

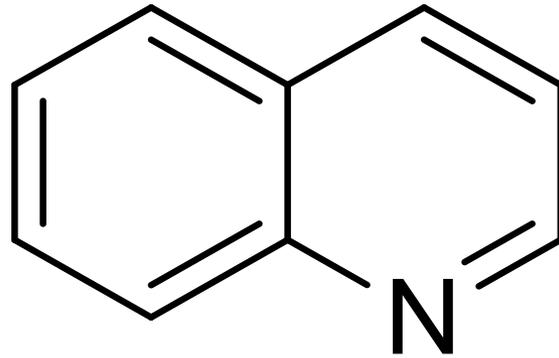


Compostos Heterociclicos

Prof. Hélio A. Stefani

2020

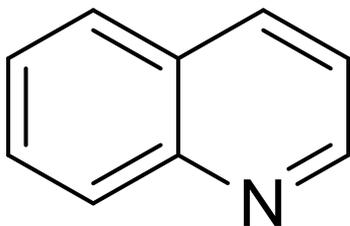
Quinolina



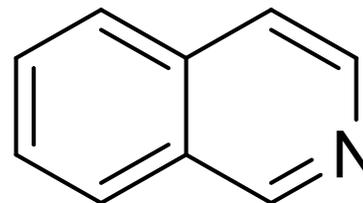
Apresentação

Quinolina é um heterociclíco aromático com a formula química C_9H_7N . É um líquido higroscópico, incolor e com odor forte. A quinolina é ligeiramente solúvel em água mas solubiliza facilmente em água quente e na maioria dos solventes orgânicos.

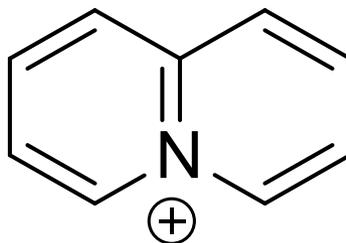
NÚCLEOS QUINOLÍNICOS



Quinolina

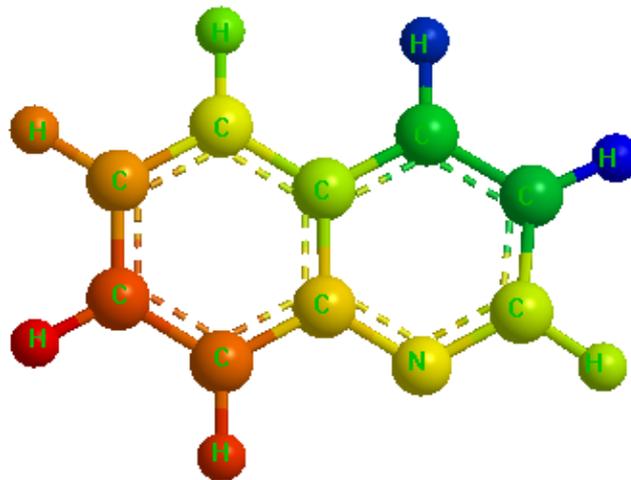
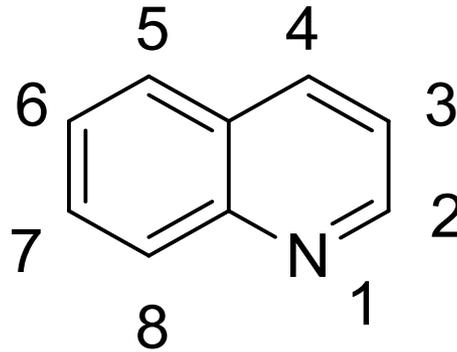


Isoquinolina

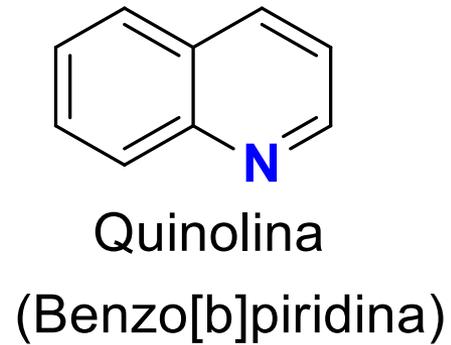
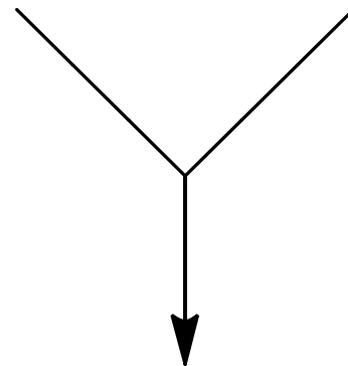
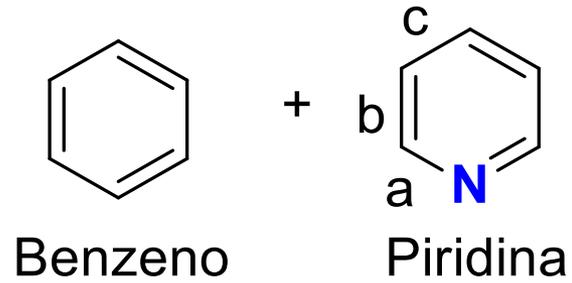


Íon quinolizínio

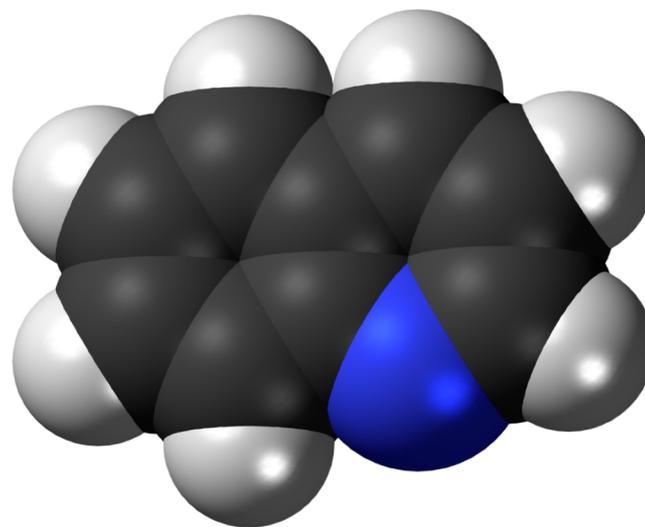
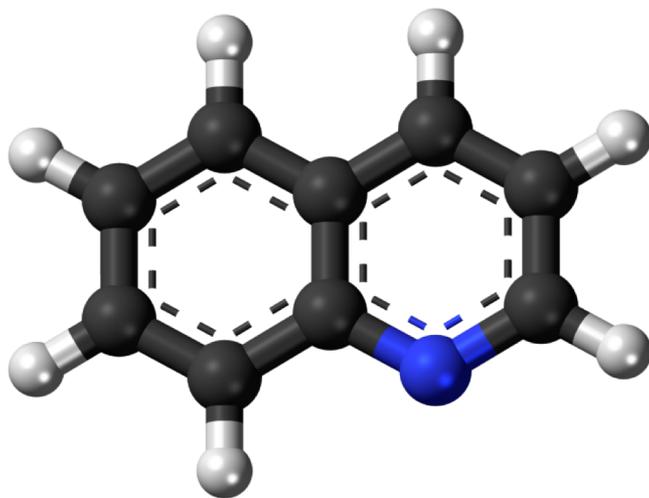
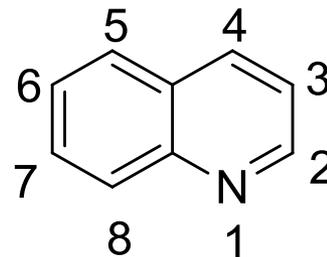
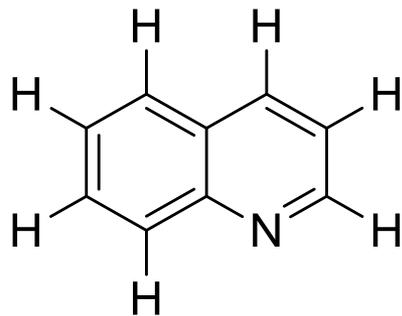
Numeração das Posições do Anel



Nomenclatura

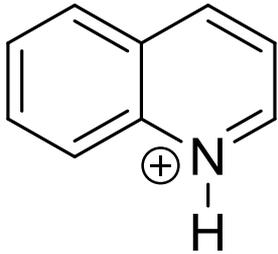


Estrutura/Representação

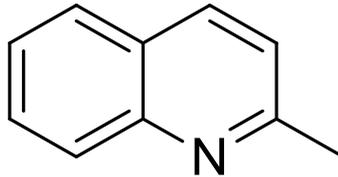


Ocorrência

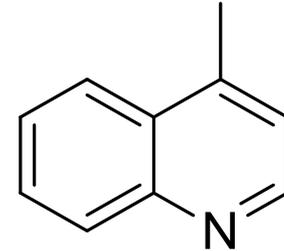
Derivados Quinolínicos



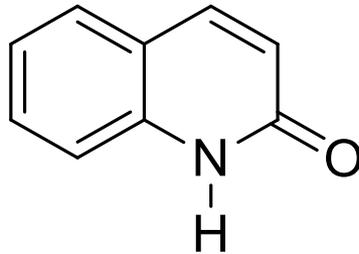
Íon quinolínio



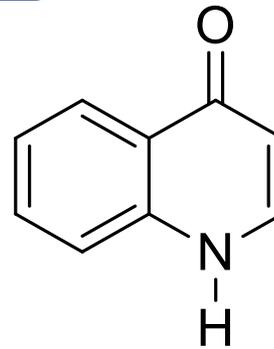
2-metilquinolina
(quinaldina)



4-metilquinolina
(lepidina)

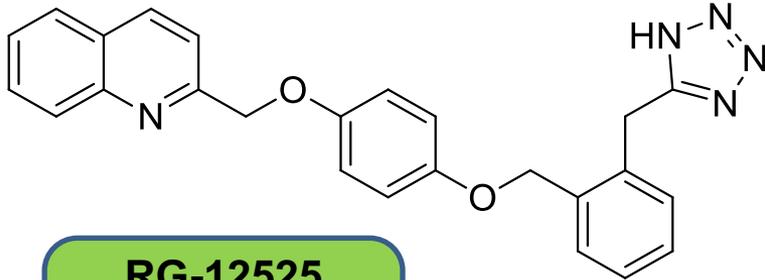


2-quinolona
(carbostiril)

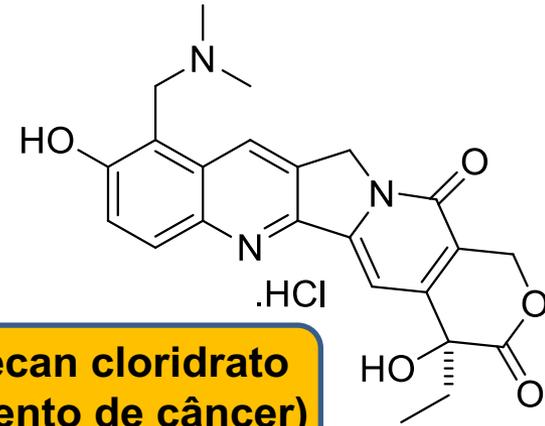


4-quinolona

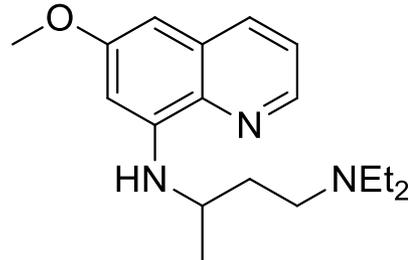
Alcalóides



RG-12525
Anti-alérgico e
anti-asmático

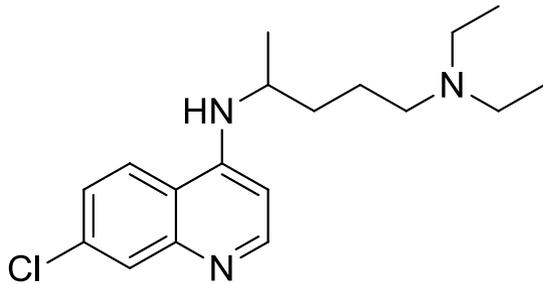


Topotecan cloridrato
(tratamento de câncer)

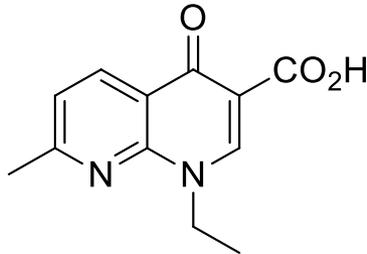


plasmaquina

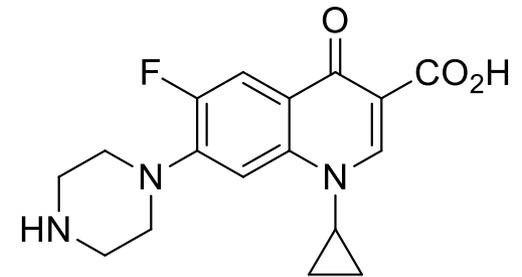
Derivados Quinolínicos Bioativos



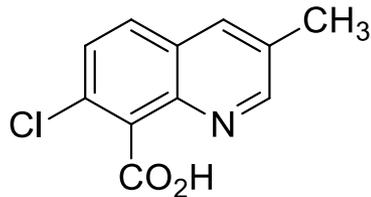
cloroquina



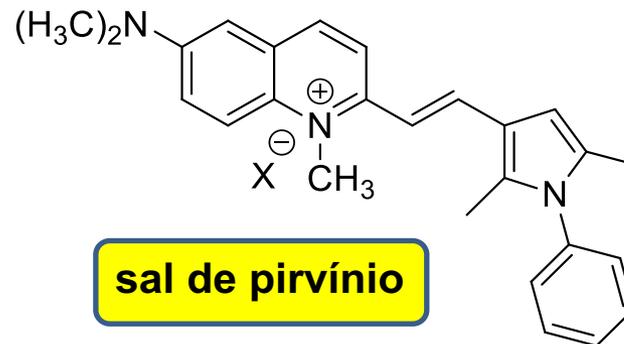
ácido nalidíxico



ciprofloxacina

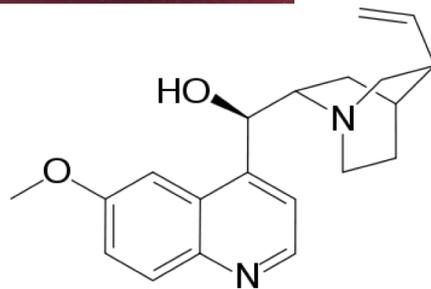


quinmerac

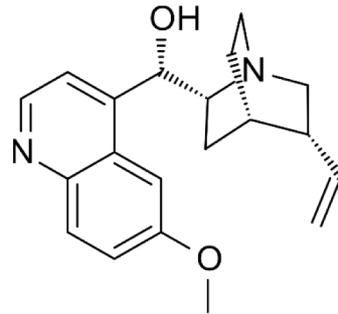


sal de pivínio

Antimaláricos



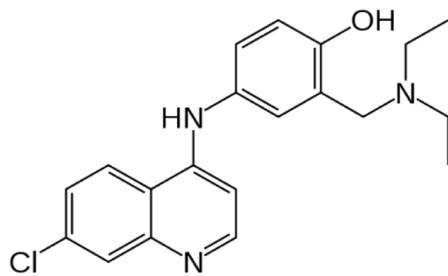
quinina



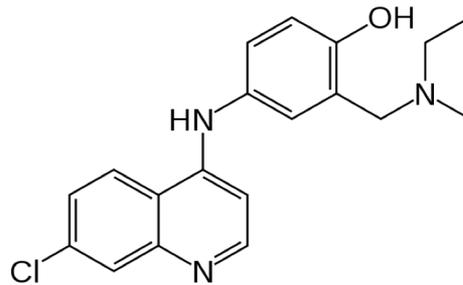
quinidina



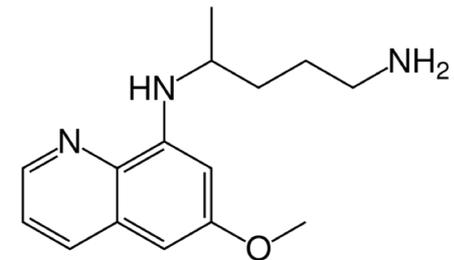
chinchona



amodiaquina



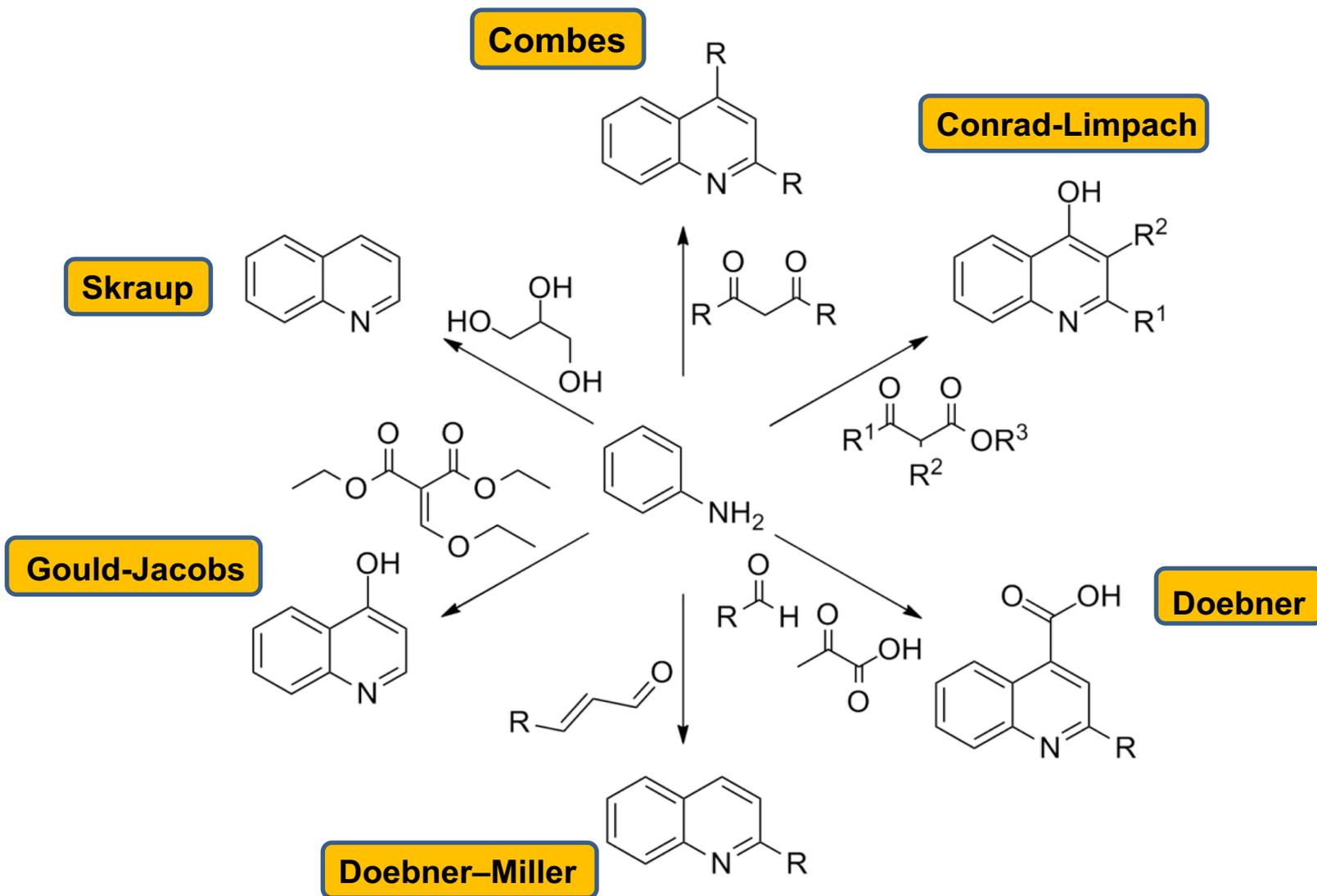
amodiaquina



primaquina

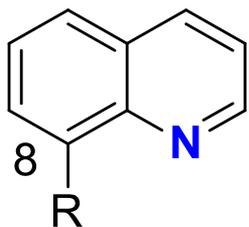
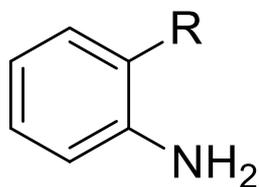
Síntese

Rotas de Síntese

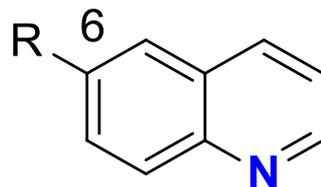
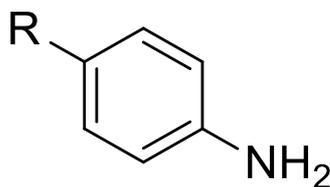


Orientação de Fechamento do Anel

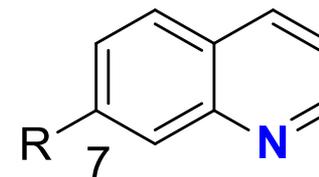
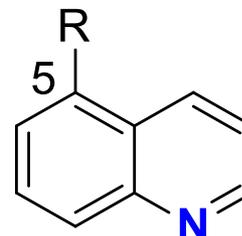
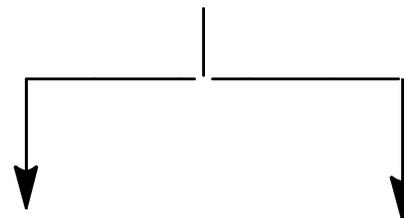
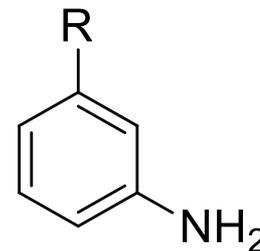
Orto



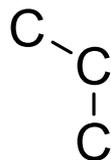
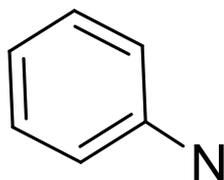
Para



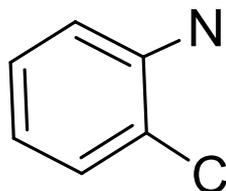
Meta



Rotas de Síntese



Skraup, Dobner von Miller, Conrad – Limpach, Knorr



Friedlander ,Piftzinger

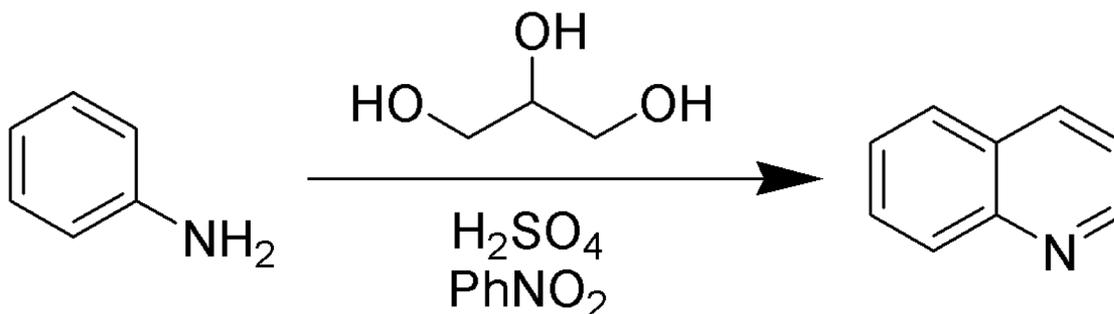


Zdenko H Skraup
1850-1910

Síntese de Skraup

A síntese de **Skraup** é uma reação empregada para sintetizar quinolinas. Foi descrita pelo químico tcheco Zdenko Hans Skraup. Na primeira reação, se aqueceu anilina com ácido sulfúrico, glicerol, e um agente oxidante, como nitrobenzeno.

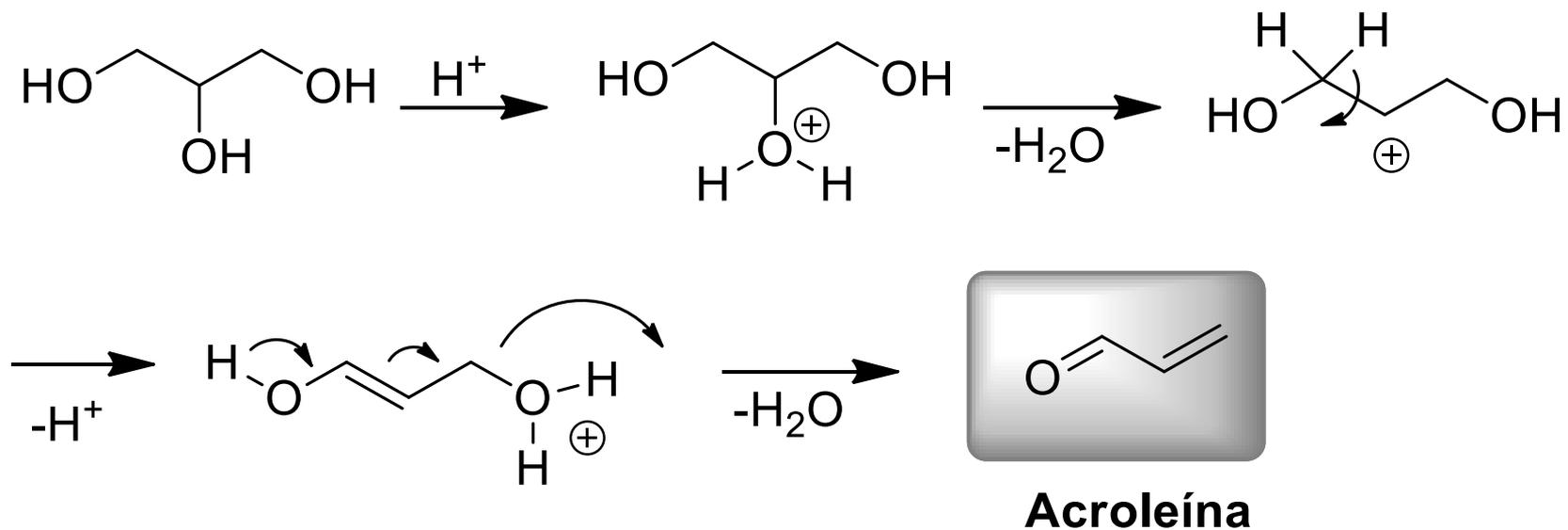
Reação



O nitrobenzeno serve como solvente e agente oxidante. A reação, que de outro modo tende a ser violenta, normalmente se realiza na presença de sulfato ferroso. O ácido arsênico pode ser empregado no lugar do nitrobenzeno, pois a reação é menos violenta

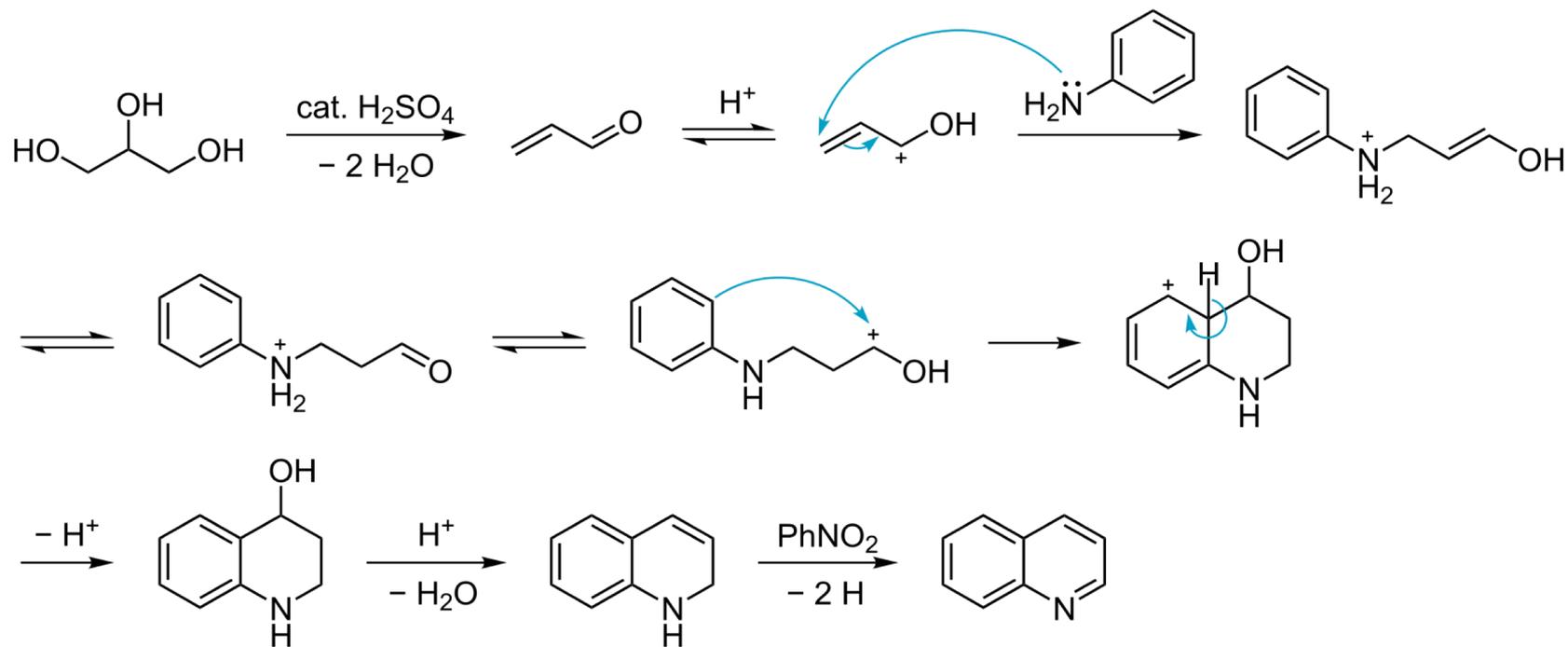
Skraup, Z. H. (1880). «Eine Synthese des Chinolins». *Berichte* **13**: 2086.

Mecanismo de Formação da Acroleína in situ



Mecanismo

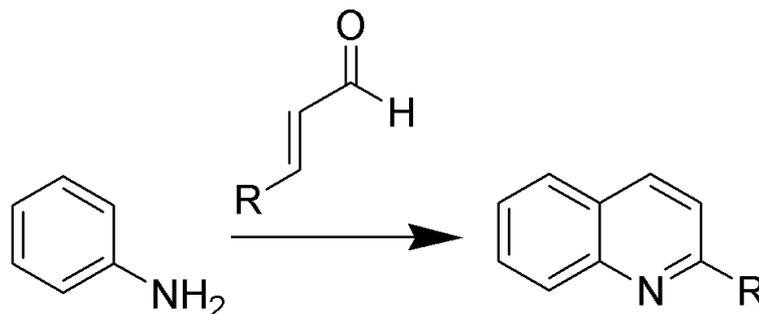
O mecanismo da reação ainda está em discussão, existem razões para crer que se obtém a acroleína (por desidratação do glicerol na presença de ácido sulfúrico concentrado) como intermediário. Posteriormente se submete a uma adição [1,4]. A acroleína não é utilizada diretamente, pois sofre polimerização nas condições de reação.



Síntese de Dobner-von Miller

A síntese de **Doebner–von Miller** consiste na reação da anilina com um composto carbonílico α,β -insaturado para formar quinolinas.

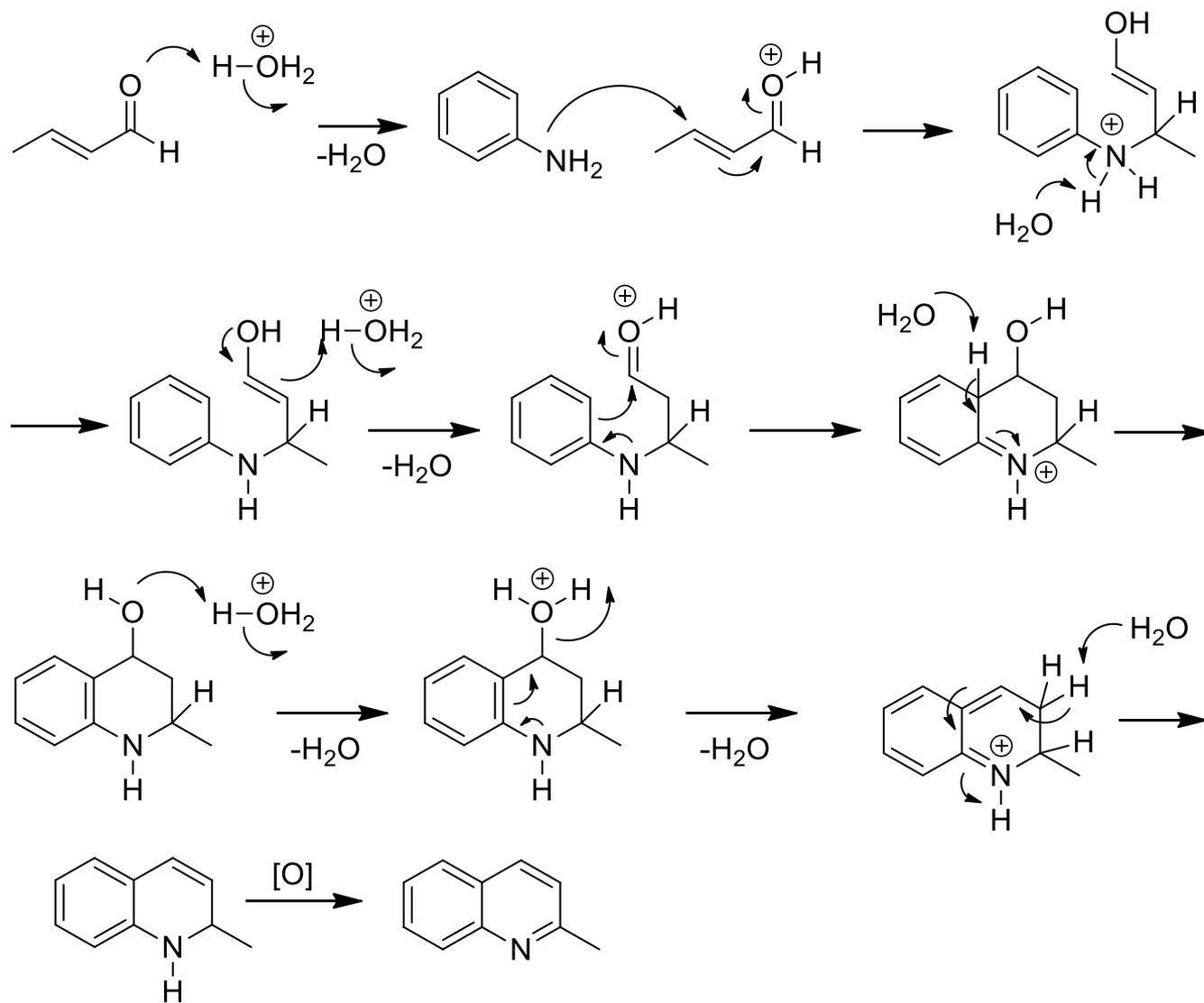
Reação



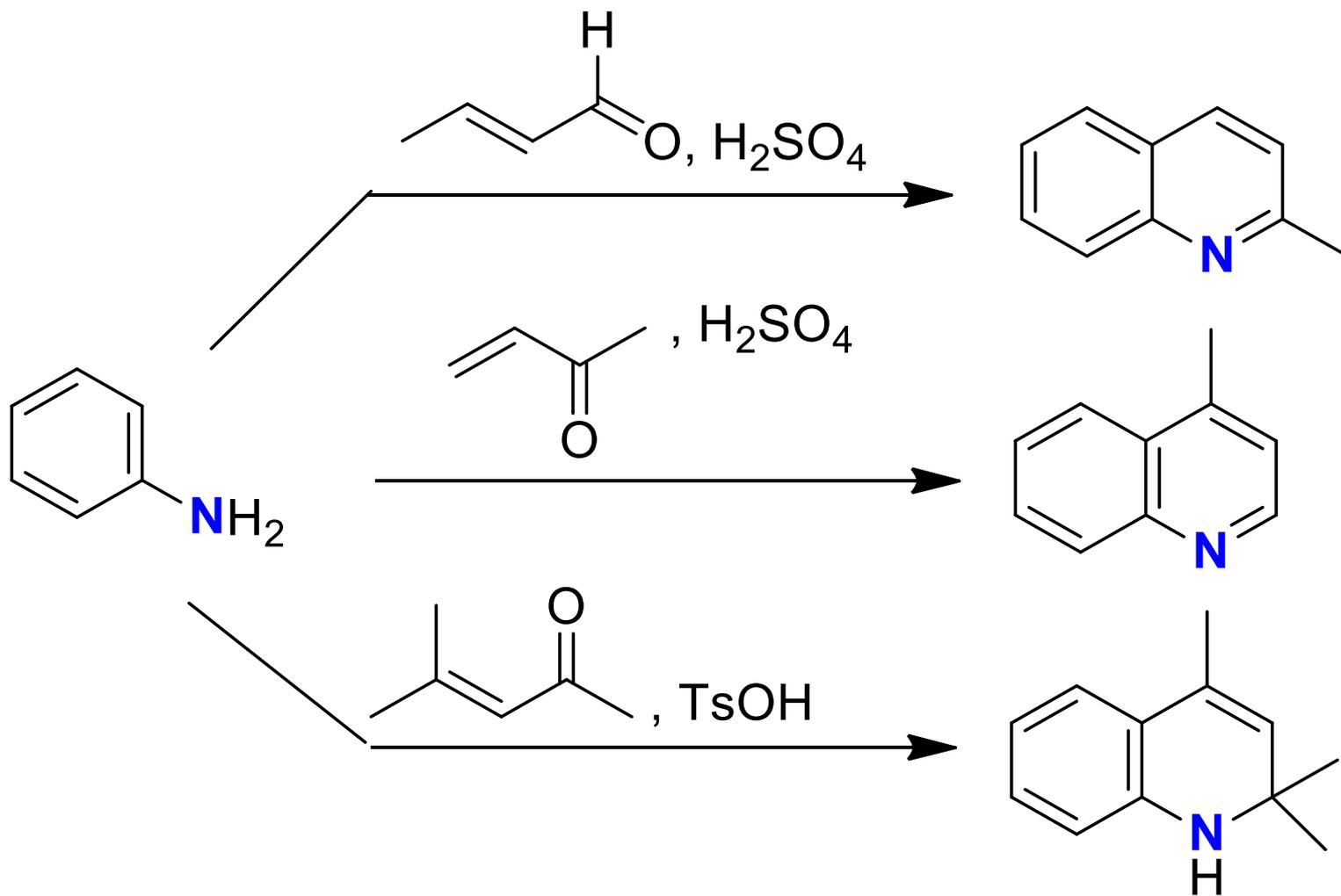
Quando o composto carbonílico α,β -insaturado é preparado *in situ* a partir de dois compostos carbonílicos (via uma condensação aldólica), a reação é conhecida como método de **Beyer**.

A reação é catalisada por ácidos de Lewis tais como, tetracloreto de estanho e triflato de escândio(III) e ácidos de Brønsted, tais como, ácido *p*-toluenosulfônico, ácido perclórico, amberlite e iodo.

Mecanismo



Padrão de Substituição



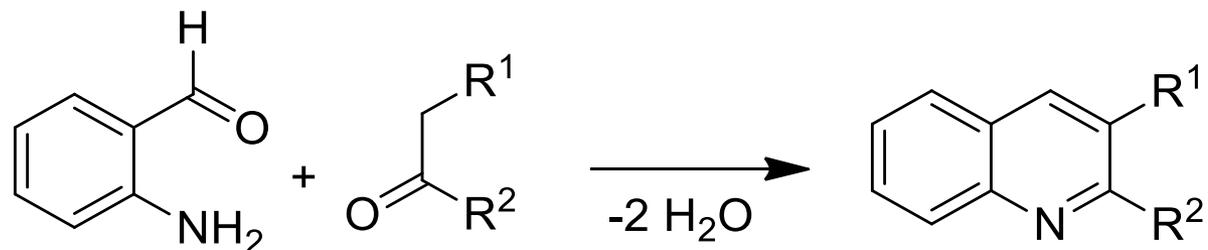
Síntese de Friedländer



Paul Friedländer
1857–1923

A síntese de **Friedländer** é uma reação de 2-aminobenzaldeídos com cetonas para formar derivados quinolínicos.

Reação



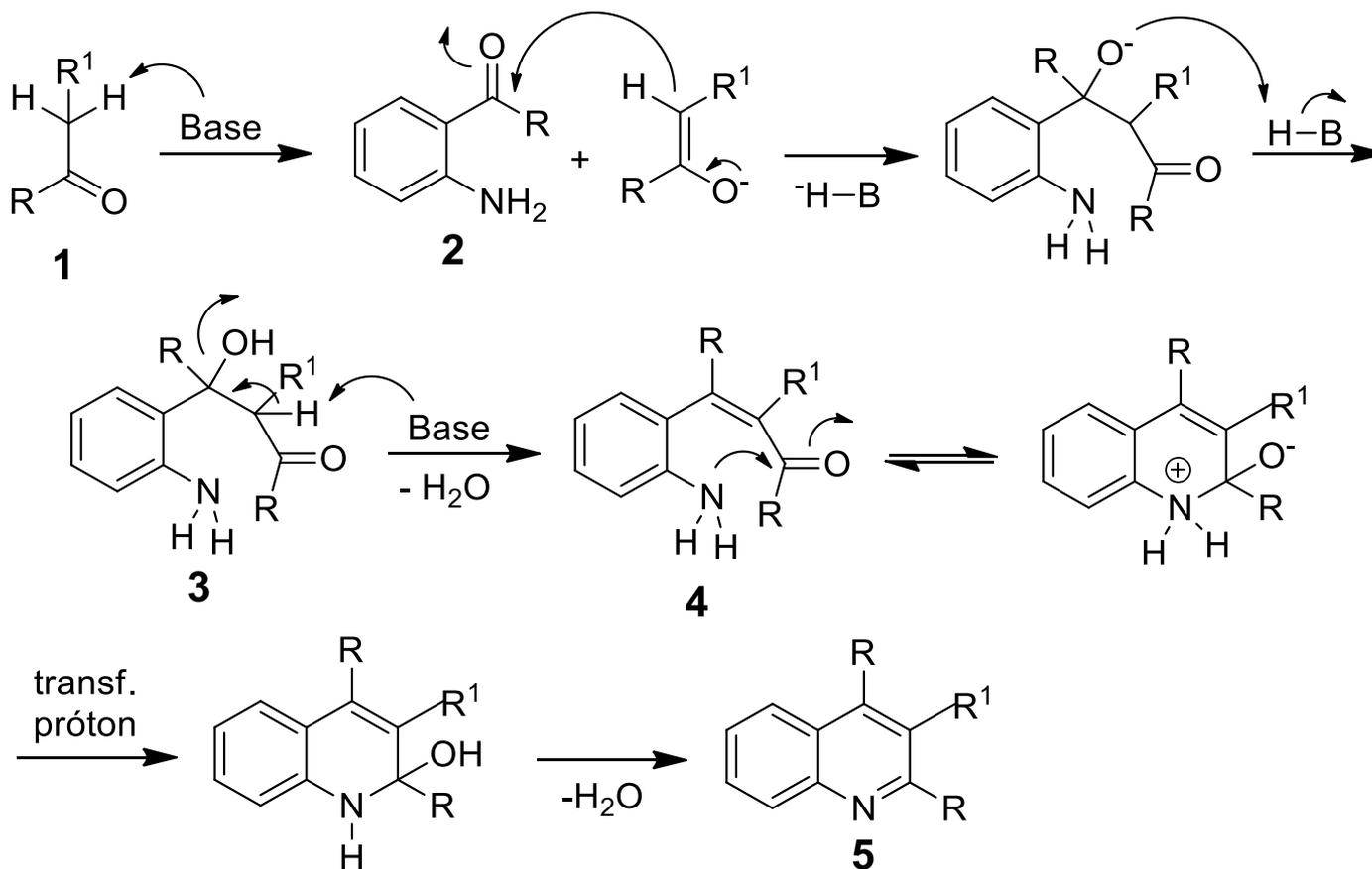
Esta reação tem sido catalisada por ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfônico, iodo e ácidos de Lewis. Base também pode ser usada na reação.

1. Friedländer, P. "Ueber o-Amidobenzaldehyd". *Chemische Berichte* 1882, **15** (2), 2572.

2. Friedländer, P.; Gohring, C. F. "Ueber eine Darstellungsmethode im Pyridinkern substituierter Chinolinderivate". *Ber.* 1883, **16** (2), 1833.

Mecanismo

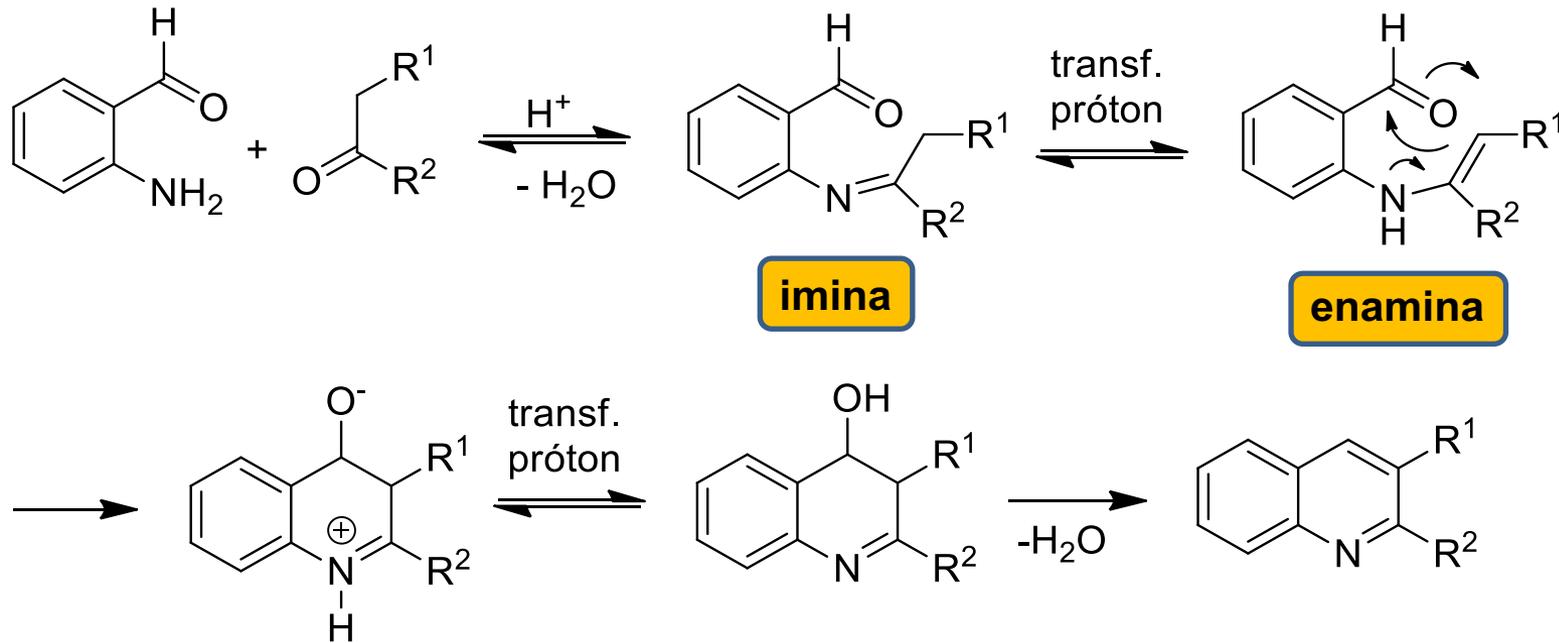
O composto carbonílico **1** e o composto carbonílico 2-amino substituído **2** reagem para formar o aduto aldólico **3**. Este intermediário perde água em uma reação de eliminação (condnsação aldólica) para formar o composto carbonílico insaturado **4** e então uma vez mais perde água formando uma imina levando a quinolina **5**.



Mecanismo

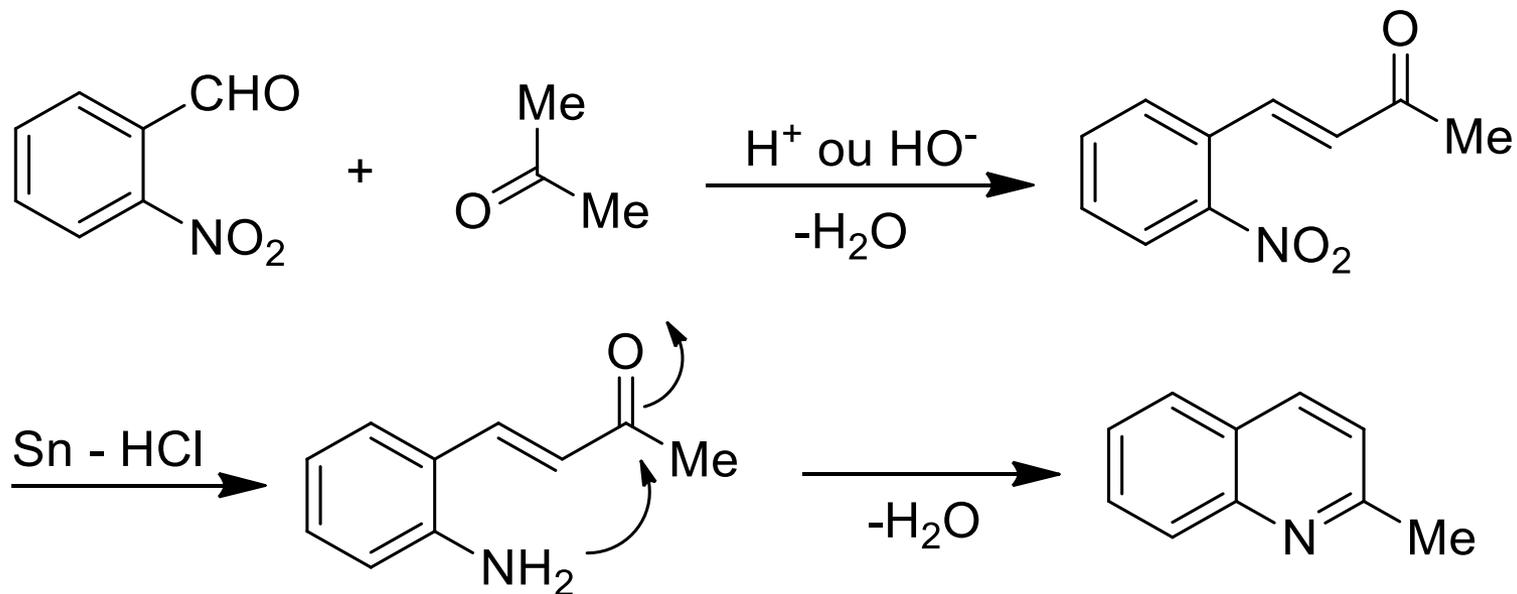
Abordagem Imina - Enamina

Em uma segunda proposta, ocorre a formação da base de Schiff (**imina**), seguida pela reação aldólica, formando o **ciclo**, e em seguida uma reação de eliminação para dar a **quinolina**.



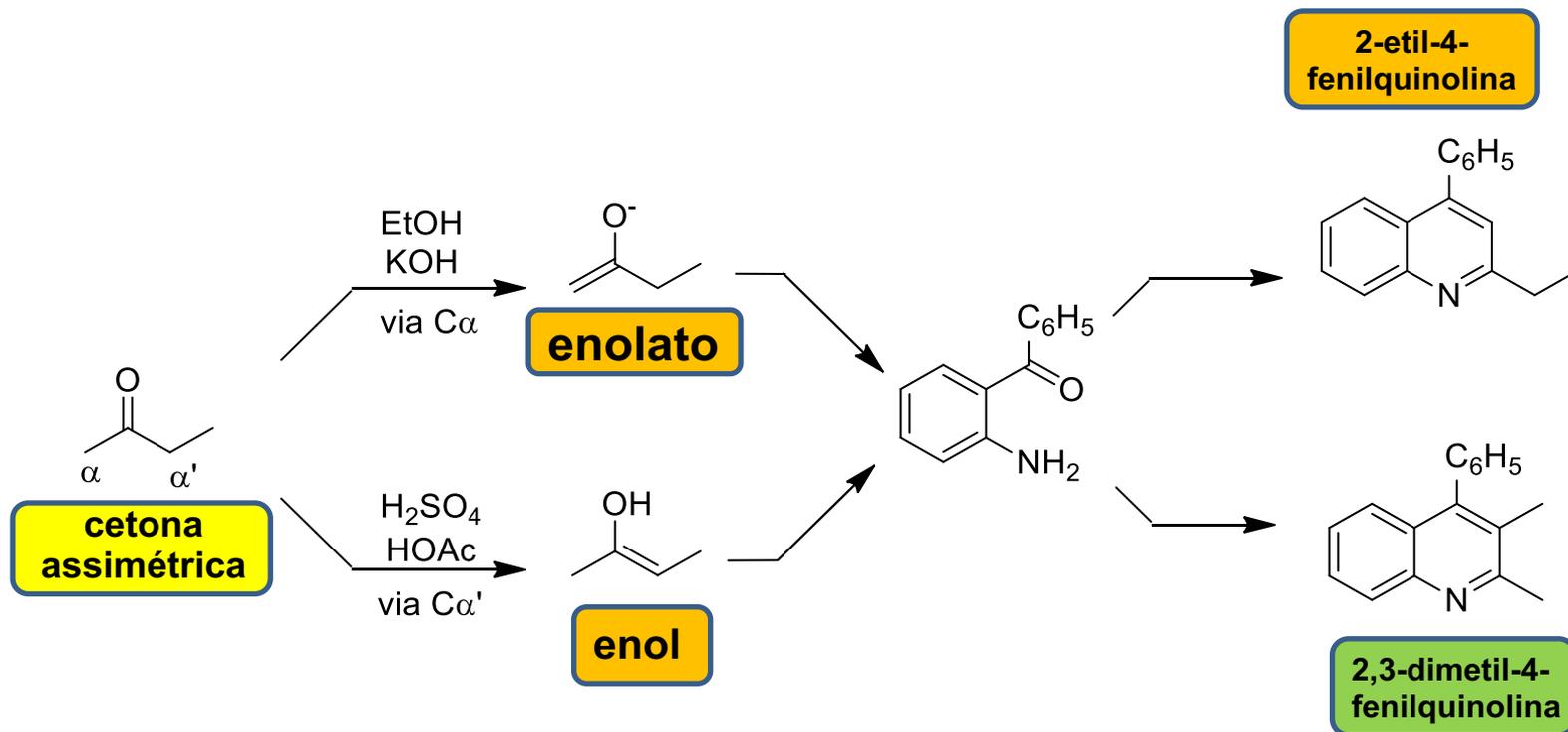
Síntese de Friedlander

Cetona simétrica



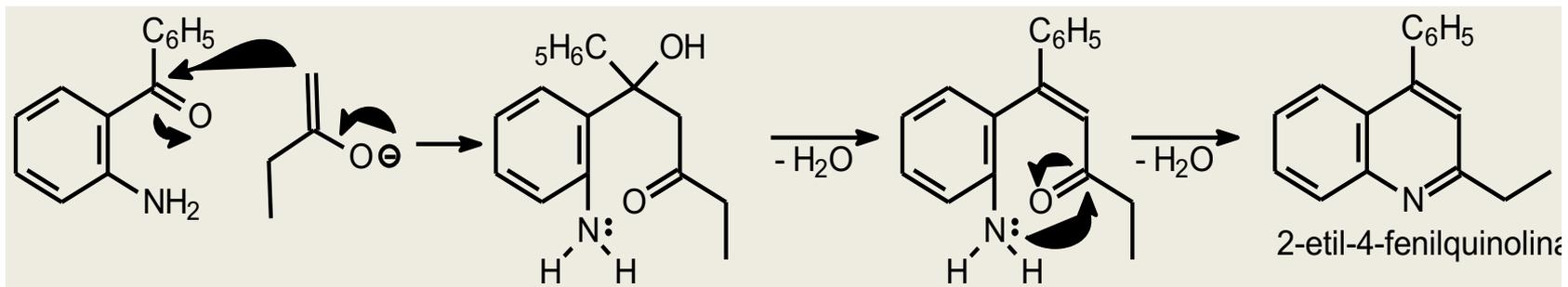
o-Aminobenzaldeído é tratado com um aldeído ou cetona, a formação da base de Schiff é seguida pela ciclização (desidratação)

Ácido x Base – Cetonas assimétricas

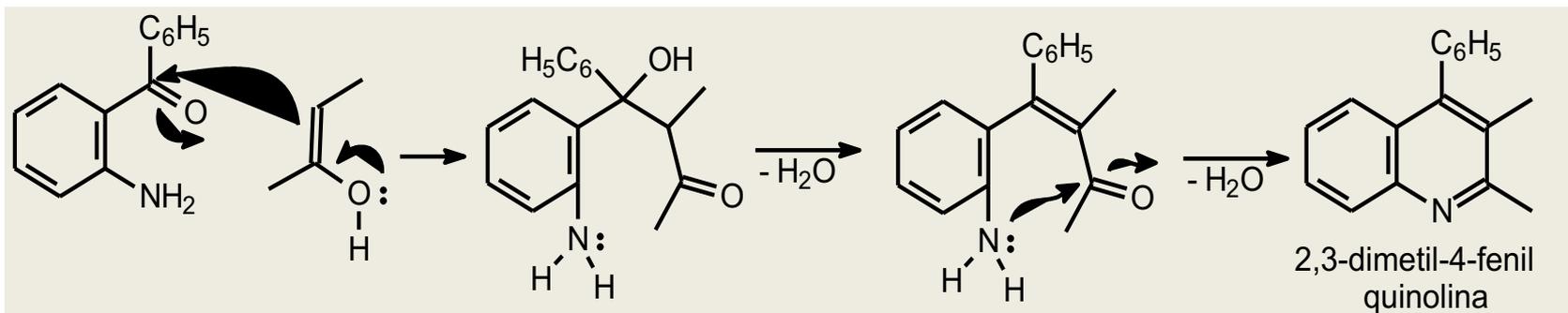


Mecanismos

Enolato



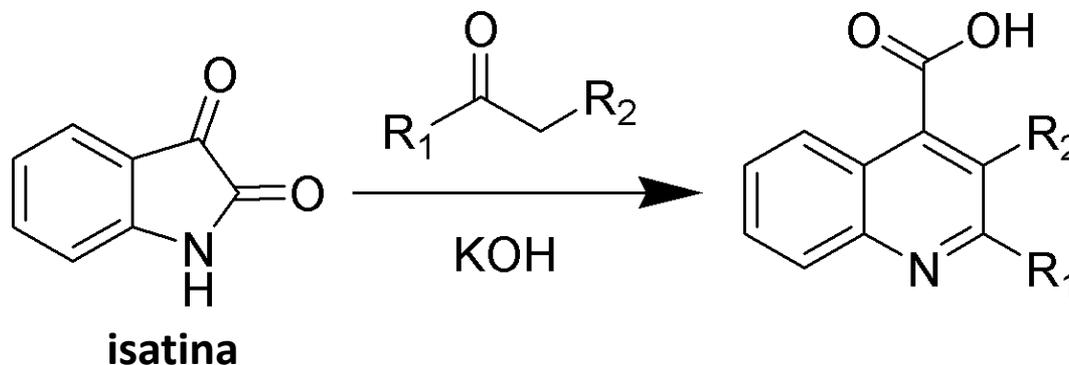
Enol



Síntese de Pfitzinger

A reação de **Pfitzinger** (também conhecida como reação de **Pfitzinger-Borsche**) é a reação de isatina com base e um composto carbonílico para produzir 4-carboxiácido-4-quinolinas.

Reação

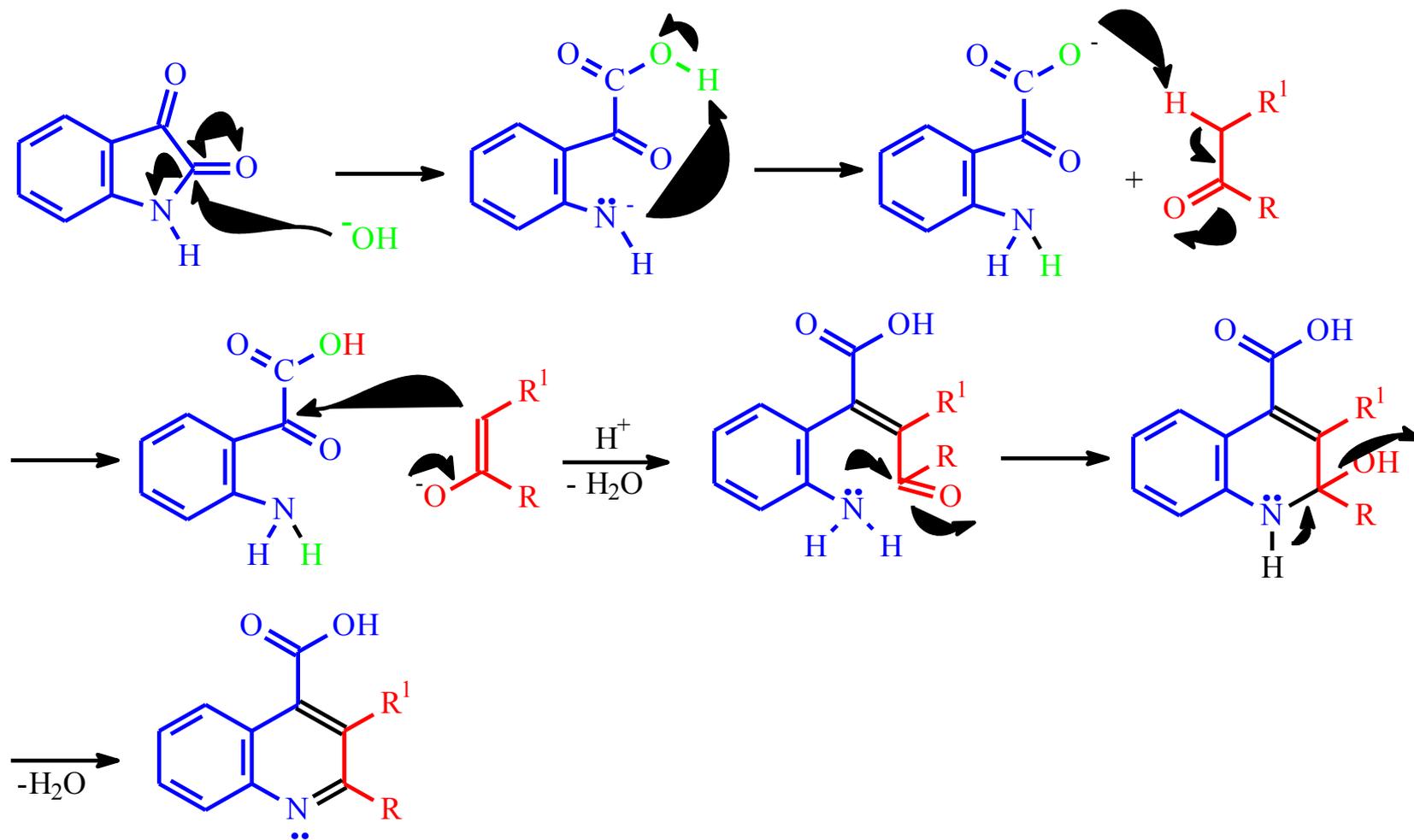


Reação com base forma o íon o-benzoíla, o qual condensa com um aldeído ou cetona para formar uma 4-carboxiquinolína, da qual o grupo carboxi pode ser retirado termicamente

Pfitzinger, W. Chinolinderivate aus Isatinsäure *J. Prakt. Chem.* 1886, **33**, 100.

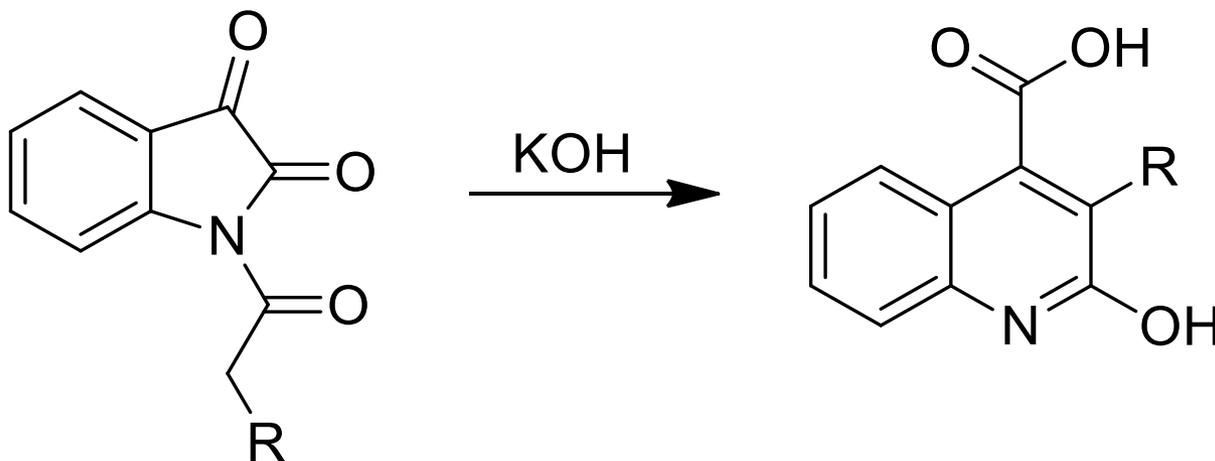
Pfitzinger, W. Chinolinderivate aus Isatinsäure *J. Prakt. Chem.* 1888, **38**, 582.

Mecanismo



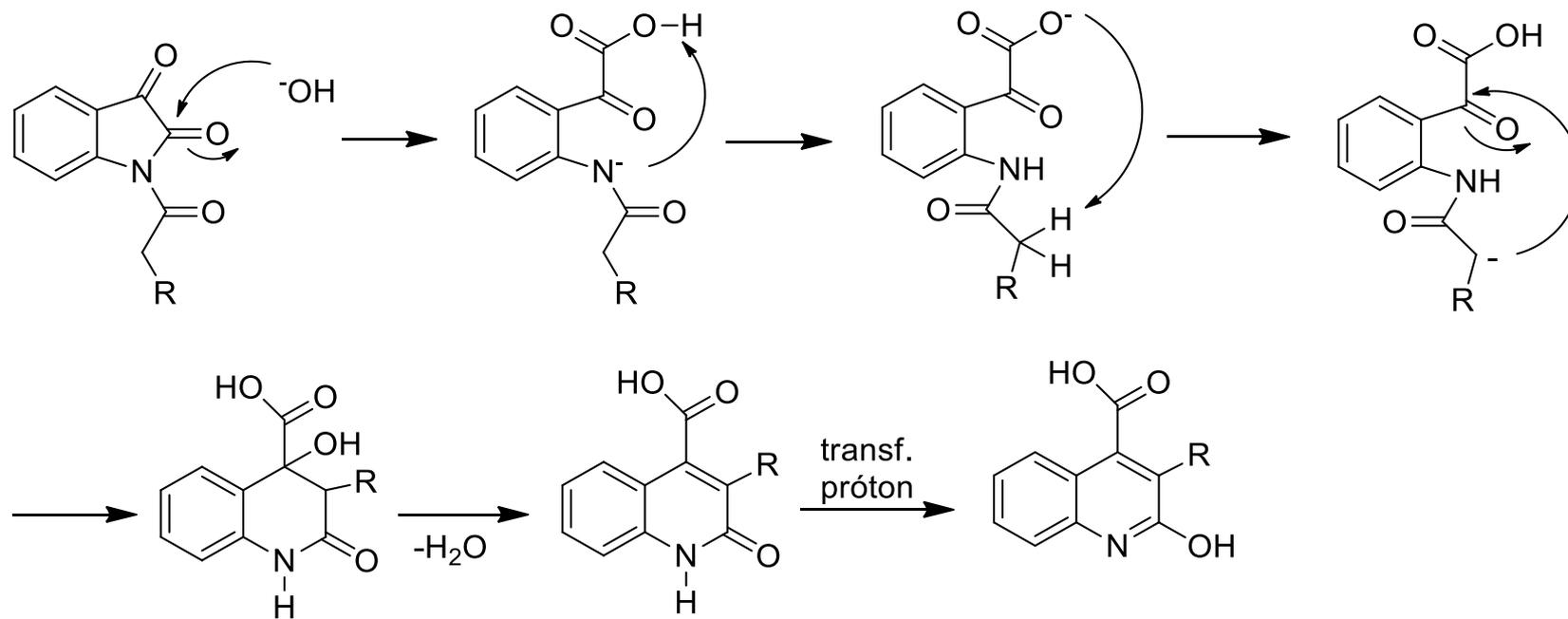
Variante de Halberkann

Reação de *N*-acil isatinas com base forma ácidos 2-hidroxi-4-carboxiquinolina.

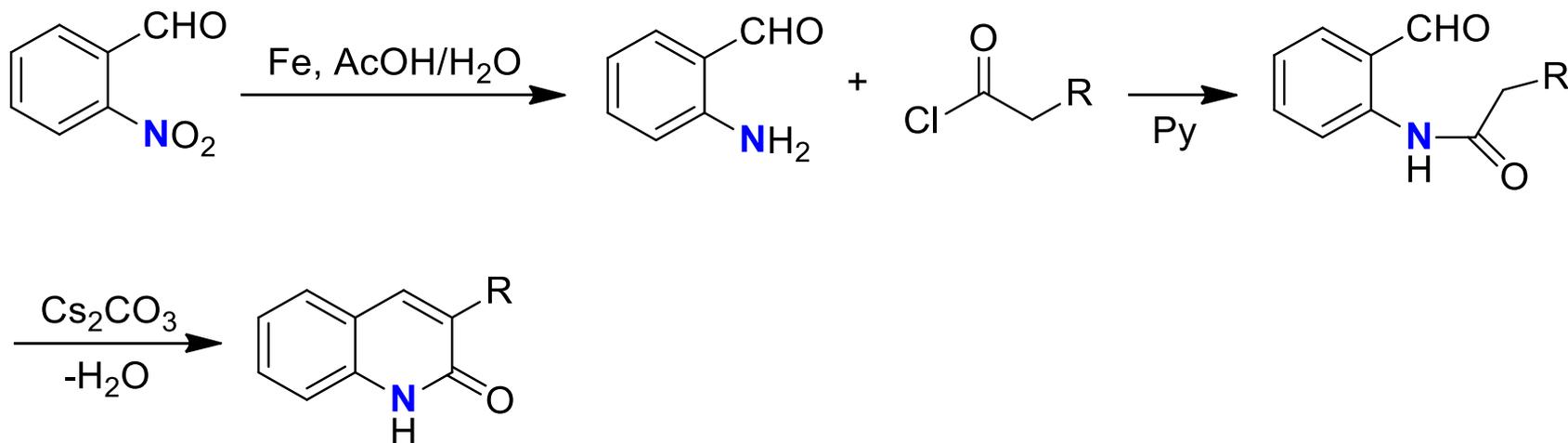


Halberkann, J. (1921). "Abkömmlinge der Chininsäure". [Chemische Berichte](#) **54** (11): 3090.

Mecanismo



Síntese de 2-Quinolona

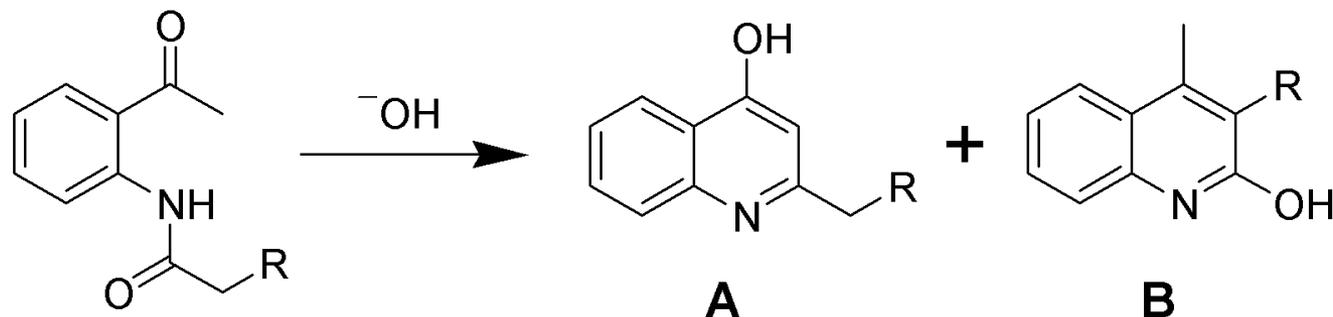


Sequência de reação:

- Redução NO_2 para NH_2
- Ailação
- Condensação aldólica induzida por base

Síntese de Camps

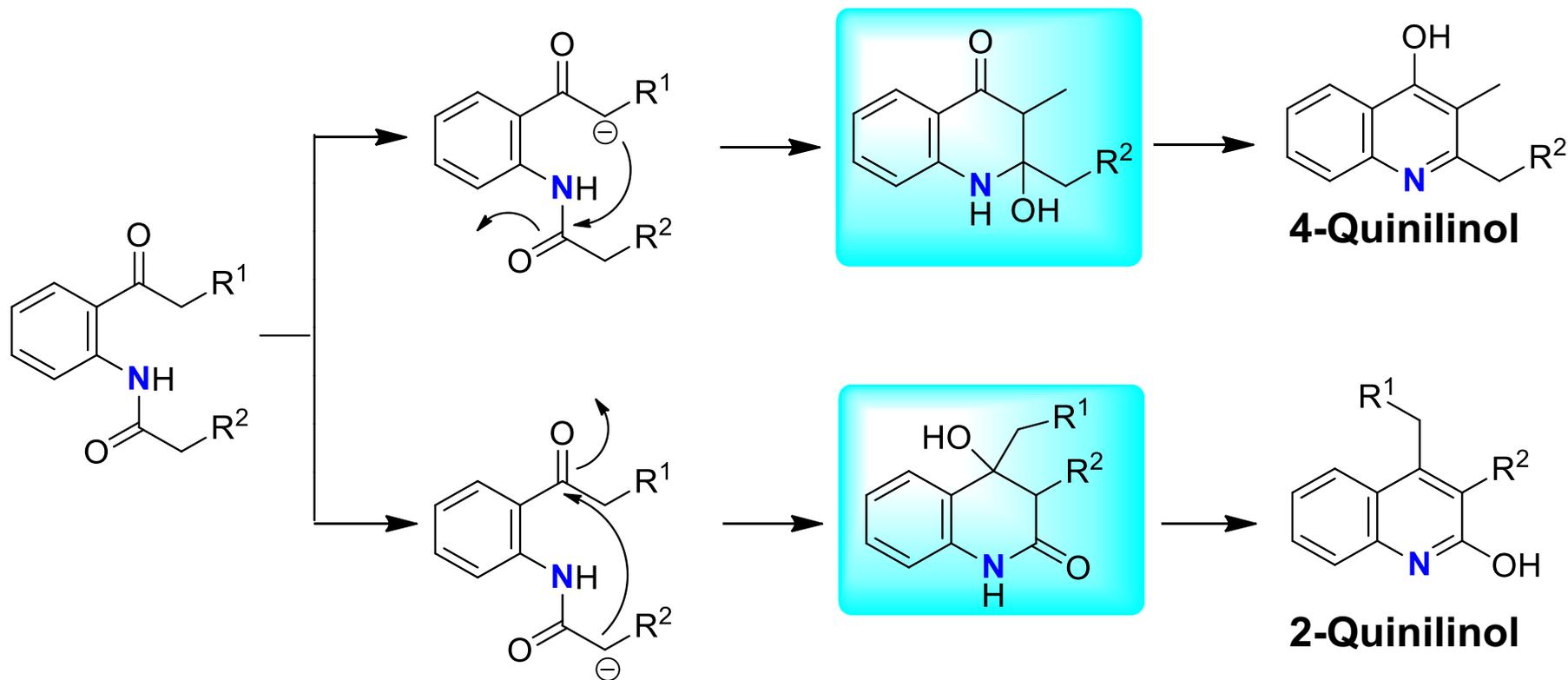
A síntese de **Camps** (também conhecida como ciclização de **Camps**) é uma reação em que um O-acilaminoacetofenona é transformada em duas hidroxiquinolinas diferentes (os produtos **A** e **B**) utilizando íon hidróxido.



As proporções relativas em que as hidroxiquinolinas (**A** e **B**) são produzidas depende das condições reacionais e a estrutura do material de partida. Embora o produto da reação seja geralmente descrito como um quinolina (forma enólica), acredita-se que a forma ceto (quinolona) predomina, tanto no estado sólido e em solução.

Camps, R.; [Ber.](#) **1899**, 22, 3228.; Camps, R.; [Arch. Pharm.](#) **1899**, 237, 659.; Camps, R.; [Arch. Pharm.](#) **1901**, 239, 591.

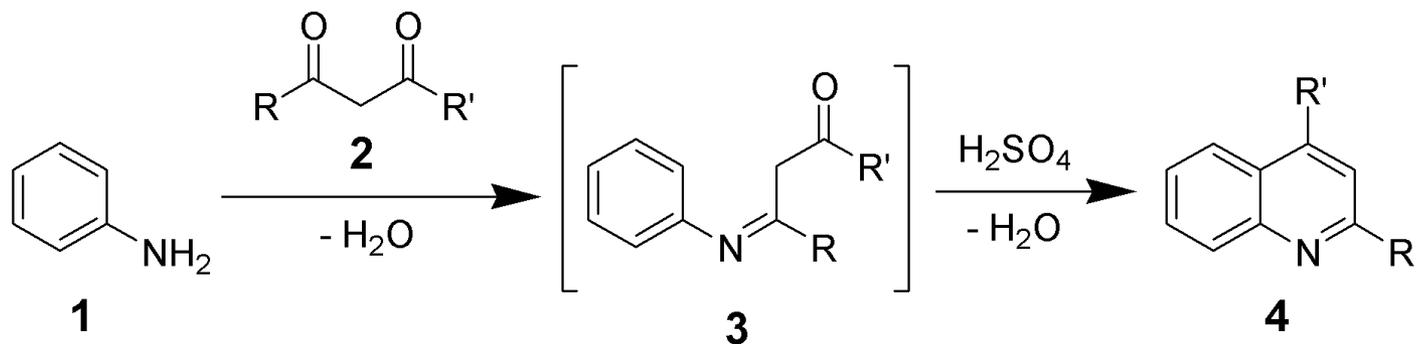
Camps - Mecanismo



Síntese de Combes

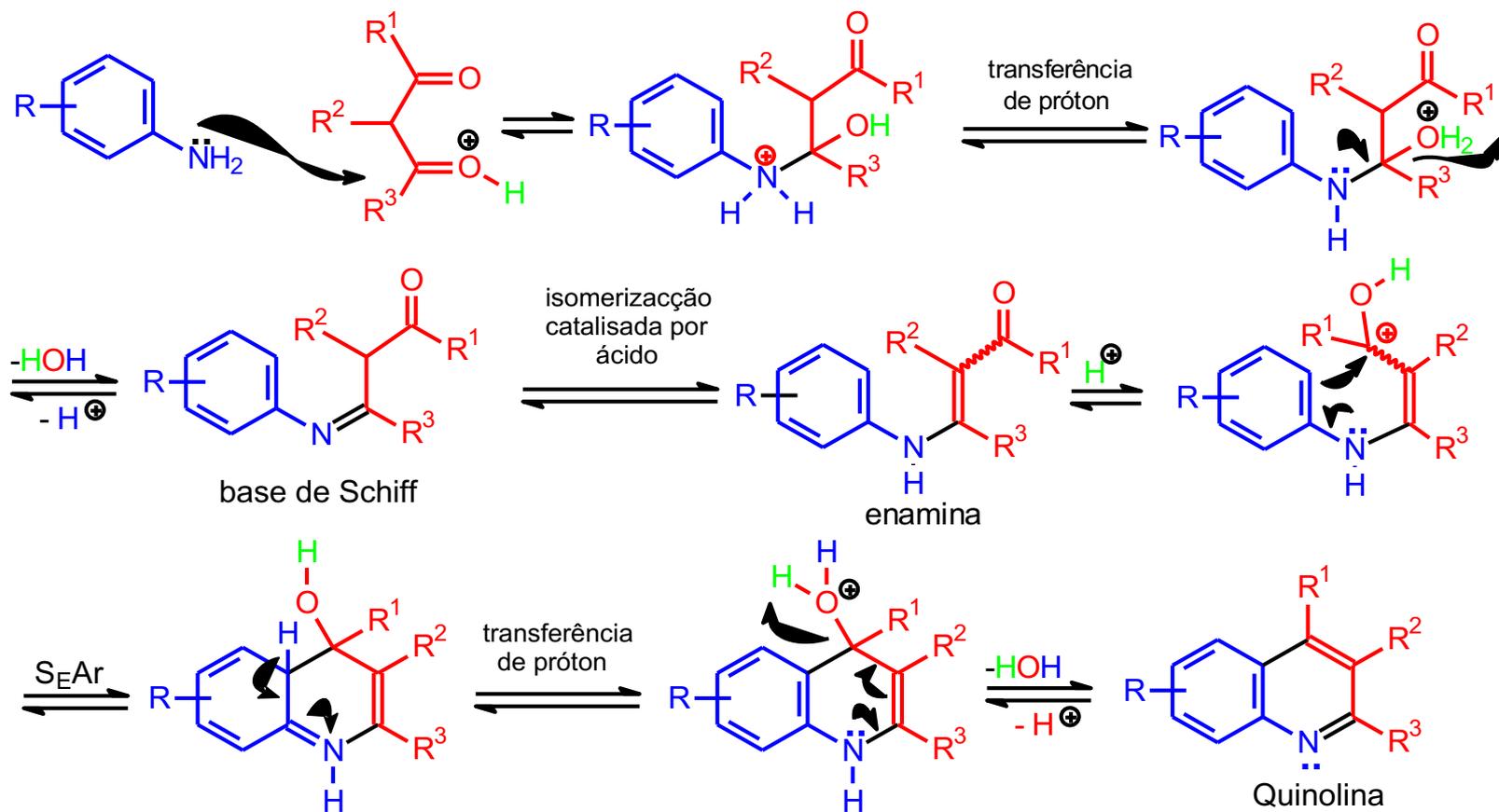
A síntese de Combes foi relatada pela primeira vez em 1888. Ela envolve a condensação de anilinas não substituídas (1) com 1,3-dicetonas (ou β -ceto-aldeídos ou dialdeídos) (2) para formar quinolinas substituídas (4) após o fechamento do anel catalisado por ácido de uma base de Schiff intermediária (3).

Reação



A síntese de quinolina de Combes é muitas vezes usado para preparar quinolinas 2,4-substituídas e é única na medida em que utiliza um substrato β -dicetona, que é diferente de outras preparações de quinolina, tais como a síntese de Conrad-Limpach e a reação Doebner.

Mecanismo – meio ácido



Mecanismo - Explicação

O mecanismo da reação é composto de três passos principais, sendo o primeiro a protonação do oxigênio sobre o carbonila na β -dicetona, que então passa por uma reação de adição nucleofílica com a anilina. Uma transferência de prótons intramolecular é seguida por um mecanismo de E2, o que faz com que uma molécula de água saia.

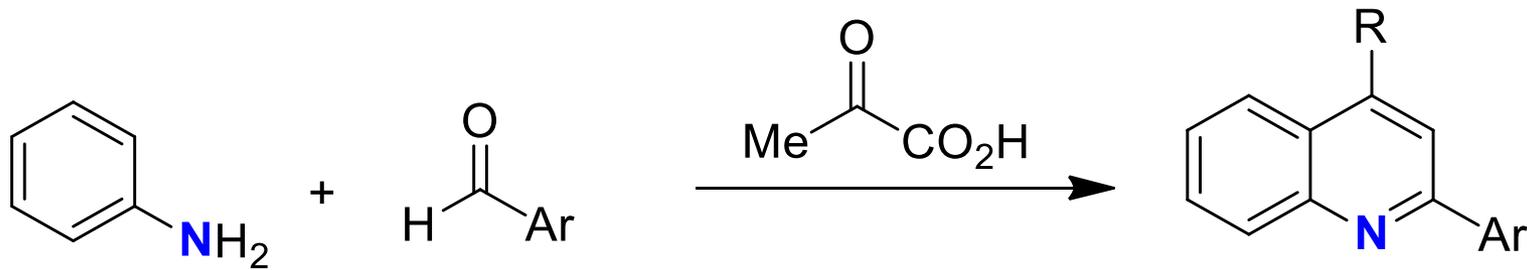
A desprotonação no átomo de nitrogênio gera uma base de Schiff, que tautomeriza para formar uma enamina, que é protonada pelo catalisador ácido, comumente H_2SO_4 concentrado. O segundo passo, que é o passo determinante da velocidade, é a anelação da molécula. Imediatamente após a anelação, há uma transferência de prótons, o que elimina a carga formal positiva no átomo de nitrogênio.

O álcool é então protonado, seguido pela desidratação da molécula, o que resulta como produto final uma quinolina substituída.

Reação de Doebner

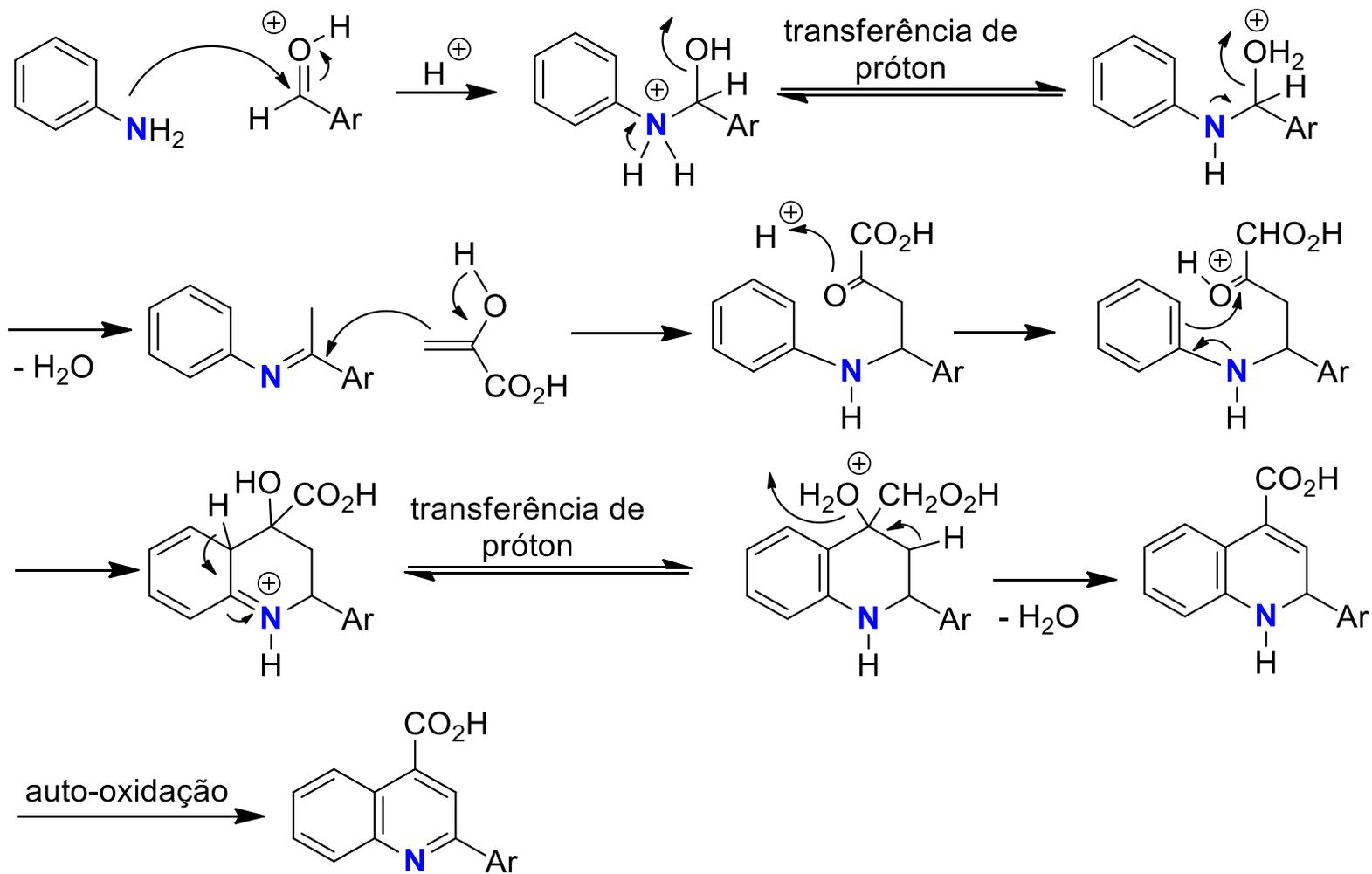
A reação de **Doebner** é a reação de uma anilina com um aldeído e ácido pirúvico para formar o ácido 4-carboxil-quinolínico.

Reação

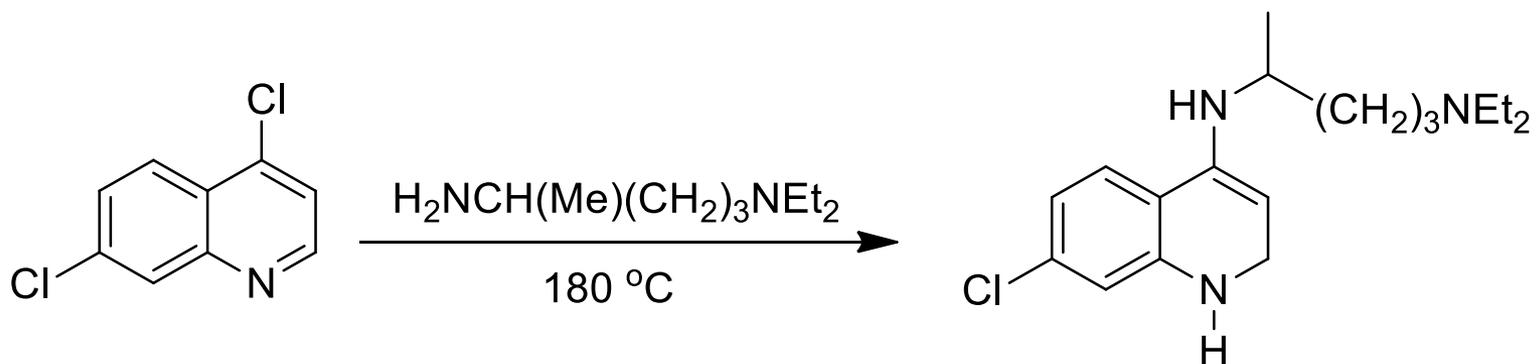
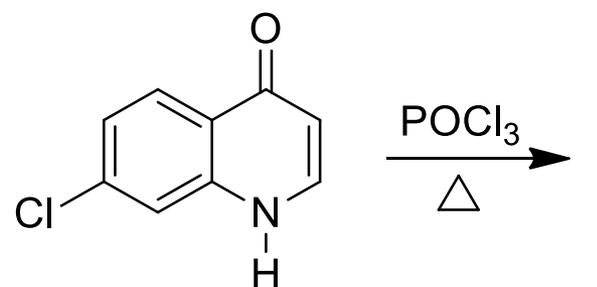
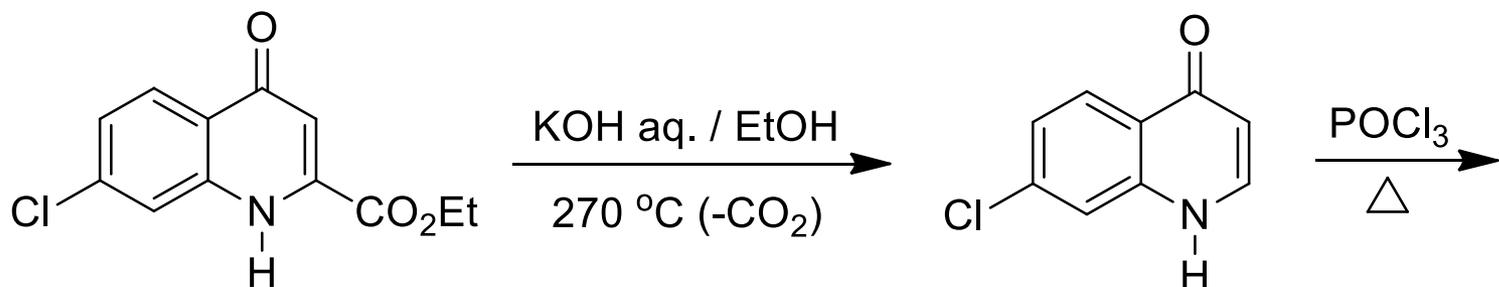
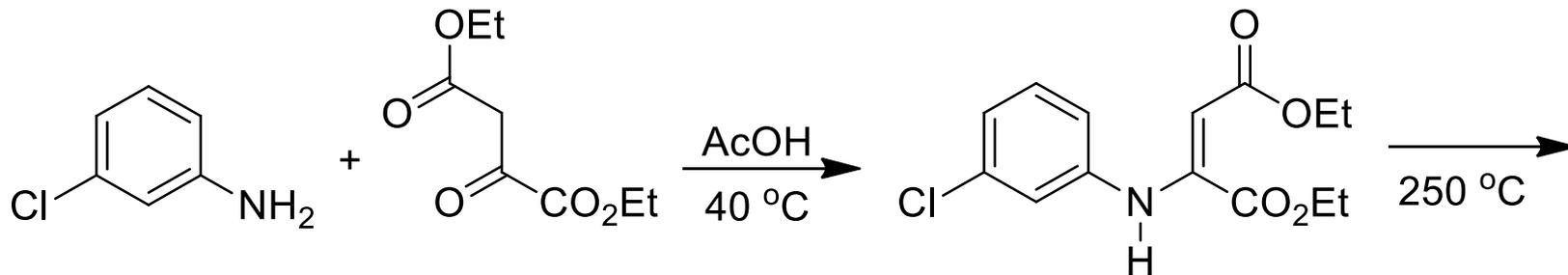


Doebner, O. [Ann.](#) **1887**, 242 e 265.

Mecanismo



Síntese da Cloroquina (Antimalárico)



cloroquina