

Compostos Heterocíclicos

Exemplos e nomenclatura.

Compostos Heterocíclicos com Anéis de 5 Membros: Pirrol, Furano e Tiofeno.

Propriedades e Síntese.

Reações de S_EAr : Reatividade e Exemplos.

Outras Reações.

Compostos Heterocíclicos com Anéis de 5 Membros contendo 2 a 4 átomos de Nitrogênio:

Propriedades e Reações.

Reações de Imidazol: Catálise Nucleofílica e Catálise Enzimática.

Compostos Heterocíclicos com Anéis de 6 Membros: Piridina.

Propriedades e Síntese

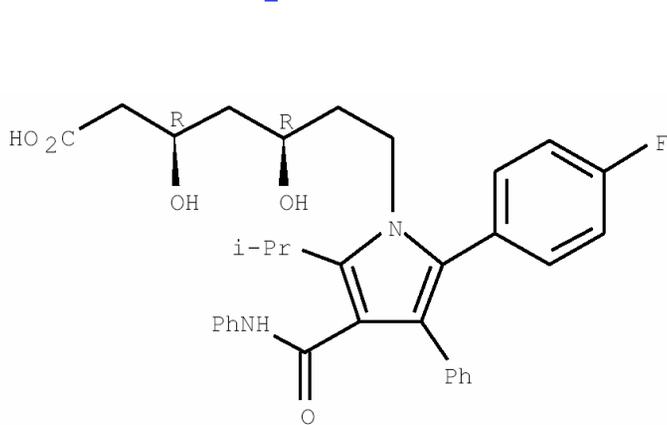
Reações de S_EAr e S_NAr .

Derivados Ativados da Piridina

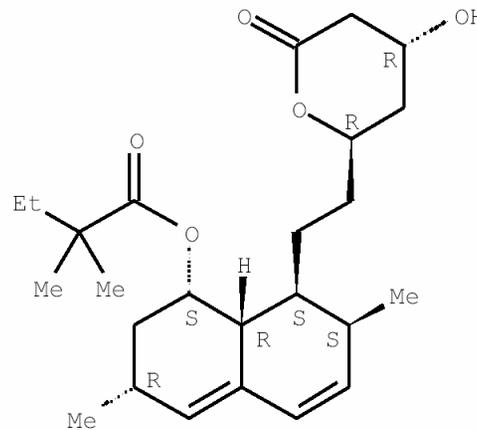
Piridina como Catalisador Nucleofílico.

Compostos Heterocíclicos como Bases de DNA e RNA.

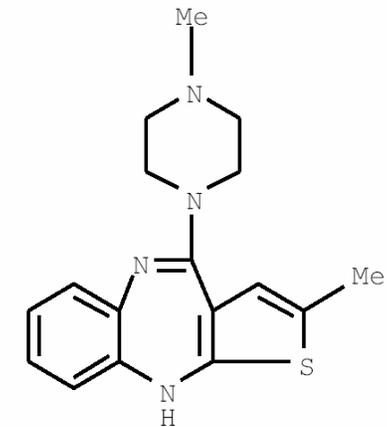
Compostos Heterocíclicos como Fármacos



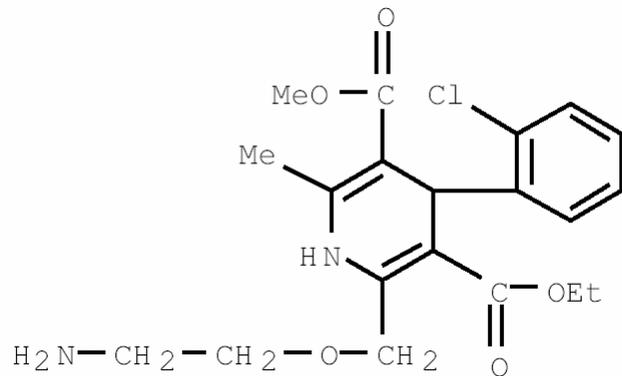
Lipitor (Pfizer), reduz colesterol, (10,3 Bilhões US\$)



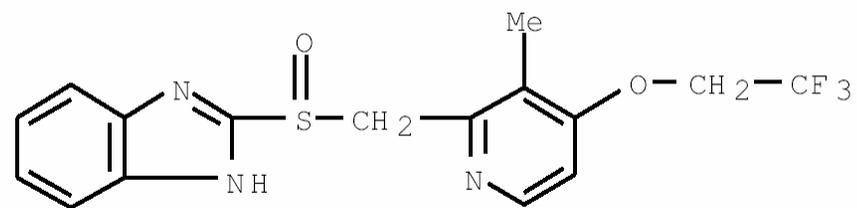
Zocor (Merck), reduz colesterol, (6,1 Bilhões US\$)



Zyprexa (Eli Lilly), anti-psicótico, (4,8 Bilhões US\$)



Norvasc (Pfizer), reduz pressão sanguínea, (4,1 Bilhões US\$)

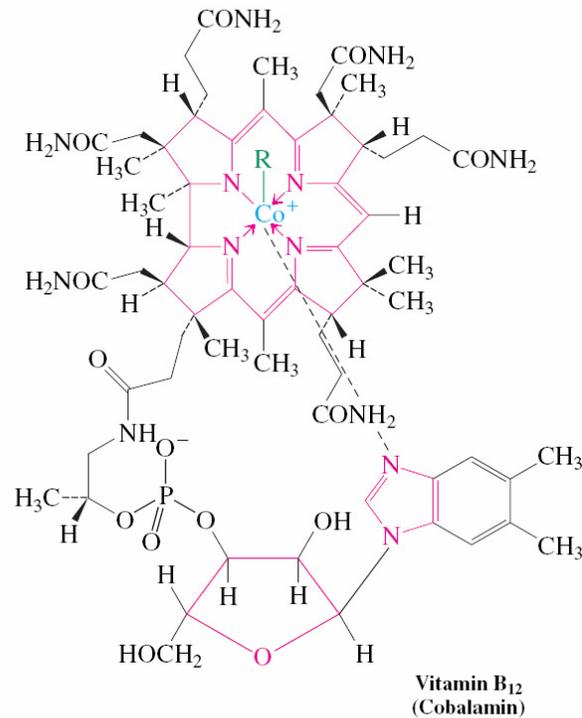


Ogastro (Takeda & Abbott Laboratories), tratamento de úlcera, 4 Bilhões

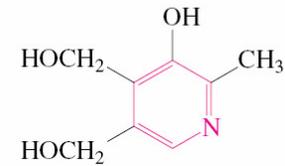
Lista dos fármacos mais vendidos:

http://www.forbes.com/technology/2004/03/16/cx_mh_0316bestselling.html

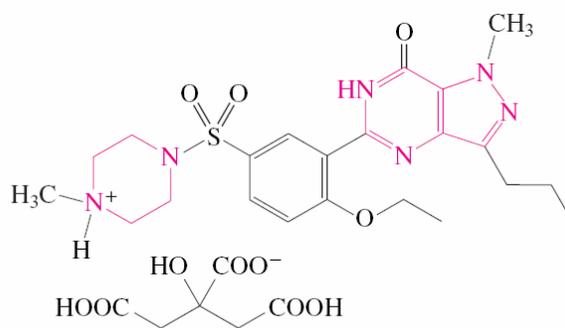
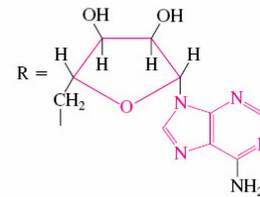
Compostos Heterocíclicos



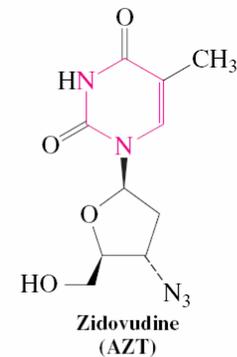
(Catalyzes biological rearrangements and methylations)



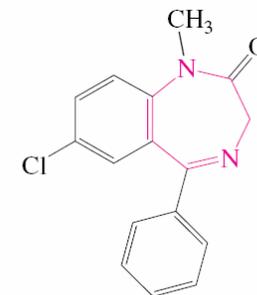
Pyridoxine, vitamin B₆
(Enzyme cofactor vitamin with multiple functions)



Viagra
(Sildenafil citrate)
(Treats erectile dysfunction; see also Chapter Integration Problem 25-25)



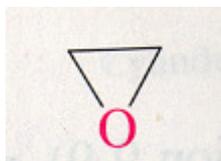
Zidovudine
(AZT)
(Antiviral AIDS drug, see Chemical Highlight 26-3)



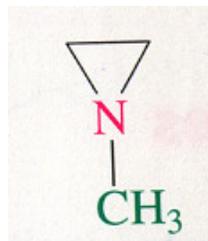
Diazepam
(Valium)
(Tranquilizer)

Compostos Heterocíclicos: Nomenclatura

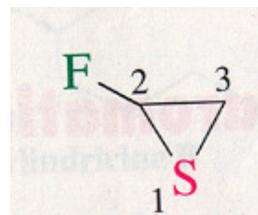
Heterocíclicos Saturados: derivados dos correspondentes carbocíclicos, utilizando os prefixos: Aza (nitrogênio), Oxa (oxigênio), Tia (enxofre), Fosfa (fósforo), etc.



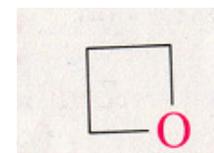
oxaciclopropano
epóxido
(óxido de etileno)



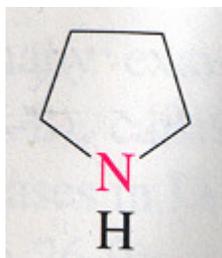
N-metilazaciclopropano
(*N*-metilaziridina)



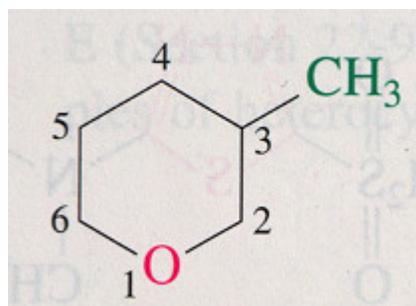
2-fluorotiaciclopropano



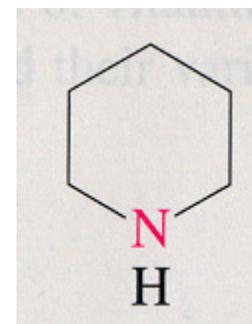
Oxaciclobutano
(oxetana)



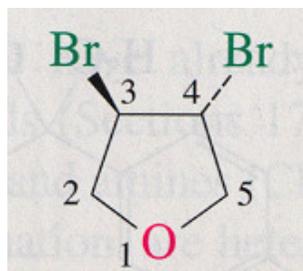
azaciclopentano
(pirrolidina)



3-metiloxaciclo-hexano
(3-metiltetra-hidropirano)

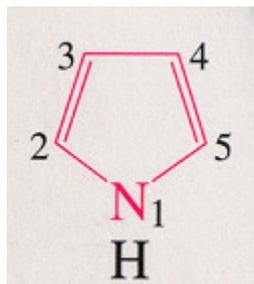


azaciclo-hexano
(piperidina)

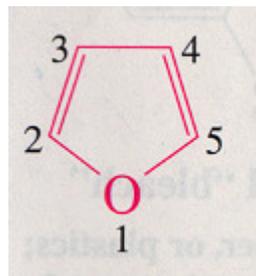


trans-3,4-dibromooxaciclopentano
(*trans*-3,4-dibromotetra-hidrofurano)

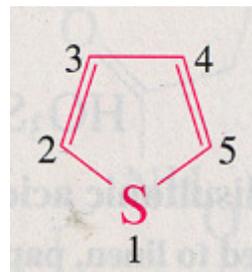
Nomenclatura de Heterocíclicos Aromáticos



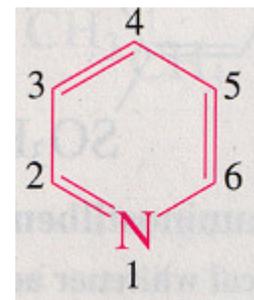
Pirrol



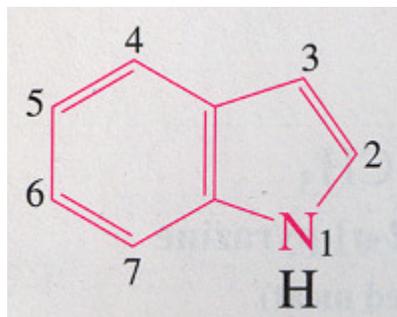
Furano



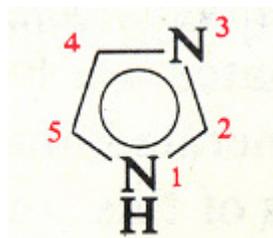
Tiofeno



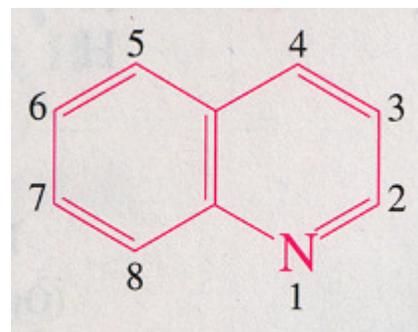
Piridina



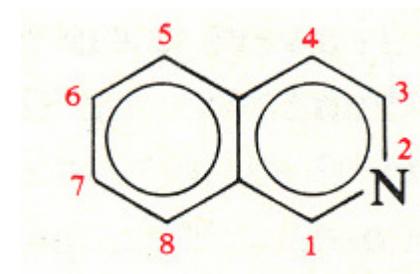
Indol



Imidazol



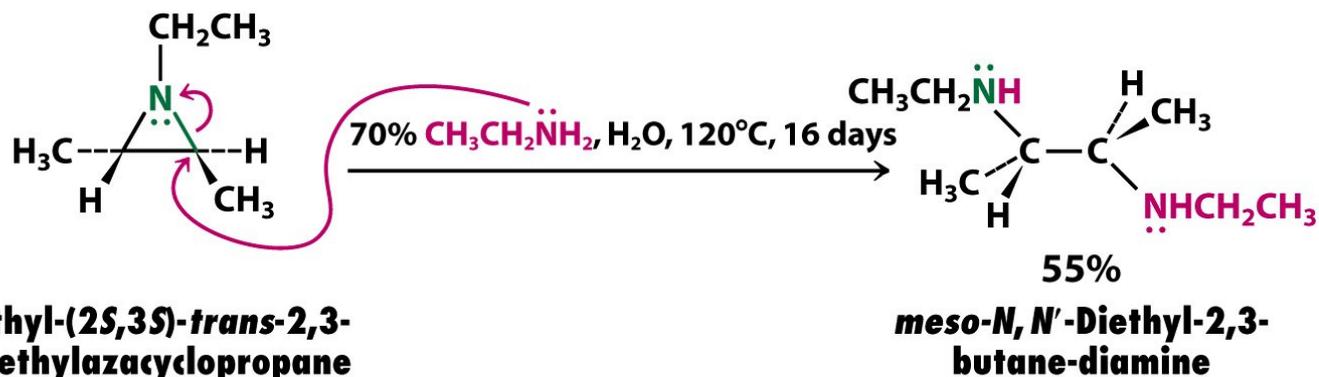
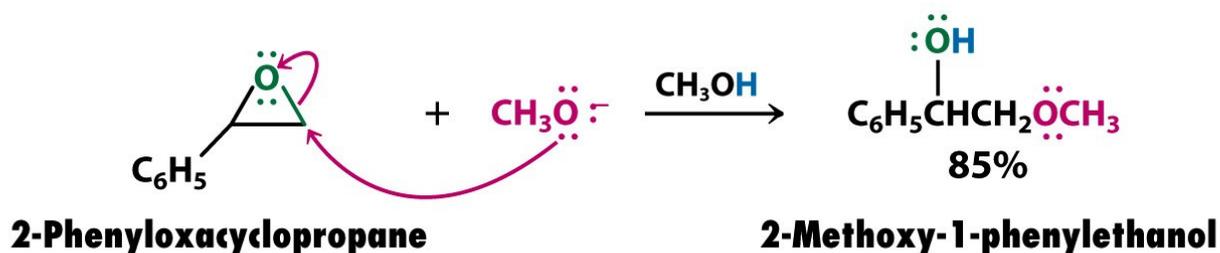
Quinolina



Isoquinolina

Reação de Heterocíclicos não Aromáticos

Heterociclos com anéis de 3 membros reagem rapidamente com núcleófilos por abertura do anel (tensão de anel).



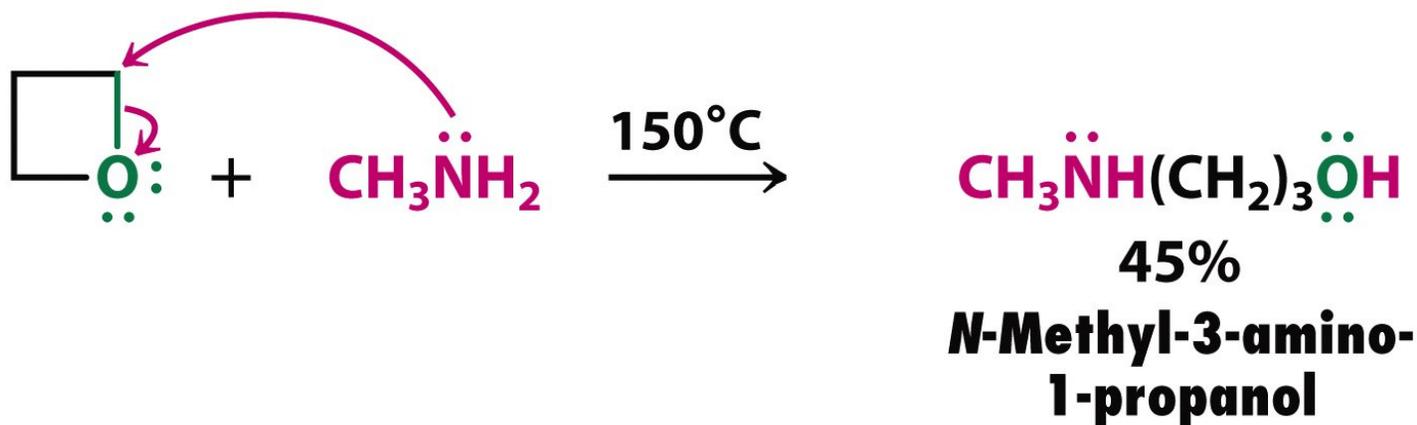
Unnumbered figure pg 1149
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Ataque ocorre sempre no carbono menos impedido – $\text{S}_{\text{N}}2$.

Como ocorrem as reação análogos por catálise ácida?

Reação de Heterocíclicos não Aromáticos

Heterociclos com anéis de 4 membros reagem mais lentamente com núcleófilos por abertura do anel (tensão de anel menor).



Unnumbered figure pg 1151b
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Heterociclos com anéis de 5 e 6 membros são consideravelmente mais estáveis (não há tensão de anel), mostrando reatividade análoga a compostos não cíclicos.

Compostos Heterocíclicos Aromáticos:

Anéis de 5 membros (heterociclopentadienos aromáticos)



Pyrrole



Furan



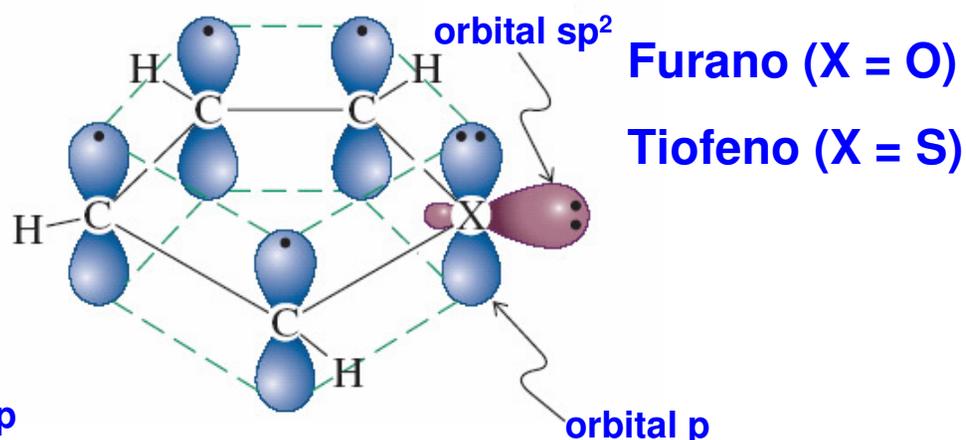
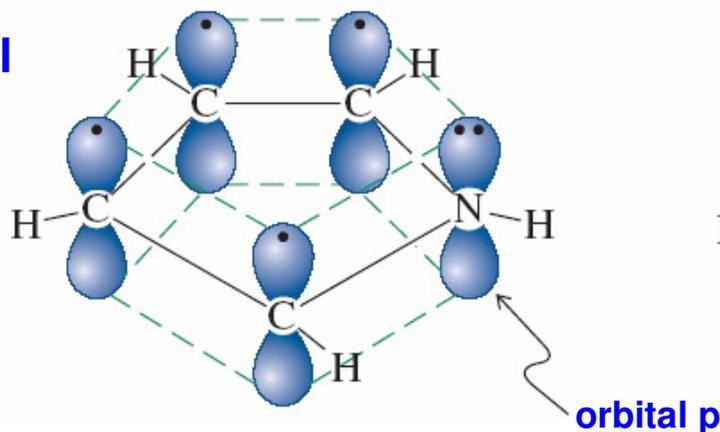
Thiophene

Pirrol, furano e tiofeno são análogos neutros do ânion ciclopentadienila



Cyclopentadienyl anion

Pirrol

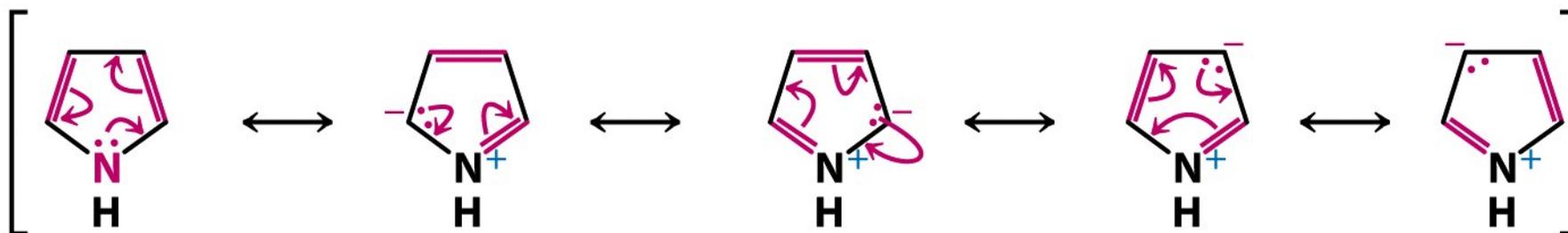


O par de elétron é deslocalizado no anel, participa do sistema aromático (orbital p); não é disponível: consequência para a basicidade.

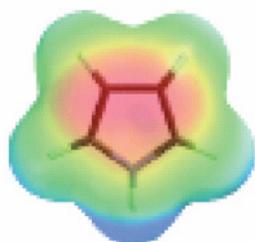
Compostos Heterocíclicos Aromáticos:

Pirrol: Propriedades

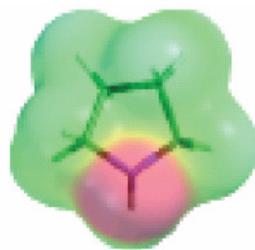
Estruturas de Ressonância



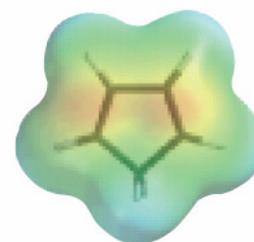
Distribuição de carga: maior densidade de carga no anel, deficiência no N;



Pyrrole



Azacyclopentane



1,3-Cyclopentadiene

Energia de ressonância relativa de compostos aromáticos:

Benzeno > CP ânion > tiofeno > pirrol > furano

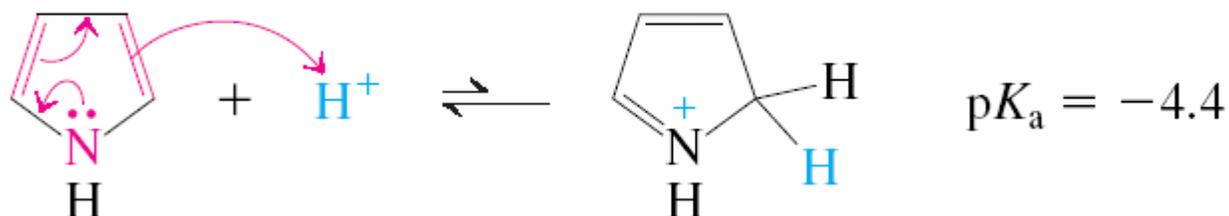
Contribuição relativa das estruturas de ressonância:

(Nos heterocíclicos: eletronegatividade do átomo com carga positiva).

Compostos Heterocíclicos Aromáticos:

Pirrol: Acidez e Basicidade

Protonação de Pirrol:

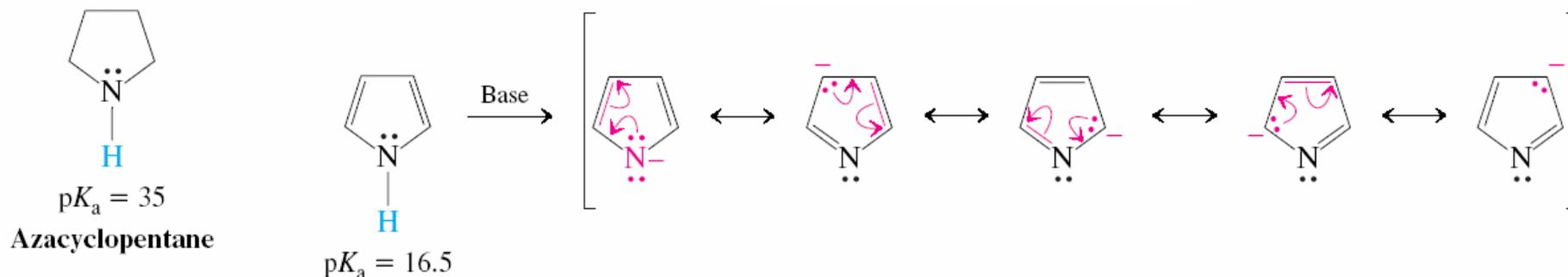


A protonação não ocorre no nitrogênio mas no carbono-2;

Pirrol não é uma base; Aminas tem valores de $pK_a \sim 10$ (diferença no equilíbrio 10^{15})

Na presença de ácidos fortes ($pK_a < -4$) o pirrol sofre polimerização: **formule!!**

Acidez do Pirrol:

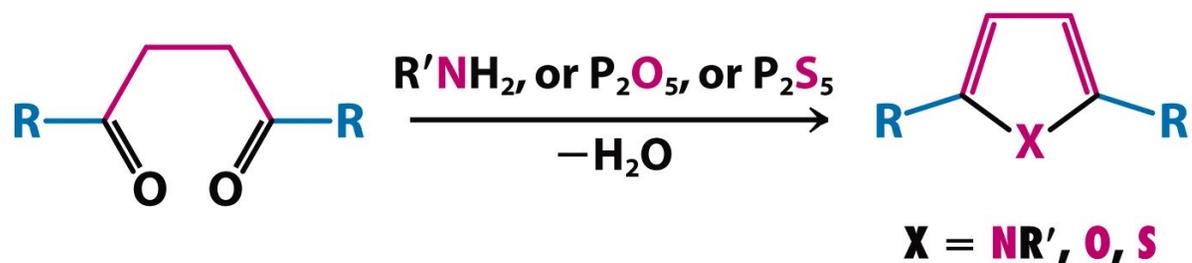


Pirrol é **muito** mais ácido (fator 10^{18}) que o análogo saturado (pirrolidina):

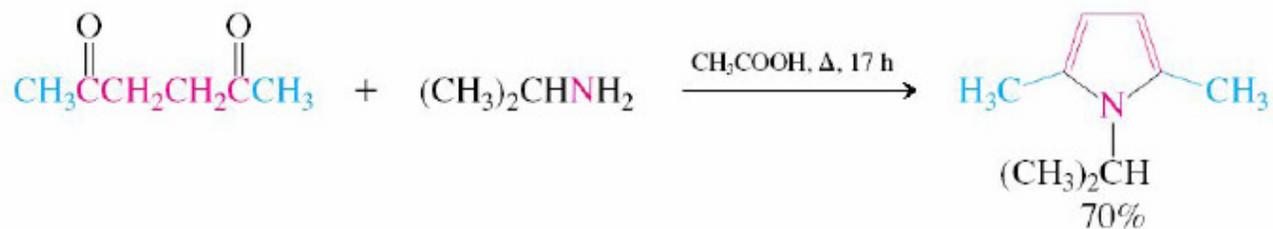
- (i) nitrogênio com hibridização sp^2 ;
- (ii) carga negativa deslocalizada no anel.

Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros: Síntese

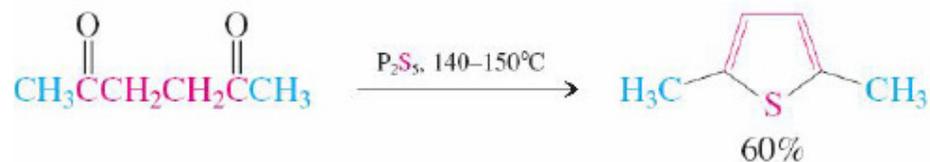
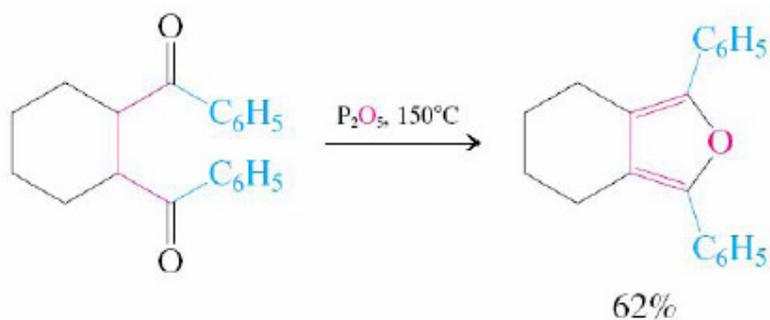
Síntese de Paal-Knorr



Exemplos:



N-isopropil-2,5-dimetilpirrol

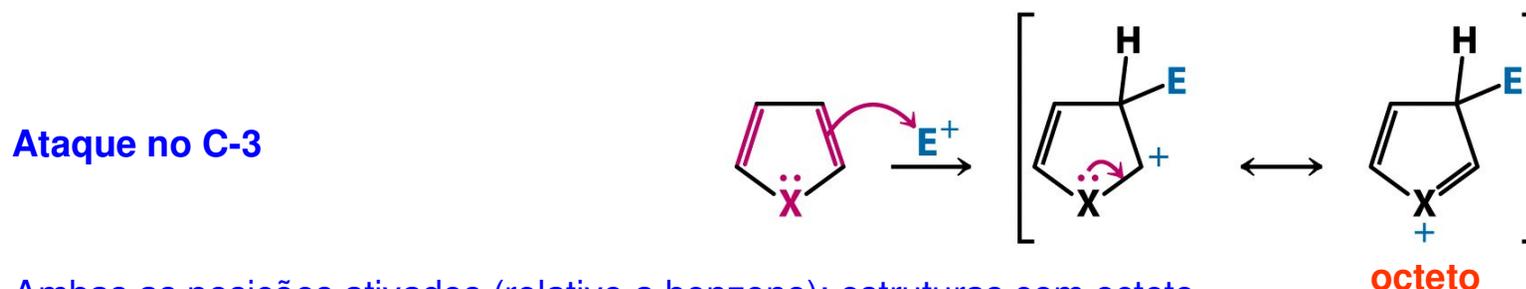
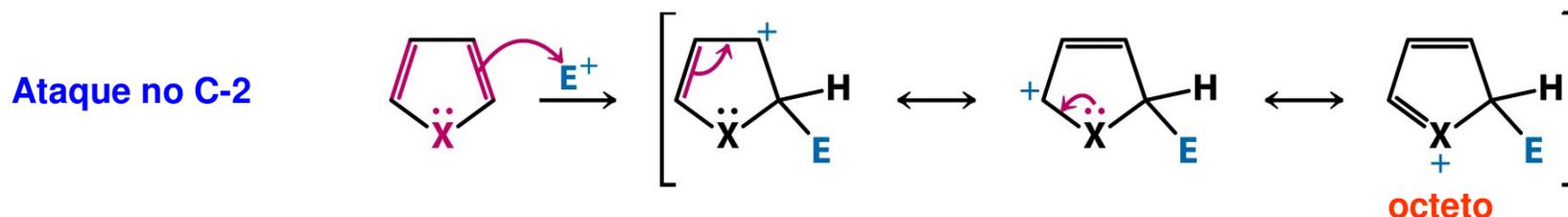


2,5-dimetilfurano

Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membros:

Substituição Eletrofílica Aromática - S_EAr

Posição do ataque eletrofílico:



Ambas as posições ativadas (relativo a benzeno): estruturas com octeto.

Ataque em C-2 preferencial: uma estrutura de ressonância mais que no ataque em C-3.

Ordem de reatividade: benzeno << tiofeno < furano < pirrol.

1 5 10⁹ 6 10¹¹ 3 10¹⁸

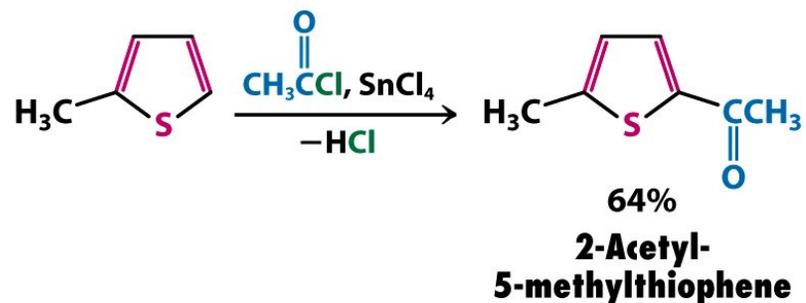
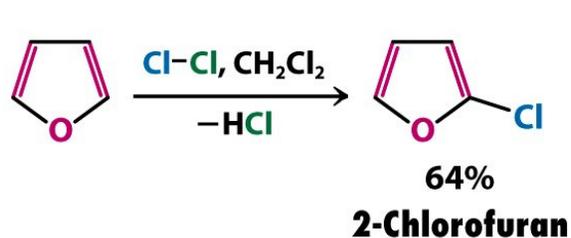
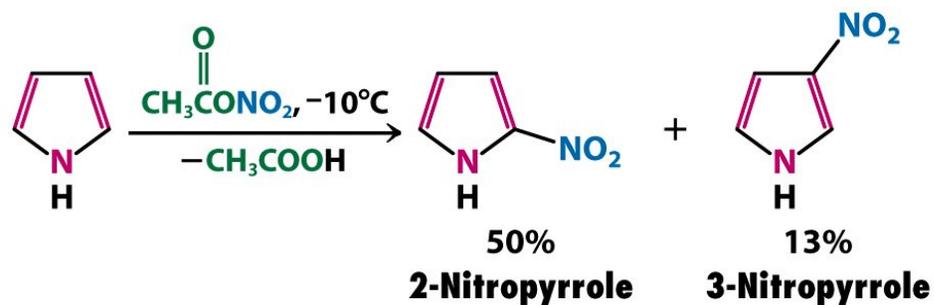
Contribuição relativa da estrutura com octeto:

pirrol / furano: eletronegatividade de N vs. O

tiofeno / furano: tamanho dos orbitais p – sobreposição.

Heterocíclicos Aromáticos de 5 Miembros:

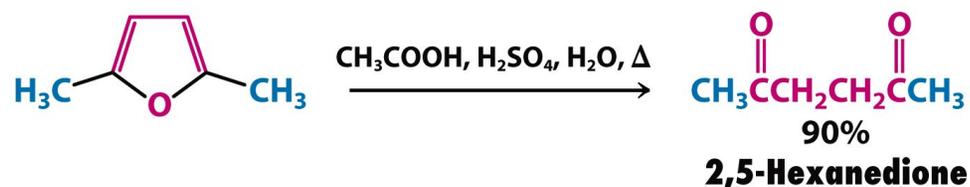
S_EAr - Ejemplos



Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membros:

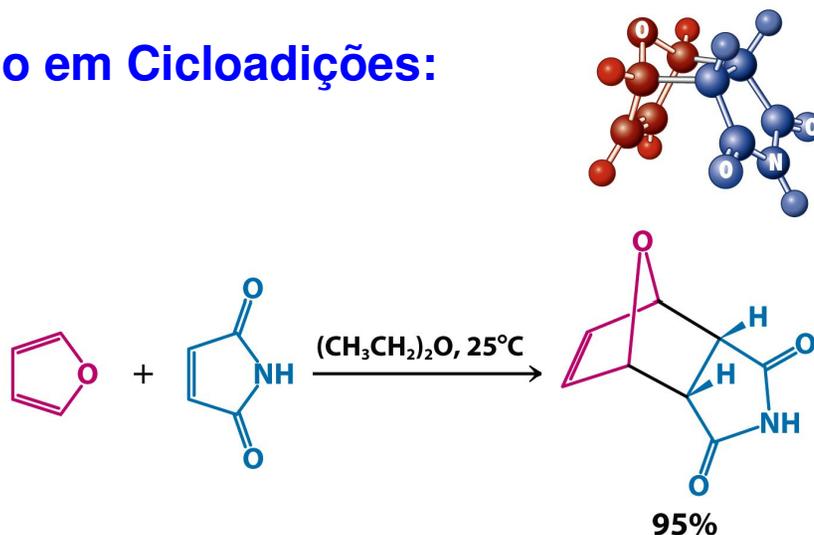
Reações de abertura de anel e cicloadições

Furano em meio ácido:



Nestas condições, pirrol sofre polimerização e tiofeno não reage

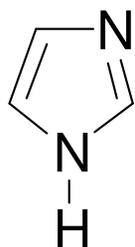
Furano como Dieno em Cicloadições:



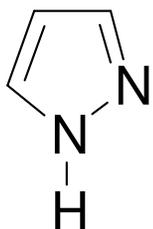
Tiofeno e pirrol não agem como dienos neste tipo de reação: maior caráter aromático.

Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros:

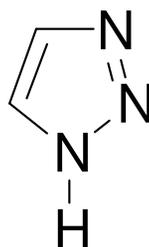
Derivados com mais de um heteroátomo



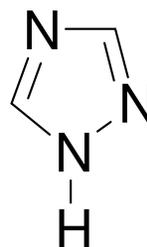
imidazol



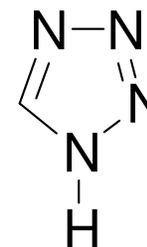
pirazol



1,2,3-triazol

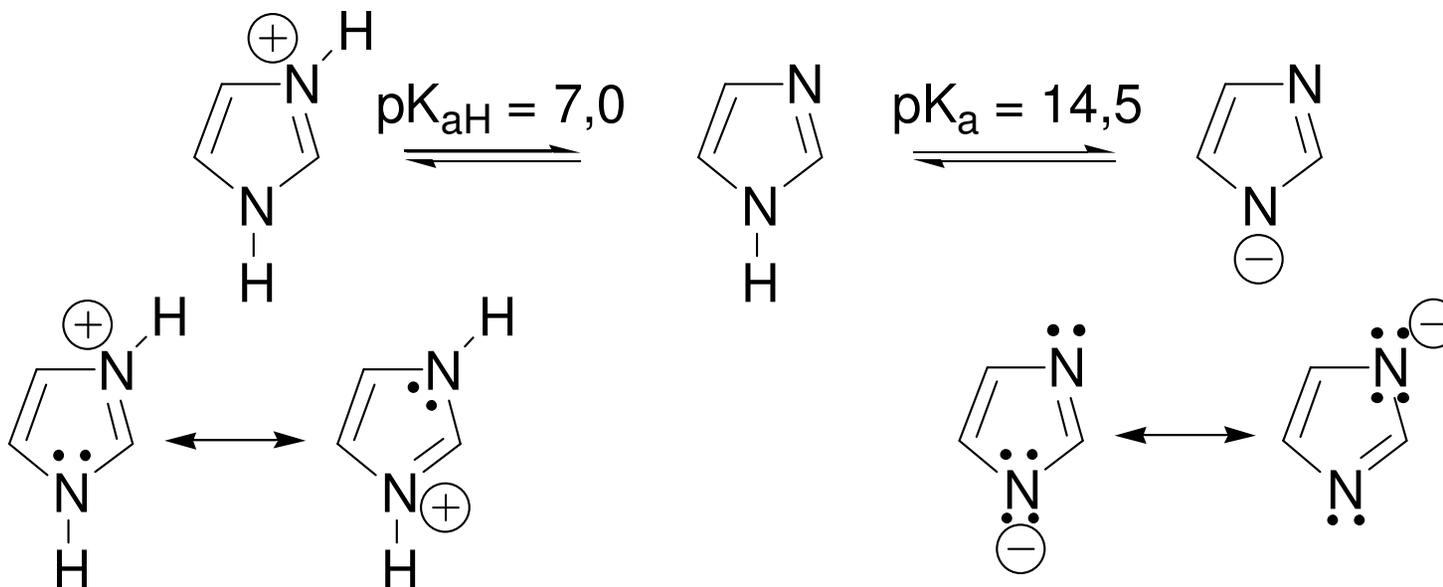


1,2,4-triazol



tetrazol

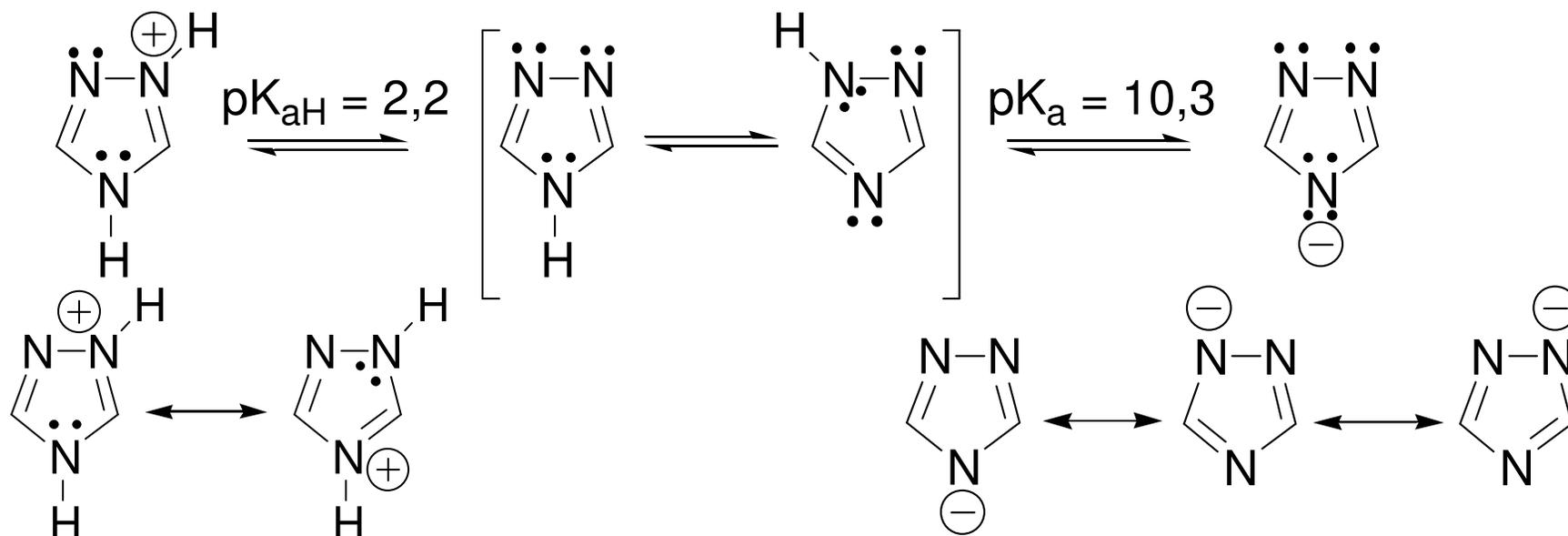
Imidazol como ácido e base:



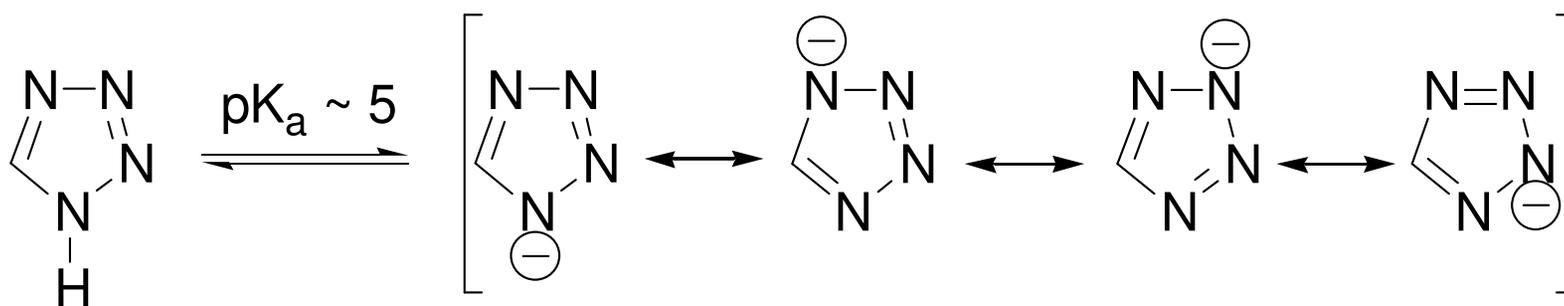
Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros:

Derivados com mais de um heteroátomo

1,2,4-Tetrazol: Base mais fraca e ácido mais forte que imidazol



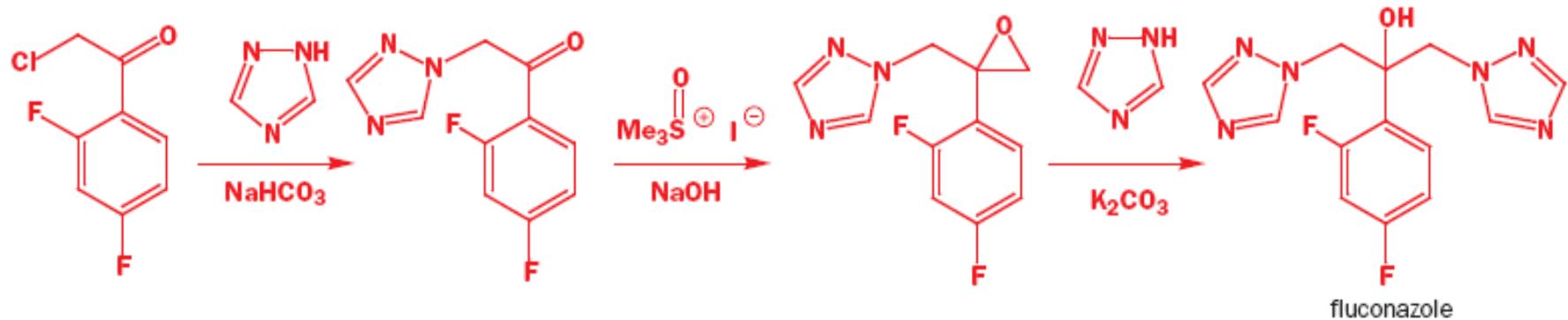
Tetrazol: ácido tão forte quanto ácidos carboxílicos



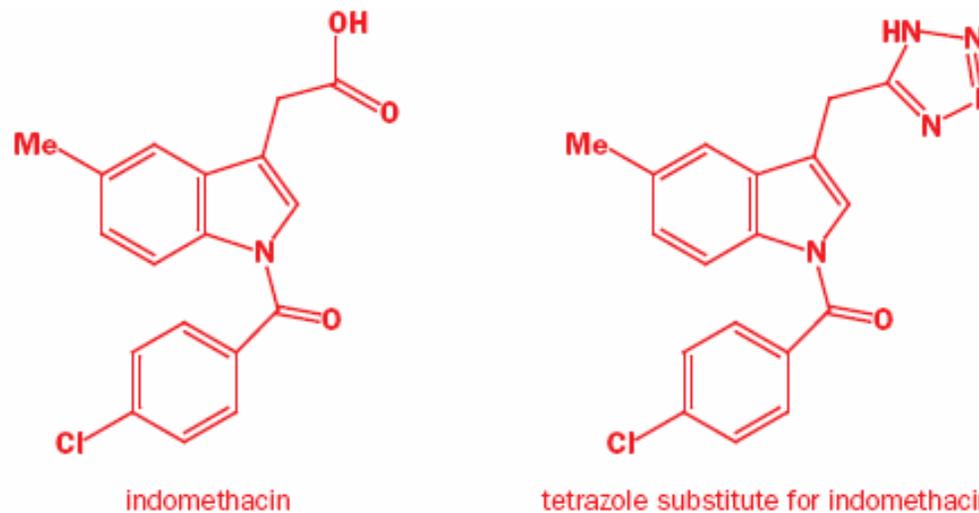
Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membros:

Derivados com mais de um heteroátomo - Aplicações

1,2,4-Triazol como substituinte em fungicida:



Tetrazol como substituto de grupo carboxílico:



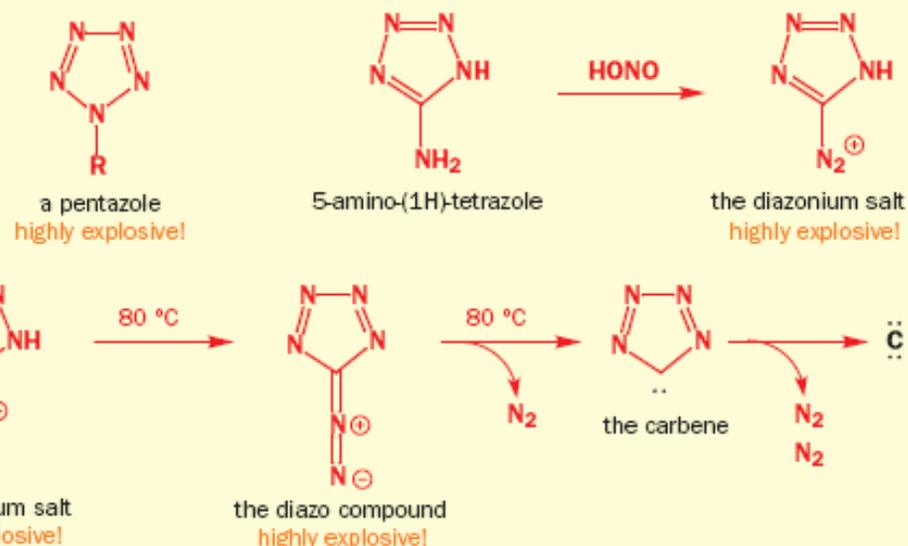
Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros: Átomos de Nitrogênio e Explosões

Nitrogen atoms and explosions

Compounds with even two or three nitrogen atoms joined together, such as diazomethane (CH_2N_2) or azides (RN_3), are potentially explosive because they can suddenly give off stable gaseous nitrogen. Compounds with more nitrogen atoms, such as tetrazoles, are likely to be more dangerous and few people have attempted to prepare pentazoles. The limit is reached with diazotetrazole, with the amazing formula CN_6 ! It is made by diazotization of 5-aminotetrazole, which first gives a diazonium salt.

The diazonium salt is extremely dangerous: 'It should be emphasised that [the diazonium salt] is extremely explosive and should be handled with great care. We recommend that no more than 0.75 mmol be isolated at one time. Etheral solutions are somewhat more stable but explosions have occurred after standing at -70°C for 1 hr.' So much for that, but what about the diazo compound? It is extremely unstable and decomposes to a carbene with loss of one molecule of nitrogen and then loses two more to give...

All that is left is a carbon atom and this is one of very few ways to make carbon atoms chemically. The carbon atoms have remarkable reactions and these have been briefly studied, but the hazardous preparation of the starting

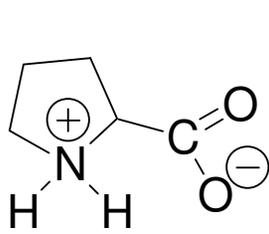


materials discourages too much research. However, you will see in the next chapter that 1-amino tetrazole is a useful starting material for making an anti-allergic drug.

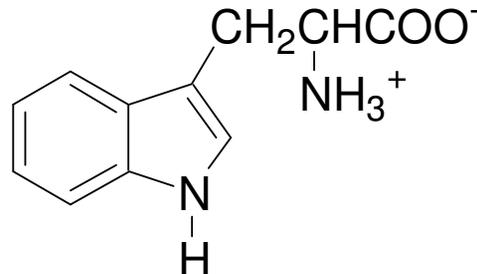
Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros:

Derivados com importância na natureza

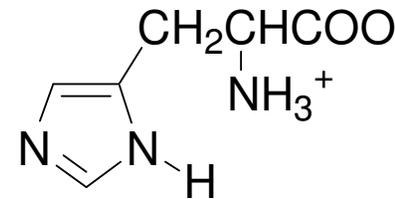
Amino ácidos naturais:



prolina



triptofano



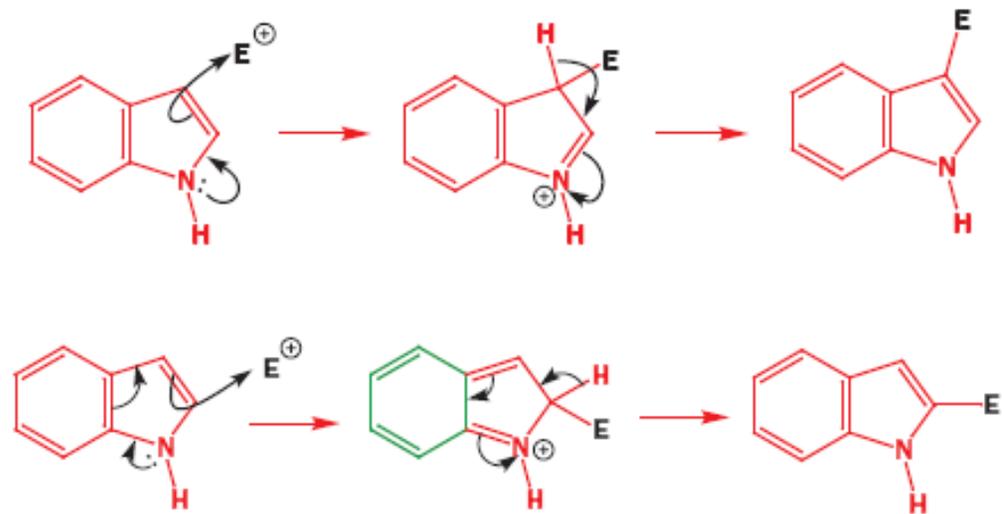
histidina

Indol: S_EAr



E: halogênio, NO_2 , SO_2OH , alquil, acil

Substituição preferencialmente na posição 3 (contrário ao pirrol) !?

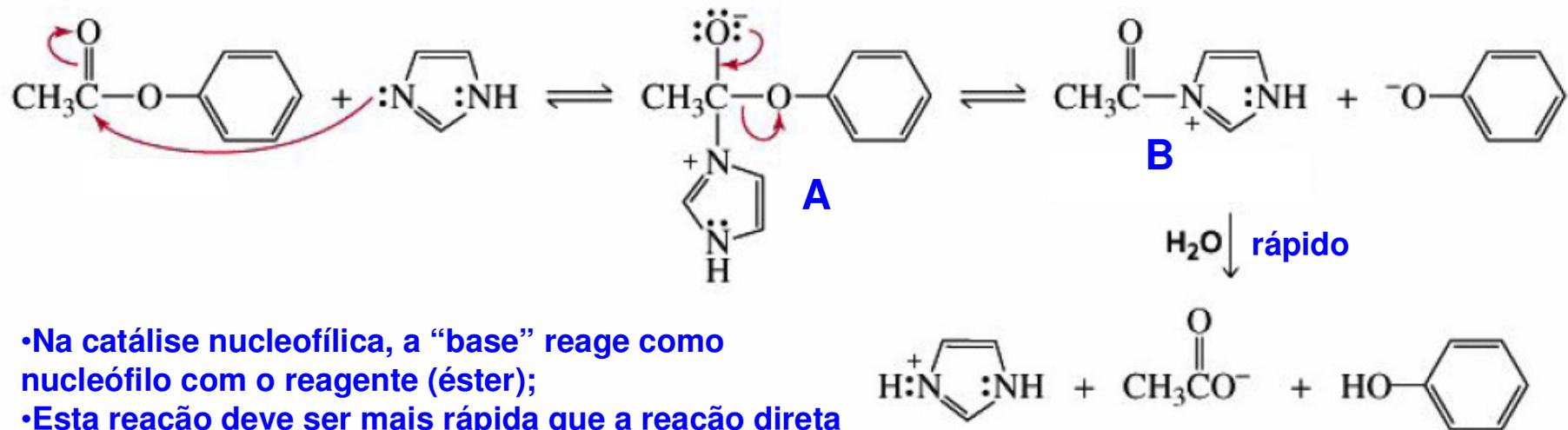


Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membros:

Derivados com importância na natureza

Imidazol da histidina como catalisador **ácido, básico e nucleofílico** no sítio ativo de enzimas hidrolíticas

Catálise Nucleofílica:

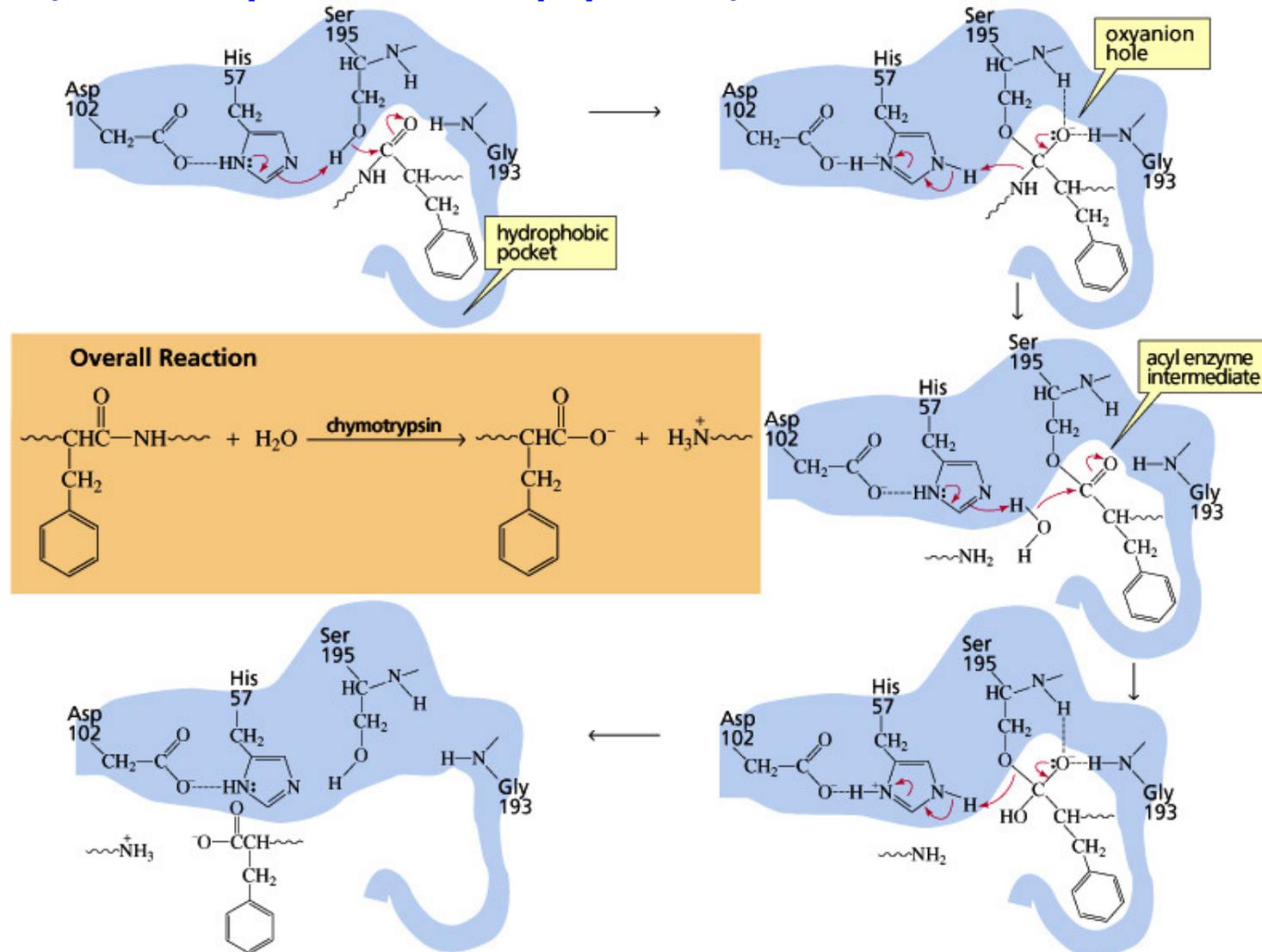


- Na catálise nucleofílica, a “base” reage como nucleófilo com o reagente (éster);
- Esta reação deve ser mais rápida que a reação direta do nucleófilo (água) com o reagente;
- O intermediário de substituição nucleofílica formado (B) deve reagir mais rapidamente com o nucleófilo (água) que o reagente (éster);
- O intermediário tetra-hedral A se transforma no intermediário B somente quando RO⁻ for um bom GP (fenolato).

Heterocíclicos Aromáticos de 5 Membrros:

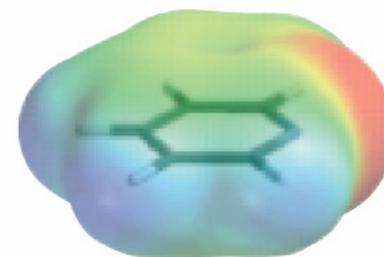
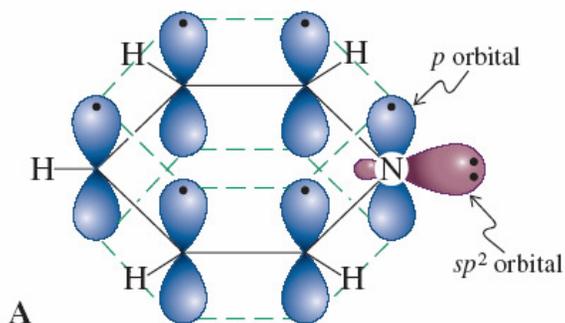
Derivados com importância na natureza

Imidazol da histidina como catalisador **ácido e básico** no situ ativo de serina proteases (enzimas que hidrolisam peptídeos):

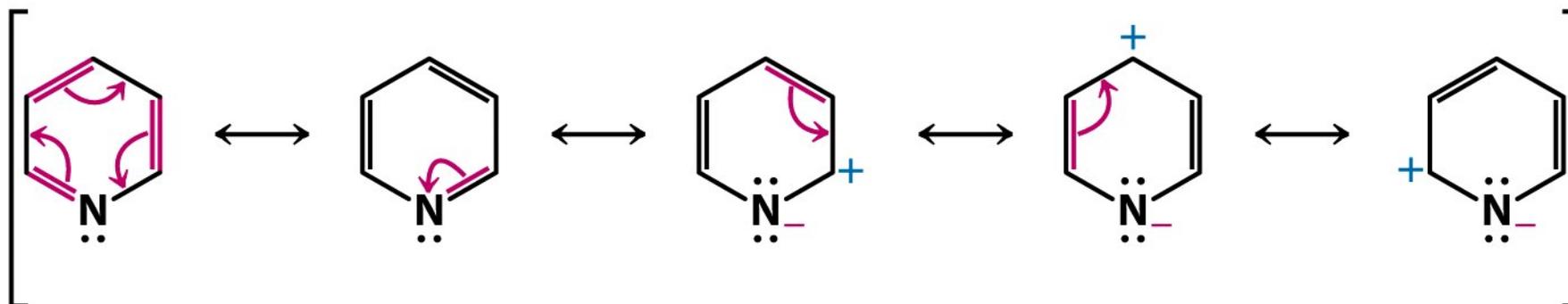


Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Piridina: Propriedades



Estruturas de Ressonância da piridina:



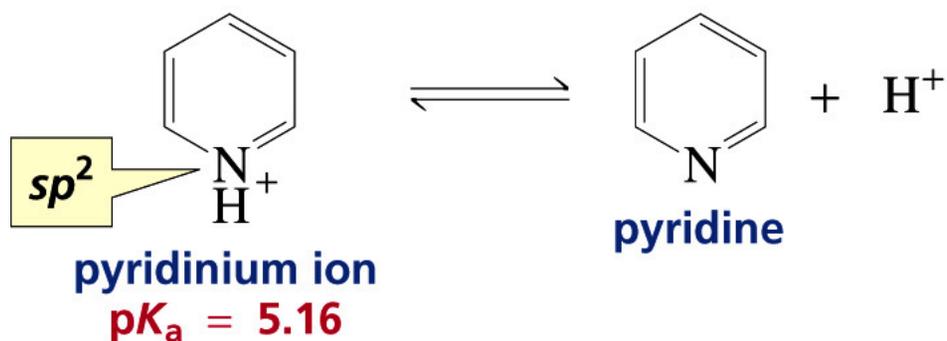
O anel aromático é deficiente em elétrons (em relação ao benzeno):

▪conseqüências para reatividade?

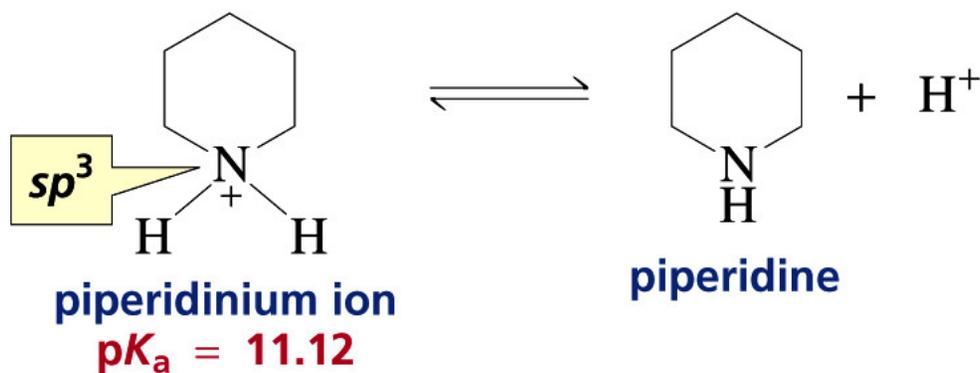
Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Piridina: Basicidade

Piridina é uma base mais fraca que aminas alifáticas:

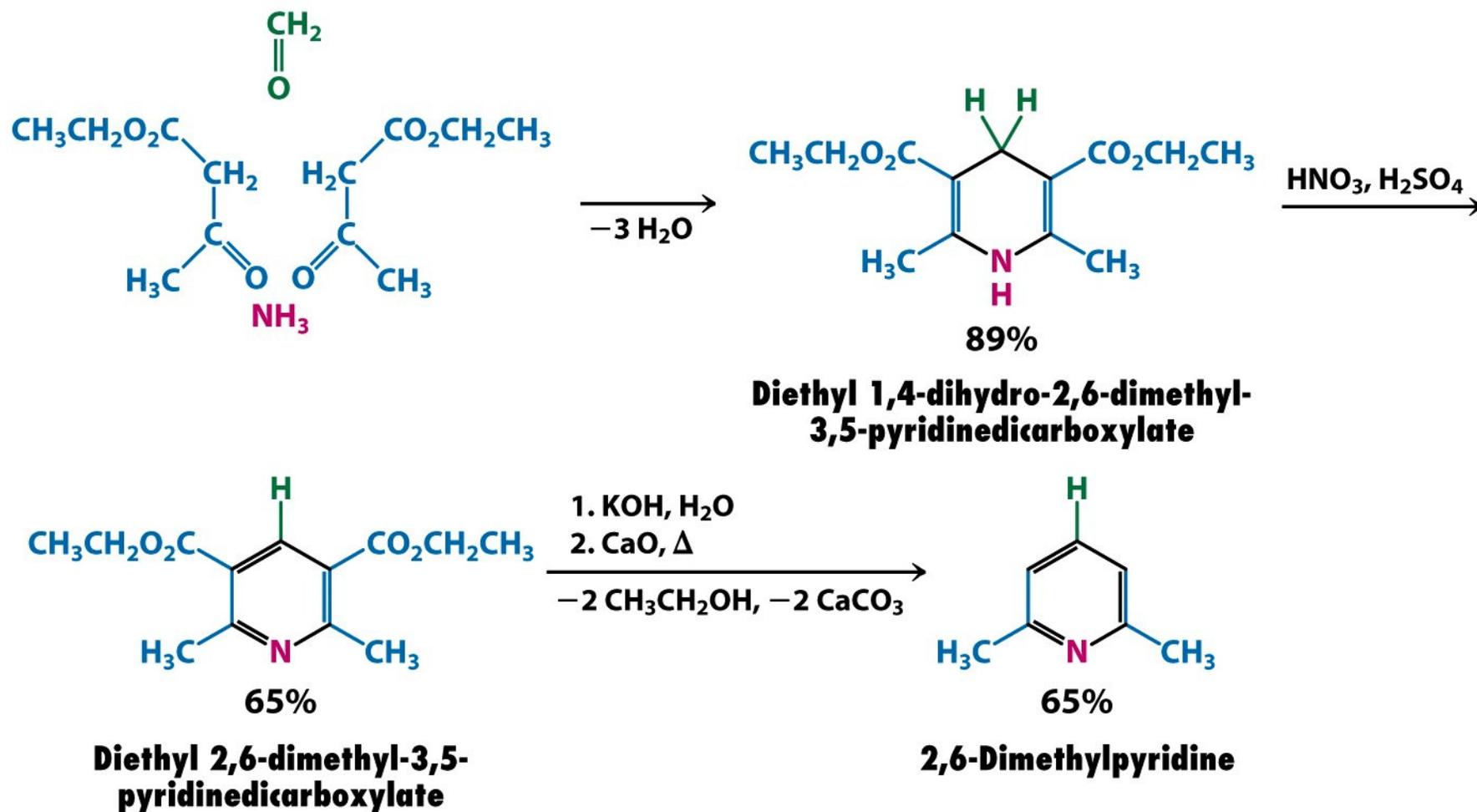


Íon piridínio mais ácido que o piperidínio: carga positiva em átomo de nitrogênio sp^2 .



Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Síntese da Piridina de Hantzsch*

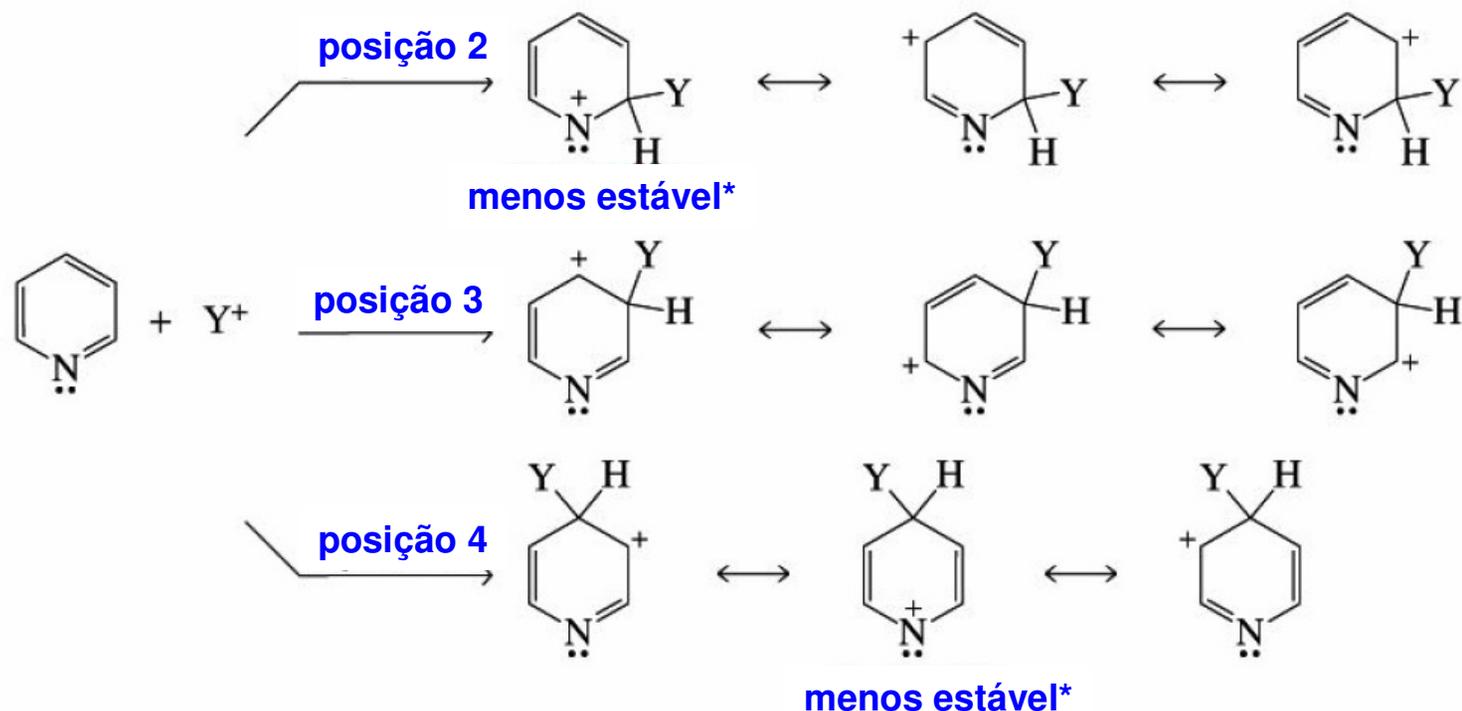


Unnumbered figure pg 1162
Organic Chemistry, Fifth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

*Arthur Hantzsch (1857-1935), Univ. Leipzig

Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Reações da Piridina: S_EAr - Orientação



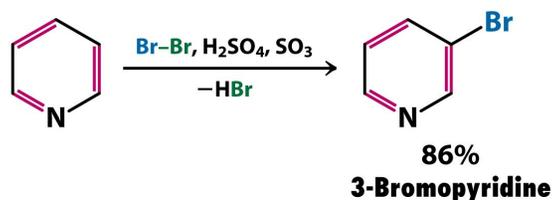
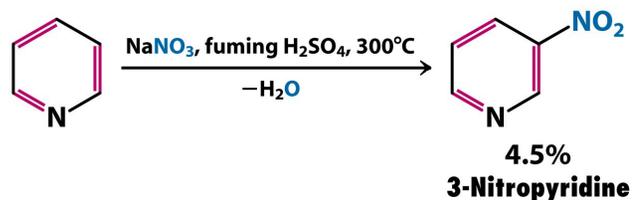
* Nitrogênio com carga positiva e somente 6 elétrons de valência

A posição 3 é a menos desativada, por isso a substituição ocorre preferencialmente no C-3 (análogo ao efeito meta dirigente de substituintes atraente de elétron)

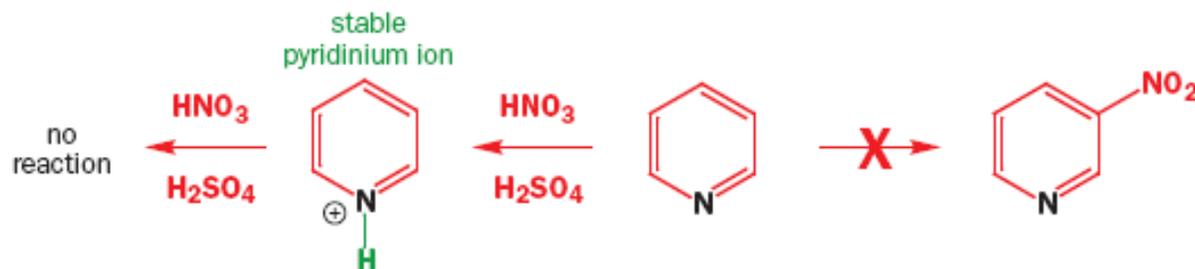
Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membros:

Reações da Piridina: S_EAr

Piridina é muito pouco reativa em S_EAr : condições drásticas



Porque o rendimento da nitração é tão baixo?



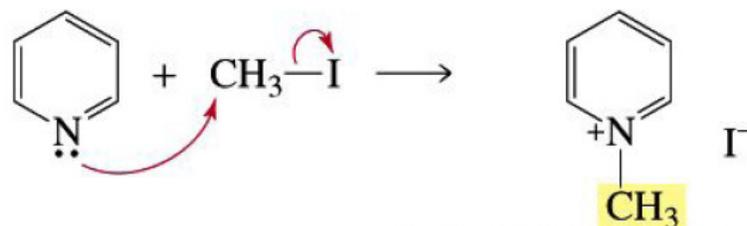
Acilação de Friedel-Crafts:



Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Reações da Piridina: Alquilação e Acilação

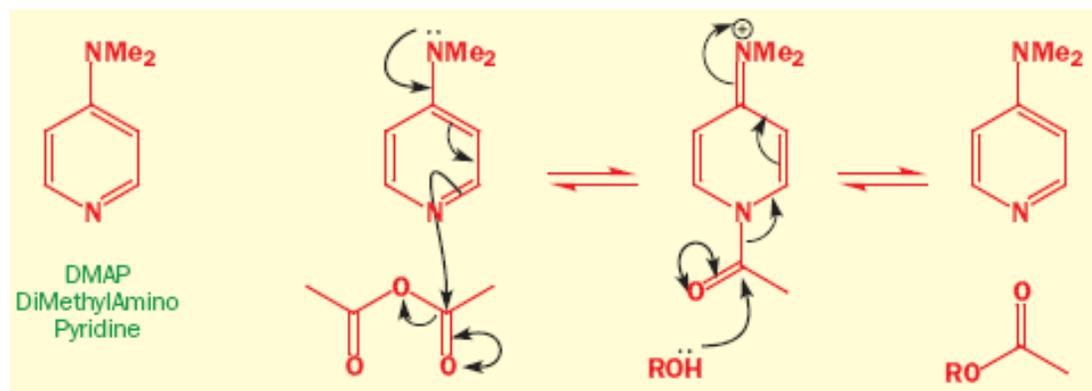
Reação de Piridina com haletos de alquila:



Acilação da Piridina: Catálise Nucleofílica.



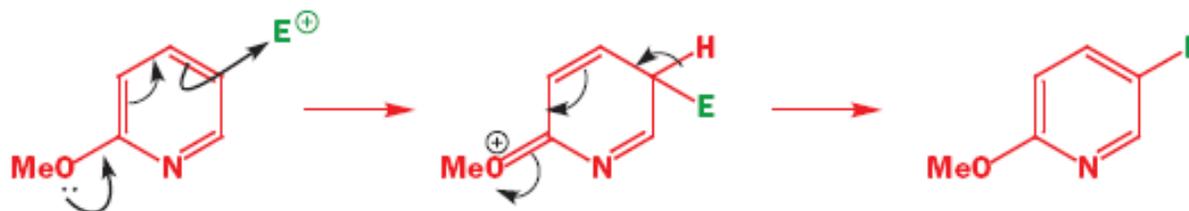
Dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador nucleofílico em esterificações: Reação de transferência de acila



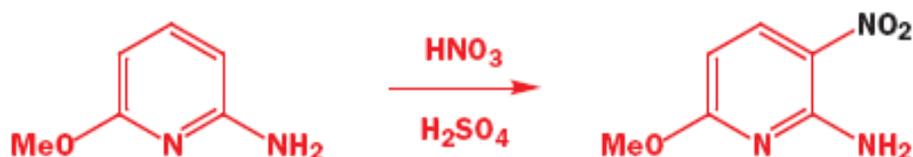
Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membros:

S_EAr com Piridinas 'ativadas' e Piridina-N-óxido

S_EAr com Piridina
substituída com -OMe:



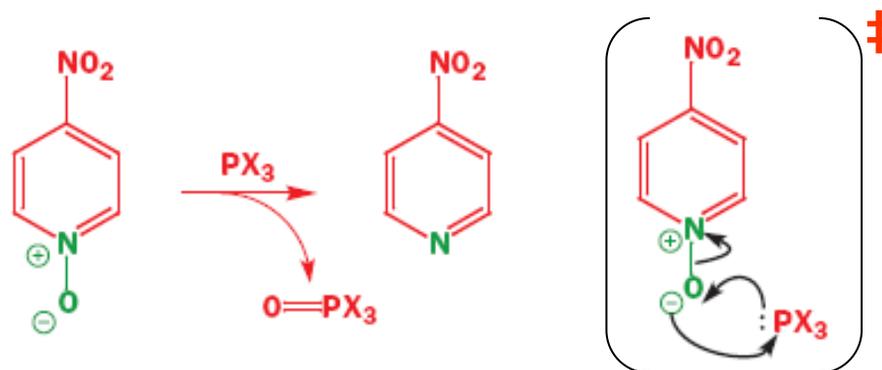
Exemplo nitração:



Piridina-N-óxido: Formação e S_EAr .



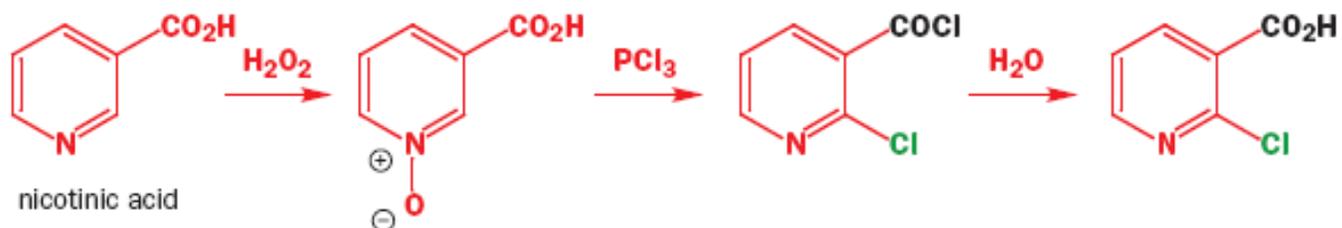
Piridina-N-óxido:
Redução



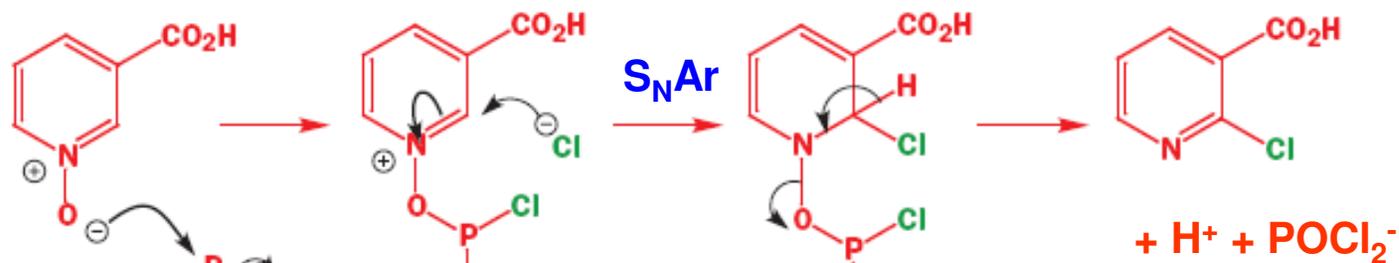
Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Piridina-N-óxido: S_NAr

Piridina-N-óxidos são ativados também para S_NAr :

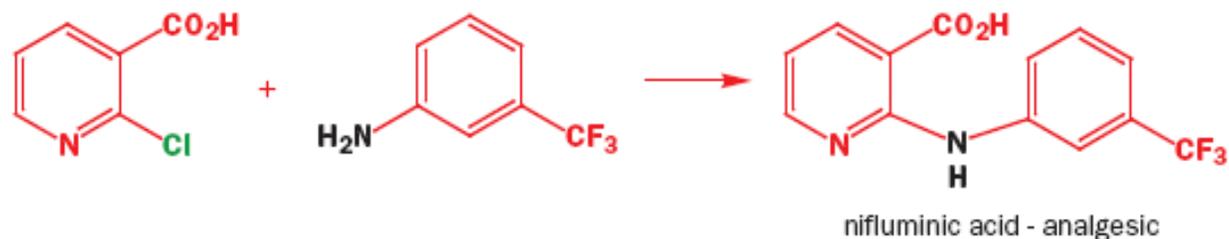


Mecanismo



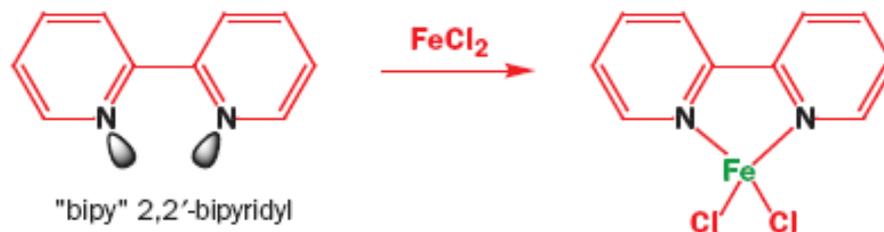
Hidrogênio sai como próton,
não como hidreto.

Utilidade Sintética:

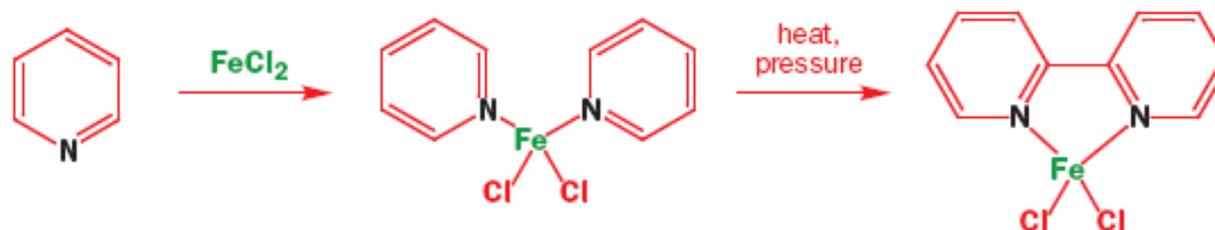


Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

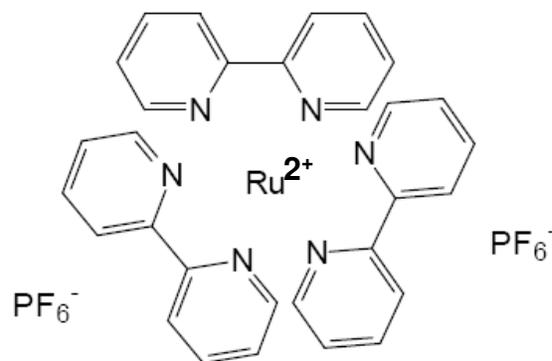
2,2'-Dipiridila com ligante bidentado



Síntese de 2,2'-Dipiridila:



Dihexafluorofosfato de *Tris*-2,2'-Dipirildilio Rutênio II ($\text{Ru}(\text{Bipy})_3 \cdot 2 \text{PF}_6^-$):

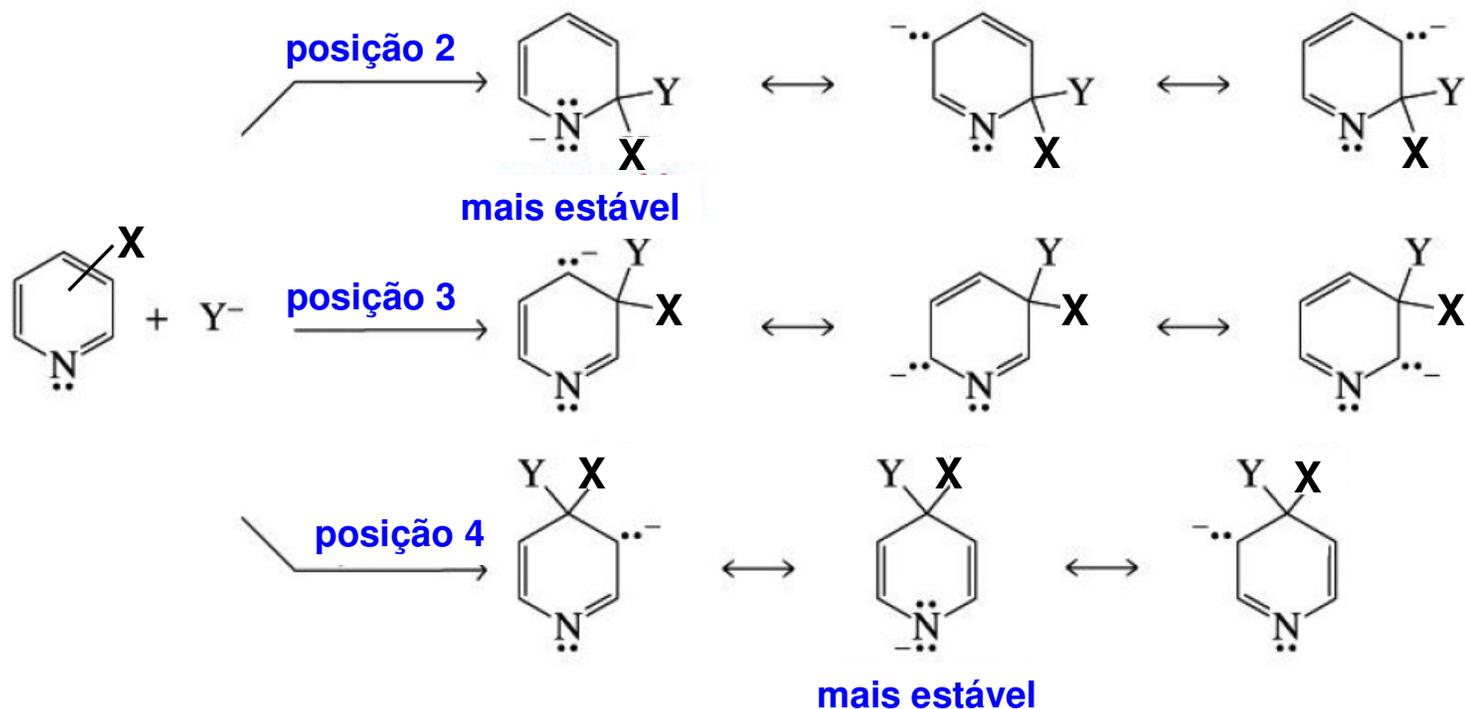


$\text{Ru}(\text{Bipy})_3 \cdot 2 \text{PF}_6^-$

Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membros:

Reações da Piridina: S_NAr

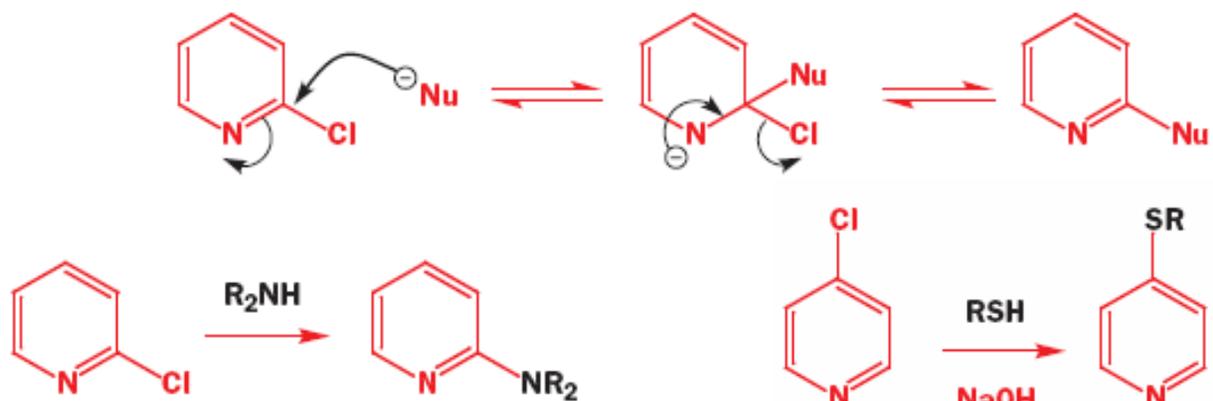
Piridina é ativado para substituição nucleofílica:



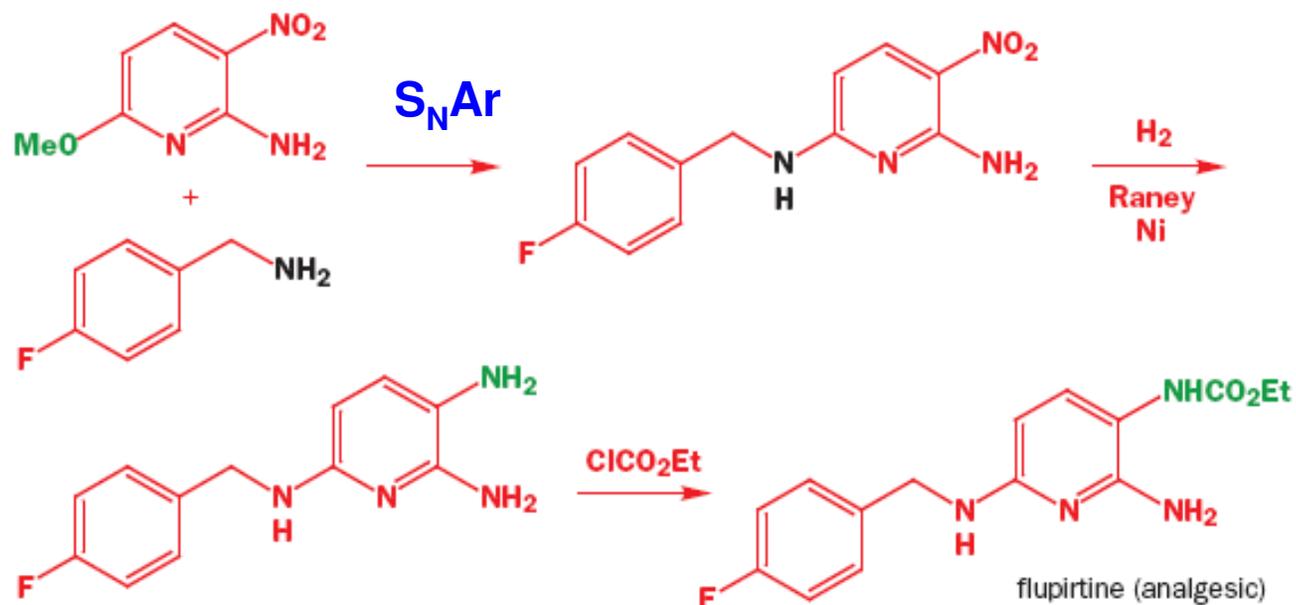
S_NAr ocorre preferencialmente nas posições 2 e 4,
PORÉM: depende da presença de grupo de partida diferente de H !!!

Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

Reações da Piridina: S_NAr , Exemplos

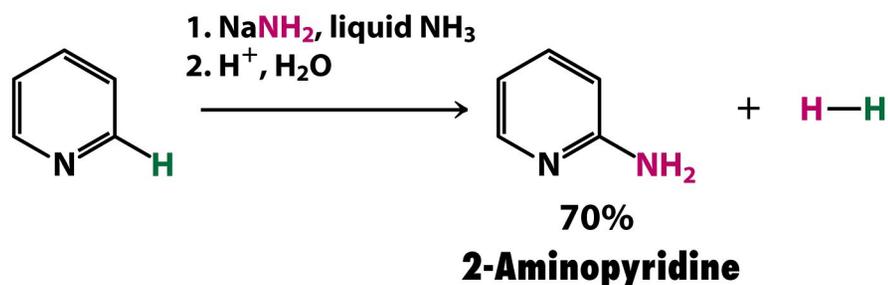


Aplicação para a síntese de um analgésico:

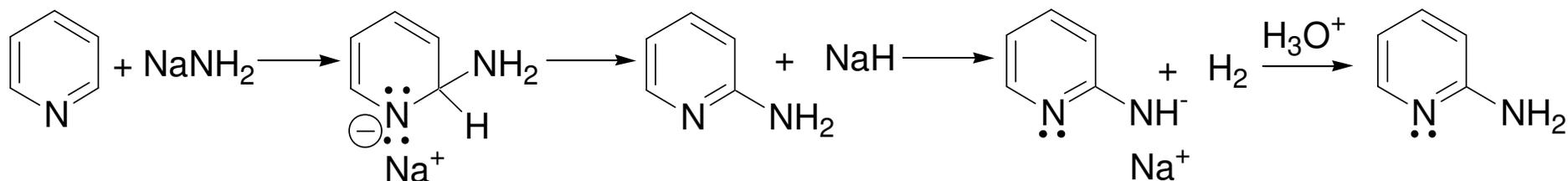


Heterocíclicos Aromáticos de 6 Membrros:

S_NAr com piridina: A reação de Chichibabin – Hidrogênio como Grupo de partida



Mecanismo:

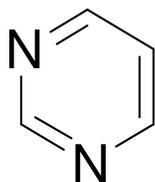


Mecanismo de adição / eliminação com hidreto (H^-) como grupo de partida

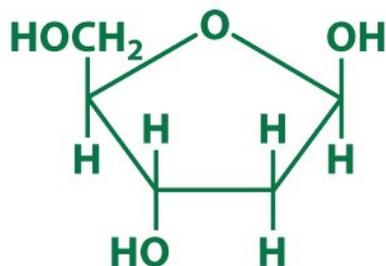
- Substituição principalmente na posição 2;
- Com a posição 2 substituída pode ocorrer substituição na posição 4;
- Podem ser utilizadas aminas substituídas;
- Foi excluída a participação de um intermediário “piridino” (análogo ao “benzino”);
3-etilpiridina leva à formação de 2-amino-3-etilpiridina;
- Reações análogas podem ocorrer com hidrazinas (R_2NNH^-).

Heterocíclicos Aromáticos :

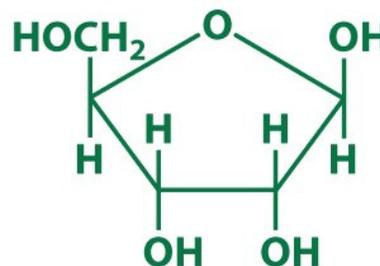
Bases da DNA e RNA



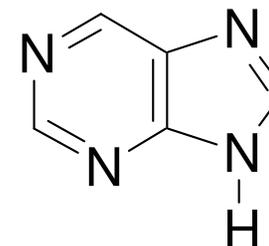
Pyrimidina



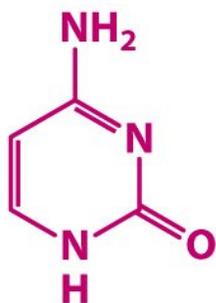
2-Deoxyribose



Ribose



Purina



Cytosine (C)



Thymine (T)



Adenine (A)



Guanine (G)



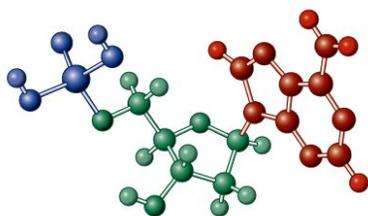
Uracil (U)

Unnumbered figure pg 1223a
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

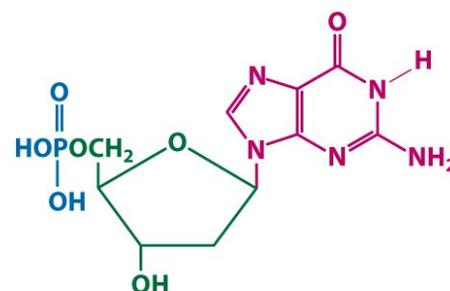
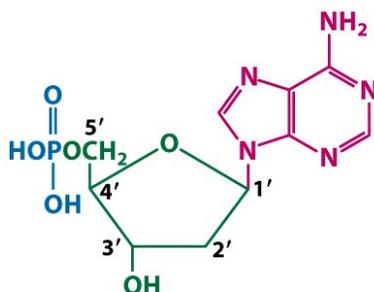
Heterocíclicos Aromáticos :

Nucleodideos e estrutura primária da DNA

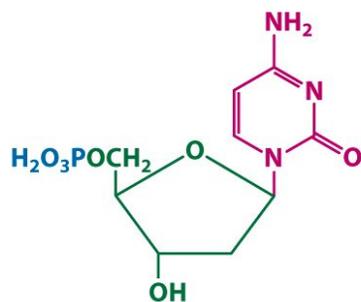
Nucleotides of DNA



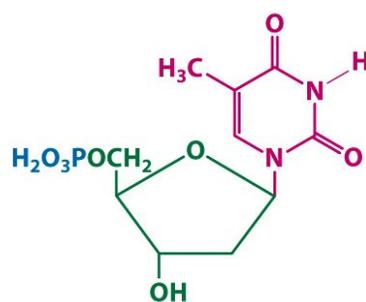
2'-Deoxyadenylic acid



2'-Deoxyguanylic acid



2'-Deoxycytidylic acid



Thymidylic acid

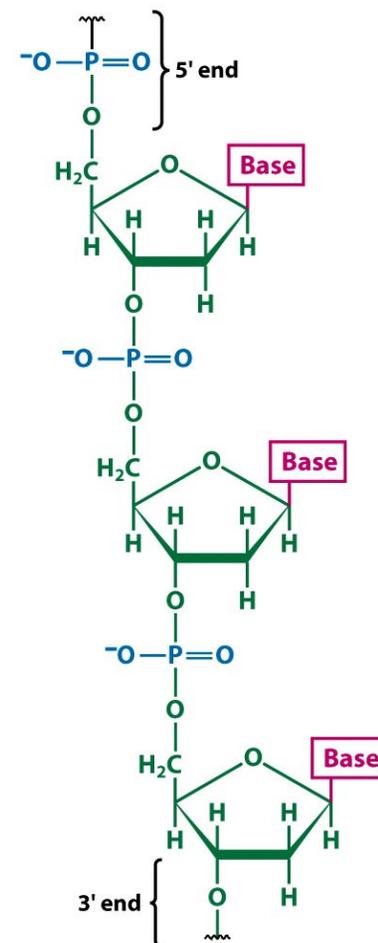


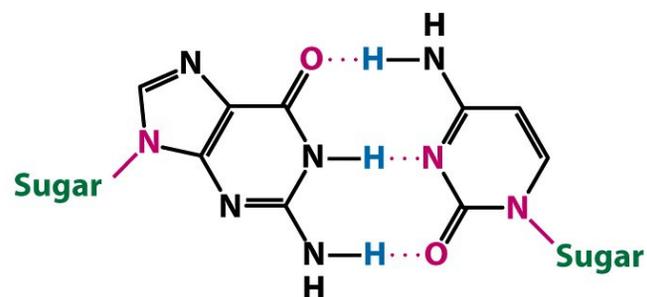
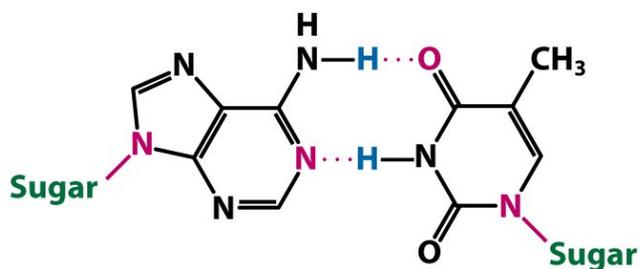
Figure 26-10
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Unnumbered figure pg 1224b
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Heterocíclicos Aromáticos :

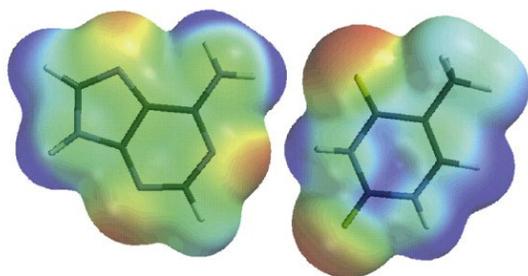
Interação entre nucleotídeos - estrutura secundária da DNA

Interação estabilizante por ligações de hidrogênio

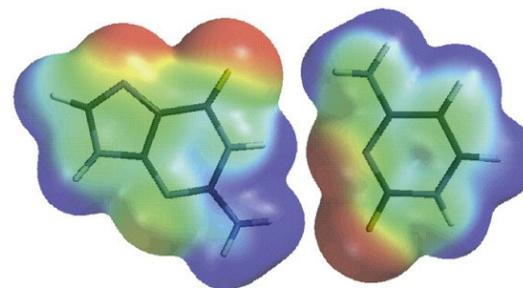


Energias de ligação: A-T = 15,1 kcal/mol;

G-C = 27,7 kcal/mol



Adenine-thymine



Guanine-cytosine

Figure 26-11
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Heterocíclicos Aromáticos :

Estrutura secundária da DNA: Interação entre nucleotídeos.

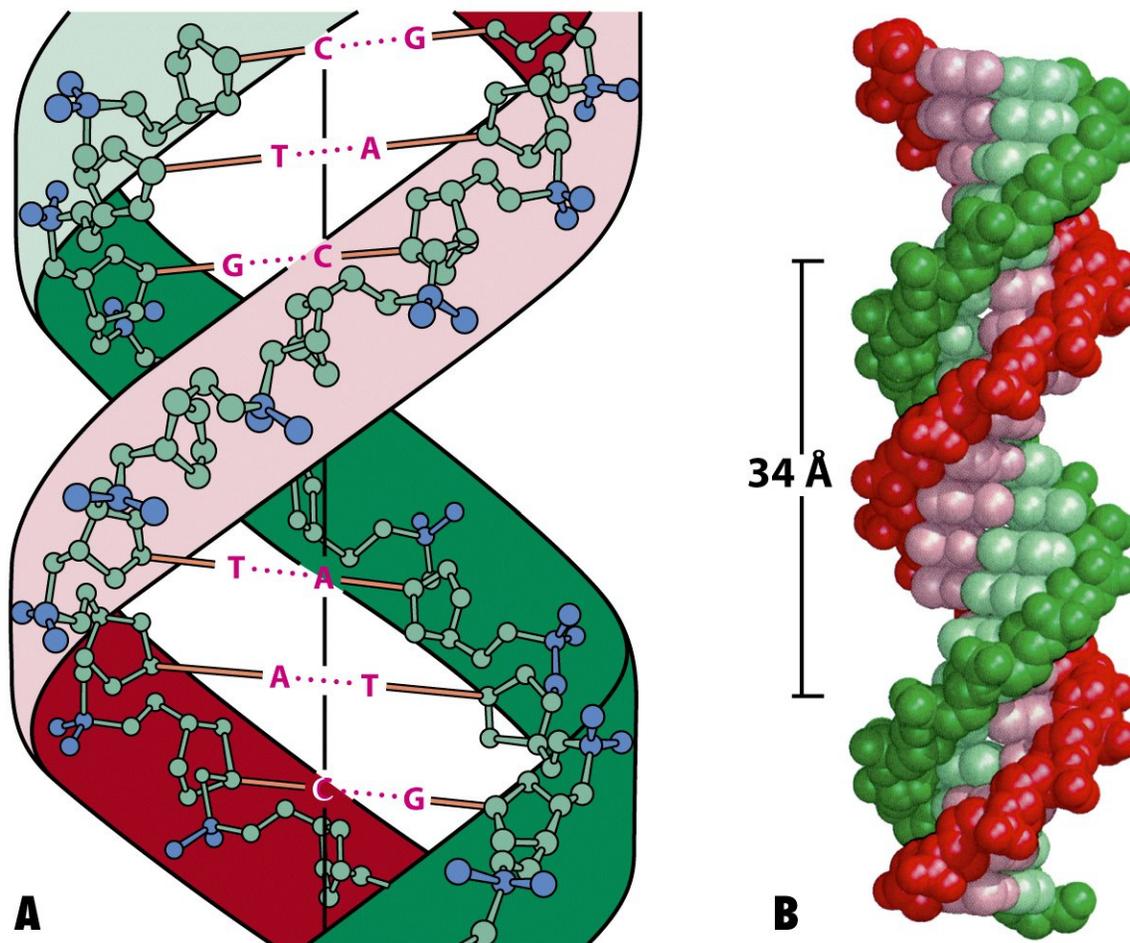


Figure 26-12ab
Organic Chemistry, Fifth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Pares de Bases:

