



Compostos Heterocíclicos

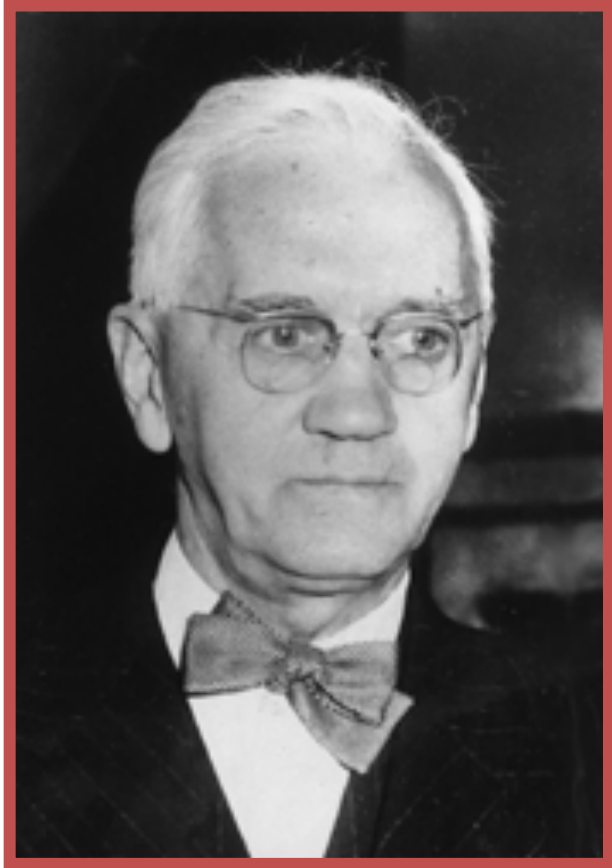
Prof. Hélio A. Stefani

2020

β -Lactamas



Sir Alexander Fleming



Escócia, 06/08/ 1881

Sir Alexander Fleming foi o descobridor da proteína antimicrobiana chamada lisozima e do antibiótico penicilina obtido a partir do fungo *Penicillium notatum* (bolor do pão)



Penicillium notatum

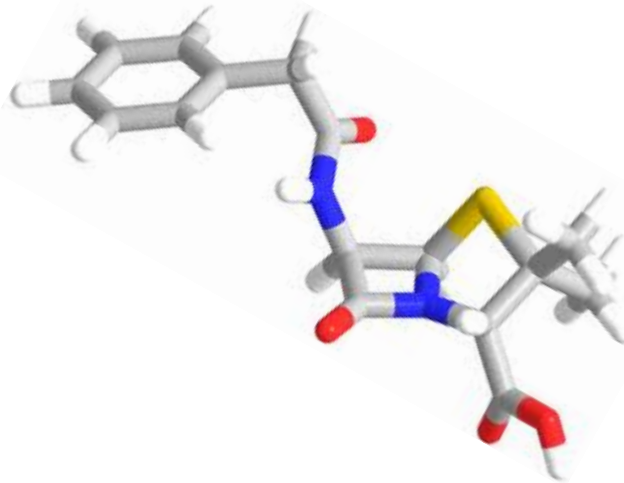
Sir Alexander Fleming



Sir Fleming em seu laboratório



Penicilina foi produzida em massa em 1944



Estrutura da penicilina

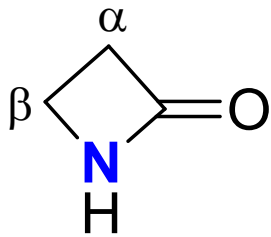


Propaganda de guerra

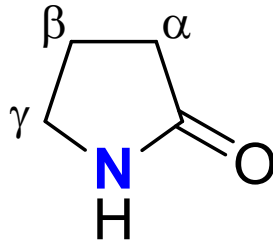
Lactamas

Definição

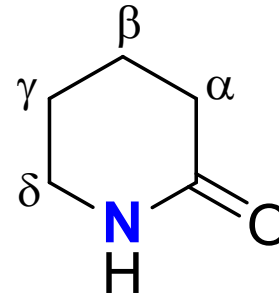
A **lactama** é uma amida cíclica. Prefixos (letras gregas) indicam quantos átomos de carbono estão presentes no anel (menos o carbono carbonílico): **β -lactama** (2 átomos de carbono, no total são 4 átomos no anel), **γ -lactama** (3 átomos de carbono, no total são 5 átomos no anel), **δ -lactama** (4 átomos de carbono, no total são 6 átomos no anel) e **ϵ -lactama** (5 átomos de carbono, no total são 7 átomos no anel) .



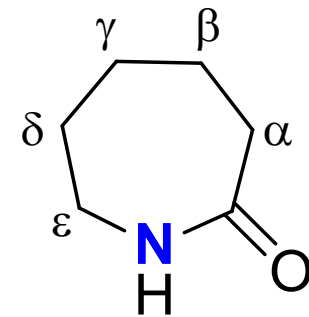
-Lactama



-Lactama



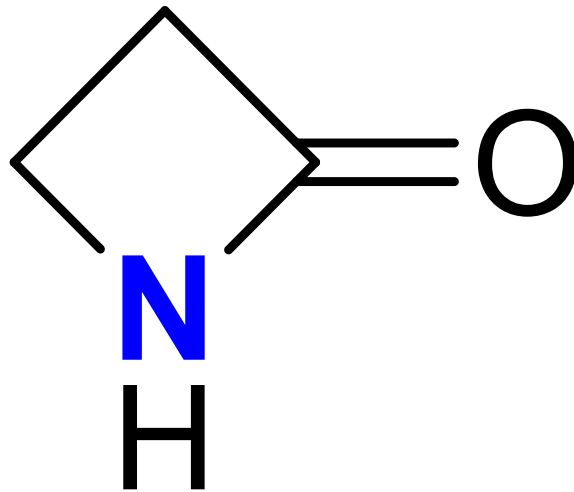
-Lactama



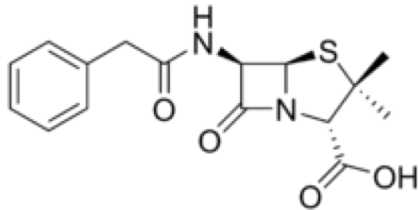
-Lactama

β -Lactamas

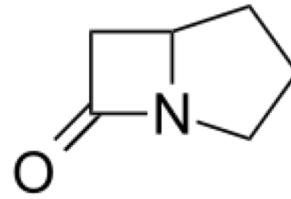
β -Lactamas é uma classe de [antibióticos](#), contendo um anel [\$\beta\$ -lactâmico](#) em sua estrutura molecular. Estes incluem derivados da [penicilina](#) ([penamas](#)), [cefalosporinas](#) ([cefemas](#)), [monobactamas](#), e [carbapenems](#). A maioria dos antibióticos β -lactâmicos atua inibindo a biosíntese da parede das células das bactérias.



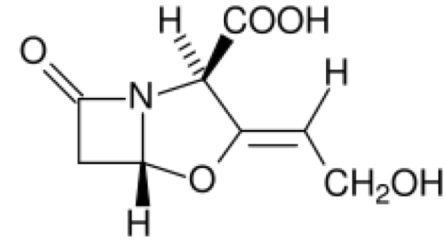
Estrutura das β -lactamas



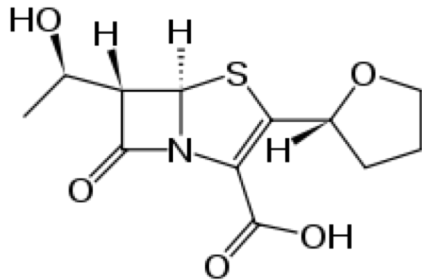
Benzilpenicilina
penama



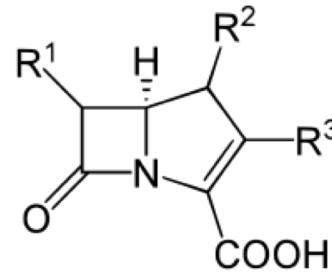
carbapenam



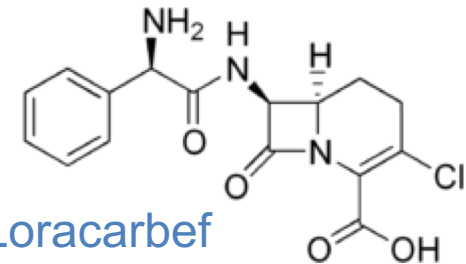
Ácido clavulânico
Clavama



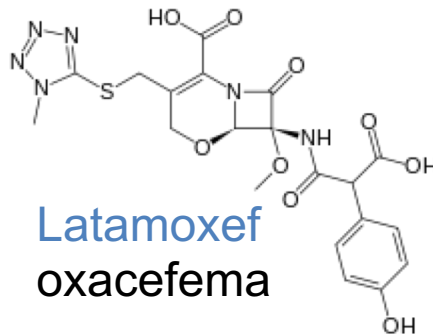
Faropenem
Pemena



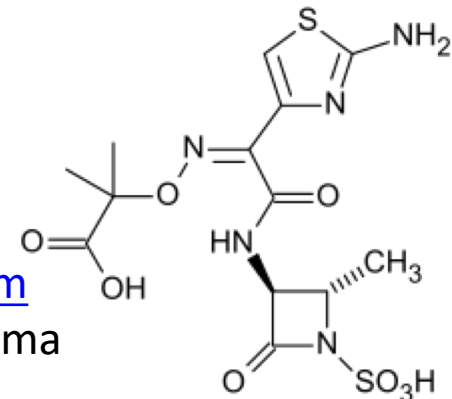
Carbapenema



Loracarbef
carbacefema



Latamoxef
oxacefema

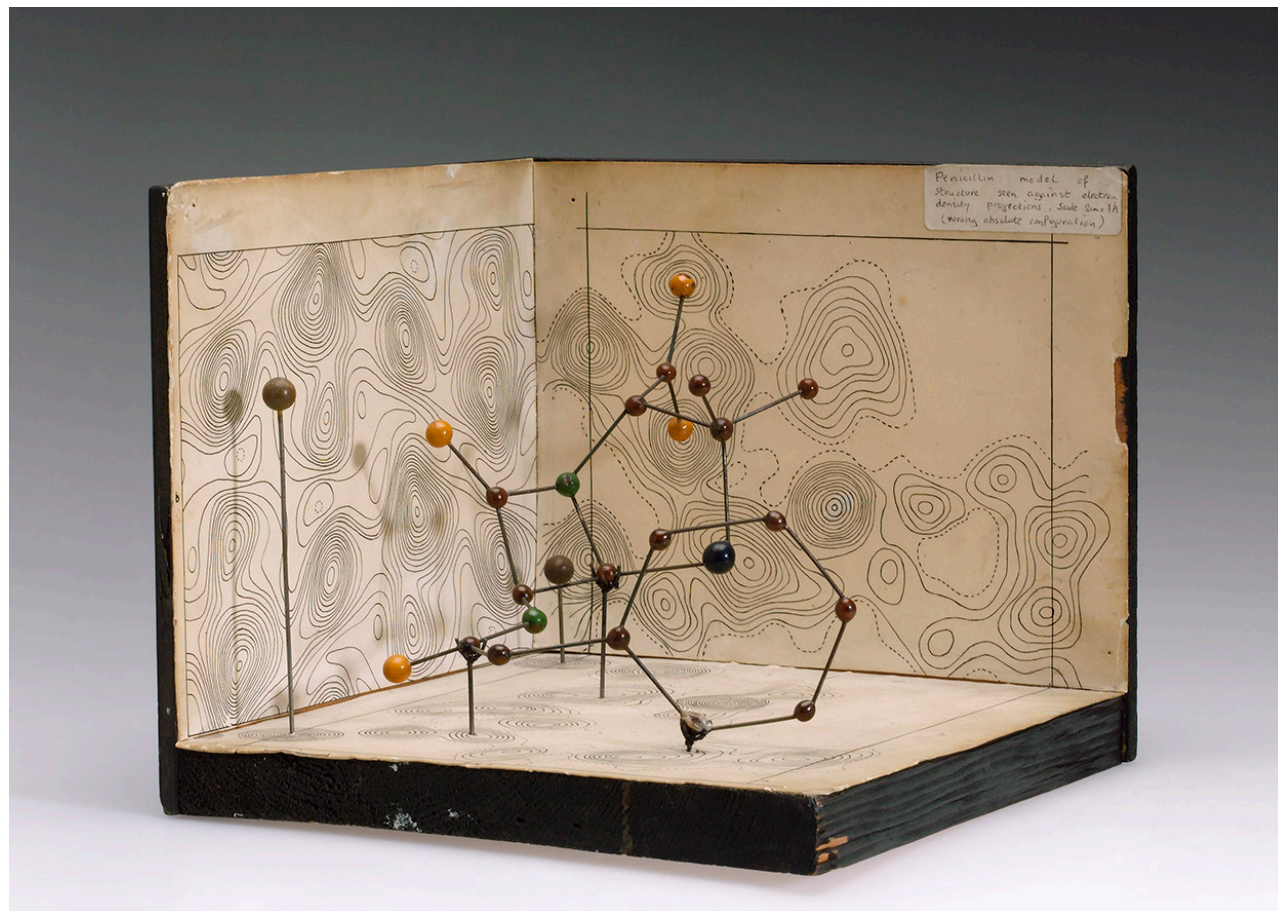


Aztreonam
monobactama

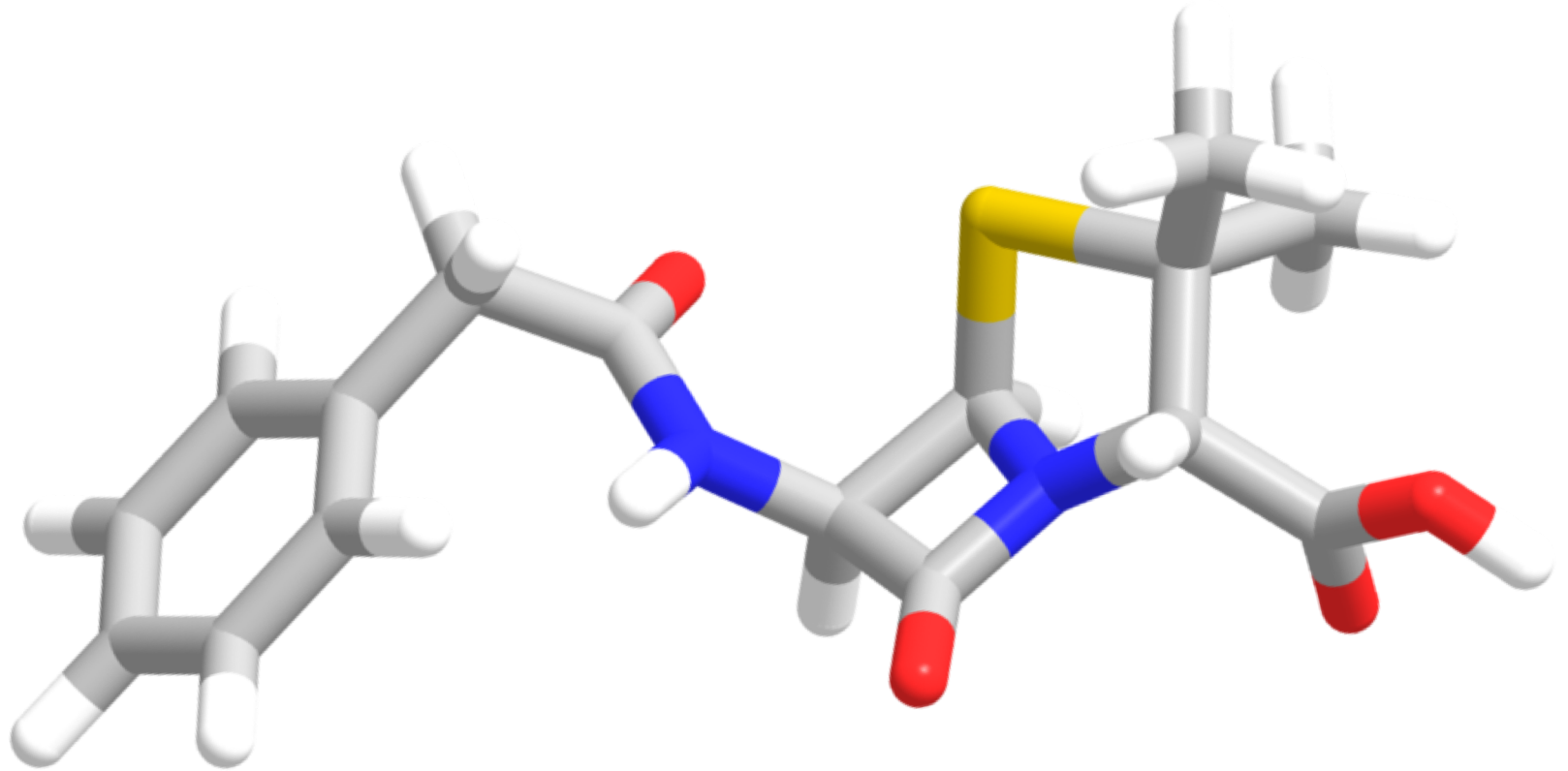
Modelo da estrutura molecular da **penicilina** feito por Dorothy Hodgkin



Dorothy M C Hodgkin
Prêmio Nobel 1964



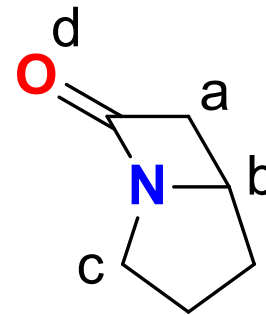
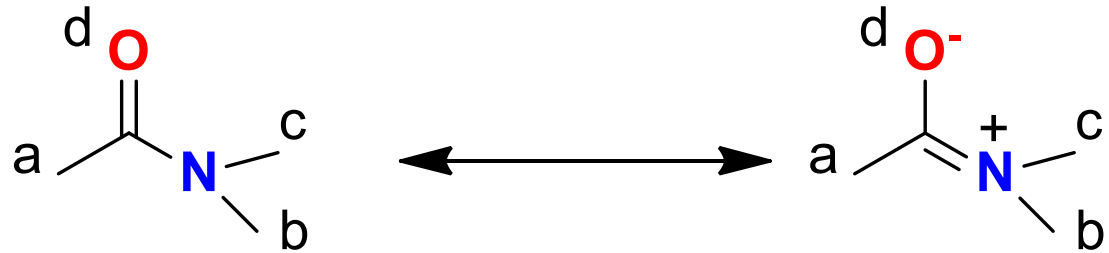
Estrutura Tridimensional





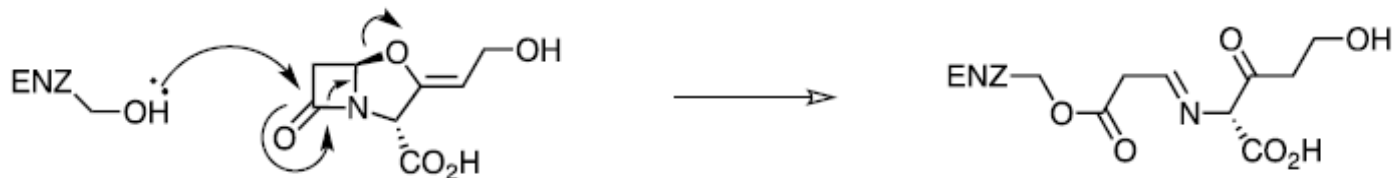
Robert B. Woodward
 (10/4/ 1917 - 8/6/1979)
 Prêmio Nobel (1965)

Clivagem da β -Lactama



Motivos

- Tensão do anel
- Fusão de outro anel
- Não-planaridade do anel
- Ressonância reduzida



Síntese de β -Lactamas

β -Lactamas

Histórico

- Síntetizada primeiro por Staudinger em 1907!
- Fleming descobriu a penicilina em 1929 e o trabalho pioneiro de Florey e Chain, pouco depois levou a sua reputação como uma droga milagrosa (dividiram o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia por suas contribuições em 1945)!
- A II Guerra Mundial levou a um enorme esforço para elucidar a sua estrutura e desenvolver um meio de colocar o composto em produção em massa!
- Químicos da Pfizer realizaram produção em alta escala através de métodos de fermentação!
- Em 1945, a estrutura do cristal foi obtida por Dorothy Hodgkin, o que reforçou os estudos sintéticos!
- J. C. Sheehan, do MIT, relatou a primeira síntese total da penicilina V (1950), embora a produção em larga escala permaneceu impraticável.

PRÊMIO NOBEL EM FISILOGIA OU MEDICINA - 1945

*“pela descoberta da penicilina e seu efeito curativo em diversas
doenças infectivas”*



Sir Alexander Fleming
Universidade de Londres

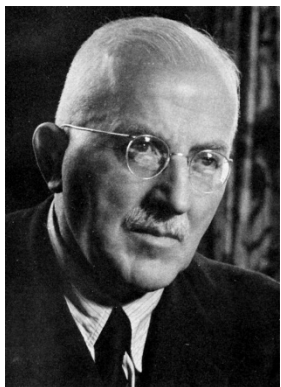


Ernst Chain

Universidade de Oxford



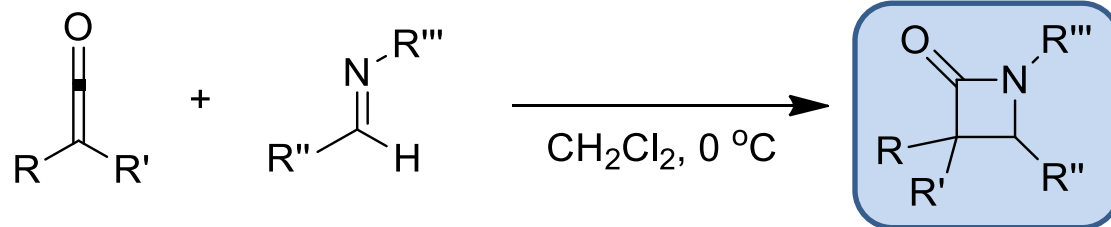
Sir Howard Florey



Hermann Staudinger
1881-1965
Prêmio Nobel

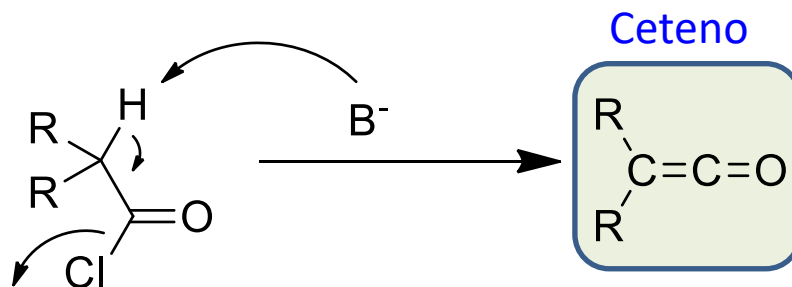
Síntese de Staudinger

Cicloadição [2+2] de iminas a cetenos, forma β -lactamas



Síntese de Ceteno

Cetenos são preparados a partir de cloretos de ácido via uma reação de eliminação no qual HCl é perdido:

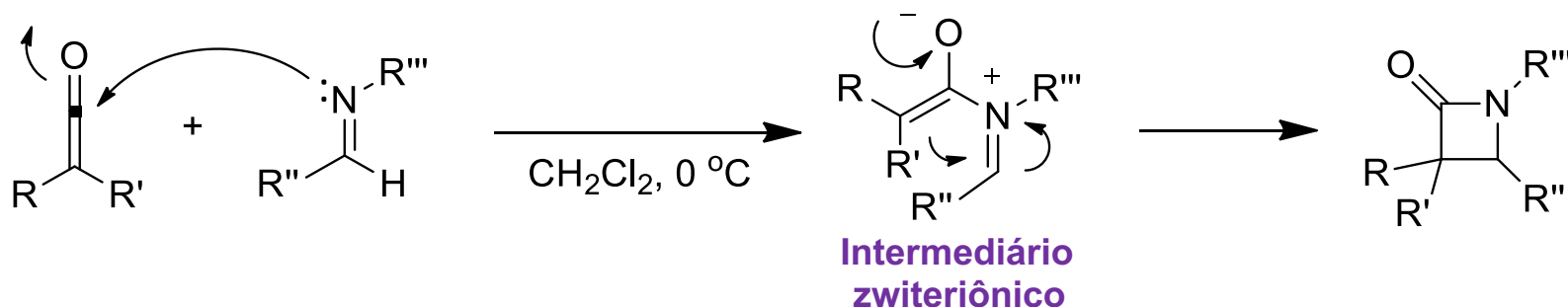


A base, usualmente trietilamina, remove o hidrogênio α ao grupo carbonila, induzindo a formação da dupla ligação carbono-carbono e a perda de um íon cloreto.

Síntese de Staudinger

Mecanismo

Ambas as moléculas, ceteno e amina, podem atuar como nucleófilo ou eletrófilo. No primeiro passo, a imina adiciona ao ceteno como um nucleófilo. A cicloadição subsequente leva a formação da β -lactama.



O intermediário zwitteriônico é submetido a reação de fechamento do anel para dar a β -lactama.

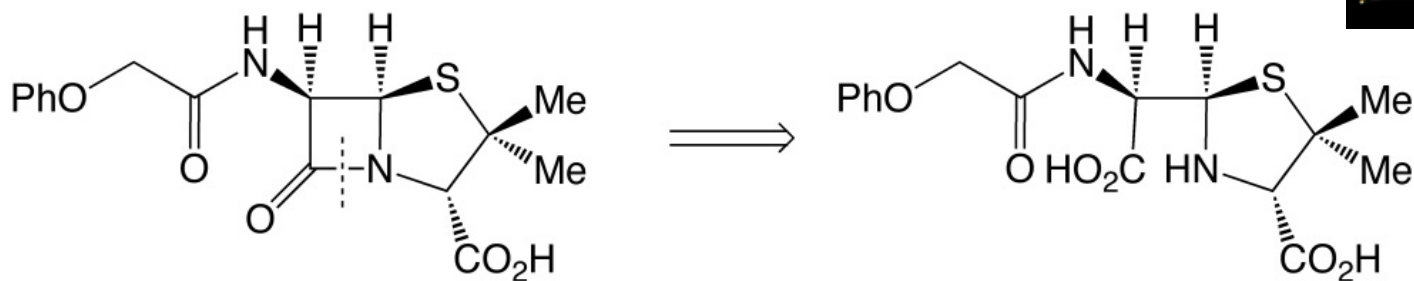
Zwitterion, do alemão "*zwitter*" (híbrido), "sal interno" ou "íon dipolar" é um composto químico eletricamente neutro, mas que possui cargas opostas em diferentes átomos. O termo é mais utilizado em compostos que apresentam essas cargas em átomos não-adjacentes. Podem se comportar como ácidos ou bases, portanto são anfóteros.



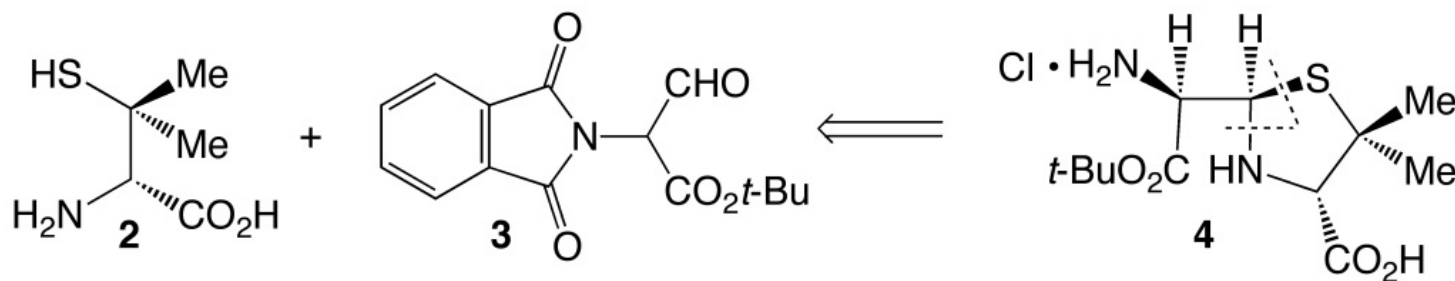
John Clark Sheehan
23/09/1915 - 21/03/1992

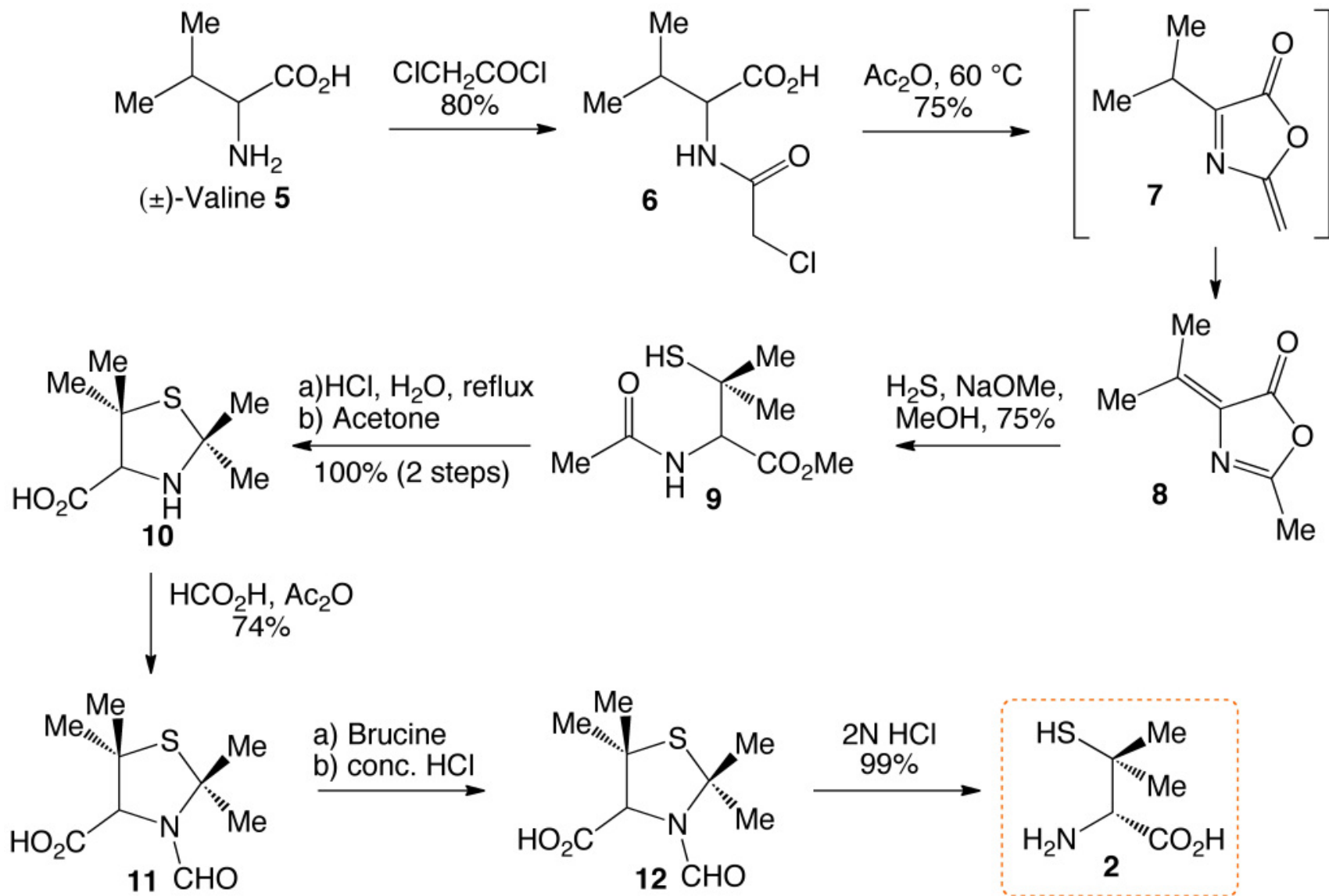
Síntese da Penicilina

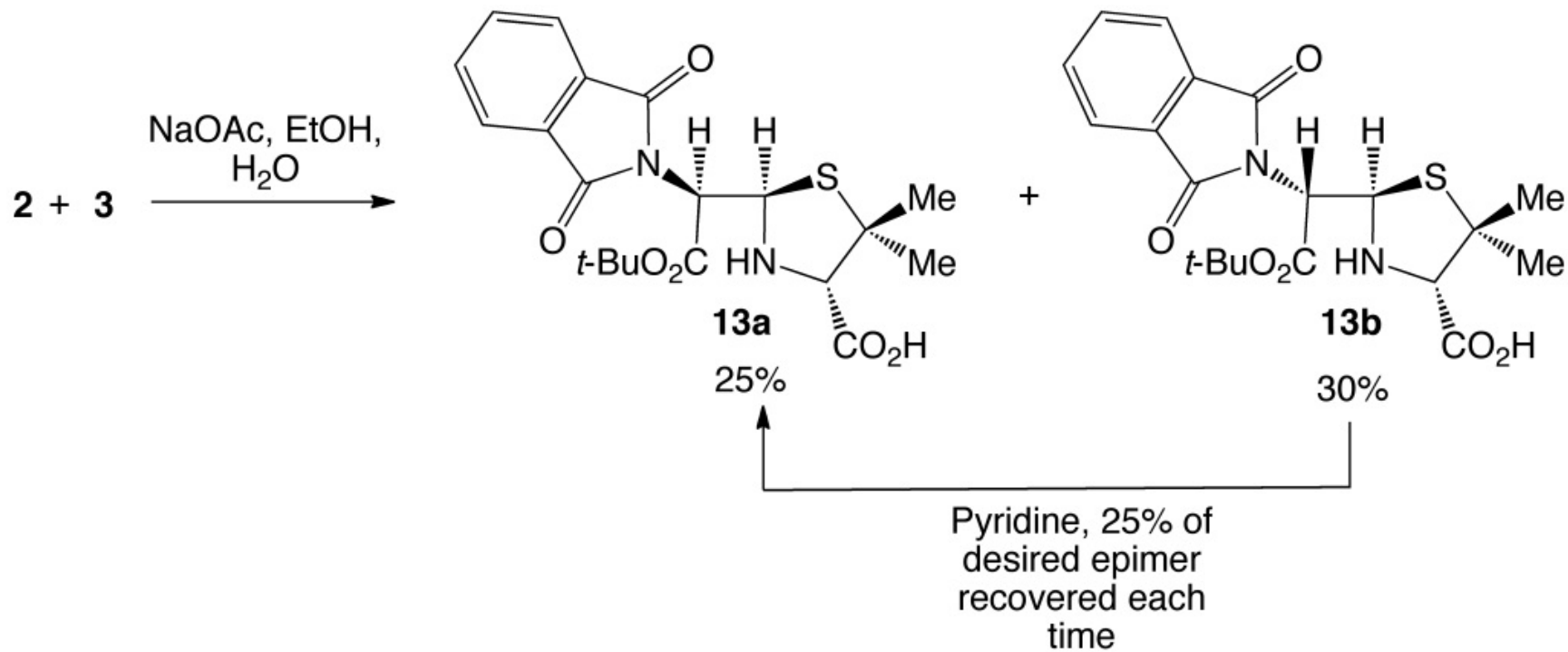
A síntese foi iniciada em 1948 e terminada em 1957



Penicillin V (1)

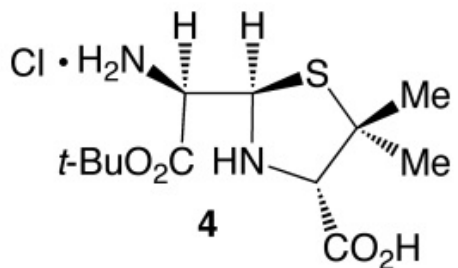




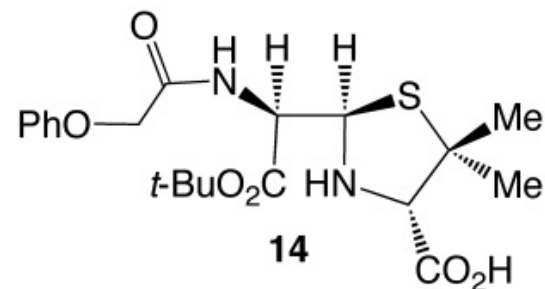


13a

a) N_2H_4
b) HCl , H_2O
82% (2 steps)

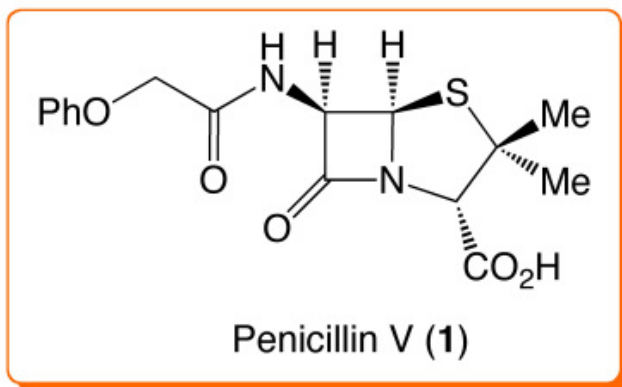


$\text{PhOCH}_2\text{COCl}$,
 Et_3N , 70%



a) HCl , DCM , $0\text{ }^\circ\text{C}$
b) Py. , Acetone , H_2O
100%

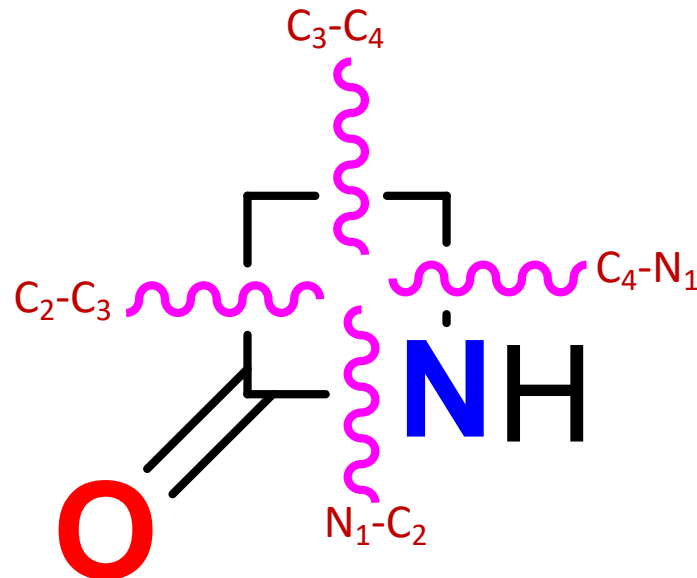
a) KOH
b) DCC , dioxane,
 H_2O $25\text{ }^\circ\text{C}$



Penicillin V (1)

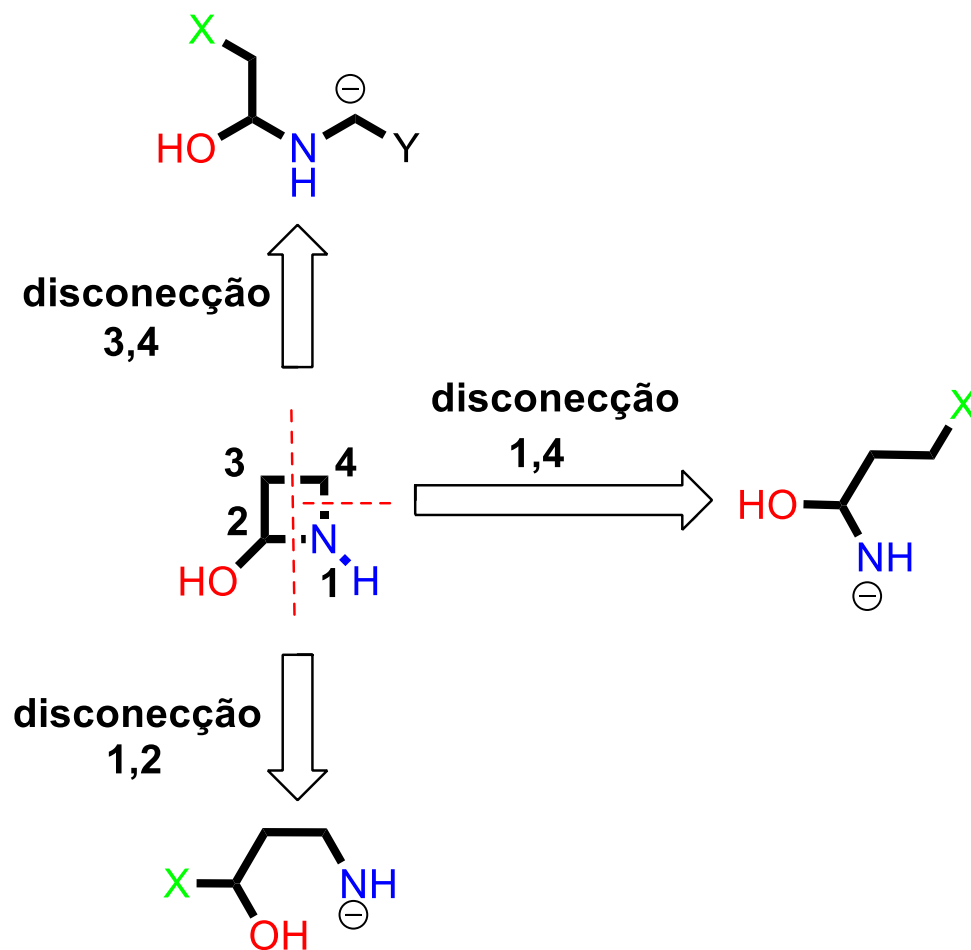
Rendimento final 10-12%

Rotas de Síntese



O anel β -lactâmico, 2-azetidinona, pode ser construído a partir da formação da ligação amida (N_1-C_2) e das ligações C_2-C_3 , C_3-C_4 e C_4-N_1 .

Análise Retrosintética: β -Lactamas

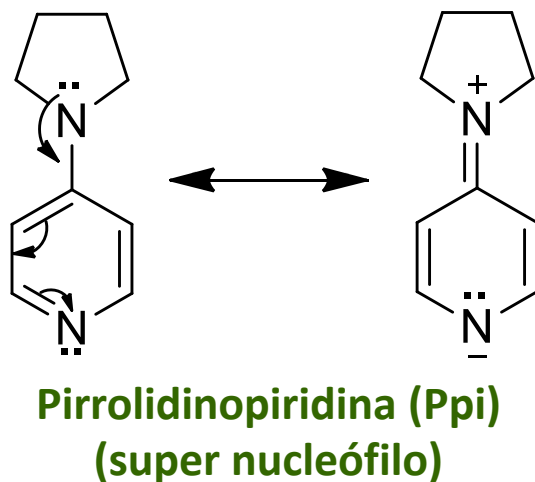


X = bom grupo de saída

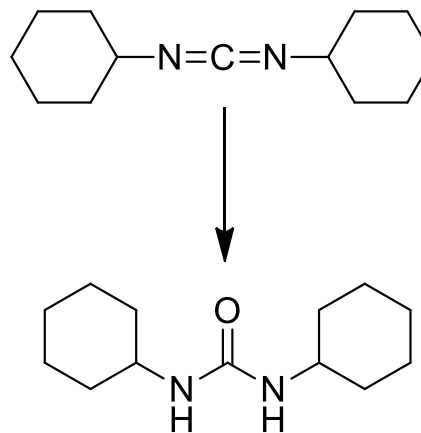
Y = grupo estabilizador de elétrons

Formação da Ligação Amida – N₁-C₂

Nesta abordagem o anidrido formado é atacado pelo “**super nucleófilo**”, 4-pirrolidinopiridina (Ppi) para formar o íon acílpiridínio. O anión da dicitclohexiluréia (DCU) liberado atua como base para gerar o anión sulfonamida que ataca a carbonila, levando ao anel β-lactâmico. A 4-pirrolidinopiridina liberada volta ao meio reacional reiniciando o ciclo catalítico.

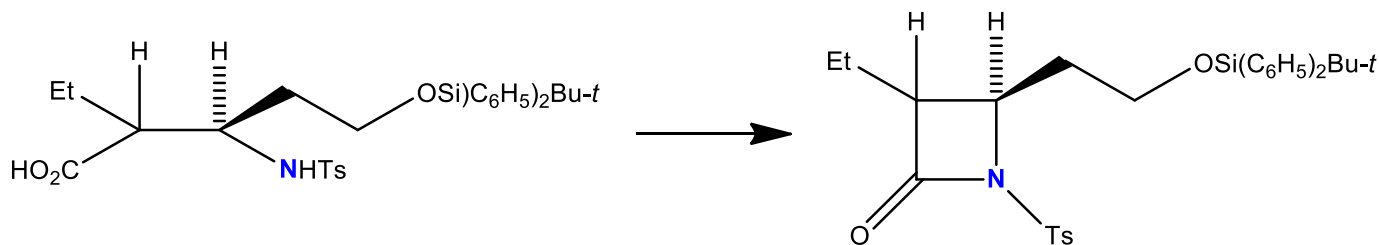


Diciclohexilcarbodiimida



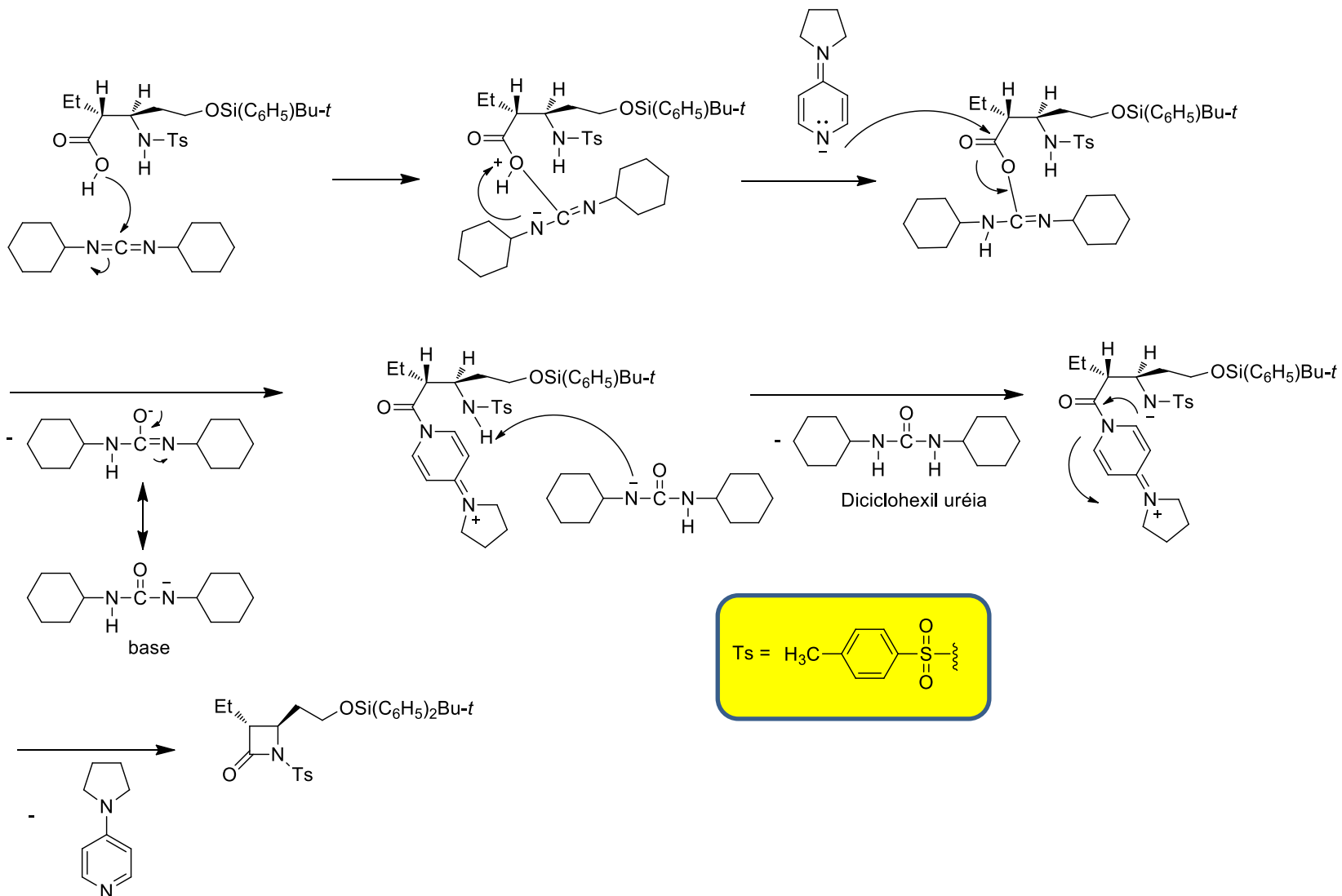
Diciclohexiluréia (DCU)

FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO AMIDA N₁-C₂



O anidrido formado é atacado pelo “super nucleófilo” 4-pirrolidinopiridina (Ppi) para formar o íon acílpírdinico. O anión da dicitohexiluréia (DCU) liberado atua como base para gerar o anión sulfonamida que ataca a carbonila, levando ao anel β -lactâmico. A 4-pirrolidinopiridina liberada volta ao meio reacional reiniciando o ciclo catalítico.

Mecanismo



Catalisador

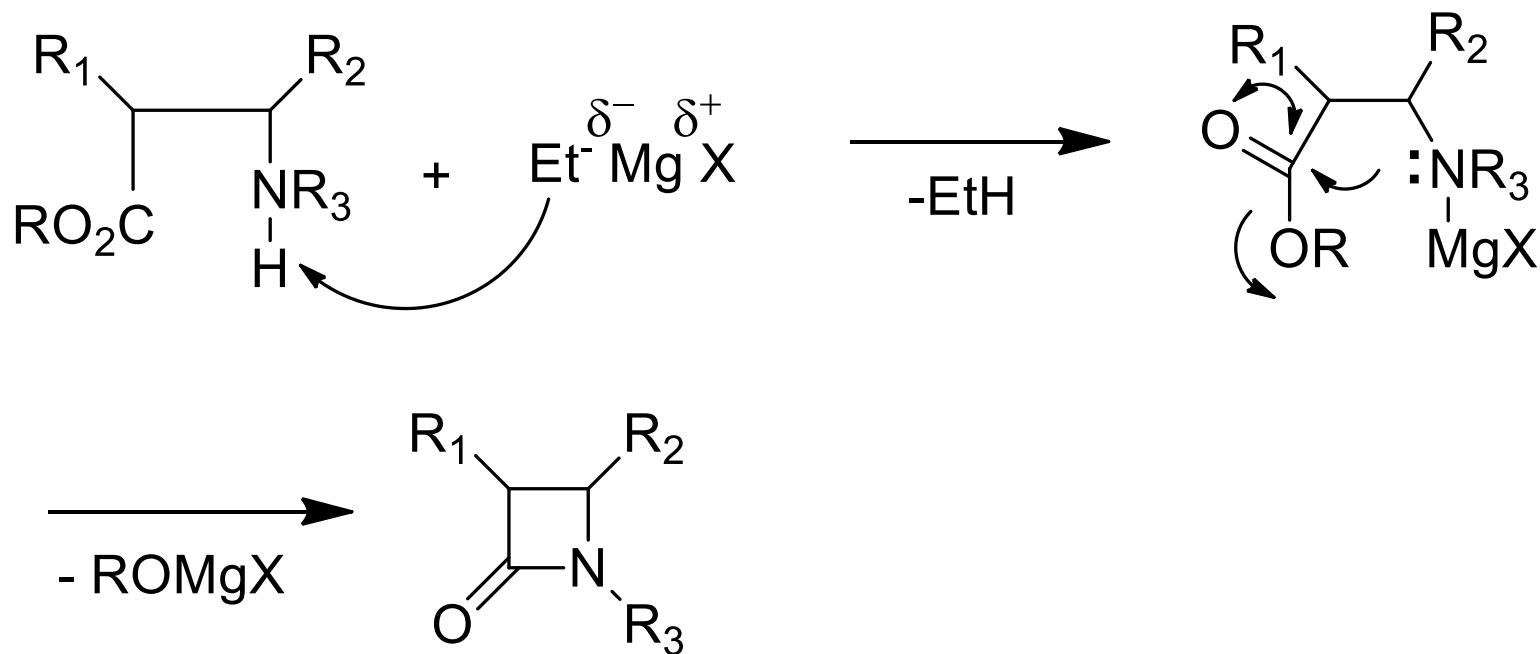
Definição:

Catalisador é uma **substância** que altera a velocidade de uma reação, sem ser consumido, durante o processo:

Do Ponto de vista Termodinâmico:

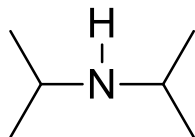
O catalisador diminui a **energia de ativação**, podendo promover um caminho (mecanismo) **molecular** diferente para a reação, sem afetar a **energia livre**.

Variante: Reagente de Grignard

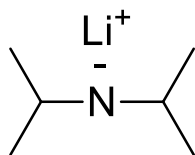
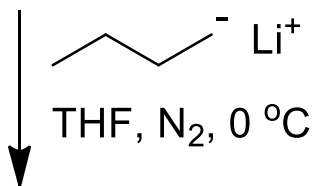


-Bases tais como, diisopropil amideto de lítio (LDA) e amideto de bis(trimetilsilil) lítio têm sido utilizadas em reações deste tipo

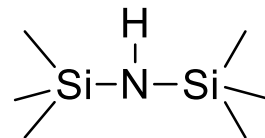
Bases Não-Nucleofílicas



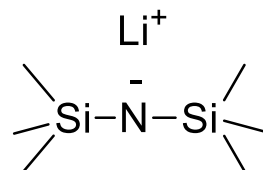
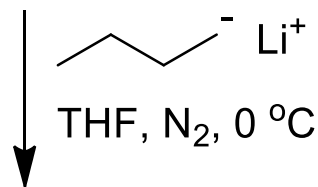
Diisopropil amina



Diisopropil amideto de lítio (LDA)



Hexametil disilil amina



Hexametil disili amideto de lítio (LiHMDS)

THF (Tetraidrofurano) =

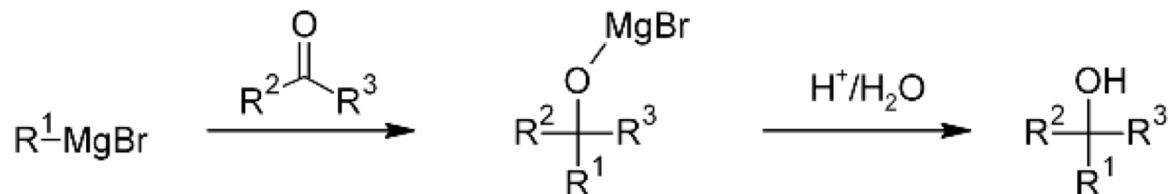




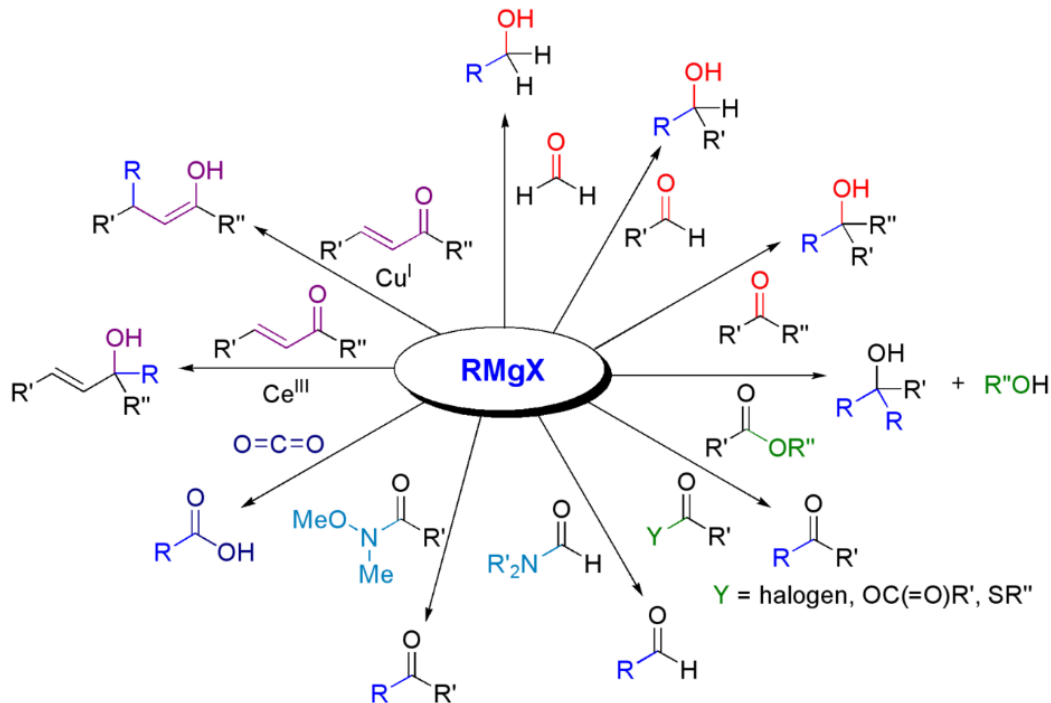
François Auguste Victor
Grignard – 1871-1935
Prêmio Nobel 1912

Reagente de Grignard

A reação de Grignard é uma reação que envolve compostos organometálicos de **magnésio** e **haletos orgânicos** (alquila, arila)



Amplitude



Reação de Grignard – Passo a Passo



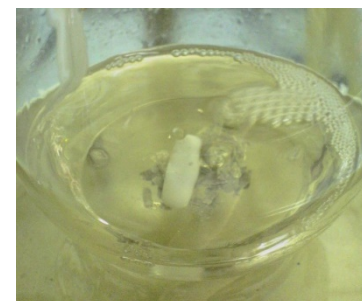
Farpas de magnésio são colocadas em um balão



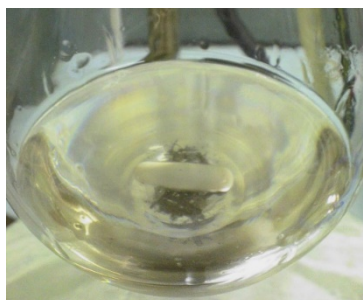
Tetrahidrofurano e alguns cristais de iodo são adicionados.



Uma solução de brometo de alquila é adicionada enquanto aquece.



Após completar a adição, a mistura é aquecida por um tempo.



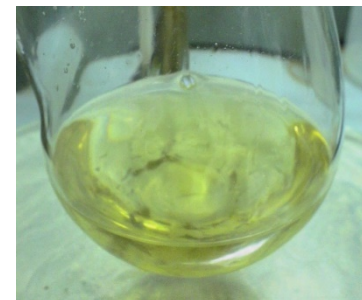
A formação do reagente de Grignard esta completa. Uma pequena quantidade de magnésio Não reage



O reagente de Grignard é resfriado a 0 °C antes da adição do composto carbonílico. A solução torna-se leitosa.

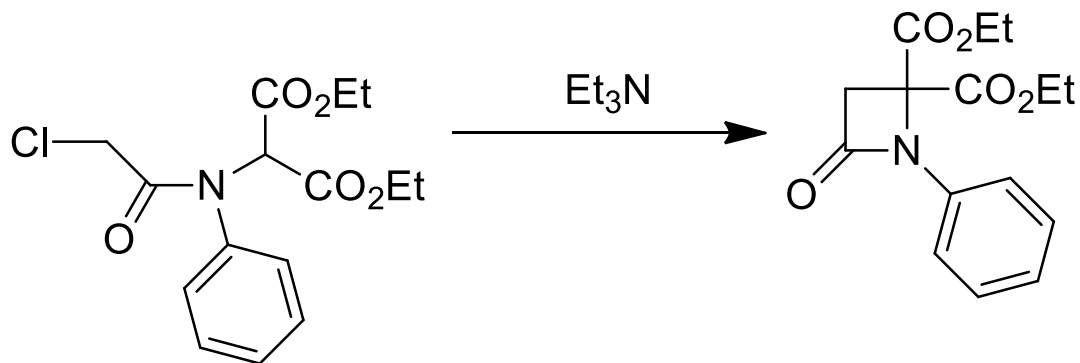


Uma solução do composto carbonílico é adicionado ao reagente de Grignard.



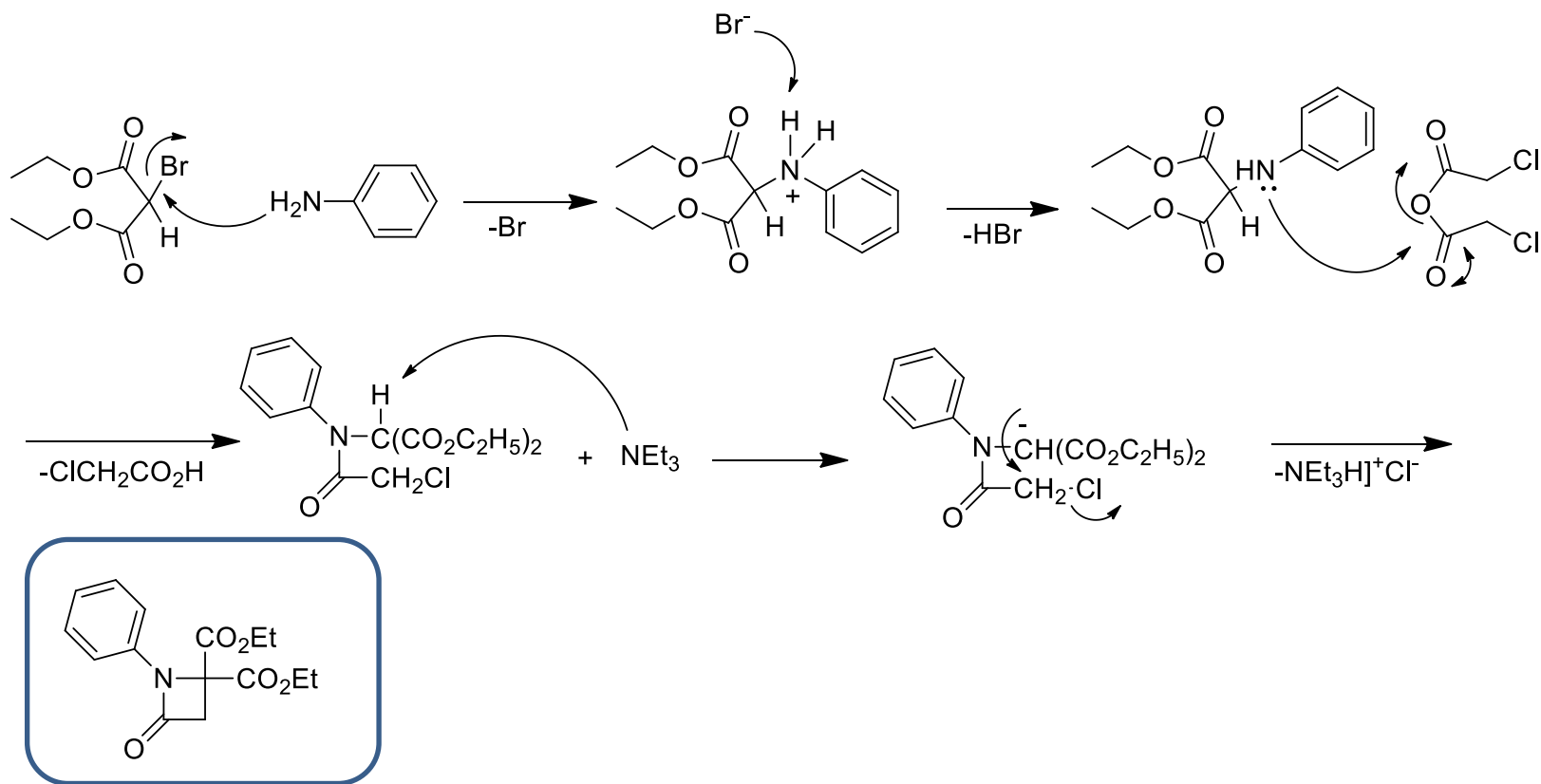
A solução é aquecida a temperatura ambiente.. Neste momento a reação esta completa.

FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO C₃-C₄

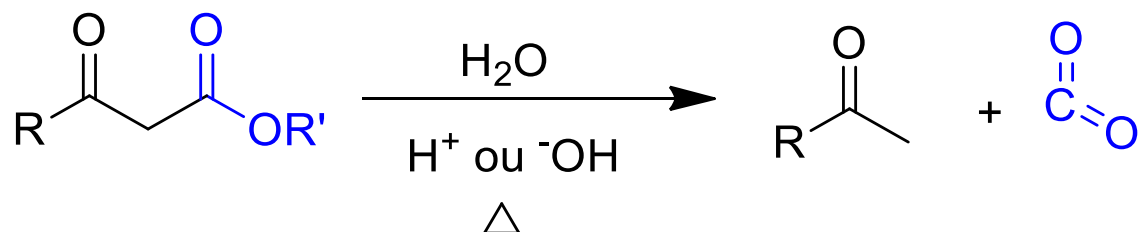


-uma amina primária reage com o éster malônico formando o éster malônico substituído, o qual pode ser cloroacetilado por tratamento com anidrido cloroacético. O produto cloroacetilado quando tratado com trietilamina a temperatura ambiente cicliza, levando a β -lactama, com eliminação de HCl.

Mecanismo



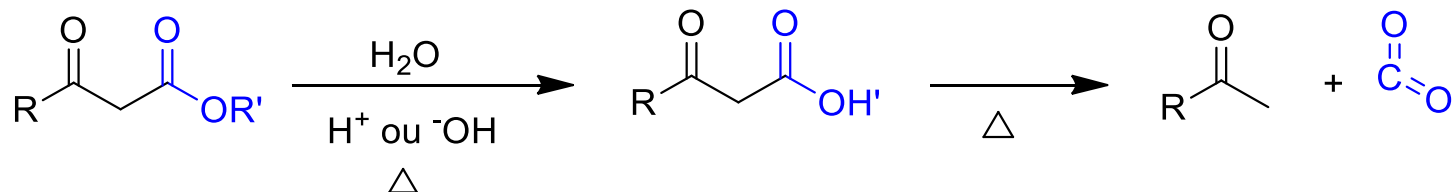
Reação de Descarboxilação



-A perda de dióxido de carbono é chamada de **descarboxilação**.

-Ésteres ou ácidos carboxílicos com um grupo carbonila na posição 3- (ou β) sofrem facilmente a descarboxilação térmica.

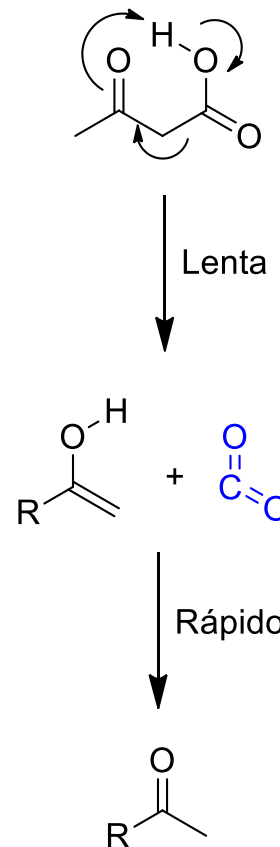
-A espécie reativa é o ácido carboxílico ou o anión carboxilato.



Mecanismo

Passo 1:

Inicia com a protonação da carbonila, quebra da ligação **O-H** e forma a ligação π , quebra **C-C** e forma **C-C=C**. Note a natureza concertada desta reação e o estado de transição cíclico.

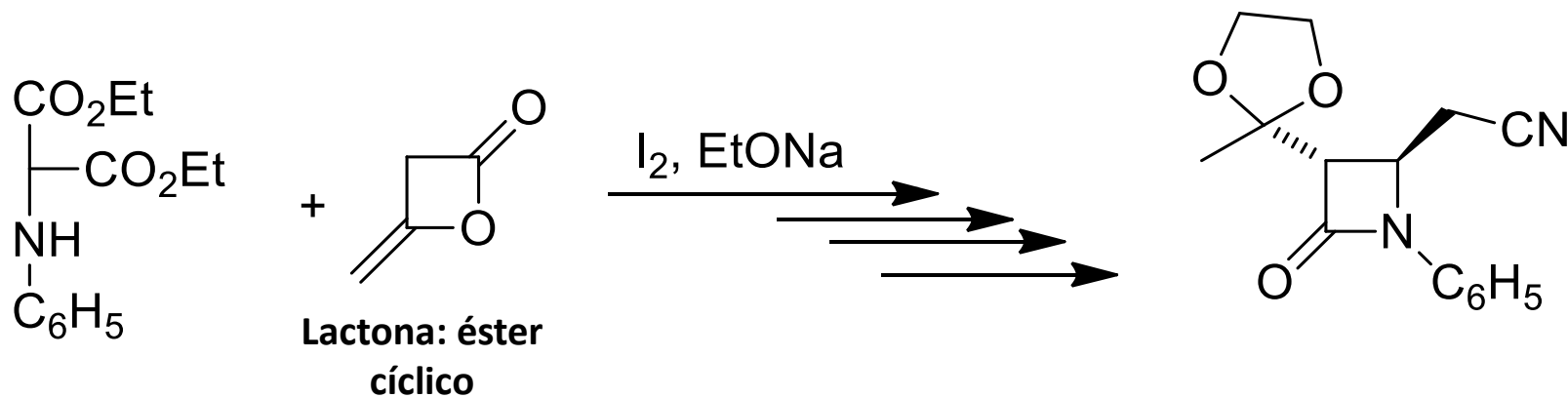


Passo 2:

Tautomerização do enol da cetona leva para a forma ceto mais favorável.

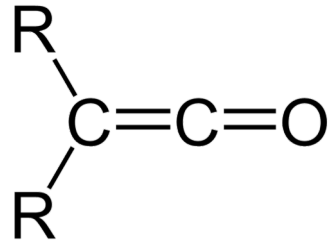
Variante

Os anilaminomalonatos reagem com diceteno na presença de ácido acético, em refluxo, para formar o derivado acetoacetil



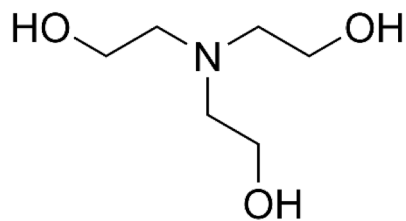
Ceteno

Um **ceteno**, ou etenona, é um composto orgânico de fórmula $R_2C=C=O$ com a estrutura

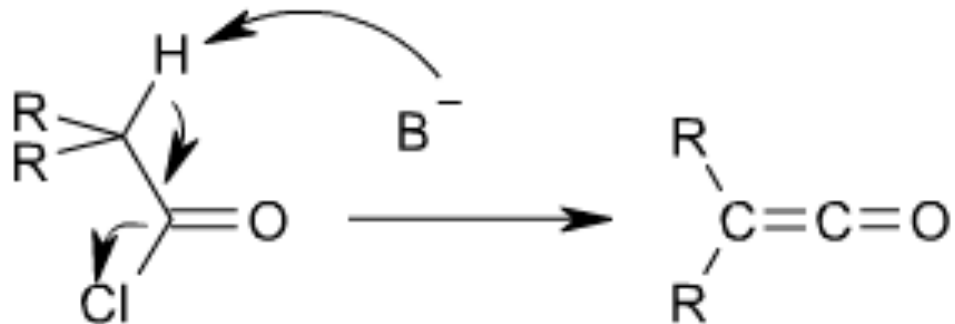


Mecanismo

-Cetenos podem ser preparados a partir de um cloreto de acila, por uma reação de eliminação na qual HCl é removido. Uma base, geralmente a trietanolamina, irá remover o próton ácido em α ao grupamento carbonila induzindo a formação de uma dupla ligação carbono-carbono a partir do ânion cloreto.

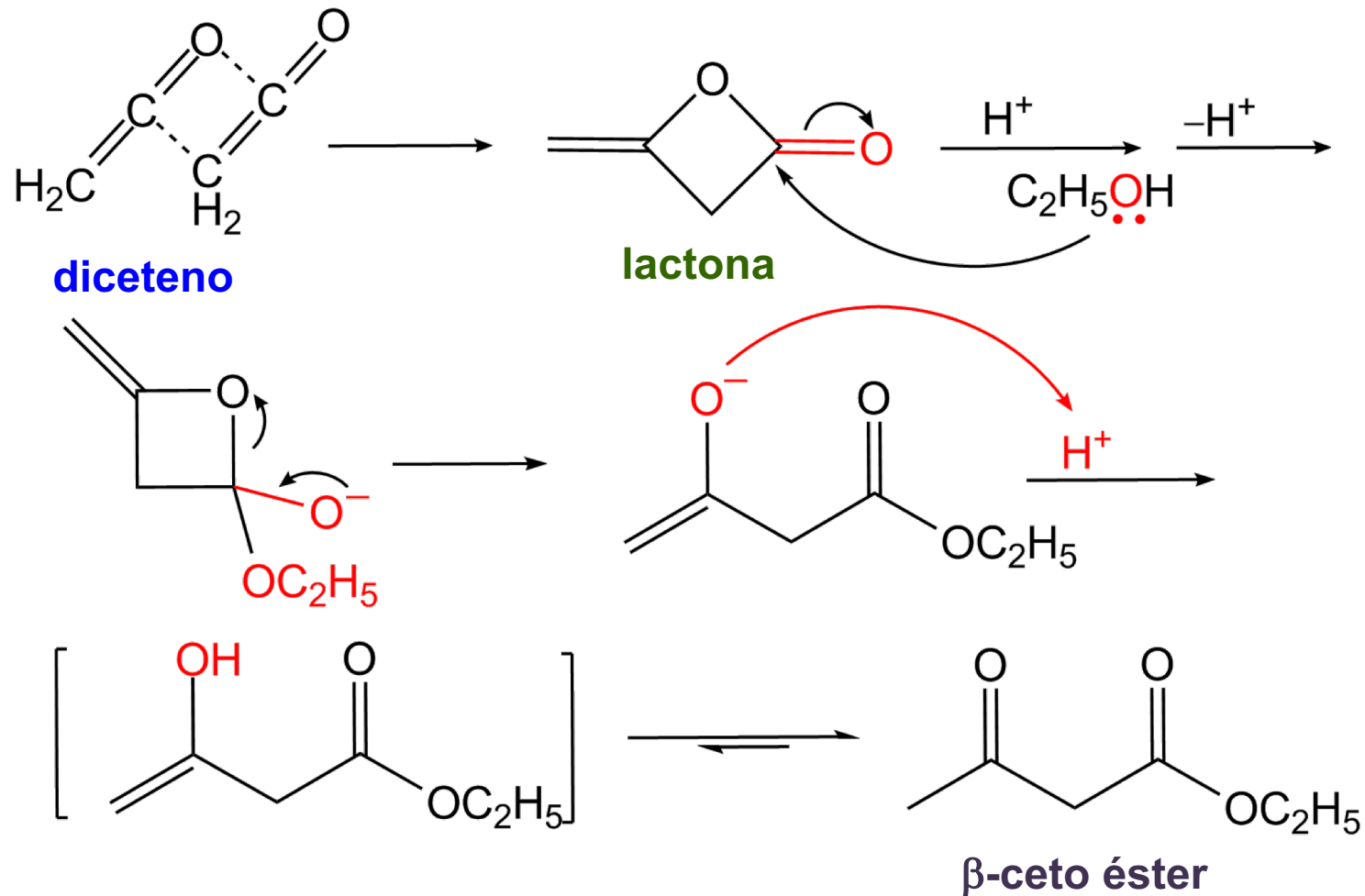


Trietanolamina

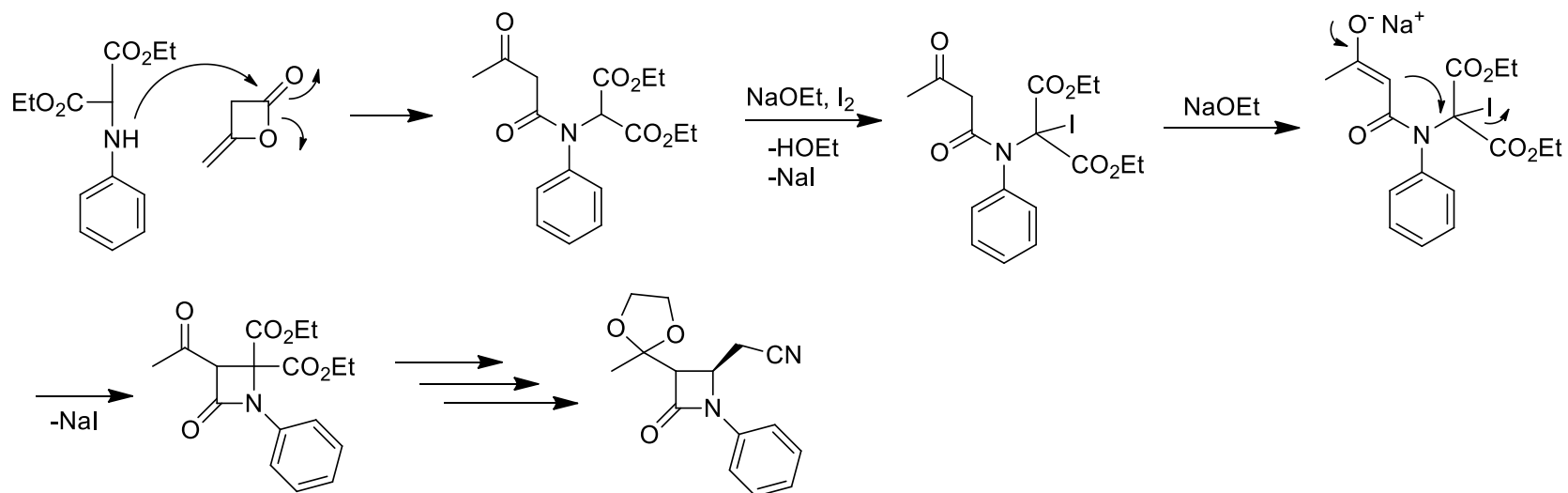


Diceteno

Mecanismo de reação

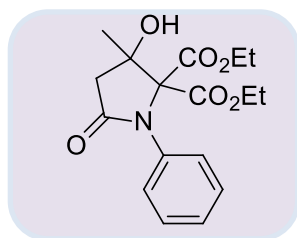


Mecanismo



Produto principal (majoritário)

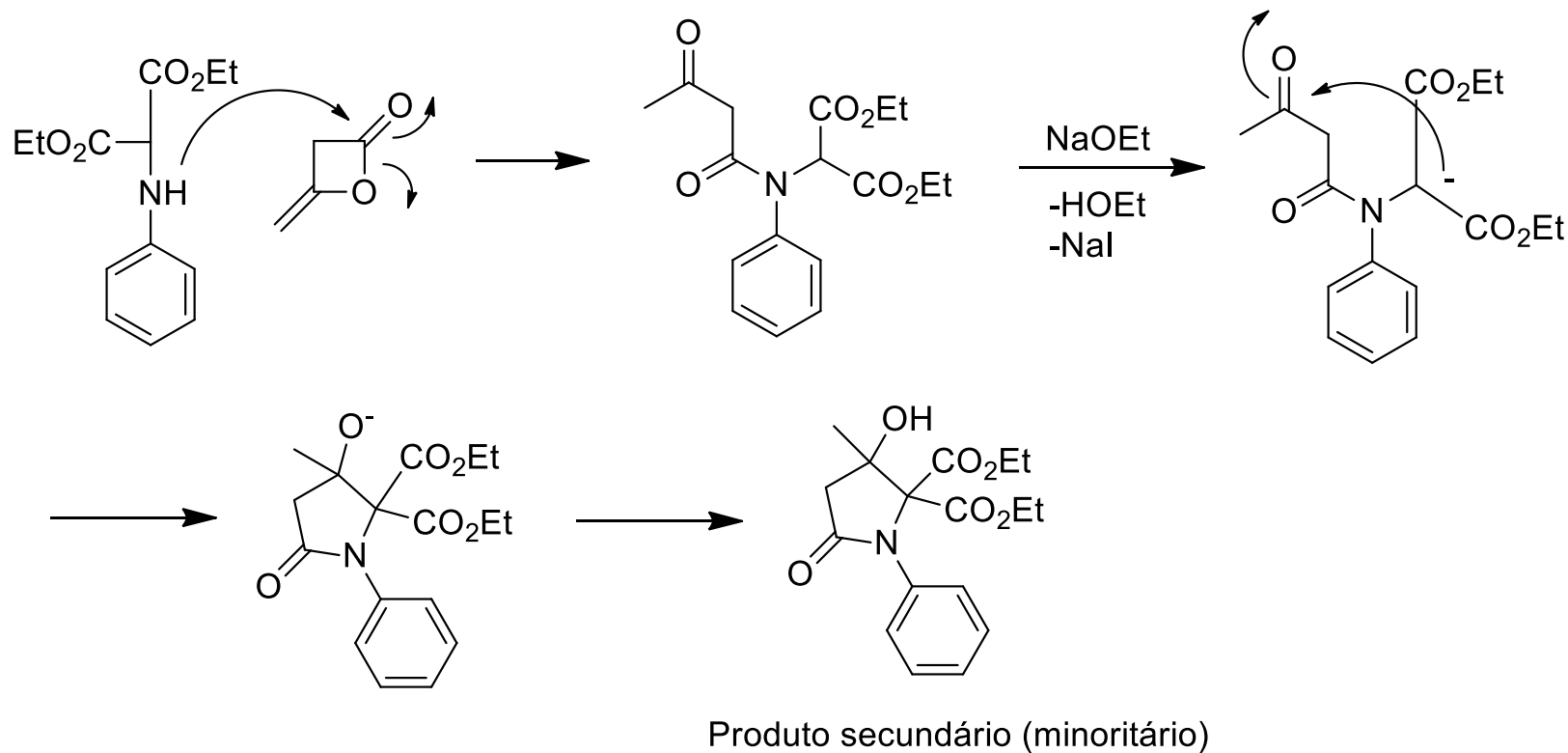
+



Produto secundário (minoritário)

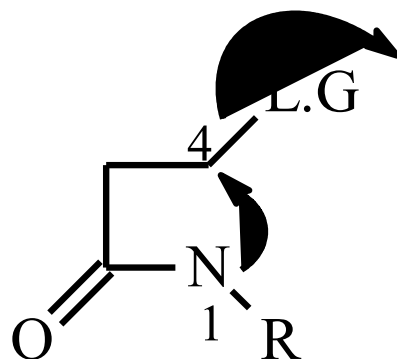
-os anilamino malonatos reagem com diceteno na presença de ácido acético, em refluxo, para formar o derivado acetoacetil

Formação do Produto Minoritário

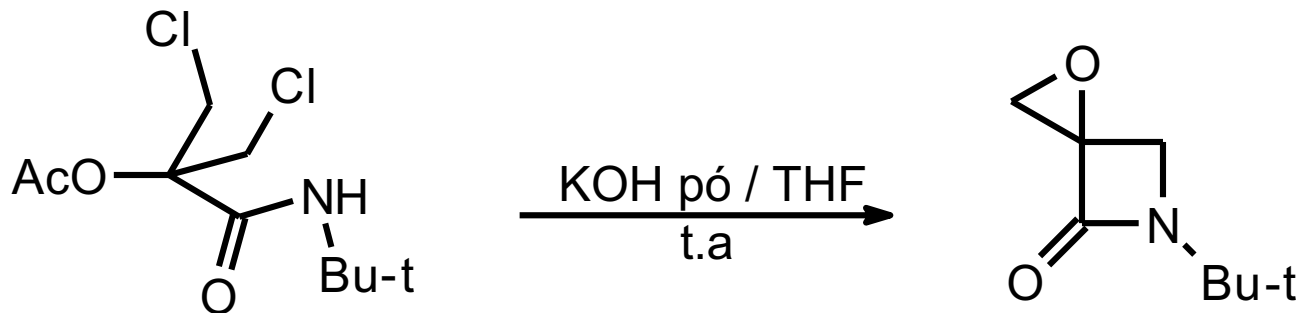


FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO C₄-N₁

A formação da ligação C₄-N₁ para a preparação de β-lactamas envolve o deslocamento intramolecular de um grupo de partida ligado ao carbono 4 com um nitrogênio devidamente ativado .



Exemplo



Mecanismo

Esta abordagem tem sido realizada através de uma reação tipo S_N2 de haleto primário por um nitrogênio da amida em condições básicas

