

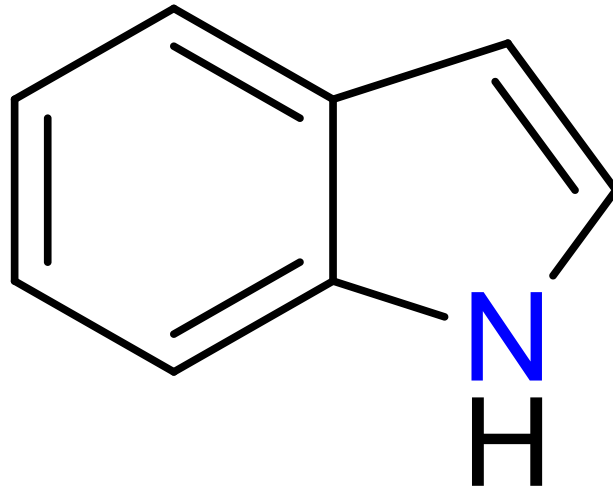


Compostos Heterocíclicos

Prof. Hélio A. Stefani

2020

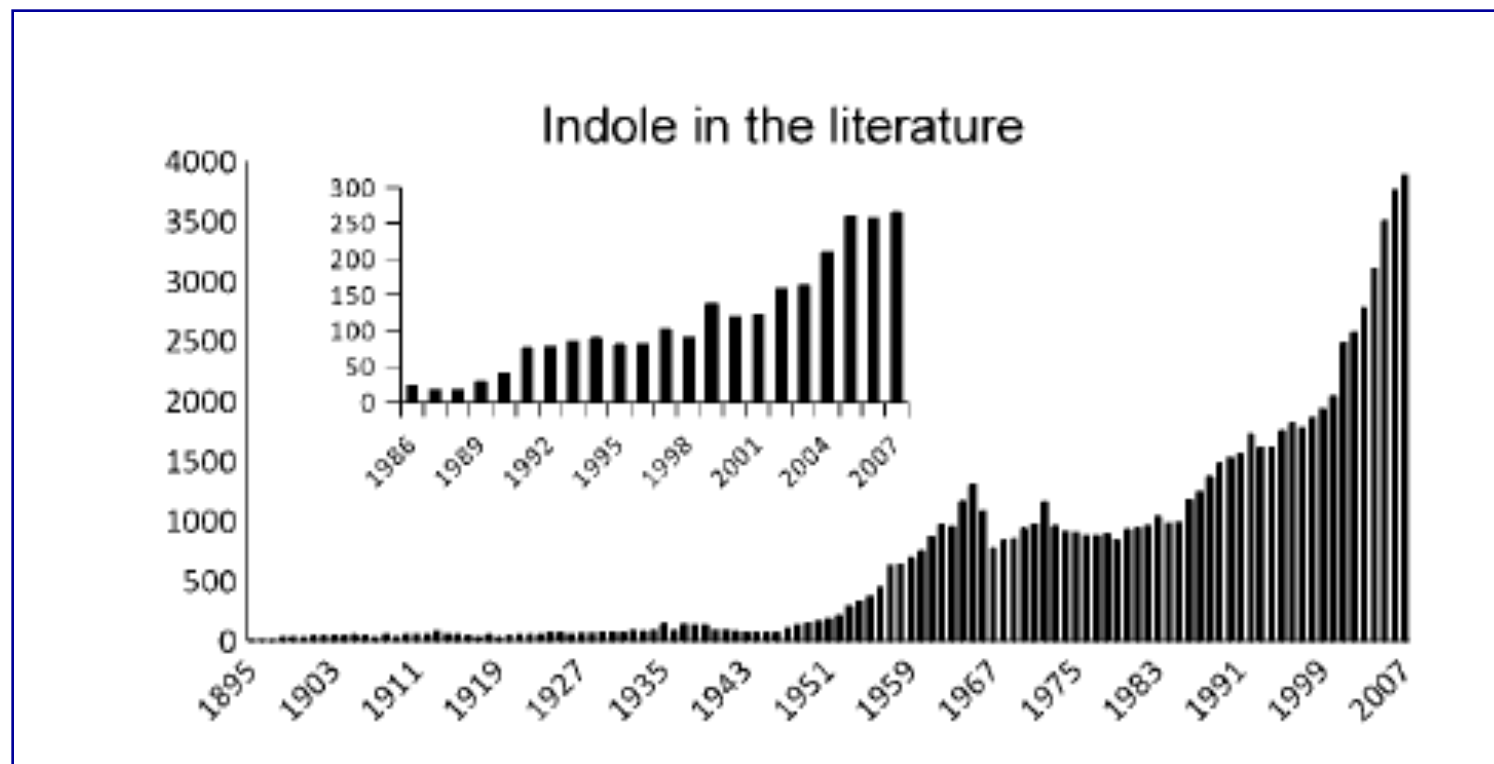
Indol



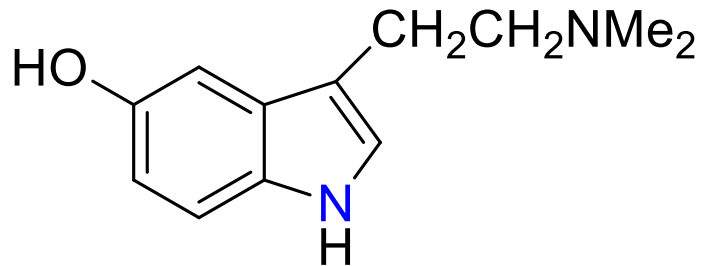
Indol

O **Indol** é um heterociclo aromático. Tem uma estrutura biciclíca, consistindo de um anel benzênico fundido a um anel de cinco membros contendo um átomo de nitrogênio (pirrol). Sendo uma molécula de sinal intercelular, o indol regula vários aspectos da fisiologia das bactérias, incluindo a formação de esporos, estabilidade de plasmídeos, resistência a medicamentos, formação de biofilmes, e virulência. O aminoácido triptofano é um derivado indólico e o precursor do neurotransmissor seratonina.

Número de Publicações Sobre o Indol



Produtos Naturais Derivados do Indol

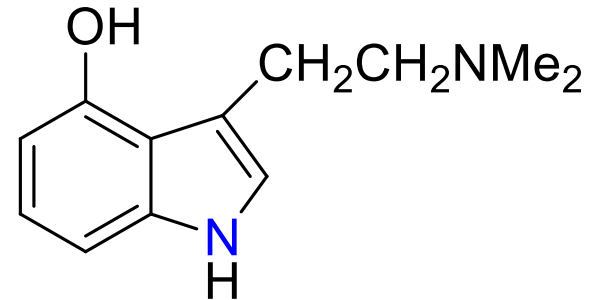


Bufotenina

(paralisa os centros motores espinal e cerebral)



Bufo bufo



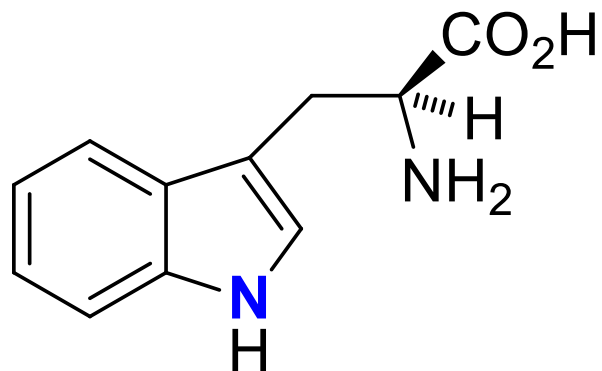
Psilocina

(provoca alucinações)

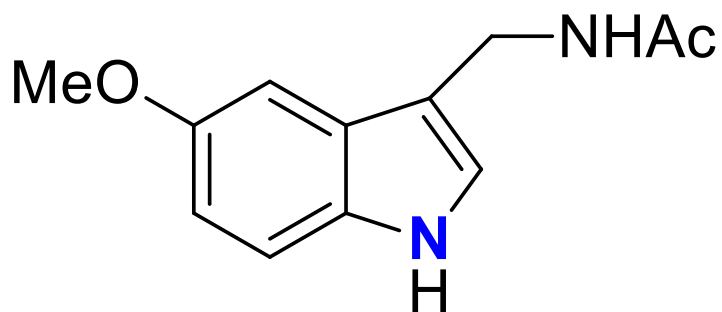


Psilocybe mexicana

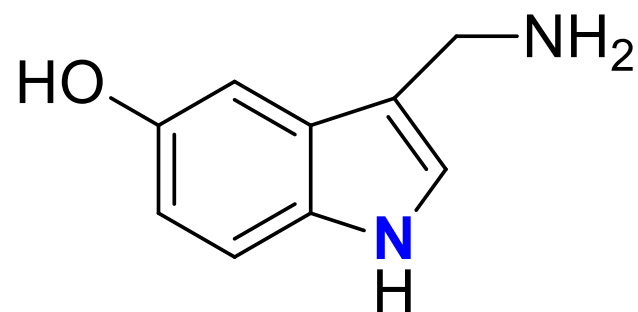
Amino Ácido e Derivados



Triptofano

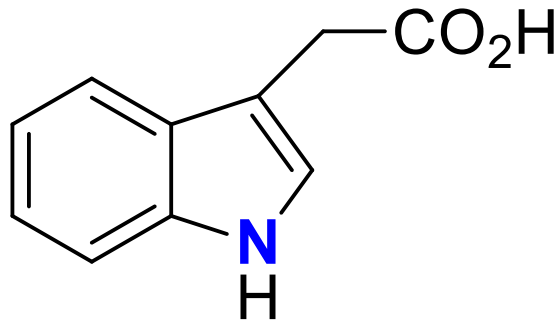


Melatonina



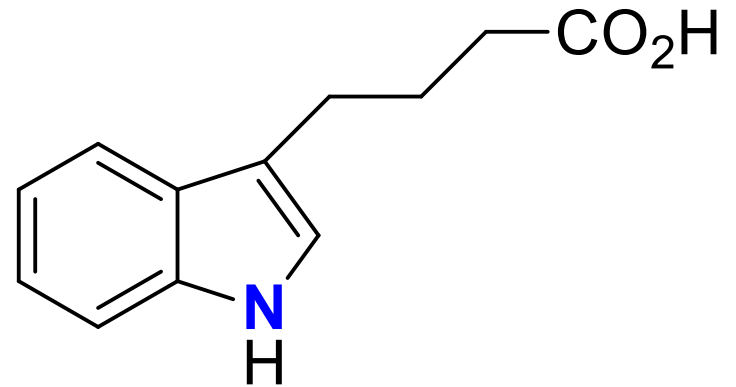
Seratonina

Reguladores de Crescimento de Plantas



Ácido indol acético

(crescimento de folhas e tronco)



Ácido indol butírico

(crescimento de raízes)

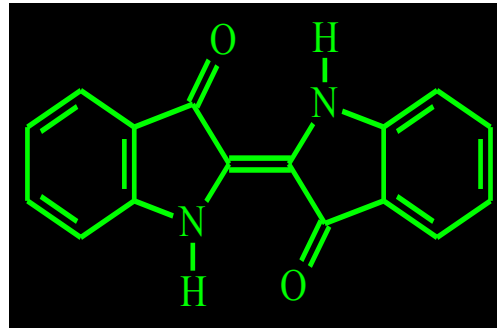


Indigo



1

Indigofera



4



2

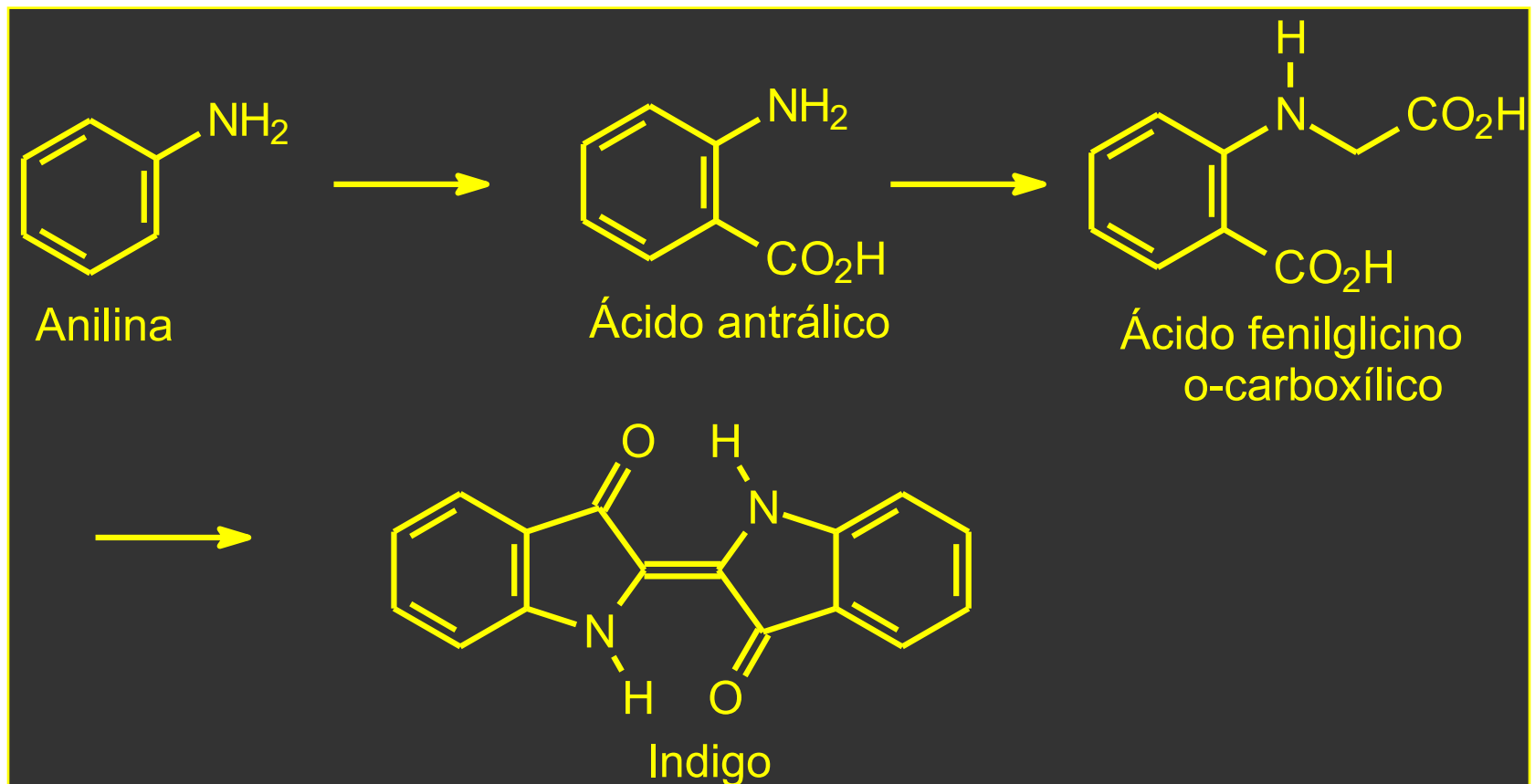
extração



3

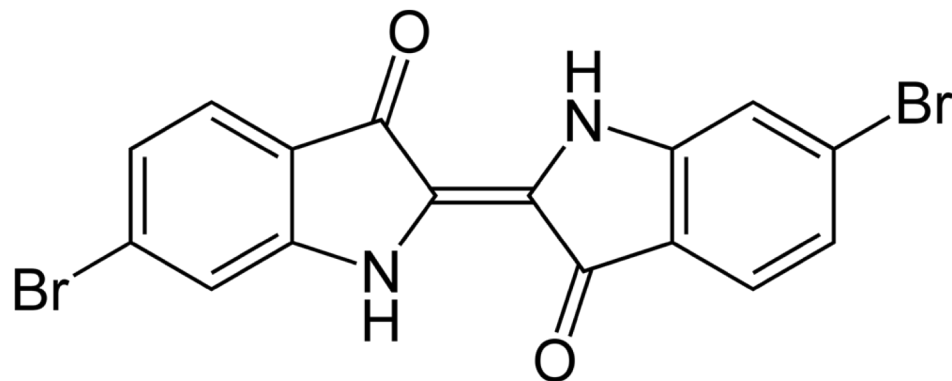
Síntese do Indigo

Produção Industrial



Púrpura-de-Tiro

A **púrpura tÍria** é uma **tinta natural** de coloração vermelho-púrpura, extraída de **caramujos marinhos**, e que provavelmente foi produzida pela primeira vez pelos antigos **fenícios**. Esta **tinta** tinha grande valor na **antiguidade** por não desbotar - ao contrário, ela se torna gradualmente mais brilhante e intensa com a exposição ao tempo e à luz do sol.



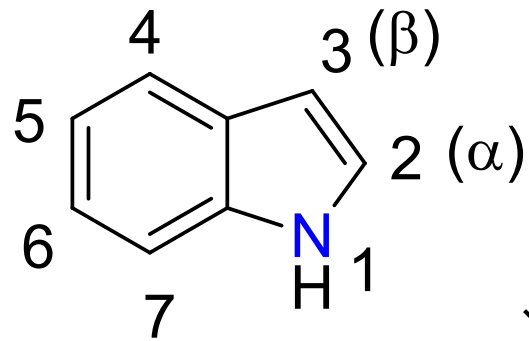
Conchas do gastrópode *Bolinus brandaris*, também conhecido como *murex* espinhoso

Segundo David Jacoby, "doze mil conchas de *Murex brandaris* não produzem mais que 1,4 g de tinta pura, suficiente apenas para colorir a bainha de uma única veste."

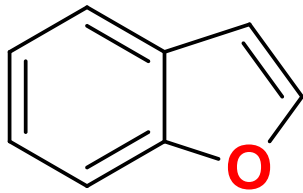


O chefe gaulês Vercingetórix depõe suas armas diante de um vitorioso Júlio César.

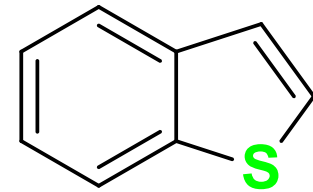
Indol



Indol



Benzofurano



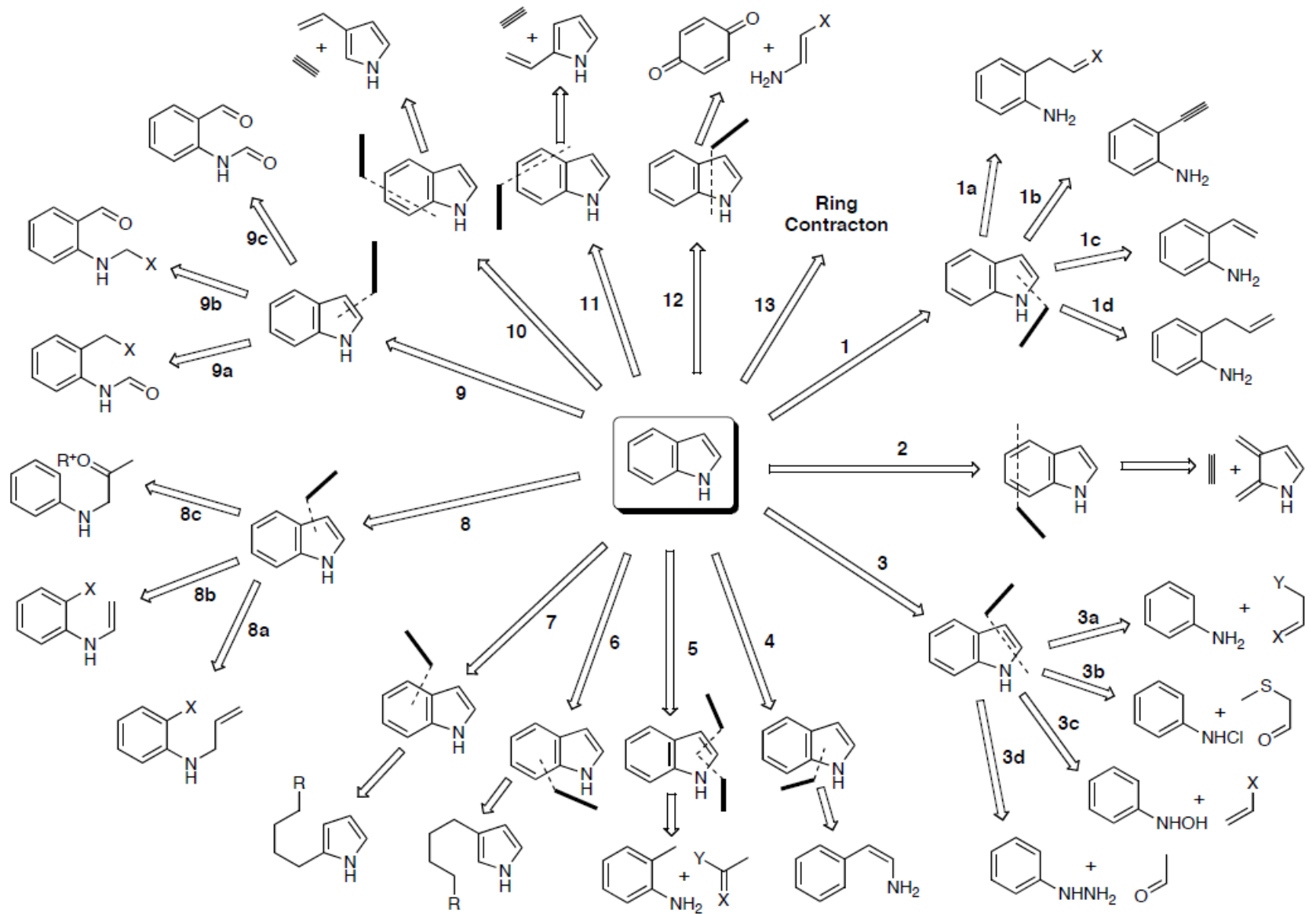
Benzotiofeno

Síntese de Indóis

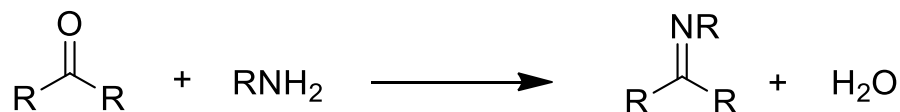
Rotas de Síntese de Indol

1. Batcho-Leimgruber
2. Reissert
3. Hegedus
4. Fukuyama
5. Sugasawa
6. Bischler
7. Gassman
8. Fischer
9. Japp-Klingemann
10. Buchwald
11. Bucherer Carbazole
12. Japp-Maitland Carbazole
13. Larock
14. Bartoli
15. Castro
16. Hemetsberger
17. Mori-Ban
18. Graebe-Ullmann Carbazole
19. Madelung
20. Nenitzescu

Rotas de Síntese

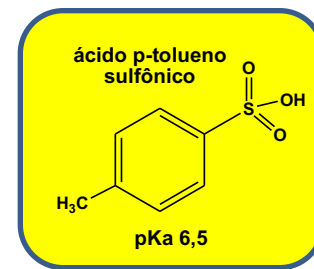


Mecanismo de Reação



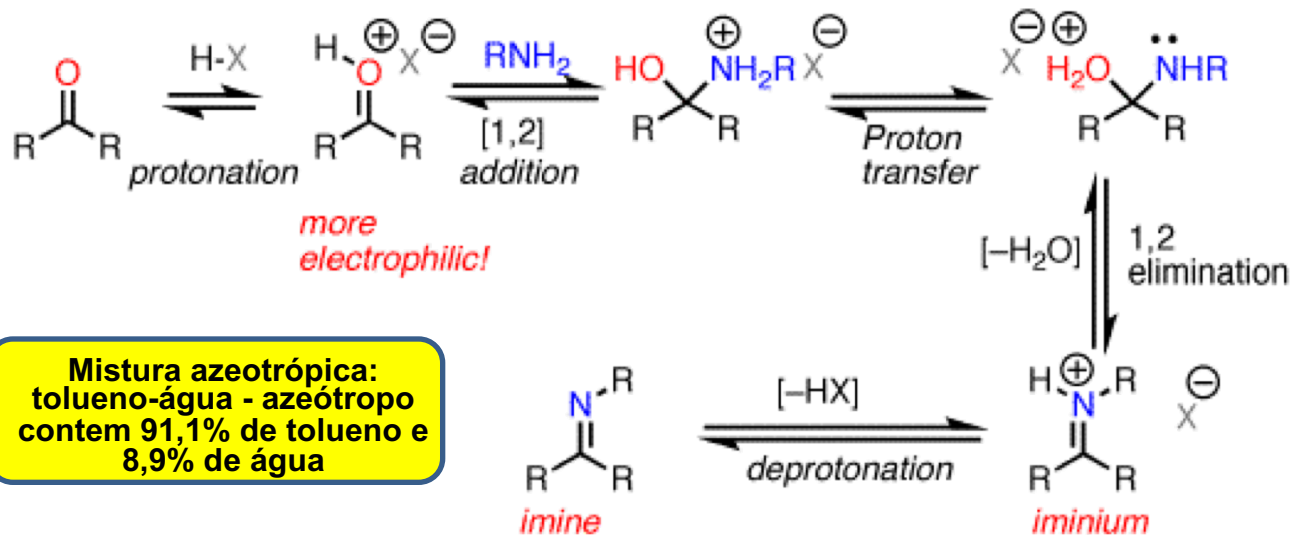
Imina

Base de Schiff



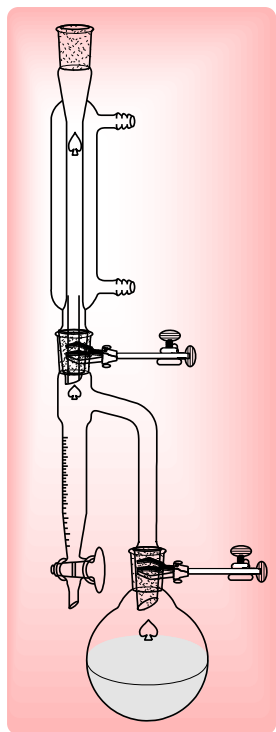
Mecanismo

Mechanism for Imine Formation:



Protonation / [1,2]-addition / Proton transfer / [1,2]-elimination / deprotonation

Obs: Catálise ácida, Benzeno ou Tolueno

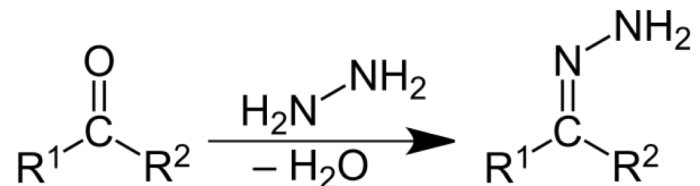


DEAN-STARK

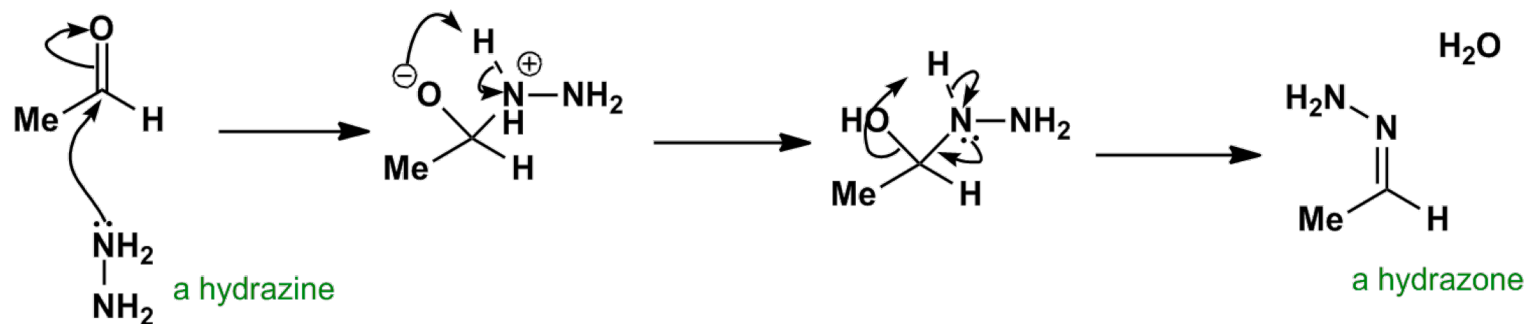
(usado para a extração de água na forma de uma mistura azeotrópica)

Formação de Hidrazona

Hidrazonas fazem parte de uma classe de compostos orgânicos com a estrutura $R_1R_2C=NNH_2$. Estão relacionadas as cetonas e aldeídos pelo deslocamento do átomo de oxigênio pelo grupo funcional NNH_2 . São formadas pela reação de uma hidrazina com aldeídos e cetonas catalisada por ácido.

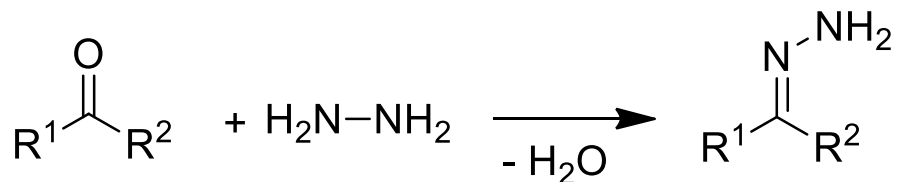


Mecanismo

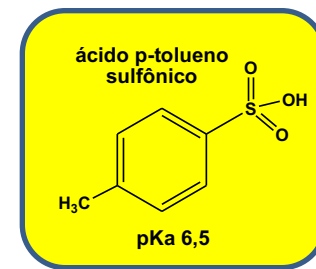


O mecanismo de reação é similar ao de formação de iminas

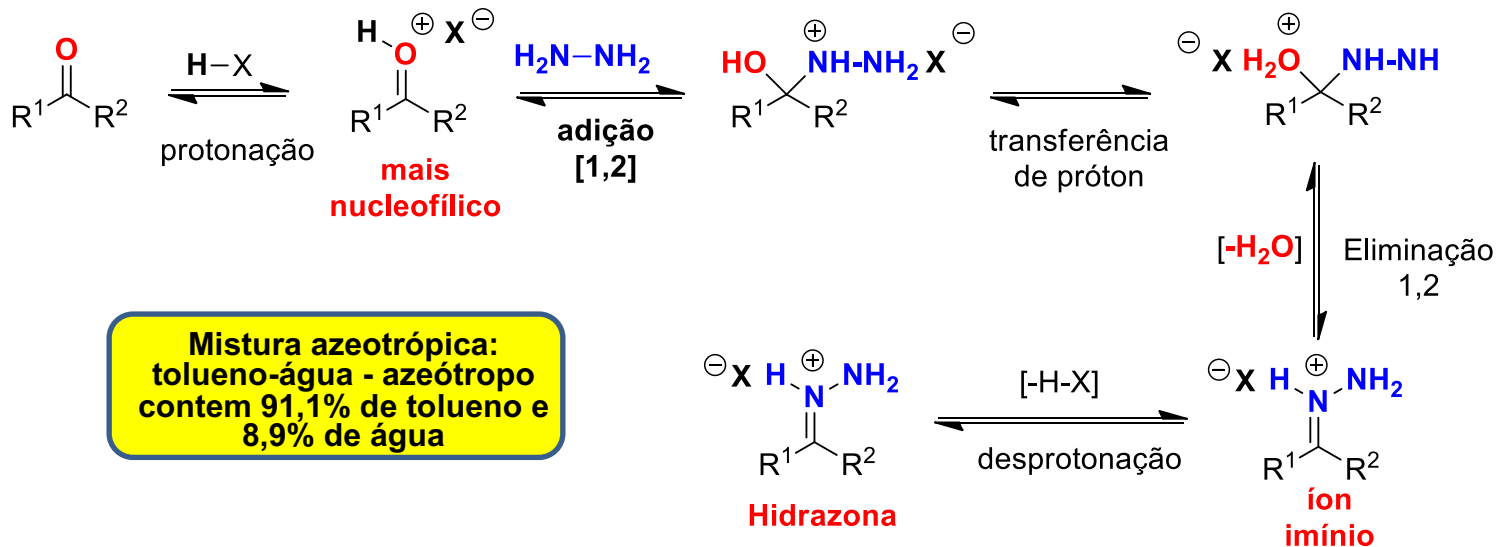
Mecanismo de Reação



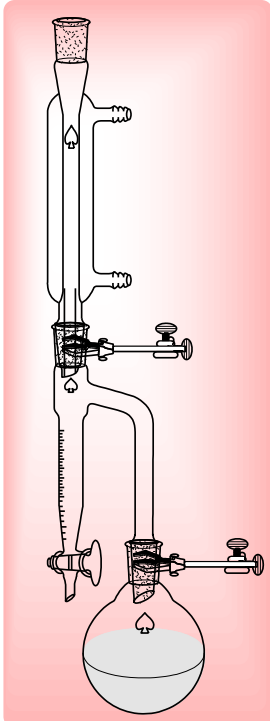
Hidrazona



Mecanismo



Mistura azeotrópica: tolueno-água - azeótropo contem 91,1% de tolueno e 8,9% de água



DEAN-STARK

(extração de água na forma de uma mistura azeotrópica)

protonação/[1,2]-adição/transferência de próton/[1,2]-eliminação/desprotonação

Obs: Catálise ácida, Benzeno ou Tolueno

Síntese de Fischer

-Condições da Reação

Catalisadores

Ácidos de Lewis: ZnCl_2 , BF_3 , $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$

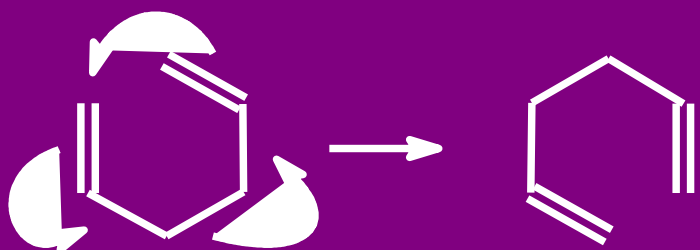
Ácidos de Bronsted : H_2SO_4 , HOAc, HCl/EtOH, ácido polifosfórico

-Subproduto da reação

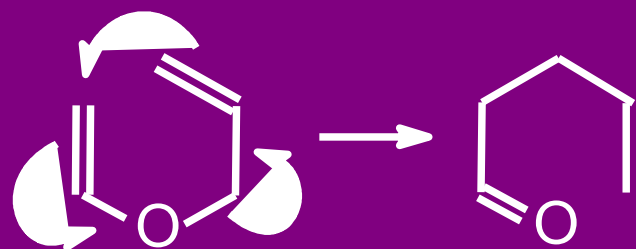
Amônia (NH_3)

Rearranjo de Diaza-Cope

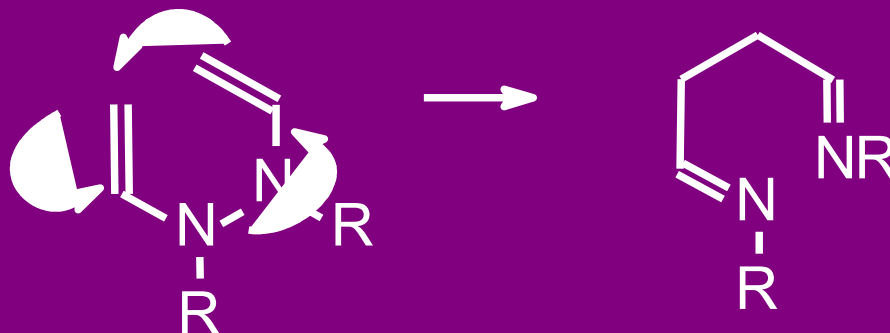
rearranjo de Cope



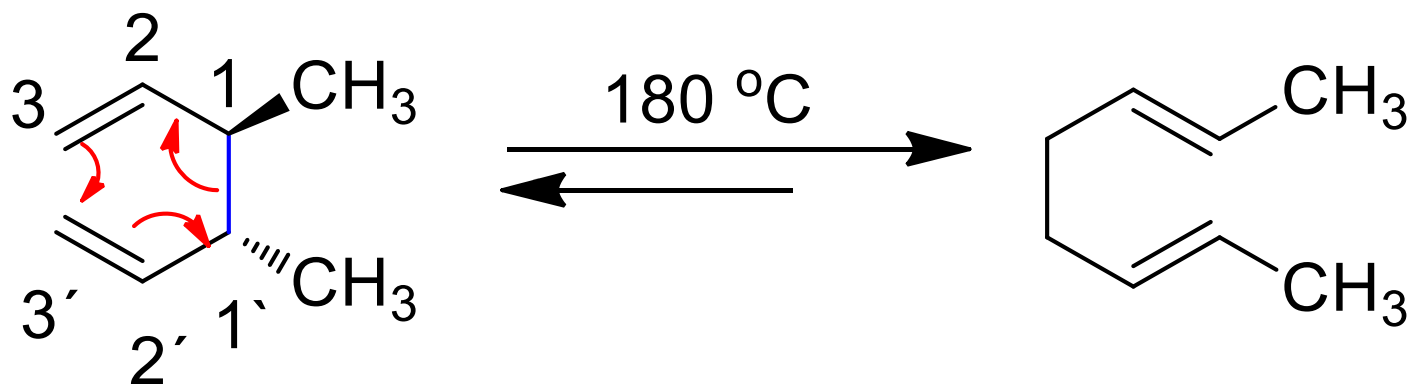
rearranjo de Claisen



rearranjo diaza-Cope



Rearranjo Sigmatrópico [3,3]



-As três setas curvas de cor vermelha descrevem a redistribuição de três pares de elétrons de ligação no curso desse rearranjo reversível

-O número total de ligações sigma (s) e pi (p) permanecem os mesmos

-O estado de transição deste tipo de reação ocorre com a formação de um ciclo na conformação tipo cadeira. Dai o termo **pericíclica**

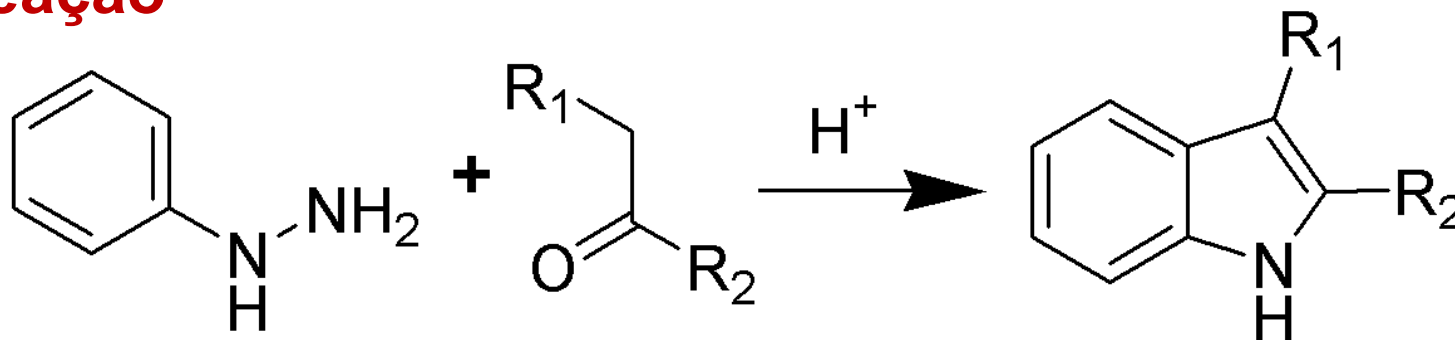
Síntese de Fischer



Hermann E.L. Fischer
1852-1916
Prêmio Nobel 1902

A síntese de **Fischer** é uma reação que produz o composto heterocíclico indol partindo de uma fenilidrazina (substituída) e um aldeído ou cetona sob condições ácidas. A reação foi descoberta em 1883 por Hermann Emil Fischer. Farmácos antimigraína da classe do triptano são sintetizadas por esta reação.

Reação

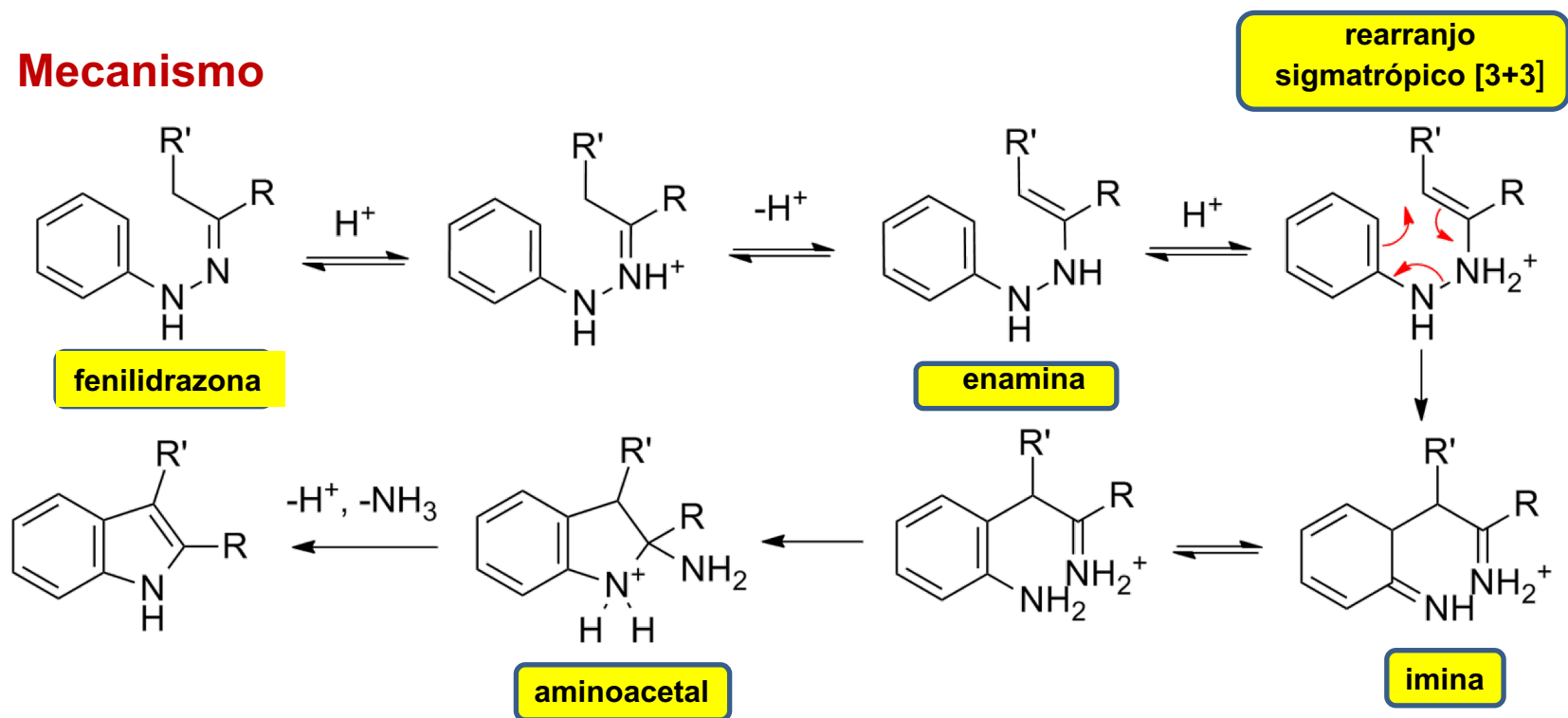


1. Fischer, E.; Jourdan, F. (1883). "Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **16** (2): 2241–2245. [doi:10.1002/cber.188301602141](https://doi.org/10.1002/cber.188301602141).
2. Fischer, E.; Hess, O. (1884). "Synthese von Indolderivaten". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **17** (1): 559–568. [doi:10.1002/cber.188401701155](https://doi.org/10.1002/cber.188401701155). [edit](#)

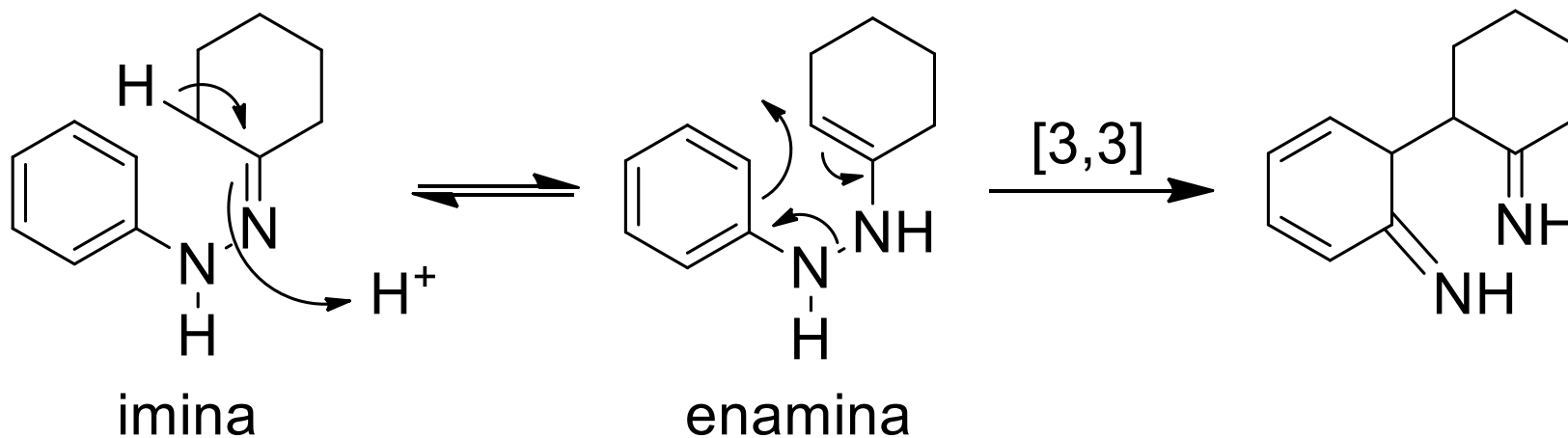
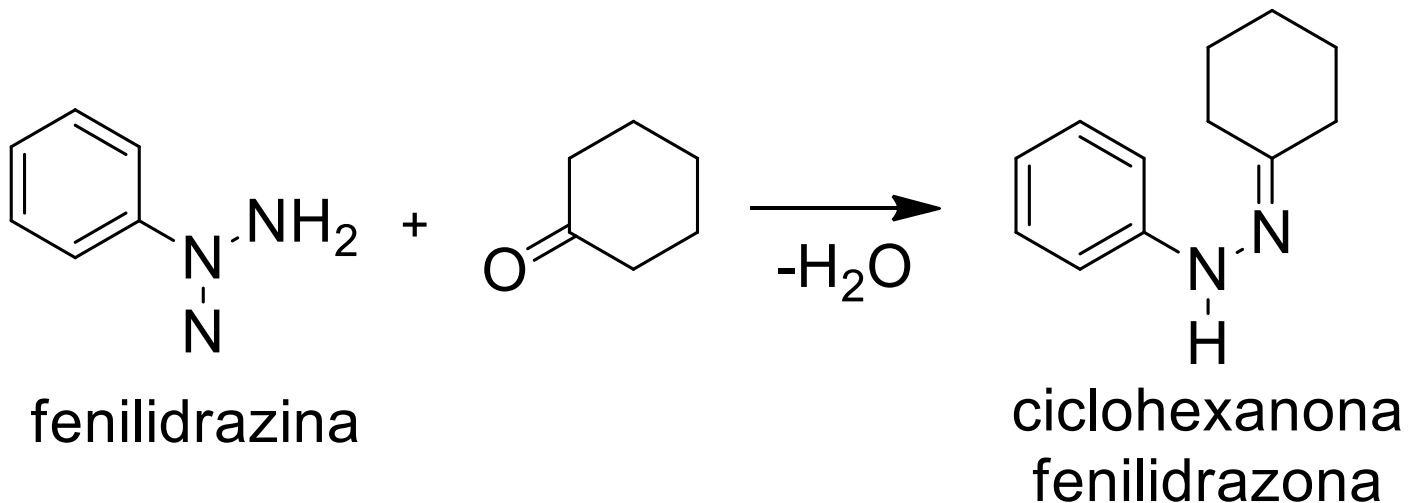
Síntese de Fischer

A reação da fenilidrazina (substituída) com um aldeído ou cetona forma inicialmente uma fenilidrazona a qual isomeriza para a respectiva enamina (ou 'ene-hidrazina'). Após protonação, um rearranjo cíclico sigmatrópico [3,3] ocorre produzindo uma imina. A resultante imina forma um aminoacetal cíclico (ou *aminal*), o qual sob catálise ácida elimina NH_3 , resultando no indol.

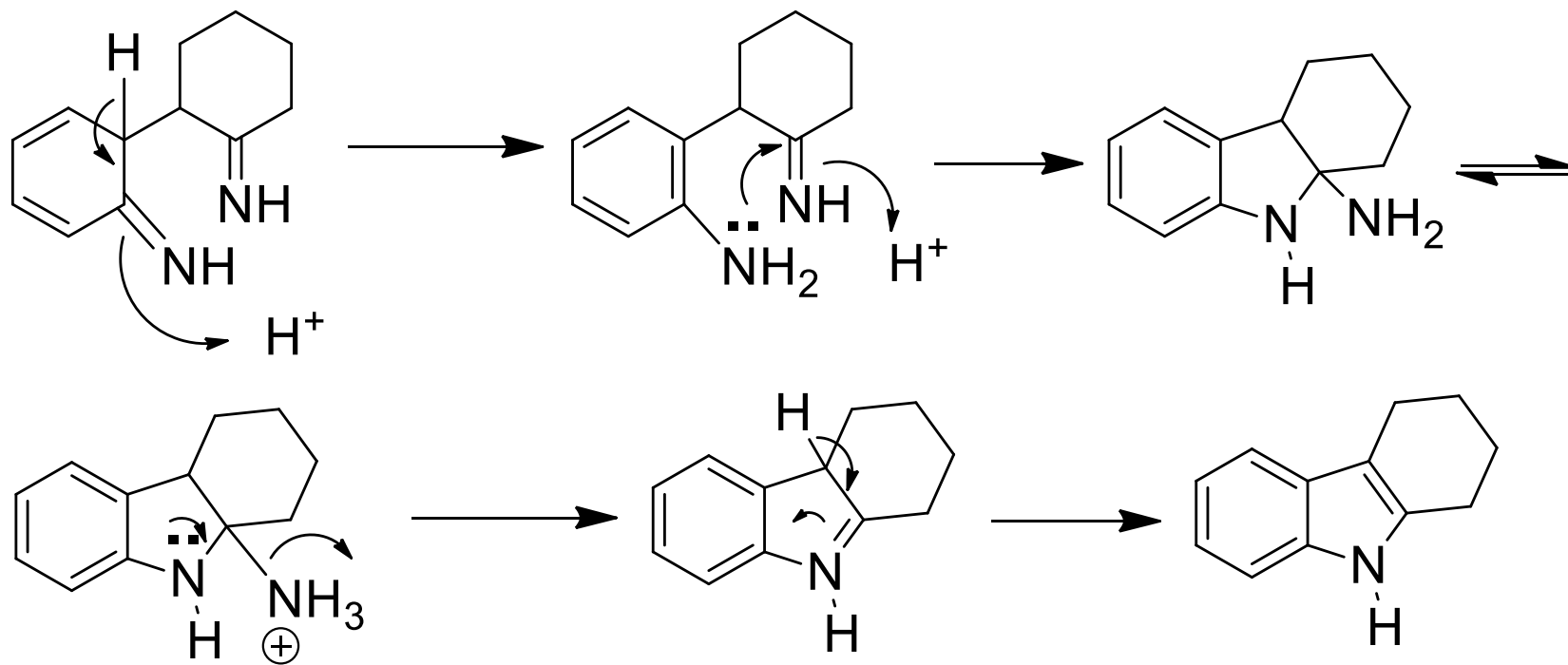
Mecanismo



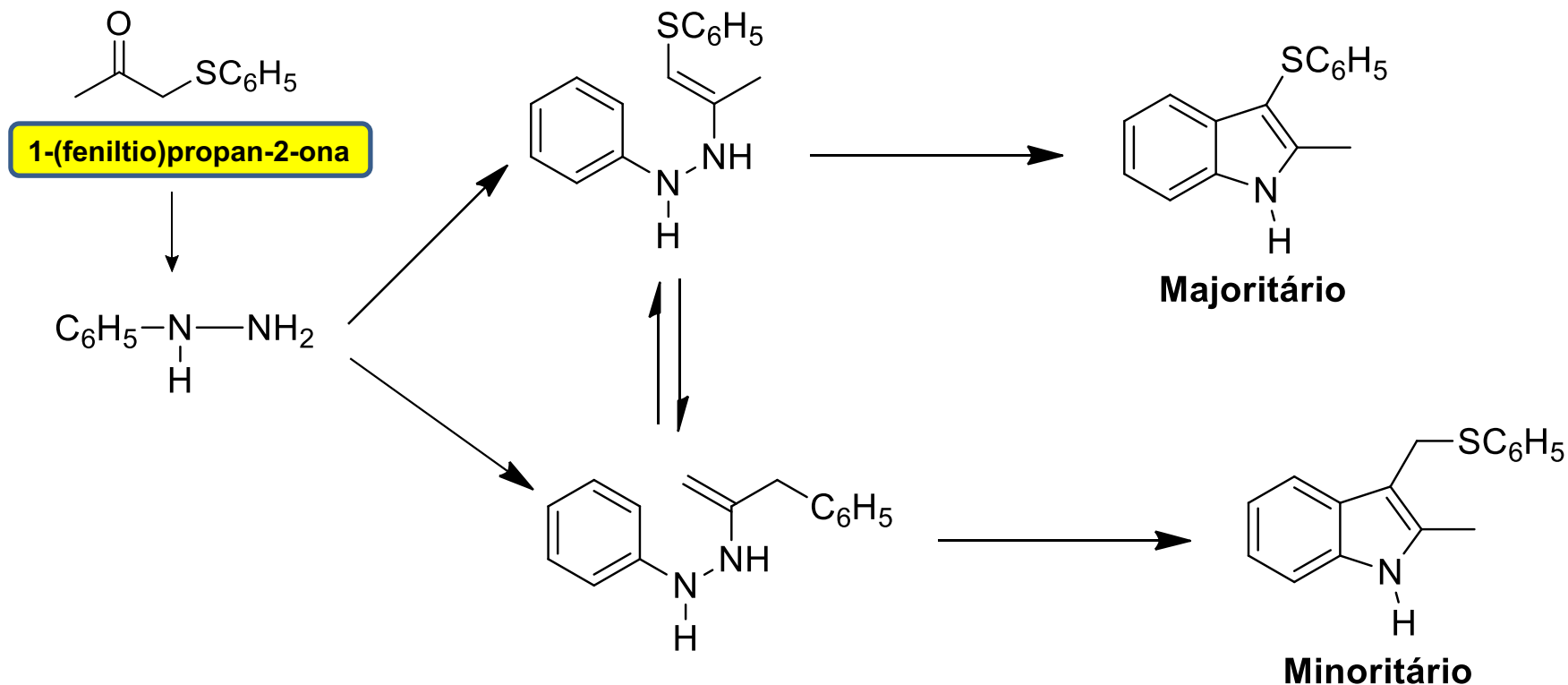
Mecanismo



Mecanismo

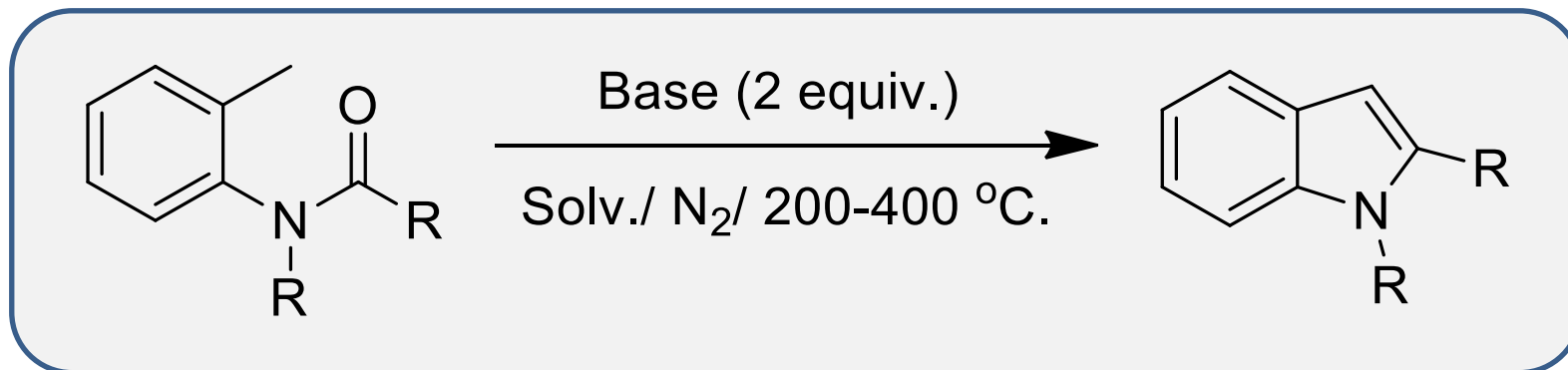


Estereoseletividade da Reação



Síntese de Madelung

A síntese de **Madelung** (1912, Walter Madelung) produz indóis (substituído ou não) pela ciclização intramolecular de *N*-fenilamidas usando bases fortes. As condições de reação incluem o uso de alcoóxido de sódio ou potássio como base em hexano ou tetraidrofurano como solventes.



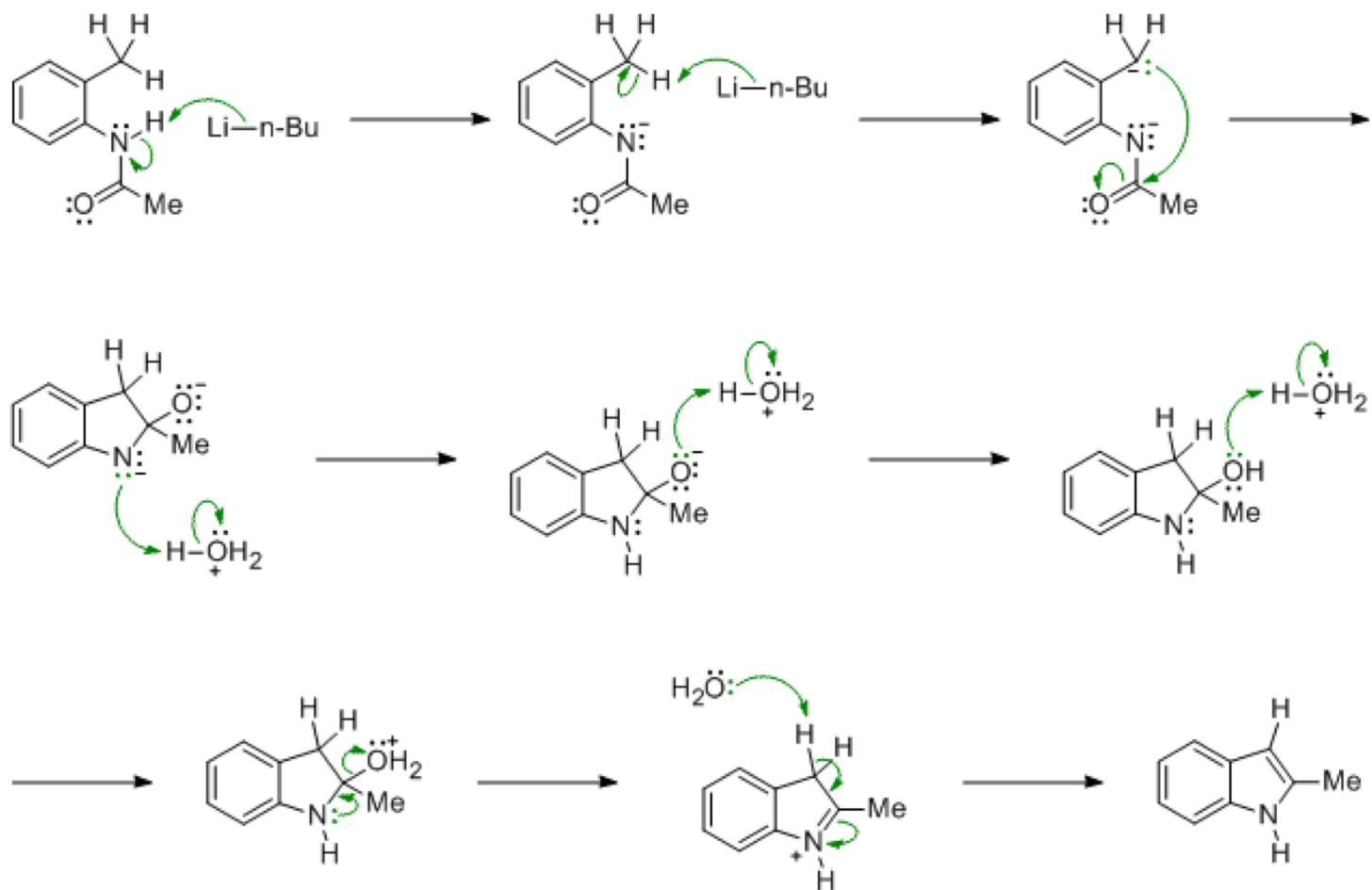
Bases fortes: KOEt, NaOEt, NaNH₂, Na(O-alquil), Alquilítio, Arilítio

Solventes: hexano, THF

Obs: Pode ser realizada a baixas temperaturas quando se usa *n*-BuLi ou LDA

Limitação: Reagentes que podem existir em condições fortemente básicas

Mecanismo



Reação de Wittig



Georg Wittig

1897 – 1987

Prêmio Nobel 1979

A reação de **Wittig** ou olefinação de **Wittig** é a reação de um aldeído ou cetona com uma ílida de trifenilfosfônio (frequentemente chamada reagente de **Wittig**) para formar um alqueno e óxido de trifenilfosfina.

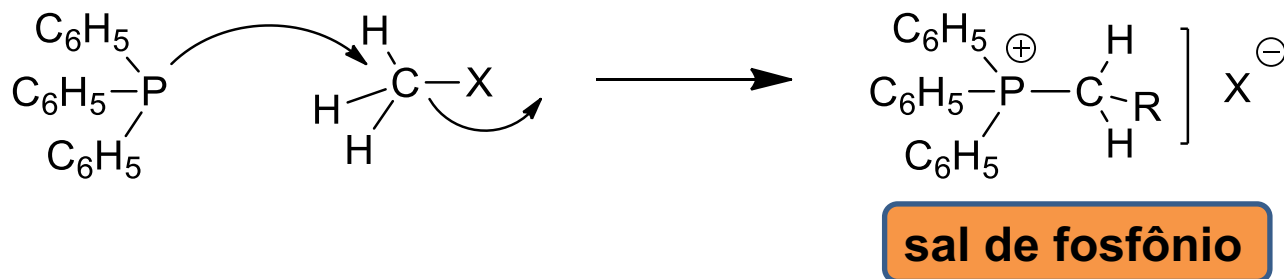


A reação de Wittig foi descoberta em 1954 por **Georg Wittig**, pela qual foi laureado com o prêmio Nobel de química em 1979.

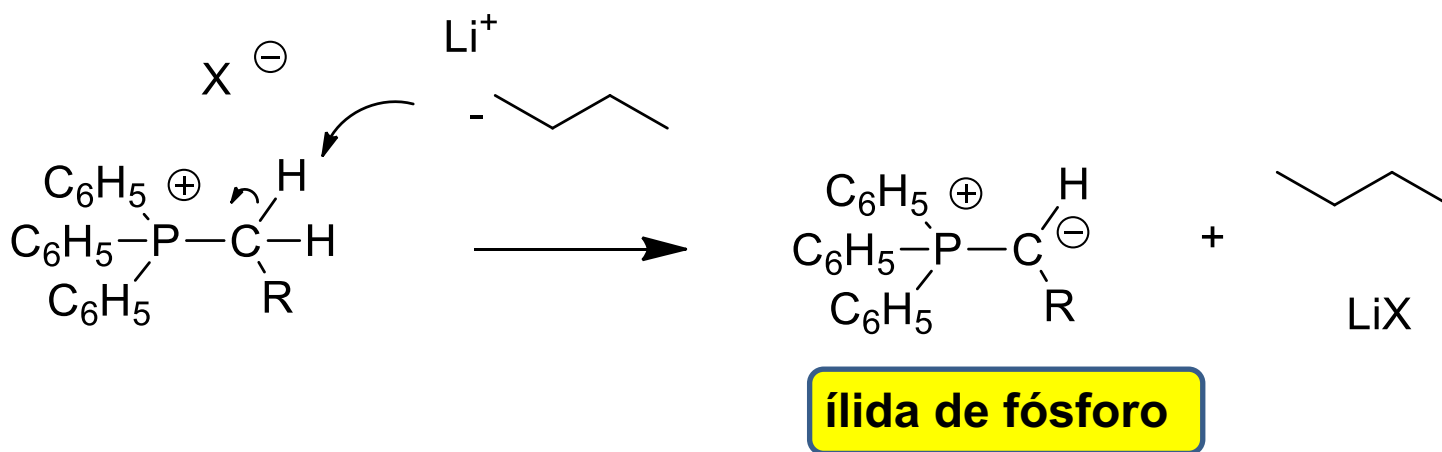
Preparação da Ílida de Fósforo

Mecanismo de formação da ílida

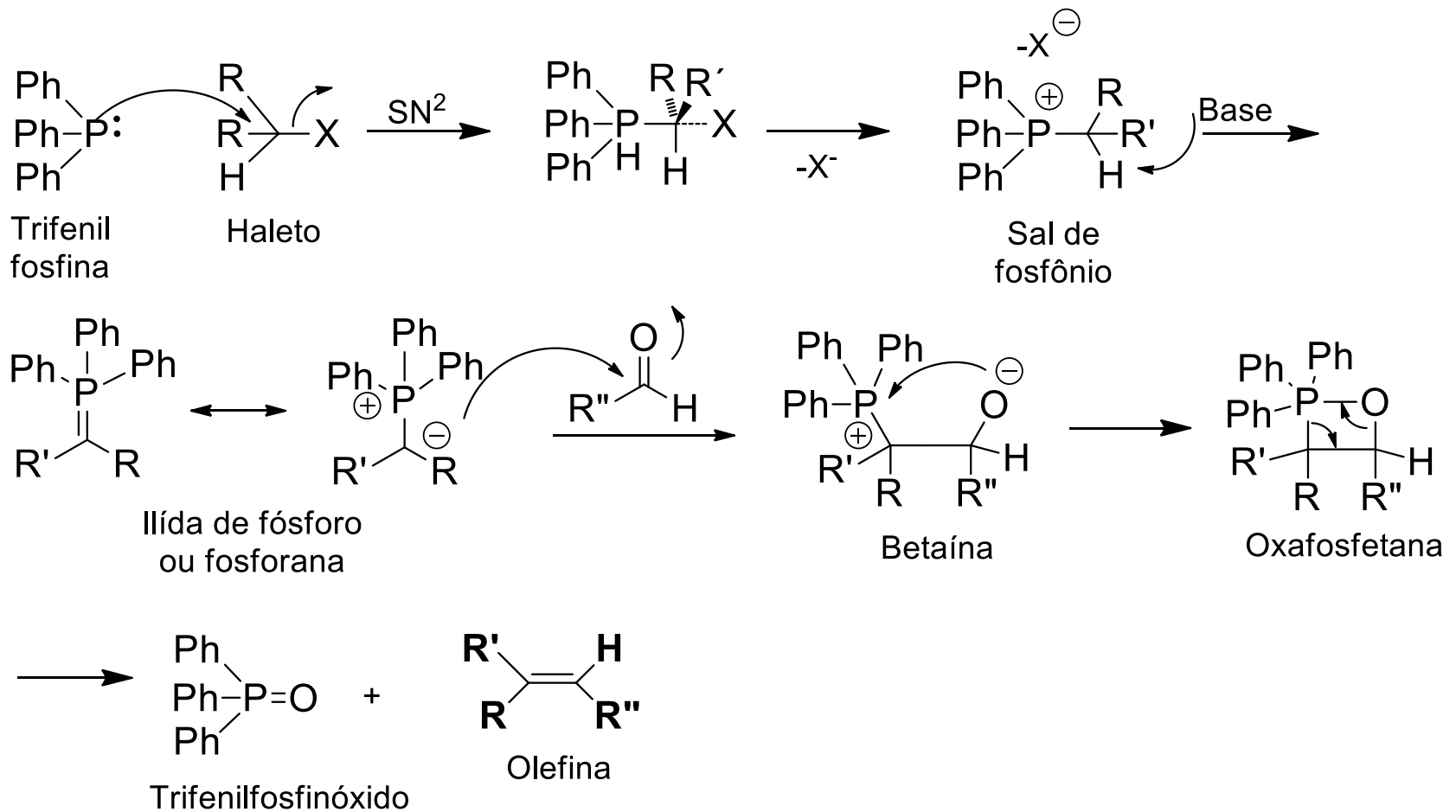
Reação S_N2



Desprotonação

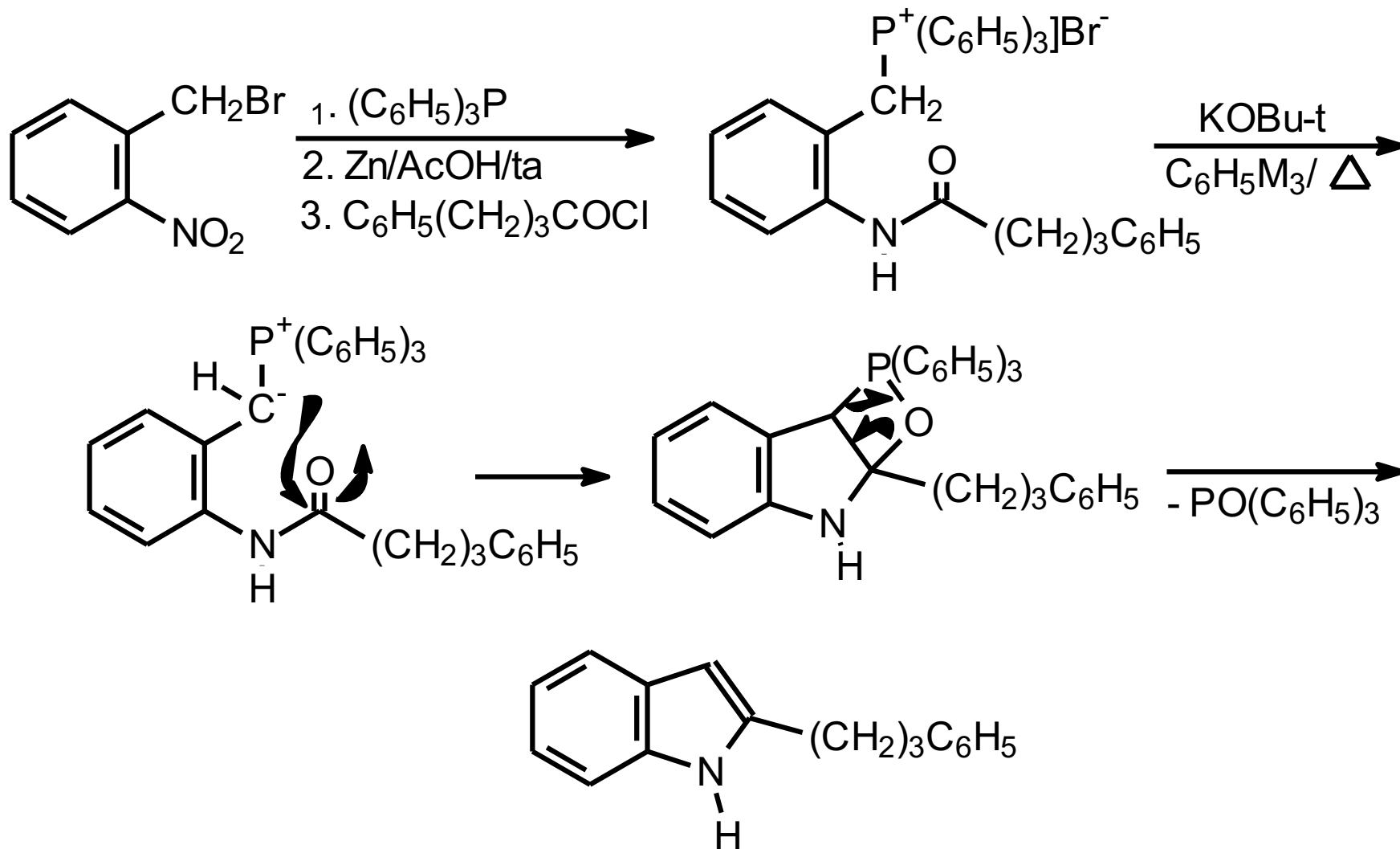


Mecanismo da Reação de Wittig



Obs.: Fósforo e oxigênio formam ligações químicas muito fortes, favorecendo a decomposição da oxafosfetana

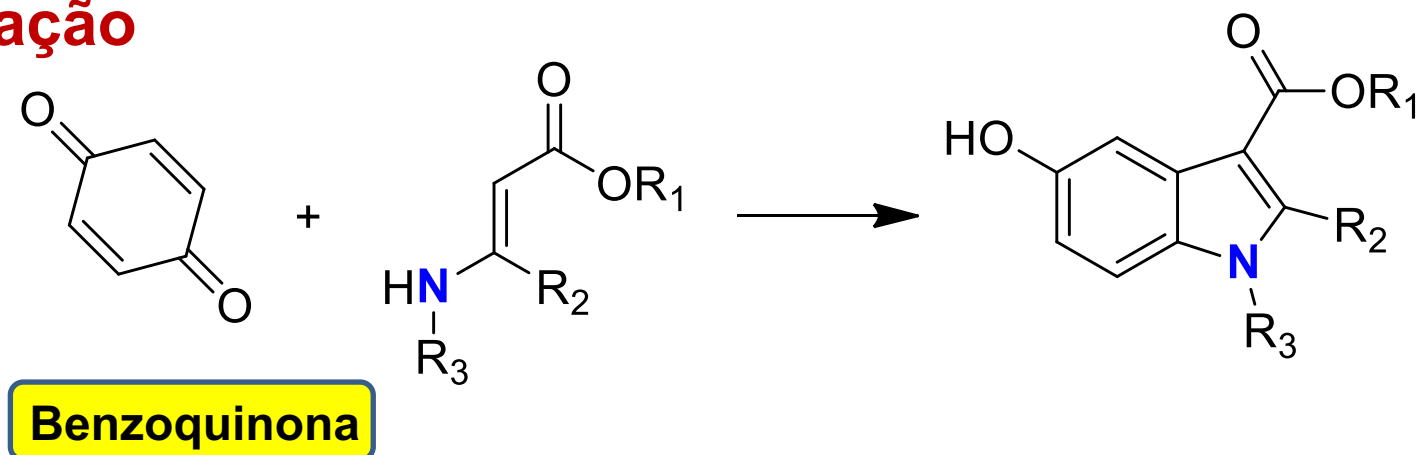
Variante



Síntese de Nenitzescu

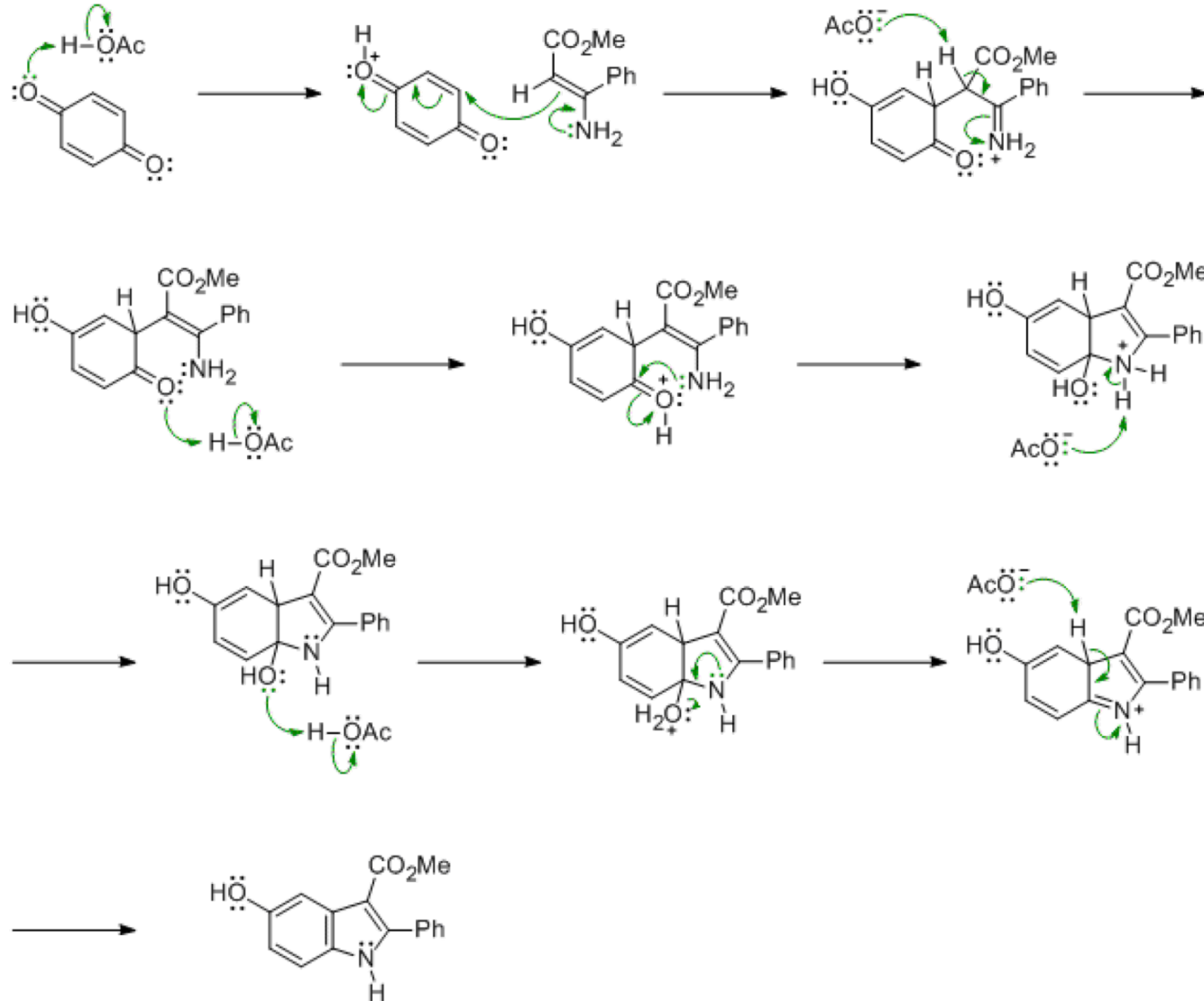
A síntese de **Nenitzescu** de indóis é uma reação que forma derivados 5-hidroxiindóis a partir da benzoquinona e ésteres β -aminocrotônicos.

Reação



O mecanismo da reação de **Nenitzescu** consiste de uma adição de Michael, seguida pelo ataque nucleofílico de uma enamina a uma ligação π , seguida então por uma reação de eliminação.

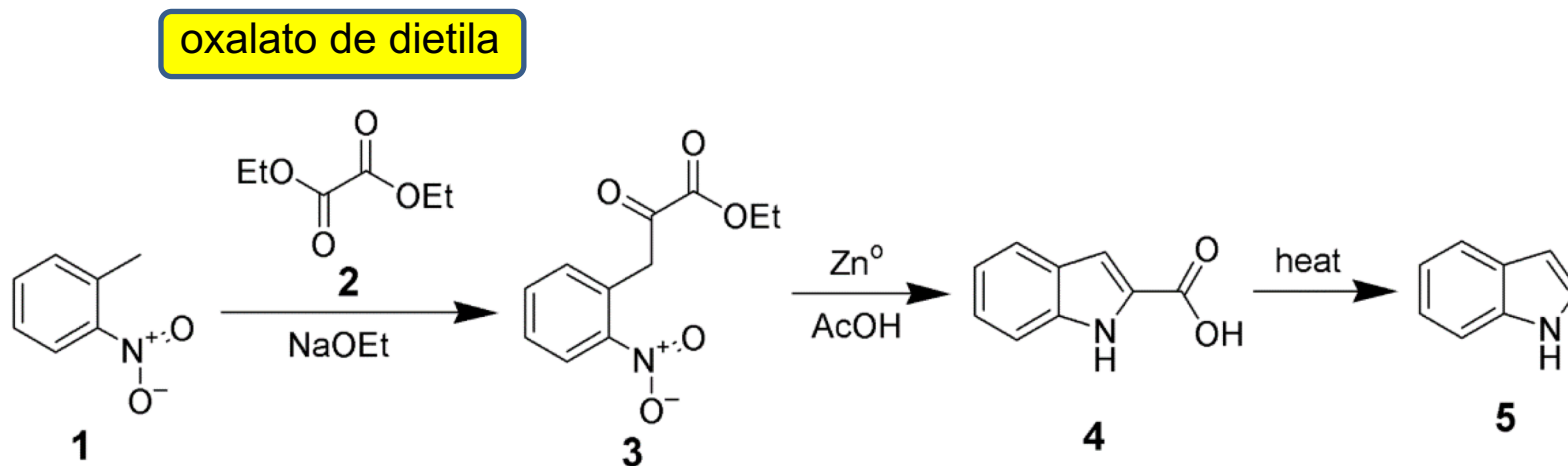
Mecanismo



Síntese de Reissert

A síntese de **Reissert** é uma reação projetada para produzir indóis ou indóis substituídos (**4** e **5**) a partir de *o*-nitrotolueno **1** e oxalato de dietila **2**.

Reação



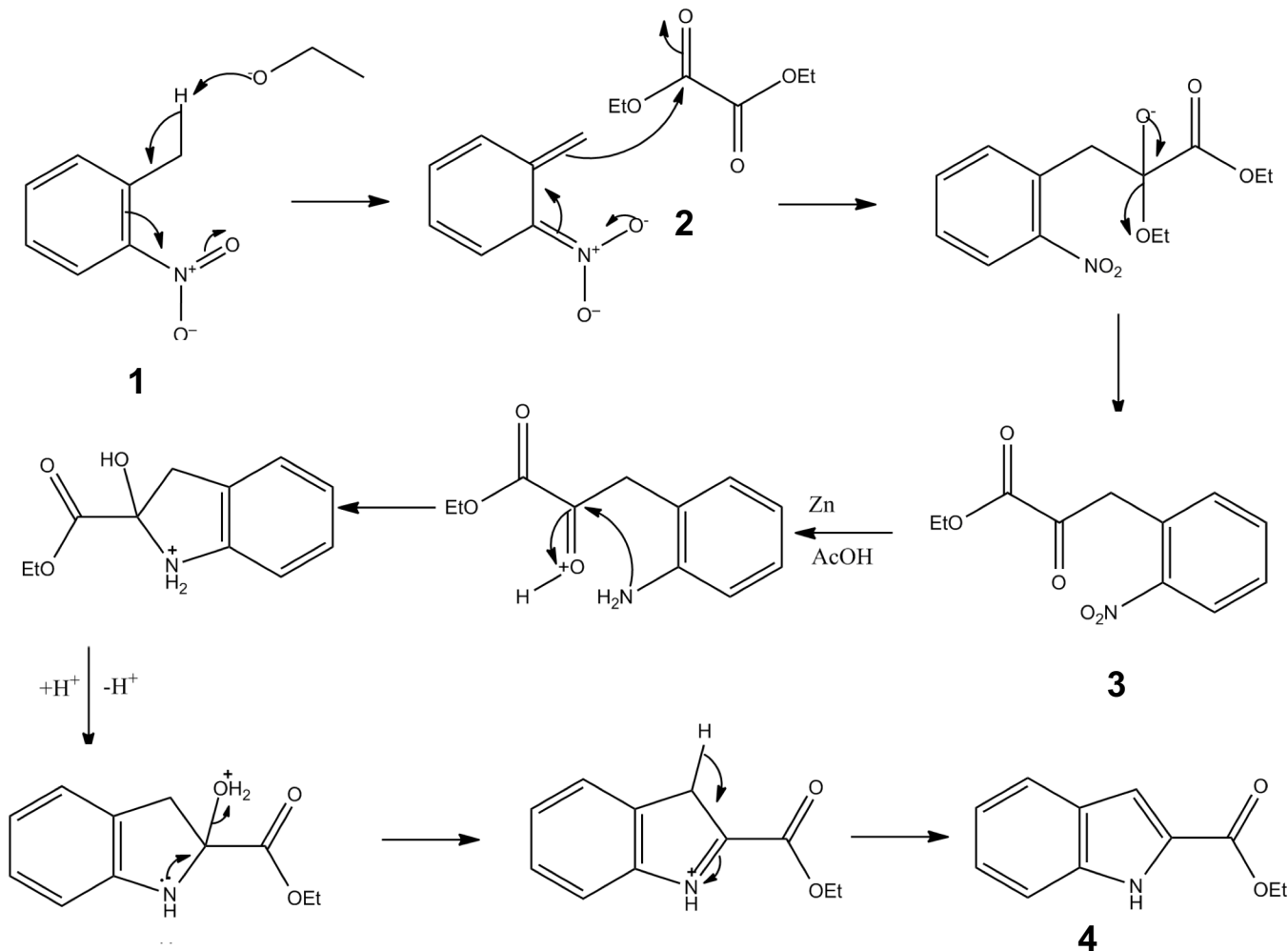
Etóxido de potássio algumas vezes dá melhores rendimentos que etóxido de sódio.

1-Reissert, A. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1897**, 30. 1030.

2-Noland, W. E.; Baude, F. J. *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, p. 567 (1973); Vol. 43, p. 40 (1963).

Mecanismo

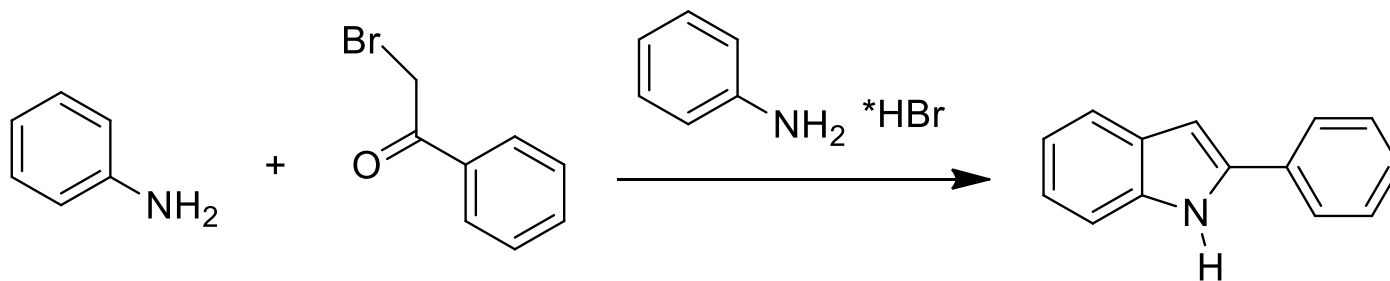
O primeiro passo da síntese é a condensação de o-nitrotolueno **1** com oxalato de dietila **2** para formar o-nitrofenilpiruvato de etila **3**. A ciclização redutiva de **3** com zinco em ácido acético leva ao ácido indol-2-carboxílico **4**. Se desejado, **4** pode ser decarboxilado com calor para dar o indol **5**.



Síntese de Bischler

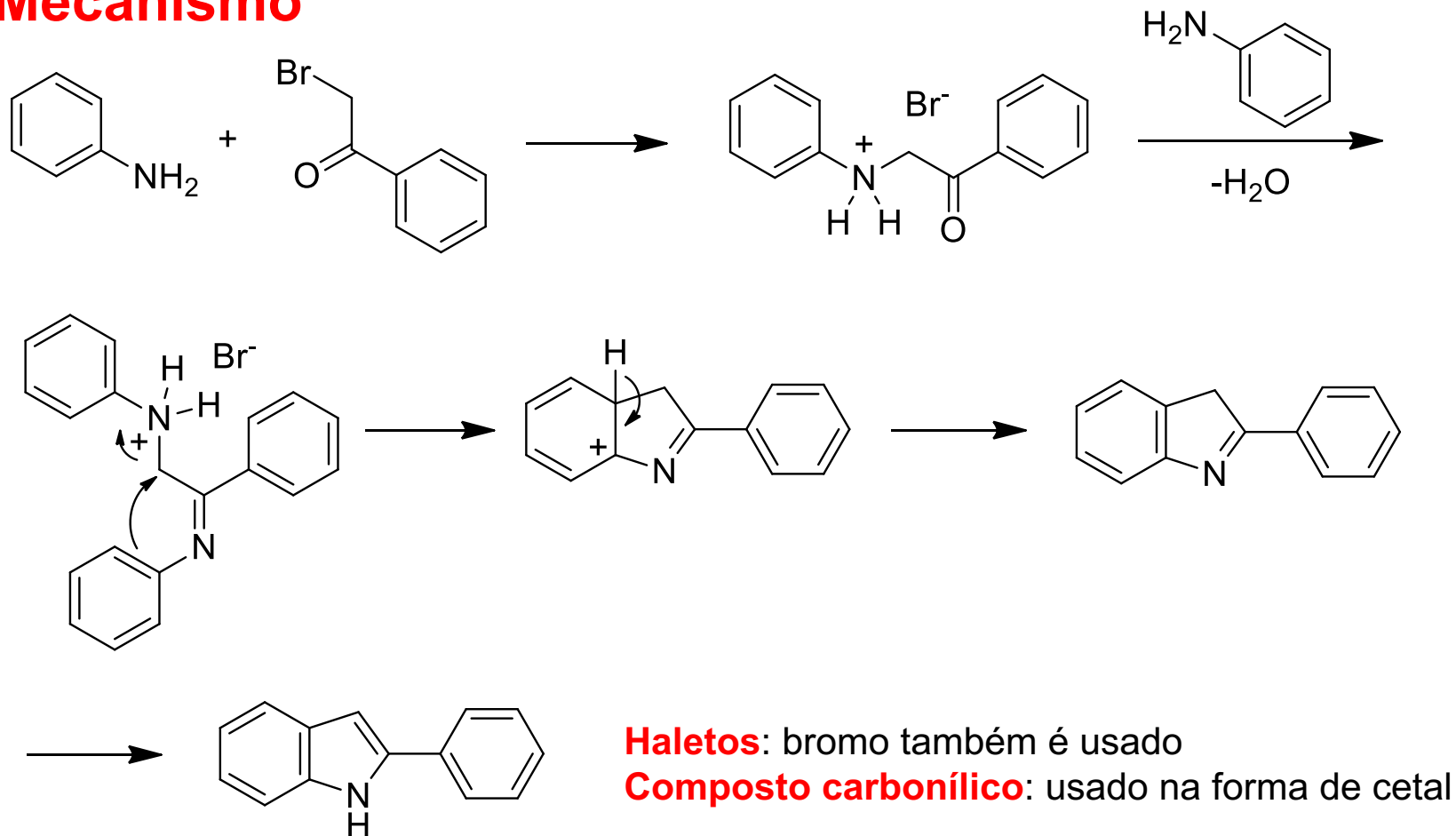
A síntese de **Bischler–Möhlau** é uma reação que forma 2-aryl indóis a partir de uma α -bromo-acetofenona e um excesso de anilina.

Reação



1. Bischler, A. et al. (1892). "Ueber die Entstehung einiger substituierter Indole". *Chemische Berichte* **25** (2): 2860.
2. Bischler, A. et al. (1893). "Zur Kenntniss einiger α - β - Diphenylindole". *Chemische Berichte* **26** (2): 1336.
3. Möhlau, R. (1881). "Ueber die Einwirkung primärer aromatischer Aminbasen auf Acetophenonbromid". *Chemische Berichte* **14**: 171.
4. Möhlau, R. (1882). "Ueber Diphenyldiisoindol". *Chemische Berichte* **15** (2): 2480.

Mecanismo

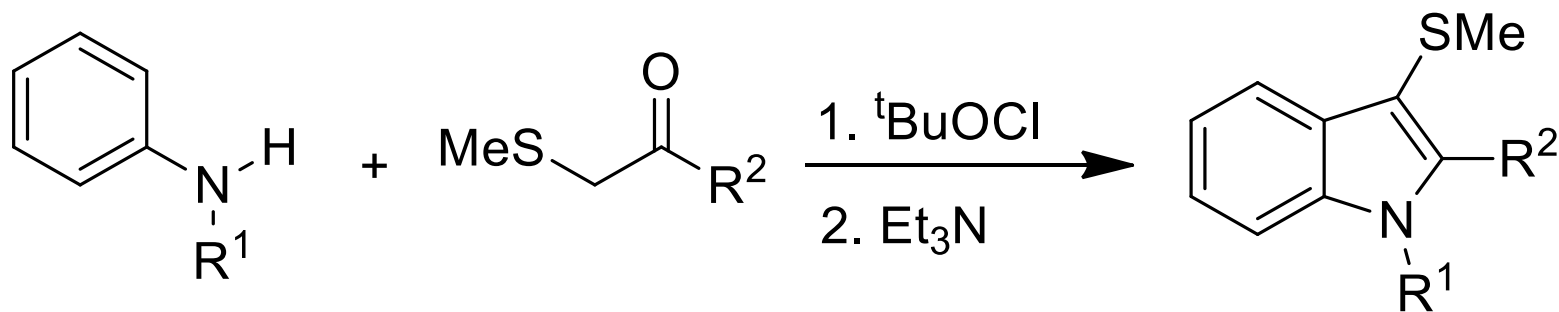


Pchalek, J.; Jones, A. W.; Wekking, M. M. T.; Black, D. S. C. *Tetrahedron* **2005**, 61, 77.

Sridharan, V.; Perumal, S.; Avedano, C.; Menéndez, J. C. *Synthesis* **2006**, 91.

Síntese de Gassman

A síntese de **Gassman** é uma série de reações usadas para sintetizar indóis substituídos pela adição de uma anilina a uma cetona com um grupo **tiometil** na posição α .



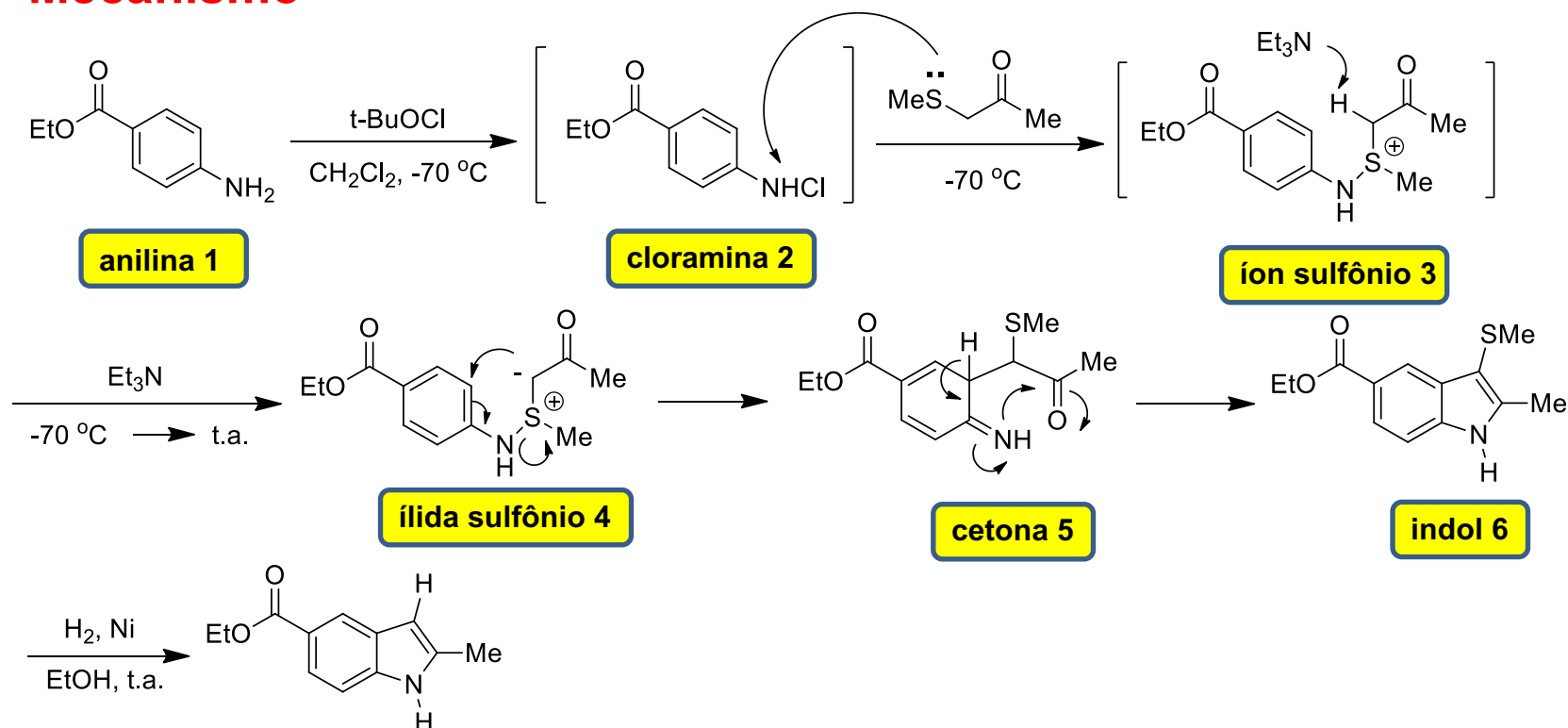
É uma reação one-pot e nenhum intermediário é isolado. R₁ pode ser hidrogênio ou alquila, enquanto R₂ funciona melhor com arila ou alquila. Anilina ricas em elétrons, tais como 4-metoxianilina, tendem a não dar bons rendimentos ou a reação não ocorrer. O grupo tiometil na posição **3** é frequentemente removido usando níquel de Raney para dar 3-H-indol.

Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G.; van Bergen, T. J. (1973) [*J. Am. Chem. Soc.* **95** \(19\): 6508.](#)

Gassman, P. G.; van Bergen, T. J.; Gilbert, D. P.; Cue, Jr., B. W. (1974) [*J. Am. Chem. Soc.* **96** \(17\): 5495.](#)

Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. (1974) [*J. Am. Chem. Soc.* **96** \(17\): 5508.](#)

Mecanismo



Passo 1 – oxidação da anilina 1 usando hipoclorito de *terc*-butila ($t\text{BuOCl}$) para dar a cloramina 2.

Passo 2 - adição do ceto-tioéter para dar o íon sulfônio 3, tipicamente feito a baixa temperatura (-78°C).

Passo 3 - adição de uma base, neste caso é a trietilamina. Aquecendo a temperatura ambiente, a base deverá desprotonar o íon sulfônio criando a ílida de sulfônio 4, a qual rapidamente sofre um rearranjo [2,3]-sigmatrópico para dar a cetona 5. A cetona 5 sofre condensação para dar o desejado **3-tiometil indol 6**.