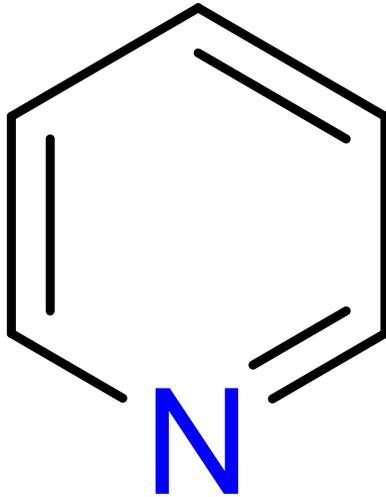




Compostos Heterocíclicos

**Prof. Hélio A. Stefani
2020**

Piridina



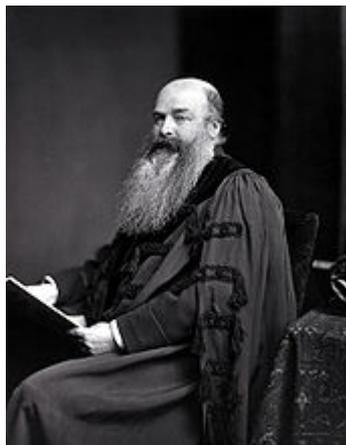
Piridina

Piridina é um composto heterocíclico básico com a fórmula química C_5H_5N . É estruturalmente relacionado ao benzeno, com um grupo metino ($=CH-$) substituído por um átomo de nitrogênio. O anel piridínico ocorre em muitos compostos importantes, incluindo azinas e as vitaminas niacina e piridoxal.

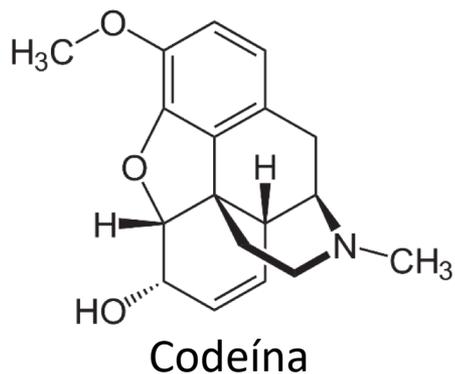
Aplicações

- precursor para agroquímicos e fármacos
- solventes e reagentes
- adicionado ao etanol para torná-lo inapropriado para ser bebido.
- usado na síntese *in vitro* de DNA
- usado na síntese da sulfapiridina (droga usada contra infecções de bactérias e vírus), o antihistamínico tripelenamina e mepiramina, bactericidas, e herbicidas.

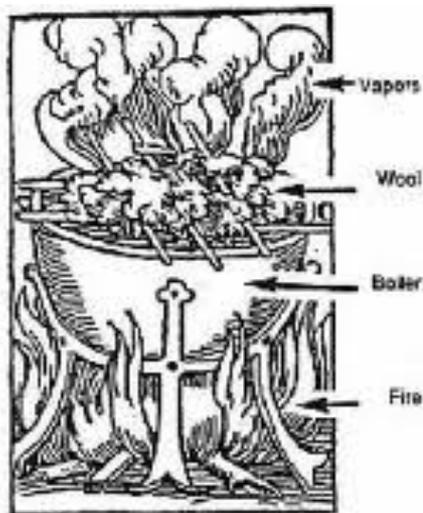
Piridina - Descoberta



Thomas Anderson
1819-1874



Thomas Anderson foi um químico do século 19. Em 1853 seu trabalho sobre os alcalóides levou-o a descobrir a estrutura correta da codeína. Em 1868 descobriu a piridina e derivados tais como a picolina através de estudos da destilação de óleo de osso e outras matéria de animais.



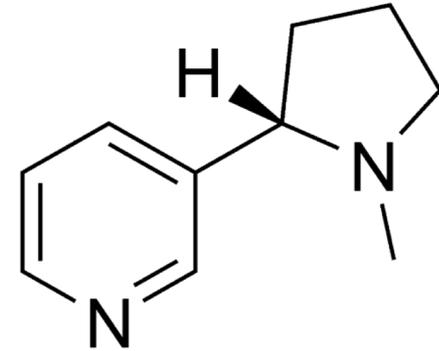
Obtida pelo aquecimento de ossos de animais



Líquido incolor

Ocorrência

NICOTINA



Efeitos da Fumaça de Cigarro



Pulmão de Não Fumante



Pulmão de Fumante



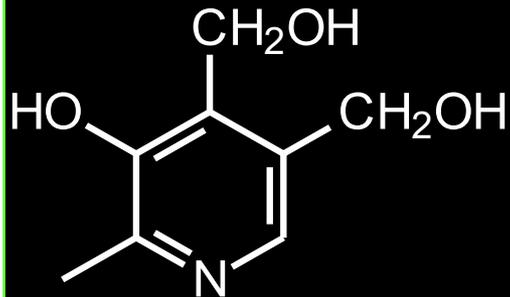
Filho de mãe fumante



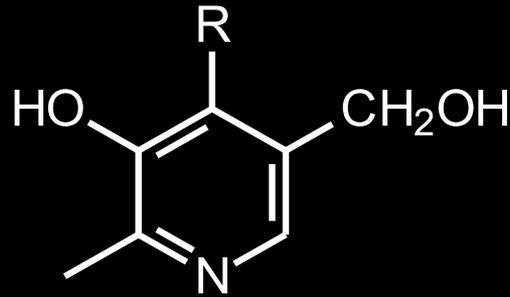
Câncer na boca



CORANTES BETAÍNICOS



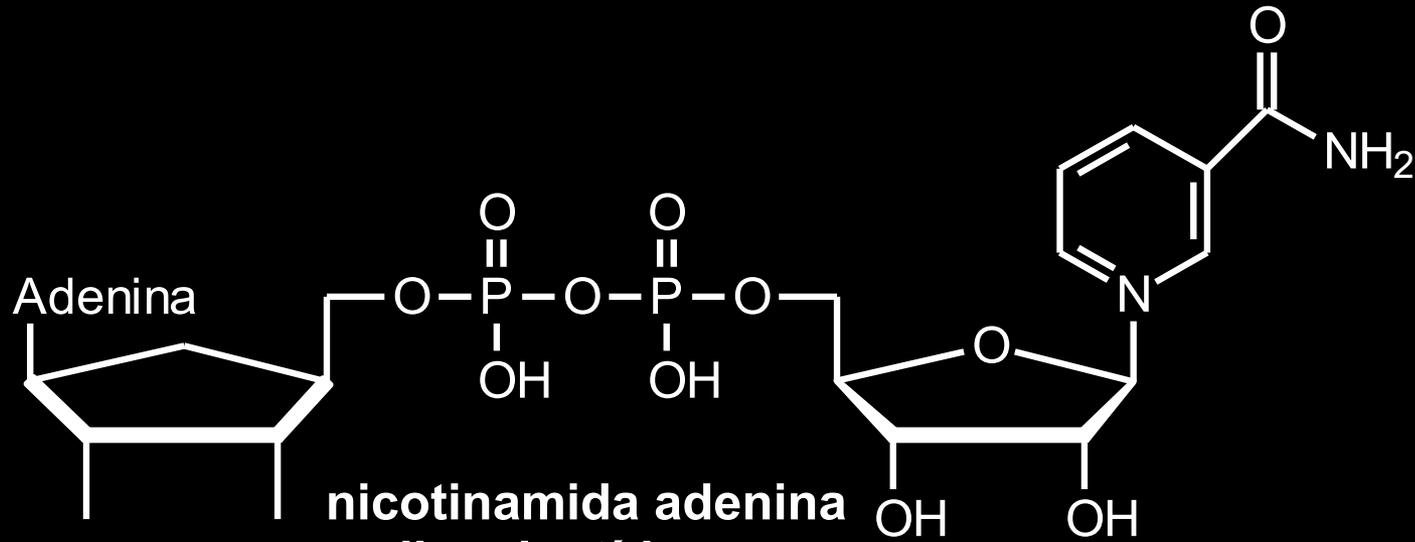
piridoxol



piridoxina

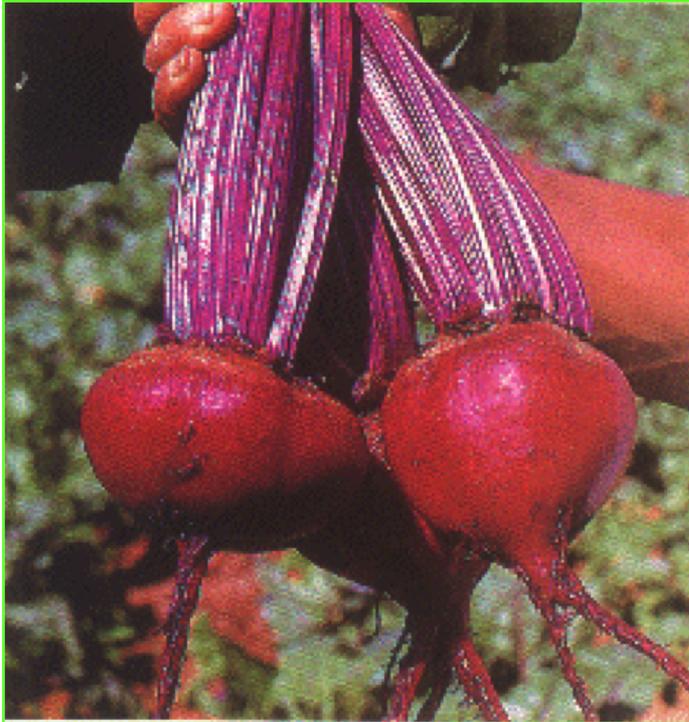


fosfato de piridoxal



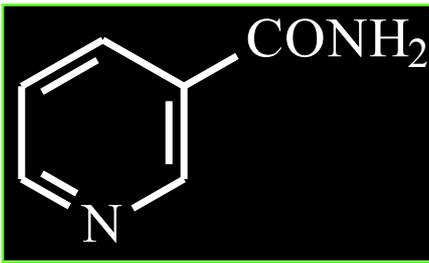
**nicotinamida adenina
dinucleotídeo**

PRODUTO NATURAL

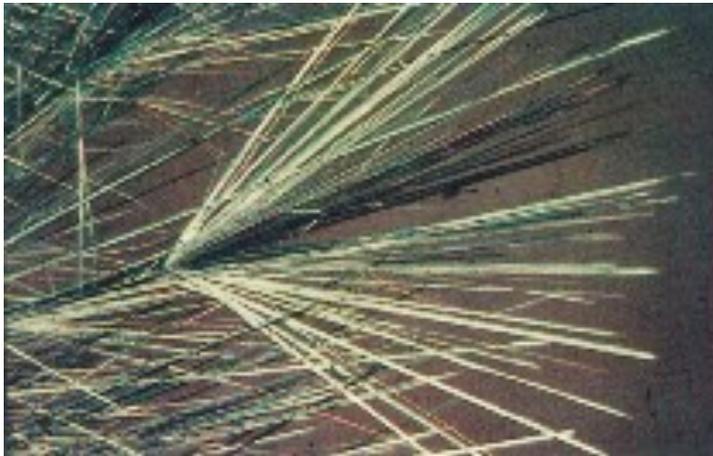


Beterraba



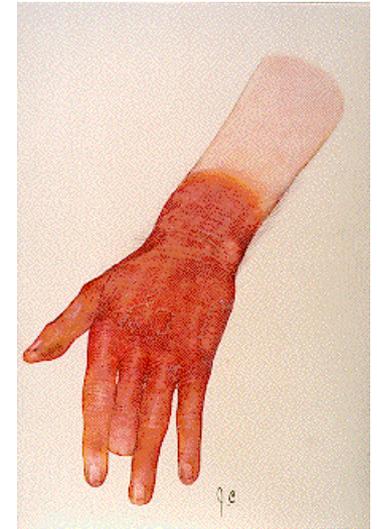


NIACINA (VITAMINA B3)



Niacina (vitamina B3). Vista ao microscópio de luz polarizada.

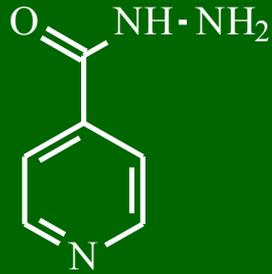
ausência de niacina



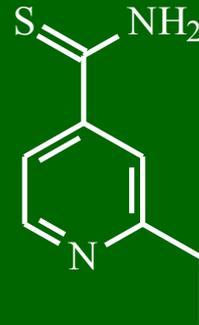
*Pelagra
Lesão na pele*

Para o tratamento da pelagra (deficiência grave de niacina),
administram-se doses diárias de 300 a 500 mg de
nicotinamida

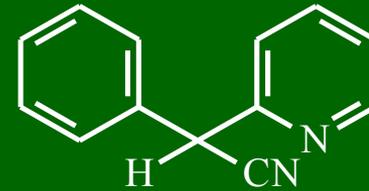
Derivados Piridínicos Bioativos



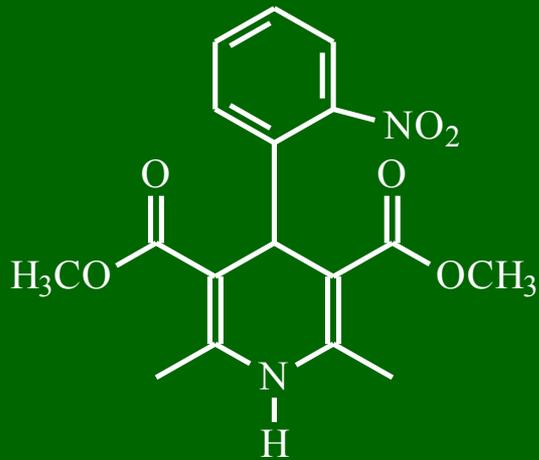
isoniazida



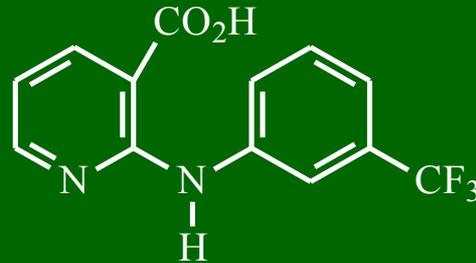
etionamida



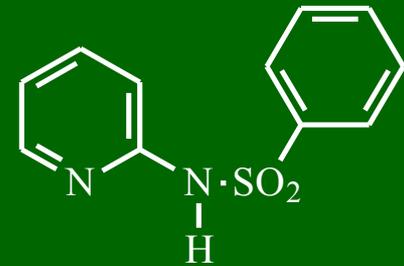
feniramina



nifedipino

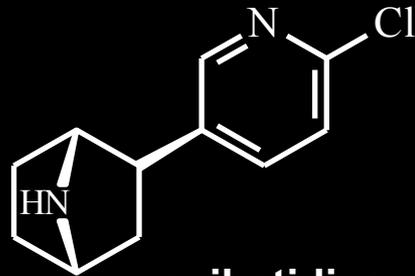


ácido niflumico



sulfapiridina

Farmácos com Anéis Piridínicos



epibatidina
(analgésico)



mesilato de delavirdina
(usado no tratamento de infecções de HIV-1
em combinação com medicação anti-HIV-1)



nicotina



isoniazida
(tratamento de tuberculose)



pralidoxima
(antídoto para envenenamento
por organofosfatos)

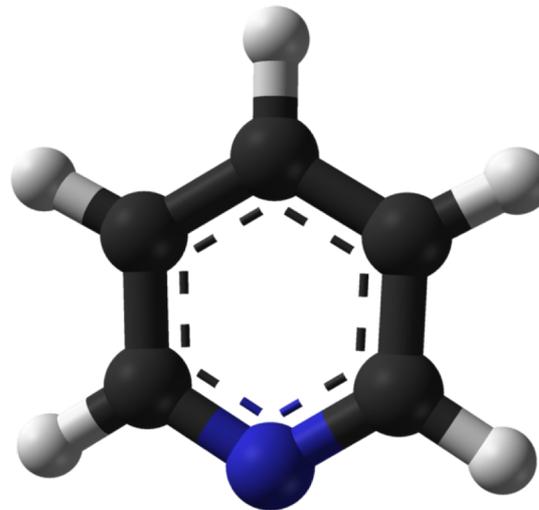
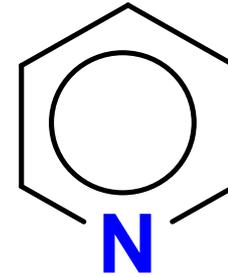
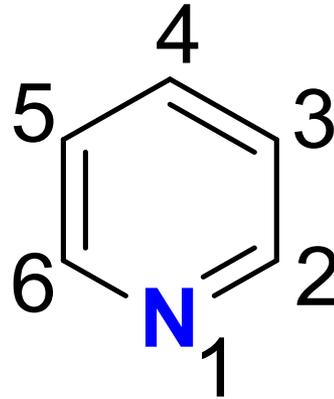
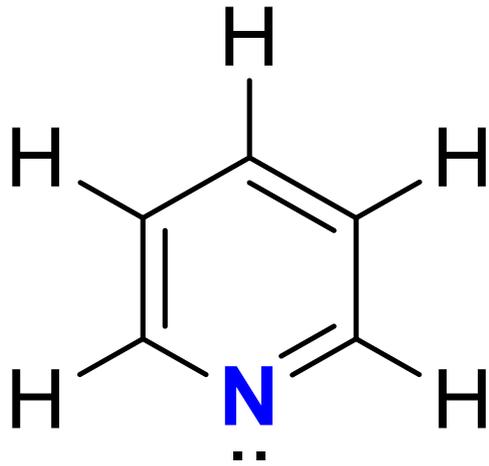
Propriedades Físico-Químicas



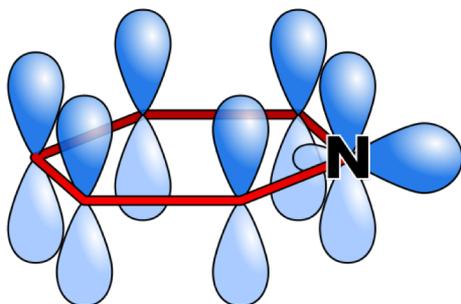
Propriedades

Formula Molecular	C_5H_5N
Massa Molar	79.10 g mol^{-1}
Aparência	Líquido incolor
Densidade	0.9819 g/mL
Ponto de Fusão	$-41.6 \text{ }^\circ\text{C}$, 232 K , $-43 \text{ }^\circ\text{F}$
Ponto de Ebulição	$115.2 \text{ }^\circ\text{C}$, 388 K , $239 \text{ }^\circ\text{F}$
Solubilidade em Água	Miscível
Pressão de vapor	18 mmHg
Acidez (pKa)	5.25 (para o ácido conjugado)
Viscosidade	0.88 cP
Momento de Dipólo	2.2 D

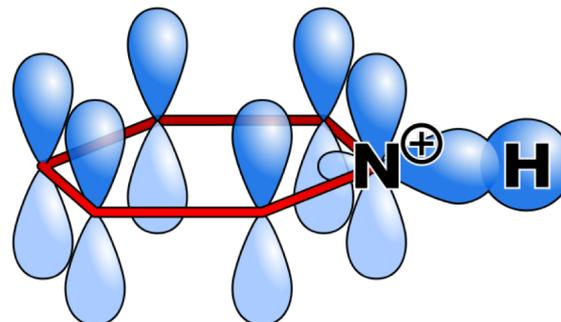
Formas de Representação



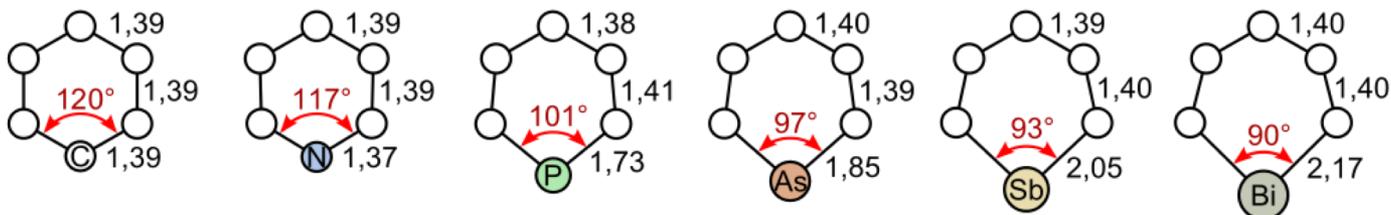
Estrutura Eletrônica



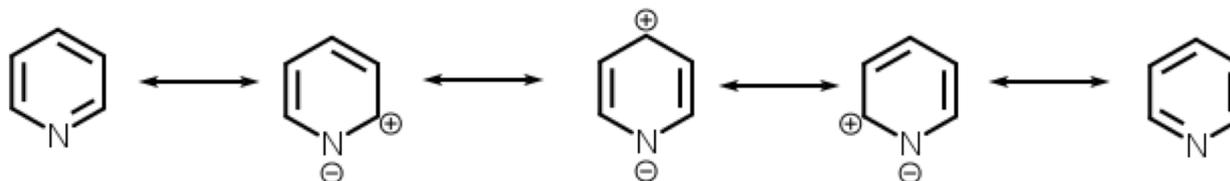
Orbitais eletrônicos na piridina



Orbitais eletrônicos na piridina protonada



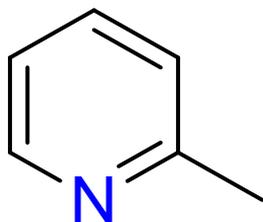
Comprimento das ligações e ângulos do benzeno, piridina, fosforina, arsabenzeno, estibabenzeno, e bismabenzeno



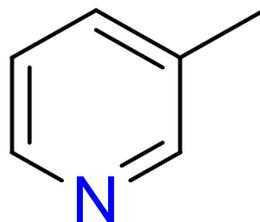
Estruturas de Ressonância da Piridina

Nomenclatura

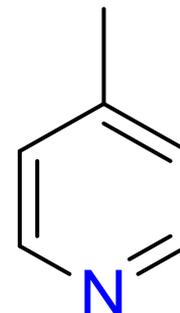
Grupo Piridil



2- ou α -piridil

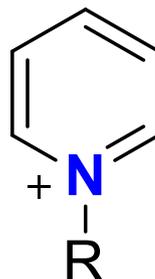


3- ou β -piridil



4- ou γ -piridil

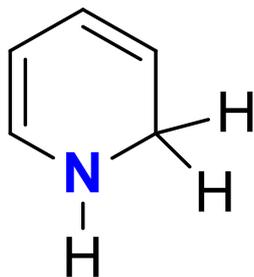
Íon Piridínio



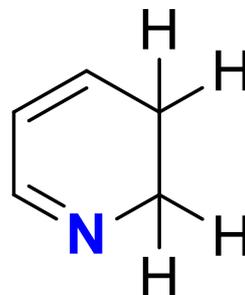
Íon Piridínio

Nomenclatura

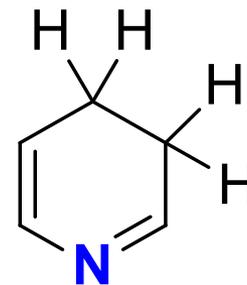
Diidropiridinas



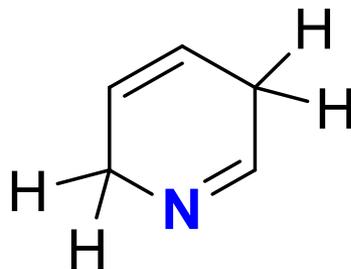
1,2-Diidropiridina



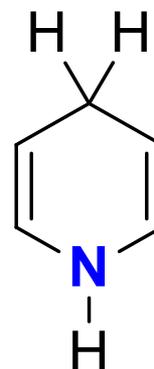
2,3-Diidropiridina



3,4-Diidropiridina



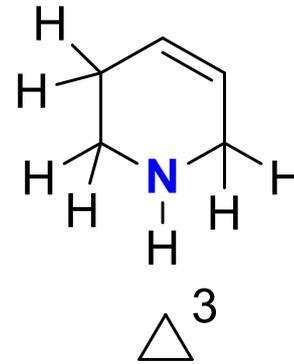
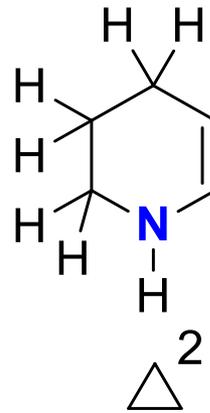
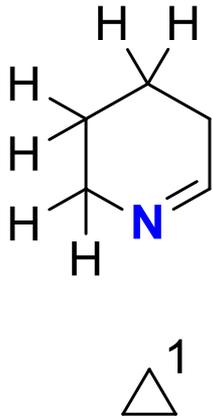
2,5-Diidropiridina



1,4-Diidropiridina

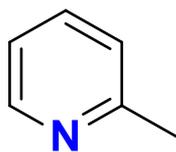
Nomenclatura

Tetraidropiridinas

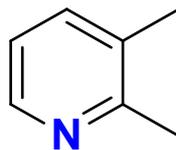


Nomenclatura

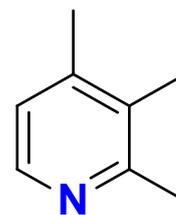
Nomes triviais de derivados



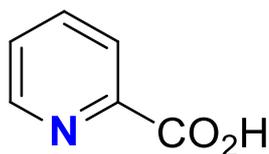
Picolina
(2-Metil piridina)



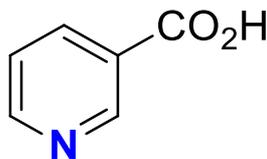
Lutidina
(2,3-Dimetil piridina)



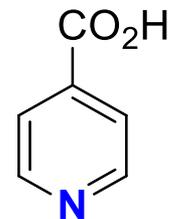
Colidina
(2,3,4-Trimetil piridina)



Ácido picolínico

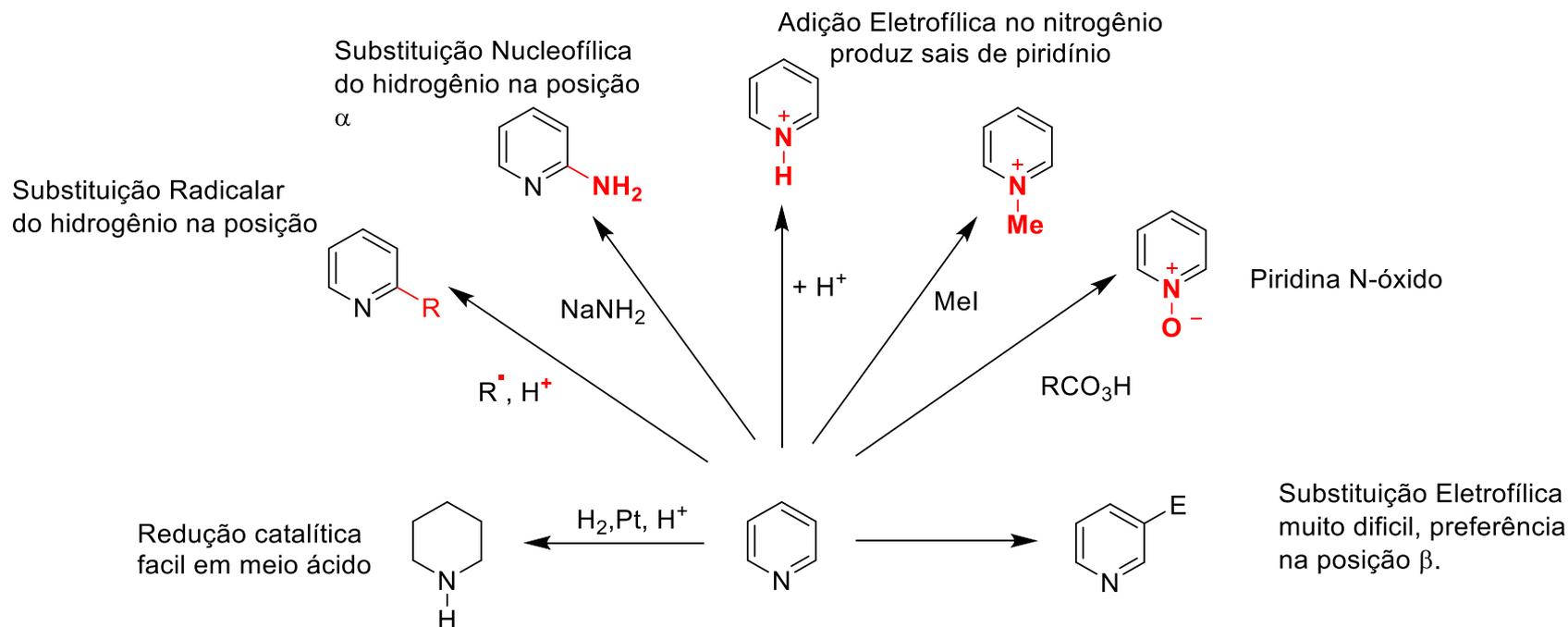


Ácido nicotínico



Ácido isonicotínico

Reações Típicas da Piridina



Heterocyclic Chemistry 114, 5ª Edição, J. A. Joule e K. Mills

Síntese

Rotas de Síntese

-Hantzsch

-Chichibabin

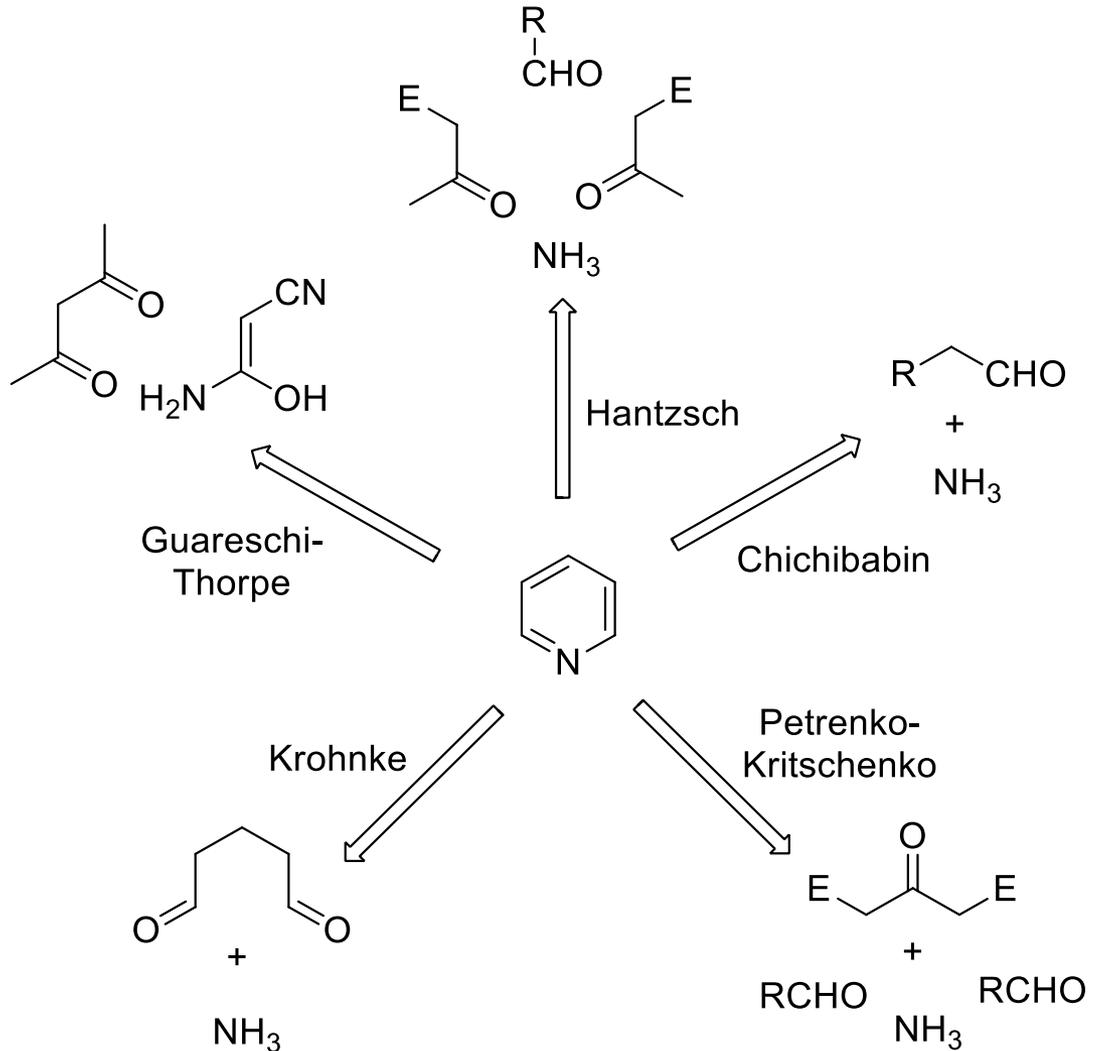
-Kröhnke

-Rearranjo de Ciamician-Dennstedt

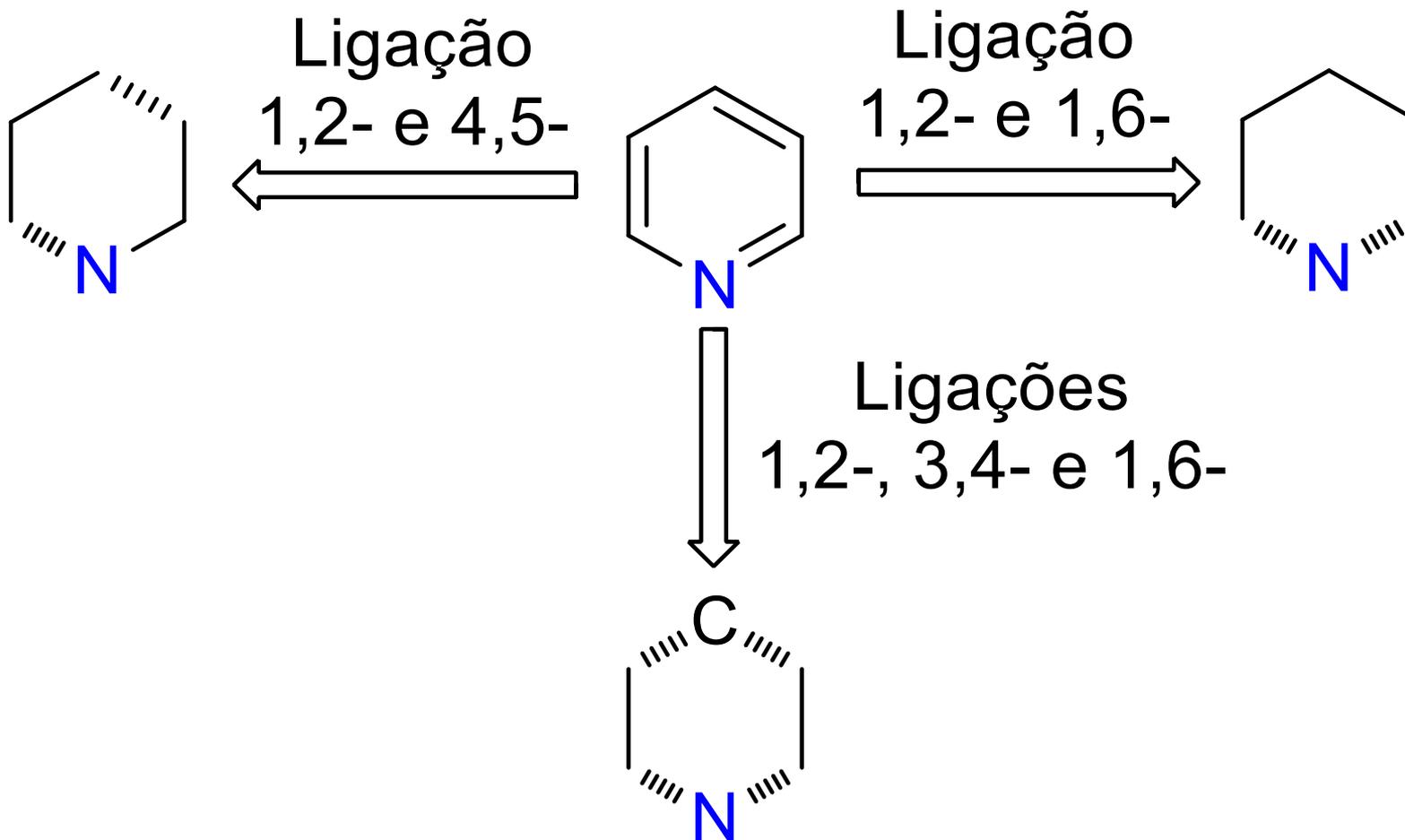
-Bohlmann-Rahtz

-Gattermann-Skita

-Guareschi-Thorpe



SÍNTESE : Três possíveis Desconexões



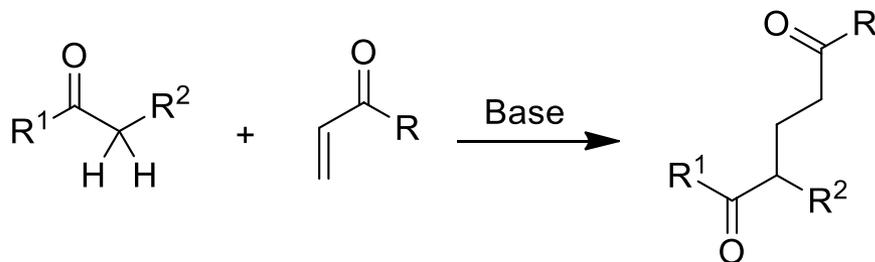
Reação de Michael



Arthur Michael
1853-1943

A reação ou adição de **Michael** consiste na adição nucleofílica de um carbanion ou outro nucleófilo a um composto carbonílico α,β -insaturado. Existem variantes assimétricas da reação.

Reação



- O primeiro passo é a formação do enolato.
- Enolatos tendem a reagir com cetonas α,β -insaturadas via adição conjugada.

Reagentes:

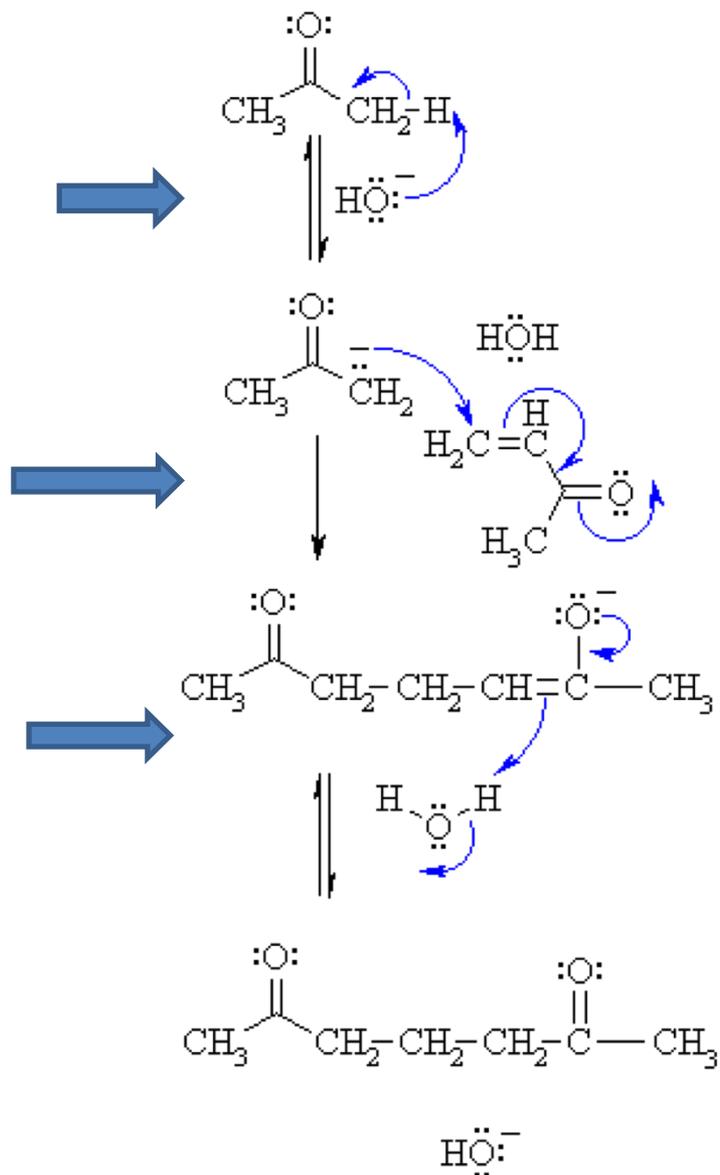
-bases comumente usadas: NaOH, KOH, organometálicas.

Mecanismo

Passo 1: Primeiro, reação ácido-base. Hidróxido remove o hidrogênio α formando a espécie reativa enolato.

Passo 2: O enolato ataca a cetona conjugada no carbono eletrofílico terminal da dupla ligação C=C, em um processo de adição nucleofílica, levando a formação do enolato.

Passo 3: Reação ácido-base. O enolato desprotona a molécula de água recriando o hidróxido e o grupo carbonila.

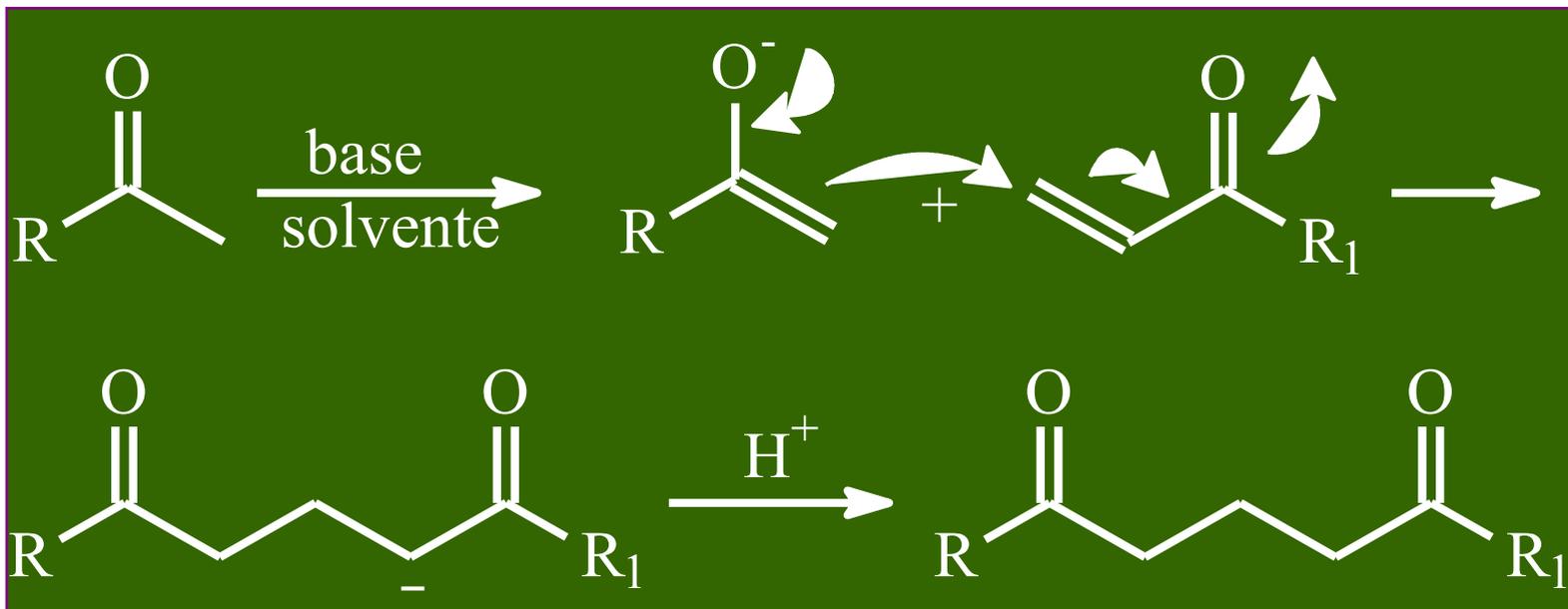


Composto 1,5-Dicarbonílico

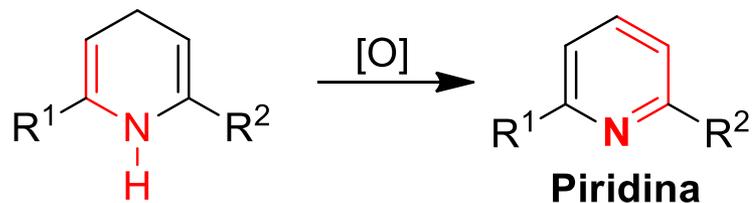
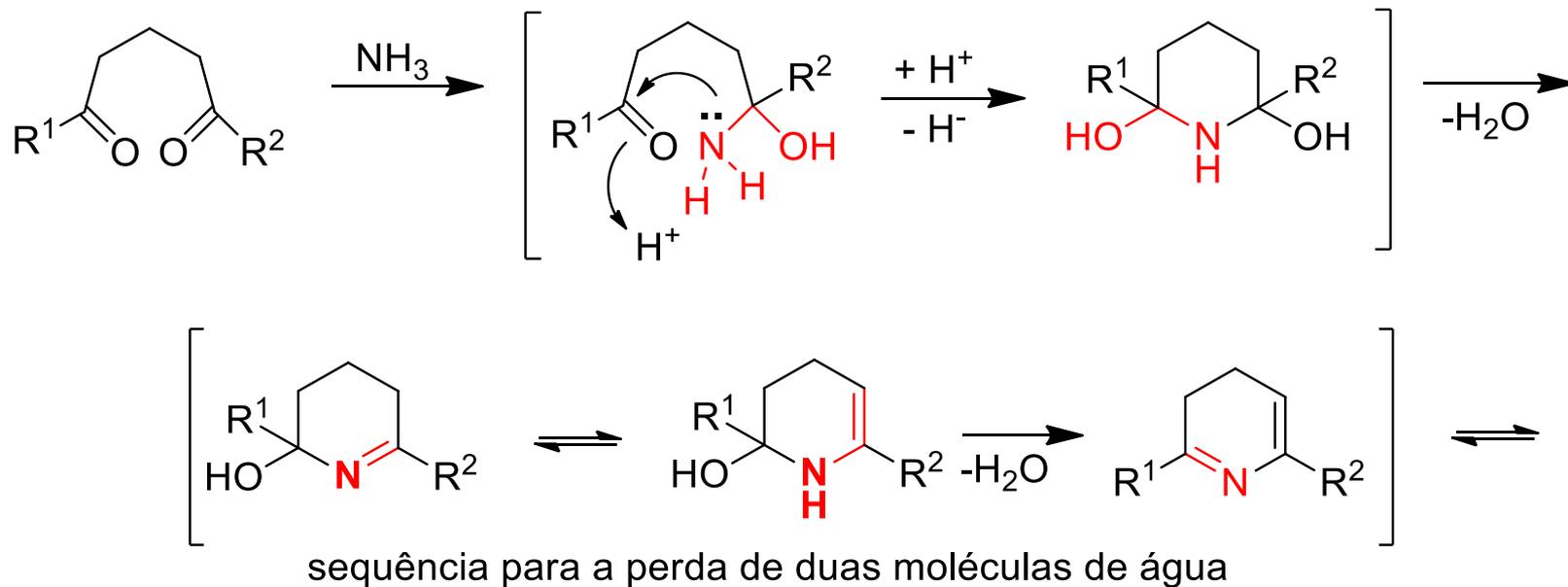
Reação de Michael



Mecanismo

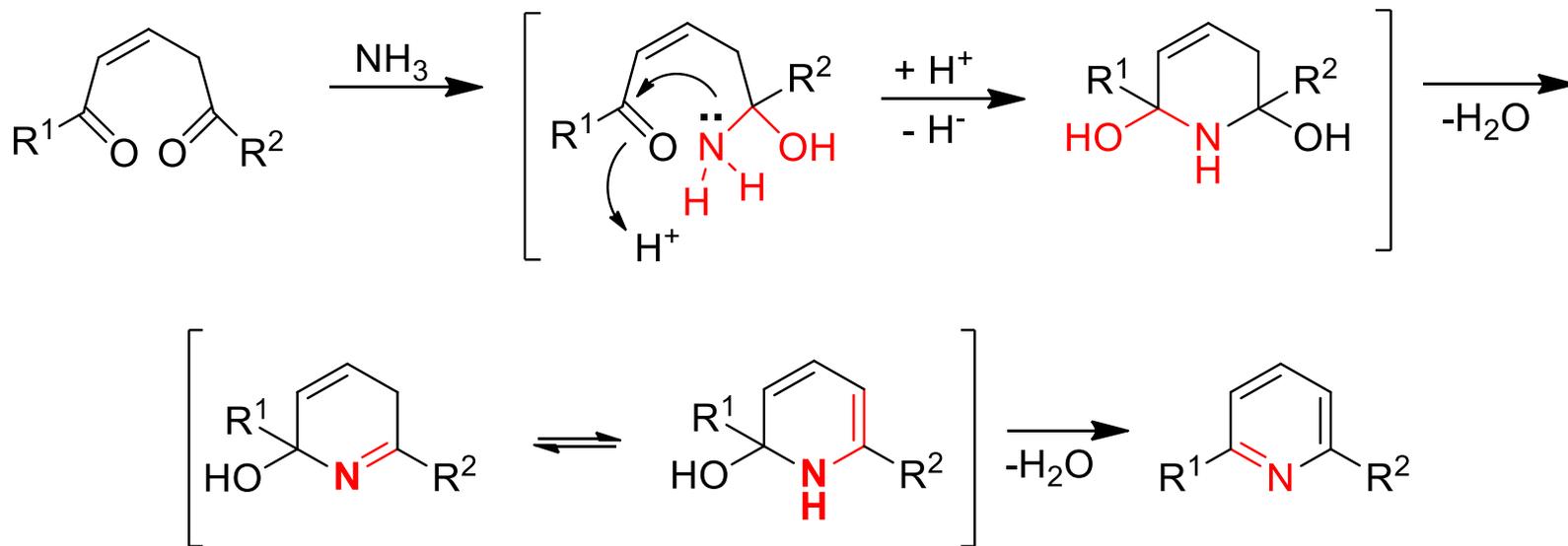


Síntese via Compostos 1,5-Dicarbonílicos



Síntese via Compostos 1,5-Dicarbonílicos α,β -Insaturados

Com compostos 1,5-dicarbonílicos insaturados, ou seus equivalentes, amônia reage para formar a piridina diretamente.



sequência para a perda de duas moléculas de água

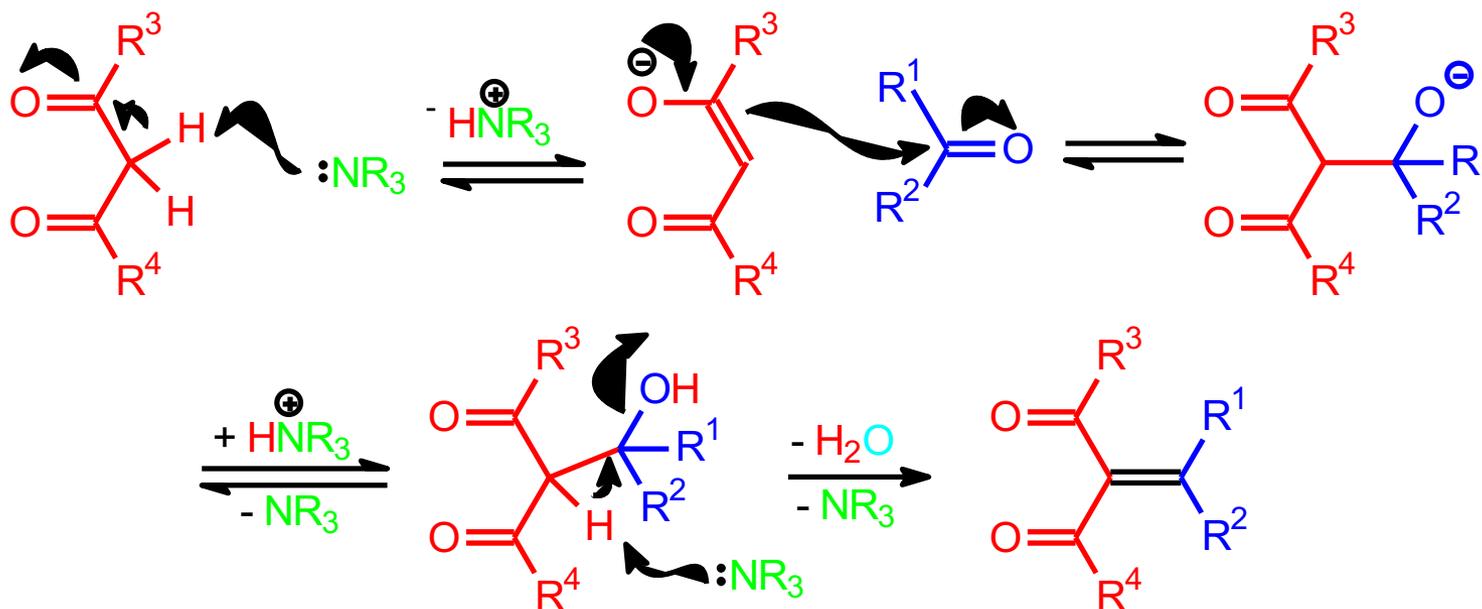


Heinrich Knoevenagel
1865 - 1921

CONDENSAÇÃO DE KNOEVENAGEL

A condensação de Knoevenagel é uma **adição nucleofílica** de um **carbânion** a um grupo **carbonila** seguida de uma **reação de desidratação** na qual uma molécula de água é eliminada (daí o termo *condensação*). O produto é uma **enona α,β -insaturada**.

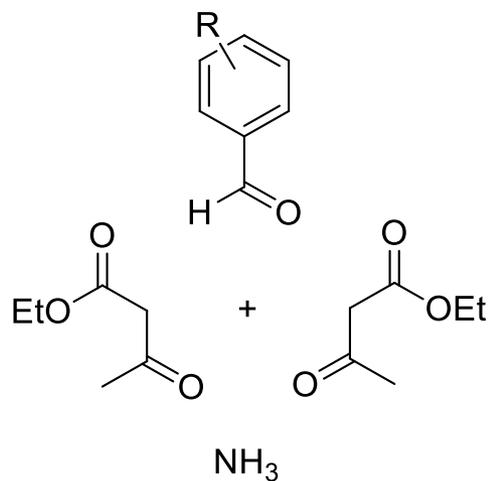
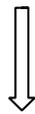
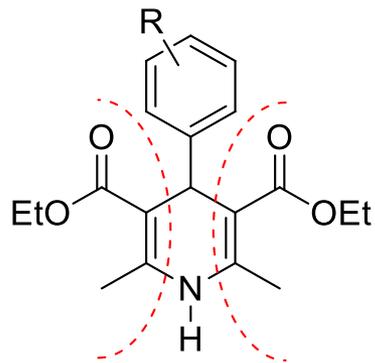
Base : amina terciária



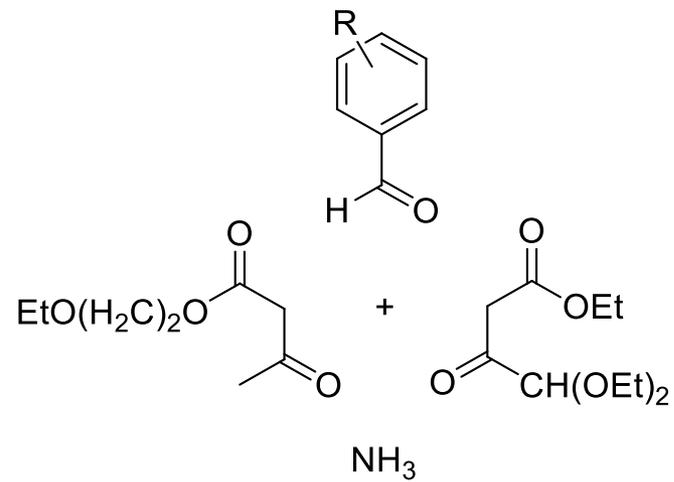
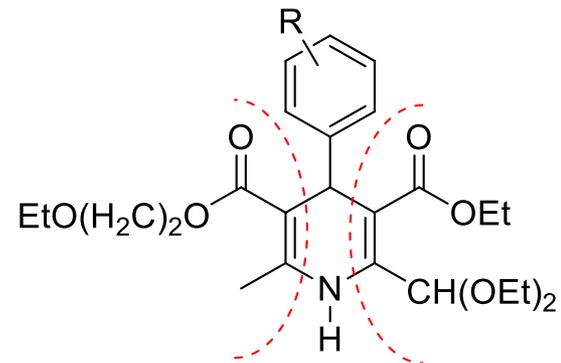
Aminas primárias e secundárias também podem ser usadas

Piridina Simétrica e Assimétrica

Estrutura Simétrica



Estrutura Assimétrica



Síntese de Hantzsch

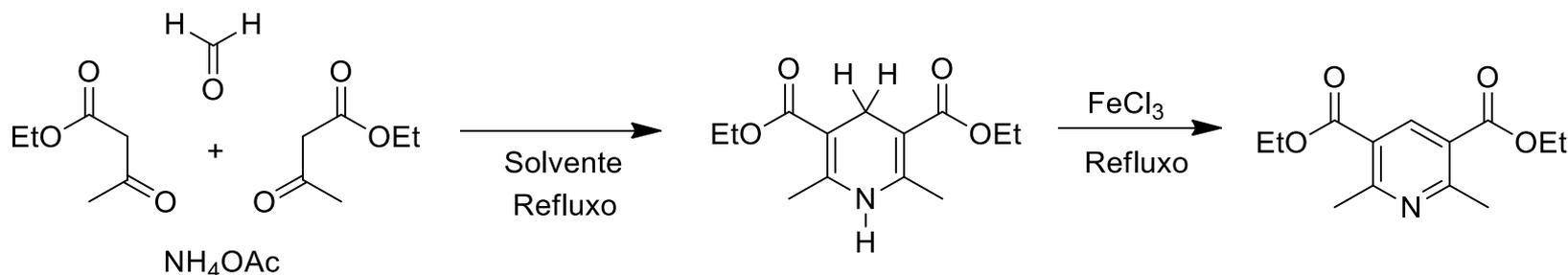


Arthur Rudolf Hantzsch
1857-1935

A síntese de **Hantzsch** é uma reação multi-componente entre um aldeído, 2 equivalentes de um β -ceto éster e um doador de nitrogênio tal como acetato de amônio ou amônia. O produto inicial da reação é uma diidropiridina a qual pode ser oxidada em um passo para a piridina. A força motora na segunda reação é a aromatização. A reação foi relatada em **1881** por **Arthur Rudolf Hantzsch**.

A reação ocorre com direta aromatização por cloreto férrico, dióxido de mangânes ou permanganato de potássio, usado na síntese one-pot.

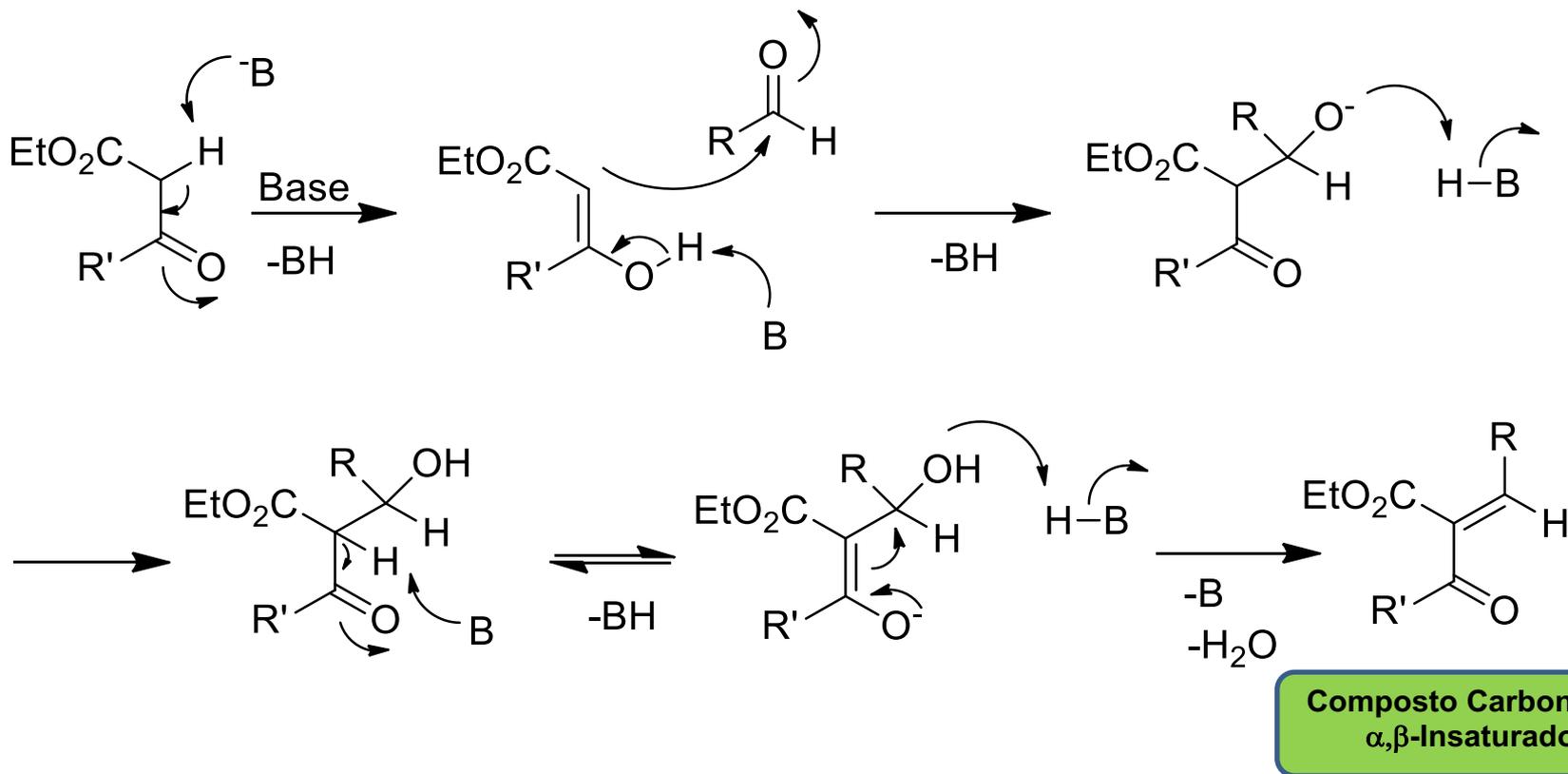
Reação



Hantzsch, A. "Condensationprodukte aus Aldehydammoniak und Ketonartigen Verbindungen". *Chemische Berichte* 1881, **14** (2), 1637–8.

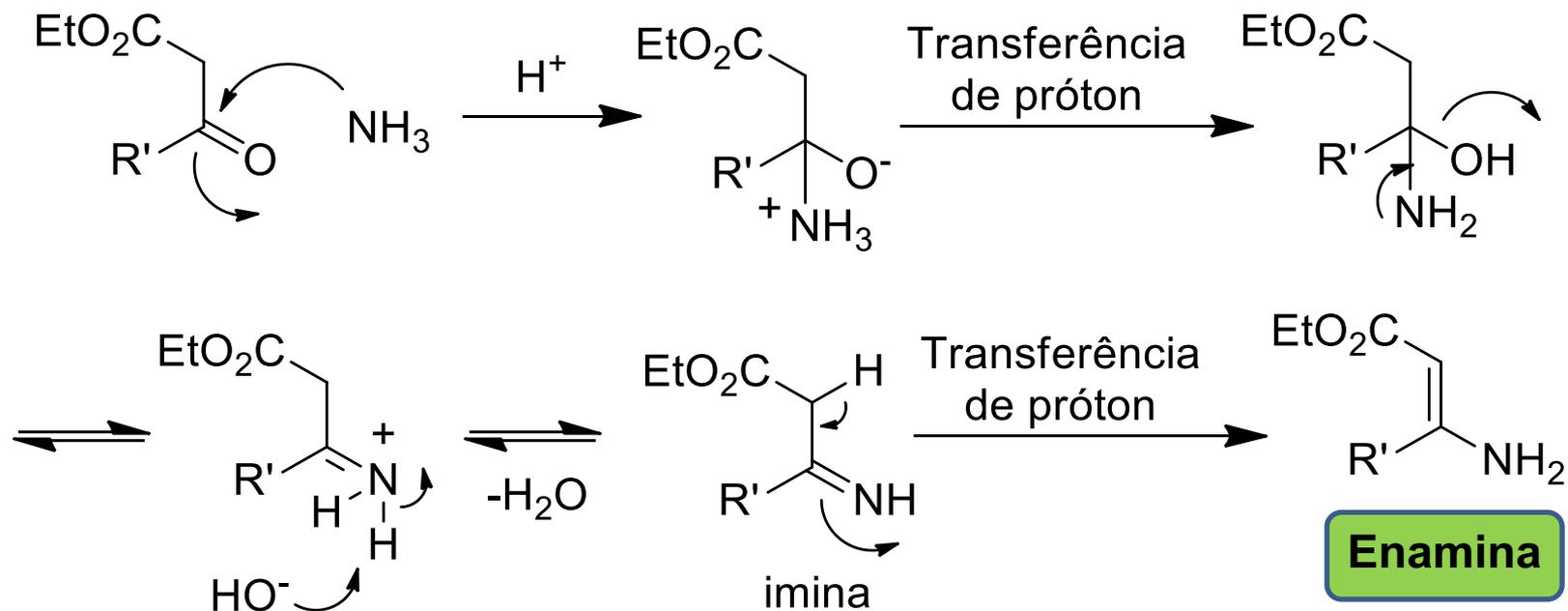
Mecanismo – Passo 1

Condensação de Knoevenagel



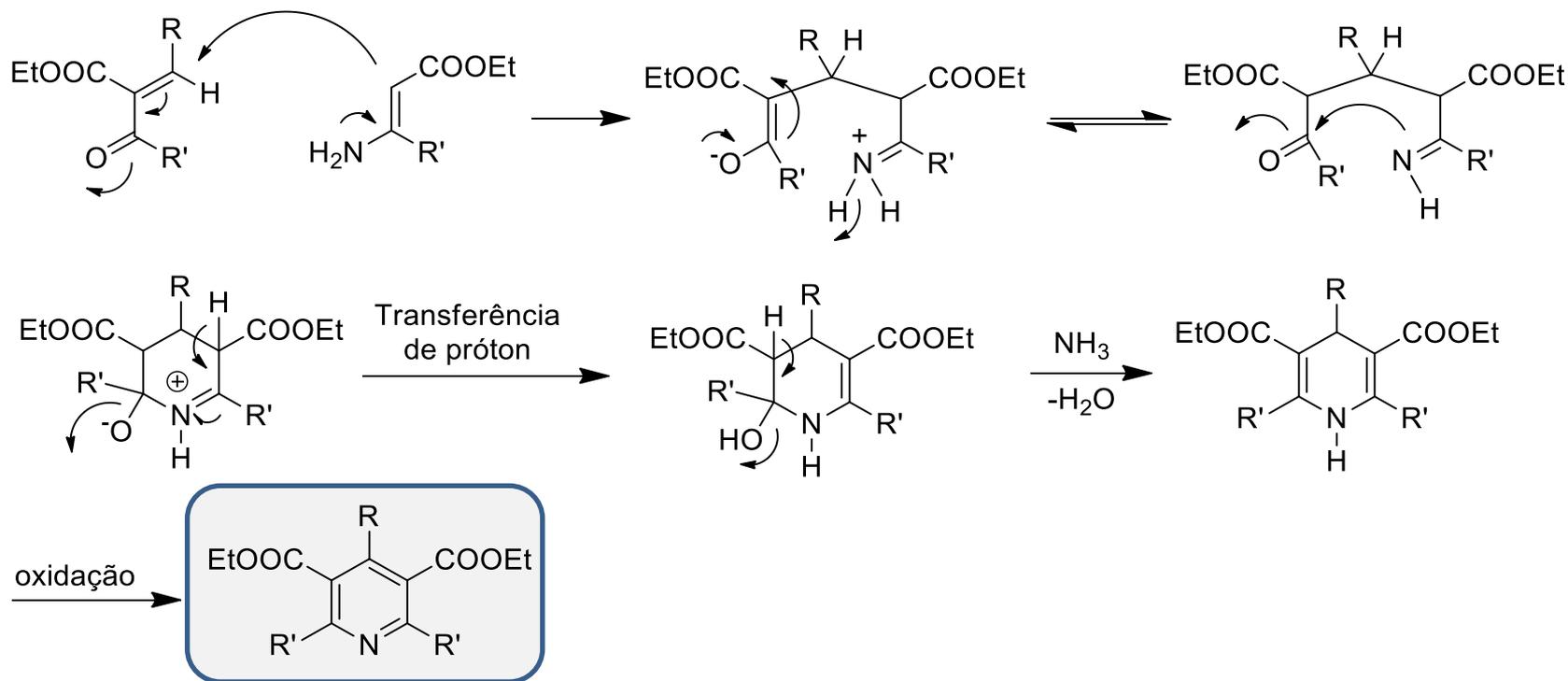
Mecanismo – Passo 2

Formação da Enamina



Mecanismo – Passo 3

Formação da Diidropiridina - DHP

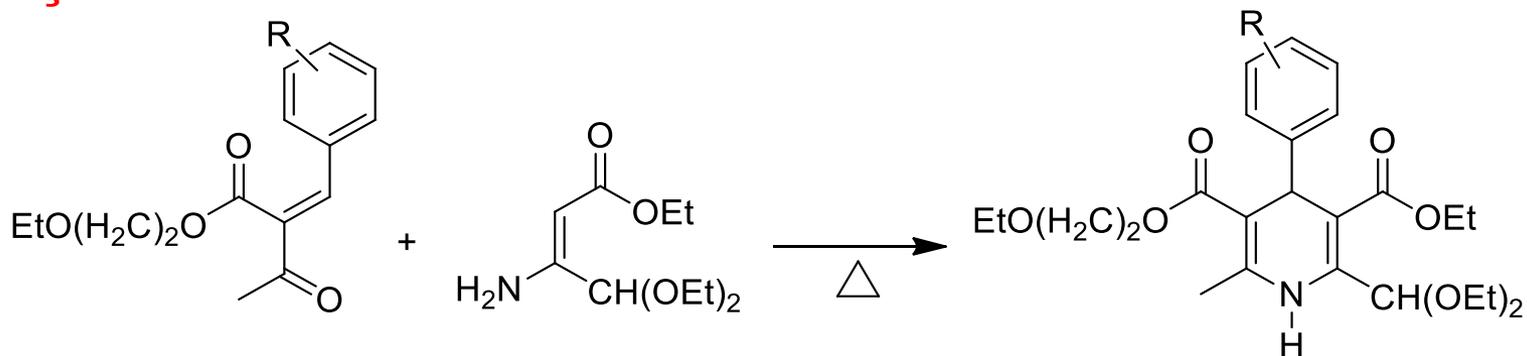


Agentes oxidantes: HNO_3 , HNO_2 , nitrato cérico de amônia $(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, MnO_2 /Montmorillonita e I_2/KOH

Síntese de Hantzsch - Assimétrica

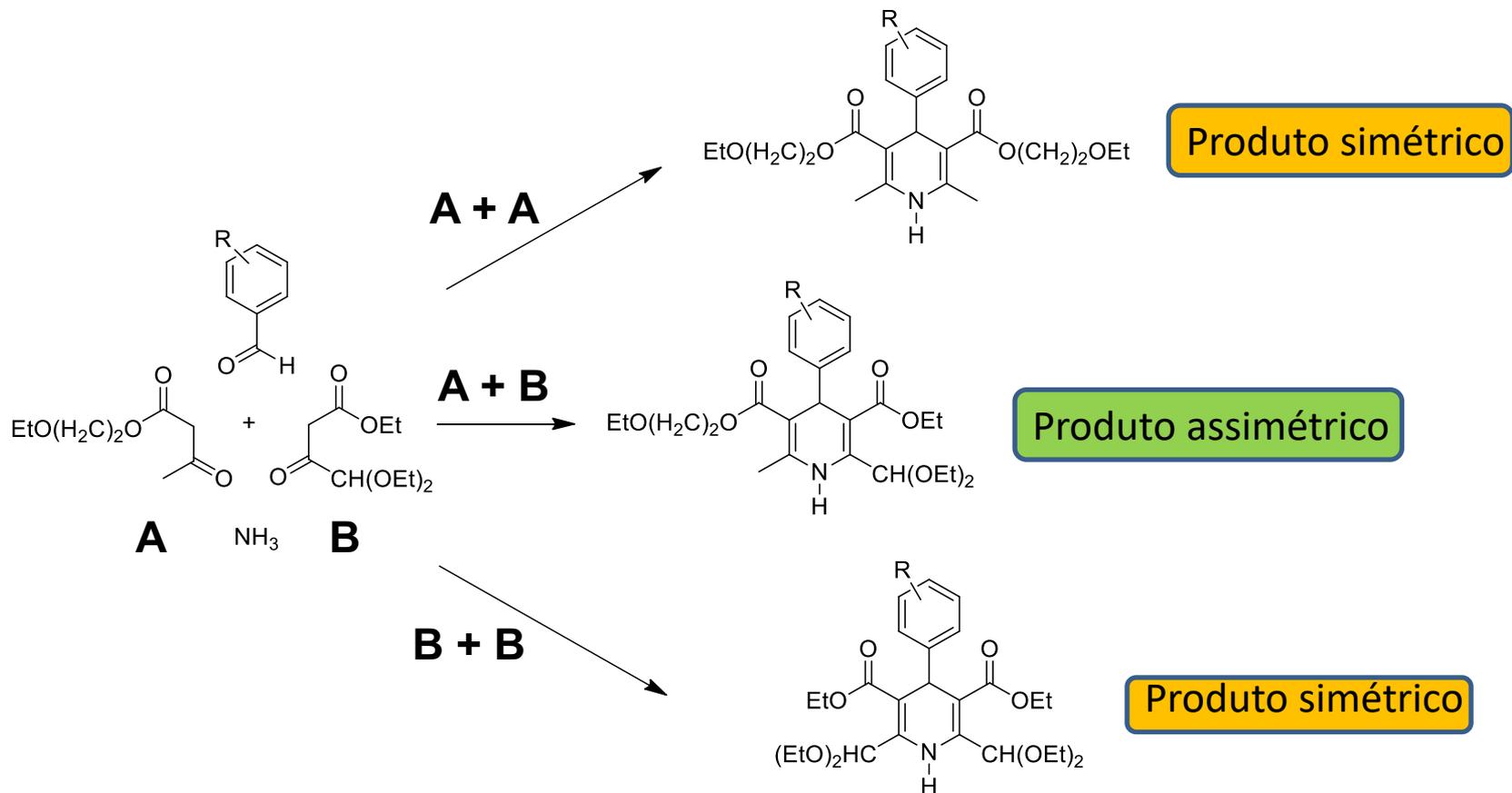
A reação para formação de 1,4-diidropiridinas assimétricas é feita em duas etapas: gerando o produto da condensação aldólica separadamente, e então reagindo outro equivalente do composto 1,3-dicarbonílico com amônia para formar um composto enamino carbonílico.

Reação



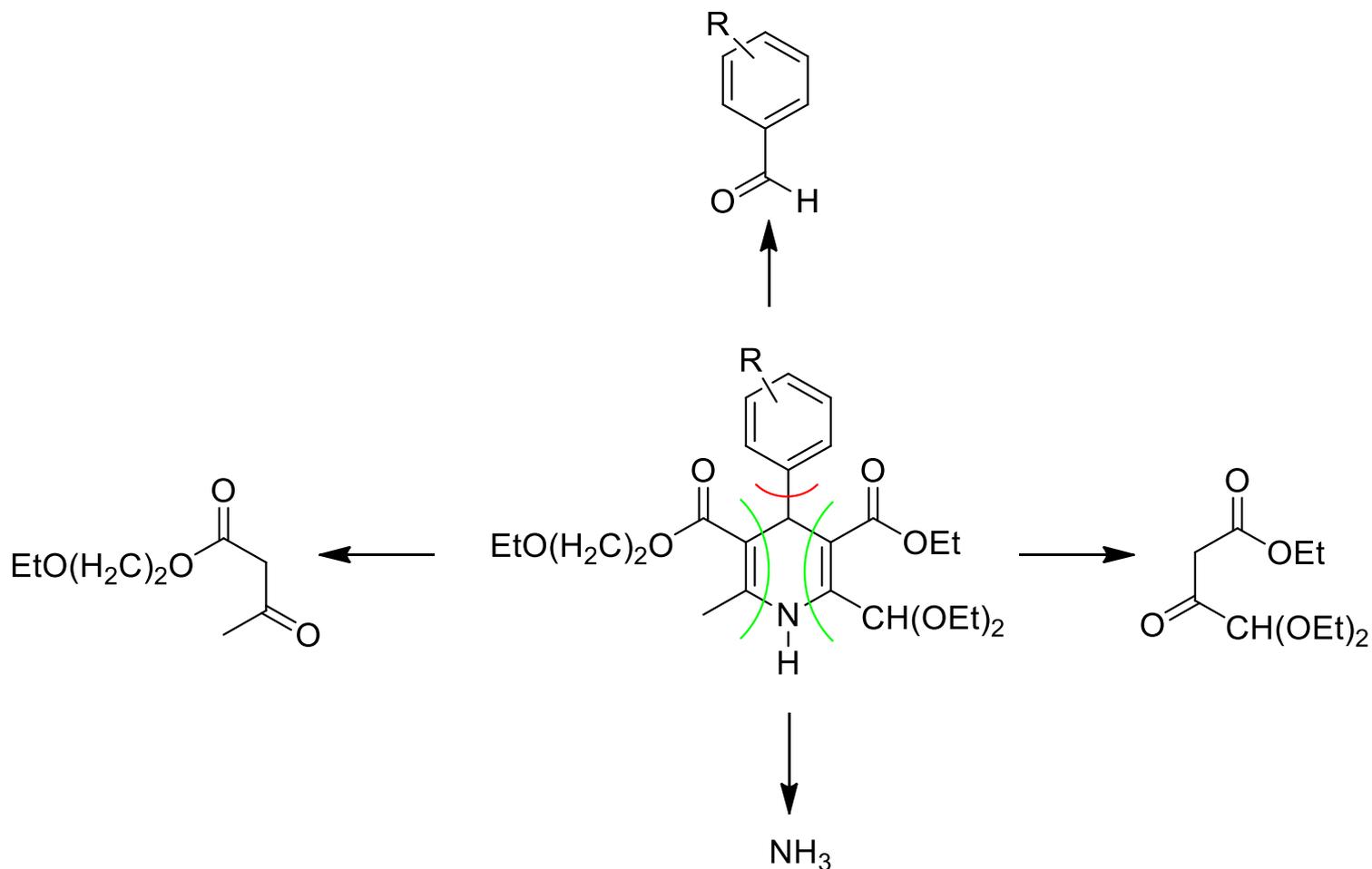
Síntese de Hantzsch - Assimétrica

Porque não pode ser feita na modalidade multi-componente?

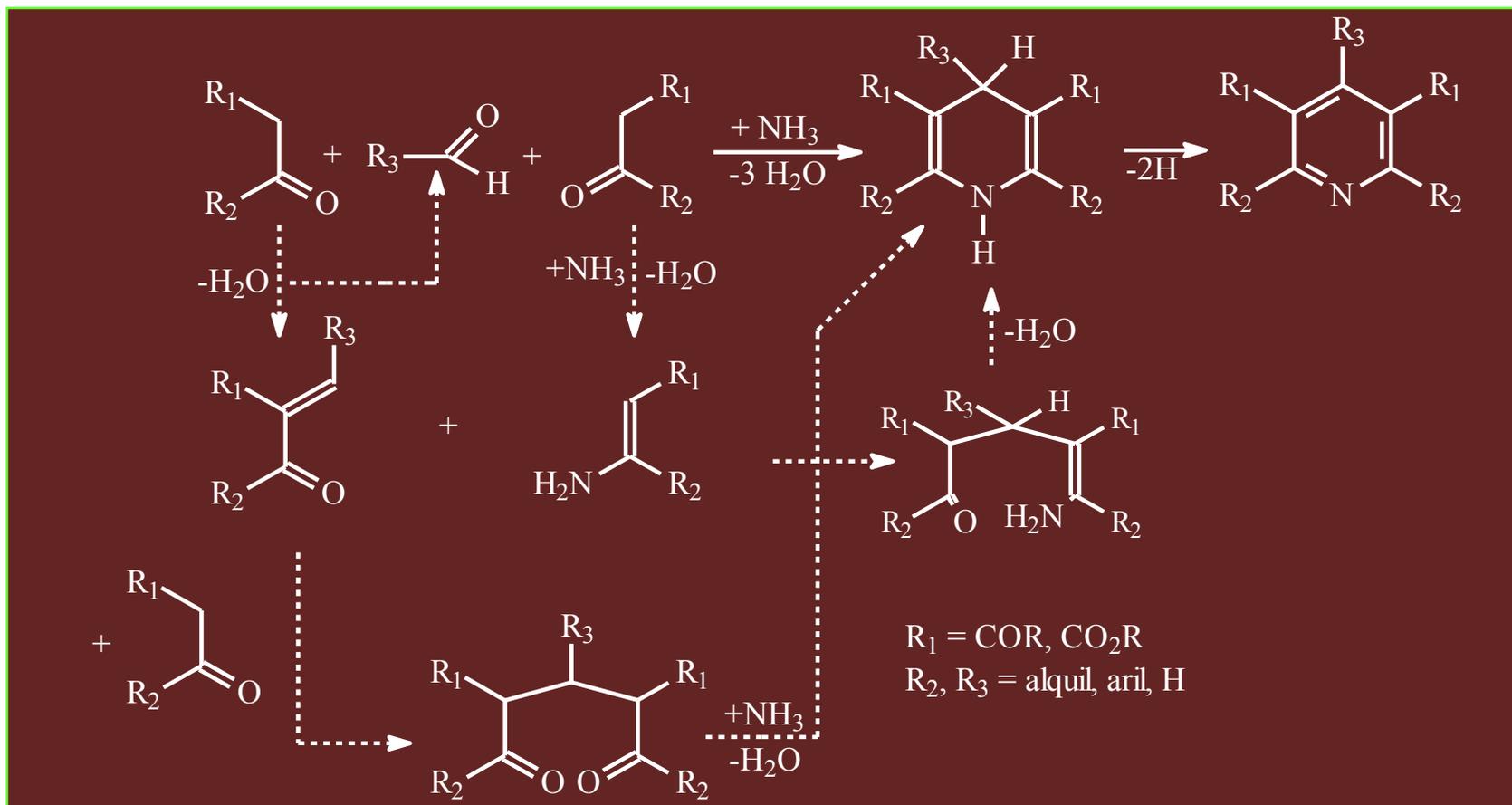


Síntese de Hantzsch - Assimétrica

Como deduzir quais os reagentes desta abordagem assimétrica?



Mecanismo

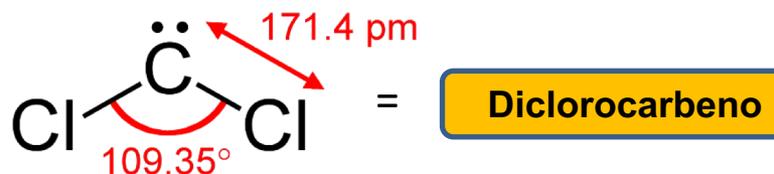




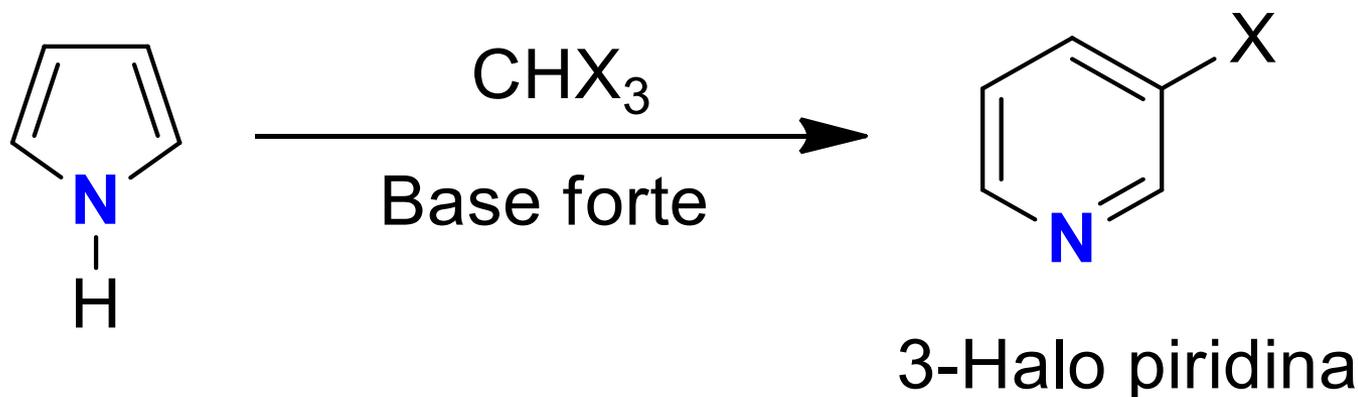
G. Ciamician
Giacomo L Ciamician
1857 – 1922

Rearranjo de Ciamician-Dennstedt

Expansão do anel do pirrol via aquecimento com clorofórmio ou outro halofórmio em meio básico. O diclorocarbeno intermediário formado, por adição ao pirrol, forma um dihalogenociclopropano instável o qual rearranja para formar uma 3-halo piridina.

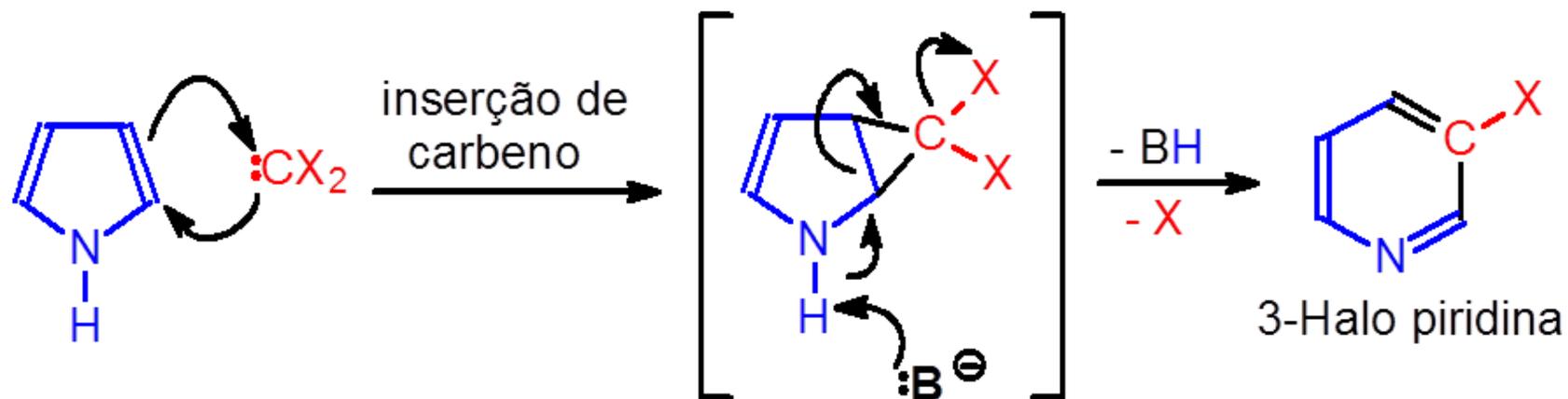
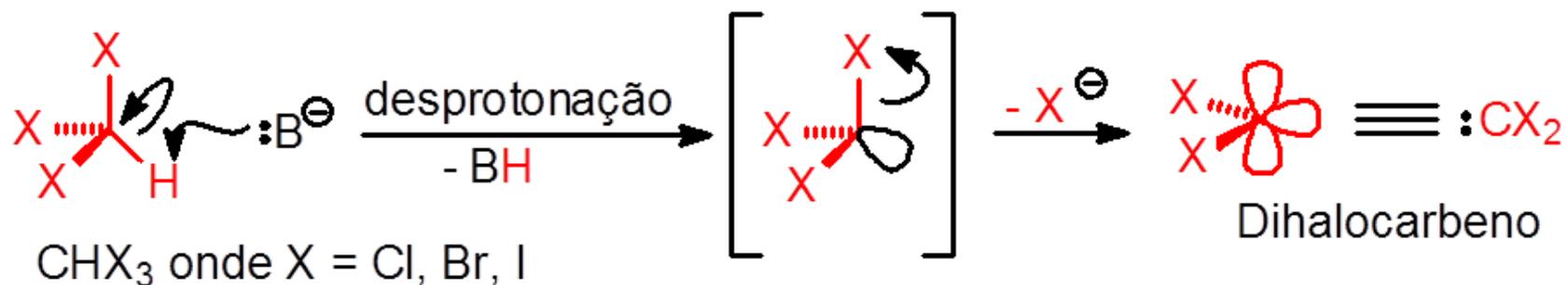


Reação



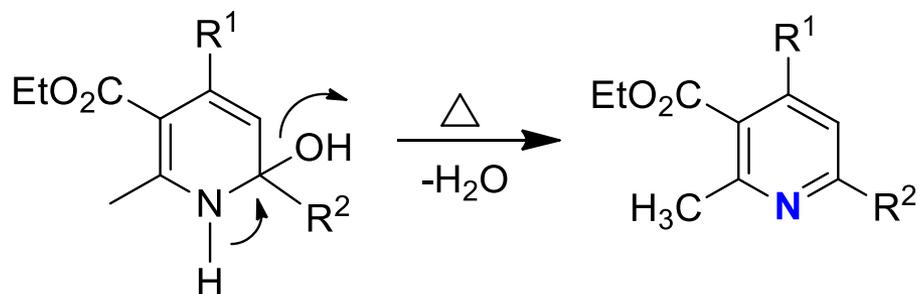
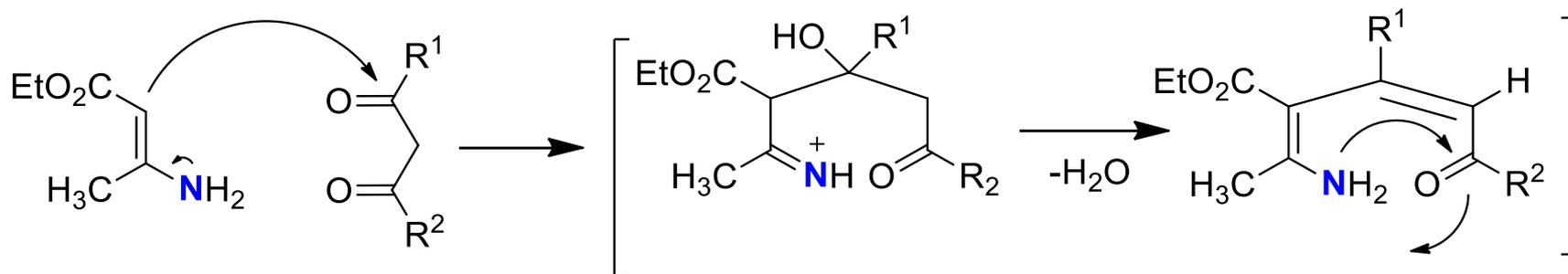
G. L. Ciamician, M. Dennstedt, *Ber.* **1881**, 14, 1153 .

Mecanismo



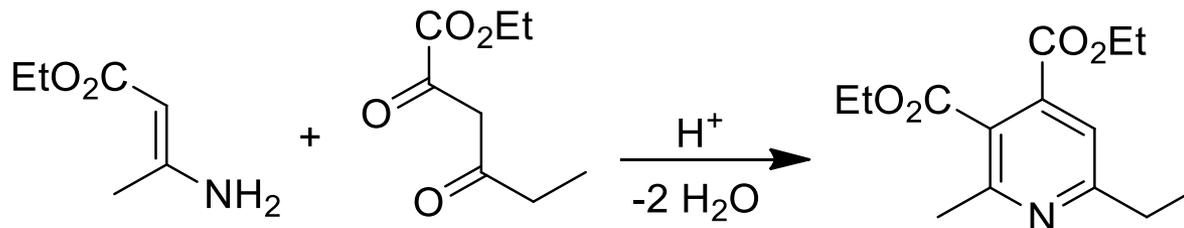
β -Dicetonas

Mecanismo

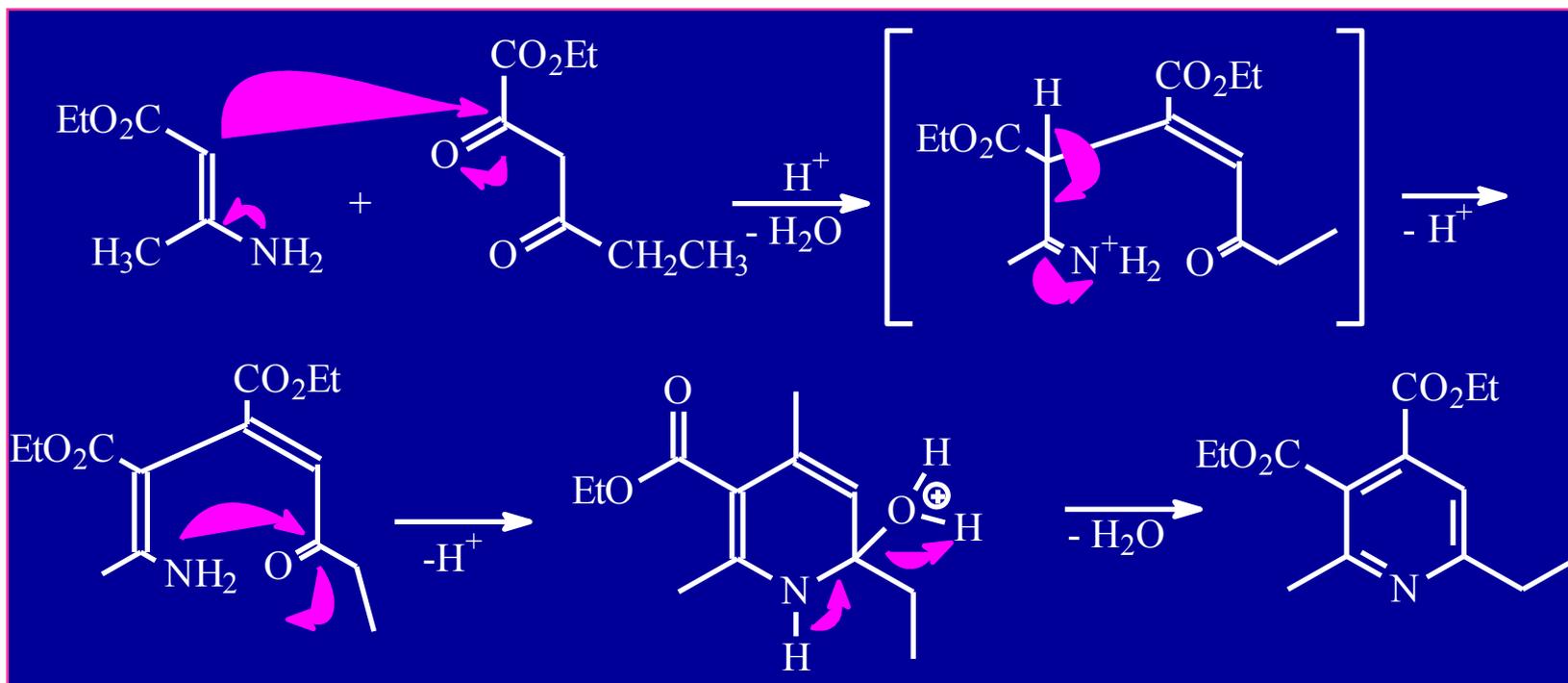


Ciclocondensação de Éster β -Aminocrotônicos e Compostos β -Dicarbonílicos

Reação



Mecanismo



Compostos 1,5-Dicarbonílicos

Esta abordagem sintética, utilizando hidroxilamina (NH_2OH), elimina a etapa de oxidação para a aromatização.

