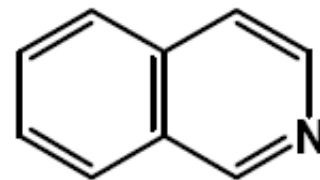
ETEROCICLI ESATOMICI con un solo eteroatomo neutro



piridina



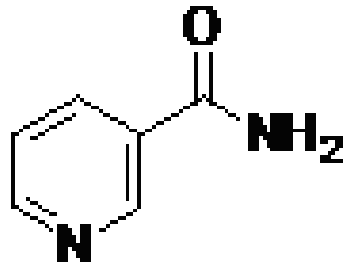
chinolina



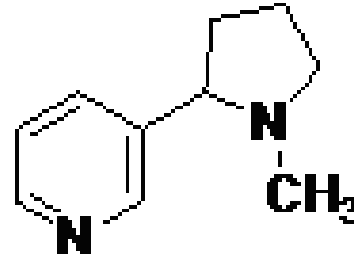
isochinolina

La piridina è uno fra gli eterocicli aromatici più noti ed abbondanti in natura.

Esempi dell'anello piridinico in natura:



1
Nicotinamide



3
Nicotina
presente fra gli alcaloidi del tabacco.

Sintesi della piridina

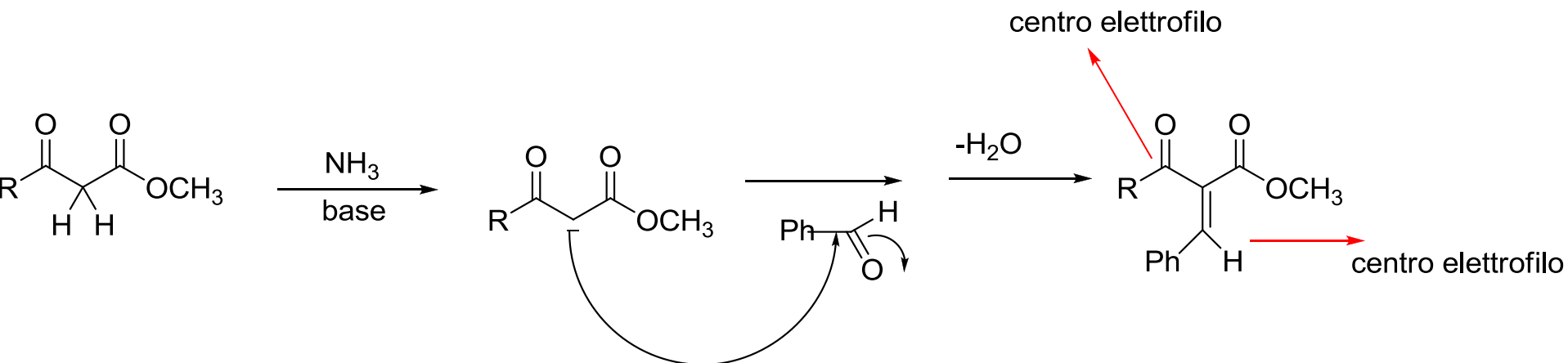
- Sintesi di Hantzsch
- Sintesi di Guareschi

Sintesi di Hantzsch: 1,3 dicarbonile x2 +aldeide+ NH₃

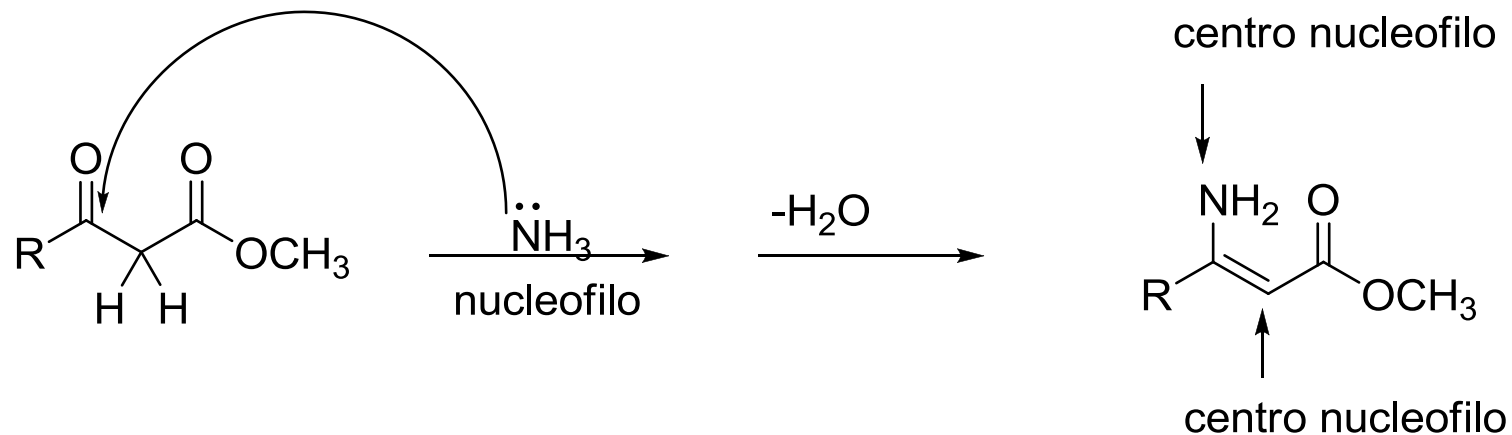
La reazione si svolge in 3 fasi:

- 1) Reazione tra aldeide e composto 1,3 dicarbonilico
- 2) Reazione tra NH₃ (nucleofilo) e composto 1,3 dicarbonilico
- 3) Combinazione tra le due molecole ottenute

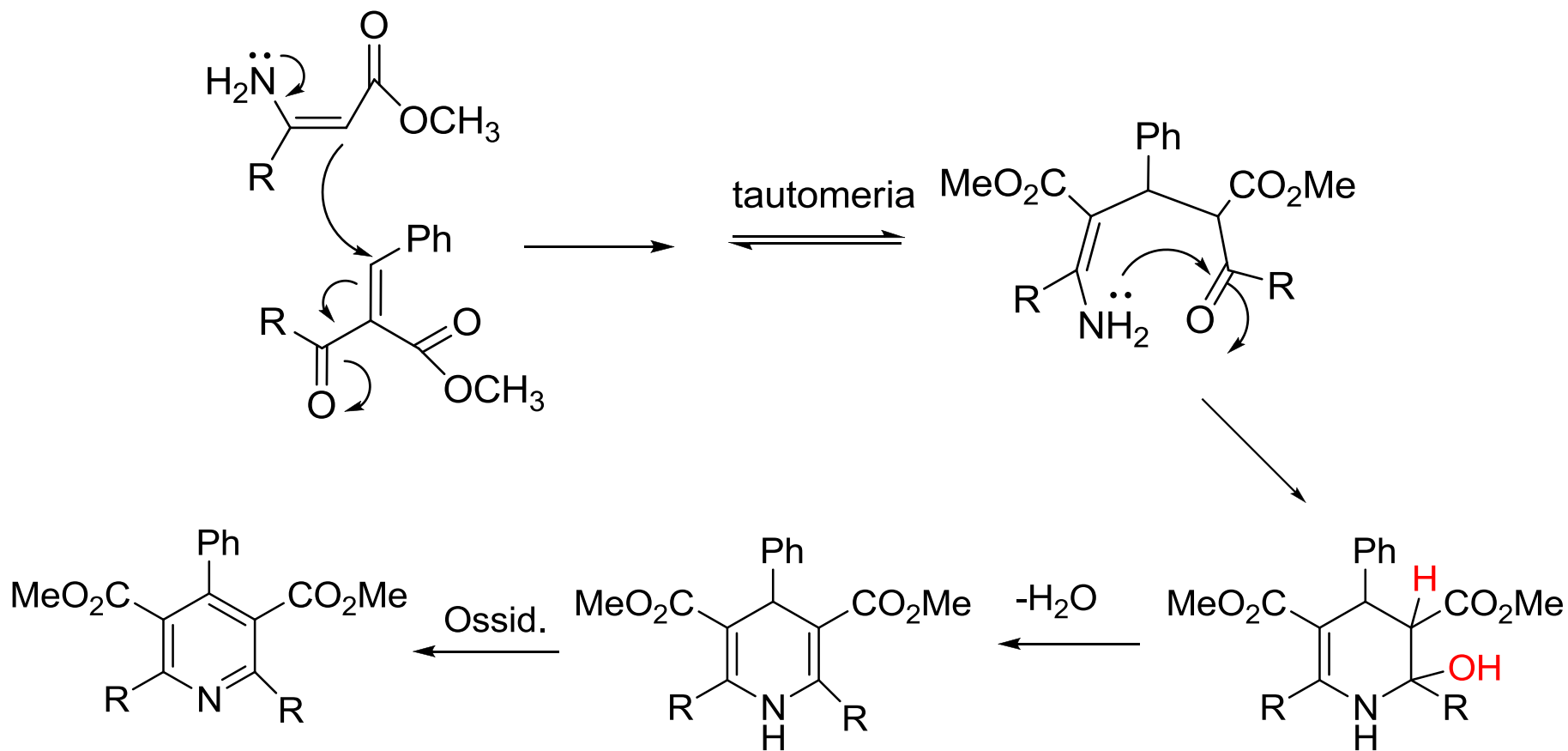
1) Reazione tra aldeide e composto 1,3 dicarbonilico



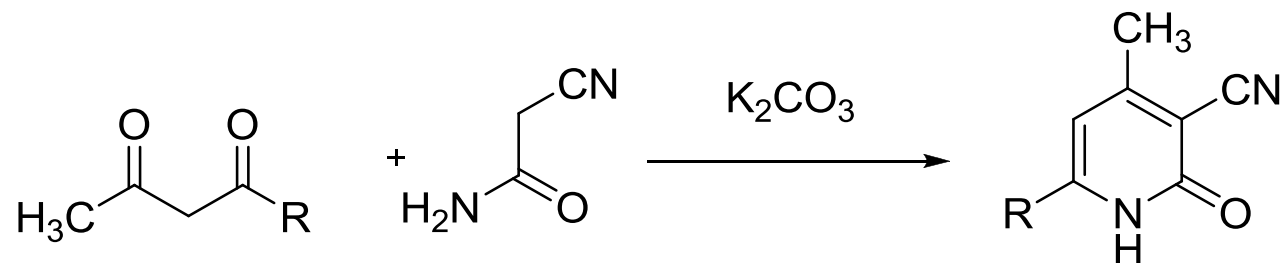
2) Reazione tra NH_3 (nucleofilo) e composto 1,3 dicarbonilico



3) Combinazione tra le due molecole ottenute

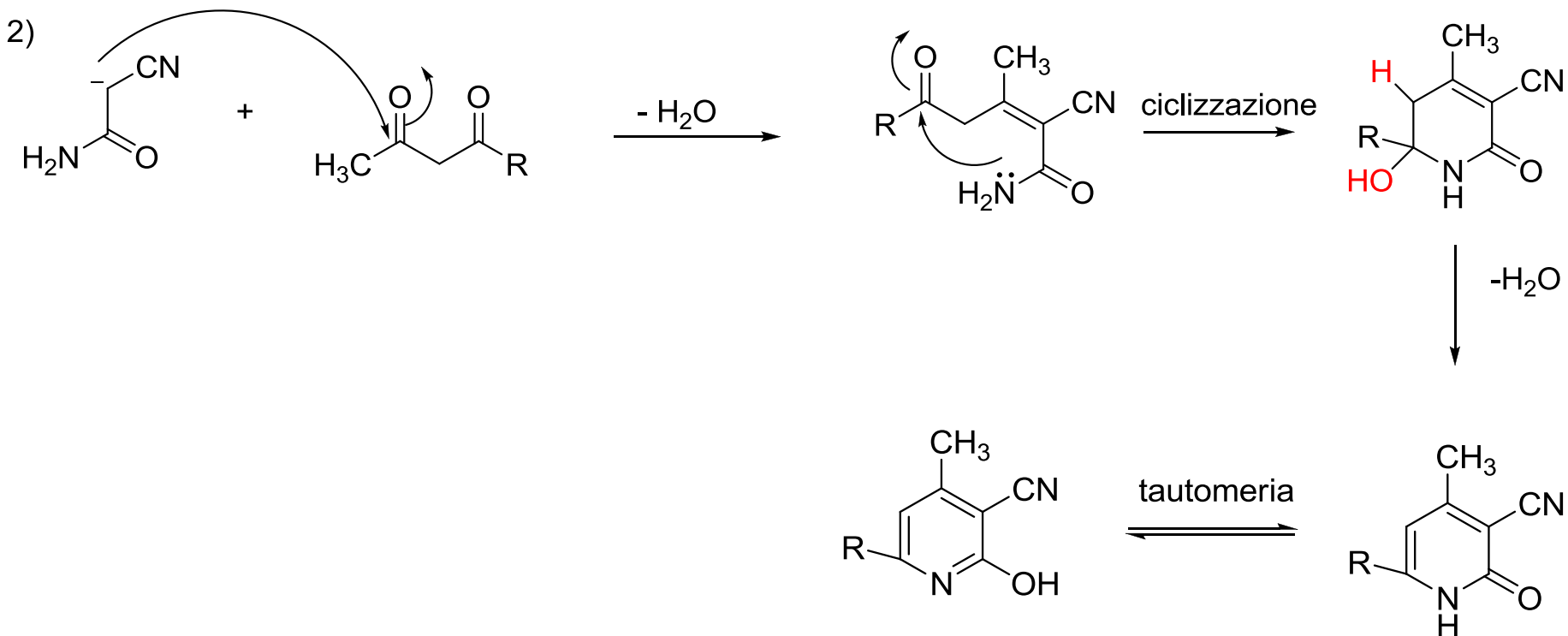
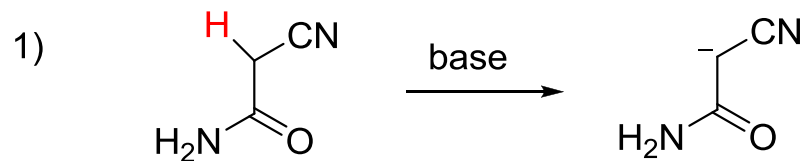


Sintesi di Guareschi: cianoacetammide + 1,3 dicarbonile



Avviene in 2 tempi.

Meccanismo:



Reattività

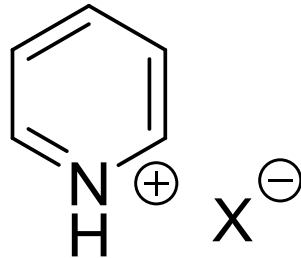
La piridina e i suoi derivati reagiscono con:

- acidi ed elettrofili (all' N), elettrofili (al C anulare, SE aromatica),
- nucleofili (al C anulare, SNaromatica)

Reazioni all'N (come base e nucleofilo)

- Protonazione
- Complessazione
- Acilazione e alchilazione: formazione di composti quaternari
- Formazione di N-Ossidi

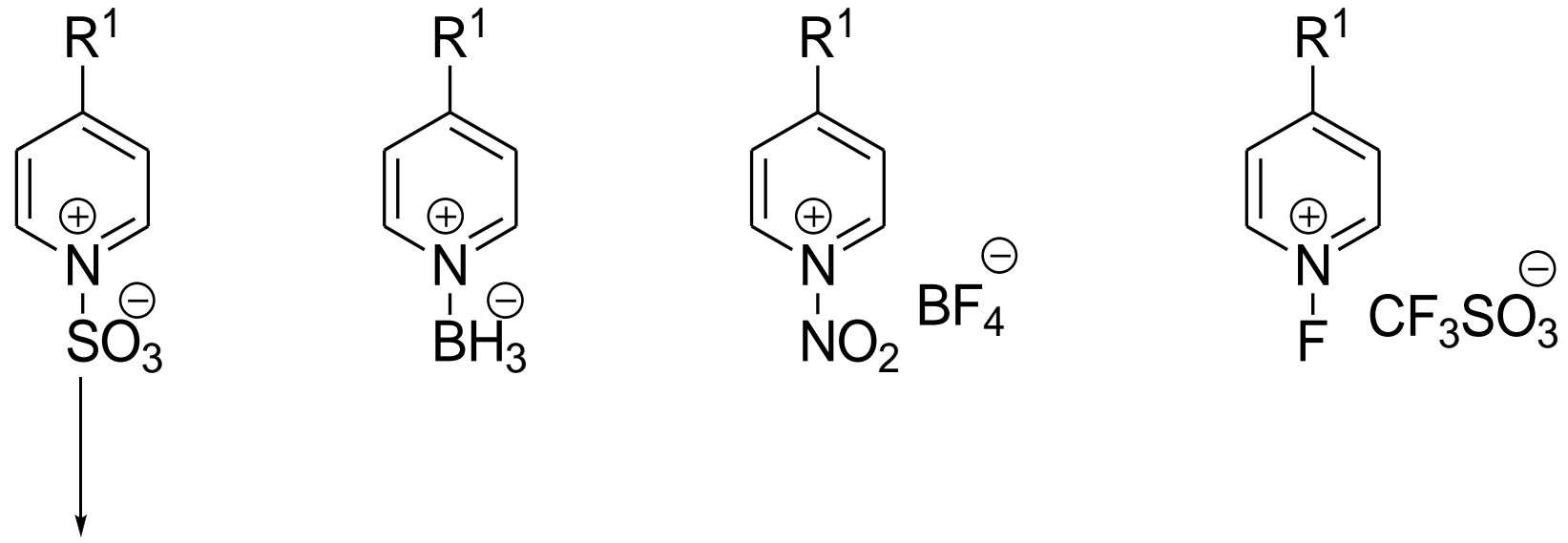
Protonazione:



Sali di piridinio

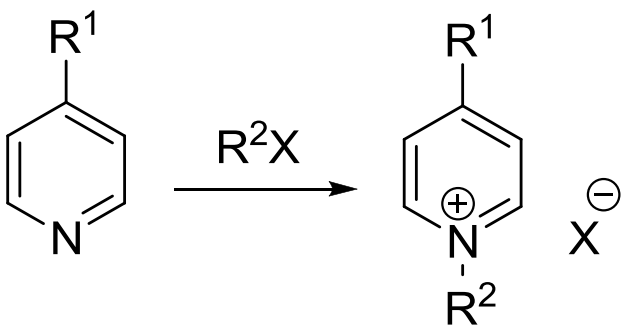
La basicità aumenta o diminuisce in funzione dei gruppi legati all'anello (elettronattrattori o elettrondonatori)

Complessazione:

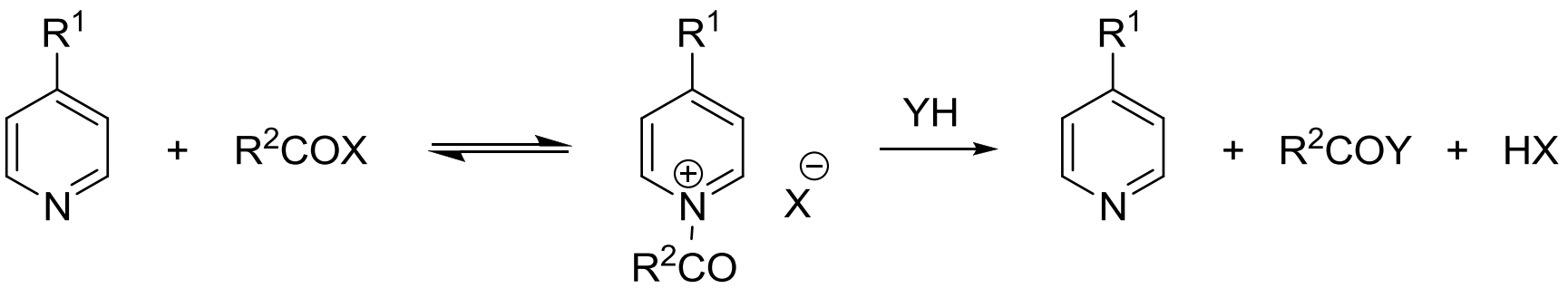


usato nella solfonazione del pirrolo e del furano

Alchilazione e acilazione

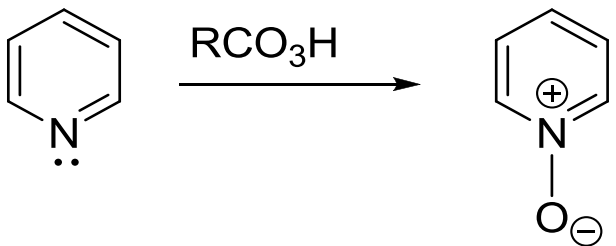


acilazione

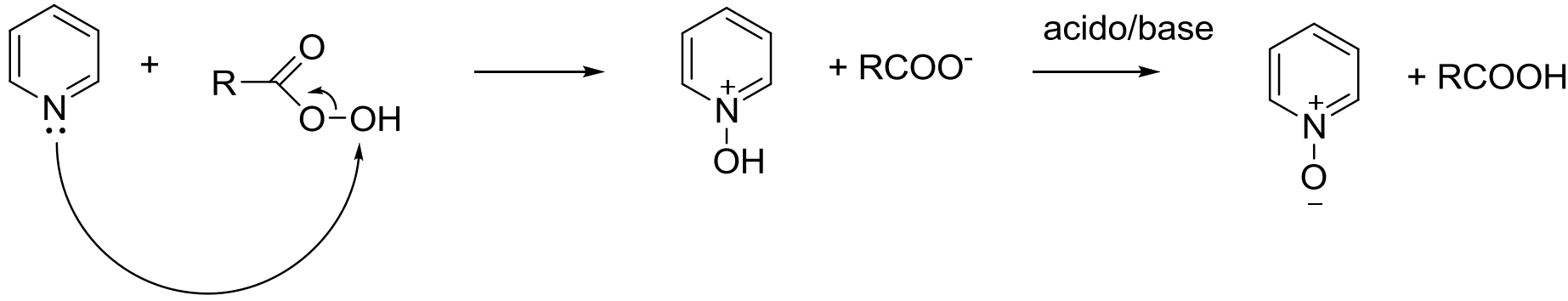


funge da agente acilante

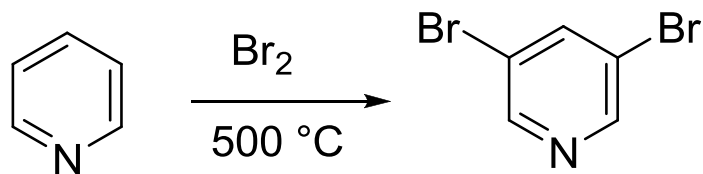
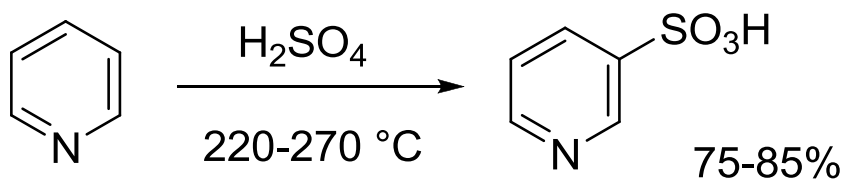
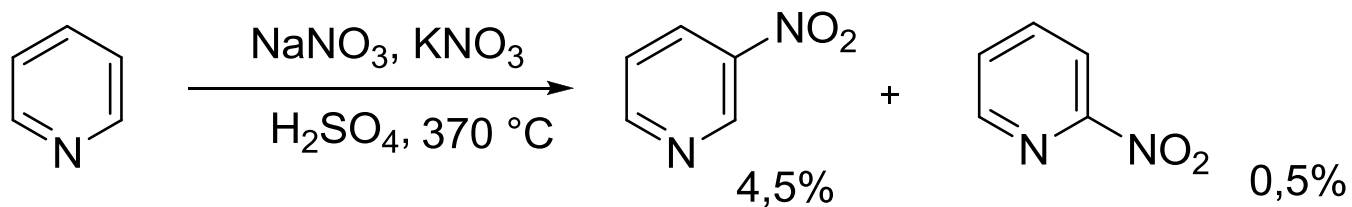
Formazione di N-Ossidi



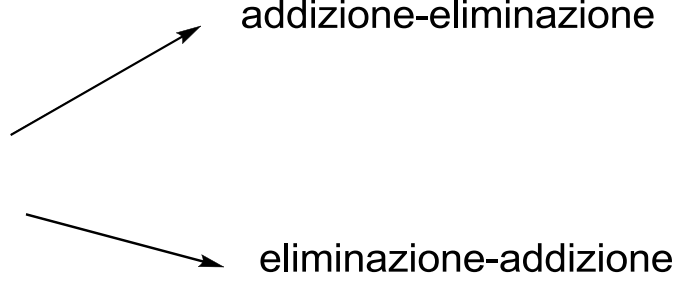
Meccanismo:



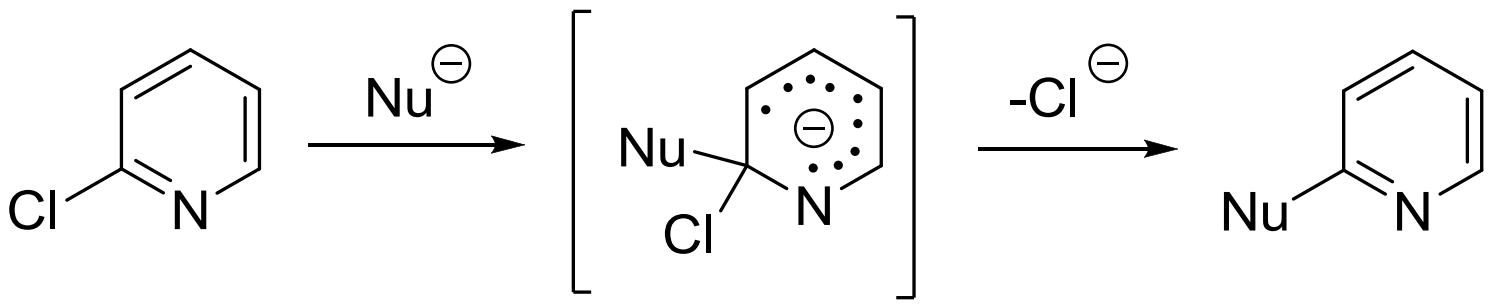
Esempi SE aromatica



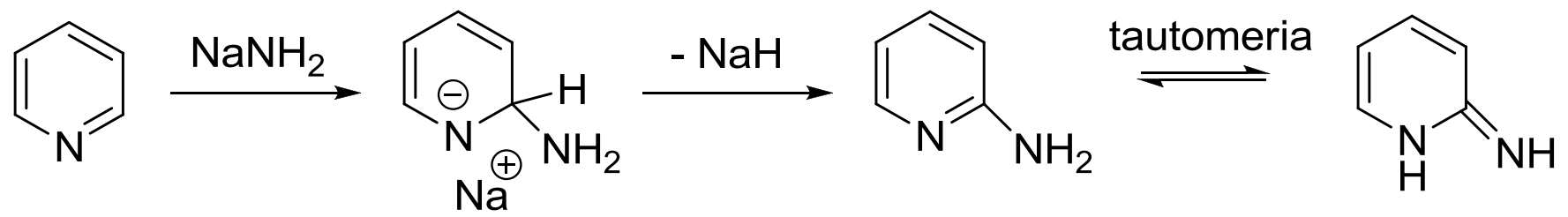
Sostituzione nucleofila sull'anello



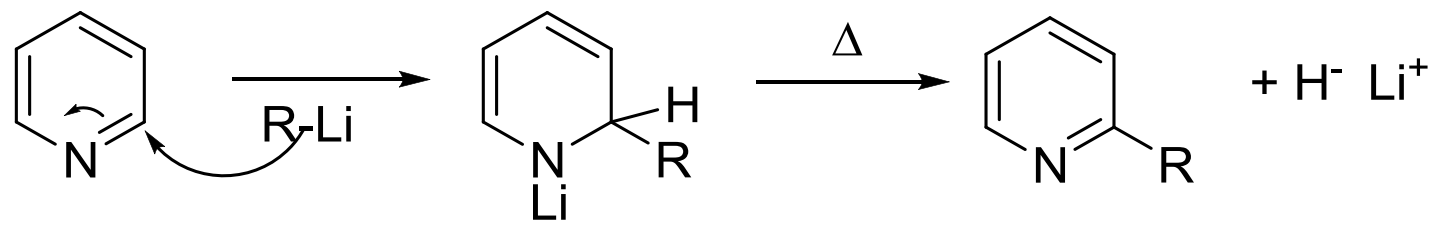
meccanismo dell'addizione-eliminazione: in posizione 2 e 4



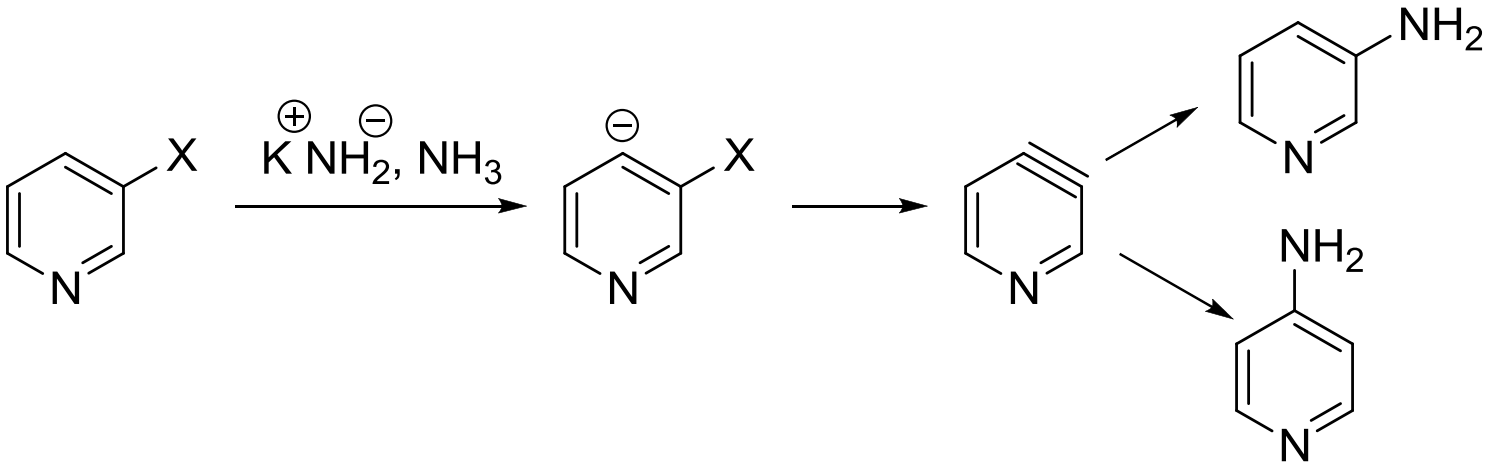
La reazione di Chichibabin



Attraverso $\text{S}_{\text{N}}2$, per litiazione diretta con reagenti organo-litio, le piridine possono essere alchilate o arilate in posizione 2.

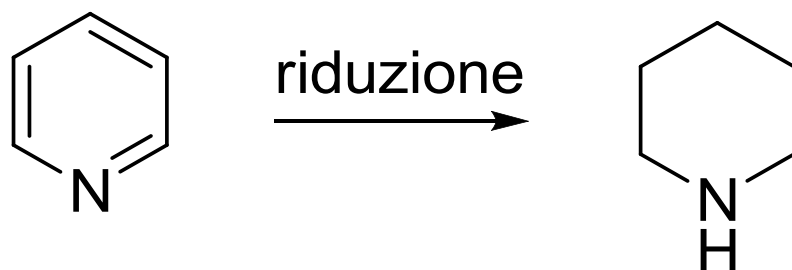


Meccanismo eliminazione-addizione



Riduzione e ossidazione della piridina

La **riduzione** porta a **piperidine**



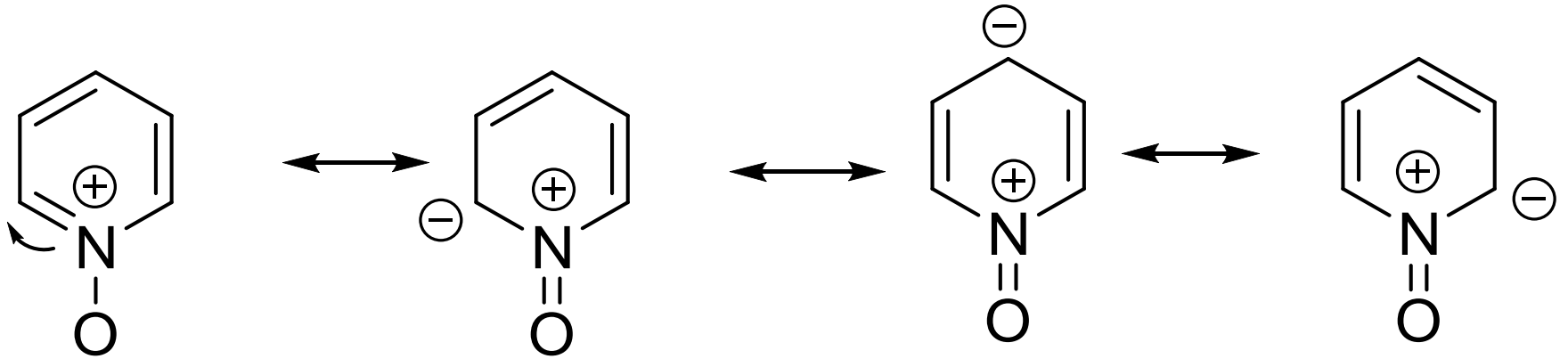
L'**ossidazione** avviene con estrema difficoltà e, solo, in ambiente basico

Derivati della piridina

- *N*-Ossidi di piridina
- Alogeno piridine
- Idrossipiridine
- Amminopiridine
- Alchil ed alchenil piridine
- Acidi piridincarbossilici

N-Ossidi

Gli **N-ossidi** mostrano principalmente una certa reattività verso gli elettrofili in particolare nelle **posizioni 2 e 4**.



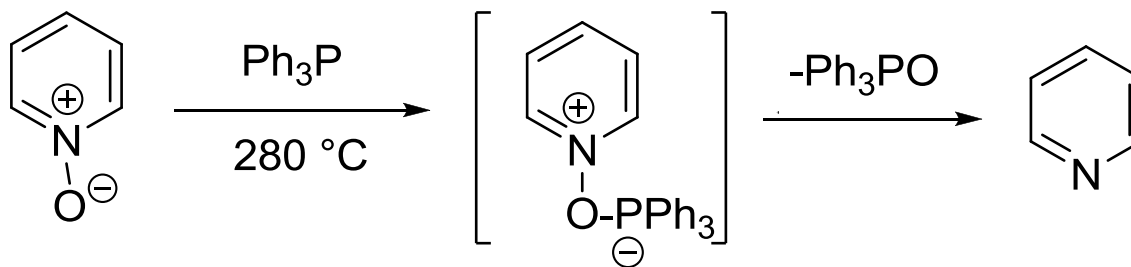
Reazioni di SE degli N- OSSIDI

- Nitrazione: in 4 (HNO_3 e H_2SO_4)
- Alogenazione: in 2 (Br_2 e HgSO_4)
- Acilazione: all'N (Ac_2O)
- Alchilazione: all'N (R-X)
- Solfonazione: prima all'N (SO_3), poi traspone in 3

VANTAGGIO

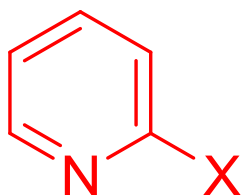
Gli *N*-ossidi vengono impiegati a causa delle limitazioni della SE sulla piridina, specialmente per preparare i derivati 4-sostituiti

Dopo aver effettuato la SE (es. nitratura) vengono deossigenati per reazione con agenti ossofilici, quali i composti del fosforo (Ph_3P).

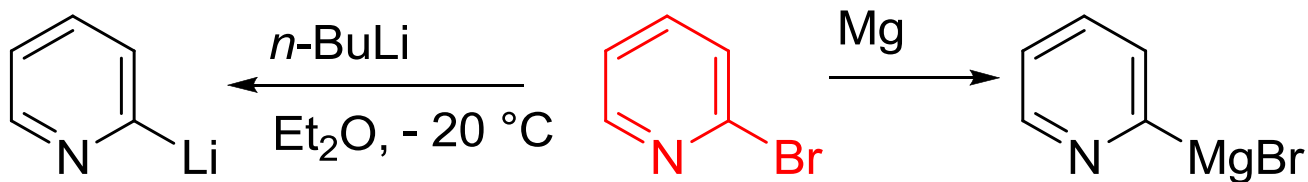


Alogeno piridine

Le piridine alogenate sono intermedi di sintesi molto versatili, che si possono preparare per sostituzione elettrofila della piridina

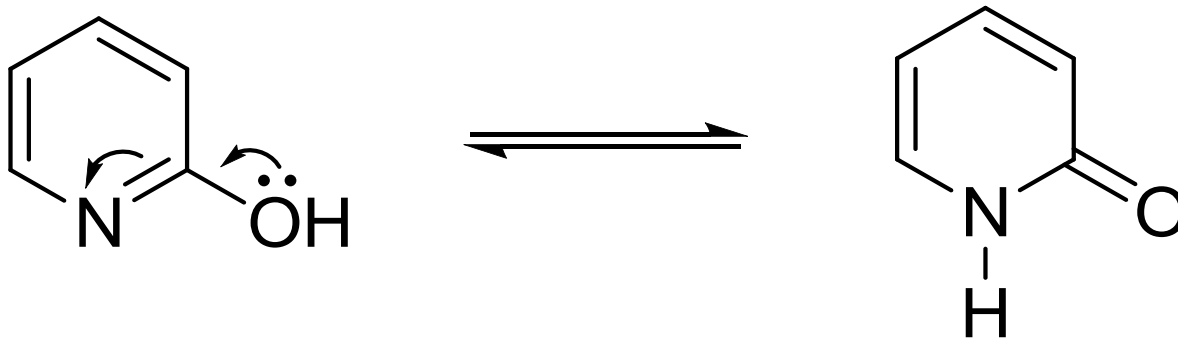


Subiscono reazioni di SN e reazione di metallazione



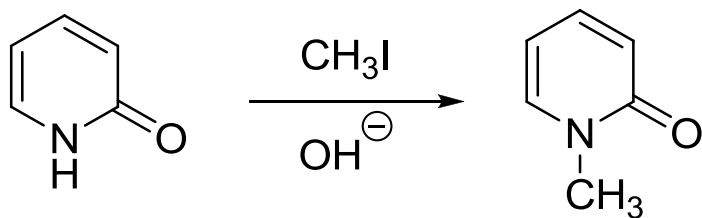
Idrossipiridine

La 2- e la 4-idrossipiridina esistono in soluzione nella forma tautomera piridonica.

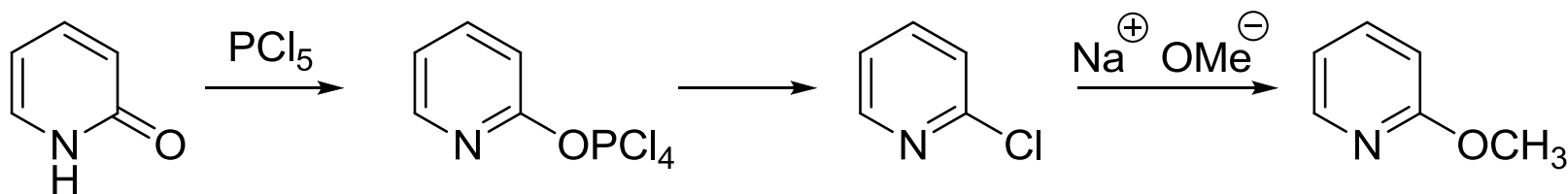


Il 2-piridone

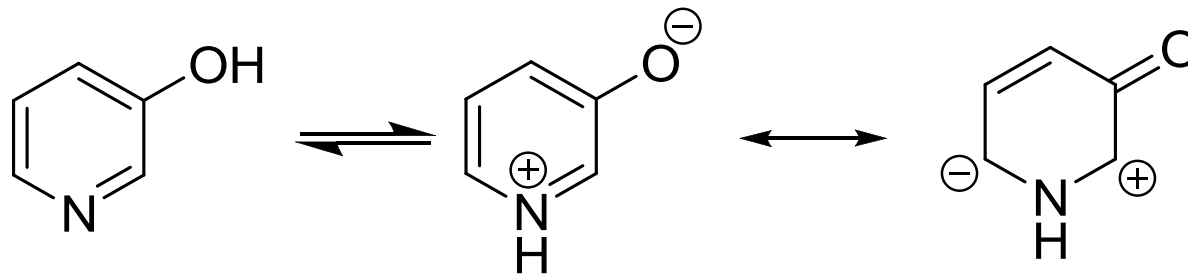
1) può essere metilato all'azoto con ioduro di metile



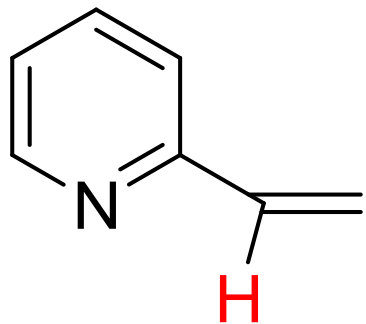
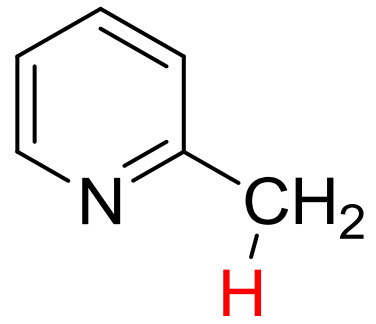
2) può essere convertito in 2-metossipiridina attraverso la 2-cloropiridina.



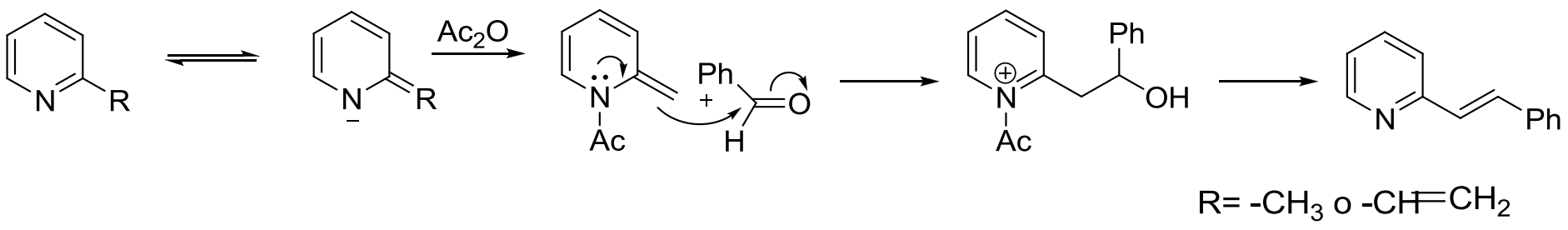
La 3-idrossipiridina non può esistere nella forma piridonica, ma in soluzione è presente in forma zwitterionica e pertanto si comporta come un 1,3- dipolo



Alchil e alchenil piridine



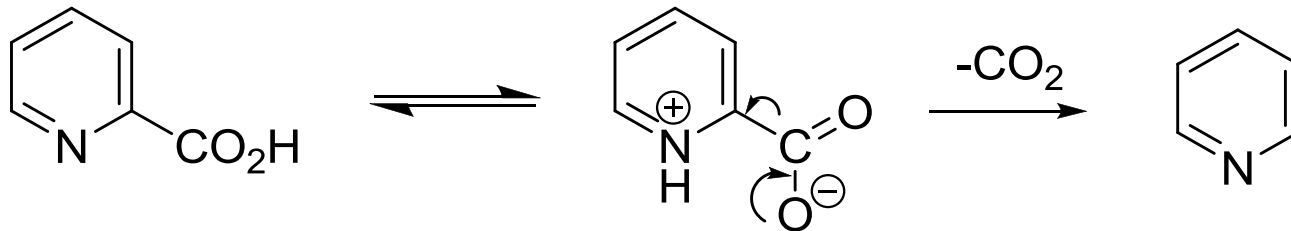
H acidi: danno alchilazione e acilazione (all’N), condensazione aldolica e addizione coniugata su R (carbanione)



Acidi piridincarbossilici

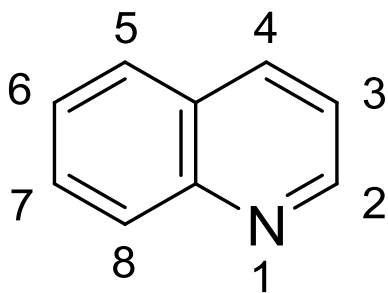
I tre acidi 2-, 3- e 4-piridincarbossilici conosciuti, rispettivamente, come acido picolinico, nicotinico e isonicotinico.

esistono principalmente sotto forma zwitterionica

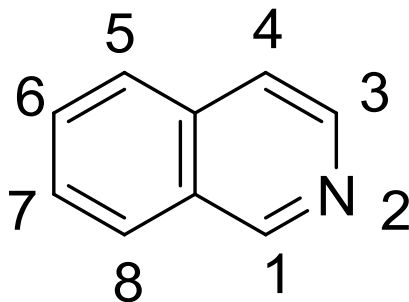


Eterocicli esatomici benzocondensati con un solo eteroatomo:

CHINOLINA e ISOCHINOLINA: sono derivati della piridina con un anello benzenico legato da un lato



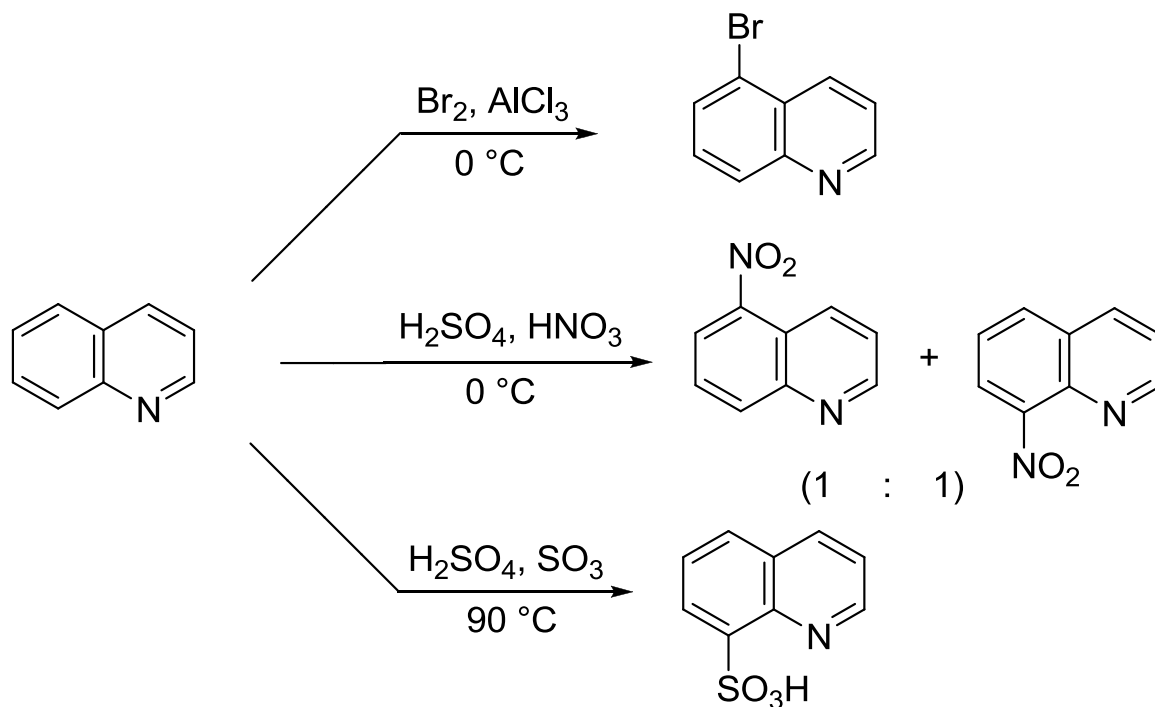
chinolina

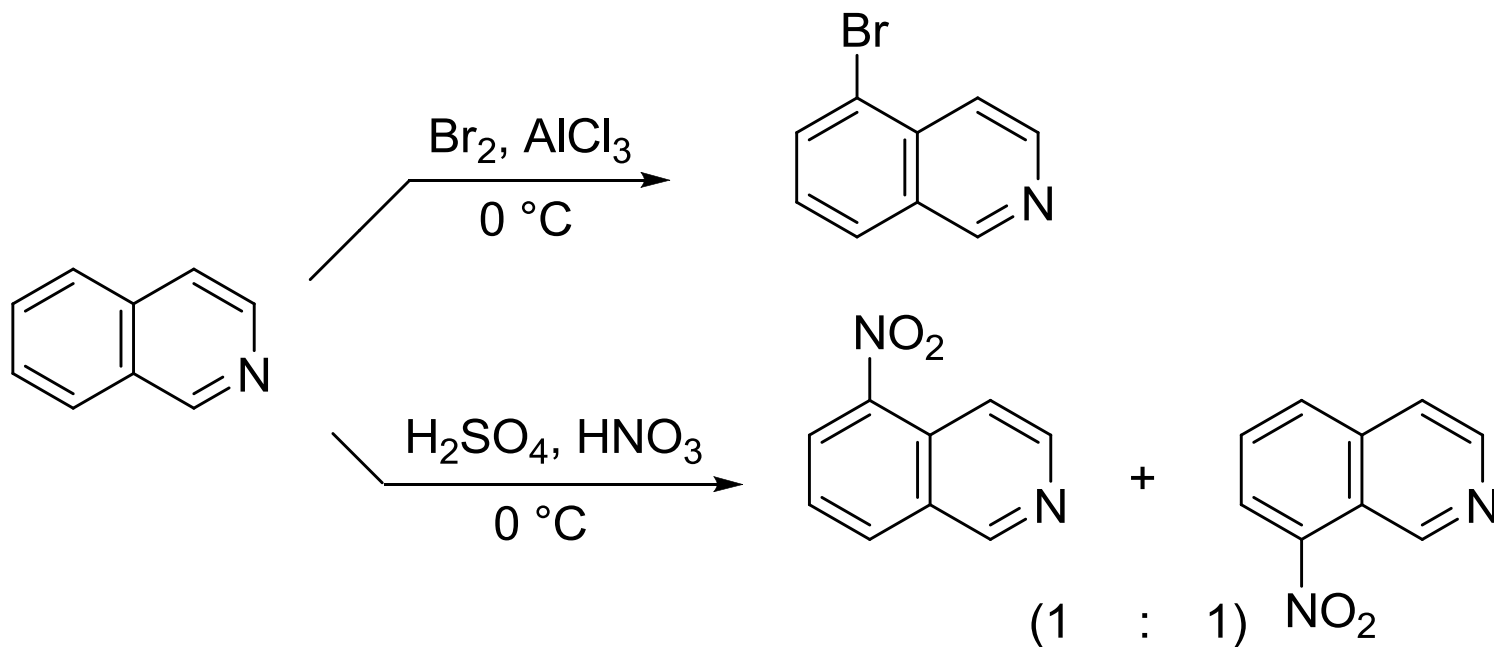


isochinolina

SE della chinolina e dell'isochinolina (sull'anello)

Le posizioni preferite per la SE sono la 5 o la 8 (o entrambe)

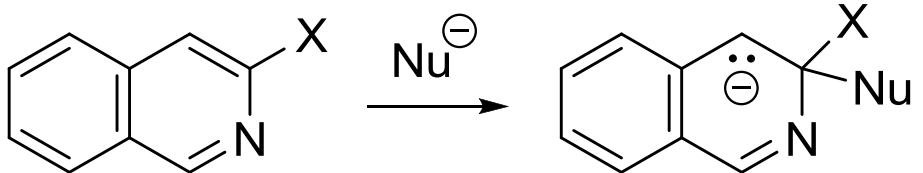
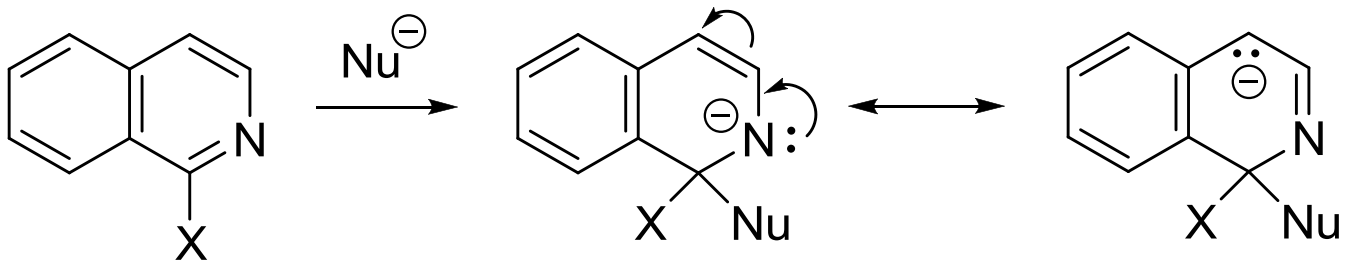




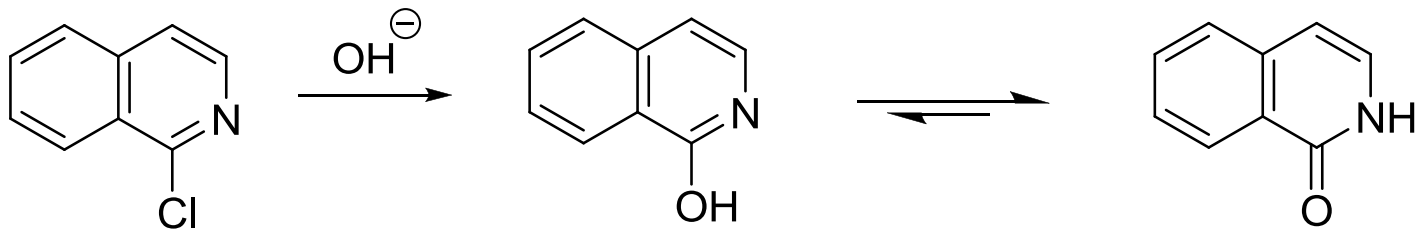
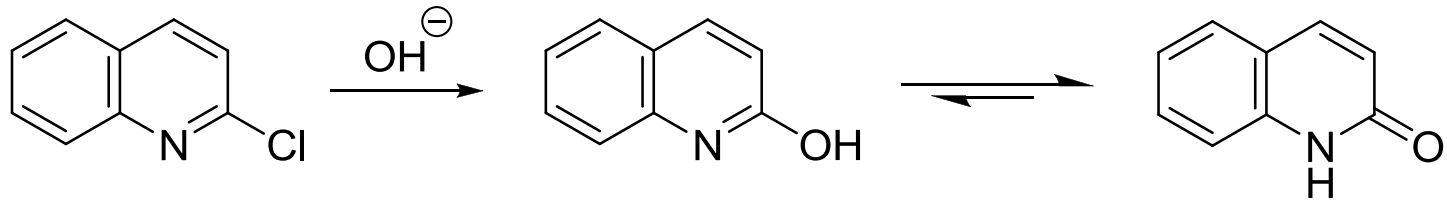
N.B. Alcuni meccanismi di SE (es bromurazione e solfonazione chinolina) non seguono il normale andamento e coinvolgono altri tipi di meccanismi

SN della chinolina e dell'isochinolina

- per la chinolina si hanno in posizione 2 e 4;
- per l'isochinolina in posizione 1 e 3,
L'attacco in 1 è favorito, come mostrato di seguito.

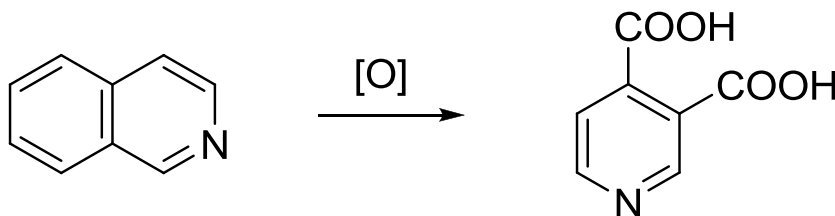
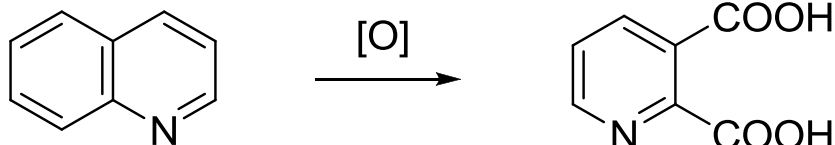


Per es., è possibile sostituire il Cl con OH, secondo il meccanismo di addizione-eliminazione.



Ossidazioni della chinolina e dell'isochinolina

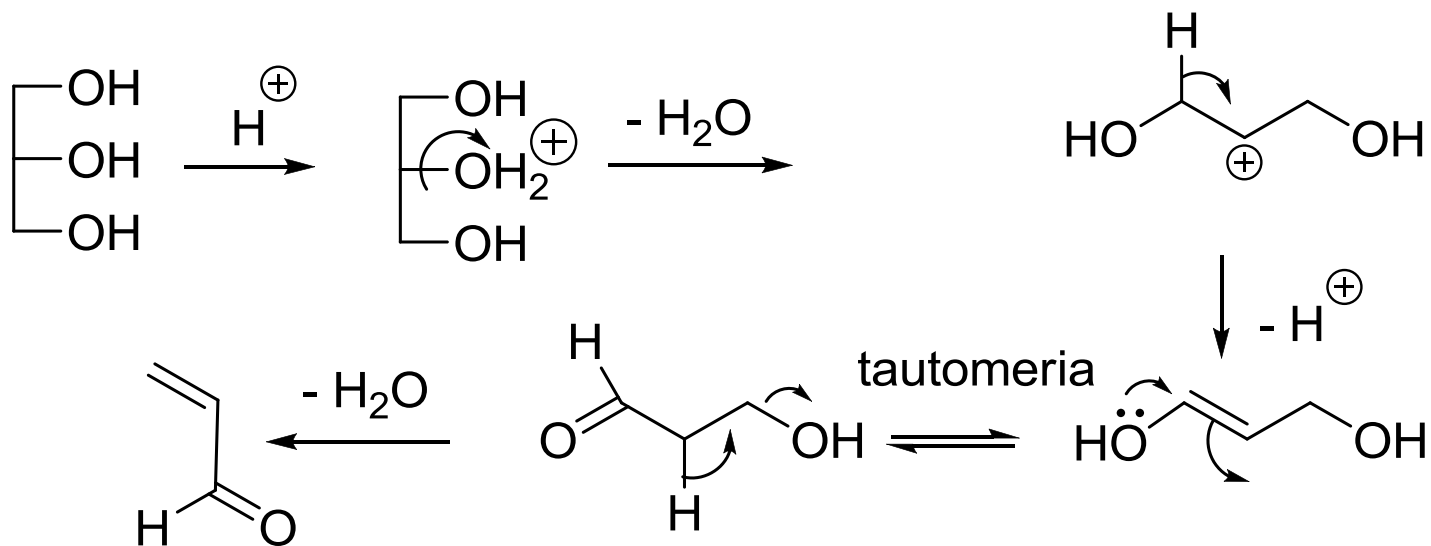
L'anello benzenico della chinolina può essere scisso per ossidazione, per dare l'acido 2,3-piridindicarbossilico, mentre l'isochinolina dà l'acido 3,4-piridindicarbossilico.



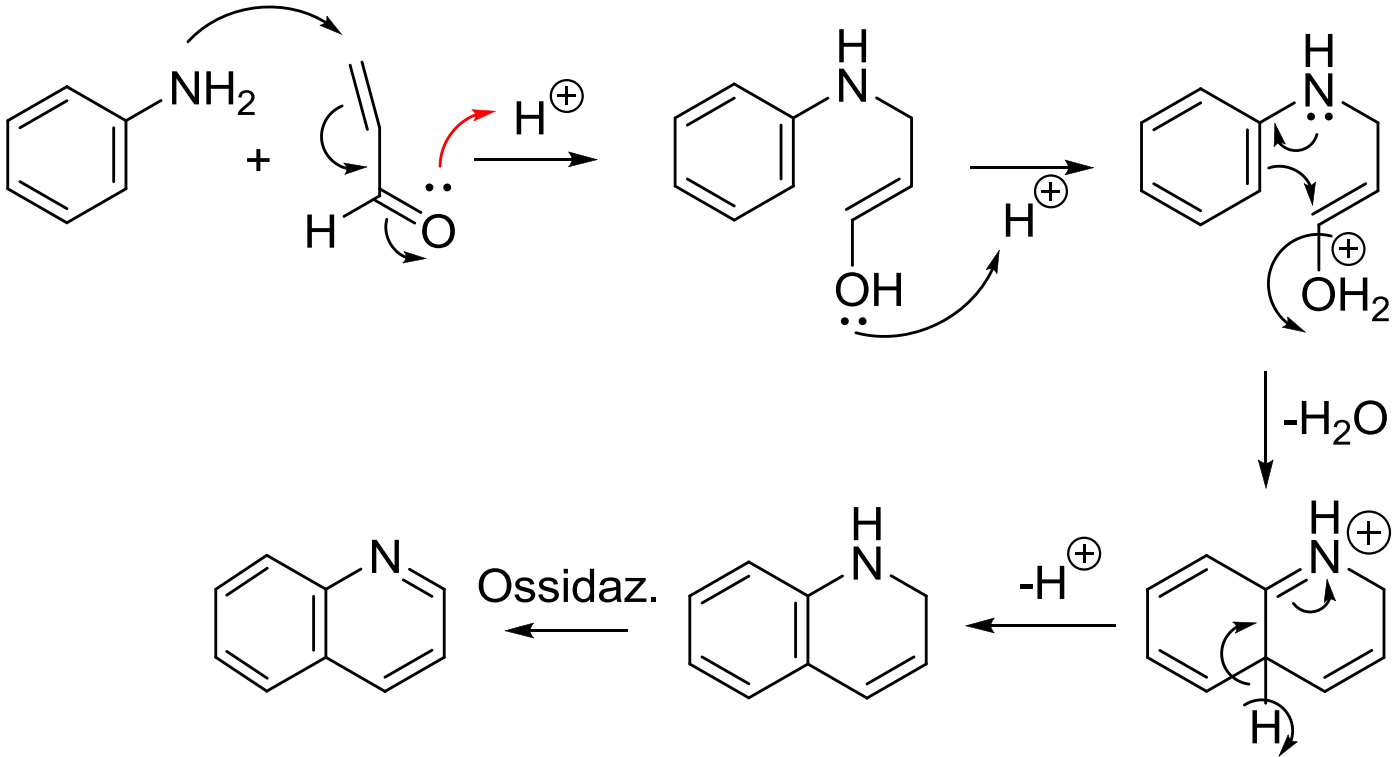
Sintesi della chinolina

- Sintesi di Skraup: anilina+glicerolo +acido

1° stadio: glicerolo + acido= composto α,β -insaturo



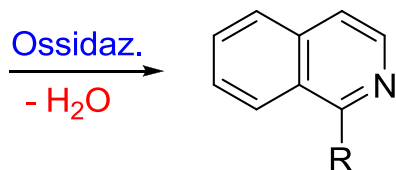
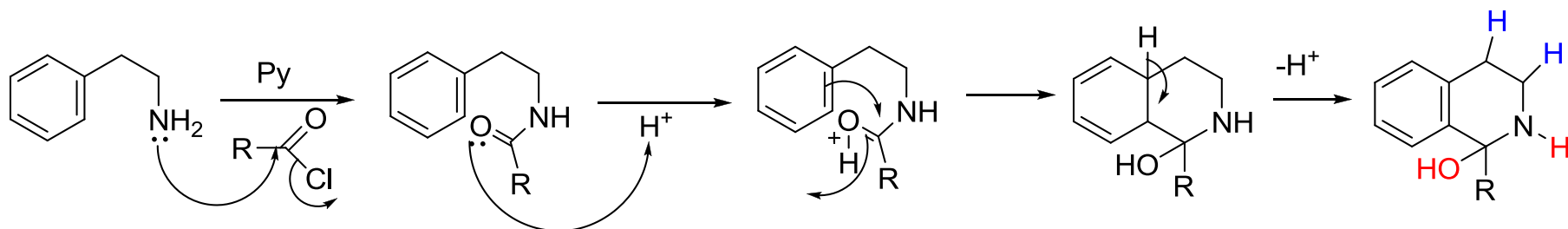
2° stadio: α,β -insaturo+ anilina



Sintesi dell'isochinolina

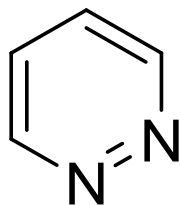
- **Sintesi di Bischler-Napieralski:**

2 feniletilammina+ cloruro acilico+ H_3PO_4

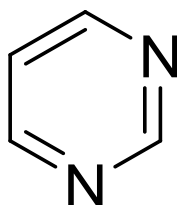


Eterocicli esatomici con 2 eteroatomi:

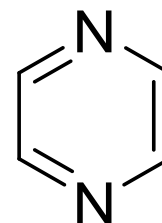
piridazina, pirimidina, pirazina



piridazina
1,2-diazina



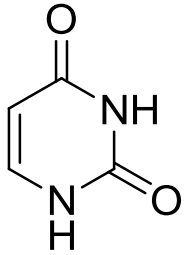
pirimidina
1,3-diazina



pirazina
1,4-diazina

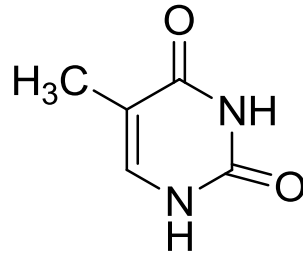
contengono due *aza*-gruppi (-N=) in un anello esatomico

La pirimidina è la più significativa perché il suo nucleo eterociclico si ritrova in molti composti di natura biologica (basi pirimidiniche e puriniche)



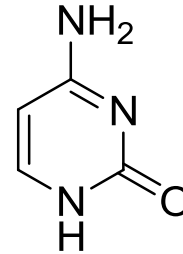
uracile

(2,4-ossipirimidina)



timina

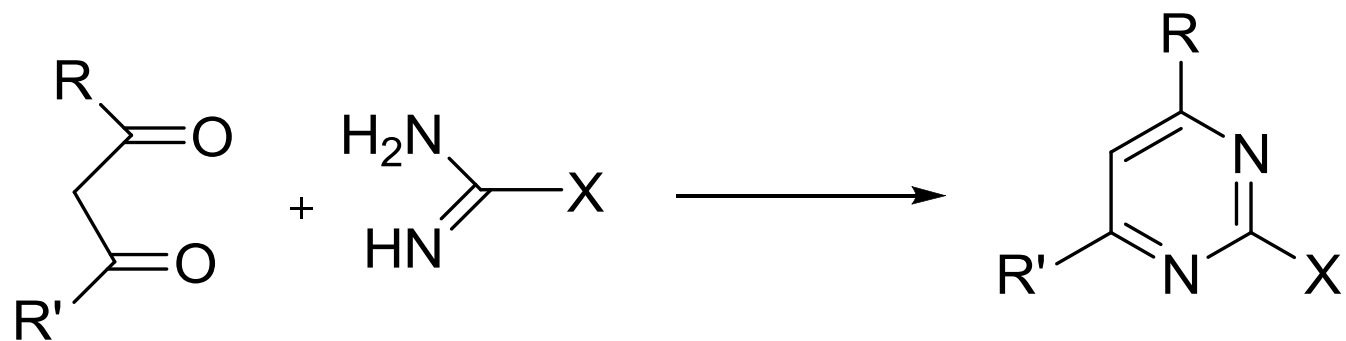
(5-metil-2,4-ossipirimidina)



citosina

(4-ammino-2-ossipirimidina)

Tra i metodi di sintesi della pirimidina, il più importante è quello tra un derivato β -dicarbonilico ed un composto contenente due atomi di azoto legati allo stesso atomo di C

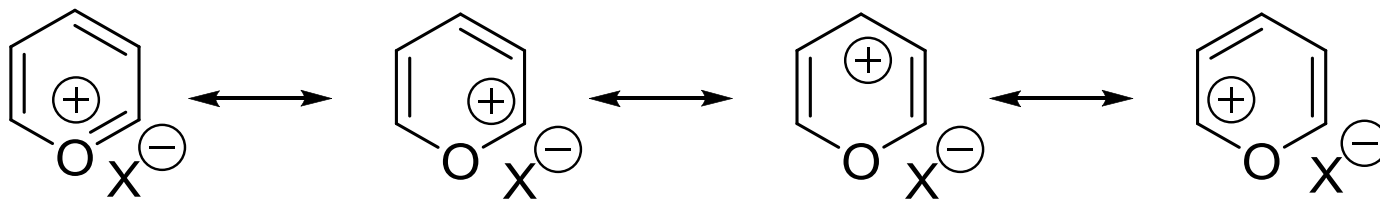


$R = R'$; $R \neq R'$; $X = \text{H}, \text{R}, \text{Ar}, \text{OH}, \text{OR}, \text{SH}, \text{SR}, \text{NH}_2, \text{NHR}, \text{NR}_2$

Eterocicli esatomici con un solo eteroatomo recante una carica positiva

Cationi di pirilio (elettronpovero)

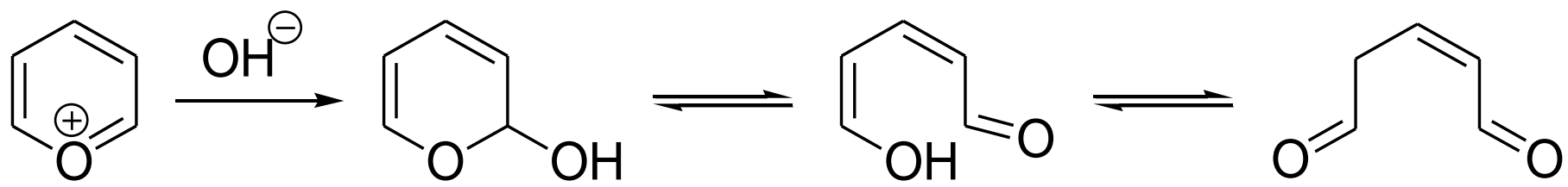
- I cationi di pirilio sono ioni di ossonio ciclici insolitamente stabili con carattere aromatico



Reattività

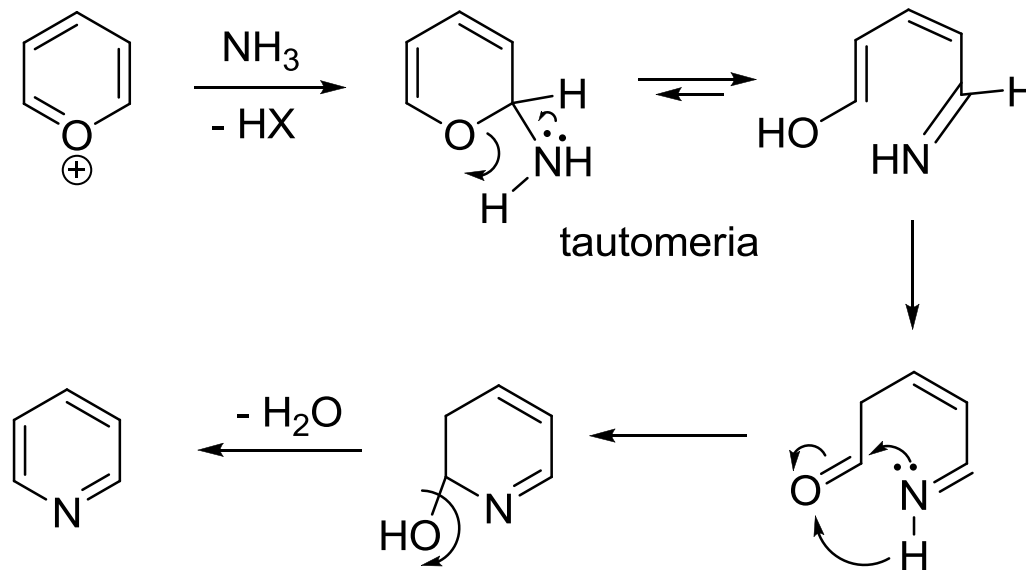
- Non reagiscono con gli elettrofili
- Reagiscono con i Nu in posizione 2,4,6 dando apertura di anello

Es.di reazione con Nu



Gli intermedi derivanti dall'apertura dell'anello possono reagire ulteriormente e possono anche riciclizzare per dare composti eterociclici o carbociclici.

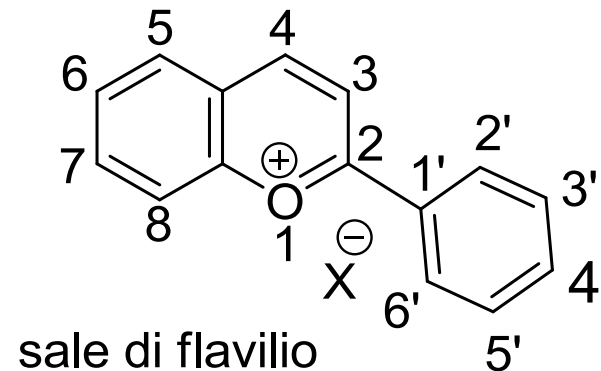
Per es., se il nucleofilo usato è l'ammoniaca si forma un derivato della piridina.



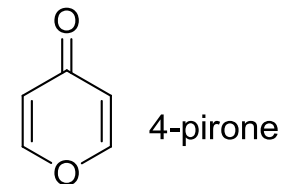
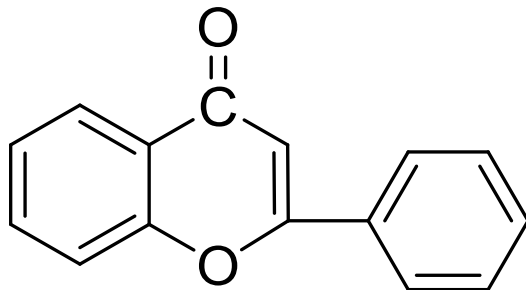
Derivati dei cationi di pirilio

Cationi di Flavilio e Flavoni

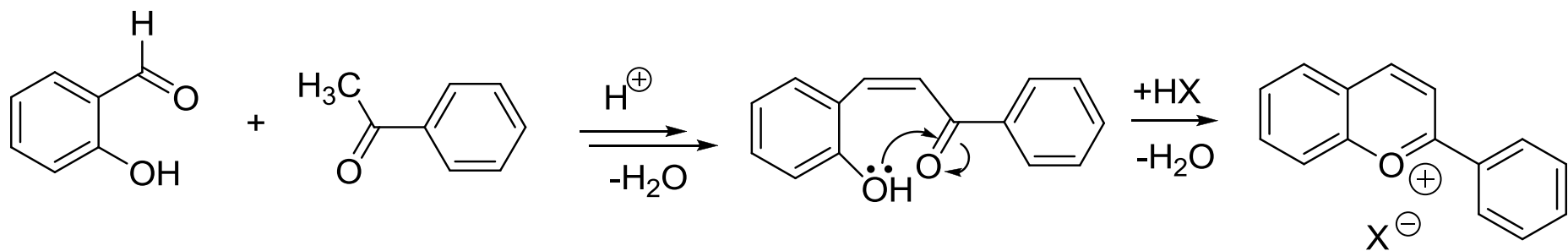
I cationi di flavilio sono i corrispondenti analoghi benzocondensati dei cationi di pirilio. I loro derivati ossidrilici sono responsabili del colore dei fiori e dei frutti



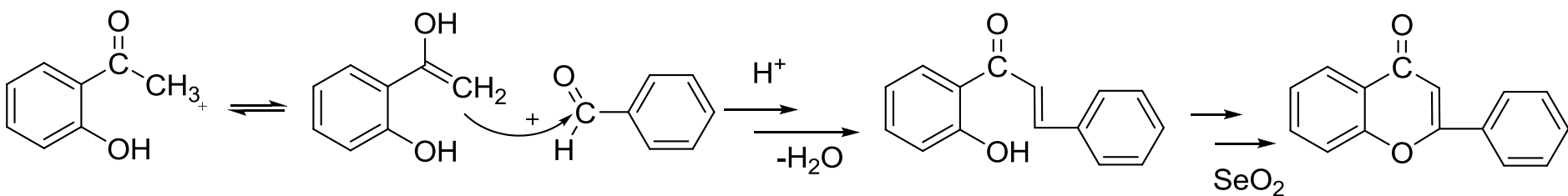
I flavoni sono derivati neutri benzocondensati di 4-pirone



La sintesi dei sali di flavilio si può effettuare per condensazione dell'acetofenone con la *o*-idrossibenzaldeide, in ambiente acido



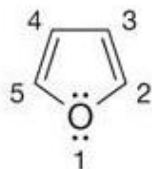
La sintesi dei flavoni si basa sulla condensazione, in ambiente acido, fra l'**o**-idrossiacetofenone e un'aldeide aromatica



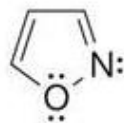
Sistemi elettron-misti:

Eterocicli aromatici pentatomici con due eteroatomi

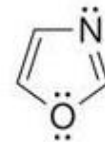
Possono considerarsi derivati del furano, tiofene e pirrolo, in cui uno o più atomi di carbonio sono sostituiti con atomi di N sp^2



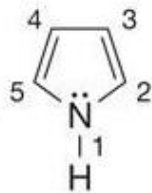
furano



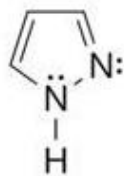
isossazolo



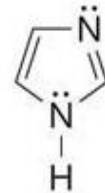
ossazolo



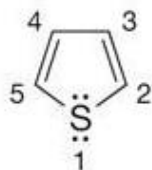
pirrolo



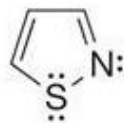
pirazolo



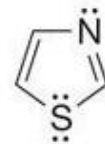
imidazolo



tiofene



isotiazolo



tiazolo

derivati aza-sostituiti di furano, pirrolo e tiofene

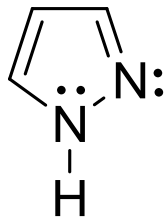
Reattività

- **SN:** a causa del suo effetto induttivo elettron-attrattore, l'**aza-gruppo** impoverisce di elettroni l'anello eterociclico favorendo l'attacco dei **nucleofili** nelle sue posizioni α
- **SE :** In β rispetto all'atomo elettron-donatore (-O-, -S-, -NH-)
- La presenza dell'aza-gruppo influenza anche l'**acidità e la basicità** dell'eterociclo. (acidità = H acidi in α all'azagruppo, basicità = azagruppo, il cui doppietto elettronico sull'orbitale sp^2 non è coinvolto nel sestetto aromatico del sistema)

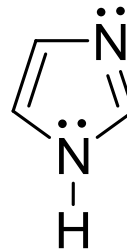
Sintesi

Le sintesi dei sistemi misti non sostituiti e sostituiti possono essere realizzate attraverso reazioni di ciclizzazione a partire da idonei precursori a catena aperta, o attraverso reazioni di cicloaddizione di 1,3-dipoli con opportuni dipolarofili.

Esempi di sistemi elettron-misti: pirazolo e imidazolo



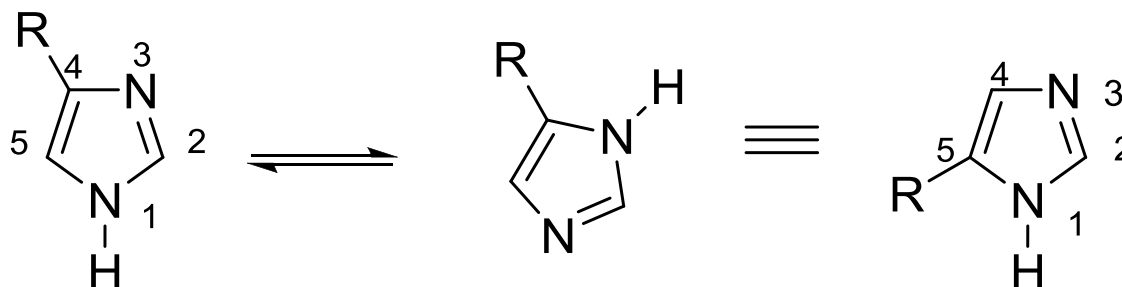
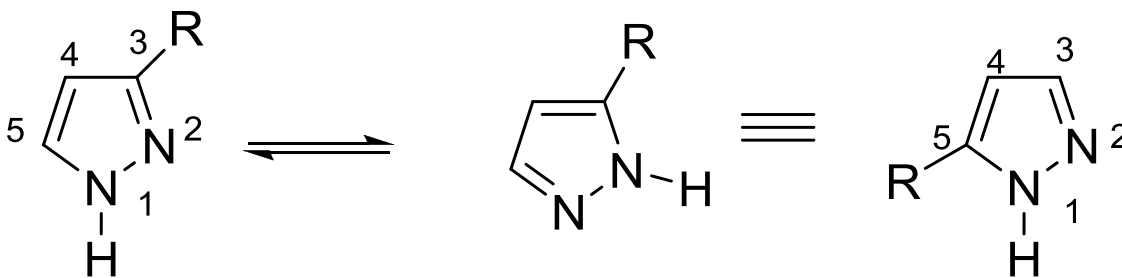
Pirazolo
1,2-diazolo



Imidazolo
1,3-diazolo

Il **pirazolo** (1,2-diazolo) e l'**imidazolo** (1,3-diazolo), presentano il fenomeno della **tautomeria anulare** (l'H viene a trovarsi legato all'uno o all'altro atomo di azoto della molecola).

Quindi le due posizioni 3 e 5 del pirazolo e le due posizioni 4 e 5 dell'imidazolo sono equivalenti.

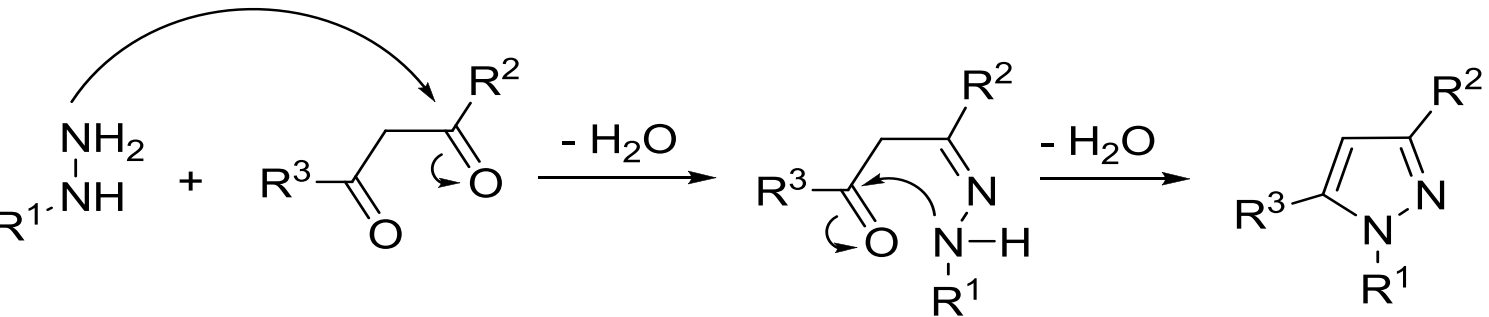


Reattività del pirazolo e dell'imidazolo

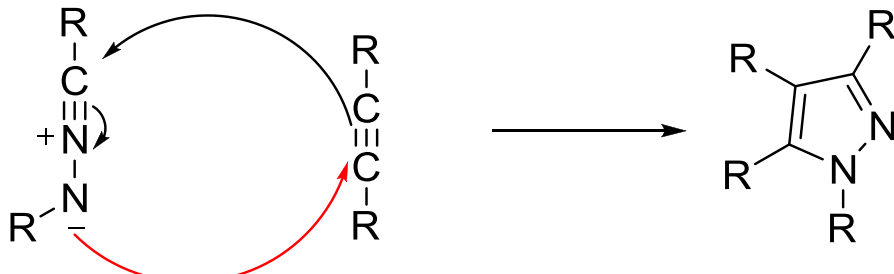
- **Pirazolo**: la posizione 4 (la β all'aza-gruppo) è la più reattiva verso gli elettrofili
- **Imidazolo**: le posizioni 4 e 5 sono entrambe suscettibili agli elettrofili.

Sintesi pirazolo e derivati pirazolic

Con idrazina (o una *N*-aril o *N*-alchil idrazina per i derivati) + una serie di composti contenenti il raggruppamento --CO--CH2--CO--

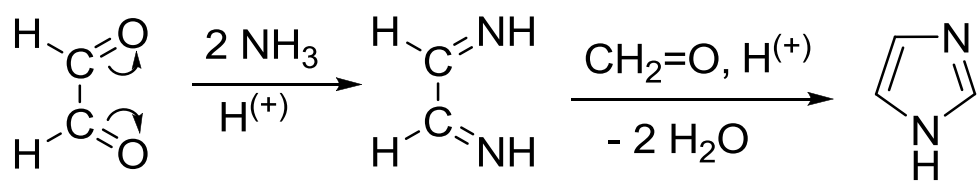


I derivati del pirazolo si possono anche ottenere per cicloadizione 1,3-dipolare utilizzando come dipolarofili opportuni diazoalcani o nitril immine e sistemi contenenti tripli legami C-C

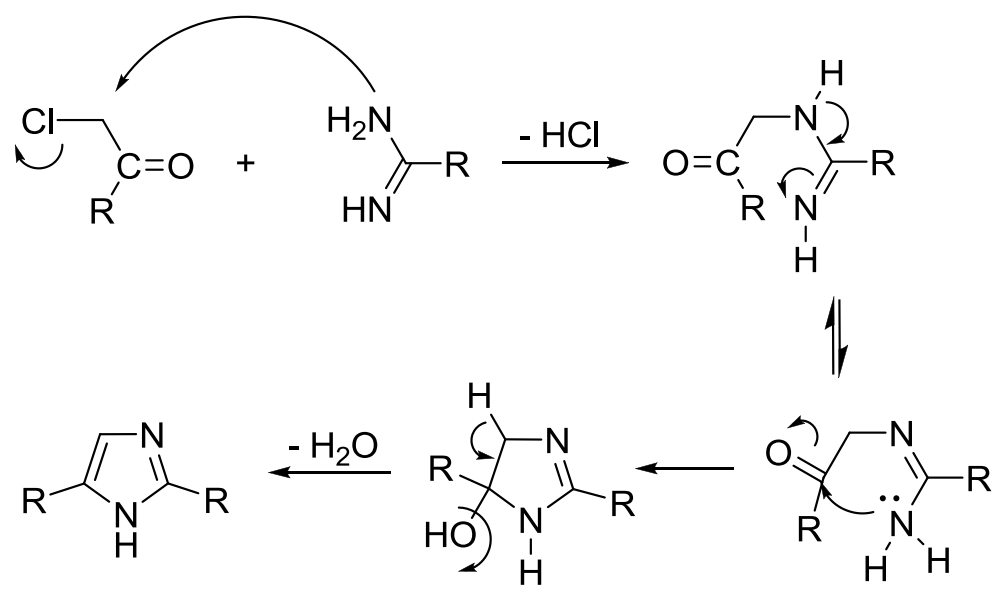


Sintesi imidazolo e derivati imidazolici

1) Con aldeide ossalica + formaldeide + NH₃



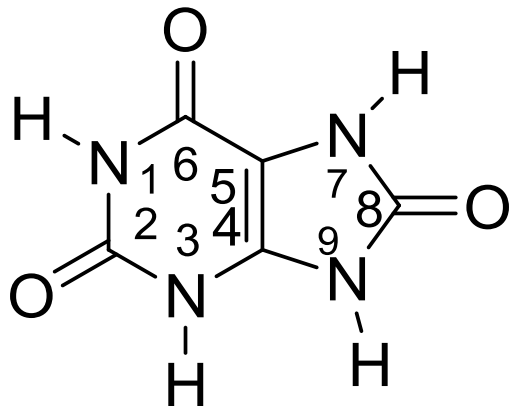
2) Con ammidina + α-idrossi- o α-alogeno-chetoni



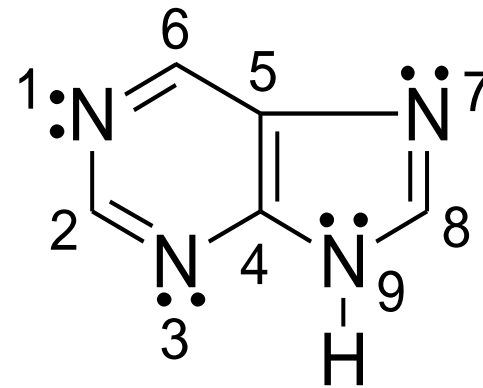
Esempi di sistemi elettron-misti particolari:

Acido urico e purina

Derivano dalla fusione dell'anello pirimidinico con quello imidazolico nelle posizioni 4 e 5 di entrambi gli anelli.



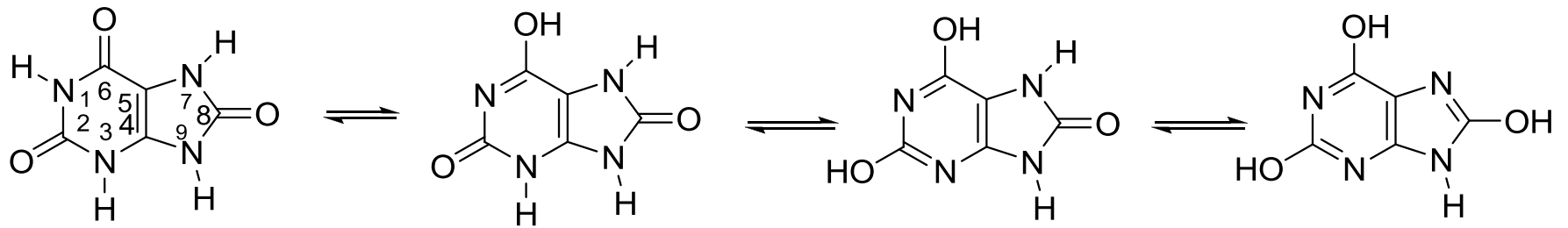
ACIDO URICO



purina

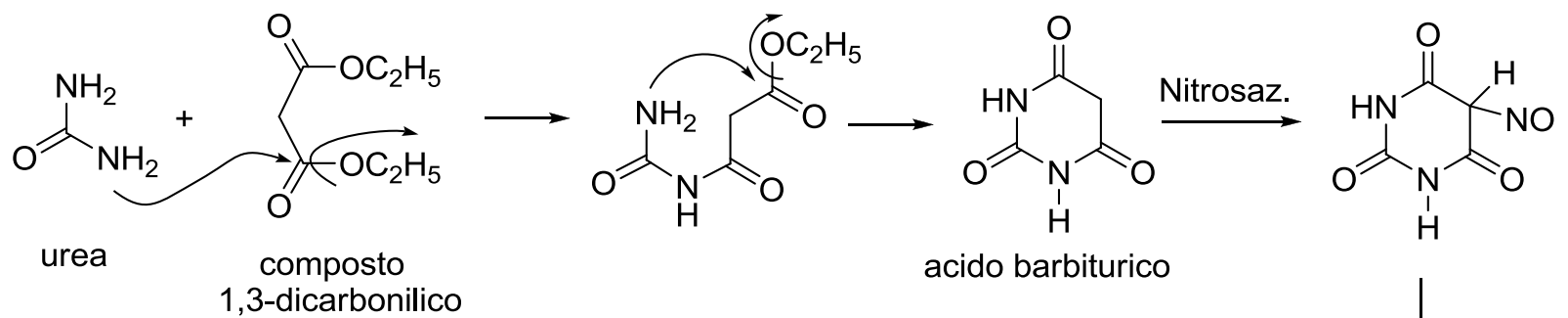
ACIDO URICO

2,6,8-triidrossipurina

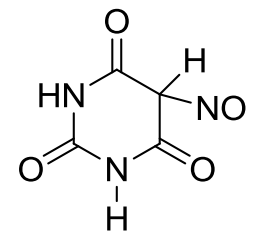


Forme tautomere dell'acido urico

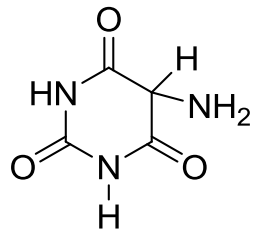
Sintesi dell'acido urico



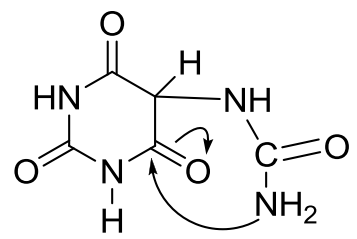
Nitrosaz.



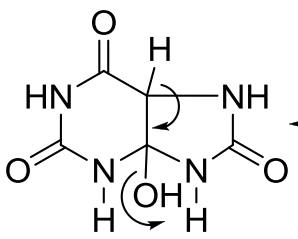
Riduz.



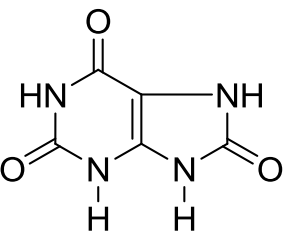
O=C=N-H



(COOH)₂

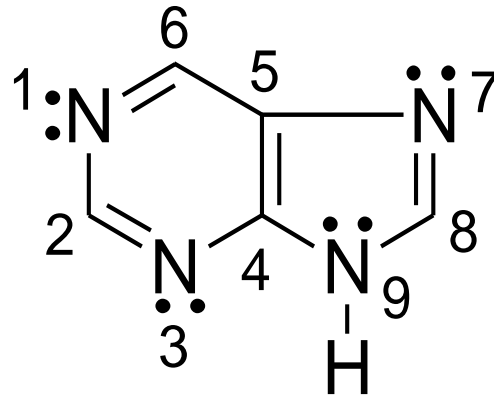


- H₂O



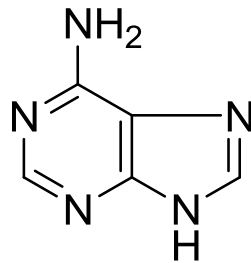
Acido urico

PURINA

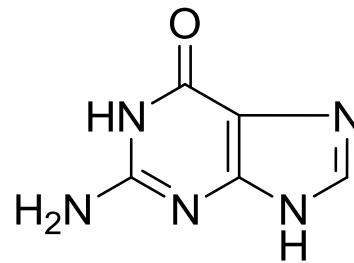


purina

Lo scheletro purinico è molto importante perché si ritrova tra i costituenti degli acidi nucleici come adenina e guanina



adenina



guanina

Reattività della purina

La purina subisce:

- Metilazione in posizione 9 con solfato di metile
- Bromurazione in posizione 8
- Non subisce SE

Sintesi della purina e derivati purinici

La purina può essere ottenuta semplicemente per riduzione con acido iodidrico della 2,6,8-tricloropurina.

I suoi derivati possono essere comunemente sintetizzati a partire dalla 4,5-diamminopirimidina per trattamento con acido formico, o elettrofili simili (*Sintesi di Traube*).

