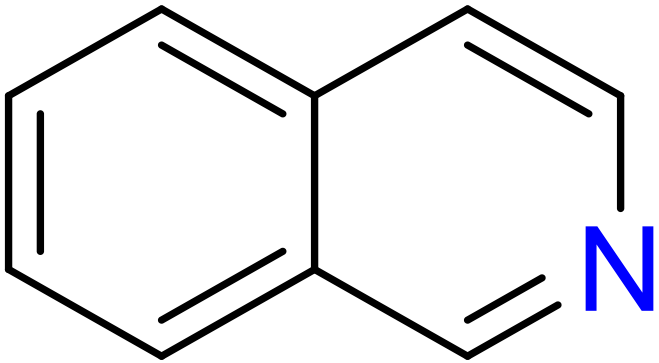
Compostos Heterocíclicos

Prof. Hélio A. Stefani

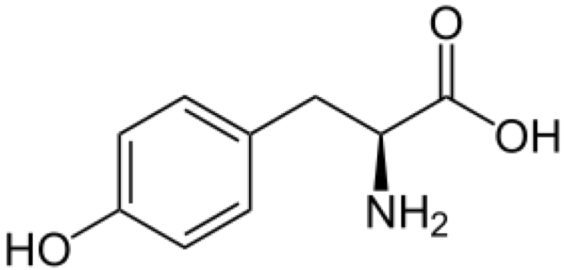
2020

Isoquinolina



Isoquinolina

Isoquinolina é um composto orgânico, heterocíclico aromático. É um isômero estrutural da quinolina. 1-Benzilisoquinolina é a espinha dorsal estrutural que ocorre naturalmente em alcalóides, incluindo a papaverina. O anel da isoquinolina nestes compostos naturais deriva do aminoácido aromático L-tirosina.



Tirosina

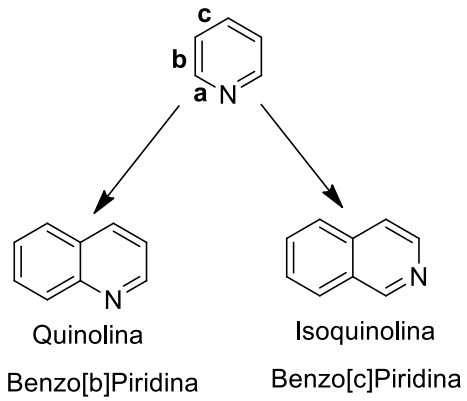
1.Gilchrist, T.L. (1997). *Heterocyclic Chemistry* (3rd ed.). Essex, UK: Addison Wesley Longman.
2.Harris, J.; Pope, W.J. "*iso*Quinoline and the *iso*Quinoline-Reds" J. Chem. Soc. 1922, 121, 1029-1033.
3.Katritsky, A.R.; Pozharskii, A.F. 2000. *Handbook of Heterocyclic Chemistry* (2nd ed.). Oxford, UK: Elsevier.
4.Katritsky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.F. (Eds.). (1996). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* (Vol. 5). Tarrytown, NY: Elsevier.
5.Nagatsu, T. Neuroscience Research 1997, 29, 99-111.
6.O'Neil, Maryadele J. (Ed.). (2001). *The Merck Index* (13th ed.). Whitehouse Station, NJ: Merck.

Propriedades

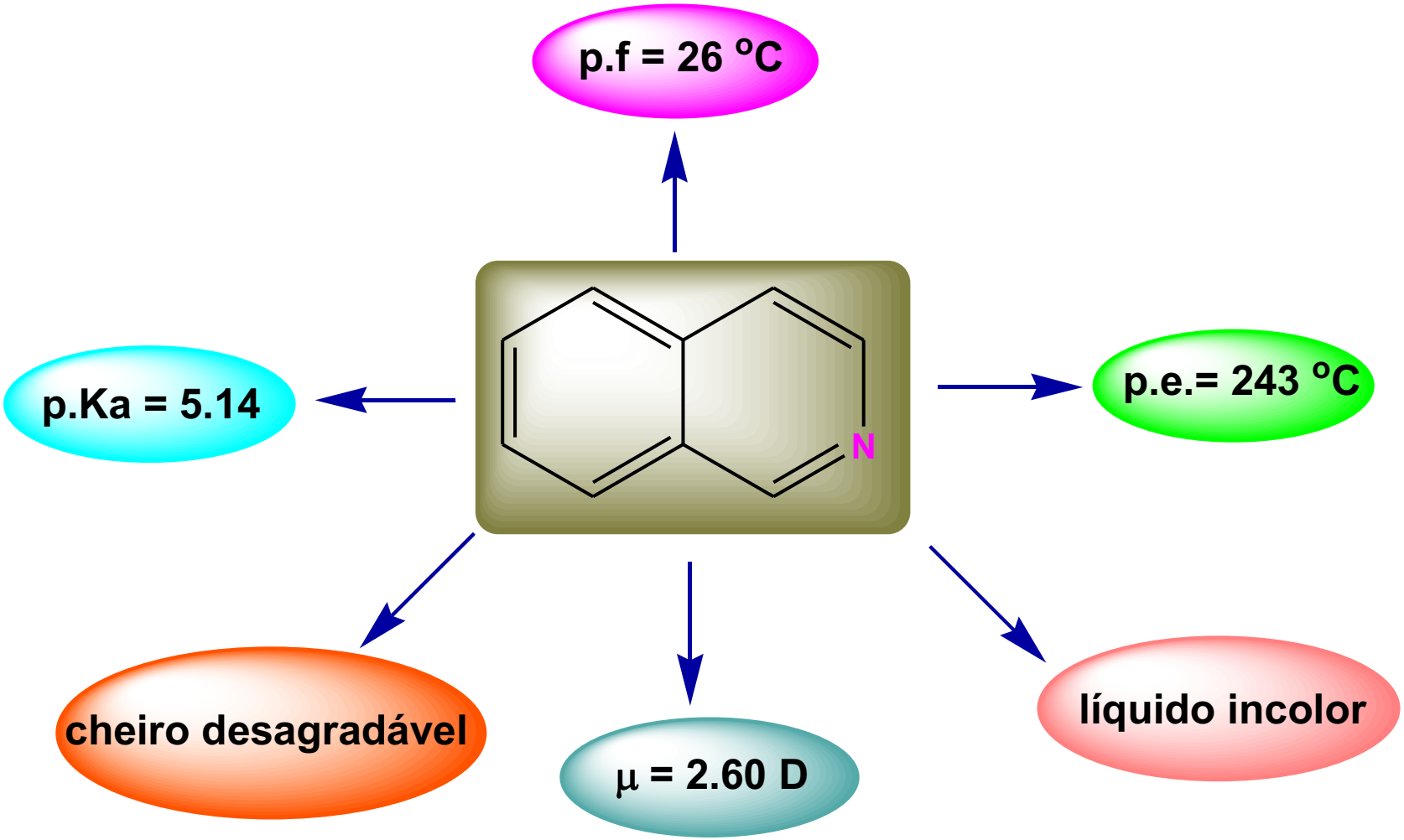
Isoquinolina é um líquido incolor higroscópico a temperatura ambiente com um odor penetrante desagradável. Cristaliza na forma de plaquetas que tem baixa solubulidade em água mas dissolve bem em etanol, acetona, éter dietilíco, dissulfeto de carbono, e em outros solventes orgânicos comuns. É também solúvel em ácidos diluídos.

Sendo um análogo da piridina, a isoquinolina é uma base fraca, com um a pK_a de 5.14. É protonada formando sais pelo tratamento com ácidos fortes, tais como HCl.

Isoquinolina e quinolina são benzopiridinas, as quais são compostas de anel benzeno fundido a um anel piridina.

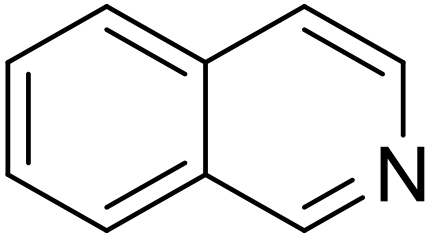


Características da Isoquinolina

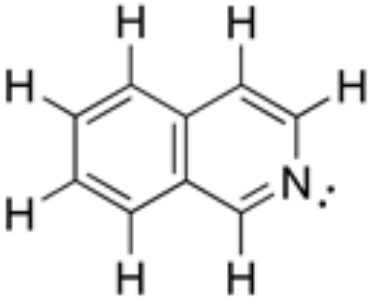


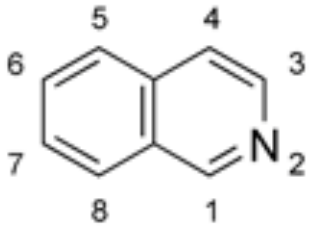
Descoberta

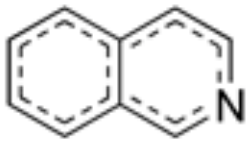
A isoquinolina foi isolada do alcatrão do carvão em 1885 por Hoogewerf e van Dorp. Foi isolada por cristalização fracionda do sulfato ácido. Weissgerber desenvolveu uma rota mais rápida em 1914 por extração seletiva do alcatrão do carvão, aproveitando o fato de que a isoquinolina é mais básica que a quinolina.

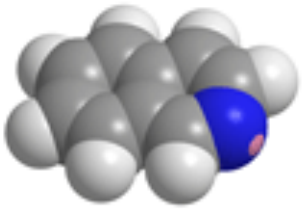


Representação Estrutural









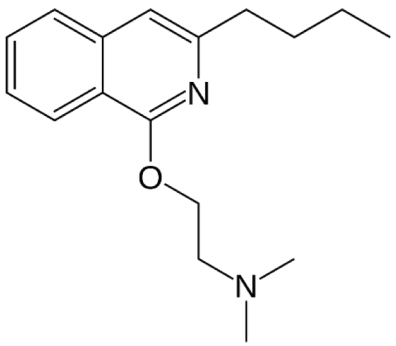
Derivados da Isoquinolina

1. **Produtos naturais** – Alcalóides Isoquinolínicos
- Biosíntese a partir da L-Tirosina
- Mais de 400 compostos conhecidos
- Biologicamente ativos: antimalárico, antitumoral, bactericida

2. **Compostos medicinais**
- anestésicos, agentes antifúngicos
- desinfetantes, vasodilatadores, agentes anti-hipertensivos

Isoquinolinas são usadas na manufatura de corantes, tintas, inseticidas e antifungícos. É também usada como um solvente para a extração de resinas e terpenos e como um inibidor de corrosão.

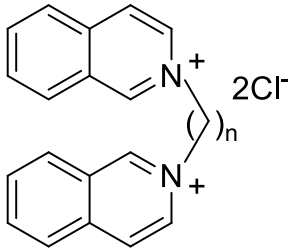
Isoquinolina - Aplicações



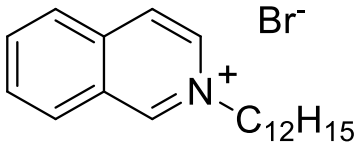
Anestésico: dimetisoquina

Agentes anti-hipertensivos: quinapril, quinapirilat, e debrisoquina (derivados da 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina).

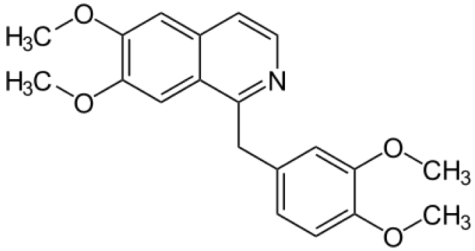
Agentes antifungícos: dicloreto de 2,2'-hexadecametilenediisoquinolínio, usado como antiséptico. Preparado pela *N*-alquilação da isoquinolina com um dihaleto.



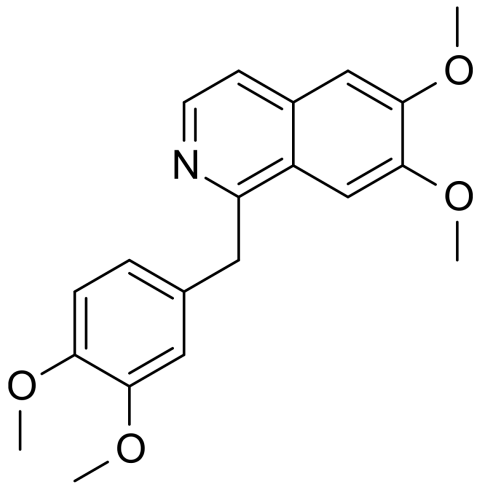
Desinfectantes: brometo de *N*-laurilisoquinolínio, preparado pela simples *N*-alquilação da isoquinolina.



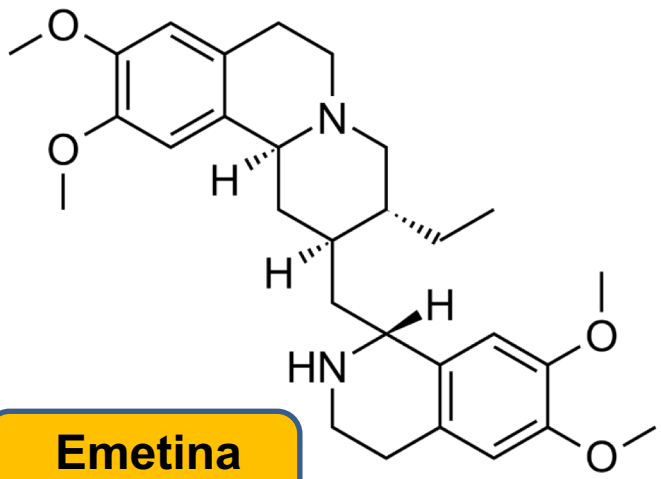
Vasodilatadores: papaverina



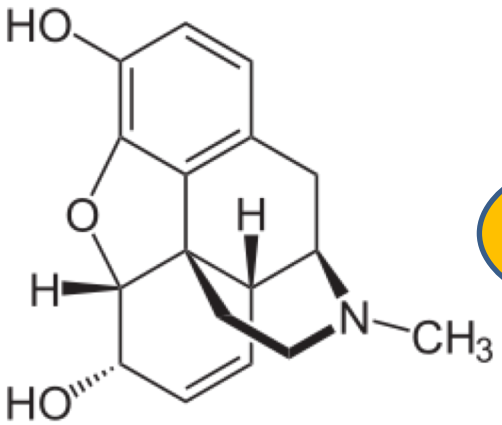
Alcalóides



Papaverina
Dilatador coronário



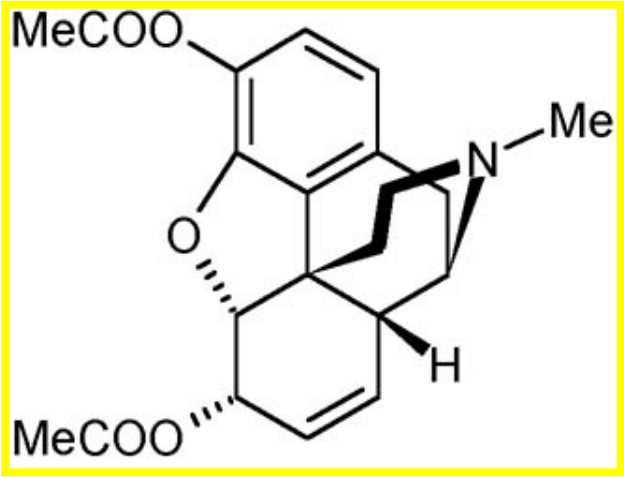
Emetina
Amebicida



Morfina
Analgésico

Papoula

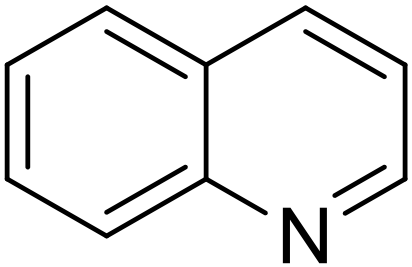
SEMENTES



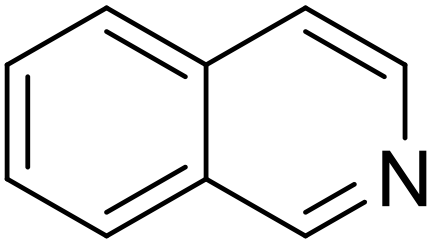
Heroína

Efeitos do Uso de Heroína

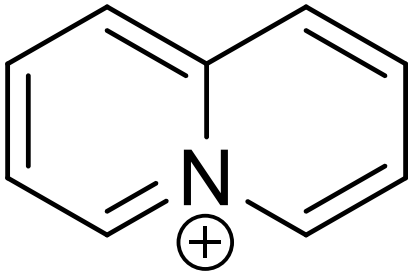
Núcleos Quinolínicos



Quinolina

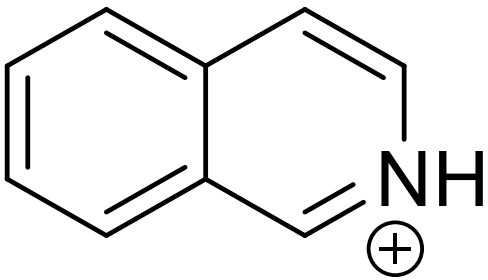


Isoquinolina

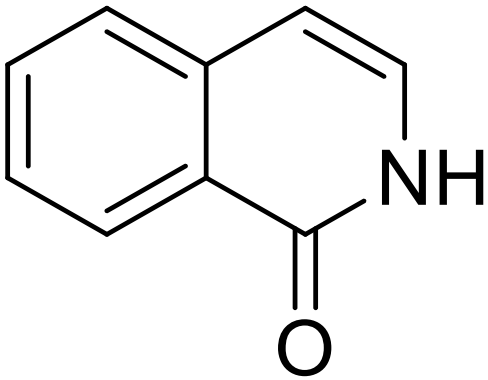


Íon quinolizínio

Derivados Isoquinolínicos

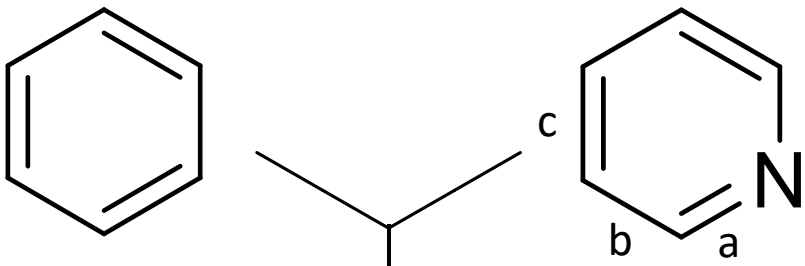


Íon isoquinolínio



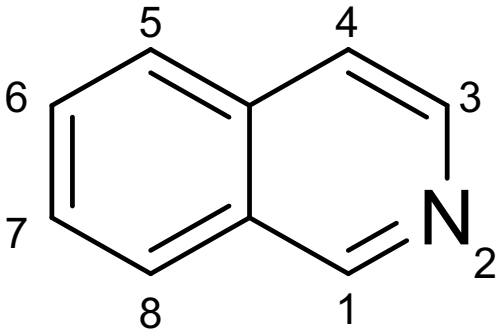
1-Isoquinolona

Nomenclatura



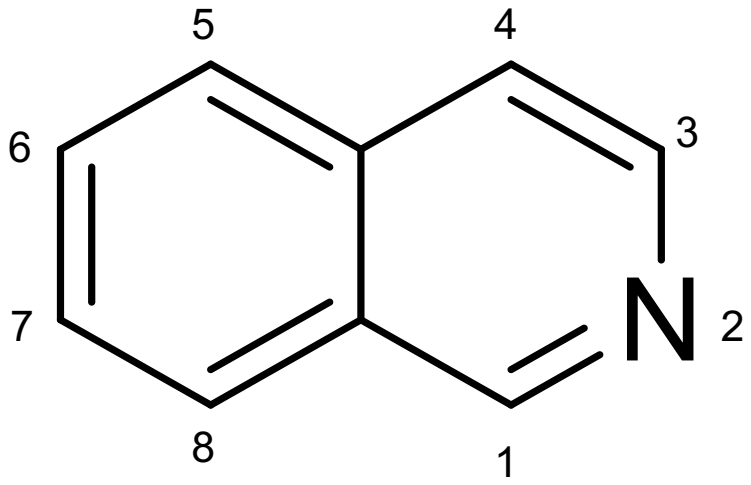
Benzeno

Piridina



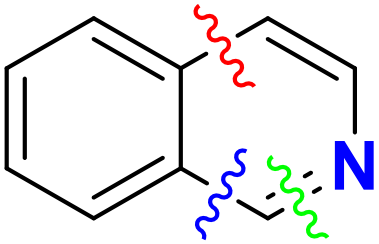
Isoquinolina (Benzo[c]piridina

Numeração das Posições do Anel Isoquinolínico



Síntese

Síntese de Isoquinolinas



Métodos classícos

Reação de Pomeranz–Fritsch C4-$C4_a$

Reação de Pictet–Spengler C_1-N_2

Reação de Bischler–Napieralski C_{8a}-C_1

Reação de Pictet–Gams C_{8a}-C_1

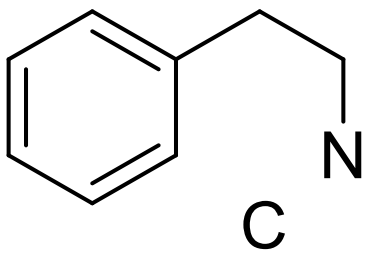
Outros métodos

Expansão Ozonolítica de Anel

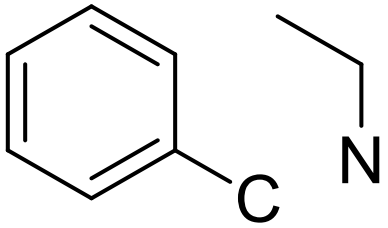
Condensação de Wittig–aza-Wittig

Rearranjo de Gabriel–Colman

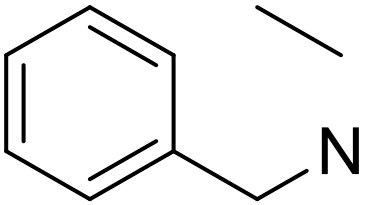
Rotas Sintéticas



Bischler-Napieralsky
Pictet-Spengler

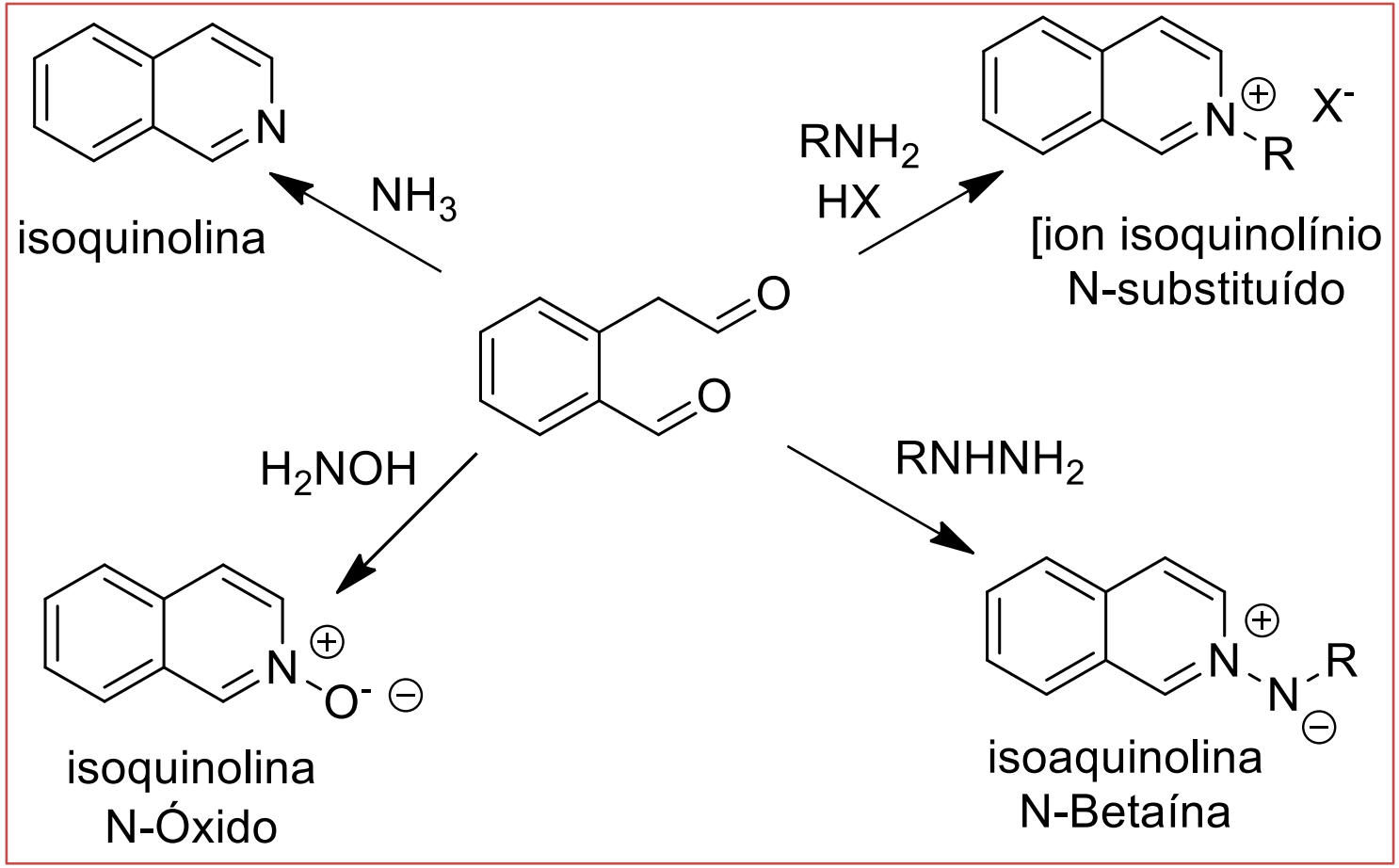


Pomeranz-Fritsch



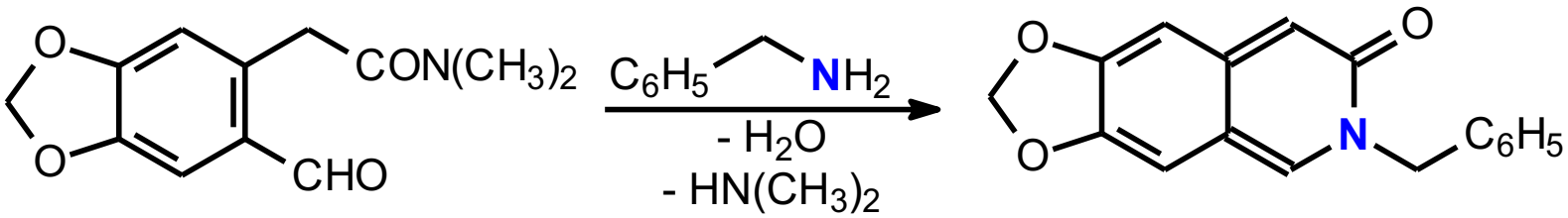
Schlittler-Muller

Homoftalaldeído

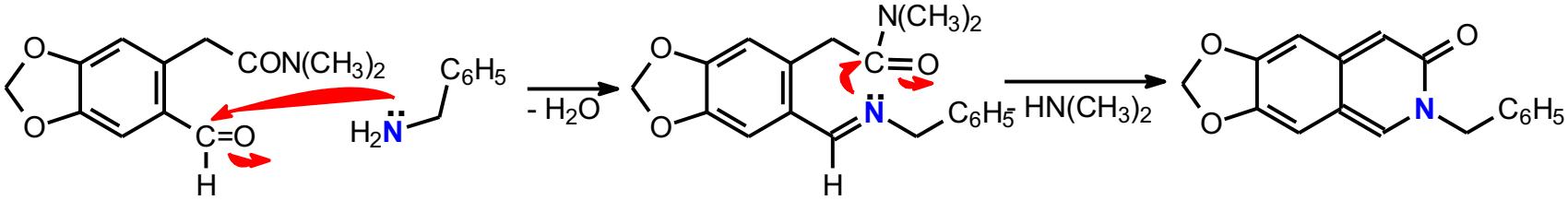


-homoftalaldeído e compostos dicarbonílicos participam de reação de ciclização com NH_3 para formar isoquinolinas. Aminas primárias produzem íons isoquinolínio *N*-substituídos, hidroxilamina produzindo *N*-óxidos, e hidrazinas formam isoquinolínio *N*-betaínas

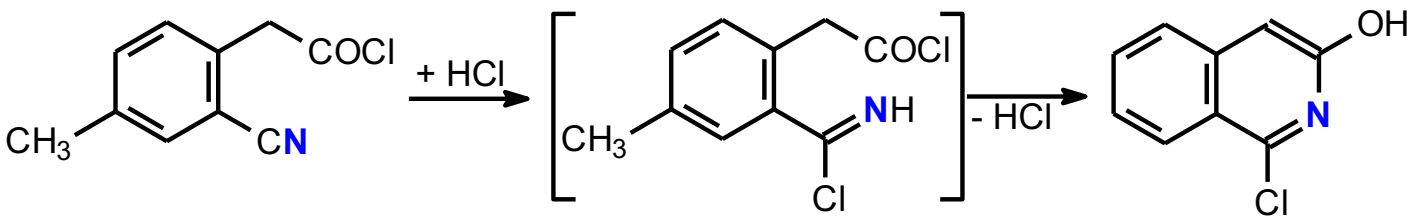
Exemplos



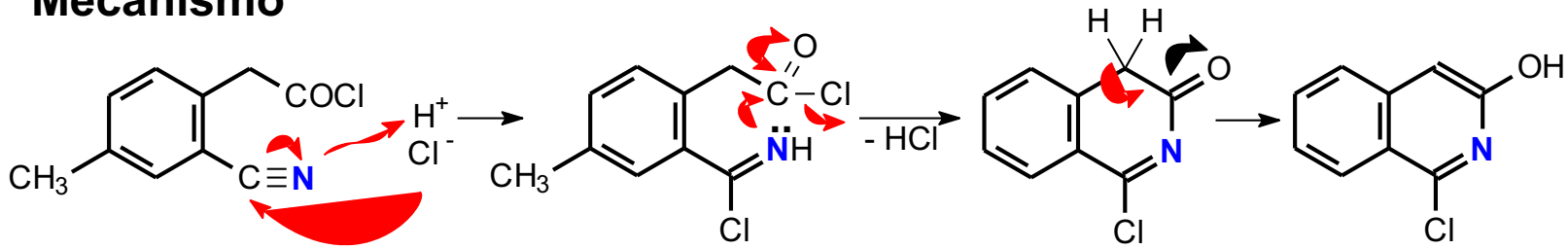
Mecanismo



Reação



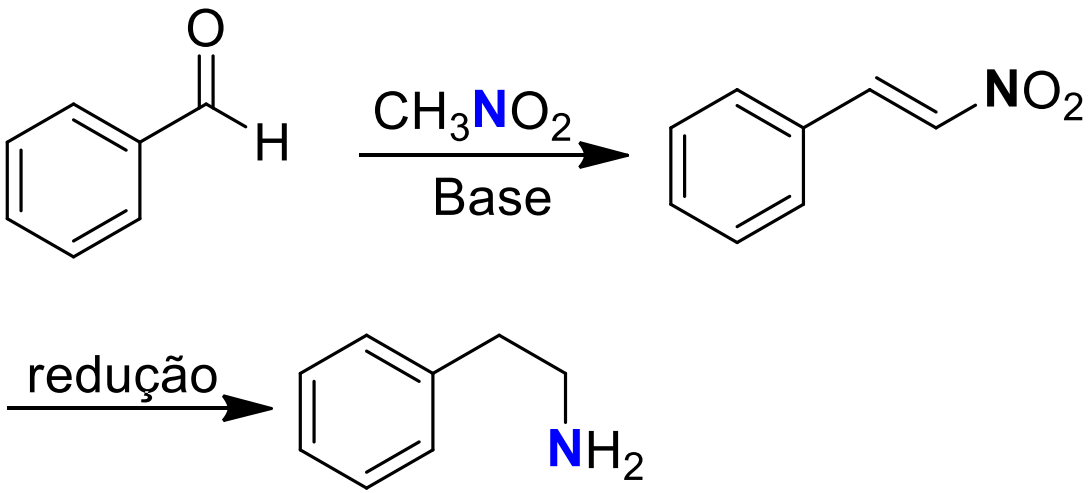
Mecanismo



Síntese de Ariletiamina

Reação de Henry

A reação de **Henry** (também conhecida como reação **nitro-aldol**) é uma reação clássica de formação de ligação carbono–carbono. Descoberta em 1895 por L. Henry, consiste na reação de um nitroalcano e um aldeído ou cetona na presença de uma base para formar β-nitro álcoois.

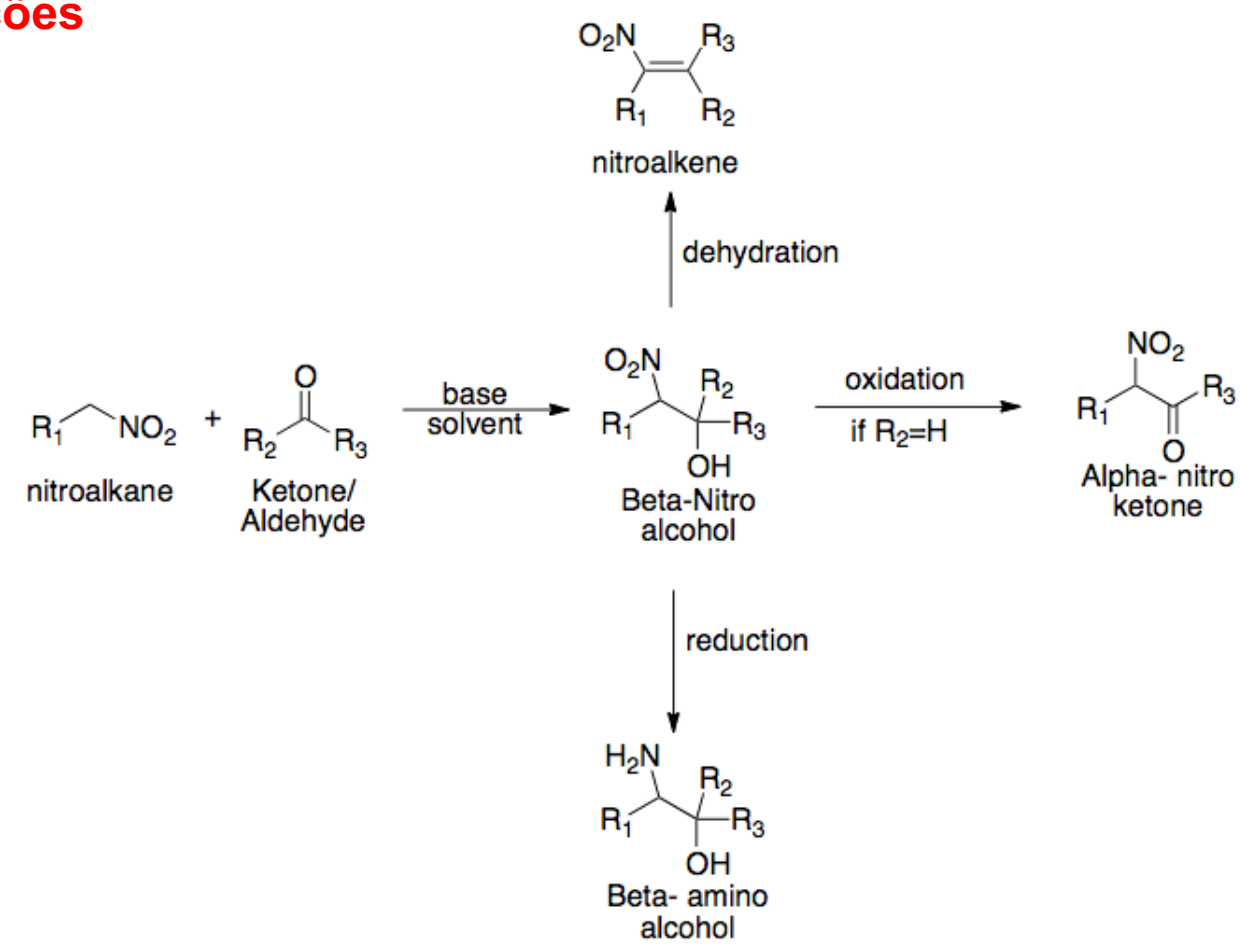


Noboro, Ono (2001). *The Nitro Group in Organic Synthesis*. New York, NY: Wiley-VCH. pp. 30–69.

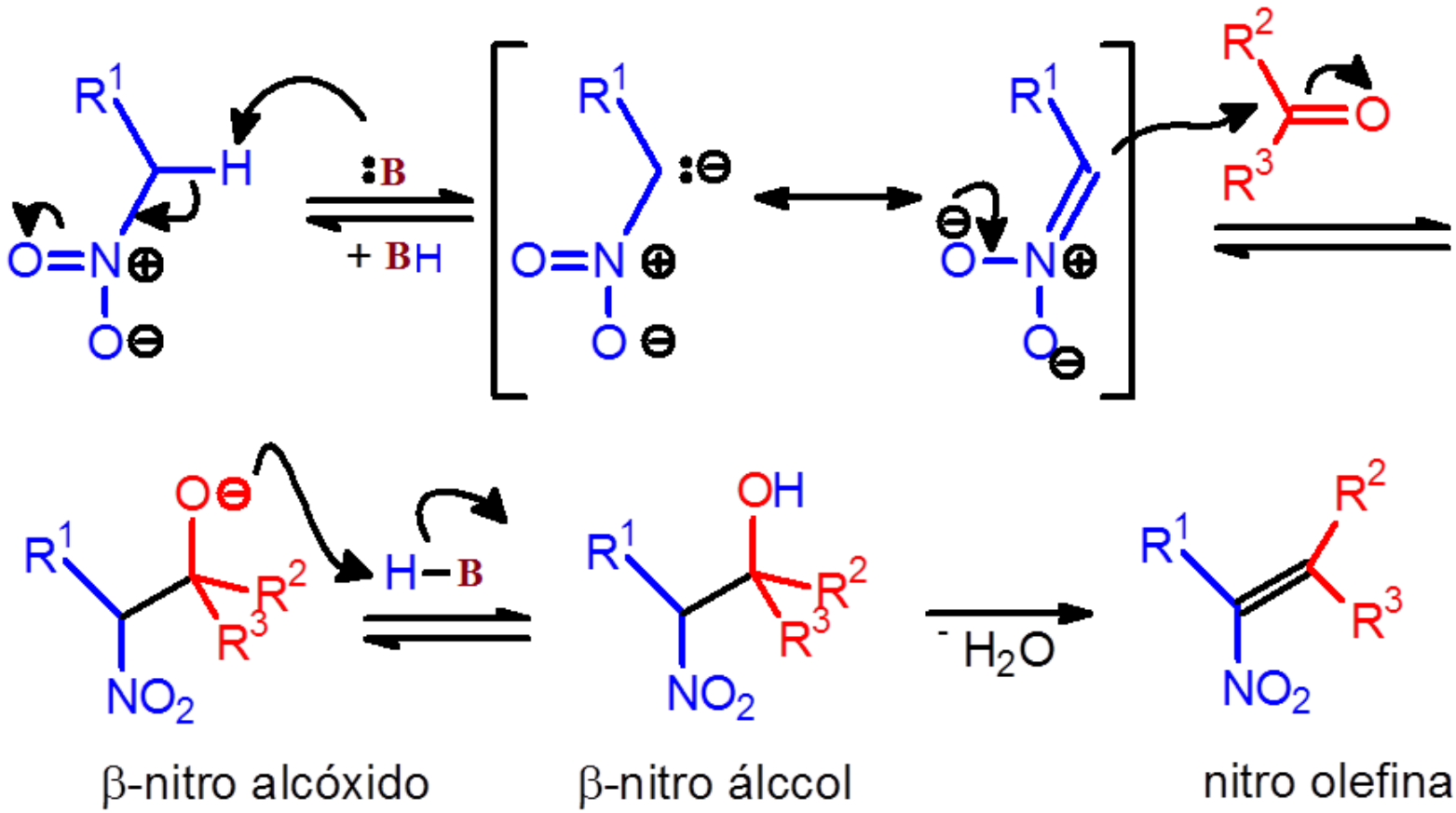
Reação de Henry

os nitro álcoois podem ser convertidos após desidratação em nitroalquenos, oxidação de álcool secundário em α-nitro cetonas, ou redução do grupo nitro para produzir β-amino álcoois.

Aplicações



Mecanismo



base = NR_3, DBU, KF, Al_2O_3, NaOR, NaOH, Amberlyst A-21

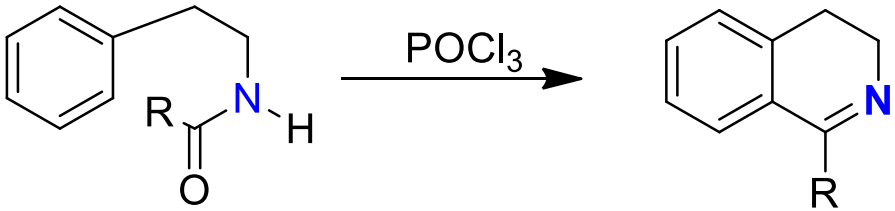
Reação de Bischler-Napieralski

A **reação** ou ciclização de **Bischler-Napieralski** é uma reação de substituição eletrofílica aromática intramolecular que permite a ciclização das β-ariletilamidas, como as β-etilamidas, com arenos ricos em elétrons, ou β-ariletilcarbamatos e β-etilcarbamatos. Foi descoberta pela primeira vez em 1893 por August Bischler e Bernard Napieralski, em associação com a Basle Chemical Works (Trabalhos Químicos da Basiléia) e da Universidade de Zurique. A reação é principalmente utilizada na síntese de diidroisoquinolinas (3,4-diidroisoquinolinas), que podem posteriormente ser desidratadas para isoquinolinas. Permite de forma elegante a preparação de certos derivados de isoquinolina, com a ação de derivados acil de α-aril etilamina sob aquecimento com agentes de condensação como pentóxido de fósforo (P_2O_5), oxicloreto de fósforo ($POCl_3$), cloreto de zinco anidro ($ZnCl_2$), etc, quando a desidratação ocorre, com a formação das isoquinolinas

Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1893**, *26*, 1903

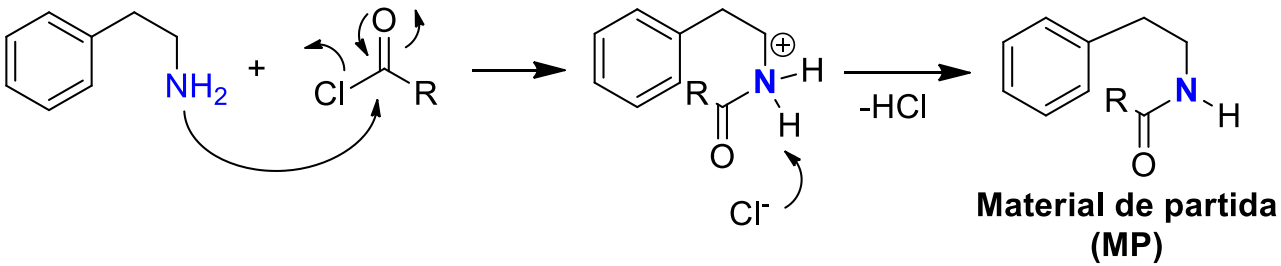
Reação de Bischler-Napieralsky

Reação

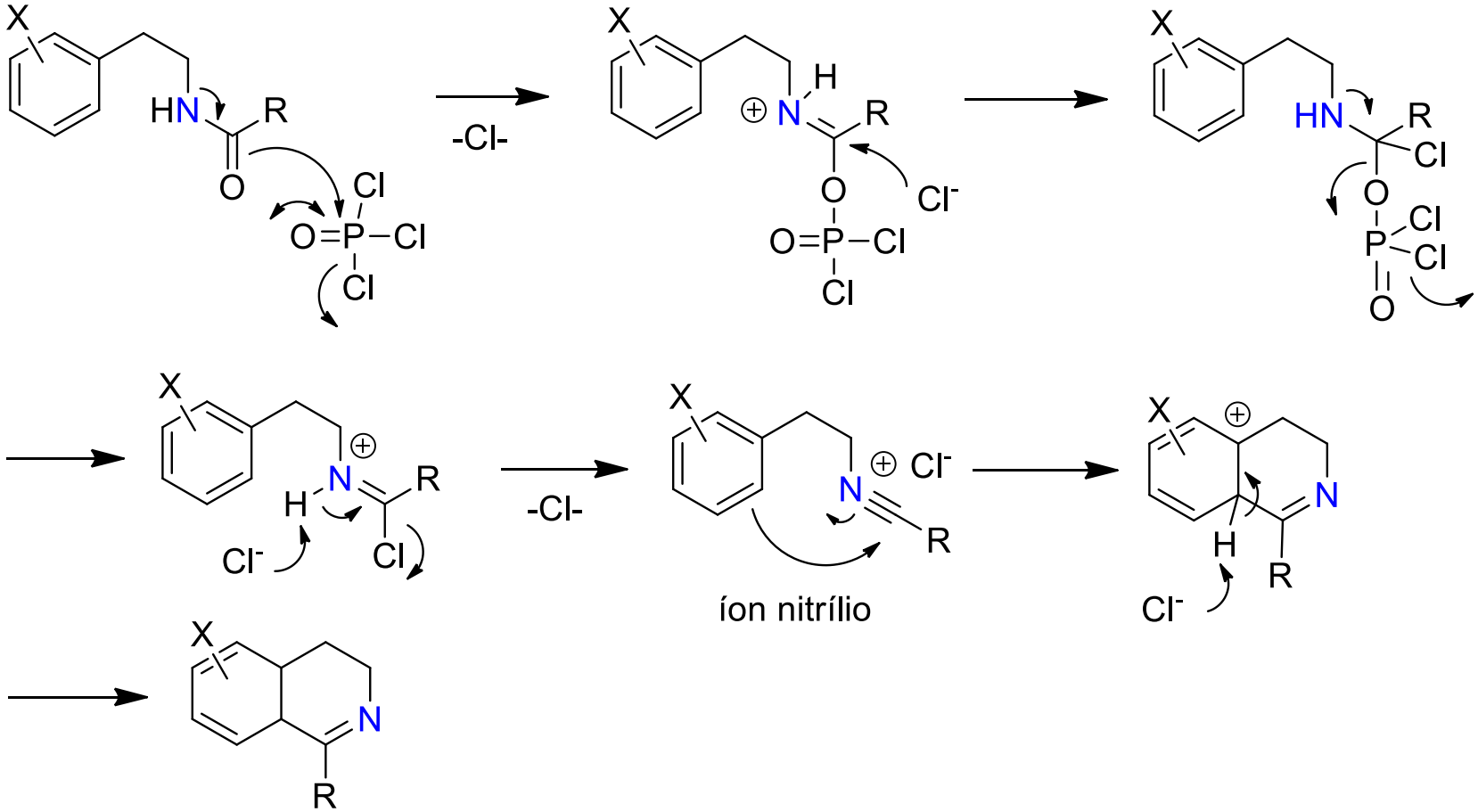


Outros catalisadores: $ZnCl_2$ e PO_5

Material de partida



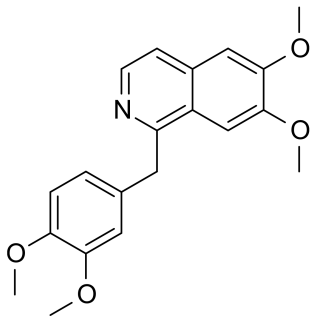
Reação Catalisada por $POCl_3$



-sob tratamento com ácidos próticos fortes (H_2SO_4, ácido polifosfórico), ácido de Lewis ou $POCl_3$, *N*-2-ariletilamidas ciclizam formando 3,4-dihidroisoquinolinas-1-substituídas

Papaverina

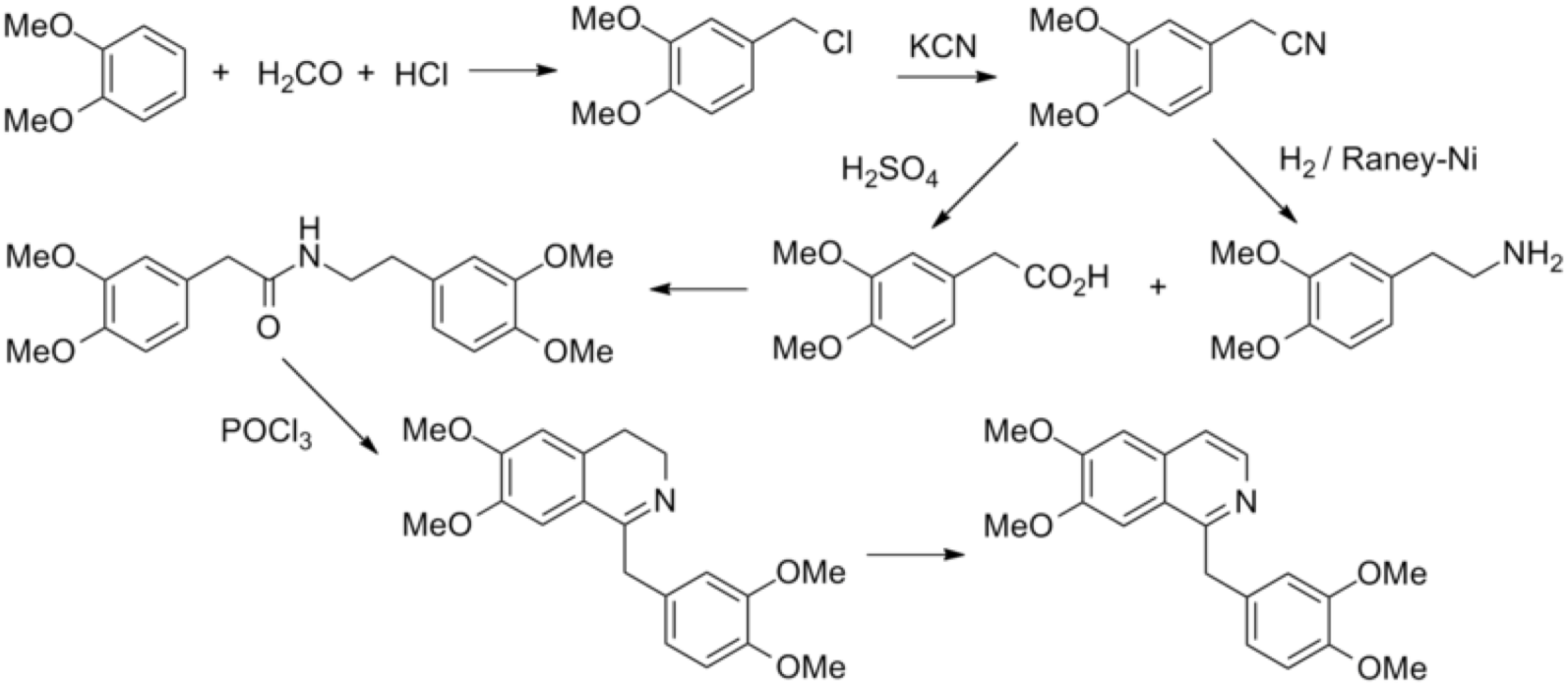
Capsula de *Papaver somniferum* mostrando latex (ópio) exudando da incisião. Papaverina ocorre naturalmente no ópio



Papaverina (lat. papaver, "poppy") é um alcaloíde antispasmódico, usado primariamente no tratamento de espasmo visceral, vasoespasmo (especialmente aqueles involvendo o coração e o cérebro), e ocasionalmente no tratamento da disfunção erétil. É encontrado no ópio da papoula. A papaverina difere na estrutura e ação farmacológica de analgésicos (morfina) (opiatos). A papaverina foi descoberta em 1848 por Georg Merck (1825-1873).

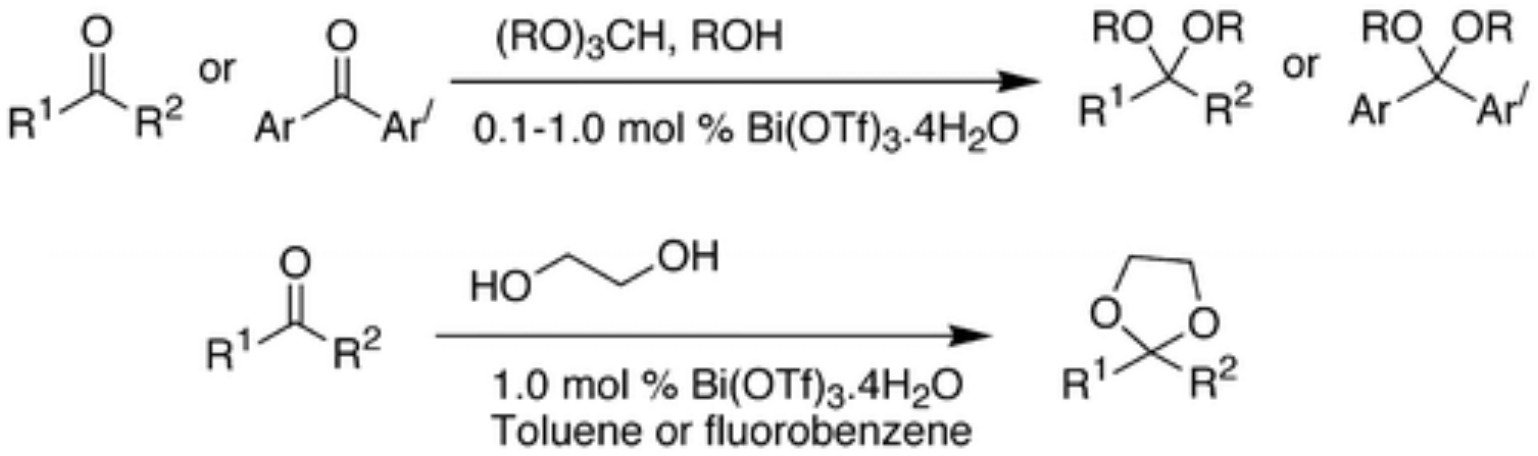
1.*Merck Georg (1848). "Vorläufige Notiz über eine neue organische Base im Opium" [Preliminary notice of a new organic base in opium]. Annalen der Chemie und Pharmacie* ***66****: 125–128. doi:10.1002/jlac.18480660121.*
2.Jump up ^ William H. Brock, *Justus von Liebig: The Chemical Gatekeeper* (Cambridge, England: Cambridge University Press, 1997). page 120.

Síntese da Papaverina

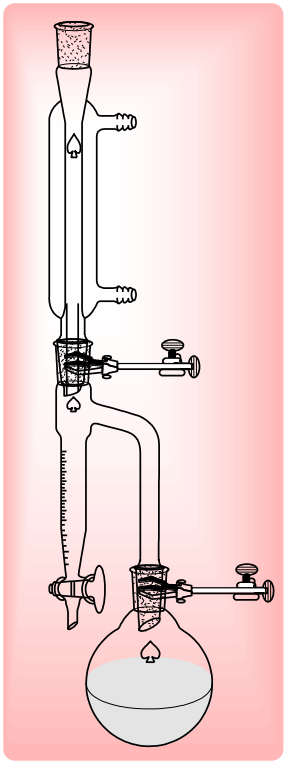


Formação de Acetais

Acetais são formados reagindo aldeídos ou cetonas com um álcool (2 equiv.) na presença de ácido. A água liberada no processo é retirada para que seja deslocado o equilíbrio da reação. São estáveis em presença de base

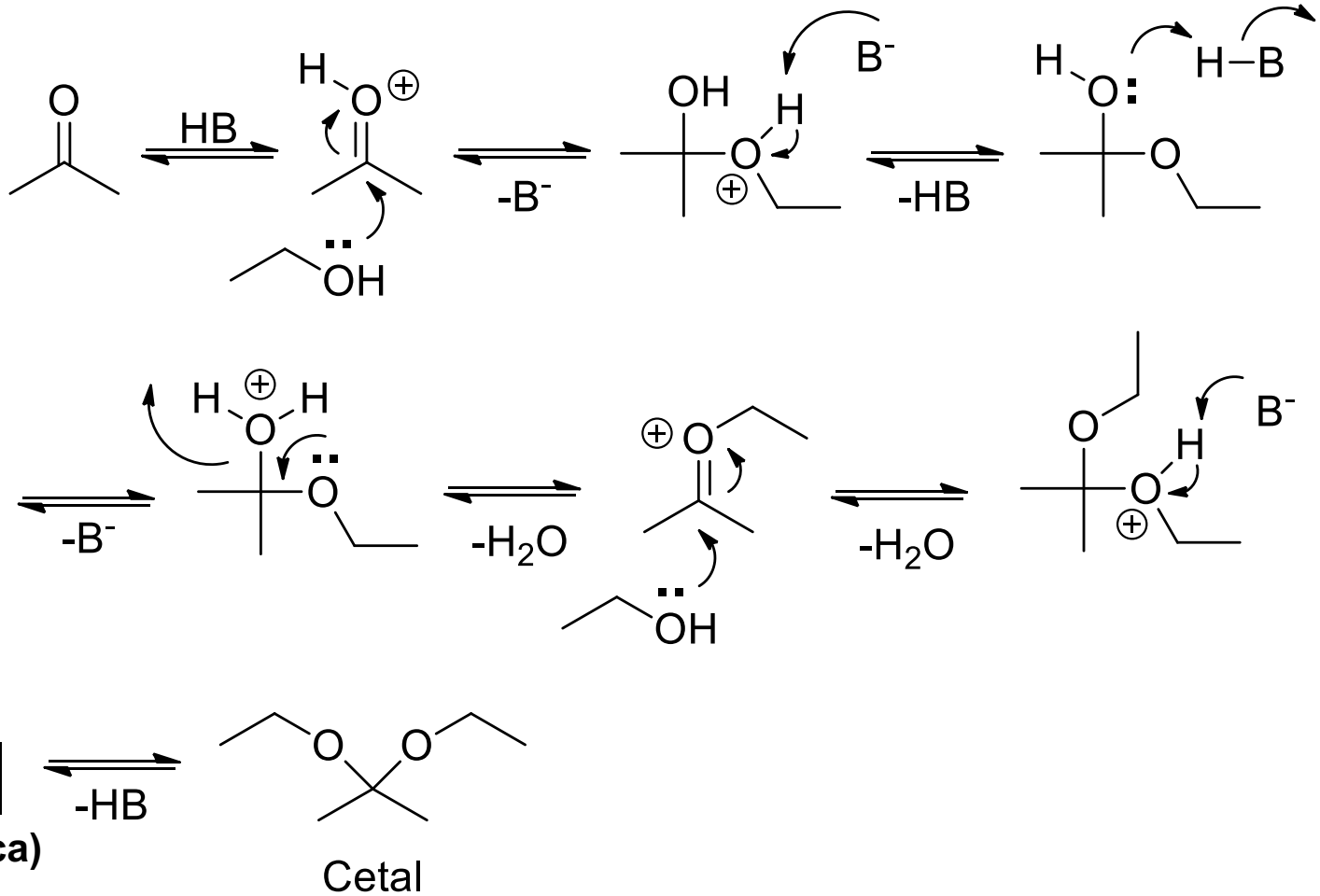


Mecanismo de Formação de Cetais



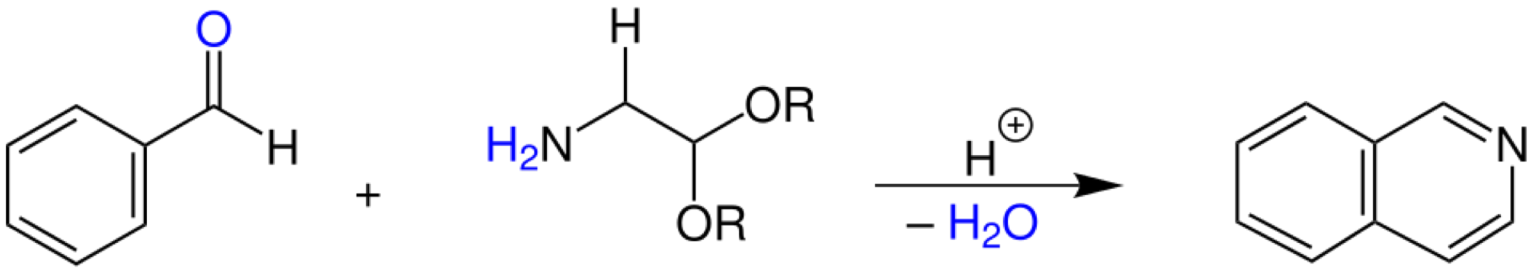
DEAN-STARK

mistura azeotrópica)



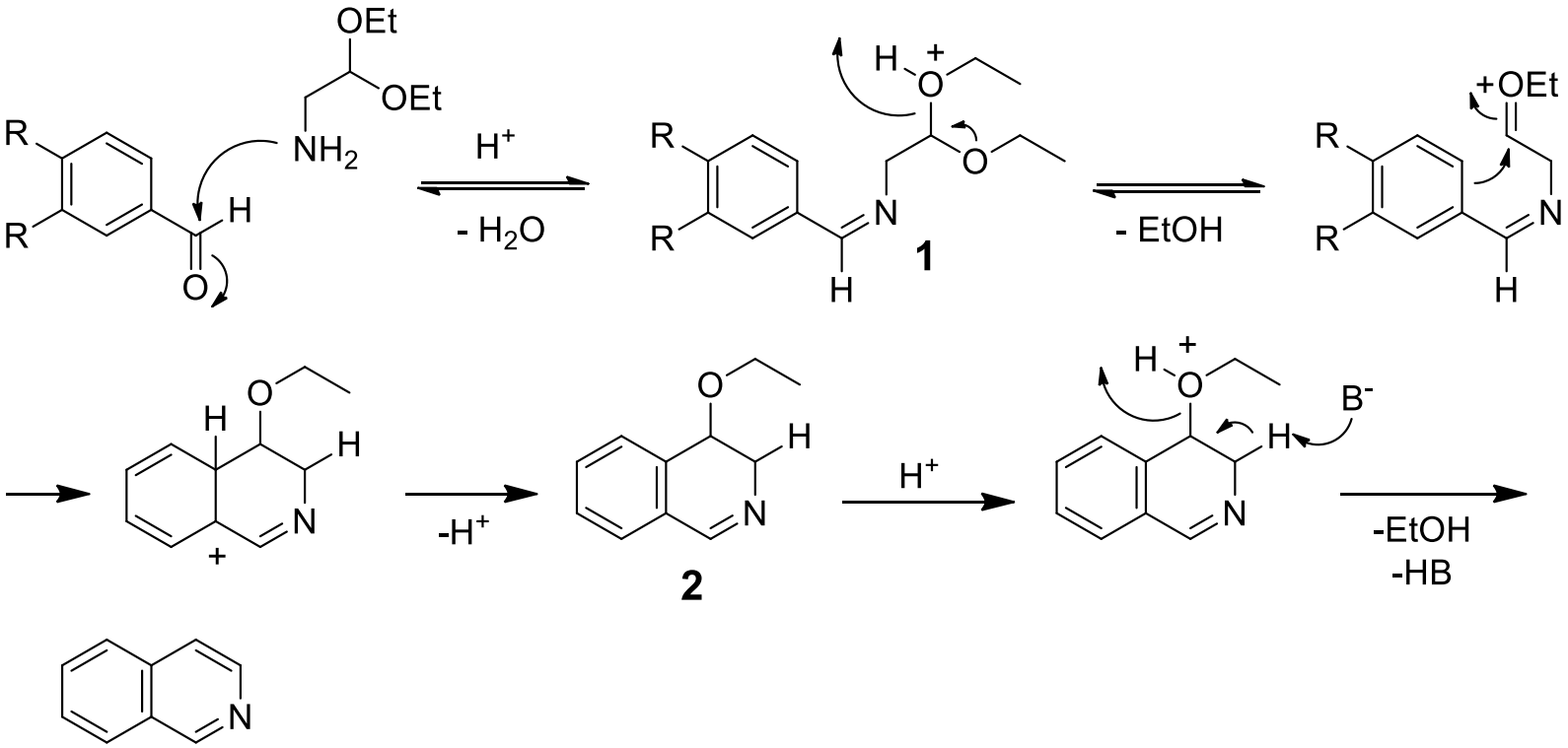
Síntese de Pomeranz-Fritsch

A reação de **Pomeranz–Fritsch**, também conhecida como ciclização de **Pomeranz–Fritsch**. Foi descoberta pelos químicos Paul Fritsch (1859–1913) e Cäsar Pomeranz (1860–1926).



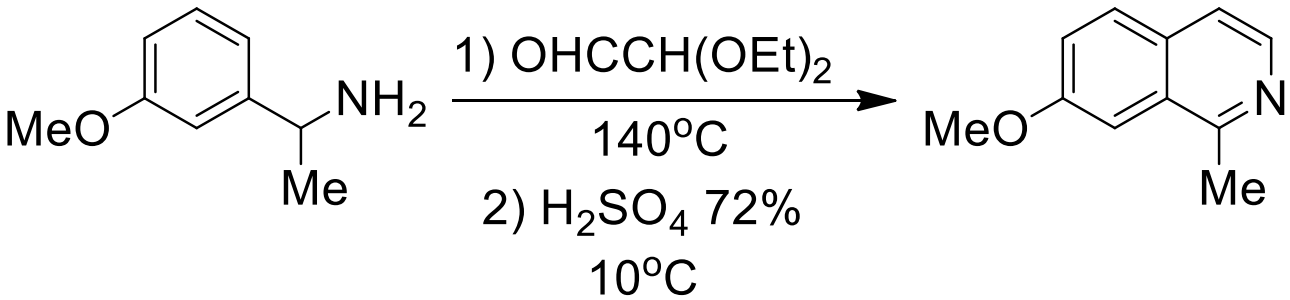
Reação de Pomeranz-Fritsch

Mecanismo

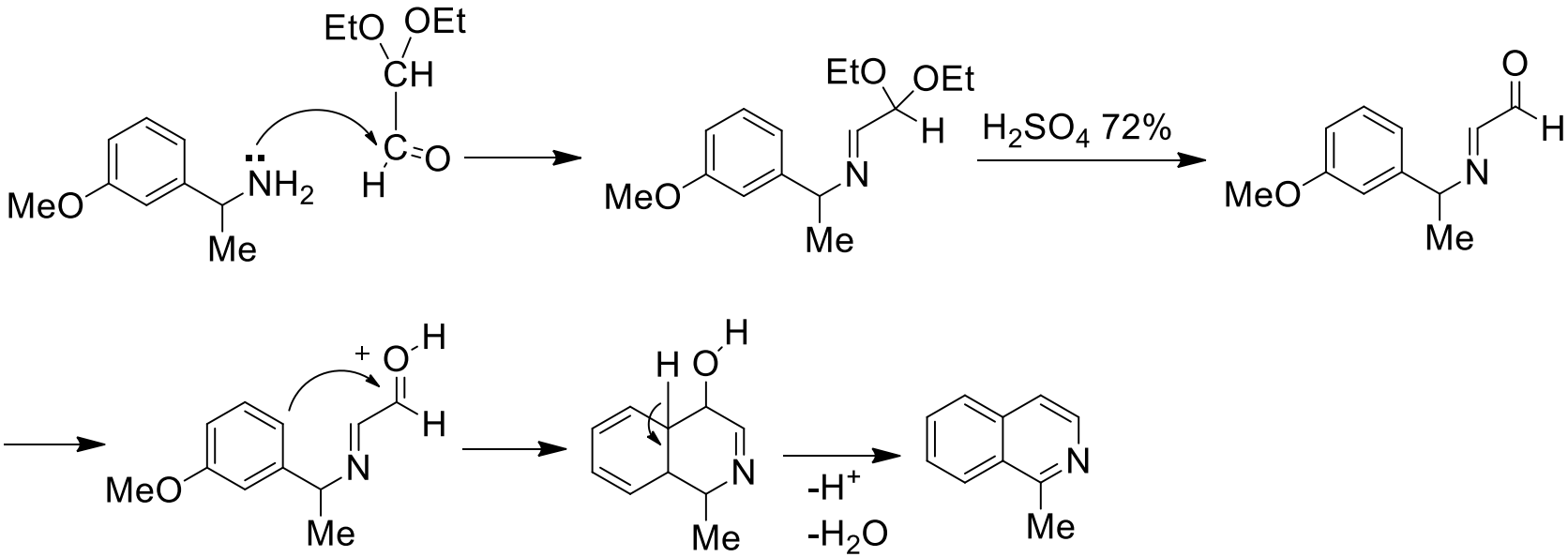


Primeiro, o benzalaminoacetal **1** é preparado pela condensação de benzaldeído e um 2,2-dialcoxietilamina. Após a condensação um átomo de hidrogênio é adicionado a um dos grupos alcoxi. Subsequentemente um álcool é removido. Em seguida, o composto **2** é sintetizado. Outro átomo de hidrogênio é adicionado ao composto. No ultimo passo uma segunda molécula de álcool é removida levando a aromatização do anel. Os melhores rendimentos são obtidos quando grupos elétron-doadores estão presentes nas posições 3- ou 3,4 relativas ao aldeído

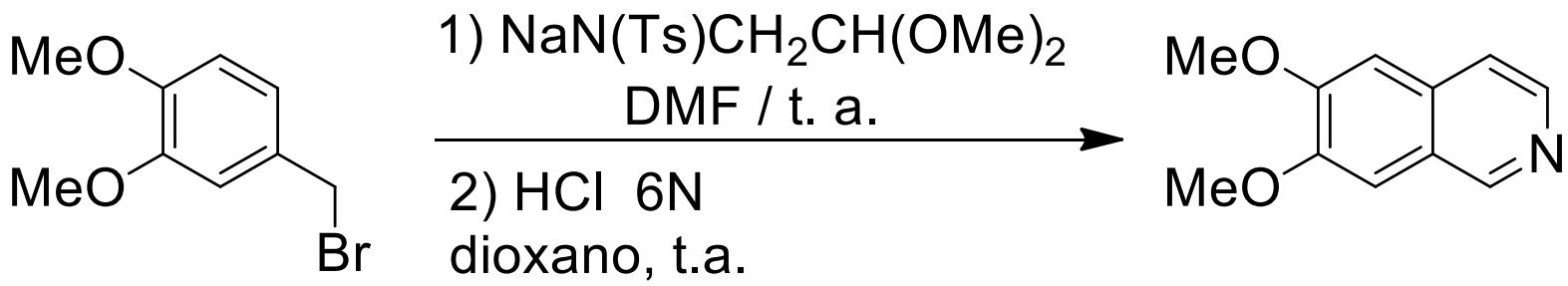
Reação



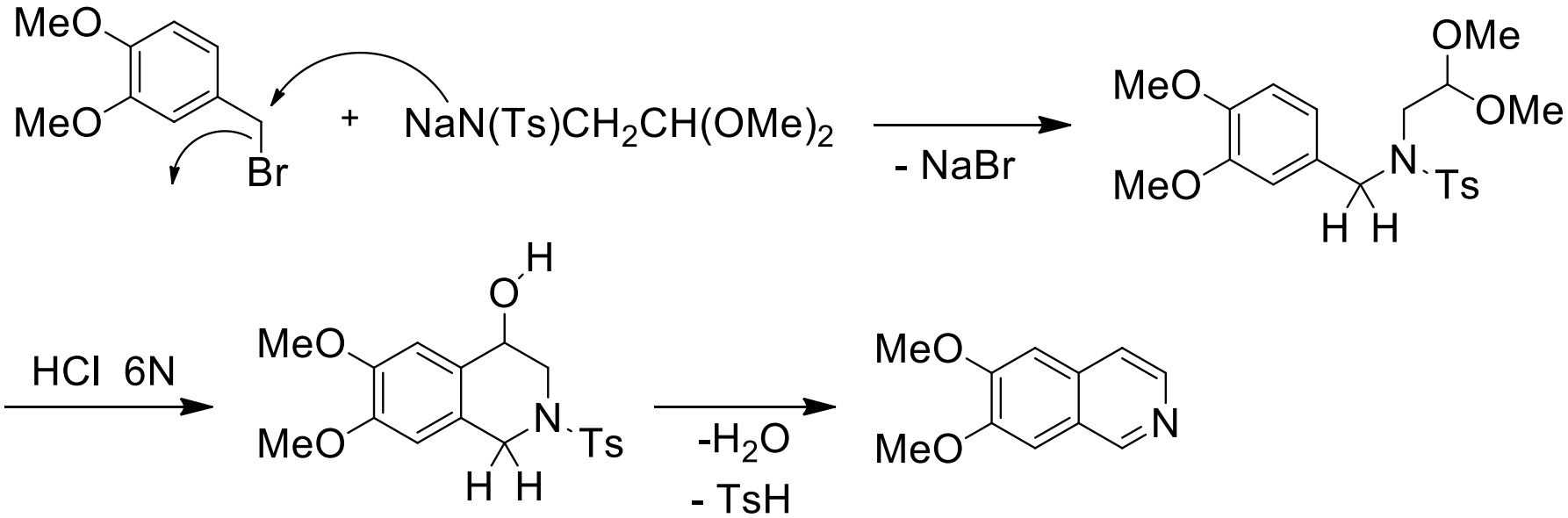
Mecanismo



Reação

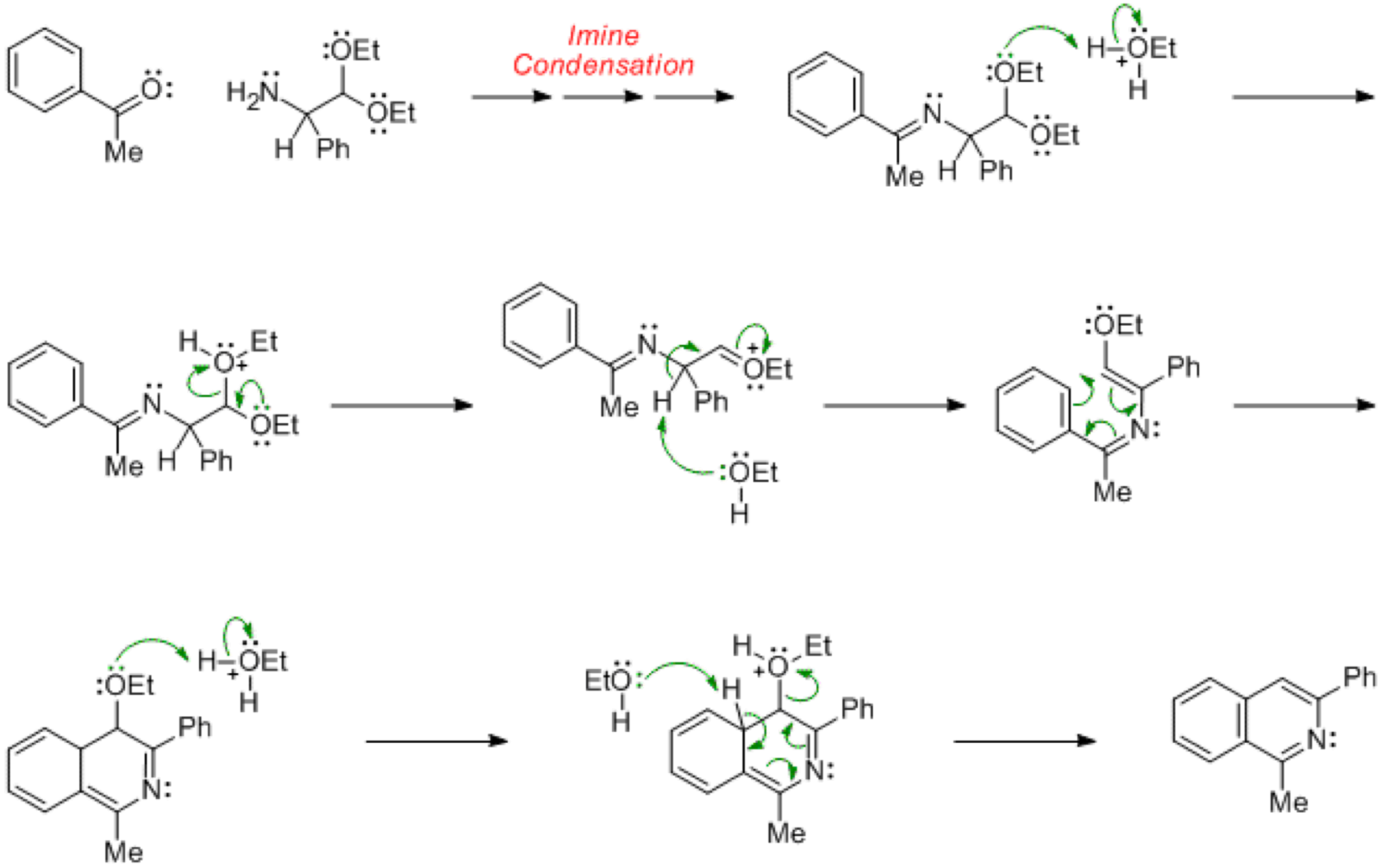


Mecanismo



Reação de Pomeranz-Fritsch

Mecanismo



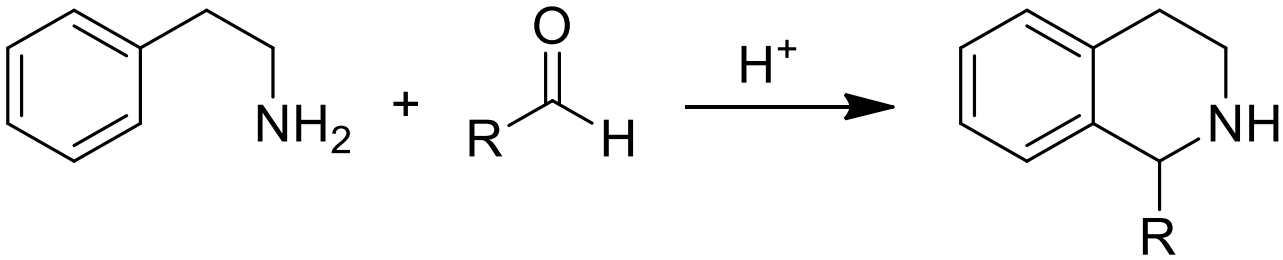
Monatsh. Chem. **1893**, *14*, 116. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 419

Reação de Pictet-Spengler

Amé Pictet
1857-1937

3,4-Dimetoxifenil aril amina leva a reação chamada síntese de **Pictet–Spengler** de tetrahidroisoquinolina. Normalmente as condições de reação são drásticas e requerem refluxo e ácidos fortes tais como: ácido clorídrico, ácido trifluoroacético e superácidos.

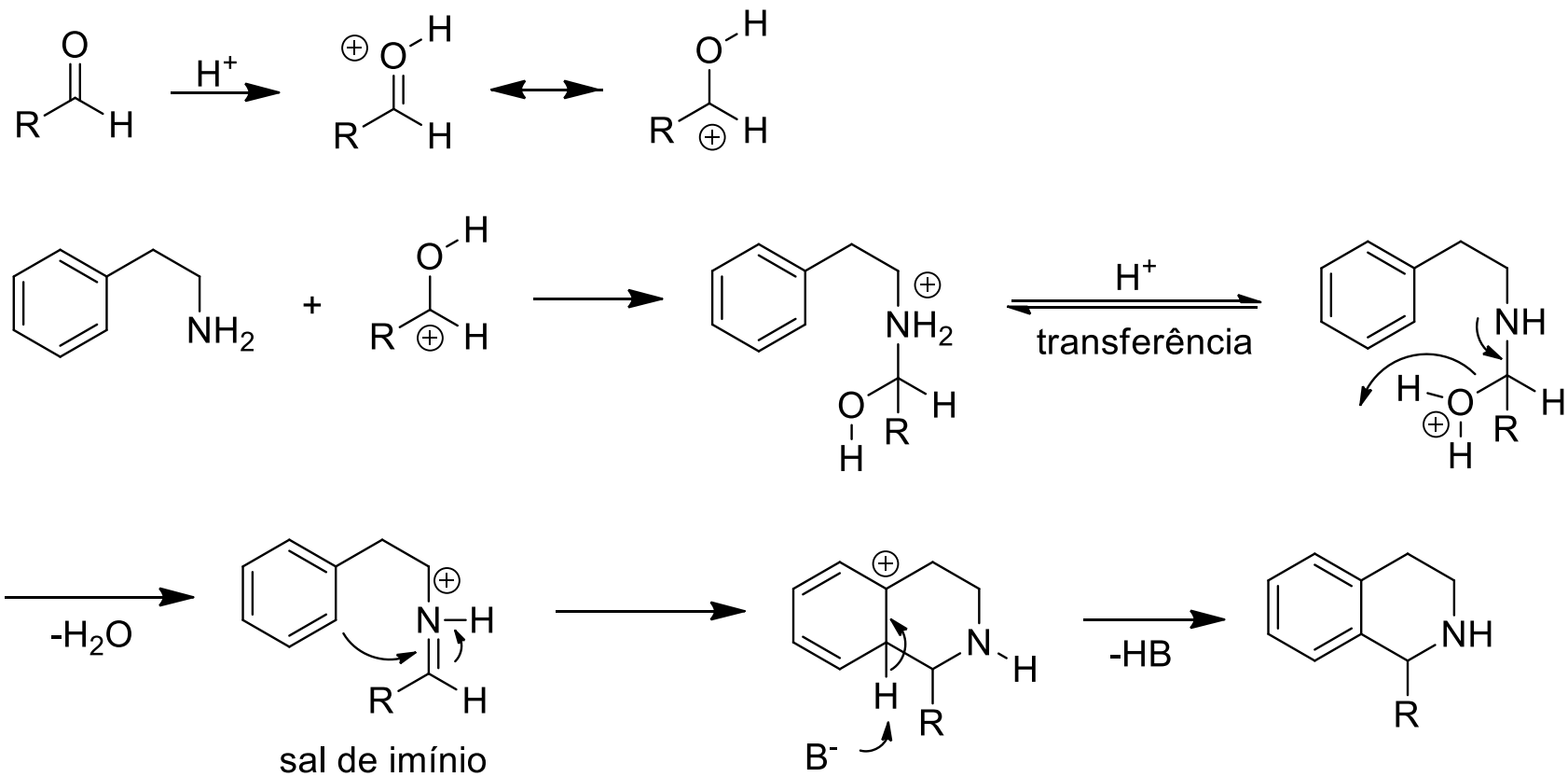
Reação



1.Yokoyama, Akihiro; Ohwada, Tomohiko; Shudo, Koichi *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 611-617.
2.Quevedo, R.; Baquero, E.; Rodriguez, M. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1774-1778.

Reação de Pictet-Spengler

Mecanismo

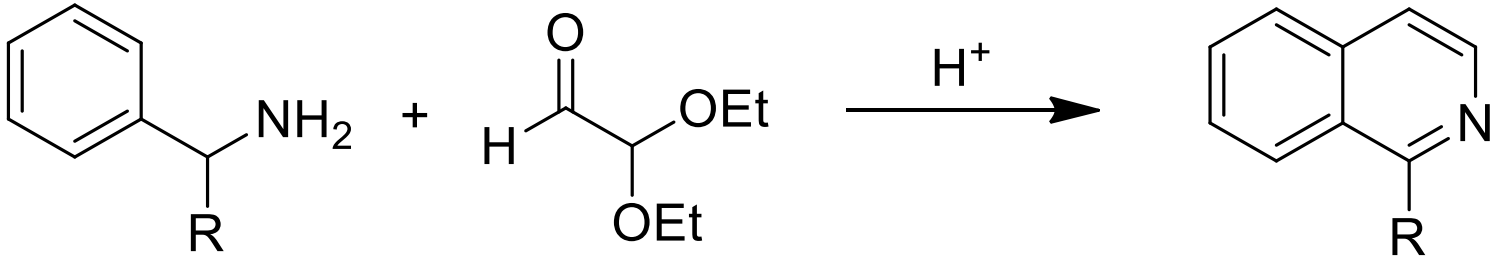


Uma β-ariletilamina é tratada com um aldeído na presença de ácido diluído, levando ao fechamento do anel via reação tipo Mannich. Esta ciclização é de caráter eletrofílico. Protonação do átomo de nitrogênio produz uma espécie iminio fracamente eletrofílica. Para que a ciclização seja eficiente, grupos fortemente ativantes são necessários no anel aromático.

Reação de Schlittler-Muller

A variante de **Schlittler-Muller** da reação de **Pomeranz-Fritsch** involve a reação de dietoxietanal com benzilamina para formar a imina. O intermediário é subsequentemente ciclizado para formar a isoquinolina substituída.

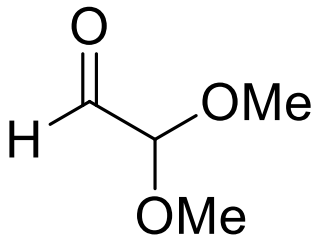
Reação



L. Dorfmann, A. Furlenmeyer, C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. MacPhillamy, J. M. Mueller, E. Schlittler, R. Schwyzer, and A. F. St. Andre, *Helv. Chim. Acta* VI **1954**, 59.

Reação de Schlittler-Muller

Síntese do 2,2-dimetoxiacetaldeído

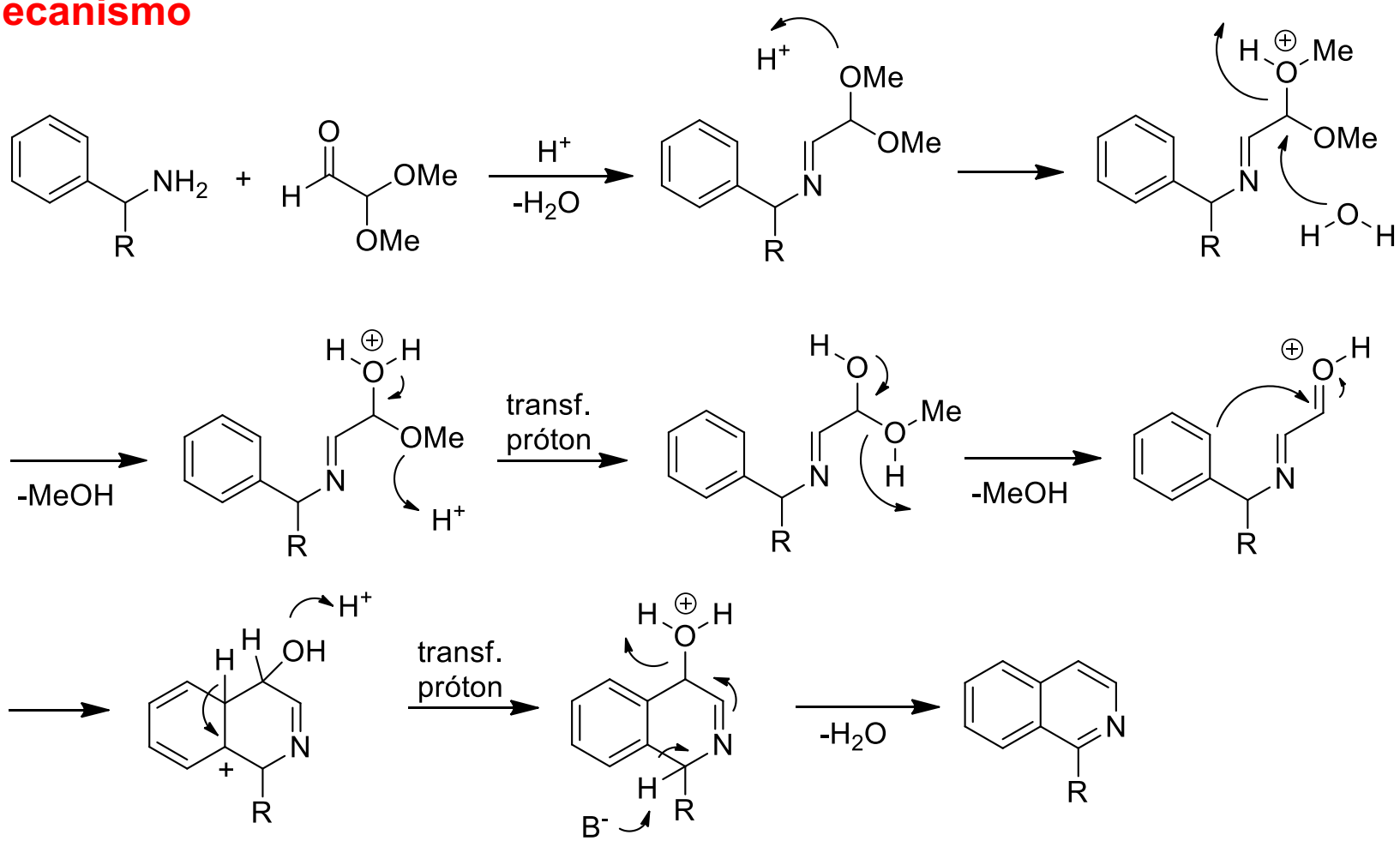


Reação

$$^{*}CH_2{=}CH{-}CH(OEt)_2 \xrightarrow{KMnO_4} CH_2(OH){-}CH(OH){-}CH(OEt)_2 \xrightarrow{Pb(OAc)_4} O{=}CH{-}CH(OEt)_2$$

Síntese de Schlittler-Muller

Mecanismo



H^+ = H_2SO_4
solvente: tolueno